

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»
Институт медицинского образования

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

Евсеев Михаил Евгеньевич

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЕГЕТАТИВНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ СТРЕССА И
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА В КЛИНИКЕ И В ЭКСПЕРИМЕНТЕ, И
ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЖЕНЩИН**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности

14.01.04 – внутренние болезни

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент,
Жмайлова Светлана Викторовна

Великий Новгород

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность проблемы.....	4
Цель исследования.....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость.....	8
Положения, выносимые на защиту.....	9
Степень достоверности и апробация работы.....	9
Личный вклад автора в проведенное исследование.....	10
Внедрение результатов работы.....	10
Структура и объем диссертации.....	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Роль стресса в этиологии и патогенезе артериальной гипертензии.....	12
1.2 Ремоделирование миокарда при АГ и при стрессе.....	16
1.3 Значение ВНС для реализации стресс–реакции у больных АГ и развития ремоделирования миокарда.....	25
1.4 Холодовая проба как способ клинического моделирования и изучения вегетативного сопровождения стресса.....	36
1.5 Роль РААС в ремоделировании миокарда.....	38
1.6 Фиброгенез в миокарде при стрессе и артериальной гипертензии.....	41
1.7 Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на ремоделирование миокарда, на изменения вегетативного тонуса пациентов при артериальной гипертензии и их эффективность в клинической практике.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
ГЛАВА 3. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВЕГЕТАТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СТРЕССА ДО НАЧАЛА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	63

ГЛАВА 4. СТРУКТУРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ..	71
4.1. Особенности ремоделирования миокарда левого и правого желудочков при моделировании острого адренергического стресса в эксперименте	71
4.2. Ремоделирование миокарда левого и правого желудочков сердца крыс линии Вистар под влиянием адреналина в хроническом эксперименте	79
4.3. Особенности экспрессии TGF- β 1 в желудочках сердца при моделировании острого адренергического стресса в эксперименте	84
4.4. Особенности экспрессии TGF- β 1 в желудочках сердца при моделировании хронического адренергического стресса в эксперименте	87
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АГ И ИЗМЕНЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПОКОЕ И ПРИ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ	91
5.1. Динамика ремоделирования миокарда у больных АГ на фоне трехмесячной терапии лизиноприлом.	91
5.2. Вегетативный тонус в состоянии покоя у больных АГ до начала лечения и через 3 месяца терапии лизиноприлом	94
5.3. Вегетативная реакция на холодовую пробу у больных АГ до начала лечения и через 3 месяца терапии лизиноприлом	96
5.4. Динамика ремоделирования сердца у больных АГ с изменением вегетативного фона в покое и вегетативной реакции на холодовую пробу через 3 месяца терапии лизиноприлом	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ:	106
Практические рекомендации	108
Перспективы дальнейшей разработки темы	109
Список используемых сокращений	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Доминирование сердечно-сосудистой патологии среди причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения как в Российской Федерации, так и в мире в целом, в настоящее время не вызывает сомнений (Российский статистический ежегодник, 2015; Херинг Д. с соавт., 2014; Kearney P. M. et al., 2005). В последние десятилетия краеугольным камнем кардиологии стало понятие сердечно-сосудистого континуума, представляющего собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода (Шляхто Е.В. с соавт., 2004; Хурс Е.М., 2011; V. Dzau, E. Braunwald, 1991). Основным пусковым фактором данных изменений признана артериальная гипертензия (АГ), называемая рядом авторов главной причиной кардиологической заболеваемости и смертности (Херинг Д. с соавт., 2014). Проблема лечения АГ по-прежнему высоко актуальна. Одним из перспективных направлений в поисках ее решения видится путь углубления фундаментальных знаний о патогенетических механизмах развития и прогрессирования АГ как теоретической базы для поиска новых, патофизиологически обоснованных способов терапии (Кобалава Ж.Д. с соавт., 2002, 2015).

И в настоящее время в литературе анализируются старые и приводятся новые данные по этиологии и патогенезу АГ. По-прежнему активно обсуждается и изучается стресс-обусловленная природа данного заболевания, впервые описанная еще Г.Ф. Лангом. Патогенетическим звеном, скрывающим в одну цепь стресс и АГ, видится индуцированное стрессом расстройство регуляции АД в организме человека. Чаще всего под этим подразумевается повышенная активность симпатoadреналовой системы (САС), вклад которой в развитие и прогрессирование этого заболевания разносторонне изучается более 40 лет (Мартынов А.И. с соавт., 2000; Провоторов В.М. с соавт., 2000; Шляхто Е.В. с соавт., 2003; Алиева А.М. с соавт., 2005; Назарова О.А. с соавт., 2005;

Вебер, В.Р. 2006; Голованова Е.Д. с соавт., 2008; Хромцова О.М., 2010; Херинг Д. с соавт., 2014; Кобалава Ж.Д. с соавт., 2015; Philipp, T. et al., 1978; Anderson, E.A., et al., 1989; Noll, G. et al., 1996; Piccirilo G. et al., 1996; Pikkujamsa, S.M. et al., 1998; La Rovere, M.T. et al., 2001; Da Silva Menezes A.J. et al., 2004; Hering, D. et al., 2011; Hering, D. et al., 2013). Более того, имеются работы, предполагающие, что степень повышения активности симпатoadреналовой системы тесно связана с терминальным поражением органов-мишеней, ассоциированным с АГ (Schalaich M.P. et al., 2003; Grassi G. et al., 2009; Go A.S. et al., 2013), и что активность САС является предиктором летальных сердечно-сосудистых исходов (Zoccali C. et al., 2002). Представляется интересным, что не только длительно существующая, «хроническая» активация САС способна потенцировать ремоделирование миокарда, но и даже остро возникшая вследствие, например, чрезмерного психоэмоционального потрясения, как при активно изучаемой в настоящее время стрессовой кардиомиопатии такоубо (Eshtehardi P. et al., 2008).

Стоит отметить, что в настоящее время стресс не рассматривается как адаптационная реакция, протекающая исключительно с активацией симпатического звена нервной системы. В зависимости от стрессора, и, видимо, индивидуальных конституциональных особенностей организма, возможны и другие варианты вегетативного сопровождения стресса, например, парасимпатическое, считающееся дезадаптивным (Вебер В.Р. с соавт., 2008; Нуржанова Т.М., 2011; Рубанова М.П. с соавт., 2011; Ligtenberg G et al., 1997; Kiviniemi T.O. et al., 2007; S. V. et al., 2014).

Поскольку АГ является стресс-обусловленным заболеванием, можно предположить, что различное вегетативное сопровождение стресса обуславливает вовлечение разных патогенетических механизмов развития, а в дальнейшем и клинического течения данной патологии. Вероятно, это накладывает свой отпечаток и на поражения органов-мишеней, в том числе, и на особенности ремоделирования сердца. В свою очередь не исключено, что различные варианты ремоделирования миокарда будут предполагать и различные подходы к фармакотерапии этих групп больных.

Недостаточно изучено, каким образом лекарственная терапия меняет

вегетативный тонус больных в покое и вегетативное сопровождение стресса, и какое это оказывает влияние на процессы ремоделирования сердца. Стоит отметить, что не только особенности работы ВНС могут влиять на развитие АГ, но и АГ может изменить деятельность ВНС. Высказывалась точка зрения, что дисфункция ВНС может рассматриваться как поражение органа-мишени при АГ (Хромцова О.М., 2010). Для практической кардиологии с точки зрения эффективности и безопасности проводимой гипотензивной терапии представляет интерес ответ на вопрос: всегда ли терапия общепринятыми препаратами даже при условии достижения целевого уровня АД приводит к положительным вегетативным сдвигам и регрессу ремоделирования миокарда?

В настоящее время изучение развивающихся при АГ структурных изменений миокарда и механизмов их развития в клинике представляет большие трудности. Поэтому необходимо проведение экспериментальных исследований для понимания сути процессов, происходящих в миокарде как при остром, так и при хроническом стрессе, и являющихся базовыми для развития его ремоделирования. В ряде работ (Целлариус Ю.Г. с соавт., 1972; Жмайлова С.В. с соавт, 2004; Вартамян А.М., 2006; Губская П.М. с соавт, 2006, 2012; Рубанова М.П. с соавт., 2008; Вебер В.Р. с соавт, 2009, 2013; Нуржанова Т.М. с соавт., 2011) показано, что при остром и хроническом стрессе развиваются выраженные и стойкие структурные изменения в миокарде крыс, заключающиеся в развитии фибротических процессов и нарушений микроциркуляции. В данной работе уделено особое внимание более детальному изучению особенностей развития фибротических процессов в миокарде с использованием иммуногистохимических методик для выявления участия в них профибротического трансформирующего фактора роста фибробластов (TGF- β 1), выделение которого стимулируется активацией симпато-адреналовой системы (Kawahara et al., 2002; Border W.A. et al., 1994; Takahashi N. et al., 1994; Long C.S., 1996). Углубленное изучение механизмов развития патологических процессов в миокарде необходимо для разработки индивидуализированной тактики медикаментозной терапии больных артериальной гипертензией с

учетом направленности и выраженности вегетативной реакции на стресс и структурно-функциональных изменений в миокарде.

Цель исследования

Оценка зависимости вариантов ремоделирования сердца от исходного вегетативного тонуса и характера вегетативного сопровождения холодного стресса у больных артериальной гипертензией женщин до лечения и на фоне длительной терапии лизиноприлом, а так же роли адренергического стресса в развитии фибротических процессов в эксперименте.

Задачи исследования

1. Оценить взаимосвязи исходного вегетативного тонуса, характера вегетативного сопровождения стресса и вариантов ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией женщин до лечения.

2. Провести экспериментальное изучение структурных изменений в миокарде крыс линии Вистар и оценить экспрессию трансформирующего фактора роста фибробластов TGF- β 1 при моделировании острого и хронического адренергического стресса в эксперименте.

3. Сопоставить динамику ремоделирования миокарда и изменения вегетативных показателей в покое и при холодном стрессе у больных артериальной гипертензией женщин на фоне длительной терапии лизиноприлом.

4. Оценить эффективность терапии лизиноприлом у больных артериальной гипертензией с учетом динамики вегетативных показателей и ремоделирования миокарда.

Научная новизна

1. Впервые изучена зависимость вариантов ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией от вегетативной реакции на стресс.

2. Впервые изучено влияние длительной антигипертензивной терапии ингибитором АПФ лизиноприлом на структурно-функциональное

ремоделирование миокарда, вегетативный тонус и тип вегетативного сопровождения стресса у больных АГ.

3. Впервые в эксперименте с использованием иммуногистохимических методик исследованы особенности экспрессии трансформирующего фактора роста фибробластов TGF- β 1 в левом и правом желудочках сердца при остром и хроническом адренергическом стрессе, и проведен их сравнительный анализ.

Теоретическая и практическая значимость

1. Были выявлены взаимосвязи вариантов ремоделирования сердца, направленности вегетативной реакции на стресс и исходного вегетативного тонуса, что иллюстрирует гетерогенность пула больных с АГ, и следовательно, необходимость дифференцированного подхода к их клиническому ведению.

2. Было показано, что нормализация артериального давления на фоне терапии лизиноприлом не может у всех больных считаться единственным маркером клинической эффективности из-за часто выявляемого неблагоприятного вегетотропного воздействия данного лекарственного препарата и продолжающегося ремоделирования миокарда на фоне достижения целевого уровня АД. Наблюдение за динамикой вегетативного статуса пациента и вегетативной реакции на холодовой стресс может стать ценным инструментом в клинической кардиологии для индивидуализированного подбора оптимальной гипотензивной терапии.

3. Результаты экспериментального исследования проиллюстрировали инициацию острым и хроническим адренергическим стрессом фибротических процессов в миокарде обоих желудочков сердца, приводящих к ремоделированию миокарда, и стойкий характер данных структурных изменений, что может объяснить патогенез ряда заболеваний и патологических состояний. Кроме того, участие в данном процессе TGF- β 1 свидетельствует о том, что эндотелиально-мезенхимальная трансформация является одним из путей ремоделирования миокарда при стрессе, что дополняет существующие в настоящее время представления о стрессе и ремоделировании миокарда и в

перспективе может быть использовано для совершенствования кардиопротективной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Варианты ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией женщин с исходной симпатикотонией в состоянии покоя связаны с особенностями вегетативного сопровождения стресса.

2. Как однократное, так и длительное введение адреналина инициируют развитие стойких фибротических изменений в миокарде обоих желудочков. При остром адренергическом стрессе происходит стойкое угнетение экспрессии клетками TGF- β 1 в обоих желудочках сердца, а при хроническом экспрессия клетками TGF- β 1 в левом желудочке значительно увеличивается по сравнению с правым, и также возрастает роль эндотелиоцитов в выработке данного фактора в обоих желудочках.

3. На фоне терапии лизиноприлом, не смотря на достижение целевого уровня артериального давления, почти у четверти больных артериальной гипертензией женщин отмечается ухудшение вегетативной регуляции в покое и при холодовом стрессе, а также прогрессирование ремоделирования миокарда левого желудочка.

4. На фоне терапии лизиноприлом, наряду с достижением целевых уровней артериального давления, рекомендована комплексная оценка изменения варианта ремоделирования миокарда и динамики вегетативных показателей как в покое, так и при холодовом стрессе.

Степень достоверности и апробация работы

Анализ результатов исследования основан на обследовании репрезентативной выборки пациентов, а также на использовании в работе современных параметрических и непараметрических методов статистики, что позволяет сделать вывод о высокой степени достоверности полученных выводов.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании научно-плановой экспертной комиссии кафедры внутренних болезней ИМО НовГУ

имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, 22 марта 2016г.). Результаты исследования были представлены на VII Национальном конгрессе терапевтов(2012), Российском Национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки — к практике» (Москва, 2013), Восьмом Национальном конгрессе терапевтов (2013), Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург, 2014), научно-практических конференциях молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Великий Новгород, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 гг.), международных конференциях Science for health (Москва, 2012, 2013, 2015, 2016 гг.). По материалам диссертации опубликовано 24 научных работы, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах (ВАК РФ).

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автором лично обследовано 77 больных артериальной гипертензией II степени, всем больным выполнено эхокардиографическое исследование с определением ИММЛЖ, ОТС и ДФЛЖ, вариационная кардиоинтервалометрия, проведено клиническое обследование и наблюдение за пациентами на фоне проведенной терапии. Также автором выполнено экспериментальное исследование на крысах с целью моделирования острого и хронического стресса с преобладанием адренергических влияний. Кроме того, автором лично проведен обширный анализ литературных данных с привлечением большого количества отечественных и зарубежных источников по исследуемой проблеме. Статистическая обработка полученных результатов и их интерпретация, а также публикация результатов исследования в научных изданиях и написание диссертации проведены лично автором.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры внутренних болезней, кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Института медицинского образования

Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, медицинского колледжа многопрофильного колледжа Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, в работу поликлиник №3 и №4, клиники №2 ГОБУЗ «Центральная городская клиническая больница» Великого Новгорода.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 137 листах машинописи, состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, описание результатов исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 236 источников, в том числе 114 отечественных и 122 – иностранных авторов. Работа иллюстрирована 4 таблицами и 33 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль стресса в этиологии и патогенезе артериальной гипертензии

Развитие наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит прогрессирование атеросклероза с дальнейшим возникновением его осложнений, в последние 15 лет рассматривается с позиций «сердечно-сосудистого континуума». Эта концепция, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г., на сегодня не только стала общепризнанной, но, по сути, представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших ССЗ. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Позднее был предложен «гипертонический каскад» сердечно-сосудистого континуума, в котором центральную роль играет собственно артериальная гипертензия (АГ) и гипертоническое ремоделирование сердца, приводящее в финале к развитию необратимых терминальных изменений, минуя сразу несколько этапов классического континуума (Беленков Ю.Н., 2002; Белов Ю.В., 2003; Шляхто Е.В. с соавт., 2004; Подзолков В.И и соавт., 2008; Хурс Е.М., 2010; Суджаева О.А., 2015).

Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органных повреждений, запускаемых взаимодействием генов, факторов риска пациента и воздействия окружающей среды.

Не вызывает сомнений, что мультифакторная природа АГ обусловлена генетическим полиморфизмом ренин-ангиотензин-альдостероновой, гомоцистеиновой и кинин-брадикининовой систем. Однако, до сих пор не удалось обнаружить гены эссенциальной АГ с ярко выраженным и значительным гипертензивным эффектом (Шевченко О.В., 2011; Loscatzo J., 1996; Kupari M., et al., 1998; Morita H. et al., 1999; Lifton R.P. et al., 2001; Jin J.J. et al., 2003; Naber C.K. et al., 2004). Следовательно, доминирующая роль в развитии АГ принадлежит все-таки воздействиям факторов окружающей среды.

Известно, что артериальная гипертензия – это реакция дезадаптации, первоначально связанная со стрессом (Боголепов Н.К., 1936; Комаров Ф.И. с соавт., 1997; Дробижев М.Ю. с соавт., 2000; Довженко Т.В. с соавт., 2001; Григориади Н.Е. с соавт., 2002; Шабалин А.В. с соавт., 2003; Кобалава Ж.Д. с соавт., 2009; Хурс Е.М., 2011 Zoccali C. et al., 2002; Hering, D. et al., 2011; Hering, D. et al., 2013; Go A.S. et al., 2013; Hering, D. et al., 2014), что позволяет называть ее «стресс-обусловленным заболеванием». При этом одной из причин нарушения регуляции АД является длительное и чрезмерное психоэмоциональное напряжение, возникающее в условиях стрессовой ситуации (Кручинина Н.А. с соавт., 1994; Винокур В.А. с соавт., 2002; Остроумова О.Д. с соавт., 2002; Баранова Е.И., 2007; Погосова Г.В., 2007; Погосова Н.В., 2007; Чазов Е.И. с соавт., 2007; Boone, J.L., 1991; Kaweska-Jaszcz K., 1991; Peres Olea J., 1992; Amigo I. et al., 1993; Camprese V.M., 1994; Cheng Y. et al., 2000; Van der Kooy K. et al., 2007; Fink G., 2010).

Психоэмоциональный стресс является защитно-приспособительной реакцией, мобилизующей организм на преодоление разнообразных, нарушающих жизнедеятельность препятствий, при возникновении многих конфликтных ситуаций, в которых субъект ограничен в возможностях удовлетворения своих основных жизненно важных биологических и социальных потребностей (Судаков К.В., 1997; Гафаров с соавт., 2013; Sherwood A. et al., 1995). Результаты исследований, проведенных в ряде стран, свидетельствуют, что население воспринимает стресс как основной фактор,

способствующий возникновению заболеваний (Шулутко Б.И., 1994; Гафаров с соавт., 2013; Mann S. J., 1994). Известно, что повышение активности вегетативных нервных центров взаимосвязано с гиперреактивностью сердечно-сосудистой системы. Этот процесс коррелирует с развитием начальных стадий атеросклероза (Krantz D.S. et al., 1987) .

Патогенетическим звеном, сковывающим в одну цепь стресс и АГ, видится индуцированное стрессом расстройство регуляции АД в организме человека. Чаще всего под этим подразумевается повышенная активность симпатoadреналовой системы, вклад которой в развитие и прогрессирование этого заболевания разносторонне изучается более 40 лет (Мартынов А.И. с соавт., 2000; Провоторов В.М. с соавт., 2000; Шляхто Е.В. с соавт., 2003; Алиева А.М. с соавт., 2005; Назарова О.А. с соавт., 2005; Вебер, В.Р. 2006; Голованова Е.Д. с соавт., 2008; Хромцова О.М., 2010; Конради А.О., 2012; Philipp, T. et al., 1978; Anderson, E.A., et al., 1989; Noll, G. et al., 1996; Piccirilo G. et al., 1996; Pikkujamsa, S.M. et al., 1998; La Rovere, M.T. et al., 2001; Da Silva Menezes A.J. et al., 2004; Hering, D. et al., 2011; Hering, D. et al., 2013; Hering, D. et al., 2014).

Существует много вариантов течения стресс-реакции. Классифицируя их по длительности, стоит выделить длительно существующий хронический (например, психоэмоциональный и профессиональный) и однократный острый стресс (например, при стресс-индуцированной кардиомиопатии, более известной в мировой литературе как кардиомиопатия такоцубо, представляющей собой транзиторную дисфункцию левого желудочка, имитирующую острый коронарный синдром (Лиманкина И.Н., 2009; Гиляров М.Ю. с соавт., 2008; Сенаторова А.С. с соавт., 2010; Gong H. et al., 2002). По физиологическим механизмам стресс-реализации стоит выделить реакции адаптации, протекающие с преимущественной активацией одного из звеньев вегетативной нервной системы (симпатического или парасимпатического) или же с одновременной активацией обоих отделов без выраженного преобладания какого-либо из них (Вебер В.Р. с соавт., 2008; Нуржанова Т.М., 2011; Рубанова

М.П. с соавт., 2011). При этом, какой именно вид вегетативного сопровождения стресса является прогностически более неблагоприятным в плане запуска гипертонического каскада сердечно-сосудистого континуума, и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, остается неясным, и, без сомнения, достойным изучения.

Однако, стоит отметить еще одну патогенетическую связь стресс-реакции и АГ – способность стресса индуцировать ряд патологических изменений в органах-мишенях, прежде всего, в миокарде. Изменяя активность ВНС, стресс активирует механизмы, управляющие ремоделированием миокарда – симпатoadреналовую систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) (Кушаковский М.С., 1996; Беленков Ю.Н. с соавт., 2002; Шляхто Е.В., 2003; Шляхто Е.В. с соавт., 2004; Конради А.О., 2012; Simpson P. J. et al., 1983; Muiesan M.L. et al., 1995; Mancia G. et al., 2000). Ремоделирование миокарда считается одним из важнейших поражений органов-мишеней при АГ, во многом определяющем прогноз течения данного заболевания (Конради А.О. с соавт., 2000, 2005; Павлова О. С. С соавт., 2002; Е.В. Шляхто, 2003; А.С. Рязанов с соавт., 2003; Кобалава Ж. Д. с соавт., 2004, 2006; Остроумова О.Д. с соавт., 2011; Гургенян С.В. с соавт., 2013; E. Agabiti-Rosei, 1993; Krumholz H. M. et al., 1995; Verdecchia P. et al., 1995; Koren M. et al., 2001; Pierdomenico S. D. et al., 2005, 2011). Следовательно, изучение течения стресс-реакции, воздействия стресса на ВНС и ремоделирование миокарда перспективно не только с научной, но и с практической точки зрения. В настоящее время известны различные варианты ремоделирования миокарда, и существуют разные мнения о прогностическом значении каждого из них (Конради А.О. с соавт., 2000, 2005; Е.В. Шляхто, 2003; А.С. Рязанов с соавт., 2003; Кобалава Ж. Д. с соавт., 2004, 2006; Павлова О. С. С соавт., 2002; Подзолков В.И с соавт., 2008; Остроумова О.Д. с соавт., 2011; Гургенян С.В. с соавт., 2013; Koren M. et al., 1991, 2001; Weber K. T. et al., 1991; Ganau A., 1992; E. Agabiti-Rosei, 1993; Krumholz H. M. et al., 1995; Verdecchia P. et al., 1995; Kohara K. et al., 1999; Pierdomenico S. D. et al., 2005, 2011). Данные клинических

исследований о ремоделировании миокарда дополняют данные морфологических исследований ремоделирования сердца при АГ и стрессе.

1.2 Ремоделирование миокарда при АГ и при стрессе.

Ремоделирование сердца представляет собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции и включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение геометрической характеристики желудочков.

Природа ремоделирования при эссенциальной АГ неоднородна; с одной стороны - это ответ на повреждающую перегрузку, с другой стороны, доказано, что ремоделирование - процесс, связанный с первичным и нейрогуморально опосредованным нарушением клеточного ионного транспорта. Среди гуморальных нарушений, участвующих в процессах ремоделирования, главная роль отводится патологической активации ренин-ангиотензиновой системы, симпатoadреналовой системы и гиперинсулинемии (Кушаковский М.С., 1996; Беленков Ю.Н. с соавт., 2002; Шляхто Е.В., 2003; Шляхто Е.В. с соавт., 2004; Конради А.О., 2012; Simpson P. J. et al., 1983; Muiesan M.L. et al., 1995; Mancina G. et al., 2000).

Морфологические изменения при АГ характеризуются постепенным изменением геометрии и массы миокарда. В процесс сердечного ремоделирования вовлекаются все виды клеток, присутствующие в миокарде: миоциты, интерстициальные клетки, сосудистый эндотелий и иммунные клетки. На ранних этапах патологической ГЛЖ увеличивается диаметр кардиомиоцитов, число миофибрилл и митохондрий и размеры ядер. В более поздних стадиях гипертрофии отмечают также некоторые изменения клеточной организации и формы кардиомиоцитов. Последняя фаза гипертрофии характеризуется утратой сократительных элементов и параллельного расположения саркомеров в кардиомиоцитах. Другой важный морфологический признак гипертонического сердца - увеличение содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Такие факторы, как ангиотензин II, эндотелин-1 и альдостерон, обладают эффектом пролиферации фибробластов. Происходит также ремоделирование коронарных резистивных сосудов с

последующим развитием периваскулярного фиброза в интрамуральных коронарных артериях и артериолах вместе с утолщением их срединного слоя. Помимо контрактильных нарушений в кардиомиоцитах, интерстициального и периваскулярного фиброзов, гибель кардиомиоцитов (апоптоз) теперь рассматривают как один из возможных определяющих факторов, способствующих переходу от компенсированной стадии ГЛЖ к декомпенсированной. Непропорциональный рост миокардиальных и соединительнотканых структур способствует нарушению сначала диастолической, а затем и систолической функции левого желудочка и развитию застойной сердечной недостаточности. Миокардиальный фиброз приводит к уменьшению коронарного резерва, что у больных АГ может наблюдаться и при интактных коронарных артериях. Нарушение миокардиальной перфузии происходит вследствие увеличения коронарного сосудистого сопротивления, уменьшения количества капилляров на грамм мышечной ткани, структурных изменений коронарных артерий, эндотелиальной дисфункции. Уменьшение коронарного резерва при ГЛЖ повышает чувствительность сердца к ишемии, когда увеличивается потребность миокарда в кислороде или снижается перфузионное давление. Наличием миокардиальной ишемии при гипертоническом сердце можно объяснить учащение случаев желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий, инфарктов миокарда и внезапной коронарной смерти у больных АГ (Павлова О. С. с соавт., 2002; Шляхто Е.В., 2003; А.С. Рязанов с соавт., 2003; Остроумова О.Д. с соавт., 2011; Agabiti-Rosei E. et al., 1993).

Тяжесть клинических проявлений и прогноз больных с артериальной гипертензией определяются не только степенью повышения артериального давления, но и в значительной мере поражением органов-мишеней, в том числе наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Распространенность ГЛЖ в популяции достигает 13,3 на 1 тыс. человек (NHANES II; Остроумова О.Д. с соавт., 2011).

В настоящее время ГЛЖ рассматривают как независимый предиктор ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (Конради, А.О., 2003; Остроумова О.Д. с соавт, 2011; Levy D. et al., 1990; Verdecchia P. et al., 1998; Vakili B. et al., 2001; Cuspidi C. et al., 2009; Mureddu G.F. et al., 2009; Preis S.R., 2009; Tsioufis C. et al., 2009; Lieb W. et al., 2009; Larstorp A.C.K. et al., 2012). У пациентов с АГ и имеющих ГЛЖ риск развития сердечно-сосудистых событий достоверно выше по сравнению с больными АГ без ГЛЖ. Частота сердечно-сосудистых событий, включая фатальные, среди больных с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥ 125 г/м² почти в 2,5 раза превышает таковую у лиц с нормальной величиной этого показателя (Vakili B. et al., 2001). Установлено, что увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 100 г ассоциируется с возрастанием риска смертности от различных причин более чем в 2 раза (Levy D. et al., 1990; Tsioufis C. et al., 2009).

Развитие ГЛЖ связано с различными генетическими, демографическими, клиническими и биохимическими факторами. Демографические факторы и образ жизни, ассоциированные с развитием ГЛЖ, включают возраст, пол, физическую активность, расу, ожирение, чувствительность к соли, количество потребляемого алкоголя. Известно, что в возрасте до 55 лет ГЛЖ несколько чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин, однако в дальнейшем ее частота у лиц разного пола примерно одинакова. Число больных с ГЛЖ увеличивается с возрастом. Важное значение для развития ГЛЖ имеет тяжесть клинического течения АГ, среди пациентов с АГ 3-й степени ГЛЖ встречается в 2 раза чаще, чем при АГ 1-й степени. Кроме степени повышения АД, важную роль в развитии ГЛЖ играет избыточный утренний подъем АД. Значительное повышение АД в утренние часы ассоциировано с развитием ГЛЖ как у леченых, так и у нелеченых больных АГ. Развитию ГЛЖ также способствуют гемодинамические факторы: нагрузка давлением и объемом, изменение структуры артерий, нарушения реологических свойств крови (Остроумова О.Д. с соавт, 2011). Стоит отметить, что не у всех пациентов с АГ развивается ГЛЖ.

Частоты выявления ГЛЖ у больных АГ отличаются по данным различных исследований, хотя, как правило, входят в интервал 45-65%. Например, в одной из наиболее ранних работ А. Ganau и R. Devereux (1992), изучавших распространенность ГЛЖ, при обследовании 165 нелеченых больных, сравнимых по тяжести и длительности гипертонии, ГЛЖ была выявлена только у 48%. Мухаметзяновой Н.А. с соавт. (2005) были обследованы 235 больных АГ (141 мужчина и 94 женщины). ГЛЖ была выявлена у 60,6% пациентов. А по данным Прокофьевой Е.Б.(2011), из 101 женщины с АГ, ГЛЖ была выявлена у 56% женщин с сохраненной репродуктивной функцией, и у 59% в ранней постменопаузе.

Наиболее распространенной классификацией типов ремоделирования левого желудочка при АГ является классификация А. Ganau (1992), которая основана на определении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) этого желудочка. В зависимости от уровня ИММЛЖ и ОТС выделяют четыре различных типа геометрической адаптации левого желудочка к гипертонии:

- 1) концентрическая гипертрофия левого желудочка (увеличение ИММЛЖ и ОТС);
- 2) эксцентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС);
- 3) концентрическое ремоделирование (увеличение ОТС при нормальном ИММЛЖ);
- 4) нормальная геометрия левого желудочка.

Во многих, как ставших классическими, так и проведенных относительно недавно, научных работах показано влияние типа ремоделирования левого желудочка на тяжесть течения и прогноз артериальной гипертонии. Так, данные ряда исследований говорят о том, что наивысшие показатели риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности наблюдаются при наличии у больных концентрической гипертрофии левого желудочка – риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет составляет до 30% (Конради А.О. с соавт., 2000, 2005; Кобалава Ж. Д. с соавт., 2004, 2006;

Гургенян С.В. с соавт., 2013; Krumholz H. M. et al., 1995; Koren M. et al., 2001). Похожие результаты были получены и J. Ghali et al. в 1991 в ходе десятилетнего динамического наблюдения за пациентами с ГЛЖ – КГЛЖ сопровождалась более высоким риском смерти, чем ЭГЛЖ, хотя, относительная толщина стенок влияла на прогноз меньше, чем ИММЛЖ. M.J. Koren et al. (1991) так же считают, что концентрический тип ГЛЖ связан с худшим прогнозом в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Кроме того, этими же авторами было доказано, что тип ремоделирования левого желудочка имеет большую ценность, чем степень повышения артериального давления и уровня холестерина в крови (Koren M.J. et al., 1991). Существуют исследования, показавшие, что даже при отсутствии гипертрофии левого желудочка, концентрическое его ремоделирование значительно ухудшает прогноз у больных с артериальной гипертензией (Verdecchia P. et al., 1995; Pierdomenico S. D. et al., 2005, 2011).

M.R.Tullio и соавт. (2003) утверждают, что при наличии концентрической гипертрофии левого желудочка имеет место наибольший риск ишемического инсульта. Кроме того показано, что этот тип ремоделирования левого желудочка ассоциируется с доклиническим (бессимптомным) хроническим поражением головного мозга (Kohara K. et al., 1999).

В другой работе было продемонстрировано, что концентрическая геометрия левого желудочка у женщин, которые имеют артериальную гипертензию, является предиктором высокого риска развития материнских и (или) эмбриональных осложнений во время беременности (Novelli G. P. et al., 2003).

В то же время А.В. Барсуков с соавт. (2012) в результате проведенного ретроспективного пятилетнего исследования не выявили различий в смертности пожилых больных с КГЛЖ и ЭГЛЖ, хотя и подтвердили более высокую смертность пациентов с ГЛЖ по сравнению с пациентами без нее.

Продемонстрировано, что уменьшение признаков нарушений геометрии левого желудочка при проведении антигипертензивной терапии

сопровождается достоверным уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности (Подзолков В.И с соавт., 2008; Muiesan M.L. et al., 1995, 2004; Milani R. V. et al., 2006; Okin P. et al., 2006; Brandt M.C. et. al., 2012; Larstorp A.C.K. et al., 2012).

Помимо анатомических особенностей, функциональные изменения миокарда, в частности нарушение диастолической функции левого желудочка, также являются отражением процесса ремоделирования. (Терещенко С.Н. с соавт., 2000; Бражник В.А. с соавт., 2003; Кузнецова В.В. с соавт., 2007; Драпкина О.М. с соавт, 2014; Wachtell K. et al., 2000). ГЛЖ в настоящее время рассматривается как одна из важнейших причин нарушений расслабления левого желудочка, т.е., диастолической дисфункции. Однако, диастолическая дисфункция зачастую регистрируются и при нормальной массе миокарда и/или нормальной его геометрии (Жаринов О.И. с соавт., 1999; Бражник В.А. с соавт., 2003; Мухаметзянова Н.А. с соавт., 2005; Вебер В.Р. с соавт., 2013; Рубанова М.П. с соав., 2010, 2012; Жмайлова С.В. с соавт., 2011). Значительную роль в возникновении нарушений диастолического наполнения левого желудочка у больных с артериальной гипертензией играет развитие фиброза миокарда, формирования которого связывают с действием на сердце повышенного уровня ангиотензина II и альдостерона (Драпкина О.М. с соавт, 2014; Weber K. T. et al., 1991). Таким образом, ДДЛЖ можно рассматривать как ранний маркер ремоделирования миокарда. Также показано, что диастолическая дисфункция левого желудочка является предиктором сердечно-сосудистых осложнений, независимо от наличия гипертрофии миокарда (Schillaci G. et al., 2002). Наихудший прогноз наблюдается при наличии рестриктивного типа дисфункции левого желудочка (Poulsen S. H. et al., 2001). Исследования М. Lin и соавт. (1995) при сравнительной оценке структуры и функции левого желудочка у пациентов с АГ продемонстрировали значительное снижение диастолической функции левого желудочка, особенно в группе больных АГ с концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Систолическая дисфункция отмечалась только при эксцентрической ГЛЖ (Павлова, О. С. с соавт., 2002).

Ю.Н.Сиренко и соавт. (2001) показали, что для больных с концентрической гипертрофией левого желудочка характерны наиболее выраженные нарушения его диастолической функции, а G.Simone и соавт. (2004) считают, что наличие диастолической дисфункции больше коррелирует с наличием концентрических типов ремоделирования у больных, чем с наличием гипертрофии левого желудочка. О.И.Жаринов и соавт. (1999) утверждают, что независимо от типа гипертрофии левого желудочка при увеличении индекса массы его миокарда свыше 242 г/м^2 возникает рестриктивный тип митрального потока.

Кроме структурного и функционального ремоделирования ЛЖ в настоящее время изучается изменение систолической и диастолической функции правого желудочка при АГ, что связывают с межжелудочковым взаимодействием в результате наличия общей перегородки, перикарда и кровоснабжения. Кроме того, на миокард обоих желудочков сердца действуют одинаковые нейро-гуморальные факторы, которые, как известно, играют значительную роль в структурно-функциональной перестройке сердечно-сосудистой системы. При артериальной гипертензии нарушения диастолической функции правого желудочка коррелируют с диастолической дисфункцией левого желудочка и массой его миокарда (Жаринов О.И. с соавт., 1999; Qirko S. et al., 1992; Spring A. et al., 1997; Henein M. Y. et al., 1998). В другом исследовании показано, что гипертрофия левого желудочка способствует дилатации и гипертрофии правого желудочка со снижением его сократительности, которые наиболее выражены при концентрической гипертрофии левого желудочка (Поливода С. Н. с соавт., 2002). По данным О.И.Жаринова и соавт. (1999), дилатация правого желудочка у больных с артериальной гипертензией наблюдается лишь при наличии эксцентрической гипертрофии левого желудочка. Эти же авторы обнаружили, что параметры диастолического наполнения правого желудочка не зависят от наличия легочной гипертензии и коррелируют со степенью диастолической дисфункции левого желудочка. Впрочем переход к рестриктивному типу наполнения правого желудочка возникал позже, чем подобные изменения диастолы левого желудочка. Вебер В.Р. с соавт. (2008, 2009), Жмайлова С. В. с

соавт. (2008, 2009, 2010), Рубанова М.П. с соавт.(2009, 2010) в своих клинико-экспериментальных работах представили доказательства асинхронного развития диастолической дисфункции (ДД) правых и левых отделов сердца. Показано, что у 23,5% больных диастолическая дисфункция начиналась с ПЖ, тогда как с ДДЛЖ - у 14,7% пациентов, а ДД обоих желудочков – в 26,5% случаев.

Прижизненная оценка структурно-функционального состояния миокарда у человека в клинических условиях чрезвычайно сложна. В основном, в клинике о ремоделировании миокарда судят по косвенным данным. Однако, это не дает четкого представления о клеточных и молекулярных механизмах течения патологических процессов, знание которых необходимо для разработки кардиопротективной тактики. Поэтому многие вопросы, касающиеся изменений сердца при различных патологических состояниях, в том числе, при стрессе и АГ, были изучены и доказаны в экспериментах на животных. Прямого сопоставления экспериментальных данных с клиникой провести, конечно, нельзя, но именно экспериментальные исследования позволяют изучить структурное ремоделирование сердца.

Во многих работах для изучения изменений механических (а позднее - и электрических) свойств миокарда при гипертрофии и стрессе, использовали сердце крысы (Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л. с соавт., 1986; Meesen H., 1968; Page E. C. et.al., 1973; Wendt–Gallitelli M.F., Jacob R., 1977; Rossi M.A., 1998; Вебер В.Р. с соавт., 2008, 2009, 2010; Жмайлова, С.В. с соавт., 2008, 2009, 2010; Губская, П.М., 2009, 2010; Рубанова, М.П. с соавт., 2008, 2009, 2010; Нуржанова, Т.М., 2011).

Вопрос морфологических изменений при стрессе активно изучается. Было показано повреждающее действие катехоламинов на кардиомиоциты, приводящее к их некрозу, к нарушению микроциркуляции, а так же к развитию фибротических процессов в миокарде. Например, имеются данные, что обмен коллагена регулируется центральной, парасимпатической нервными системами, гормонами (Поливанова Т.В., Манчук В.Т., 2007; Miltyk W., Rama E. et al., 1998;

Lenhardt R., Hopf H.W. et al., 2000; Ireland D.C., Bord S., et al., 2004). К настоящему времени опубликованы ряд работ, описывающих структурные особенности повреждения миокарда в зависимости от различных видов стресса и разных его сроков (Вебер В.Р. с соавт., 2008, 2009, 2010; Жмайлова, С.В. с соавт., 2008, 2009, 2010; Губская, П.М., 2009, 2010; Рубанова, М.П. с соавт., 2008, 2009, 2010; Нуржанова, Т.М., 2011). В них изучены морфологические изменения в сердечной мышце при остром и хроническом стрессе с преобладанием адренергических и холинергических влияний, показаны морфологические изменения, доказана асимметричность и асинхронность развития данных изменений в ЛЖ и ПЖ (как правило, более выраженные и ранние изменения наблюдались в ПЖ). В ряде более ранних экспериментальных работ (Фролов В.А., Пауков В.С. с соавт., 1971; Казанская Т.А., Фролов В.А., 1995; Фролов В.А., Дроздова Г.А., 1984, 2004) так же изучались процессы ремоделирования ПЖ при гипертензии и при стрессе. Так В.А. Фролов, В.С. Пауков и Т.А. Казанская (1971, 1984, 1995, 2004) в своих работах показали, что ультраструктуры правого желудочка, по сравнению с левым, находятся в состоянии повышенной функциональной активности, что дает им возможность более существенно и быстро реагировать на перегрузку миокарда. Также ими было показано, что в период формирования "гипертонического сердца" развивалась выраженная гипертрофия обоих желудочков, причем темпы развития гипертрофии правого желудочка в начале процесса опережали темпы гипертрофии левого желудочка, что позволило авторам высказать предположение о ведущей роли ПЖ в регуляции деятельности сердца в норме и при патологии.

Не смотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, многие вопросы о механизмах ремоделирования миокарда при стрессе по-прежнему требуют изучения. Прежде всего, неясно, что именно предопределяет тип ремоделирования миокарда у каждого конкретного пациента. Клиническая и теоретическая значимость ответа на данный вопрос состоит в приобретении возможности достоверно прогнозировать вариант

ремоделирования миокарда, и, как следствие, возможности улучшения течения заболевания и прогноза пациентов. Как известно, на ремоделирование миокарда влияют, прежде всего, две ведущих системы регуляции кровообращения в норме и патологии – вегетативная нервная система (ВНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (Кушаковский М.С., 1996; Беленков Ю.Н. с соавт., 2002; Шляхто Е.В., 2003; Шляхто Е.В. с соавт., 2004; Конради А.О., 2012; Simpson P. J. et al., 1983; Muiesan M.L. et al., 1995; Mancina G. et al., 2000; Hering D. et al., 2014). Не исключена возможность того, что индивидуальные особенности активности данных систем и приводят к развитию различных вариантов ремоделирования миокарда у пациентов.

1.3 Значение ВНС для реализации стресс–реакции у больных АГ и развития ремоделирования миокарда

Роль ВНС в патогенезе эссенциальной АГ в настоящее время вызывает огромный интерес и является важной областью изучения данного заболевания (Григориади Н.Е. с соавт., 2002; Алиева А.М. с соавт., 2005; Киселев А.Р. с соавт., 2008; Хромцова О.М., 2010; Guzzetti, S. et al., 1988; Julius S., 1991; Chakko S. et al., 1993; Langevitz, W. et al., 1994; Radaelli A. et al., 1994; Huikuri H.V., et al., 1996; Piccirilo, G. et al., 1996; Pikkujamsa, S.M. et al., 1998; Singh J.P. et al., 1998; Pagani M. et al. 2001; Barbosa, F.J. et al., 2002; Da Silva Menezes, A.J. et al., 2004; Milovanovic B. et al., 2009). О.М. Хромцова (2010) даже высказывает мысль о том, что дисфункцию ВНС можно считать признаком поражения ВНС как органа-мишени при АГ наряду с «традиционными» ремоделированием сердца и сосудов. В то же время, большинство авторов считают, что степень повышения активности САС тесно связана с терминальным поражением органов-мишеней, ассоциированным с АГ (Schalich M.P. et al., 2003; Grassi G. et al., 2009; Go A.S. et al., 2013), и что активность САС является предиктором летальных сердечно-сосудистых исходов (Zoccali C. et al., 2002).

Давно известно, что в процессе формирования АГ, особенно на начальных этапах, отмечается развитие дисбаланса регуляторных влияний ВНС, который проявляется, как правило, повышением тонуса симпатического и снижением

тонуса парасимпатического отделов ВНС (Мартынов А.И. с соавт., 2000; Провоторов В.М. с соавт., 2000; Шляхто Е.В. с соавт., 2003; Алиева А.М. с соавт., 2005; Назарова О.А. с соавт., 2005; Вебер, В.Р. 2006; Голованова Е.Д. с соавт., 2008; Хромцова О.М., 2010; Philipp, T. et al., 1978; Anderson, E.A., et al., 1989; Noll, G. et al., 1996; Piccirilo G. et al., 1996; Pikkujamsa, S.M. et al., 1998; La Rovere, M.T. et al., 2001; Da Silva Menezes A.J. et al., 2004). Значение симпатических влияний на поздних стадиях АГ недостаточно изучено. Однако, в литературе имеется достаточное количество работ, в которых приоритетное значение отдается снижению активности парасимпатического отдела ВНС у больных АГ (Кирычков Ю.Ю. с соавт, 2000; Wolf M.M. et al., 1978; Liao D., 1996). Кроме того, существует и третья точка зрения - на фоне усиленных реакций адренергического характера влияние блуждающего нерва, ослабляющее или тормозящее деятельность сердца, проявляется сильнее, чем при изолированном возбуждении парасимпатической иннервации (Удельнов М.Г., 1975; Провоторов В.М. с соавт., 2000; Назарова, О.А. с соавт., 2005; Хромцова О.М., 2010; La Rovere M.T. et al., 2001).

Известно, что активация симпатической нервной системы при АГ возникает вследствие нарушения периферических регуляторных механизмов или вследствие первичного повышения симпатической стимуляции в центральной нервной системе (Narkiewicz K., 2001). В исследованиях с применением методов оценки региональной секреции норадреналина выявлено повышение высвобождения нейротрансмиттеров в стволе мозга (Ferrier C. et al., 1992), что подтверждает гипотезу о высокой роли центральной нервной системы в эфферентной симпатической стимуляции.

Персистирующая генерализованная симпатическая активация, наблюдаемая при АГ, играет ключевую роль в прогрессировании заболевания, способствуя повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В частности существенное значение для возникновения, развития и поддержания повышенного АД имеют и эфферентные симпатические почечные нервы, и афферентные чувствительные почечные волокна. Активация эфферентных

симпатических почечных нервов приводит к задержке натрия, снижению почечного кровотока и повышению секреции ренина с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (DiBoba G.F., 2004)

Надо отметить, что если в целом роль симпатической нервной системы в развитии АГ в настоящее время не вызывает сомнения, то патогенетическое значение деятельности отдельных ее звеньев изучено недостаточно. Прежде всего, это касается центрального (надсегментарного) и сегментарного (автономного) уровней регуляции. Сегментарный уровень вегетативной нервной системы включает в себя бульбарный отдел с ядрами блуждающего нерва и симпатические структуры спинного мозга. Им осуществляется координация основных функций сердечно-сосудистой системы (Вейн А.М. с соавт., 1973, 1981, 1991; Киселева З.М., 1988; Колосова О.А. с соавт., 1988; Malik M. et al., 1993). Лимб коры, гипоталамус, лимбико-ретикулярный комплекс и ретикулярная формация входят в центральный уровень регуляции (Вейн А.М. с соавт., 1981). Взаимодействие этих отделов обеспечивает адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на различные внешние и внутренние воздействия (Баевский Р.М. с соавт., 1997). При этом для максимальной приспособляемости организма важно соблюдение оптимального баланса автономности и централизации управления (Баевский Р.М. с соавт., 1979, 2001, 2003; Мамий В.И., 2003; Ардашев А.В. с соавт., 2010; Курьянова Е.В., 2011). Чрезмерная централизация управления лишает систему функциональной лабильности, ухудшает ее адаптационные возможности (Вейн А.М., 1991).

Оценить вегетативный тонус пациента и результат воздействия ВНС на сердце можно при помощи исследования variability сердечного ритма (ВСР). В настоящее время общепризнанно, что оценка ВСР — наиболее доступный, высокоинформативный неинвазивный метод количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма (Михайлов В.М., 2000; Провоторов В.М. с соавт., 2000; Григориади Н.Е. с соавт., 2002; Хаютин В.М. с соавт., 2002; Сергиенко И.В. с соавт., 2004; Турна Э.Ю. с соавт., 2012;

Григоричева Е.А. с соавт., 2013; Василец Л.М. с соавт., 2013; Григин В.А. с соавт., 2014; Полупанов А.Г. с соавт., 2014; Gerritsen, J. et al., 2001; Mussalo, H. et al., 2001). Как российские, так и международные эксперты единогласно отмечают значительный потенциал изучения ВСР при различных сердечно-сосудистых заболеваниях для оценки тяжести патологического процесса, прогнозирования риска и исходов, оценки эффективности лечения с учетом фона вегетативной регуляции сердца (Баевский Р.М., с соавт., 2002; ; Григориади Н.Е. с соавт., 2002; Хаютин В.М. с соавт., 2002; Турна Э.Ю. с соавт., 2012; Григоричева Е.А. с соавт., 2013; Василец Л.М. с соавт., 2013; Григин В.А. с соавт., 2014; Полупанов А.Г. с соавт., 2014). Установлено, что у здоровых лиц может наблюдаться высокая ВСР («беспорядочная» работа сердца), в то время как снижение изменчивости и проявление ярко выраженной периодичности причинно связаны со многими заболеваниями (Мамий В.И., 2003; Ардашев А.В. с соавт., 2010; Курьянова Е.В., 2011; Goldberger A., 1988). Таким образом, «хаотичность» сердечного ритма, управляемого нервной системой, придает большую пластичность, необходимую для адаптации организма к непредсказуемой и изменяющейся внешней среде. Потеря изменчивости сопряжена с уменьшением резервных возможностей и риском сердечно-сосудистых катастроф (Фролов А.В. с соавт., 2008; Ардашев А.В. с соавт., 2010; Курьянова Е.В., 2011).

Однако, стоит отметить и ограничения метода ВСР. Прежде всего, это касается отсутствия разработанных норм и стандартов. Очевидно, определение нормы ВСР должно базироваться на индивидуальном подходе к оценке данных каждого конкретного испытуемого или пациента с привлечением современных методов математического моделирования. При этом в разрабатываемые модели ряд ученых считают необходимым вводить не только показатели вариационной пульсометрии, но и спектрального анализа (Черникова А.Г. с соавт., 2003).

Сила и направленность вегетативного ответа на стресс, и, возможно, вегетативный тонус пациента, связаны с плотностью адренергических и холинергических сплетений и рецепторов.

Системное действие катехоламинов обеспечивается за счет изменения объемов его синтеза корой надпочечников. По Р.А. Стропус (1979), плотность адренергических сплетений миокарда обратно пропорциональна чувствительности миокарда к экзогенным катехоламинам. У белых крыс в ЛЖ плотность адренергических структур меньше, чем в ПЖ, и повреждения кардиомиоцитов под влиянием норадреналина выражено в большей степени в левом желудочке, чем в правом.

По данным В.Н. Шляпникова (1978), кардиотоксическое действие адреналина также выражено более в миокарде желудочков, чем в предсердиях.

У человека нервные регуляторные связи коронарных артерий чрезвычайно обильны, также имеются обильнейшие субэндокардиальные сплетения. У человека и млекопитающих базальная область левого желудочка имеет самую высокую плотность нервных окончаний (Lyon A.R. et al., 2008), тогда как плотность β -адренорецепторов максимальна в апикальном миокарде и минимальна в базальном отделе, что носит приспособительный характер при стрессе, в условиях которого основным медиатором выступает адреналин (Maron B.J. et al., 2006).

Существует мнение, что проявления симпатикотонии могут быть связаны с увеличением количества и/или чувствительности адренорецепторов и уменьшением парасимпатических воздействий на сердечно-сосудистую систему (Рябыкина Г.В., 2001; Аметов А.С. с соавт., 2004; Улыбина О.В. с соавт., 2008). В очагах десимпатизации развивается повышенная чувствительность к катехоламинам крови, в то время как в участках сердечной мышцы с сохранной иннервацией этой особенности не прослеживается.

У больных АГ независимо от пола установлено преобладание центрального (надсегментарного) уровня регуляции сердечно-сосудистой системы и прогрессирующее повышение с возрастом тонуса СНС (Михайлов В.М., 2000; Вебер В.Р. с соавт., 2001; Бабунц И.В. с соавт., 2002; Хромцова О.Н., 2008; Reid J.L., 2000). Такое состояние характеризует напряжение регуляторных систем (Парин В.В., 1973), приводящее к ограничению

адаптационно-приспособительных возможностей организма (Баевский Р.М. с соавт., 1979, 2001. 2003; Мамий В.И., 2003; Ардашев А.В. с соавт., 2010; Курьянова Е.В., 2011). У больных АГ женщин после 40 лет отмечается повышение активности СНС и избыточное симпатическое обеспечение деятельности сердечно-сосудистой системы (Вебер В.Р., 1992; Хромцова О.Н., 2008). Уменьшение с возрастом способности миокарда реагировать на симпатическую стимуляцию приводит к ограничению резервных возможностей аппарата кровообращения (Бабунц И.В. с соавт., 2002; Miyazawa K., 1984).

Очевидно, что индивидуальные особенности вегетативного ответа на стресс могут оказаться клинически значимыми для определения прогноза АГ и подбора пациентам соответствующей терапии. Существование различных вариантов исходного вегетативного тонуса (симпато-, ваго- и нормотонии), хорошо изучено и давно известно. Однако, в клинической практике нам редко известен вегетативный профиль пациента до развития у него заболевания. Но представляется возможным оценить его изменения по мере течения заболевания при длительном проспективном наблюдении. Литературные данные по вопросу изменения вегетативного тонуса пациентов с АГ в ходе ее течения и на фоне проводимой терапии крайне скудны, что подтверждает необходимость изучения данных вопросов.

Прямая патогенетическая взаимосвязь ремоделирования миокарда и активности ВНС при АГ изучается достаточно давно – эпидемиологические исследования продемонстрировали, что постоянная повышенная активность СНС приводит к возрастанию случаев сердечно-сосудистых заболеваний, является предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. Гиперактивность СНС способствует развитию функциональных и морфологических изменений в сердечно-сосудистой системе и почках, нарушению процессов метаболизма глюкозы и липидов, что способствует развитию тяжелых метаболических нарушений (Ng A.V. et al., 1993; Goldberg RJ et al., 1996).

Уже давно получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что активация симпатической нервной системы способствует развитию гипертрофии сердца (Кушаковский М.С., 1996; Беленков Ю.Н. с соавт., 2002; Шляхто Е.В., 2003; Шляхто Е.В. с соавт., 2004; Конради А.О., 2012; Simpson P. J. et al., 1983; Muiesan M.L. et al., 1995; Mancía G. et al., 2000; Hering D. et al., 2014) и сосудов (Рязанов А.С. с соавт., 2003; Hering D. et al., 2014).

Гиперактивность СНС сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышением уровня норадреналина в плазме крови (Дорофеева Г.Б. с соавт., 2012). Высокая ЧСС в покое отражает повышенную активность СНС или сниженную вагусную активность, или оба эти нарушения. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о прогностическом значении ЧСС, которая служит фактором сердечно-сосудистого риска, предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности (Ng A.V. et al., 1993; Goldberg RJ et al., 1996; Furberg CD et al., 1995). По данным Фремингемского исследования было выявлено, что повышенная ЧСС - значимый фактор риска сердечно-сосудистой и общей смертности (Kannel W.B. et al., 1991).

Механизмы, по которым хроническая активация СНС может повреждать миокард, могут включать:

- ишемическое действие: активация СНС увеличивает ЧСС, вызывая спазм коронарных артерий, что может привести к ишемии миокарда;
- влияние на кардиомиоциты: вызываемое катехоламинами увеличение частоты и силы сокращений приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а нейrogормоны могут воздействовать на них как факторы роста. В условиях окислительного стресса гипертрофия миоцитов запускает процесс запрограммированной гибели клеток - апоптоз; открытие кальциевых каналов приводит к «перегрузке» клеток ионами кальция и некрозу кардиомиоцитов;
- снижение порога фибрилляции желудочков - хроническая активация СНС повышает риск внезапной сердечной смерти больных ХСН, так

как снижает порог фибрилляции желудочков. В этом могут участвовать несколько механизмов, в том числе усиление автоматизма миоцитов, гипокалиемия и индукция ишемии;

- стимуляция РААС: хроническая активация СНС повышает активность ренина и ангиотензина. Это приводит к задержке соли и воды, спазму артерий и вен, увеличению нагрузки воздействия и нагрузки последствий на желудочки;

- регуляция адренорецепторов при хронической активации СНС: длительная активация СНС приводит к ослаблению реакции миокарда на катехоламины из-за понижающей регуляции β_1 -рецепторов и из-за разобщения β_2 -рецептора с его эффекторным ферментом аденилатциклазой (комплекс аденилатциклаза - О-белок) (Дорофеева Г.Б. с соавт., 2012).

Регуляцией сократимости, управлением частотой сокращений, влиянием на проводимость и возбудимость тканей сердца симпатическая нервная система оказывает прямое трофическое влияние на миокард. В экспериментальных исследованиях А.М. Варганяна (2006) показано, что введение низких доз адреналина уже на 12-е сутки приводит к увеличению интенсивности люминесценции адренергических нервных структур сердца крыс на 24%, а на 25 сутки отмечено появление участков миокарда с преобладанием дистрофических и даже деструктивных процессов, которые могут влиять на сократимость сердца. Десимпатизированное сердце приобретает повышенную чувствительность к циркулирующим в крови катехоламинам.

Гиперактивация симпатoadреналовой системы, существенное повышение уровня норадреналина приводят к стимуляции β -рецепторов и повышению количества цАМФ, что увеличивает сократимость. Стимуляция катехоламинами β -адренорецепторов сердца является ключевым моментом адаптации функции сердца к увеличению потребностей тканей в кислороде и энергетических субстратах (Мареев В.Ю., 2000). При этом количество кальция в кардиомиоцитах повышается. Если этот процесс безостановочный и концентрация катехоламинов все время высока, непрерывный рост уровня

кальция в кардиомиоцитах приводит к некрозу (Иванов Г.Г. с соавт., 2003; Лиманкина И.Н., 2009; Чиж Н.А. с соавт., 2013; Podrid P.J. et al., 1990; Reimer T.L. et al., 1998). Данный процесс может лежать в основе стресс-индуцированной кардиомиопатии, более известной в мировой литературе как кардиомиопатия такоцубо, представляющей собой транзиторную дисфункцию левого желудочка, имитирующую острый коронарный синдром, инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST без поражения коронарных артерий и возникающую, как правило, на фоне острого эмоционального или физического стресса, являющуюся примером острого ремоделирования миокарда. Обобщая различные патогенетические теории КМП такоцубо, можно заключить, что в основе ее развития лежит прямое воздействие высоких концентраций адреналина на миокард желудочков при стрессе различного генеза. По сравнению с нормой концентрация катехоламинов может быть повышена в 34 раза, значительно превышая таковую у больных с острым инфарктом миокарда или сердечной недостаточностью (Gong H. et al., 2002).

Активация СНС, традиционно ассоциирующаяся со стресс-реакцией, является не единственным путем ответа организма на острые или хронические стрессогенные воздействия. В клинике широко известны случаи, когда на стрессорные воздействия различной природы как у здоровых, так и у больных лиц развивались не только клинические проявления активации парасимпатического звена ВНС (снижение артериального давления, ЧСС, ортостатическая гипотензия), но и инструментально подтвержденные (например, при помощи исследования ВСР) признаки повышения вагусного тонуса (Вебер В.Р. с соавт., 2009, 2012, 2016; Жмайлова С. В. с соавт., 2010, 2014; Рубанова М.П. с соавт., 2009, 2010; Vaddadi G et al., 2007; Hellhammer D. et al., 2008; Kiviniemi T.O. et al., 2007, 2011).

Быстро развивающийся вагусный ответ на однократное, «острое» стрессорное воздействие и хроническое повышение активности парасимпатического отдела ВНС получили в литературе различную оценку. Как правило, острое повышение активности парасимпатического звена ВНС

рассматривается как дезадаптивный ответ организма на стрессовое воздействие. Например, были описаны случаи развития брадикардии и гипотензии, что, в свою очередь, привело к снижению кровоснабжения головного мозга и развитию синкопе (Ligtenberg G et al., 1997; Kiviniemi T.O. et al., 2007; Biswajit S. et al., 2014), и даже развитие асистолии в ответ на холодовой стресс, потребовавшей проведения реанимационных мероприятий (Kiviniemi T.O. et al., 2007).

Хроническое же повышение активности парасимпатического отдела ВНС как у больных хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, так и у здоровых лиц, как правило, описывается, как благоприятный прогностический фактор (Mortara A et al., 1997; Adamson P.V. et al., 2004 De Ferrari GM et al., 2011; Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease, 2015). Исследование ATRAMI (вегетативный тонус и рефлексы после ОИМ), предусматривало изучение вегетативного тонуса и рефлексов у пациентов после ОИМ при помощи ВРС и подсчета SDNN. Результаты позволили предположить, что активация блуждающего нерва может уменьшить смертность у больных после ОИМ. Низкая вариабельность сердечного ритма ассоциировалась с низкой выживаемостью, а низкая чувствительность барорефлекса ассоциировалась с лучшей выживаемостью. Исследование CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II – ХСН- Бисопролол-2) подтвердило, что угнетение активности вагуса и увеличение ЧСС тесно связано с увеличением смертности (Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease, 2015). Более того, в ряде клинических исследований были опробованы различные устройства для стимуляции левого или правого блуждающих нервов. Устройство CardioFit (производство Biocontrol) избирательно стимулирует эфферентные кардиоингибиторные В (А-дельта) вагусные волокна. Пилотное исследование было проведено на 32 медицински стабильных пациентах с ХСН с ФВ ниже 0,35. Стимуляция вагуса привела к улучшениям через 3 и 6 месяцев - снижению ФК по NYHA, 6-мин. тесту, качеству жизни, увеличению ФВ, КСО

и КДО. Аналогичные результаты были получены в исследованиях «Увеличение вагусного тонуса при ХСН (INOVATE HF)», «Нервная кардиальная терапия для сердечной недостаточности (NECTAR-HF)». Стоит отметить, что у ряда пациентов удалось улучшить показатели, характеризующие ремоделирование миокарда (*Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease*, 2015). Вагусная стимуляция как лечебная методика заслуживает внимания еще и потому, что согласно мнению ряда авторов, гиперактивность САС у кардиологических пациентов может являться результатом наследственно обусловленной предрасположенности к угнетению активности парасимпатической ВНС, что приводит к вегетативному дисбалансу (Pai Sheila R. et al., 2013).

Особенности вегетативной регуляции у больных АГ при различных вариантах гипертрофии миокарда практически не изучены. В проведенном исследовании О.А. Конради и соавт. (2000) не удалось выявить различий вегетативной регуляции у больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Анализ полученных данных позволил выявить, что ГЛЖ в большей степени, чем тип его ремоделирования, взаимосвязана с вегетативным балансом сердца. В исследовании А.М. Алиевой (2004) по изучению показателей ВРС у больных с различными вариантами геометрии ЛЖ было показано, что параметры ВРС статистически значимо отличались от таковых в группе пациентов с нормальной геометрией ЛЖ только у больных с концентрической ГЛЖ. Это свидетельствует о наличии более выраженных нарушений вегетативной регуляции деятельности сердца у этих больных и соответствует представлениям о том, что концентрическая гипертрофия является прогностически наиболее неблагоприятным вариантом ремоделирования ЛЖ. По данным ряда других авторов (Mancia, G, et al., 1994; Vannucchi, P.L. et al., 1993) различия по указанным параметрам между больными с мягкой и умеренной АГ и практически здоровыми людьми отсутствовали.

Что определяет индивидуальную изменчивость вариантов ГЛЖ? Есть или нет связь варианта ремоделирования миокарда, вегетативного сопровождения

стресса и исходного вегетативного тонуса пациентов? Эти вопросы в настоящее время изучаются, считаются актуальными и перспективными с точки зрения индивидуализации антигипертензивной терапии. В связи с перечисленным выше, и с тем, что в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях отмечено участие вегетативной и гормональной систем регуляции в развитии ремоделирования сердца при АГ (Рязанов А.С. с соавт., 2000; Беленков Ю.Н. с соавт., 2003; Оганов Р.Г. с соавт., 2003), и с тем, что различное вегетативное реагирование на стресс предполагает сопряженность изменений гемодинамики, отличных друг от друга, и особенности ремоделирования миокарда в зависимости от преобладания симпатических или парасимпатических влияний при стрессе (Вебер В.Р. с соавт., 2009; Жмайлова С. В. с соавт., 2008, 2009, 2010; Рубанова М.П. с соавт., 2009, 2010), в настоящей работе планируется уделить внимание поиску взаимосвязи вегетативного тонуса пациентов, вегетативного сопровождения стресса и типа ремоделирования миокарда у больных АГ.

1.4 Холодовая проба как способ клинического моделирования и изучения вегетативного сопровождения стресса

Холодовая проба признана симпато-возбуждающим маневром, простым в исполнении, неинвазивным тестом на симпатическую активность (Нуржанова Т.М., 2011; Roatta S. et al., 1998; Pasini F.L. et al., 1999; Pai Sheila R. et al., 2013). Считается, что за счет острого возбуждения холодовых рецепторов происходит увеличение симпатической активности центральными механизмами и локальными метаболитами, в частности, аденозином (Pasini F.L. et al., 1999). Кроме того, считается, что ответ сердечного ритма и АД на ХП может быть использован как индикатор глобальной симпатической активации, и, таким образом, состояния ССС (Pai Sheila R. et al., 2013).

В настоящее время существует несколько методик проведения холодной пробы - с иммерсией (наложением льда) на верхние конечности, нижние конечности, на лоб, погружение тела в холодную воду целиком, помещения

человека в холодное помещение на короткое (несколько минут) и длительное (несколько часов) время (Saab P.G. et al., 1993; Roatta S. et al., 1998; Pasini F.L. et al., 1999; Mäkinen T.M. et al., 2008; Kiviniemi T.O. et al., 2011; Pai Sheila R. et al., 2013). Заслуживает внимания, что ответы на одинаково проведенную холодовую пробу могут отличаться у разных лиц (Жмайлова С.В., 2006; Нуржанова Т.М., 2011; Kiviniemi T.O. et al., 2007, 2011; Biswajit S. et al., 2014). Причем речь идет не только о выраженности симпатoadреналовой реакции или отсутствии реакции, но и о развитии вагусного ответа, который нельзя считать адаптивным. Например, в анализе безопасности ХП, проведенного Kiviniemi T.O. et al.(2007), было выявлено, что у 316 субъектов, подвергнутых 763 ХП, наблюдались всего 5 вазовагальных реакций. Только 1 случай вазовагальной реакции был настолько серьезен, что заставил прекратить пробу - у испытуемого наблюдалась 60-секундная асистолия после 50-секундной ХП (наложения руки на лед). А в исследовании Biswajit S. et al. (2014) описывается развитие нейрокардиогенного обморока во время ХП у здорового мужчины (26 лет), что объясняется комбинированным эффектом от усиления вагальной активности и снижения симпатической регуляции у данного индивидуума во время ХП с развитием брадикардии и гипотензии, что, в свою очередь, привело к снижению кровоснабжения головного мозга и развитию синкопе.

Ответ на ХП зависит от методики ее проведения (Saab P.G. et al., 1993). Например, ЧСС увеличилась при иммерсии руки или ноги, однако, значимо не изменялась при иммерсии льда на лоб. Более того, исследования Khurana et al. (1980), показали, что ЧСС урежается при холодовой стимуляции лба за счет активации офтальмо-тригеминальным дерматомом парасимпатической ВНС, а не только симпатической (Saab P.G. et al., 1993). Возможно, отсутствие прироста ЧСС на ХП в данном случае объясняется усиленным сдерживанием вагальной реакции, что характерно для нырятельного рефлекса (Saab P.G. et al., 1993). Увеличение ЧСС при иммерсии руки или ноги на льду может объясняться снижением тормозного влияния вагуса (Saab P.G. et al., 1993). Результаты (изменение САД, ДАД, ЧСС) всех трех вариантов ХП (с

иммерсией руки, ноги или наложения льда на лоб) воспроизводимы через 2 недели у здоровых лиц с редкими незначительными отклонениями (Saab P.G. et al., 1993; Jáuregui-Renaud K., 2001).

Длительное пребывание на холоде (2 часа каждый день в течение 10 дней) у здоровых лиц приводит к усилению тонуса парасимпатического отдела ВНС в покое, а краткосрочное пребывание на холоде (ХП) – к усилению активности симпатического отдела ВНС по данным ВСП (Mäkinen T.M. et al., 2008). При этом стоит отметить, что ответ ЧСС на ХП менее определен, чем ответ сосудов, и обнаруживает высокую индивидуальную вариабельность, что особенно это касается БВ и МВ (Jáuregui-Renaud K., 2001; Aimie-Salleh N., 2011; Huang C.M., 2011).

Таким образом, холодовая проба представляется допустимым методом для изучения индивидуальных особенностей вегетативного баланса и его изменения при стрессовых воздействиях и на фоне проводимых лечебных мероприятий, что объясняет ее выбор для использования в данном диссертационном исследовании.

1.5 Роль РААС в ремоделировании миокарда

Активация РААС играет существенную роль в патогенезе и артериальной гипертензии, являясь одним из ведущих звеньев сердечно-сосудистого континуума (Беленков Ю.Н. с соавт., 2002; Ольбинская Л.И., 2002), приводящего к ремоделированию сердца и смерти больного. Эффекты активации РААС связывают с ангиотензином II (АТ-II) — пептидом, влияющим на функционирование практически всех тканей и систем организма. Основным (классическим) путем образования АТ-II является преобразование ангиотензина I с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Предполагается, что образование АТ-II может осуществляться в стенках сосудов и других тканях, хотя еще ведется дискуссия о том, что содержание в тканях и органах может быть связано также и с его захватом из циркулирующей крови (Danser A.H., 1996). АТ-II может образовываться

альтернативным путем, не зависящим от АПФ, с участием тканевой химазы (Urata H. et al., 1990). Эффекты ангиотензина II реализуются через специальные рецепторы. Наиболее изучены рецепторы I типа (AT1-рецепторы), которые обеспечивают основные физиологические эффекты AT-II. Стимуляция AT2-рецепторов обеспечивает вазодилатацию, высвобождение оксида азота, простаглицлина, натрийуретическое действие, торможение активности коллагеназы, пролиферации эндотелиоцитов, фибробластов и другие антипролиферативные эффекты (Kashina E. et al., 2003). Однако существуют данные и о стимулирующем влиянии на рост и пролиферацию клеток активации AT2-рецепторов (Jones A. et al., 2001; Schmieder R.E. et al., 2007). Гиперактивация РААС приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления в результате стимуляции рецепторов к ангиотензину II, увеличению задержки натрия, оказывает моделирующее действие на сердце и сосуды, усиливает высвобождение катехоламинов, отрицательно влияет на морфофункциональное состояние почек (Лопатин Ю.М., 2002; Ekbohm T. et al., 2004). От активности РААС зависит степень поражения сердца и сосудов. Существует тесная связь между содержанием ангиотензина II и массой миокарда левого желудочка сердца (Kligbell A.U. et al., 1999). Ремоделирование сердца включает типичные изменения кардиомиоцитов, фибробластов, коллагенового матрикса и сосудов сердца. Гиперактивация РААС способствует увеличению сначала площади кардиомиоцитов (концентрическое ремоделирование), а затем и их длины (эксцентрическое ремоделирование). Под влиянием альдостерона резко увеличивается количество фибробластов, образование структур коллагенового матрикса начинает преобладать над их разрушением. Тонкие нити коллагена I типа заменяются толстыми скрученными нитями коллагена III типа, разделяющими кардиомиоциты. Данные изменения протекают на фоне снижения скорости ангиогенеза и уменьшения относительной плотности капилляров. Расстояние между сосудами и мышечными волокнами увеличивается, в том числе в результате гиперпродукции коллагена и

утолщения капиллярно-мышечной мембраны (Беленков Ю.Н. с соавт., 2002). Гипертрофия ЛЖ сердца, развивающаяся в результате активации РААС и повышенных гемодинамических нагрузок, является независимым фактором риска внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых событий (Brown E.J. et al., 1995).

Активация РААС тесно связана с «каскадом» процессов, сопровождающих развитие атеросклероза, вызывая образование активных соединений кислорода и нарушение функции эндотелия (Карпов Ю.А., 2002; Brunner H.R. et al., 2002). Имеются данные о том, что АТ-II принимает участие в активации матриксных металлопротеиназ как посредством прямого воздействия, так и путем стимуляции продукции интерлейкина-6 (Takagishi T. et al., 1999), что может приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки.

АТ-II участвует в механизмах, способствующих развитию дисфункции эндотелия: ускорению распада оксида азота и уменьшению эндотелий-зависимой вазодилатации (Griendling K.K. et al., 1997).

Кроме того, активация РААС способствует повышенному образованию экстрацеллюлярного матрикса и усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (Dzau V.J. et al., 2001).

АТ-II стимулирует синтез ДНК в миокардиальных фибробластах и синтез белка как в кардиомиоцитах, так и в фибробластах. Так же АТ-II, образуемый в миокарде под влиянием тканевой РААС, является медиатором клеточного ответа на перерастяжение, выражающегося в пролиферации и росте. АТ-II повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, а также регулирует процессы апоптоза. Кроме того, АТ-II активировывает другие медиаторы, участвующие в процессах ремоделирования. Под его влиянием происходит активация митогенов и факторов роста, цитокинов, усиливается продукция других нейрогормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина). Он активировывает симпатическую нервную систему, в результате чего повышается уровень катехоламинов, усиливает передачу импульса в симпатических

ганглиях, обеспечивает перенастройку артериального барорефлекса, определяющего условную точку гомеостаза, вокруг которой происходят краткосрочные колебания АД (Конради А.О., 2012; Reid I.A., 1992; Cody R.J., 1997; Di Bona G.F., 2001).

Повышенная продукция альдостерона как следствие активации РААС стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в гибели кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс в них (Глезер, М.Г., 2000; Cohn, J.N. et al., 2000; Vantrimpont, P. et al., 1998; Yousef, Z.R. et al., 2000).

1.6 Фиброгенез в миокарде при стрессе и артериальной гипертензии

В настоящее время проявляется большой интерес к процессам ремоделирования внеклеточного матрикса (ВКМ) миокарда при АГ.

При АГ гипертрофия миокарда сопровождается существенными изменениями межклеточного матрикса. Интерстиций миокарда состоит из сети коллагеновых волокон, преимущественно 1 и 3-го типов. Жесткость мышцы сердца определяется коллагеном 1-го типа (80% коллагена миокарда), а эластичность – коллагеном 3-го типа (10% коллагена сердца), остальные типы коллагена (2,4–6-й) в норме представлены в незначительном количестве (Weber K.T. et al., 1994). Перестройка коллагенового матрикса при АГ характеризуется интерстициальной и периваскулярной аккумуляцией коллагена I типа, основного фибриллярного коллагена, за счет пролиферации фибробластов и увеличения синтеза ими коллагена, а также вследствие нарушения процессов деградации синтезированного коллагена. Это способствует развитию интерстициального, реактивного фиброза миокарда и повышению его жесткости. Развитие реактивного фиброза приводит к электрической нестабильности миокарда (Weber K.T. et al., 1998; Swynghedauw, B., 1999), снижению капиллярной плотности и ухудшению диффузии кислорода, результатом чего является гипоксия миоцитов (Sabbah, H.N. et al., 1995). Кроме того, накопление коллагена I типа является причиной патологической

ригидности миокарда, лежащей в основе нарушения диастолической функции (Weber K.T. et al., 1998). Однако, имеются данные, что одним из следствий активации РААС и повышения концентрации альдостерона является замена тонких нитей коллагена I типа толстыми скрученными нитями коллагена III типа, разделяющими кардиомиоциты. Данные изменения протекают на фоне снижения скорости ангиогенеза и уменьшения относительной плотности капилляров. Расстояние между сосудами и мышечными волокнами увеличивается, в том числе в результате гиперпродукции коллагена и утолщения капиллярно-мышечной мембраны (Беленков Ю.Н. с соавт., 2002; Сидорова Л.Л., 2008). Именно центральная роль дисбаланса в процессах накопления и деградации коллагена определяет важность изучения факторов, воздействующих на фиброгенез.

Известно, что в процессе развития АГ в ответ на повышение тонуса симпатической нервной системы возникает активация циркулирующей и тканевой ренин-ангиотензиновой системы. Было показано, что широко используемые в настоящее время препараты, воздействующие на РААС посредством ингибирования ангиотензинпревращающего фермента или блокирования ангиотензиновым рецептором, могут вмешиваться в процессы фиброза в сердце (Преображенский Д.В. с соавт., 2000; Майчук Е.Ю. с соавт., 2005; Сидорова Л.Л., 2008; Селюк М.Н. с соавт., 2010; The SOLVD Investigators, 1991; Garg R. et al., 1995; Reisin E. et al., 1997; The EUCLID Study Group, 1997; Hansson L. et al., 1999; Thackray S. et al., 2000). В сердце при хронической перегрузке давлением происходит активация экспрессии генов проколлагена и синтеза коллагена, что приводит к избыточному накоплению коллагена, фиброзу и гипертрофии миокарда. При этом миокардиальный фиброз развивается под воздействием как гемодинамических, так и негемодинамических факторов. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из ключевых моментов развития миокардиального фиброза: именно АТ-II в наибольшей степени влияет на изменения фибробластов, происходящие при гипертрофии миокарда (Драпкина

O.M., 2011; Schiavone M.T. et al., 1988; Iwami K. et al., 1996; Donoghue M. et al., 2000; Ferrario C.M., 2005).

Действие АТ-ІІ на миокард опосредуется через два типа рецепторов: АТ-ІІ 1-го типа и АТ-ІІ 2-го типа. Стимуляция рецепторов АТ-ІІ 1-го типа запускает процесс гипертрофии миокарда, накопления белков внеклеточного матрикса и фиброза; кроме этого она может влиять на сократимость предсердий. Напротив, стимуляция рецепторов АТ-ІІ 2-го типа ингибирует процесс пролиферации. Помимо классического, в сердце существует и альтернативный путь синтеза АТ-ІІ. При блокаде РААС и АПФ повышается активность химазы – сериновой протеазы, одного из компонентов внутриклеточной РААС. В результате высвобождения химазы не только поддерживается уровень АТ-ІІ, но также происходит образование ряда других субстратов – эндотелина-1, а также про-ММП-9 и про-ММП-3, которые способствуют ремоделированию ткани и развитию воспаления. Длительная блокада АТ1- рецепторов снижает встречаемость заболеваний сердца и продлевает жизнь крыс (Basso N. et al., 2007) и мышей (Benigni A. et al., 2009). И наоборот, у мышей с мутацией гена АТ1А, приводящей к повышенной выработке АТ1 рецепторов, развивается постепенный кардиофиброз с повышенной экспрессией коллагена (Billet S. et al., 2007). Исследование Stein et al. показало, что хроническое подавление РААС приводит к уменьшению выраженности интерстициального и репаративного кардиофиброза у пожилых мышей. Также было отмечено значительное снижение подверженности аритмиям вследствие хронического ингибирования РААС, прямо коррелирующее с уменьшением репаративного фиброза (Stein M. et al., 2010).

Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) считается первичным медиатором кардиоваскулярных эффектов ангиотензина II (Shultz, J.E.J., et al., 2002). В сердце присутствуют три изоформы TGF- β , наиболее изученной и наиболее активной в миокарде из которых является TGF- $\beta 1$. Большая часть данных литературы о роли TGF- $\beta 1$ в ремоделировании миокарда вследствие развития реактивного фиброза посвящена результатам экспериментальных

исследований. Н. Tomita et al. (1998) провели экспериментальное исследование, в котором нормальным крысам перорально вводили ингибитор синтеза оксида азота. В результате повышался уровень матричной РНК TGF- β 1 и протеинов ВКМ в местах фиброза. Таким образом, была доказана роль TGF- β 1 и ангиотензина II в формировании миокардиального фиброза.

Представляют интерес также данные, полученные Y. Pinto et al. (2000), которые изучили *in vivo* влияние угнетения экспрессии TGF- β 1 в ЛЖ на редукцию фиброза и улучшение прогноза при АГ-II-зависимой гипертензии. Величина периваскулярного фиброза значительно коррелировала с уровнем экспрессии TGF- β 1.

В исследовании S. Hein et al. (2003) при изучении пути развития дисфункции миокарда от компенсаторной гипертрофии к систолической сердечной недостаточности при перегрузке давлением при аортальном стенозе были получены данные об участии TGF- β 1 в ремоделировании миокарда ЛЖ человека.

Таким образом, компенсаторная гипертрофия ЛЖ трансформируется в сердечную недостаточность через развитие фиброза и дегенерацию миоцитов, что частично компенсируется их гипертрофией.

Интересным представляется исследование Н.В. Белой (2006), посвященное изучению фибротических процессов в миокарде у больных АГ в зависимости от вариантов гипертрофии миокарда. По полученным ею данным, уровень TGF- β 1, про-матриксной металлопротеиназы-1 (про-ММП-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в сыворотке крови больных АГ достоверно превышал таковой у здоровых лиц. Большой интерес представляет изменение динамики уровня исследуемых факторов в зависимости от типа геометрии ЛЖ. Уровень TGF- β 1 у больных с наличием ГЛЖ достоверно превышал уровень TGF- β 1 у больных без ГЛЖ. Концентрация про-ММП-1 в сыворотке крови больных с гипертрофическими типами ремоделирования была достоверно выше таковой у больных без ГЛЖ. Аналогичные изменения происходили и в динамике уровня ТИМП-1. Так, в

группе больных с КГЛЖ и ЭГЛЖ концентрация ТИМП-1 достоверно превышала таковую у больных без ГЛЖ.

Как видно из представленных выше данных, у больных с нормальным типом геометрии ЛЖ уровень TGF- β 1 и проММП-1 остается таким же, как у здоровых лиц, но уже происходит повышение содержания ТИМП-1. При концентрических вариантах ремоделирования ЛЖ (КВРЛЖ), когда начинаются процессы ремоделирования стенки ЛЖ, повышается уровень проММП-1 и ТИМП-1, а уровень TGF- β 1 остается неизменным. Следовательно, первым реагирует на гемодинамический стресс ТИМП-1, в ответ на повышение которого в дальнейшем компенсаторно повышается уровень про-ММП-1. Значит, при КЛЛЖ изменения ТИМП-1 и про-ММП-1 возникают не под влиянием TGF- β 1. Действие последнего реализуется в процессе формирования более значимых структурных изменений миокарда — развития КГЛЖ и ЭГЛЖ. По данным последних исследований (Huntgeburth M. et al., 2011) синтез TGF- β 1 индуцируется гиперактивностью САС, что подчеркивает взаимосвязь профессов фиброгенеза в миокарде и деятельности ВНС.

Экспериментальному изучению структурного ремоделирования миокарда при стрессе священо немало работ (Фролов В.А. с соавт., 1971, 1984, 2004; Казанская Т.А. с соавт., 1995; Вебер В.Р. с соавт., 2009, 2010; Губская П.М., 2009, 2010; Жмайлова С.В. с соавт., 2009, 2010; Рубанова М.П. с соавт., 2009, 2010). Существуют работы, в которых в экспериментах на животных было показано изменение метаболизма коллагена при стрессе, зависящее от эмоциональной реактивности крыс (Подковкин В.Г., 2008). Кроме того, опосредованное изучение фиброгенеза при стрессе у студентов путем определения сывороточной концентрации метаболитов коллагена (сывороточного оксипролина) было реализовано и в клинике (Подковкин, В.Г., 2009). Было выявлено, что у всех респондентов была снижена активность анаболизма коллагена, а изменение катаболизма коллагена было отмечено только у студентов с высоким уровнем личностной тревожности и фрустрированности.

Однако, механизмы фиброгенеза в миокарде при стрессе по-прежнему остаются недостаточно изученными.

1.7 Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на ремоделирование миокарда, на изменения вегетативного тонуса пациентов при артериальной гипертензии и их эффективность в клинической практике

С 1975 г., когда D. Cushman и M. Ondetti синтезировали первый препарат группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), медицина получила возможность воздействовать на РААС. За эти десятилетия произошло становление и расцвет эпохи доказательной медицины и иАПФ заняли прочные позиции в перечне основных средств лечения АГ, хронической сердечной недостаточности, бессимптомной дисфункции левого желудочка и ишемической болезни сердца (Преображенский Д.В. с соавт., 2000, 2010; Майчук Е.Ю. с соавт., 2005; Сидорова Л.Л., 2008; Подзолков В.И. с соавт., 2009; Бобров В.А. с соавт., 2010; Селюк М.Н. с соавт., 2010; Федорова О. А., 2013; The SOLVD Investigators, 1991; Lopez-Sendon J. et al., 2004).

Право на широкое применение при различных клинических ситуациях иАПФ доказали в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях с участием нескольких сотен тысяч пациентов (CONSENSUS, 1987; Konstam M.A. et al., 1992; Pfeffer M.A. et al., 1992; AIRE, 1993; Konstam M.A. et al., 1993; Garg R. et al., 1995; Greenberg B. et al., 1995; Thackray S. et al., 2000; Heran B.S. et al., 2008). Клиническая эффективность препаратов этой группы подтверждена практически на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума. Важнейшим достоинством этих препаратов является способность не только улучшать качество жизни, но и, что самое главное, увеличивать ее продолжительность (Подзолков В.И. с соавт., 2008, 2009; Селюк М.Н. с соавт., 2010; Федорова О. А., 2013; Goa K. L. et al., 1997; Hansson L. et al., 1999; Patel V. et al., 2001; Wong J. et al., 2004; Patel A., ADVANCE Collaborative Group, 2007).

Основным фармакологическим свойством иАПФ является способность блокировать превращение ангиотензина I в АТ-II путем снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. Основными механизмами действия ингибиторов АПФ являются (Преображенский Д.В. с соавт., 2000, 2010; Агеев Ф.Т. с соавт., 2003; Бобров В.А. с соавт., 2010; Федорова О. А., 2013; Lopez-Sendon J., 2004; Atlas S.A., 2007; Heran B.S., 2008):

- непосредственный антигипертензивный класс-эффект, реализующийся через снижение содержания циркулирующего АТ-II;
- длительное моделирующее влияние на локальную РААС в сосудистой стенке, приводящее к уменьшению гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и улучшению эндотелиальной функции;
- симпатолитический эффект через пресинаптическое торможение выброса норадреналина из нервных окончаний;
- снижение содержания сосудистого эндотелина;
- повышение уровня вазодилатирующих медиаторов — брадикинина и простагландинов;
- снижение уровня альдостерона;
- положительное влияние на метаболизм глюкозы (при синдроме инсулинорезистентности).

С учетом широкого распространения диастолической дисфункции сердца и ее значения в сердечно-сосудистом континууме сложилось понимание необходимости ее коррекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доказано, что состояние диастолической функции может использоваться как критерий эффективности проводимой терапии. Теоретически способствовать улучшению диастолической функции должны препараты, уменьшающие ГЛЖ, улучшающие активное расслабление и увеличивающие податливость ЛЖ.

Данные о благоприятном влиянии иАПФ на диастолическую функцию сердца у больных АГ получены в большинстве проведенных исследований. Улучшение диастолической функции ЛЖ наблюдается в достаточно короткие

сроки — как правило, уже через 8-16 недель терапии, т.е. еще до статистически значимого регресса гипертрофии ЛЖ (Камышникова Л.А. с соавт., 2010 Cleland J., 2006).

Особое место среди иАПФ занимает лизиноприл (Сидорова Л.Л., 2008; Подзолков В.И. с соавт., 2009; Бобров В.А. с соавт., 2010; Преображенский Д.В. с соавт., 2010; Селюк М.Н. с соавт., 2010; Федорова О. А., 2013). Этот препарат имеет ряд преимуществ. Прежде всего, он поступает в организм в активной форме и не биотрансформируется в печени, поэтому возможно применение у пациентов с нарушениями функции печени, отсутствует взаимодействие на уровне печени с лекарственными веществами и алкоголем. Препарат не имеет сульфгидрильной группировки, что снижает риск формирования нейтропении и протеинурии, повышая безопасность лекарственного средства. Длительная терапия лизиноприлом эффективна и хорошо переносится больными. Этот препарат является предпочтительным для комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками и рядом других, поскольку не связывается с белками плазмы крови и таким образом не меняет фармакокинетику других препаратов. Именно благодаря этим отличительным свойствам лизиноприл имеет самую большую доказательную базу во всех разделах кардиоваскулярной патологии (Подзолков В.И. с соавт., 2009; Бобров В.А. с соавт., 2010; Преображенский Д.В. с соавт., 2010; Селюк М.Н. с соавт., 2010; Федорова О. А., 2013).

Наиболее крупные исследования в отношении эффективности действия лизиноприла и воздействия на конечные точки у пациентов с АГ проведены в рамках STOP Hypertension-2 (Hansson L. et al., 1999), TROPHY (Reisin E. et al., 1997). Исследования BRILLIANT и EUCLID доказали нефропротекторный эффект лизиноприла у больных с АГ и сахарным диабетом (СД). Кроме того, в исследовании EUCLID также установлено, что лизиноприл значительно снижает риск прогрессирования ретинопатии у обследуемых пациентов (The EUCLID Study Group, 1997; Майчук Е.Ю. с соавт., 2005).

Полученные результаты исследований лизиноприла дают основание с уверенностью утверждать, что длительная терапия данным иАПФ положительно влияет на выживаемость и заболеваемость пациентов на всех этапах развития сердечной недостаточности, причем эффект препарата прослеживается во всех группах пациентов, вне зависимости от пола, возраста, наличия исходного поражения сердечно-сосудистой системы (Hansson L. et al., 1999; Сіренко Ю., 2000). В исследованиях ALLHAT, STOP-Hypertension 2, TROPHY применение лизиноприла у пациентов с АГ подтвердило его высокую эффективность и безопасность в достижении контроля АГ, а также его достоверные органопротективные свойства и метаболическую нейтральность. (Weir M.R. et al., 1998; Hansson L. et al., 1999; The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group, 2002; Федорова О. А., 2013).

Куимовым А.Д. с соавт. было проведено исследование влияния иАПФ лизиноприла на нарушения диастолической функции ЛЖ и на эндотелиальный ответ у больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью и без ХСН. В результате, было выявлено достоверное улучшение диастолической функции в обеих группах, эндотелиальный ответ достоверно улучшился только у больных без признаков ХСН. Качество жизни больных, согласно анализу опросников, в обеих группах достоверно улучшилось (Куимов А.Д. с соавт., 2004).

Широкий арсенал современных гипотензивных средств, различающихся по механизму действия, количеству действующих веществ, кратности приема и цене, гипотензивному эффекту и влиянию на ремоделирование органов-мишеней ставит клиницистов перед проблемой выбора наиболее оптимального лекарственного препарата для конкретного пациента. Реализовать один из древнейших и базовых принципов российской медицины, сформулированный М. Я. Мудровым, - «лечить не болезнь, а больного» - в отношении больных АГ можно, учитывая патофизиологические механизмы развития и индивидуальные особенности течения заболевания. Безусловный интерес в этом плане

представляет возможность коррекции вегетативной дисфункции, являющейся значимым патологическим фактором в патогенезе АГ (Алиева А.М. с соавт., 2005; Киселев А.Р. с соавт., 2008; Milovanovic B. et al., 2009; Radaelli A. et al., 1994; Pagani M. et al. 2001; Langevitz W. et al., 1994). Можно предположить, что индивидуальные особенности вегетативной регуляции сердца и ее динамика на фоне лечения могут стать основой для индивидуального выбора гипотензивного препарата (Киселев А.Р. с соавт., 2008). Подобная терапия устраняет факторы риска развития сердечной недостаточности, и, следовательно, может улучшить течение и прогноз болезни.

Очевидно, что любое гипотензивное лекарственное средство влияет на некоторые механизмы функциональной системы, управляющей уровнем АД. Следовательно, существует вероятность компенсаторного задействования иных механизмов из этой же функциональной системы, на первый взгляд, не имеющих отношения к непосредственному механизму действия данной группы антигипертензивных препаратов. Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что, с одной стороны, приводит к уменьшению образования Ангиотензина II – основного эффектора РААС, а с другой стороны, уменьшает деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Это обуславливает фармакологические эффекты иАПФ (снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антифибротическое действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек), благотворно влияющие на течение АГ и прогноз. А каково влияние иАПФ на вегетативный тонус больных АГ?

Ряд авторов сообщили о благоприятных изменениях вегетативной регуляции ритма сердца при лечении иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (Каменская Э.П., 2001; Николаева Э.А., 1999; Chern S. et al., 2006; Karas M. et al., 2005; Wolk R. et al., 1996). Восстановление изначально сниженного тонуса парасимпатической ВНС у пациентов с АГ, получавших эналаприл и рамиприл, было показано в исследовании A.J. da Silva Menezes et al. (2004), что было объяснено как предотвращение ингибиторами АПФ

синтеза ангиотензина II, являющегося потенциальным ингибитором барорефлекторной активности (Woolert K.C. et al., 1995). Аналогичные выводы относительно механизма воздействия иАПФ на ВНС были сделаны так же A.Yitalo et al. (1999) и J.T.Jr. Bigger et al. (1992). В исследованиях А.Р. Киселева с соавт. (2010) был отмечена неоднородность действия различных иАПФ – эналаприл улучшал ВСР, в то время как фозиноприл – ухудшал. Механизм же воздействия иАПФ на ВНС рассматривался как опосредованное их воздействие через гуморальную регуляцию периферических сосудистых территорий. Снижение выраженности симпатикотонии и усиление парасимпатических влияний на сердечный ритм было отмечено при терапии эналаприлом в работе О.Д. Остроумовой (2001). Наступление компенсации в вегетативном балансе при выраженной симпатикотонии с сопутствующей парасимпатической недостаточностью было отмечено на фоне терапии лизиноприлом в работах Д.В. Соколова с соавт. (2005).

В исследовании А.П. Спицина (2008) была проведена гипотензивная монотерапия иАПФ (моноприл в средней дозе 10 мг/сутки), антагонистами кальция (амлодипин в средней дозе 10 мг/сутки), и диуретиками (индапамид в дозе 1,5 мг/сутки). На ее фоне у лиц с АГ происходила нормализация как временных, так и спектральных показателей сердечного ритма. Имело место увеличение ВСР, снижение долевых вкладов гуморальных и симпатических звеньев регуляции на фоне роста вклада мощности парасимпатического звена с нормализацией симпато-вагального баланса.

Согласно результатам исследований других авторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II не оказывают воздействия на вегетативный тонус (Каменская Э.П., 2001; Соловьянова Е.И., 1997; Степура О.Б. с соавт., 1997; Флейшман, А.Н., 2001; Campelo M. et al., 1996; Namada T. et al., 1998). Например, М. Campelo и соавт. (1996) у пациентов с мягкой и умеренной АГ при сравнении выраженности симпатических влияний на ВРС в ходе лечения цилазаприлом и атенололом установили, что атенолол статистически значимо снижал

симпатическую активность, тогда как после приема цилазаприла подобных изменений не наблюдалось. A. Blique и соавт.(2005) при лечении больных с мягкой и умеренной АГ фозиноприлом не обнаружили изменение показателей ВРС. J.Okabyashi et al. так же не обнаружили воздействия эналаприла на симпатический тонус (1997).

Обычно в исследованиях, посвященных лечению АГ и коррекции вегетативного дисбаланса, рассматриваются пациенты, у которых терапия была клинически эффективной, т.е. были достигнуты целевые уровни САД и ДАД. И у данных пациентов либо наблюдается, либо нет «нормализация» показателей ВРС. Можно ли считать коррекцию ВРС следствием нормализации АД, или же благоприятное изменение вегетативных показателей является непосредственным эффектом действия лекарственного препарата? Данный вопрос редко обсуждается в литературе, и, в настоящее время однозначного ответа на него нет (Yitalo, A. et al., 1999).

Особо стоит выделить точку зрения Milovanovic B. et al. (2009): «не существует единого общего правила относительно эффектов лекарства; его эффект зависит от исходного симпатовагального баланса у каждого пациента».

Таким образом, вопрос о тактике коррекции вегетативной дисфункции при АГ остается открытым. Данные приведенных выше исследований демонстрируют наличие возможностей для коррекции вегетативного тонуса у пациентов с АГ, однако, являются зачастую противоречивыми, чем иллюстрируют необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы. Кроме того, практически отсутствуют работы, одновременно изучавшие влияние иАПФ на ВНС и ремоделирование миокарда, что и стало объектом изучения в данном диссертационном исследовании.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа состоит из двух исследовательских блоков – клинического и экспериментального.

Объем клинического блока исследования:

77 женщин (возраст $50 \pm 0,71$ лет), больных артериальной гипертензией 2 степени (ВНОК, 2010; ESH, 2013).

Обязательные условия включения больных в исследование:

- возраст от 40 до 59 лет включительно;
- отсутствие признаков сердечной недостаточности;
- отсутствие сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на структурно-функциональное состояние миокарда (ИБС, ХОБЛ, БА, миокардиты, сахарный диабет, кардиомиопатии, в т.ч. алкогольная и климактерическая, и др.);
- отсутствие регулярной антигипертензивной терапии;
- исключение симптоматической артериальной гипертензии.

Менструальная функция была сохранена у 37 женщин (48,1%), а постменопауза (отсутствие месячных более 1,5 лет) была у 40 (51,9%) пациенток. Все женщины с сохраненной менструальной функцией обследовались в середине второй фазы овариально-менструального цикла (лютеиновую фазу/секреции) в связи с тем, что в данный период цикла тонус вегетативной нервной системы соответствует таковому в постменопаузе.

Обследование пациентов проведено в условиях поликлиники №3, поликлиники №4, клиники №2 и лечебно-диагностического центра ГОБУЗ «Центральная городская клиническая больница» Великого Новгорода и ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница».

В клиническом блоке были применены следующие методы:

1. **Метод эхокардиографии и доплерэхокардиографии** с использованием УЗИ-аппарата Sonoscape S6 Pro в М-модальном и двухмерном

режиме, в стандартных эхокардиографических позициях для исследования структурно-функционального состояния миокарда с определением показателей: фракция выброса (ФВ (EF), %), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР (LVIDd), мм; КСР (LVIDs), мм), конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка (КДО (EDV), мл; КСО (ESV), мл). Измерялись толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд (IVSd), мм) и задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ (LVPWd), мм), относительная толщина стенок (ОТС, RWT) рассчитывалась по формуле: $ОТС = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$. Масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле (Devereux R. et al., 1977):

$ММЛЖ = 1,04 \times [(МЖП + ЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$ (Пенсильванская конвенция).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. ИММЛЖ считался нормальным при значении менее 110 г/м^2 (Devereux R. et al., 1984; Hammond I.W. et al., 1986).

В зависимости от значений ОТС и ИММЛЖ у больных были определены следующие варианты геометрии миокарда (Ganau A., 1992):

1. Нормальная геометрия ЛЖ (ОТС < 0,45; нормальный ИММЛЖ);
2. Концентрическая перестройка ЛЖ (КПЛЖ; ОТС \geq 0,45; нормальный ИММЛЖ);
3. Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ; ОТС \geq 0,45 и увеличение ИММЛЖ);
4. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ; ОТС < 0,45 и увеличение ИММЛЖ).

КГЛЖ и КПЛЖ мы объединили в концентрические варианты ремоделирования левого желудочка (КВРЛЖ).

Диастолическая функция левого желудочка (ДФЛЖ) и правого желудочка (ДФПЖ) определялись в режиме импульсного доплера (PW) из верхушечной

позиции с установкой контрольного объема в точку смыкания створок митрального и трикуспидального клапанов соответственно. Определялись максимальная скорость раннего диастолического наполнения (E), максимальная скорость в предсердную систолу (A), время изоволюмического расслабления от момента закрытия аортального клапана до момента открытия митрального клапана (IVRT), время замедления раннедиастолического наполнения (DT). При диагностике диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) и правого желудочка (ДДПЖ) за основу взят показатель E/A трансмитрального кровотока. ДДЛЖ и ДДПЖ определялись при $E/A < 1,0$.

2. Для изучения функций вегетативной нервной системы использованы:

а) метод вариационной интервалометрии (Баевский Р.М. с соавт., 1988) на диагностической системе «ВАЛЕНТА» версии 1.4. (ООО «Кардиопроджект»), с дальнейшей компьютерной обработкой данных. Запись ритмограмм проводилась лежа в состоянии покоя и при холодной пробе, которая проводилась путем погружения кисти правой руки в воду с кусочками льда на 1 мин. Определялись следующие параметры: мода (M_0 , сек) – наиболее часто встречающегося значения кардиоинтервала; амплитуда моды (AM_0 , %) – числа кардиоинтервалов, соответствующих значению моды, в % к объему выборки; вариационный размах (BP , $MxDMn$, с) – разница между максимальным и минимальным значением кардиоинтервалов; коэффициент монотонности (KM), рассчитанный по формуле $KM = AM_0(\%) / BP$; индекс напряжения (ИН), характеризующий активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регуляции (Баевский Р.М. с соавт., 2001), рассчитанный по формуле: $ИН = AM_0 / M_0 \times BP$.

б) Спектральный метод анализа variability сердечного ритма с определением показателей: медленные волны 1 порядка (MB_1 , LF – low frequencies), медленные волны 2 порядка (MB_2 , VLF – very low frequencies) – низкочастотная компонента спектра, характеризующие активность симпатического отдела вегетативной нервной системы; большие волны (БВ, HF – high frequencies) – высокочастотная компонента, за формирование которой

ответственна эфферентная парасимпатическая активность и их соотношения – MB_2/BB (VLF/HF) и MB_1/BB (LF/HF, индекс вагосимпатического взаимодействия), индекс централизации (IC – index of centralization) , рассчитываемый по формуле $IC = (HF+LF)/VLF$ (Баевский Р.М. с соавт., 2001).

При определении симпатовагального баланса у каждого конкретного пациента за основу взят показатель индекс напряжения (ИН) в связи с тем, что изменения остальных показателей (VLF/HF, LF/HF, IC) носили однонаправленный характер с ним.

Исходный вегетативный тонус определялся по значению ИН **в покое**:

- симпатикотония - $ИН > 200$,
- ваготония - $ИН < 100$,
- нормотония – ИН от 100 до 200.

Вегетативная реакция на **холодовую пробу** оценивалась следующим образом:

- симпатoadреналовая реакция – увеличение ИН на 30% и более,
- ваготоническая реакция – уменьшение ИН на 30% и более,
- изменение ИН менее, чем на 30%, расценивалось как отсутствие реакции.

Деадаптивными ответами на холодовую пробу считались отсутствие реакции и ваготоническая реакция.

Больным проводилась терапия иАПФ лизиноприлом в индивидуально подобранных дозах. В исследование были включены только те пациенты, у которых был достигнут и стабильно удерживался целевой уровень АД согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ (ВНОК, 2010; ESH, 2013). На фоне лечения оценивалась динамика как исходного вегетативного тонуса, так и вегетативного сопровождения холодового стресса у каждого конкретного пациента.

Материал и методы исследования экспериментального блока:

Экспериментальные исследования проводились на крысах-самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе, в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива

86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Опыт проводился на 4 сериях крыс (всего 52 животных), содержащихся в условиях 12-часового светового дня со свободным доступом к воде и пище (таблица 1).

Таблица 1 - Серии эксперимента

Номер серии	Название серии	Препарат, дозировка	Кратность введения	Забор материала после начала введения	Количество крыс
1	острый адренергический стресс (ОАС)	адреналин (50 мкг/кг) + физ. р-р до 1 мл	однократно	Через 2, 6, 24 часа и 1 месяц	20
2	хронический адренергический стресс (ХАС)	адреналин (50 мкг/кг) + физ. р-р до 1 мл	3 р/сут в течение 14 дней	Через 2 недели и через 1 месяц	10
К-1	контроль острого эксперимента	физ. р-р 1 мл	однократно	Через 2, 6, 24 часа и 1 месяц	12
К-2	контроль хронического эксперимента	физ. р-р 1 мл	3 р/сут в течение 14 дней	Через 2 недели и через 1 месяц	10

Крысам **1-й серии** с целью моделирования острого адренергического стресса адреналин вводился интраперитонеально однократно в дозе из расчета 50 мкг/кг, разведенной в 1 мл физиологического раствора (0,9%раствор NaCl). Через 2, 6 и 24 часа и 1 месяц после введения препарата проводилась декапитация под эфирным наркозом и забор материала у 5 крыс.

Крысам **2-й серии** с целью моделирования хронического адренергического стресса адреналин вводился интраперитонеально 3 раза в день в течение 2-х недель в дозе из расчета 50 мкг/кг, разведенной в 1 мл физиологического раствора (0,9%раствор NaCl). На следующие сутки после прекращения введения препарата проводилась декапитация под эфирным наркозом и забор материала у 5 крыс. Оставшиеся крысы содержались 1 месяц без медикаментозных и стрессовых воздействий, после чего проводилась декапитация и изготовление препаратов миокарда.

1-ю контрольную серию составили крысы контрольной группы соответствующего возраста и массы, которые содержались в тех же условиях, что и крысы 1-й серии, но которым вводился интраперитонеально однократно 1 мл физиологического раствора (0,9%раствор NaCl). Через 2, 6 и 24 часа и 1 месяц после введения препарата проводилась декапитация под эфирным наркозом и забор материала у 4 крыс.

2-ю контрольную серию составили крысы контрольной группы соответствующего возраста и массы, которые содержались в тех же условиях, что и крысы 2-й серии, но которым вводился интраперитонеально 1 мл физиологического раствора (0,9%раствор NaCl) 3 раза в день в течение 2-х недель. На следующие сутки после прекращения введения препарата проводилась декапитация под эфирным наркозом и забор материала у 5 крыс. Оставшиеся крысы содержались 1 месяц без медикаментозных и стрессовых воздействий, после чего проводилась декапитация и забор материала на исследование.

После забора материала проводилось определение на торсионных весах массы миокарда левого и правого желудочков, расчет индекса массы миокарда

(масса миокарда/масса крысы, мг/г) каждого желудочка. Парафиновые срезы для морфологического исследования окрашивались гематоксилином и эозином, и по Ван-Гизону. С помощью сетки Г.Г. Автандилова (1990) проводилась морфометрия в 45 полях зрения в каждом желудочке в каждой серии эксперимента. Оценивалось количество (в объемных процентах, об.%) кардиомиоцитов, коллагена, сосудов и объем внеклеточного пространства.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием автоматической установки для иммуногистохимического и иммуноцитохимического окрашивания препаратов Autostainer 360 (Thermo Shandon, Великобритания). Использовались мышинные моноклональные антитела к TGF β 1 (TB21) в разведении 1/100 и также универсальная (антимышьяная антикроличья) полимерная иммуногистохимическая система визуализации EnVision (DAKO, США) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки, визуализирующей продукт иммуногистохимической реакции, использовался диаминобензидин, положительными считались клетки с отчетливым коричневым окрашиванием. После проведения иммуногистохимической реакции гистологические препараты докрашивались гематоксилином. Учет результатов иммуногистохимической реакции проводился с использованием светооптического бинокулярного микроскопа AxioscopeA1 (Carl Zeiss, Германия) при суммарном увеличении $\times 400$, TGF- β 1–позитивные клетки имели отчетливое коричневое окрашивание. Следует отметить, что учитывалась лишь внутриклеточная экспрессия выявляемого биологически активного TGF- β 1, тогда как его внеклеточное расположение игнорировалось. В качестве отрицательного контроля проводилась иммуногистохимическая реакция с исключением первичных антител (рисунок 1).

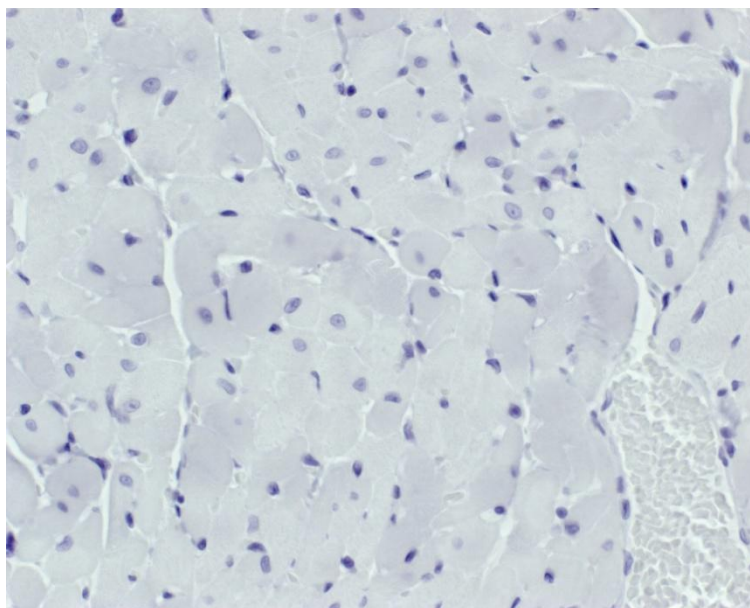


Рисунок 1 - Отсутствие окрашивания диаминобенздином при иммуногистохимической реакции с исключением этапа инкубации с первичными антителами (отрицательный контроль). Иммуногистохимический метод, докраска гематоксилином, ув. х400.

В качестве положительного контроля использовались ткани, рекомендованные производителями (рисунок 2, 3).

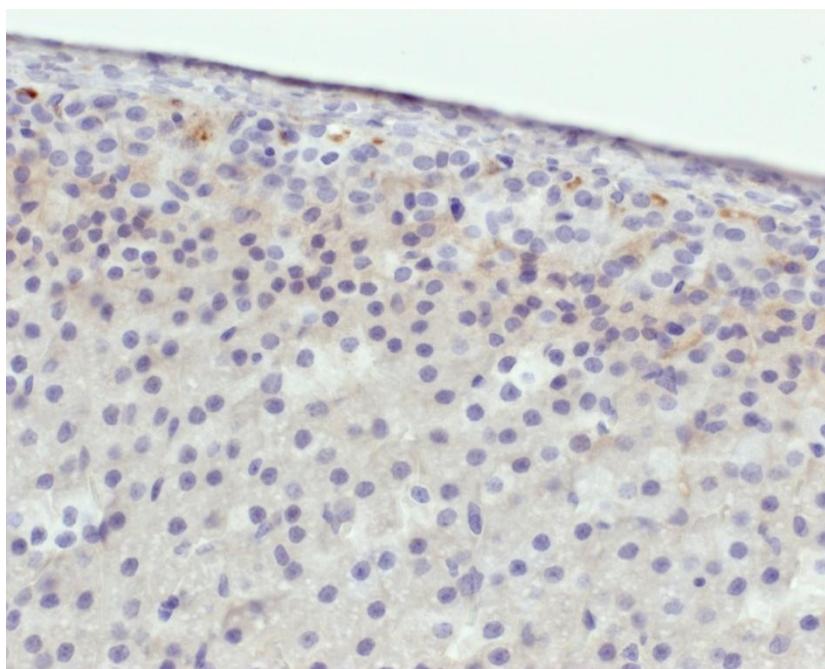


Рисунок 2 -Экспрессия TGF β 1 (коричневое окрашивание) в клетках коры надпочечника крысы (положительный контроль). Иммуногистохимический метод, DAB, ув. х400.

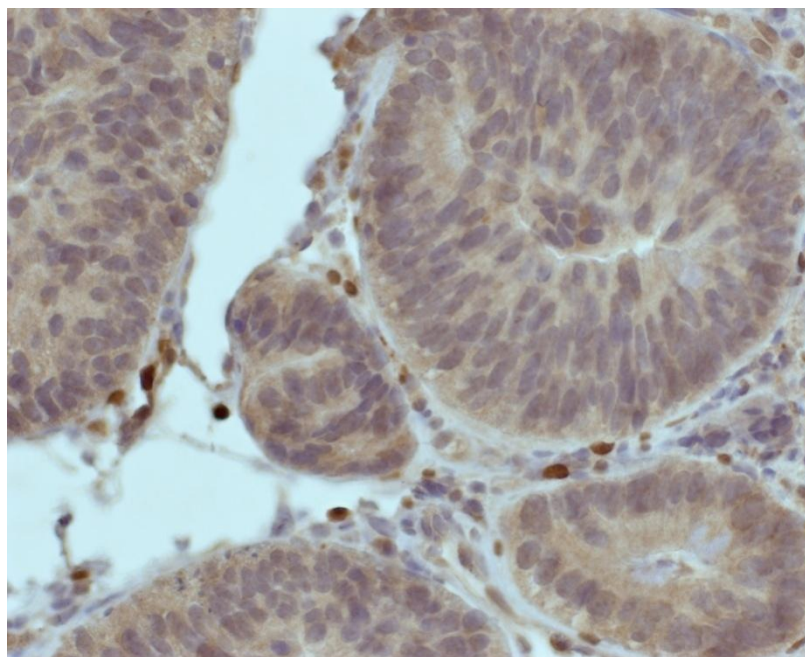


Рисунок 3 - Экспрессия FGF-2 (коричневое окрашивание) в ткани колоректального рака человека (положительный контроль).

Иммуногистохимический метод, DAB, ув. x400.

По степени окрашивания в миокарде выделяли клетки с сильной, средней и слабой экспрессией. В 9 полях зрения миокарда левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ) каждой крысы в проводимом эксперименте рассчитывался индекс экспрессии (ИЭ) - количество позитивных клеток в 1 мм^2 миокарда. Площадь 1 поля зрения, с учетом увеличения микроскопа, составляла $0,088 \text{ мм}^2$ (из расчета длина изображения $0,355 \text{ мм}$, умноженная на ширину изображения $0,248 \text{ мм}$). Так же определялся индекс активности (ИА) эндотелиоцитов, который рассчитывался как % эндотелиоцитов, экспрессирующих факторы роста фибробластов от общего количества клеток, экспрессирующих фактор роста фибробластов (%).

Распределение значений в выборках полученных данных проверялось на нормальность с помощью критерия нормальности типа Колмогорова-Смирнова (Колмогоров А.Н., 1931). Для сравнения выборок, в которых распределение признака было признано нормальным, использовался t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферони. Вследствие того, что в результатах присутствовали выборки с распределением, не относящимся к нормальному, для статистической обработки полученных данных в некоторых разделах

работы применялись методы непараметрической статистики (Гланц С., 1999; Орлов А. И., 2014), в частности метод сравнения данных по медиане ($M \pm Sd$) - критерий Фридмана с коэффициентом конкордации Кэндалла. При сравнении выборок качественных признаков (процент встречаемости) использовался критерий согласия Пирсона (χ^2) с поправкой Йетса. Различия между выборками во всех случаях признавались достоверными при $p < 0,05$. Для визуализации полученных результатов исследования нами широко использовался графико-аналитический метод. Весь статистический анализ проводился с использованием программы с использованием приложений «Statistica 10,0», «MS Excel 2007» и «Biostat».

ГЛАВА 3

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВЕГЕТАТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СТРЕССА ДО НАЧАЛА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Исследование вариантов ремоделирования левого желудочка у больных АГ женщин выявило значительно большую частоту встречаемости концентрических вариантов ремоделирования левого желудочка (КВРЛЖ), включающих в себя КГЛЖ и КПЛЖ, которые были диагностированы у 54,5% больных. Нормальная геометрия ЛЖ и ЭГЛЖ встречались достоверно реже, чем КВРЛЖ - в 23,4% ($\chi^2=8,067$, $p=0,005$) и в 22,1% случаев ($\chi^2=8,770$, $p=0,003$) соответственно. Таким образом, прогностически наиболее неблагоприятные концентрические варианты ремоделирования миокарда в исследуемой группе значительно преобладали над остальными вариантами ремоделирования левого желудочка, а достоверных различий по частоте нормальной геометрии ЛЖ и ЭГЛЖ выявлено не было (рисунок 4).

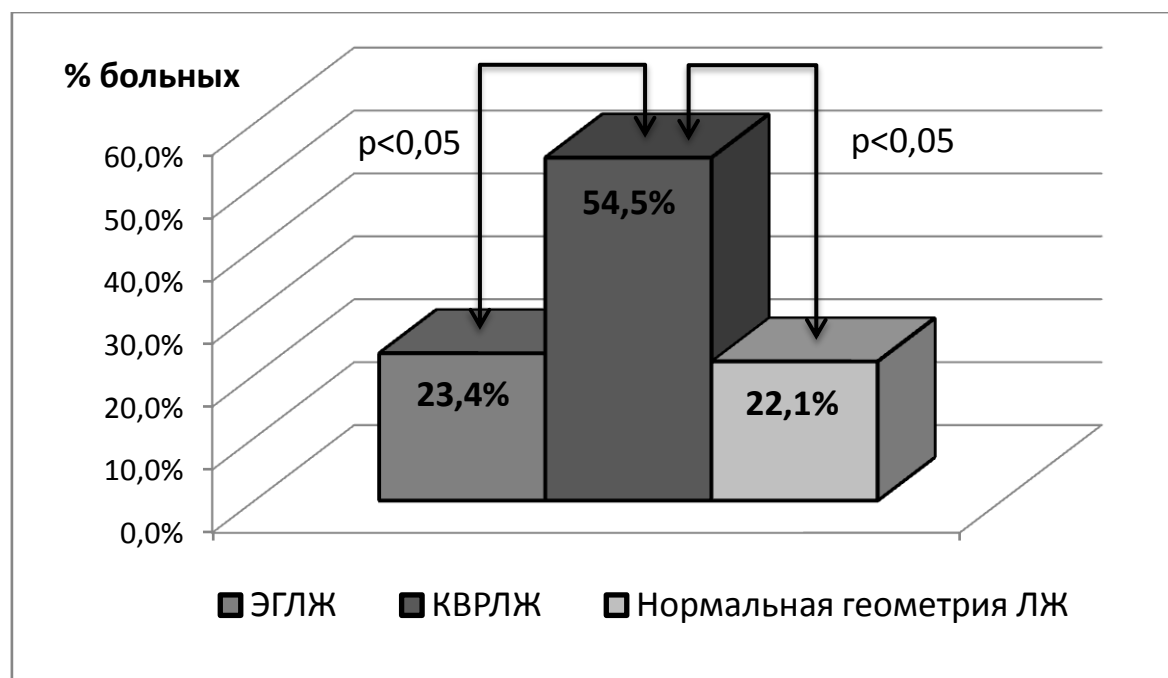


Рисунок 4 - Распределение больных АГ по вариантам ремоделирования миокарда до лечения

Анализ показателей вариабельности сердечного ритма у больных АГ женщин в состоянии покоя до начала лечения выявил значительное

преобладание в исследуемой группе больных АГ женщин с исходной симпатикотонией (48,0%) по сравнению с исходной нормотонией (27,3% больных, $p < 0,05$) и с исходной ваготонией (24,7% больных; $\chi^2 = 4,667$, $p < 0,05$), частота встречаемости которых была примерно с одинаковой (рисунок 5).

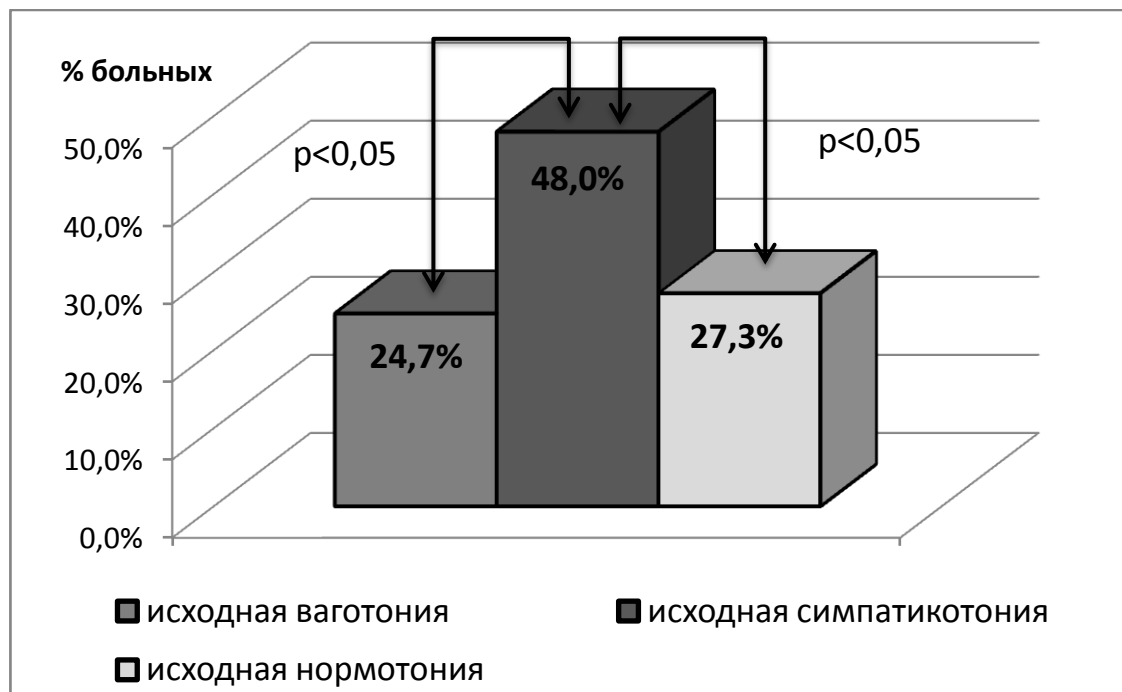


Рисунок 5 - Доля больных АГ женщин с различным вегетативным тонусом в состоянии покоя до начала антигипертензивной терапии

Наиболее ранним проявлением ремоделирования сердца является развитие диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). В общей группе больных АГ женщин ДДЛЖ со значениями показателя E/A трансмитрального кровотока $< 1,0$ встречалась в 40,3% случаев. Развитие ДДЛЖ часто связывают с наличием ГЛЖ. Анализ вариантов ремоделирования ЛЖ у больных АГ с выраженными нарушениями ДФЛЖ выявил преобладание КВРЛЖ (в 58,06% случаев), тогда как ЭГЛЖ встречалась достоверно реже - в 16,13% случаев ($\chi^2 = 10,791$, $p = 0,001$). Следует отметить что в 25,81% случаев развития ДДЛЖ приходилось на больных с нормальной геометрией ЛЖ, что было достоверно реже, чем частота КВРЛЖ ($\chi^2 = 4,667$, $p = 0,031$), но сопоставимо с частотой ЭГЛЖ (рисунок 6).

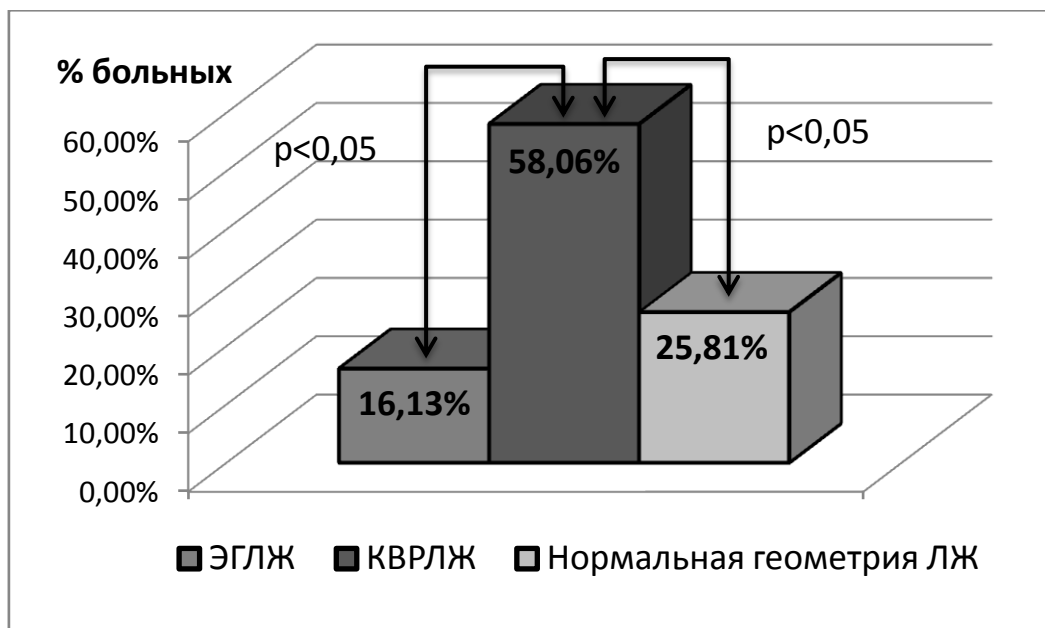


Рисунок 6 - Соотношение вариантов ремоделирования миокарда у больных АГ с выраженными нарушениями ДФЛЖ до терапии

Полученные результаты о развитии выраженной ДДЛЖ у больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ согласуются с данными других исследований (Deague J.A et al., 2000; Жмайлова С.В., 2006) и свидетельствуют о том, что ДДЛЖ и ГЛЖ могут развиваться независимо друг от друга. У данной категории больных развитие ДДЛЖ связано, вероятнее всего, с прогрессированием фиброза миокарда. Почему у одних больных в основе развития нарушений ДФЛЖ лежит ГЛЖ, а у других - фиброз миокарда без выраженного изменения его геометрии? Таким образом, причины и механизмы различных путей развития ДДЛЖ нуждаются в дальнейшем изучении.

Представляет интерес изучение роли вегетативной нервной системы в развитии ДДЛЖ. Анализ полученных результатов показал, что в у больных АГ женщин с выраженными нарушениями ДФЛЖ (показателем $E/A < 1,0$) в состоянии покоя преобладала исходная симпатикотония (в 54,8% случаев), тогда как нормотония и ваготония в состоянии покоя до начала антигипертензивной терапии выявлялась у одинакового количества больных (в 22,6% случаев) и значительно реже чем симпатикотония ($\chi^2=5,299$, $p=0,021$; рисунок 7).

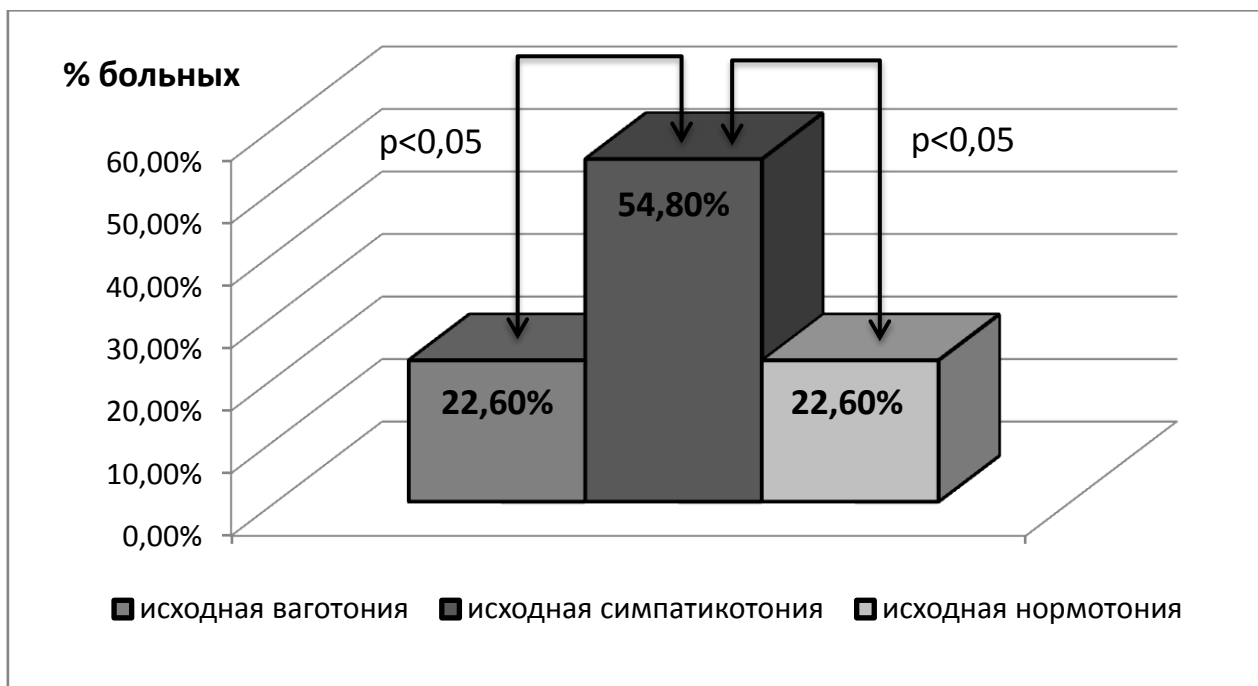


Рисунок 7 - Доля пациентов с различным вегетативным тонусом в состоянии покоя среди больных АГ с выраженными нарушениями ДФЛЖ до терапии

Таким образом, нарушение ДФЛЖ может развиваться у больных АГ с различным исходным вегетативным тонусом в состоянии покоя, но все-таки наибольший вклад в развитие ДДЛЖ вносит высокая активность симпатической нервной системы.

Мы предположили, что в развитии ДДЛЖ играет роль не только имеющийся вегетативный тонус в состоянии покоя, но и особенности вегетативного сопровождения стресса.

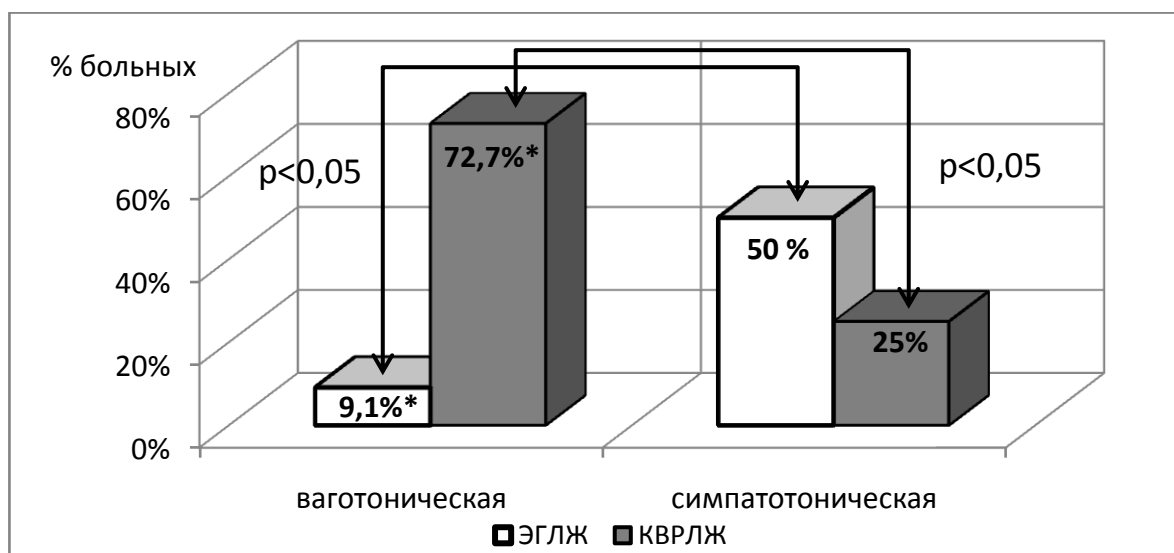
Из общей группы пациентов была отобрана подгруппа больных АГ женщин с симпатикотонией в состоянии покоя. Результаты исследования вегетативной реакции на холодный стресс у больных в данной подгруппе показали, что на ХП у больных АГ женщин наблюдались 3 типа вегетативной реакции – симпатическая, ваготоническая, и отсутствие реакции. У больных АГ с исходным симпатическим тонусом активация симпатoadреналовой системы при ХП была выявлена в 37,84%, преимущественная активация парасимпатического звена ВНС – в 29,73%, а отсутствие значимой вегетативной реакции на стресс – в 32,43% случаев. Таким образом, достоверного преобладания какого-либо вегетативного ответа на ХП у больных АГ с исходным симпатическим тонусом выявлено не было.

Согласно современным представлениям реакция на стресс — это активация САС. Ваготоническая реакция на стресс считается дезадаптивной.

Полученные данные, вероятно, соответствуют тем исследованиям (Молчанова, Г.С. с соавт., 2010), которые показывают, что на определенном этапе эволюции АГ симпатoadреналовая система уже не играет такую значимую роль в патогенезе АГ, как в период становления заболевания. У части больных с изначально высокой активностью САС холододовая проба уже не сопровождалась значительным усилением симпатических влияний. Возможно, у этих больных в состоянии покоя симпатическое звено ВНС уже находилось на максимуме активности, и дальнейшее нарастание симпатических влияний у этих пациентов было уже невозможно.

Вероятно, в развитии различных вариантов ремоделирования миокарда играет роль не только имеющийся вегетативный тонус больных, но и особенности вегетативной реакции на холододовый стресс.

Результаты исследования показали, что у больных АГ женщин с исходным симпатическим тонусом (рисунок 8) и симпатoadреналовым ответом на ХП влияний ЭГЛЖ выявлялась достоверно чаще (в 50% случаев), чем у пациентов с ваготоническим ответом на ХП (9,1%; $\chi^2=5,177$; $p=0,023$).



* - различия достоверны ($p < 0,05$)

Рисунок 8 - Сопряженность вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка (число больных с ЭГЛЖ и КГЛЖ в %) и типов вегетативной реакции на холододовый стресс у больных АГ женщин-симпатотоников

В то же время, КВРЛЖ наиболее часто встречались у больных АГ женщин-симпатотоников с ваготонической реакцией на ХП — в 72,7% случаев, тогда как в группе симпатотоников с симпатической реакцией на ХП наблюдались лишь у 25% пациентов ($\chi^2=5,046$; $p=0,025$). Так же стоит отметить достоверное преобладание КВРЛЖ над ЭГЛЖ у симпатотоников с ваготоническим сопровождением холодового стресса ($\chi^2=14,588$; $p=0,001$).

Среди больных АГ с преобладанием симпатических влияний в покое обращает на себя внимание наличие пациентов с ЭГЛЖ и КВРЛЖ, у которых при ХП не наблюдается значимой вегетативной реакции. Можно предположить, что у этих больных в процессе развития заболевания на момент исследования активность САС находится на очень высоком уровне и резерв ответа САС на ХС у этой категории больных уже исчерпан. Как, например, у больной А. в состоянии покоя ИН = 1092 у.е., а на ХП 1052 у.е. ($\Delta = -3,7\%$). ИН может быть значительно ниже в состоянии покоя, например, у больной Б. ИН = 322 у.е., на ХП ИН 317 у.е. ($\Delta = -1,6\%$). Результаты позволяют думать, что у больных АГ с исходной симпатикотонией абсолютно разный индивидуальный уровень максимума активности САС. Причем эта выявленная особенность характерна для больных-симпатотоников как с симпатической, так и с ваготонической реакцией на ХП.

Вероятно, порог регуляции симпатической активности различен у каждого больного, и, как в приведенном ранее примере, у части больных может быть умеренная симпатикотония (когда ИН находится в пределах 240-300 у.е.), наряду с отсутствием реакции на ХП. Тогда как у другой больной (больная В.) ИН в покое составил 1113 у.е., а при ХП - 1539 у.е. ($\Delta\text{ИН}=+38,3\%$). Нам представляется, что во втором случае, несмотря на очень высокую активность САС в покое, вегетативная регуляция является более гибкой, и, следовательно, более адаптивной. Тогда как в первом примере система вегетативной регуляции стала более «жесткой», что, видимо, является результатом перенапряжения регуляторных систем. Такое состояние систем регуляции, сопровождающееся недостаточностью адаптационных защитно-приспособительных механизмов, их неспособностью обеспечить оптимальную адекватную реакцию организма на воздействие факторов внешней среды, имеет более неблагоприятный прогноз,

так как предшествует состоянию срыва (полома) механизмов адаптации (Баевский, Р.М., 1979).

Почему же при невысоких значениях ИН у части больных столь выражены нарушения вегетативной регуляции? Можно предположить, что у части больных до заболевания мог быть конституционально обусловленный ваготонический тонус ВНС (допустим, ИН 25-30 у.е. в покое). В период развития АГ происходит значительное для этого больного увеличение ИН. Другое возможное объяснение полученным фактам – это понимание того, что с развитием заболевания происходят структурные изменения сердца, которые, в свою очередь, могут менять вегетативную регуляцию, вызывать или усиливать ее нарушения.

Результаты исследования показали, что ремоделирование миокарда у больных АГ с исходной симпатикотонией зависит от вегетативного сопровождения стресса. В подгруппах больных с симпатической реакцией на ХП и с ваготонической реакцией на холодовой стресс преобладают различные варианты ремоделирования миокарда. Видимо, патогенетические механизмы развития ремоделирования миокарда у этих больных также отличаются.

Учитывая полученные результаты, можно полагать, что ремоделирование миокарда у больных-симпатоников развивается в определенной зависимости от вегетативного сопровождения стресса. Возможно, развитие конкретного варианта связано с различным влиянием медиаторов симпатической и парасимпатической ВНС - адреналина и ацетилхолина - на обмен веществ в сердечной мышце. Известно, что адреналин и ацетилхолин вызывают противоположные эффекты: адреналин увеличивает частоту и силу сокращения сердечной мышцы, а ацетилхолин - уменьшает. Адреналин стимулирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а ацетилхолин стимулирует образование цГМФ. Существует мнение, что цАМФ стимулирует в основном процессы катаболизма, а цГМФ — процессы анаболизма (Ткаченко Б.И., 2005; Spies C. et al., 1980). Известно также, что цГМФ в клетках часто вызывает эффекты, противоположные цАМФ. ЦГМФ активирует G-киназу и фосфодиэстеразу, гидролизующую цАМФ (Ткаченко Б.И., 2005; Pietrobon M. et al., 2011). цГМФ является общим регулятором ионных каналов гликогенолиза и

клеточного апоптоза, расслабляет глазные мышцы, стимулирует пролиферацию клеток, а цАМФ подавляет.

Стимуляция адреналином и ацетилхолином циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ, вероятно, и определяет своеобразие вариантов ремоделирования миокарда при различном вегетативном сопровождении стресса у больных артериальной гипертензией, основной характеристикой которой является стрессобусловленность.

Резюме:

- у половины больных АГ женщин в состоянии покоя определялся симпатический вегетативный тонус;
- у женщин, больных АГ, с выраженными нарушениями ДФЛЖ ($E/A < 1,0$) преобладали концентрические варианты ремоделирования ЛЖ;
- у больных АГ женщин с выраженными нарушениями ДФЛЖ (показателем $E/A < 1,0$) в состоянии покоя преобладала симпатикотония;
- ЭГЛЖ выявлялась достоверно чаще у больных с АГ с симпатотонией в покое и симптоадреналовой реакцией на холододовый стресс по сравнению с пациентами, продемонстрировавшими другие варианты вегетативного ответа на ХП;
- КВРЛЖ достоверно преобладали у больных АГ женщин-симпатотоников с ваготонической реакцией на ХП, а так же выявлялись достоверно чаще, чем у пациенток-симпатотоников с симпатической реакцией на холододовый стресс.

Такое разнообразие вариантов ремоделирования возможно связать с различным влиянием циклических нуклеотидов цГМФ и цАМФ на миокард, выработку которых стимулируют адреналин и ацетилхолин.

Выявленные в клиническом блоке исследования взаимосвязи между вариантом ремоделирования миокарда ЛЖ, ДДЛЖ, вегетативным тонусом и вегетативным сопровождением холододового стресса у больных АГ позволили предположить, что активность ВНС (преимущественно, активация симпатического ее отдела) оказывает влияние на ход ремоделирования миокарда. Непосредственное изучение механизмов ремоделирования миокарда при активации симпатической ВНС в клинике затруднено, в связи с чем было проведено экспериментальное исследование на животных.

ГЛАВА 4

СТРУКТУРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

4.1. Особенности ремоделирования миокарда левого и правого желудочков при моделировании острого адренергического стресса в эксперименте

Вариационные ряды данных были подвергнуты предварительной проверке на нормальность распределения с применением теста Колмогорова-Смирнова. В связи с выявлением нормального характера распределения, статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием Т-критерия Стьюдента.

Анализ результатов исследования с применением критерия Фридмана с коэффициентом конкордации Кэндалла показал, что уже через 2 часа от начала острого эксперимента миокард экспериментальных животных подвергался значительным морфологическим изменениям (рисунки 9-16), заключавшимся в изменении объемной плотности ВКП, коллагена и кардиомиоцитов как в левом (рисунки 9-12), так и в правом (рисунки 13-16) желудочках.

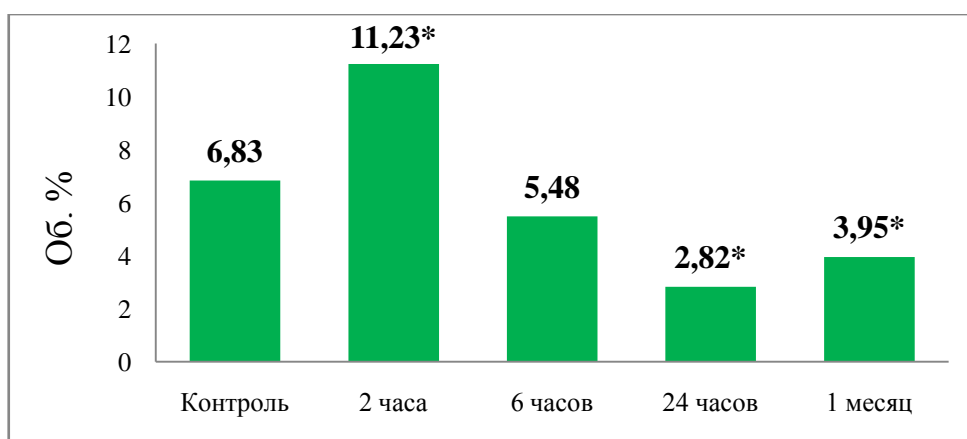


Рисунок 9- Динамика объемной плотности внеклеточных пространств в миокарде ЛЖ через 2, 6, 24 часа и 1 месяц от начала острого адренергического стресса

*- различия с контрольной серией достоверны ($p < 0,05$)

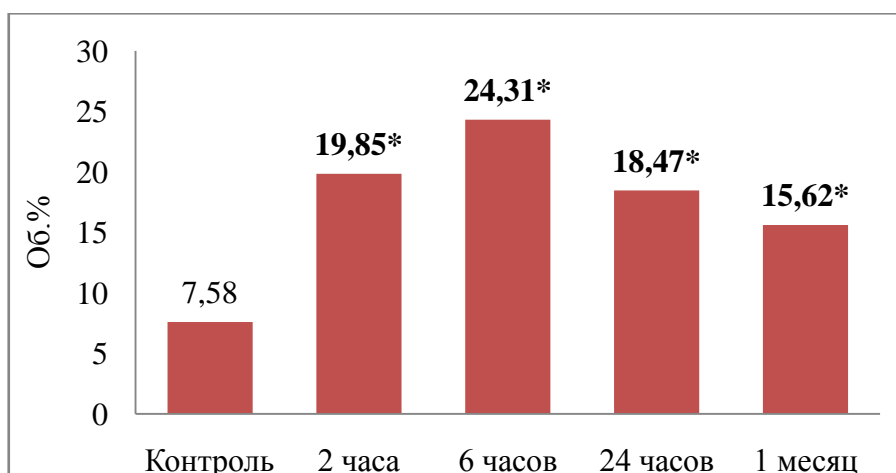


Рисунок 10 - Динамика объемной плотности коллагена в миокарде ЛЖ через 2, 6, 24 часа и 1 месяц от начала острого адренергического стресса

*- различия с контрольной серией достоверны ($p < 0,05$)

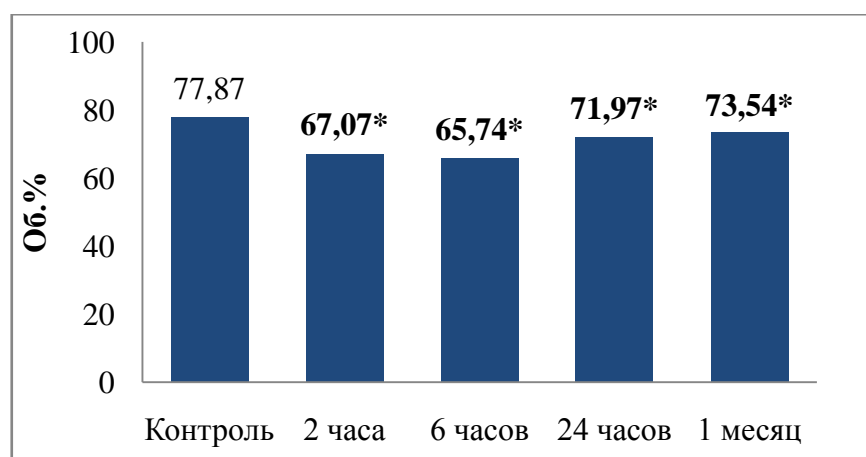


Рисунок 11 - Динамика объемной плотности кардиомиоцитов в миокарде ЛЖ через 2, 6, 24 часа и 1 месяц от начала острого адренергического стресса

*- различия с контрольной серией достоверны ($p < 0,05$)

В контрольной точке 2 часа в ЛЖ при ОАС в 2 раза увеличилась плотность ВКП (рисунок 5) с $6,83 \pm 1,99$ об.% в контроле до $11,23 \pm 8,36$ об.% ($t = -3,41$ $p = 0,0001$). Объемная плотность коллагена (рисунок 6) увеличилась с $7,58 \pm 3,46$ об.% в контроле до $19,85 \pm 8,97$ об.% ($t = -8,351$, $p = 0,0001$), т.е., более, чем в 2 раза. Так же наряду с этим наблюдались реципрокные изменения объемной плотности кардиомиоцитов (рисунок 7) – происходило ее снижение с $77,87 \pm 5,41$ об.% в контроле до $67,07 \pm 11,19$ об.% ($t = 5,7$; $p = 0,0001$). Выраженные морфологические изменения можно объяснить возникающим через 2 часа после введения адреналина отеком внеклеточного пространства и коллагена.

Данные изменения нарастают в контрольной точке «6 часов», причем изменения всех морфологических параметров являются статистически значимыми. Плотность ВКП через 6 часов после введения адреналина (рисунок 9) значительно уменьшилась по сравнению с контрольной точкой «2 часа» и составила $5,47 \pm 1,99$ об.%($t=3,03$; $p=0,003$). Плотность коллагена продолжала нарастать (рисунок 10) до $24,31 \pm 9,96$ об.%($t=-10,41$; $p=0,0001$), а плотность кардиомиоцитов (рисунок 11) составила $65,74 \pm 9,37$ об.%($t=7,3$; $p=0,0001$).

Через 24 часа после однократного введения адреналина объем ВКП (рисунок 9) составил $2,82 \pm 1,47$ об.%, что достоверно в 2 раза ниже значений контрольной серии ($t=10,07$, $p=0,0001$). Значительное уменьшение объемной плотности ВКП можно объяснить активно текущим фибротическим процессом в экстрацеллюлярном матриксе. Плотность коллагена (рисунок 10) начинает снижаться и достигает $18,47 \pm 7,63$ об.%($t=-2,79$; $p=0,007$), но остается в 2 раза выше значений контрольной серии ($t=-8,47$; $p=0,0001$). Объемная плотность кардиомиоцитов (рисунок 11) начинает нарастать, и составляет $71,96 \pm 5,48$ об.%, оставаясь достоверно ниже значений контрольной серии ($t=4,82$, $p=0,0001$).

Отдаленные последствия острого стресса в ЛЖ через 1 месяц после однократного введения адреналина заключались в следующем: объем ВКП (рисунок 9) оставался достоверно (в 1,5 раза) ниже исходных значений - $3,95 \pm 2,1$ об.%($t=6,31$, $p=0,0001$), объемная плотность коллагена (рисунок 10) достоверно превышала контрольные значения в 2 раза и составила $15,62 \pm 8,88$ об.%($t=-5,52$, $p=0,0001$), а плотность КМЦ (рисунок 11) оставалась достоверно ниже значений контрольной серии ($73,54 \pm 7,83$ об.%($t=2,92$, $p=0,0045$) и $77,87 \pm 5,41$ об.%($t=2,92$, $p=0,0045$)).

Выявленные изменения свидетельствуют о том, что даже однократный острый стресс может вызывать значительные структурные изменения в миокарде ЛЖ, проявляющиеся развитием выраженного фиброза.

Морфологическая картина структурных изменений в ЛЖ в различных контрольных точках эксперимента представлена на рисунке 12.

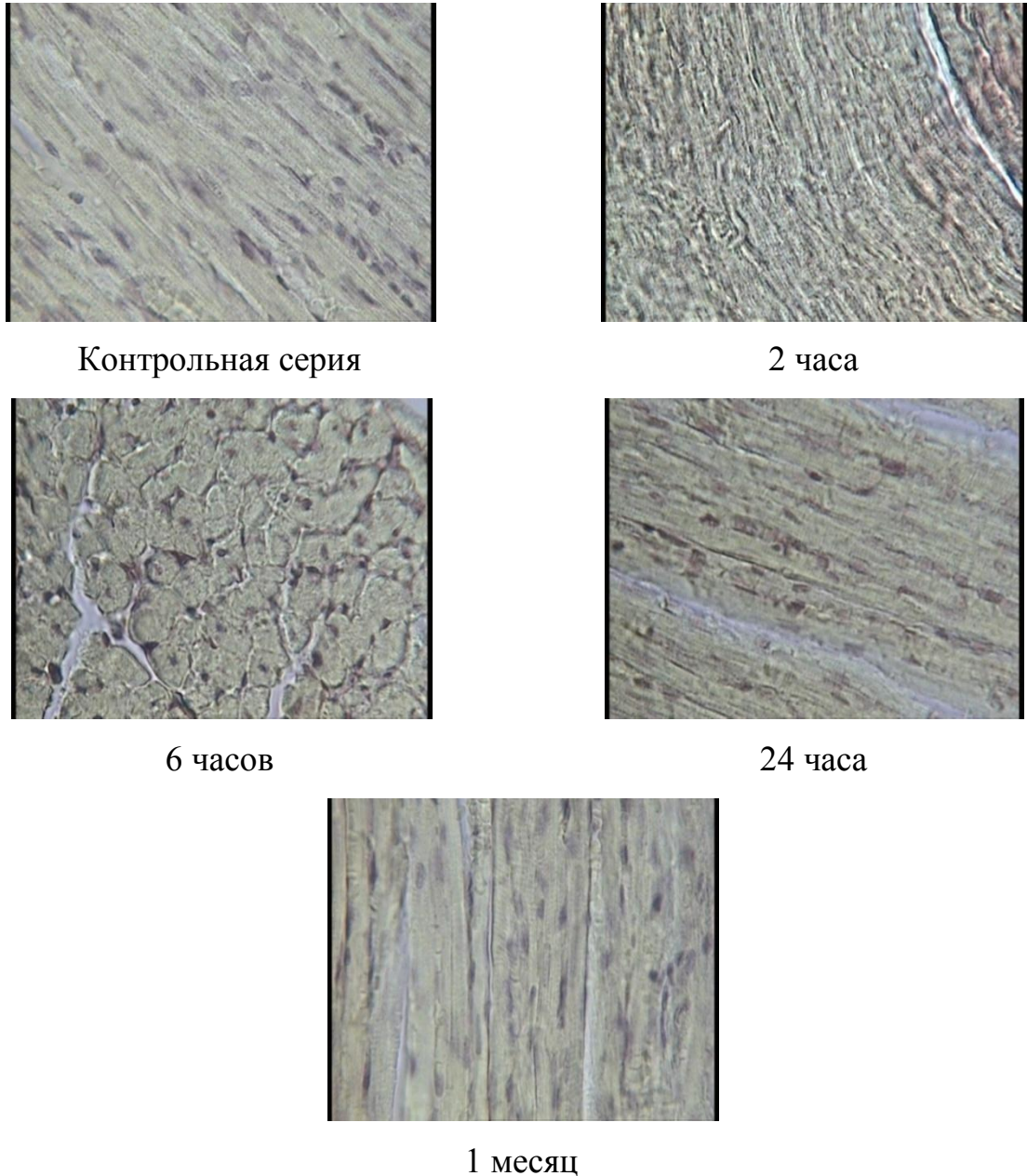


Рисунок 12 - Морфологические изменения в ЛЖ при ОАС. Окраска по Ван-Гизону. Ув. х40

Морфологические изменения в ПЖ при остром адренергическом стрессе протекали однонаправленно с изменениями в ЛЖ (рисунок 13-20).

В ПЖ, так же как и в ЛЖ, уже через 2 часа после острого стресса обнаруживалось достоверное увеличение плотности ВКП (рисунок 13) с $6,09 \pm 2,24$ об.% до $8,29 \pm 4,79$ об.% ($t=-2,74$; $p=0,008$). Объемная плотность коллагена (рисунок 14) возрастала в 3 раза с $8,21 \pm 3,04$ об.% в контрольной

серии до $25,8 \pm 8,32$ об.% ($t=-13,14$; $p=0,0001$). В этой контрольной точке наблюдалось так же уменьшение плотности кардиомиоцитов (рисунок 15) с $80,45 \pm 4,68$ об.% до $60,78 \pm 9,37$ об.%, достоверное по сравнению с контрольной серией ($t=12,08$; $p=0,0001$). Настолько значительное уменьшение плотности КМЦ в ПЖ можно объяснить увеличением объемной плотности внеклеточного матрикса в основном за счет отека коллагена.

Структурные изменения в ПЖ достигают своего пика в контрольной точке 24 часа (рисунок 13-10). Плотность ВКП (рисунок 13) достигает значений почти в 2 раза ниже контрольной серии - $3,71 \pm 1,86$ об.%($t=5,02$, $p=0,0001$) наряду с тем, что объем коллагена (рисунок 14) составляет $30,47 \pm 11,7$ об.%, и, таким образом, превышает почти в 4 раза объем коллагена в контроле ($t=-12,26$, $p=0,0001$), а объем кардиомиоцитов (рисунок 15) достигает своего минимума за весь эксперимент – $59,42 \pm 9,44$ об.%. Стоит отметить, что объем коллагена в данной контрольной точке достоверно выше, чем в ЛЖ ($18,47 \pm 7,63$ об.%; $t=-5,13$, $p=0,0001$). Плотность КМЦ в ПЖ в данной контрольной точке достоверно ниже, чем в ЛЖ ($71,96 \pm 5,48$ об.%; $t=6,73$, $p=0,0001$).

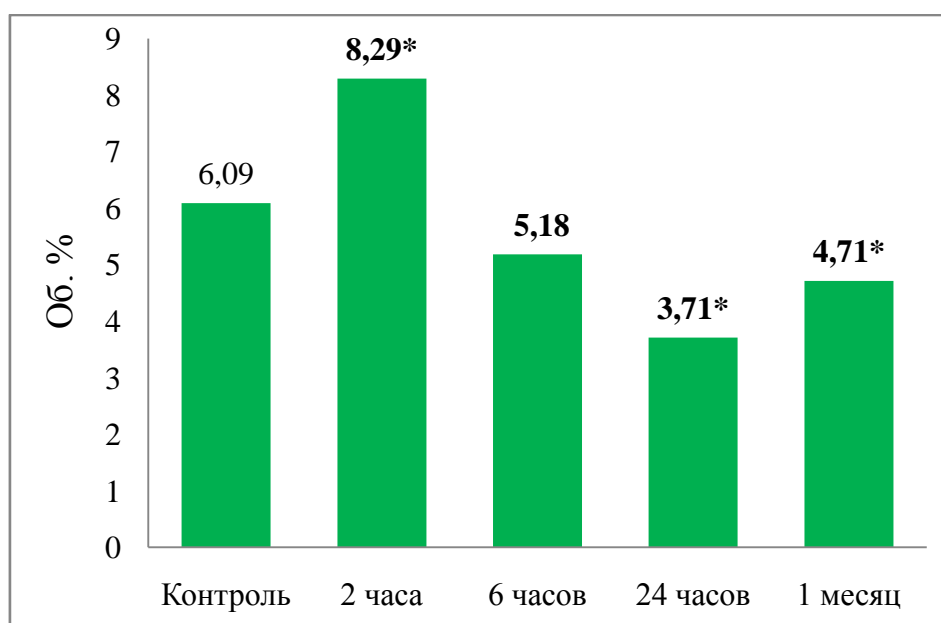


Рисунок 13 - Динамика плотности внеклеточных пространств в миокарде ПЖ через 2, 6, 24 часа и 1 месяц от начала острого адренергического стресса

*- различия с контрольной серией достоверны ($p < 0,05$)

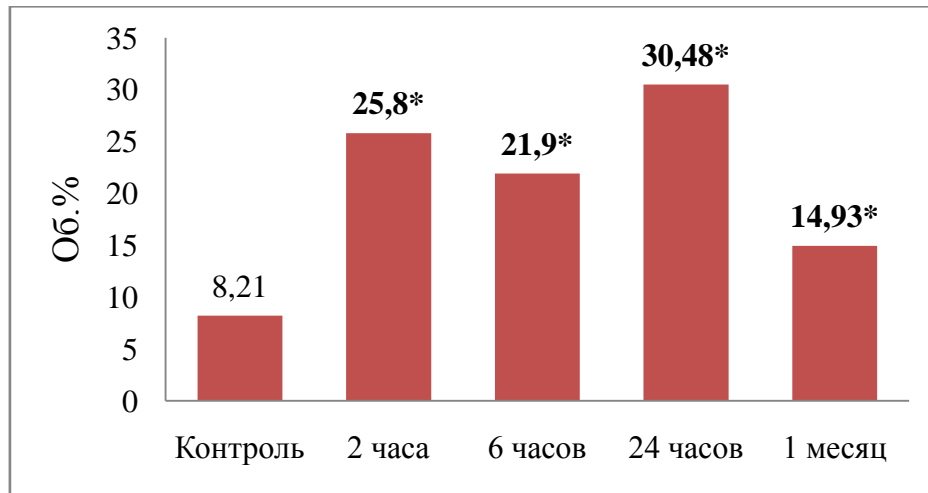


Рисунок 14 - Динамика плотности коллагена в миокарде ЛЖ через 2, 6, 24 часа и 1 месяц от начала острого адренергического стресса

*- различия с контрольной серией достоверны ($p < 0,05$)

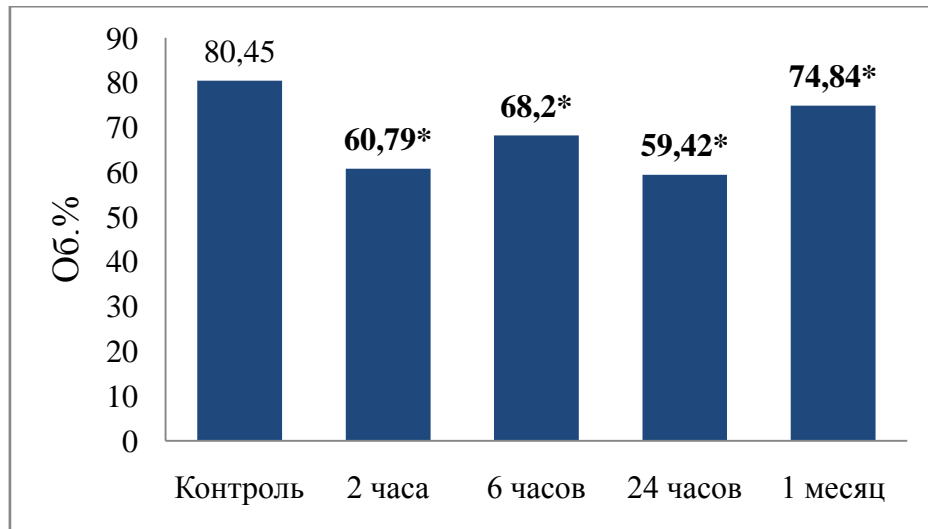


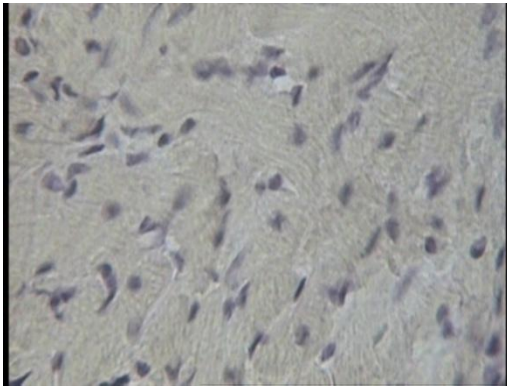
Рисунок 15 - Динамика плотности кардиомиоцитов в миокарде ЛЖ через 2, 6, 24 часа и 1 месяц от начала острого адренергического стресса

*- различия с контрольной серией достоверны ($p < 0,05$)

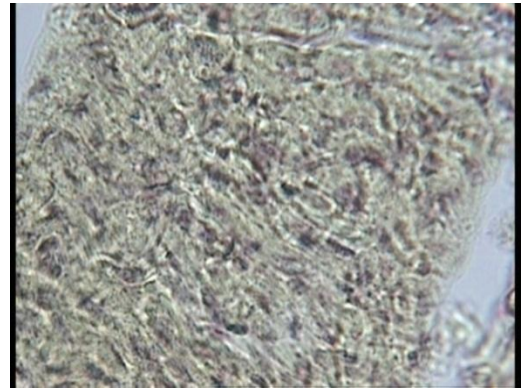
Морфологическая картина структурных изменений в ЛЖ в различных контрольных точках эксперимента представлена на рисунке 16.

Представляет интерес возможность обратного развития ремоделирования миокарда через месяц после однократного введения адреналина. Согласно полученным нами результатам, полной инверсии морфологических изменений в ЛЖ не происходило. Как и в ЛЖ, объем ВКП (рисунок 13) через 1 месяц так же оставался достоверно ниже контрольных значений и составил $4,71 \pm 2,55$ об. % ($t=2,58$, $p=0,012$). Так же сохранялась достоверно повышенная в 2 раза

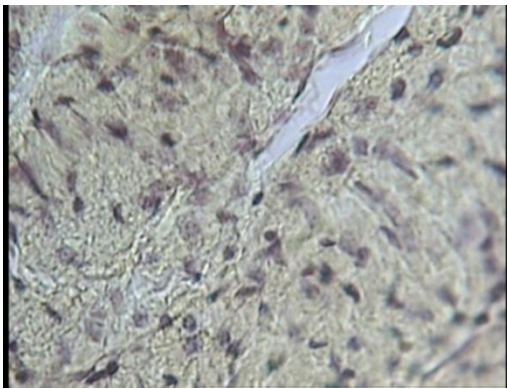
($14,93 \pm 6,83$ об.%) объемная плотность коллагена (рисунок 14) по сравнению с контролем ($t=-5,92$, $p=0,0001$). Кроме того, через 1 месяц после начала моделирования ОАС объемная плотность кардиомиоцитов достоверно снижена ($t=4,13$, $p=0,0001$) по сравнению с исходными значениями (рисунок 15), и составила $74,84 \pm 7,29$ об.%.



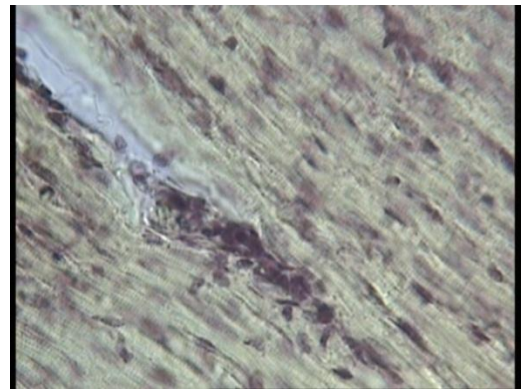
Контрольная серия



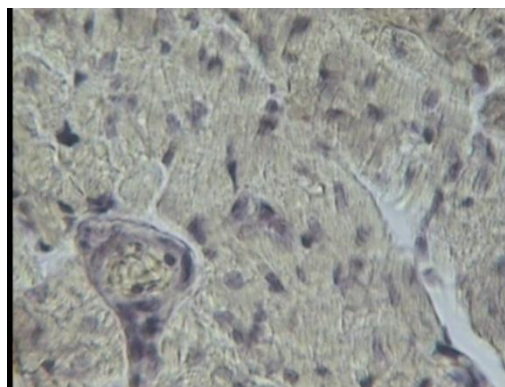
2 часа



6 часов



24 часа



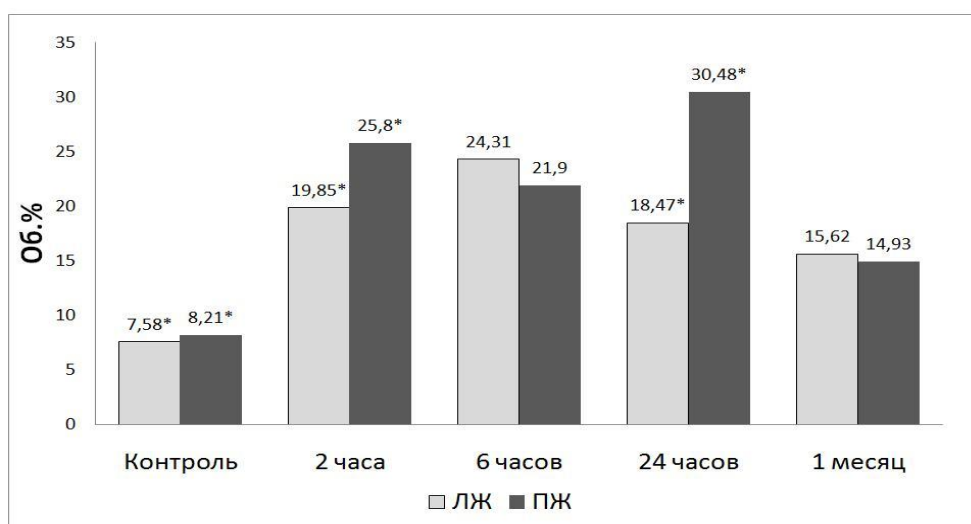
1 месяц

Рисунок 16 - Морфологические изменения в ПЖ при ОАС. Окраска по Ван-Гизону. Ув. x400.

Стоит отметить, что и в ЛЖ, и ПЖ развиваются однонаправленные фибротические процессы. Однако, достоверных различий между

выраженностью морфологических изменений в ПЖ и ЛЖ через 1 месяц выявлено не было.

Динамика морфологических изменений в ЛЖ и ПЖ, не смотря на однонаправленность, имеет свои особенности. Прежде всего, это касается плотности коллагена (рисунок 17). Увеличение плотности коллагена в ПЖ была более выражено, чем в ЛЖ через 2 и 24 часа от начала острого эксперимента - в контрольной точке 2 часа объемная плотность коллагена в ПЖ составила $25,8 \pm 8,32$ об.% против $19,85 \pm 8,97$ об.% в ЛЖ ($t=-2,92$; $p=0,005$), а через 24 часа в ПЖ объемная плотность коллагена в ПЖ была в 1,5 раза выше, чем в ЛЖ ($30,47 \pm 11,7$ об.% и $18,47 \pm 7,63$ об.% соответственно; $t=-5,13$; $p=0,0001$). Таким образом, можно говорить об асинхронности развития структурных изменений в ЛЖ и ПЖ при моделировании ОАС. Увеличение объемной плотности коллагена можно объяснить не только его набуханием, но и появлением вновь синтезированных волокон (Целлариус Ю.Г. с соавт., 1972; Вартанян А.М., 2006). Высокие значения плотности коллагена, которые наблюдаются в обоих желудочках через 1 месяц после моделирования острого адренергического стресса, дают возможность предположить, что острый стресс запускает механизмы фиброгенеза миокарда, которые пролонгируются уже «самостоятельно», без повторного введения препарата.



* - различия между ЛЖ и ПЖ достоверны ($p < 0,05$)

Все различия с соответствующей контрольной серией достоверны ($p < 0,05$)

Рисунок 17 - Сравнительная динамика плотности коллагена в ЛЖ и ПЖ при остром адренергическом стрессе через 2, 6, 24 часа и 1 месяц

Не смотря на более выраженное поражение ПЖ через 2 и 24 часа после однократного адренергического стресса, объясняющееся не только отеком коллагена, но и вероятной инициацией фибропластических процессов в миокарде, в отдаленной перспективе говорить о более выраженном поражении ПЖ по сравнению с ЛЖ нельзя. В обоих желудочках сохраняются выраженные морфологические изменения по сравнению с соответствующими контрольными сериями, а различия по объемной плотности коллагена, ВКП и кардиомиоцитов между ЛЖ и ПЖ через 1 месяц после однократного введения адреналина не являются достоверными.

4.2. Ремоделирование миокарда левого и правого желудочков сердца крыс линии Вистар под влиянием адреналина в хроническом эксперименте

При статистической обработке полученных данных с использованием критерия Стьюдента выявлено, что под влиянием адреналина в миокарде ЛЖ через 2 недели моделирования хронического адренергического стресса отмечалось значительное увеличение объема ВКП (с $6,82 \pm 1,99$ до $14,8 \pm 7,39$ об.%; $t=-6,97$; $p=0,0001$, рисунок 12). Обращает на себя внимание, что и через месяц после прекращения введения адреналина объем ВКП оставался значительно выше значений контрольной серии, составляя $14,17 \pm 9,21$ об.% ($t=-5,27$; $p=0,0001$, рисунок 18).

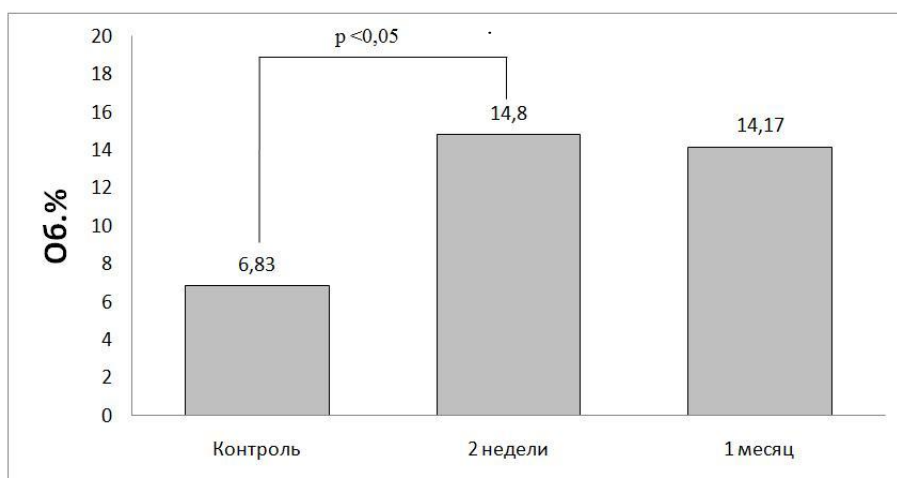


Рисунок 18 - Динамика объема ВКП (в об.%) в миокарде ЛЖ при моделировании хронического адренергического стресса (через 2 недели и 1 месяц) по сравнению с контрольной серией

Стоит отметить, что достоверные различия между объемной плотностью коллагена в контрольных точках «2 недели» и «1 месяц» отсутствуют.

В миокарде ПЖ объем ВКП так же вырос более чем в 2 раза с $6,09 \pm 2,24$ об.% в контроле до $13,41 \pm 7,68$ об.% под влиянием двухнедельного введения адреналина ($t=-6,07$; $p=0,0001$; рисунок 19). Достоверное увеличение объема ВКП в ПЖ также сохранялось и через месяц после прекращения введения адреналина ($13,84 \pm 7,49$ об.%) по сравнению с контролем ($t=-6,59$; $p=0,0001$; рисунок 13), однако, как и в ЛЖ, отсутствовала динамика по сравнению с контрольной точкой «2 недели».

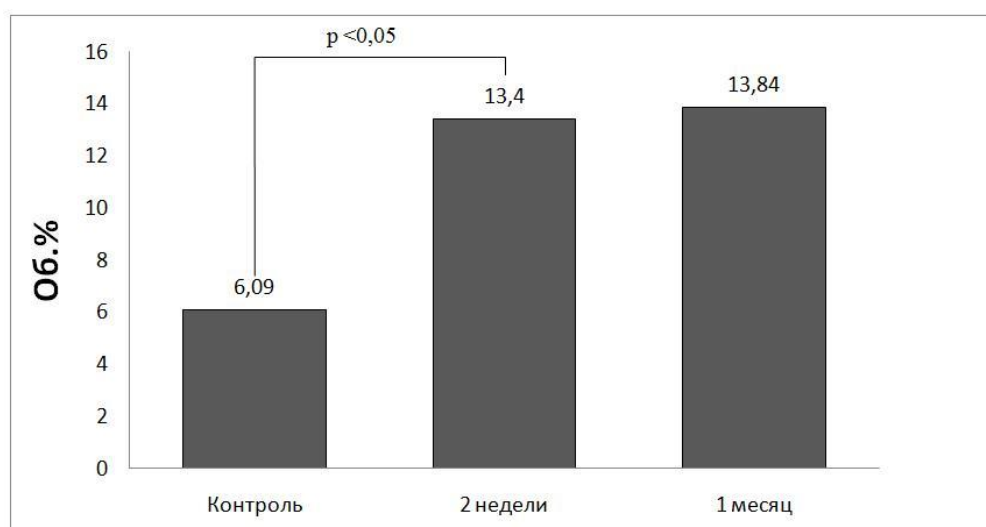
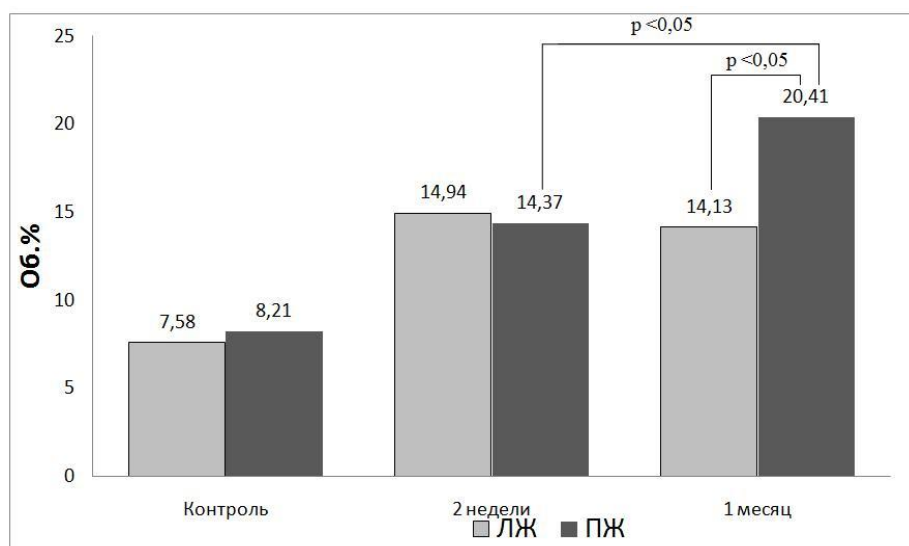


Рисунок 19 - Динамика объема ВКП (в об.%) в миокарде ПЖ при моделировании хронического адренергического стресса (через 2 недели и 1 месяц) по сравнению с контрольной серией

Наряду с увеличением объема ВКП в ЛЖ возрастает и объемная плотность коллагена - через 2 недели наблюдалось почти двукратное ее увеличение с $7,31 \pm 3,03$ об.% в контроле до $14,94 \pm 9,27$ об.% ($t=-5,13$; $p=0,0001$; рисунок 20). Стоит отметить, что и через месяц плотность коллагена в ЛЖ сохраняется на достоверно более высоком уровне, чем в контрольной серии ($14,13 \pm 8,58$ об.%; $t=-4,86$; $p=0,0001$; рисунок 20). При этом достоверных различий в значениях объемной плотности коллагена через 1 месяц после прекращения медикаментозных воздействий и через 2 недели после введения адреналина выявлено не было.



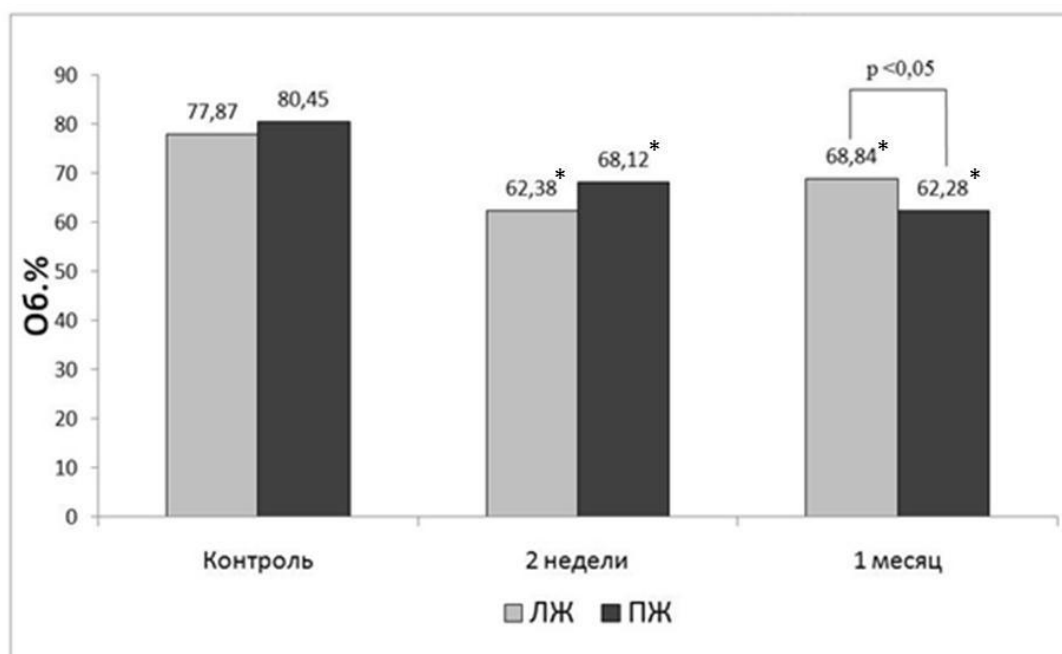
Все различия достоверны по сравнению с соответствующей контрольной серией ($p < 0,05$)

Рисунок 20 - Динамика объема коллагена (в об.%) в миокарде ЛЖ и ПЖ при моделировании хронического адренергического стресса (через 2 недели и 1 месяц) по сравнению с контрольной серией

Плотность коллагена через 2 недели так же увеличилась и в ПЖ, и составила $14,37 \pm 9,25$ об.% против $8,21 \pm 3,04$ об.% в контрольной серии ($t = -4,2$; $p = 0,0001$; рисунок 24). Через месяц после прекращения хронического эксперимента сохранялось достоверное преобладание объемной плотности коллагена ($20,41 \pm 9,79$ об.%) над значениями контрольной серии ($t = -7,9$; $p = 0,0001$; рисунок 15). Обращает внимание, что в отличие от ЛЖ, через 1 месяц произошло достоверное увеличение объемной плотности коллагена по сравнению с ее значениями в предыдущей контрольной точке ($20,41 \pm 9,79$ об.% через 1 месяц против $14,37 \pm 9,25$ об.% через 2 недели, $t = -2,69$; $p = 0,009$). Так же представляется интересным, что плотность коллагена в ПЖ через 1 месяц была достоверно выше таковой в ЛЖ ($20,41 \pm 9,79$ об.% против $14,13 \pm 8,58$ об.% соответственно, $t = 6,43$; $p = 0,01123$).

Через 2 недели моделирования хронического адренергического стресса наблюдалось уменьшение объемной плотности КМЦ (рисунок 21) в ЛЖ с $77,87 \pm 5,42$ об.% в контрольной серии до $62,38 \pm 11,81$ об.% ($t = 7,99$; $p = 0,00001$). Однако, через 1 месяц плотность КМЦ в ЛЖ достоверно увеличилась до

68,84±8,55 об.% ($t=-2,75$; $p=0,007$). Однако, данные значения оставались достоверно ниже значений контрольной серии ($t=5,79$; $p=0,0001$), что объясняется развитием фибротических изменений в миокарде ЛЖ. В ПЖ изменения объемной плотности КМЦ были однонаправлены с ЛЖ - через 2 недели введения адреналина плотность КМЦ уменьшилась с 79,68±5,89 об.% в контрольной серии до 68,12±13,37 об.% ($t=5,2$; $p=0,0001$; рисунок 21). Через 1 месяц наблюдалась тенденция к уменьшению объемной плотности КМЦ в ПЖ по сравнению с контрольной точкой «2 недели» (62,28±12,15 об.%; $t=1,93$; $p=0,058$; рисунок 21). При этом значения объемной плотности КМЦ оставались достоверно ниже уровня контрольной серии ($t=8,45$; $p=0,0001$; рисунок 21).



*- различия достоверны по сравнению с соответствующей контрольной серией ($p < 0,05$)

Рисунок 21 - Динамика объема КМЦ (в об.%) в миокарде ЛЖ и ПЖ при моделировании хронического адренергического стресса (через 2 недели и 1 месяц) по сравнению с контрольной серией

Представляет интерес, что через 1 месяц объемная плотность КМЦ в ПЖ была достоверно ниже плотности КМЦ в ЛЖ ($t=4,23$; $p=0,039$; рисунок 21), хотя в остальных контрольных точках (в контрольной серии и через 2 недели введения адреналина) достоверных различий между ЛЖ и ПЖ по данному показателю отмечено не было.

Таким образом, хронический адренергический стресс вызвал ремоделирование всех структурных элементов миокарда ЛЖ и ПЖ. Особого внимания заслуживает достоверное значительное повышение объема ВКП и объемной плотности коллагена наряду со снижением плотности КМЦ в обоих желудочках через 2 недели. Вероятно, это связано с токсическим влиянием адреналина на миокард, выраженным отеком внеклеточных пространств и началом формирования фибротических изменений в стенке ЛЖ. Повышенная объемная плотность ВКП и коллагена сохраняются в обоих желудочках и через 1 месяц «отдыха». Можно предположить, что под влиянием двухнедельного введения адреналина запускаются процессы ремоделирования всех структурных элементов миокарда, которые продолжаются, несмотря на прекращение введения препарата. Стоит отметить, что поражающее воздействие хронического адренергического стресса через 1 месяц было более выражено в миокарде ПЖ, что проявилось большей объемной плотностью коллагена и более низкой объемной плотностью КМЦ в ПЖ по сравнению с ЛЖ в той же контрольной точке. Таким образом, отдаленные последствия ремоделирования ПЖ под влиянием адреналина были гораздо тяжелее, чем в ЛЖ, поскольку в отличие от ЛЖ, процессы фиброгенеза в ПЖ продолжают прогрессировать.

Резюме:

- При моделировании хронического адренергического стресса через 2 недели введения адреналина развиваются выраженные изменения всех структурных элементов миокарда как левого, так и правого желудочков сердца крыс линии Вистар;
- через 1 месяц после прекращения введения адреналина как в ЛЖ, так и в ПЖ полного регресса структурных изменений не происходит. Отдаленные последствия ремоделирования ПЖ под влиянием двухнедельного введения адреналина были гораздо тяжелее, чем в ЛЖ, поскольку отмечалось значительно большее увеличение объемной плотности коллагена наряду со

снижением объемной плотности КМЦ по сравнению с ЛЖ в той же контрольной точке, что свидетельствует о прогрессировании процессов фиброгенеза в миокарде ПЖ.

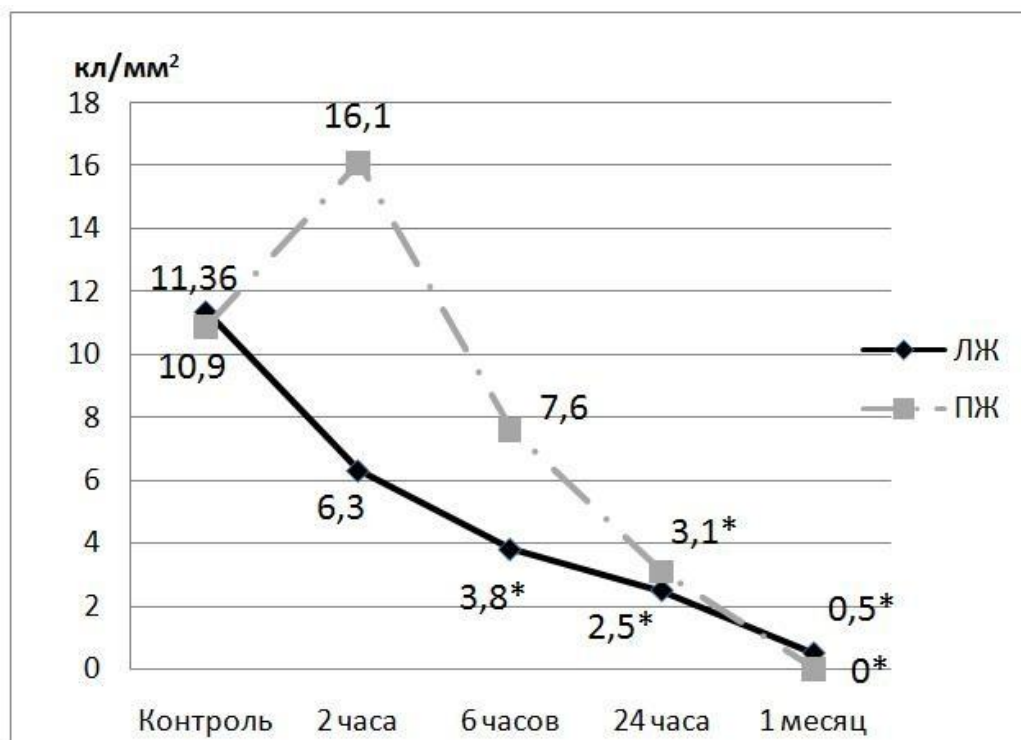
4.3. Особенности экспрессии TGF- β 1 в желудочках сердца при моделировании острого адренергического стресса в эксперименте

Общепринятого объяснения регуляции фиброгенеза в миокарде как в норме, так и в патологии, и, в частности, влияния ВНС на этот процесс, на данный момент не существует. Согласно мнению ряда ученых (Huntgeburth M. et al., 2011), гиперактивность САС может индуцировать синтез TGF- β 1 – одного из ведущих регуляторов фиброгенеза, и отвечающего, в числе прочего, за эндотелиально-мезенхимальную трансформацию. Это подтолкнуло нас к изучению данного вопроса в эксперименте.

Результаты исследования показали, что при ОАС в ЛЖ ИЭ TGF- β 1 клеток (сильная + средняя) уменьшился через 2 часа с 11,36 кл/мм² до 6,3 кл/мм², однако, данные изменения были статистически недостоверны. Далее отмечалось проградцентное уменьшение экспрессии трансформирующего фактора роста – через 6 часов ИЭ достоверно уменьшился в 3 раза по сравнению с контролем ($\chi^2=6,155$, $p=0,013$) и составил 3,8 кл/мм². В контрольной точке 24 часа экспрессия TGF- β 1 (сильная+средняя) уменьшилась еще больше - в 4 раза, и достигла уровня 2,5 кл/мм² ($\chi^2=7,544$, $p=0,006$, рисунок 22).

Таким образом, в ЛЖ в контрольных точках 6 часов и 24 часа острого стресса происходит значительное уменьшение экспрессии TGF- β 1 клетками миокарда ЛЖ.

В ПЖ при ОАС в контрольной точке 24 часа так же более, чем в 3 раза уменьшилось количество клеток, экспрессирующих TGF- β 1 – с 10,9 до 3,1 кл/мм² ($\chi^2=4,500$, $p=0,034$). В контрольных точках 2 часа и 6 часов достоверных различий по показателю ИЭ TGF- β 1 в сравнении с контрольной серией не было выявлено (рисунок 22).



* - различия достоверны по сравнению с соответствующей контрольной серией ($p < 0,05$)

Рисунок 22 - Динамика индекса экспрессии TGF- β 1 клетками миокарда ЛЖ и ПЖ при ОАС

Таким образом, при ОАС происходит значительное уменьшение экспрессии клетками TGF- β 1 как в ЛЖ, так и в ПЖ, достигая минимальных значений в контрольной точке 24 часа как в ЛЖ, так и ПЖ.

Необходимо отметить, что через 1 месяц после моделирования острого адренергического стресса клетки, экспрессирующие TGF- β 1 в миокарде обоих желудочков крыс, выявлялись в очень небольшом количестве, достоверно меньшем, чем в контрольной серии крыс (рисунок 22-28).

Можно предполагать, что однократный острый адренергический стресс нарушил нормальное течение фибропластических процессов в миокарде крыс. Не исключено, что снижение секреции TGF- β 1 является защитной реакцией организма. Морфологические исследования показали значительное увеличение плотности коллагена, свидетельствующее об активном течении фибропластических процессов в обоих желудочках, и выработка TGF- β 1 клетками даже в пределах значений контрольной серии может утяжелять

течение этих процессов и ухудшать функциональное состояние миокарда.

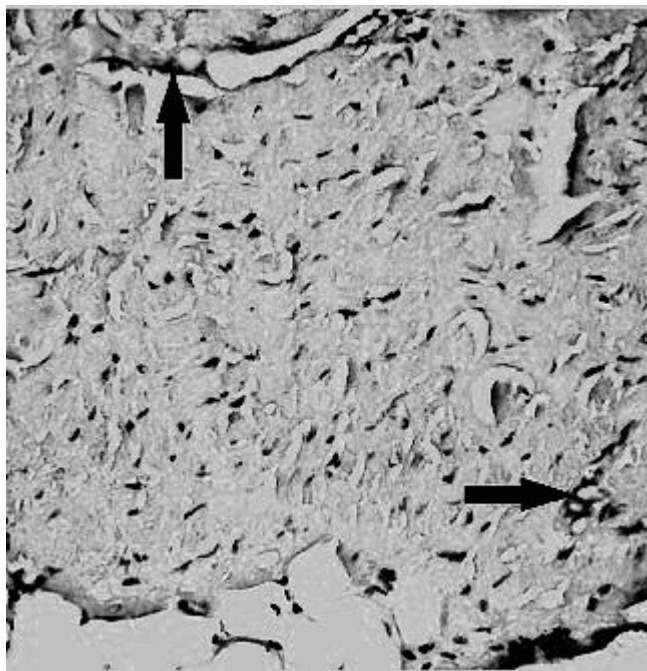


Рисунок 23 - Миокард левого желудочка контрольной серии крыс. ИГХ реакция, ув.х400; TGF-β1 окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет.

Указано - экспрессия TGF-β1 клетками миокарда.

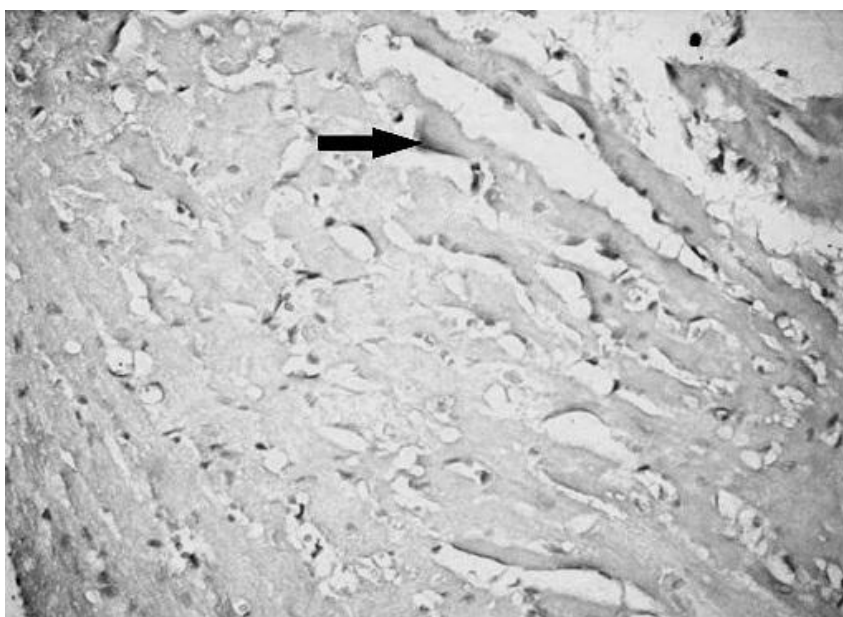
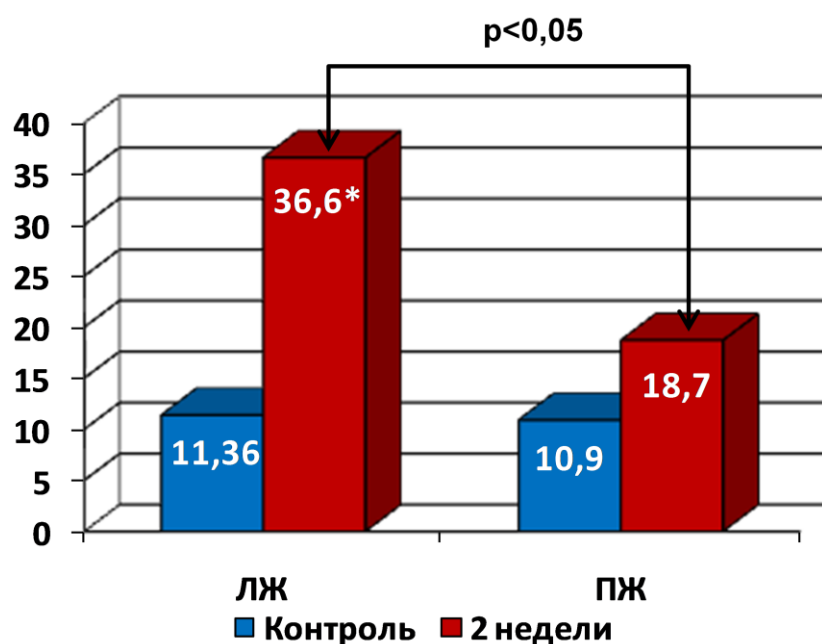


Рисунок 24 - Миокард левого желудочка через 1 месяц после прекращения введения адреналина. ИГХ реакция, ув.х400; TGF-β1 окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет. Указано - экспрессия TGF-β1 клетками миокарда.

4.4. Особенности экспрессии TGF- β 1 в желудочках сердца при моделировании хронического адренергического стресса в эксперименте

При анализе выработки TGF- β 1 в желудочках сердца крыс линии Вистар при ХАС по сравнению с контрольной серией крыс обращает на себя внимание, что в ЛЖ более чем в 3 раза возрастает количество клеток, экспрессирующих TGF- β 1 (рисунок 25): ИЭ TGF- β 1 клетками (с сильной+средней экспрессией) в контрольной серии составил 11,36 кл/мм², тогда как при ХАС – 36,6 кл/мм² ($\chi^2=7,400$; $p=0,007$).



* - различия достоверны по сравнению с соответствующей контрольной серией ($p<0,05$)

Рисунок 25 - Индекс экспрессии TGF- β 1 клетками миокарда ЛЖ и ПЖ в контрольной серии и через 2 недели введения адреналина, кл/мм²

В ПЖ через 2 недели введения адреналина по сравнению с контрольной серией различий по ИЭ клетками TGF- β 1 не выявлено (рисунок 29).

Представляется интересным, что ИЭ TGF- β 1 в ЛЖ достоверно преобладает над ПЖ ($p<0,05$). Полученные результаты позволяют высказать мысль о том, что регуляция фибротических процессов при хроническом адренергическом стрессе в ЛЖ и в ПЖ разная, что, возможно, и создает условия для различий в

ремоделировании левых и правых отделов сердца.

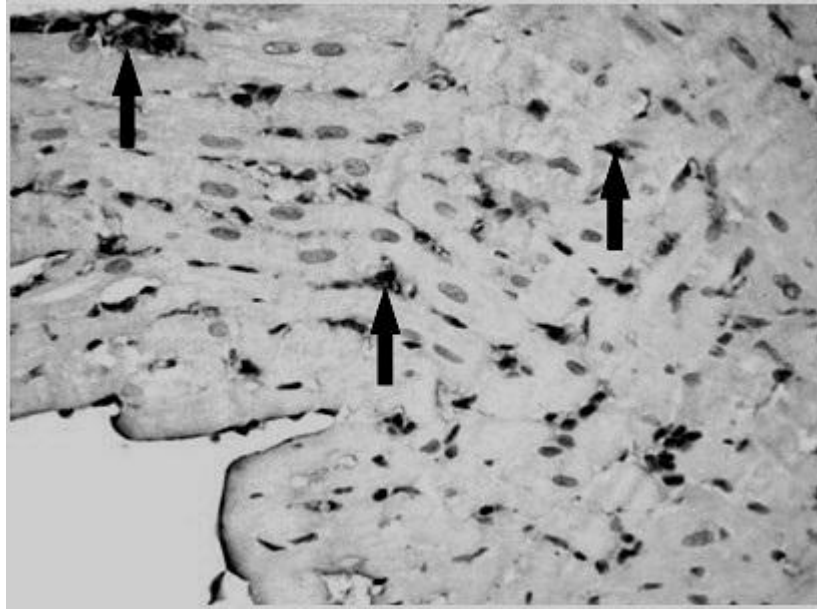
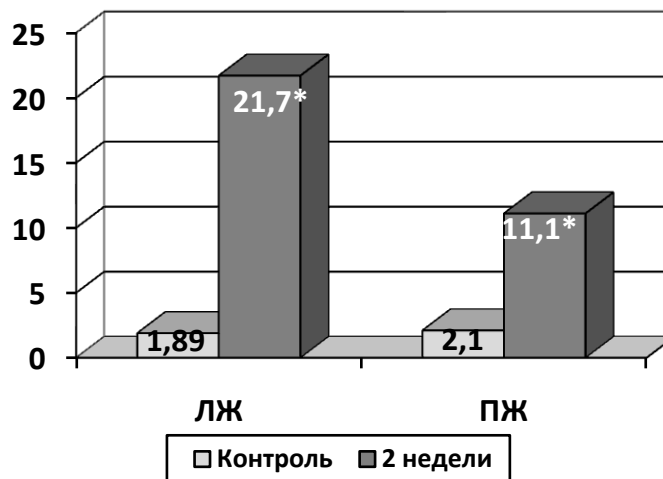


Рисунок 26 - Миокард левого желудочка через 2 недели введения адреналина. ИГХ реакция, ув.х400; TGF-β1 окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет. Указано - экспрессия TGF-β1 клетками миокарда.

В ЛЖ через 2 недели введения адреналина ИЭ эндотелиоцитов (рисунок 27) был в 11 раз больше, чем в контрольной серии (21,7 кл/мм² и 1,89 кл/мм², соответственно, $\chi^2=11,383$; $p=0,0001$). Аналогичные изменения (рисунок 27) наблюдались и в ПЖ (увеличение ИЭ с 2,1 до 11,1 кл/мм²; $\chi^2=4,029$; $p=0,045$).



* - различия достоверны по сравнению с соответствующей контрольной серией ($p<0,05$)

Рисунок 27 - Индекс экспрессии TGF-β1 эндотелиоцитами ЛЖ и ПЖ в контрольной серии и через 2 недели введения адреналина, кл/мм²

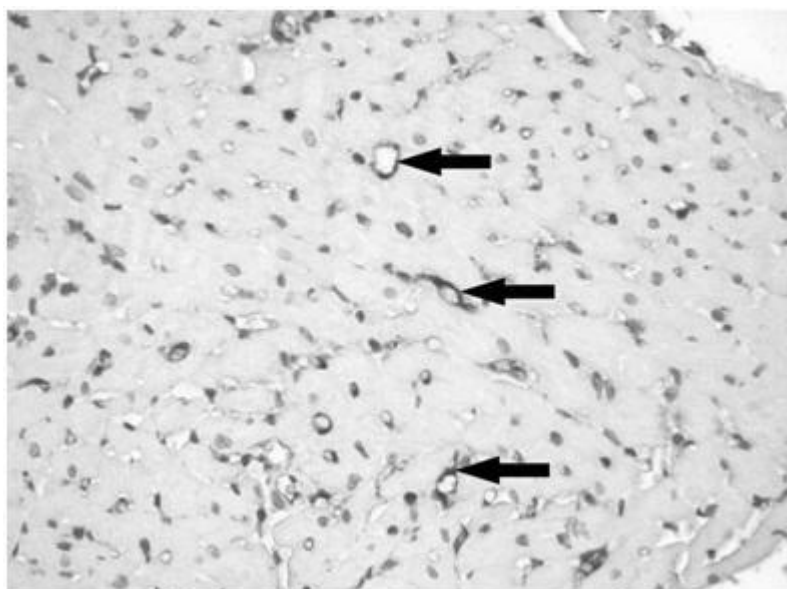


Рисунок 28 - Миокард левого желудочка через 2 недели введения адреналина. ИГХ реакция, ув.х400; TGF- β 1 окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет.

Указано - экспрессия TGF- β 1 эндотелиоцитами.

Необходимо заметить, что увеличивается ИА эндотелиоцитов (доля экспрессирующих TGF- β 1 эндотелиоцитов из общего числа экспрессирующих данный фактор клеток в миокарде) как в ЛЖ, так и в ПЖ (рисунок 29). В левом желудочке ИА эндотелиоцитов увеличился с 14,3% до 59,3% ($\chi^2=13,177$; $p=0,001$), а в ПЖ — с 19,2% до 59,5% ($\chi^2=9,862$; $p=0,002$). То есть, более половины экспрессирующих TGF- β 1 клеток приходится на эндотелиоциты.

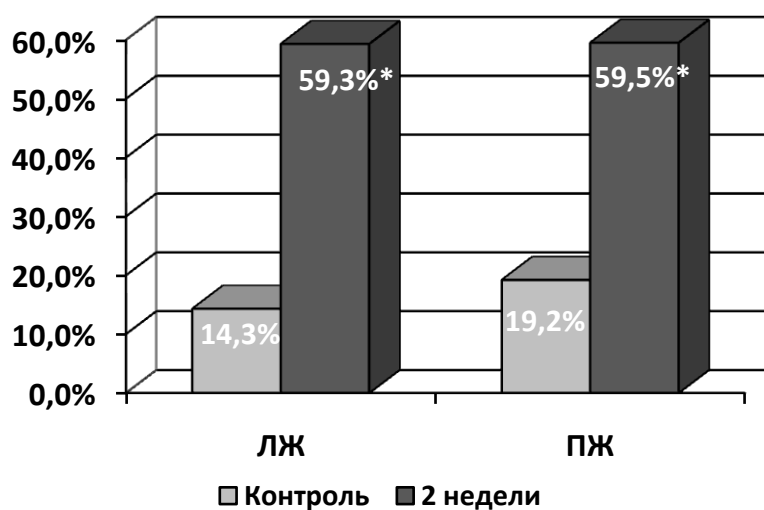


Рисунок 29 - Индекс активности эндотелиоцитов левого и правого желудочков в контрольной серии и через 2 недели введения адреналина, кл/мм²

Таким образом, при хроническом адренергическом стрессе значительно возрастает роль эндотелиоцитов в выработке TGF- β 1.

Выявленные патогенетические особенности фиброгенеза в миокарде желудочков сердца при стрессе показали наличие связи между стрессом, деятельностью ВНС и ремоделированием миокарда. Это представляет интерес с точки зрения разработки подходов к оптимизации антигипертензивной терапии с комплексной оценкой достижения целевого уровня АД, динамики ремоделирования миокарда, изменения вегетативного сопровождения стресса и вегетативного тонуса, для чего нами было проведено изучение данных процессов в клинике.

ГЛАВА 5

ДИНАМИКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АГ И ИЗМЕНЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПОКОЕ И ПРИ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ

В многочисленных исследованиях (CONSENSUS, 1987; Konstam M.A. et al., 1992; Pfeffer M.A. et al., 1992; AIRE, 1993; Konstam M.A. et al., 1993; Garg R. et al., 1995; Greenberg B. et al., 1995; Thackray S. et al., 2000) доказана способность Ингибиторов АПФ влиять на процессы ремоделирования миокарда и, в частности, уменьшать массу гипертрофированного миокарда левого желудочка в большей степени, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами на каждые 1 мм рт. ст. снижения АД (Opie L.H., 1999). Из общей группы обследованных больных нами были отобраны 25 больных АГ женщин, у которых на фоне антигипертензивной терапии лизиноприлом был достигнут и стабильно удерживался целевой уровень АД и была изучена динамика ремоделирования миокарда и вегетативных показателей.

5.1. Динамика ремоделирования миокарда у больных АГ на фоне трехмесячной терапии лизиноприлом.

Результаты исследования показали, что показатель ИММЛЖ в среднем по группе до лечения составил $123,01 \pm 45,42 \text{ г/м}^2$, а после лечения – $112,76 \pm 27,42 \text{ г/м}^2$, однако, различия не были достоверными ($p > 0,05$). При индивидуальном сопоставлении значений ИММЛЖ до и после лечения было выявлено, что у преобладающего большинства пациентов (61,5%) значимого изменения значения ИММЛЖ не произошло. Достоверно реже на фоне терапии с исходным выявлялась значительное (на 10% и более) по сравнению уменьшение ИММЛЖ - у 15,4% пациентов ($\chi^2 = 11,175$; $p = 0,001$). Особого внимания заслуживает тот факт, что у 23,1% больных АГ через 3 месяца лечения лизиноприлом, несмотря на достижение и стойкое удержание целевого уровня АД отмечалось увеличение ИММЛЖ на 10% и более (рисунок 30).

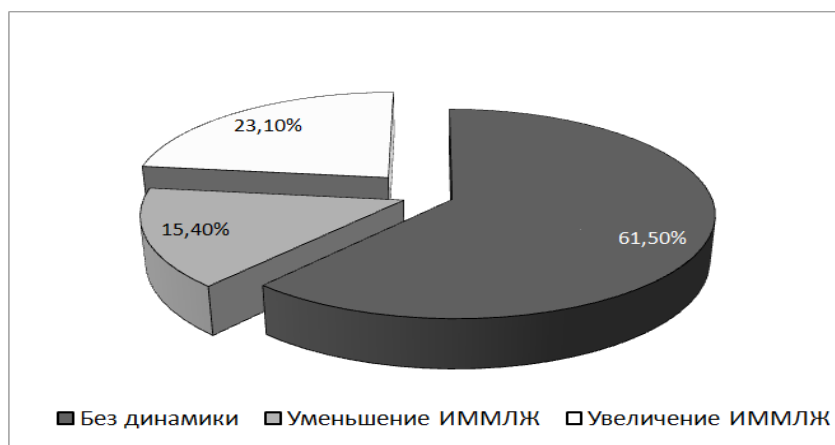


Рисунок 30 - Динамика индекса массы миокарда на фоне терапии лизиноприлом

Анализ вариантов ремоделирования ЛЖ показал, что до лечения в данной подгруппе (рисунок 31) пациентов преобладали более прогностически неблагоприятные концентрические варианты ремоделирования миокарда (58,8%) и ЭГЛЖ (35,3%). Нормальная геометрия ЛЖ выявлялась только у 5,9% пациентов, что было достоверно реже по сравнению с КВРЛЖ ($\chi^2=18,581$; $p=0,0001$) и с ЭГЛЖ ($\chi^2=9,333$; $p=0,002$).

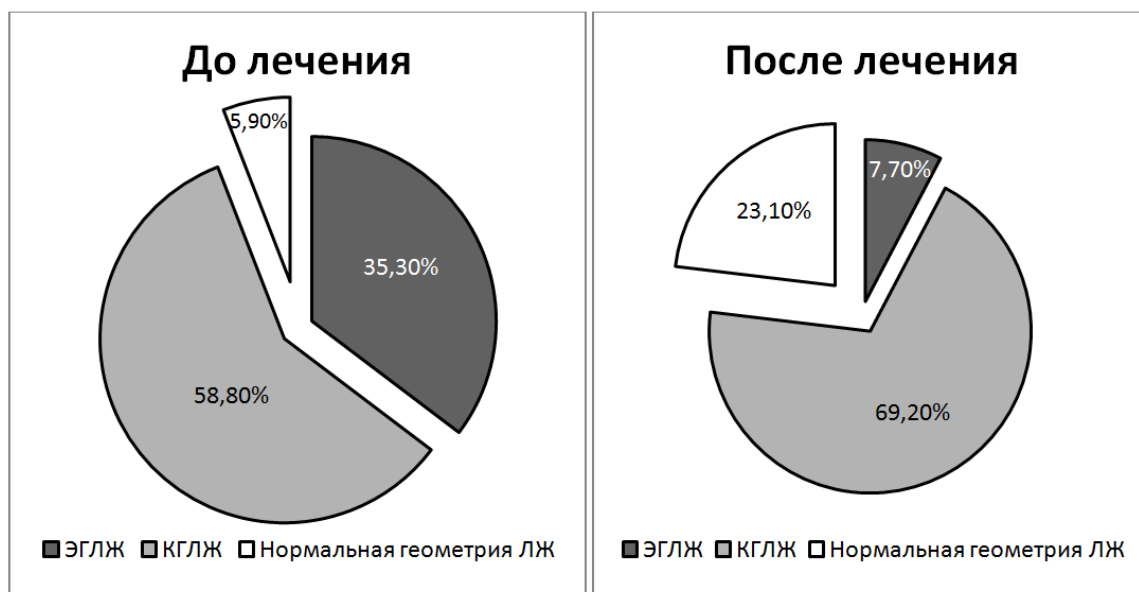


Рисунок 31 - Варианты ремоделирования миокарда у больных АГ женщин до лечения и через 3 месяца терапии лизиноприлом.

После лечения в целом по группе преобладали КВРЛЖ. Они были выявлены у 69,2% больных, что было достоверно чаще, чем частота нормальной геометрии ЛЖ ($\chi^2=4,855$; $p=0,028$), и ЭГЛЖ ($\chi^2=16,427$; $p=0,0001$; рисунок 4). Это объясняется преобладанием пациентов с данными вариантами ремоделирования как в исходной выборке до лечения, так и в подгруппе, у

которой была эффективна монотерапия лизиноприлом (т.е., был достигнут и стабильно удерживался целевой уровень АД).

Выявлено, что у большинства больных (53,85%), несмотря на проводимую в течение 3 месяцев эффективную в плане контроля за АД антигипертензивную терапию, вариант ремоделирования ЛЖ не изменился. Через 3 месяца лечения лизиноприлом, по сравнению с исходной точкой (рисунок 31), отмечалось значительное увеличение доли больных с нормальной геометрией ЛЖ (с 5,9% до 23,1%; $\chi^2=6,583$; $p=0,01$) и уменьшение количества больных с ЭГЛЖ (с 35,3% до 7,7%; $\chi^2=4,138$; $p=0,042$). Это объясняется тем, что у 29,9% больных, имевших КВРЛЖ до лечения, наблюдался регресс ремоделирования ЛЖ с уменьшением ИММЛЖ и ОТС и формированием нормальной геометрии ЛЖ. У 24,7% больных, имевших ЭГЛЖ до терапии, произошло изменение варианта ремоделирования миокарда на КГЛЖ. Данные изменения стоит расценивать негативно, учитывая худшую прогностическую значимость ЭГЛЖ по сравнению с КГЛЖ.

На фоне терапии лизиноприлом у 40% пациентов была достигнута нормализация диастолической функции левого желудочка. Однако, у 13,3%, имевших нормальную диастолическую функцию до лечения, выявлено развитие диастолической дисфункции не смотря на достижение целевых уровней АД. Стоит отметить, что у половины пациентов (46,7%) отсутствовало изменение ДФЛЖ (рисунок 32).

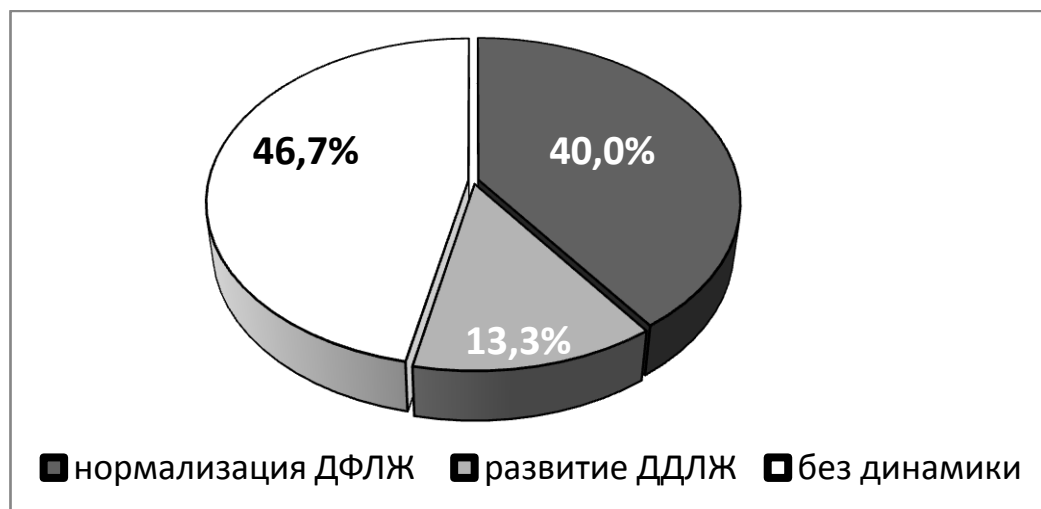


Рисунок 32 - Динамика диастолической функции ЛЖ на фоне трехмесячной терапии лизиноприлом.

Разноплановость динамики ремоделирования миокарда у пациентов на фоне терапии позволяет предположить участие различных патогенетических механизмов, влияющих на данный процесс, одним из которых, по-видимому, является активность ВНС. Есть ли связь между изменениями вегетативного тонуса в покое и при стрессе и динамикой ремоделирования миокарда?

5.2. Вегетативный тонус в состоянии покоя у больных АГ до начала лечения и через 3 месяца терапии лизиноприлом

Для практической медицины важно знать: как меняется вегетативный тонус и вегетативное сопровождение стресса у больных АГ при проведении антигипертензивной терапии? Ранее уже было показано, что изменение вегетативного тонуса и вегетативного сопровождения стресса влияют на ремоделирование миокарда. Была исследована динамика вегетативных показателей в покое и при холодном стрессе у 25 больных АГ женщин, получающих в течение трех месяцев антигипертензивную терапию лизиноприлом, у которых по данным офисных измерений, данным самоконтроля и СМАД был достигнут и стойко удерживался целевой уровень АД (ВНОК, 2010).

Было выявлено, что в данной подгруппе больных АГ женщин до начала лечения в состоянии покоя исходная симпатотония и нормотония отмечались с одинаковой частотой в 43,5% (рисунок 33). Исходная ваготония была выявлена значительно реже - у 13,0% больных ($\chi^2=7,13$; $p=0,008$).

Через 3 месяца терапии ваготония и симпатикотония в состоянии покоя были выявлены с одинаковой частотой – у 27,78%, а нормотония – у 44,44% (рисунок 33). Однако, преобладание нормотонии не было статистически значимым ($p>0,05$).

Стоит отметить, что ваготонический вегетативный тонус в состоянии покоя достоверно чаще встречался в группе пациентов после трехмесячной терапии лизиноприлом, чем до лечения ($\chi^2=4,01$; $p=0,045$).

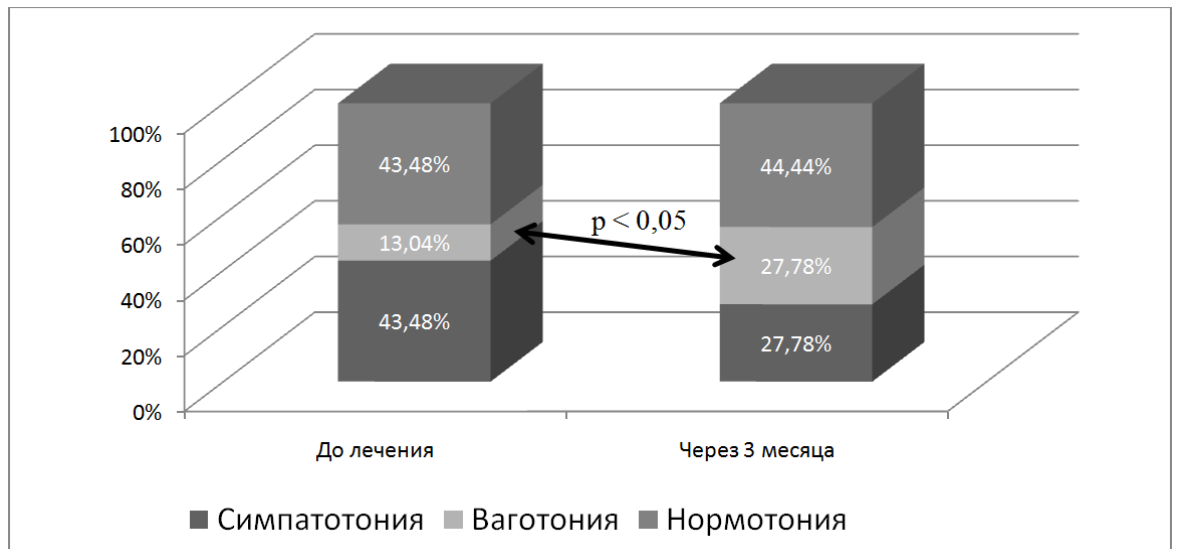


Рисунок 33 - Доля больных с различным вегетативным тонусом в состоянии покоя до лечения и через 3 месяца терапии лизиноприлом.

Исследование динамики вегетативных показателей на фоне трехмесячной терапии лизиноприлом выявило следующие варианты изменения вегетативного тонуса в покое:

- переход симпатотонии в нормотонию у 16,7% больных,
- уменьшение симпатотонии в покое у 11,1% больных,
- переход ваготонии в нормотонию - у 5,6% больных,
- переход нормотонии в ваготонию у 22,2% больных,
- значительное нарастание симпатикотонии в покое у 11,1%.

Первые три варианта изменения вегетативного тонуса можно рассматривать как положительную динамику, а последние два - как неблагоприятные последствия терапии.

Таким образом, вегетотропное воздействие лизиноприла было отмечено у 66,7% исследуемых женщин. Однако, преобладание женщин, изменивших исходный вегетативный тонус после терапии не было достоверным ($\chi^2=2,58$; $p=0,108$). Положительная и отрицательная динамика вегетативных показателей были выявлены у одинакового числа пациентов – у 33,3%. Следует отметить, что только у 16,7% больных нормализовался вегетативный тонус и показатели ИН, КМ, МВ2/БВ стали в пределах нормотонии. Положительная динамика отмечалась и у одной из пациенток с исходной симпатикотонией — ИН после лечения у нее снизился на 62%, что свидетельствует об уменьшении влияния

САС и на сердечный ритм и уменьшении напряжения регуляторных механизмов. Так же необходимо отметить, что у двоих больных выраженность симпатикотонии увеличилась по сравнению с исходным уровнем: у одного больной - на 125%, а у другой – на 25%. Такое увеличение симпатических влияний через 3 месяца терапии лизиноприлом вряд ли можно считать положительными сдвигами в вегетативной регуляции у больных АГ.

В экспериментальной работе М.М.Фатеева с соавт. (2011) изучалось влияние на сердечный ритм подвергшихся стрессовым воздействиям животных, таких ингибиторов АПФ, как квинаприл, эналаприл, лизиноприл. Все перечисленные ингибиторы АПФ повышали активность парасимпатического отдела автономной нервной системы и снижали тонус симпатического, что в целом авторами расценивалось как благоприятное действие. Однако, отмеченные авторами изменения происходили на фоне выраженного изменения общей вариабельности ритма, что, как известно, имеет неблагоприятное прогностическое значение (Tsuji H. et al, 1994; Yarnold P.R. et al, 1994).

Разнонаправленное воздействие лизиноприла на вегетативный тонус в состоянии покоя, по-видимому, объясняется не только исходным вегетативным тонусом до лечения, но и индивидуальными особенностями вегетативной регуляции. Таким образом, результаты исследования проиллюстрировали необходимость определения вегетативного тонуса до лечения и на фоне лечения с целью контроля эффективности проводимой терапии.

5.3. Вегетативная реакция на холодовую пробу у больных АГ до начала лечения и через 3 месяца терапии лизиноприлом

Из числа больных АГ, получавших терапию лизиноприлом, до начала лечения у 65,2% больных АГ реакция на холодовой стресс была дезадаптивной. Она проявлялась отсутствием вегетативной реакции у 39,1% больных или вагусным ответом на стресс у 26,1% больных. Симпатический ответ на холодовой стресс, рассматриваемый, как адаптивный, определялся до лечения в 34,8% случаев.

Анализ реакции на ХП у всех больных, независимо от исходного вегетативного тонуса, показал, что через 3 месяца лечения лизиноприлом у

55,6% больных изменился тип вегетативного сопровождения холодового стресса. Причем только у 22,3% наблюдалась положительная динамика (ваготоническая реакция сменилась симпатотонической у 16,7%, а отсутствие реакции на стресс сменилось симпатоадреналовой реакцией у 5,6%). У 11,1% пациентов наблюдалась смена адаптивной симпатотонической реакции отсутствием реакции на ХП. У остальных пациентов (22,3%) отмечалась смена одного дезадаптивного варианта ответа на ХП на другой. Два последних варианта динамики вегетативного сопровождения холодового стресса можно считать отрицательными.

Если взять в целом по группе, то до лечения и после лечения лизиноприлом значительных сдвигов по вегетативной реакции на холодую пробу не произошло – дезадаптивные варианты до лечения и после лечения выявлялись практически с одинаковой частотой. Однако, описанная выше индивидуальная динамика (как положительная, так и отрицательная) показала необходимость определения вегетативной реакции на ХП как до, так и во время лечения.

Интересным представляется комплексная оценка изменения вегетативных показателей как в покое, так и при ХП на фоне лечения лизиноприлом. В результате проведенного анализа были выявлены следующие варианты динамики вегетативных показателей:

- а) улучшение вегетативного сопровождения стресса (у 22,2% пациентов);
- б) ухудшение вегетативного сопровождения стресса (у 22,2% пациентов);
- в) отсутствие динамики вегетативных показателей на фоне лечения (у 55,6% пациентов).

Стоит отметить, что достоверного преобладания какого-либо варианта выявлено не было. Это может служить доводом в пользу индивидуального контроля за показателями ВНС у каждого конкретного пациента с АГ на фоне терапии.

Ранее нами было показано, что ремоделирование ЛЖ у больных АГ с симпатикотонией сопряжено с вегетативной реакцией на стресс. Поэтому

представляется интересным исследование динамики вариантов ремоделирования сердца, развивающихся при таком значительном изменении вегетативного сопровождения стресса.

5.4. Динамика ремоделирования сердца у больных АГ с изменением вегетативного фона в покое и вегетативной реакции на холодовую пробу через 3 месяца терапии лизиноприлом

При изучении динамики вариантов ремоделирования сердца при изменении вегетативного фона в покое и вегетативного сопровождения холодого стресса у больных АГ на фоне терапии лизиноприлом выявлены клинические случаи, когда выраженные изменения вегетативного тонуса в покое и при стрессе сопровождались изменением вариантов ремоделирования ЛЖ.

Наблюдение 1: У больной Д., 59 лет, с исходной симпатикотонией и симпатической реакцией на ХП до начала терапии была выявлена ЭГЛЖ (таблица 2).

Таблица 2 - Клиническое наблюдение 1

Показатели	До лечения	После лечения	Δ ИН (в %) по горизонтали (до лечения - после лечения)
ИН в покое (у.е.)	257	150	-41,4%
ИН при ХП (у.е.)	475	278	-41,5%
Δ ИН (в %) по вертикали (покой – холод)	+84,8%	+85,3%	-

Через 3 месяца лечения лизиноприлом у больной отмечалась нормотония, однако выраженная симпатическая реакция на холодовой стресс сохранялась. То есть в процессе лечения у больной изменился вегетативный тонус в покое (симпатикотония перешла в нормотонию), но при этом выраженность симпатической реакции на холодовой стресс оставалась прежней. Через 3 месяца эксцентрический вариант ГЛЖ перешел в концентрический, что можно интерпретировать как ухудшение ремоделирования сердца, так как известно, что КГЛЖ ассоциируется с худшим прогнозом в плане развития сердечно-сосудистых осложнений.

Наблюдение 2: У больной П., 52 лет, до начала лечения в состоянии покоя отмечалась симпатикотония. При проведении ХП вегетативной реакции не было выявлено, что нельзя расценить как адекватную реакцию на стресс (таблица 3).

Таблица 3 - Клиническое наблюдение 2

Показатели	До лечения	После лечения	Δ ИН (в %) по горизонтали (до лечения - после лечения)
ИН в покое (у.е.)	307	384	+25,1%
ИН при ХП (у.е.)	308	272	-11,7%
Δ ИН (в %) по вертикали (покой – холод)	+0,3%	-29,2%	-

Через 3 месяца терапии лизиноприлом у больной в состоянии покоя увеличились симпатические влияния, а при проведении ХП появилась ваготоническая реакция со снижением ИН. Появившиеся в ходе лечения лизиноприлом вегетативные сдвиги у больной можно расценить как неблагоприятные: нарастание симпатикотонии в покое и тенденцию к появлению ваготонической реакции на холодовой стресс. Исследование варианта ремоделирования у данной больной выявило КГЛЖ как до начала терапии, так и через 3 месяца лечения лизиноприлом. При этом на фоне лечения отмечалось повышение показателя диастолической функции Е/А с 0,92 у.е. до лечения до 1,4 у.е. на фоне лизиноприла. То есть концентрический вариант ГЛЖ сохранился, но фиброз миокарда, видимо, уменьшился, что и улучшило диастолическую функцию ЛЖ. КГЛЖ чаще встречается у больных АГ с симпатикотонией в покое и ваготонической реакцией на холодовой стресс. У этой больной в дальнейшем можно ожидать нарастание ГЛЖ.

Наблюдение 3: Больная К., 59 лет, с исходной нормотонией и отсутствием реакции на ХП (таблица 4). После терапии лизиноприлом развилась выраженная ваготония в покое (49 у.е.) и значительно увеличилась ваготоническая реакция на ХП - ИН уменьшился после лечения лизиноприлом в 3,2 раза, то есть, наблюдалось появление выраженной дезадаптивной ваготонической реакции на стресс. До лечения была диагностирована ЭГЛЖ, после лечения – нормальная геометрия ЛЖ. Однако такая выраженная ваготония как в покое, так и при холодовой пробе прогностически неблагоприятна - скорее всего, нормальная

геометрия ЛЖ эволюционирует в КВРЛЖ. Отдаленные последствия терапии лизиноприлом у данной пациентки вряд ли будут благоприятны для ремоделирования миокарда.

Таблица 4 - Клиническое наблюдение 3

Показатели	До лечения	После лечения	Δ ИН (в %) по горизонтали (до лечения - после лечения)
ИН в покое (у.е.)	109	49	-55,1%
ИН при ХП (у.е.)	93	29	-78,8%
Δ ИН (в %) по вертикали (покой – холод)	-14,7%	-40,80%	-

Можно предполагать, что в основе развития различных вариантов ремоделирования сердца у больных АГ с симпатикотонией и разной вегетативной реакцией на стресс лежит влияние адреналина и ацетилхолина на выработку цАМФ и цГМФ, которые обладают колоссальными эффектами на многие факторы - обмен кальция, процессы катаболизма и анаболизма, процессы пролиферации клеток), которые и определяют такую мозаичность вариантов ремоделирования сердца.

Неблагоприятное изменение вегетативного фона в покое и вегетативной регуляции стресса на фоне терапии лизиноприлом, не смотря на нормализацию АД, может сопровождаться прогрессированием ремоделирования сердца, и, соответственно, ухудшением прогноза течения и исхода заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз течения артериальной гипертензии во многом определяется степенью поражения органов-мишеней и, в частности, ремоделированием сердца, различные варианты которого имеют разное прогностическое значение. Наличие патогенетической взаимосвязи между стрессом, АГ и ремоделированием миокарда позволяет предполагать, что индивидуальные особенности вегетативного сопровождения стресса могут оказывать влияние на процессы ремоделирования, и, в частности, фиброгенеза. Выявление закономерностей подобного рода представляет не только научный, но и практический интерес с точки зрения индивидуализации антигипертензивной терапии.

В исследуемой группе больных АГ до терапии достоверно преобладали ($p < 0,05$) прогностически неблагоприятные концентрические варианты ремоделирования миокарда (концентрическая гипертрофия и концентрическая перестройка ЛЖ) (54,5%) над ЭГЛЖ (22,1%) и нормальной геометрией ЛЖ (23,4%).

Больные АГ до лечения распределились по исходным вегетативным тонусам следующим образом: нормотония была выявлена у 27,3%, ваготония – у 24,7%, а достоверно преобладали пациенты с симпатикотонией в покое (48,0%; $p < 0,05$).

В общей группе больных АГ женщин до лечения диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) со значениями показателя E/A трансмитрального кровотока меньше 1,0 встречалась в 40,26% случаев. Развитие ДДЛЖ часто связывают с наличием ГЛЖ. Анализ вариантов ремоделирования ЛЖ у больных АГ с выраженными нарушениями ДФЛЖ выявил преобладание КВРЛЖ (в 58,06% случаев), тогда как ЭГЛЖ встречалась достоверно реже - в 16,13% случаев ($\chi^2 = 10,791$; $p = 0,001$). Следует отметить, что в 25,81% случаев развития ДДЛЖ приходилось на больных с нормальной геометрией ЛЖ, что было достоверно реже, чем частота КВРЛЖ ($\chi^2 = 4,667$; $p = 0,031$), но сопоставимо с частотой ЭГЛЖ. Развитие выраженной ДДЛЖ у

больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ согласуется с данными других исследований (Deague J.A et al., 2000; Жмайлова С.В., 2006) и свидетельствует о том, что ДДЛЖ и ГЛЖ могут развиваться независимо друг от друга. У данной категории больных развитие ДДЛЖ связано, вероятнее всего, с прогрессирующим фиброзом миокарда.

Представляет интерес изучение роли вегетативной нервной системы в развитии ДДЛЖ. Анализ полученных результатов показал, что у больных АГ женщин с выраженными нарушениями ДФЛЖ (показателем $E/A < 1,0$) в состоянии покоя преобладала исходная симпатикотония (в 54,8% случаев), тогда как нормотония и ваготония в состоянии покоя до начала антигипертензивной терапии выявлялась у одинакового количества больных (в 22,6% случаев) и значительно реже, чем симпатикотония ($\chi^2=5,299$; $p=0,021$). Таким образом, нарушение ДФЛЖ может развиваться у больных АГ с различным исходным вегетативным тонусом в состоянии покоя, но все-таки наибольший вклад в развитие ДДЛЖ вносит высокая активность симпатической нервной системы. Вероятно, в развитии различных вариантов ремоделирования миокарда играет роль не только имеющийся вегетативный тонус больных, но и особенности вегетативной реакции на холодовой стресс.

Из общей группы пациентов была отобрана подгруппа больных АГ женщин с симпатикотонией в состоянии покоя. Результаты исследования вегетативной реакции на холодовой стресс у больных в данной подгруппе показали, что на ХП у больных АГ женщин наблюдались 3 типа вегетативной реакции – симпатическая, вагусная и отсутствие реакции. У больных АГ с исходным симпатическим тонусом активация симпатoadреналовой системы при ХП была выявлена в 32,4%, преимущественная активация парасимпатического звена ВНС – в 29,7%, а отсутствие значимой вегетативной реакции на стресс – в 37,8% случаев. Таким образом, достоверного преобладания какого-либо вегетативного ответа на ХП у больных АГ с исходным симпатическим тонусом выявлено не было.

Результаты исследования показали, что у больных АГ женщин с исходным симпатическим тонусом и симпатoadреналовым ответом на ХП ЭГЛЖ выявлялась в 50% случаев, а у пациентов с вагусным ответом – в 9,1%

случаев, ($\chi^2=7,836$; $p=0,005$). В то же время концентрические варианты ремоделирования ЛЖ наиболее часто встречались у больных АГ женщин-симпатотоников с парасимпатической реакцией на ХП (в 72,7% случаев), тогда как в группе симпатотоников с симпатической реакцией на ХП наблюдались в 25% случаев ($\chi^2=5,046$; $p=0,025$). Формирование различных вариантов ремоделирования у лиц разными вариантами вегетативного ответа на холодовой стресс может объясняться различным влиянием циклических нуклеотидов цГМФ и цАМФ на миокард, выработку которых стимулируют адреналин и ацетилхолин, являющиеся медиаторами симпатической и парасимпатической ВНС соответственно.

Возможности исследования структуры миокарда, его изменений при стрессе и течения фибротических процессов в нем в клинике очень ограничены. В связи с этим, в экспериментальном блоке исследования проводилось моделирование острого и хронического адренергического стресса путем интраперитонеального введения крысам линии Вистар адреналина.

Анализ результатов исследования показал, что уже через 2 часа от начала острого эксперимента миокард экспериментальных животных подвергается значительным морфологическим изменениям – значительно нарастают объемные плотности коллагена и внеклеточных пространств, и уменьшается объемная плотность кардиомиоцитов. Данные изменения прогрессируют в обоих желудочках сердца в контрольных точках «6 часов» и «24 часа». Затем начинается обратное развитие изменений. Однако, даже через 1 месяц после однократного введения адреналина полного восстановления структуры миокарда не происходило ни в ЛЖ, ни в ПЖ.

При хроническом адренергическом стрессе введение адреналина так же, как и при остром, вызывало ремоделирование всех структурных элементов миокарда ЛЖ и ПЖ. Особого внимания заслуживает достоверно значительное повышение объема ВКП в ЛЖ через 2 недели, что, вероятно, связано с токсическим влиянием адреналина на миокард и более выраженным отеком внеклеточных пространств миокарда ЛЖ. Сравнительный анализ изменений плотности КМЦ, коллагена, объема ВКП через 2 недели введения адреналина, достоверных различий между ЛЖ и ПЖ не выявил.

Через 1 месяц «отдыха» после введения адреналина структурные изменения в миокарде ЛЖ сохранялись. Можно предположить, что под влиянием двухнедельного введения адреналина запускаются механизмы ремоделирования всех структурных элементов миокарда, которые продолжают, несмотря на прекращение введения препарата. Выявлены значительные структурные изменения в миокарде ПЖ через месяц после введения адреналина, свидетельствующие об отсутствии регресса ремоделирования миокарда ПЖ, развившегося под влиянием хронического адренергического стресса. Отдаленные последствия ремоделирования ПЖ под влиянием адреналина были гораздо тяжелее, чем в ЛЖ, поскольку отмечался значительный рост плотности коллагена. Представляется важным, что в отличие от ЛЖ, процессы фиброгенеза в ПЖ продолжали прогрессировать, что указывает на различие в регуляции фибротических процессов в желудочках.

Общепринятого объяснения регуляции фиброгенеза в миокарде как в норме, так и в патологии, и, в частности, влияния ВНС на этот процесс, на данный момент не существует. Согласно мнению ряда ученых (Huntgeburth M. et al., 2011), гиперактивность САС может индуцировать синтез TGF- β 1 – одного из ведущих регуляторов фиброгенеза, и отвечающего, в числе прочего, за эндотелиально-мезенхимальную трансформацию. Таким образом, экспериментальное изучение экспрессии данного фактора может помочь в более глубоком понимании течения фибротических процессов в миокарде при моделировании как острого, так и хронического стресса.

При ОАС происходит значительное уменьшение экспрессии клетками TGF- β 1 как в ЛЖ, так и в ПЖ, достигая минимальных значений в контрольной точке «24 часа» в обоих желудочках. Необходимо отметить, что через 1 месяц после моделирования острого адренергического стресса клетки, экспрессирующие TGF- β 1 в миокарде как ЛЖ, так и ПЖ, выявлялись в очень небольшом количестве, достоверно меньшем, чем в контрольной серии крыс. Можно предполагать, что однократный острый адренергический стресс нарушил нормальное течение фибропластических процессов в миокарде.

В ПЖ через 2 недели введения адреналина по сравнению с контрольной серией различий по ИЭ клетками TGF- β 1 не выявлено, в отличие от ЛЖ, где

ИЭ достоверно увеличился почти в 3 раза. Полученные результаты позволяют высказать мысль о том, что способность вырабатывать TGF- β 1 при хроническом адренергическом стрессе в ЛЖ и в ПЖ разная, что, возможно, и создает условия для различий в ремоделировании левых и правых отделов сердца. Более половины экспрессирующих TGF- β 1 клеток в обоих желудочках приходится на эндотелиоциты, что свидетельствует о возрастании их синтетической роли в выработке TGF- β 1 при хроническом адренергическом стрессе.

Выявленные особенности фиброгенеза в миокарде желудочков сердца при стрессе показали наличие связи между стрессом, деятельностью ВНС и ремоделированием миокарда. Это представляет интерес с точки зрения разработки подходов к оптимизации антигипертензивной терапии с комплексной оценкой достижения целевого уровня АД, динамики ремоделирования миокарда, изменения вегетативного сопровождения стресса и вегетативного тонуса, для чего нами было проведено изучение данных процессов в клинике.

Была проанализирована динамика ремоделирования миокарда и вегетативных показателей после трехмесячной регулярной терапии лизиноприлом у 25 пациенток, достигших целевых уровней АД.

У большинства пациентов (61,5%) не отмечалось значимого изменения ИММЛЖ на фоне лечения. Однако, его увеличение на 10 и более процентов по сравнению с исходным было отмечено у 23,1% пациентов, что расценивалось как отрицательная динамика. Положительный эффект лизиноприла на ремоделирование миокарда в плане снижения ИММЛЖ был выявлен только у 15,4% пациентов.

Вегетотропное действие лизиноприла было отмечено у 44,4% пациентов, причем положительная и отрицательная динамика вегетативных показателей (как в покое, так и при холодном стрессе) была выявлена с одинаковой частотой – у 22,2% больных. Таким образом, результаты исследования проиллюстрировали необходимость определения вегетативного тонуса и реакции на ХП как до, так и на фоне лечения с целью контроля эффективности проводимой терапии.

ВЫВОДЫ:

1. У больных артериальной гипертензией женщин с исходной симпатикотонией в покое варианты ремоделирования сердца взаимосвязаны с вегетативным сопровождением холодового стресса - эксцентрическая гипертрофия левого желудочка наблюдается чаще у больных с симпатoadреналовой реакцией на холодовой стресс (50,0%), а концентрические варианты ремоделирования левого желудочка - с парасимпатической реакцией (72,7%).

2. При экспериментальном моделировании как острого, так и хронического адренергического стресса развиваются выраженные структурные изменения в миокарде обоих желудочков: повышается объемная плотность коллагена и уменьшается объемная плотность кардиомиоцитов. Данные изменения свидетельствуют о том, что как кратковременная, так и долговременная активация адренергических механизмов инициирует фибропластические процессы в миокарде.

3. Регресса структурного ремоделирования миокарда через месяц после прекращения острого и хронического эксперимента не происходит, а в правом желудочке через месяц после моделирования хронического адренергического стресса фибротические изменения прогрессируют. Различия в течении фибропластических процессов в миокарде желудочков могут объясняться как морфофункциональными особенностями желудочков, так и различиями нейрогуморальной регуляции в них.

4. При остром адренергическом стрессе в миокарде обоих желудочков значительно снижается экспрессия TGF- β 1, причем даже через 1 месяц после однократного введения препарата экспрессия TGF- β 1 сохраняется намного ниже значений контрольной серии, что можно объяснить использованием данного фактора для взаимодействия с рецепторами и стимуляции фиброгенеза. При хроническом адренергическом стрессе значительно возрастает роль эндотелиоцитов в выработке TGF- β 1 по сравнению с контролем - в левом желудочке в 4,8 раза ($p < 0,05$), а в правом - в 3,1 раза ($p < 0,05$), что показывает

различия в регуляции механизмов фиброгенеза в миокарде желудочков при остром и хроническом адренергическом стрессе.

5. На фоне терапии лизиноприлом у 23,1% больных артериальной гипертензией женщин гипертрофия левого желудочка продолжает прогрессировать, не смотря на достижение целевого уровня артериального давления. У 29,9% больных, имевших до лечения концентрические варианты ремоделирования левого желудочка, наблюдается регресс ремоделирования левого желудочка с формированием нормальной геометрии ЛЖ. У больных АГ женщин, имевших до лечения эксцентрическую гипертрофию левого желудочка, в 24,7% случаев отмечается дальнейшее увеличение ИММЛЖ и появление прогностически более неблагоприятной концентрической гипертрофии левого желудочка. Разноплановость динамики ремоделирования миокарда требует комплексного индивидуализированного подхода к оценке эффективности терапии лизиноприлом.

6. У 22,2% больных артериальной гипертензией терапия лизиноприлом сопровождается значительным нарастанием симпатикотонии в покое или развитием дезадаптивной ваготонической вегетативной реакции на стресс, что стоит расценивать как неблагоприятные последствия терапии и учитывать при динамическом наблюдении за пациентами, получающими лечение данным препаратом.

7. Терапию лизиноприлом целесообразно рекомендовать больным АГ женщинам, имеющим концентрические варианты ремоделирования левого желудочка и пациентам с парасимпатической реакцией на холодовой стресс, а нецелесообразно - с эксцентрической гипертрофией левого желудочка.

Практические рекомендации

1. Рекомендовано проводить исследование исходного вегетативного тонуса и варианта вегетативного сопровождения холодового стресса у больных АГ до лечения и их изменения на фоне антигипертензивной терапии для контроля ее эффективности в дополнение к достижению целевого уровня АД и контролю динамики ремоделирования миокарда.

2. При выявлении отрицательной динамики вегетативных показателей у каждого конкретного пациента оценивать соотношение «польза/риск» проводимого лечения и при необходимости проводить смену терапии.

3. Терапию лизиноприлом целесообразно рекомендовать больным АГ, имеющим

- концентрические варианты ремоделирования ЛЖ;
- больным с парасимпатической реакцией на ХП.

Учитывая отрицательную динамику на фоне терапии, нерационально применять монотерапию лизиноприлом у больных:

- с эксцентрической гипертрофией ЛЖ в связи с риском перехода в прогностически более неблагоприятные КВРЛЖ;
- без выраженной вегетативной реакции на ХП в связи с риском развития дезадаптивного вагусного ответа на холодовой стресс.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выполненное исследование раскрывает дальнейшие перспективы для научного поиска в рамках изучения влияния стресса на состояние миокарда у больных АГ. На сегодняшний день очевидно, что механизмы реализации ответа на стресс всё еще далеки от полного понимания. Участие вегетативной нервной системы при формировании реакции на стрессорное воздействие изучено недостаточно, что обуславливает необходимость дальнейшего её исследования, как в клинике, так и в условиях эксперимента на животных. Также вызывает интерес дальнейшее изучение механизмов ремоделирования сердца и его соединительнотканного компонента при АГ в зависимости от состояния вегетативной нервной системы на молекулярном уровне с изучением экспрессии не только TGF- β 1, но и других регулирующих фиброгенез веществ (тканевых ингибиторов металлопротеиназ, матриксных металлопротеиназного фактора роста фибробластов), и непосредственно продуктов фиброгенеза – различных типов коллагена, причем не только в желудочках, но и в предсердиях, и в других частях сердечно-сосудистой системы. Перспективным представляется изучение особенностей фиброгенеза не только на животных моделях в эксперименте, но и в ходе исследования аутопсийного материала. Учитывая значение роли субклинического воспаления в ремоделировании внеклеточного пространства миокарда при АГ, перспективным будет также и исследование иммунологического статуса в зависимости от состояния вегетативной нервной системы. Несомненно, что успешные научные исследования обозначенных выше вопросов приведут к более комплексному пониманию проблемы ремоделирования сердца при АГ и появлению более эффективных лекарственных средств, учитывающих состояние иммунологического статуса и вегетативной нервной системы.

Список используемых сокращений

- А – скорость кровотока во время систолы предсердий
- Е – скорость кровотока в период раннего наполнения
- Е/А – показатель отношения скорости кровотока в период раннего наполнения к скорости кровотока во время систолы предсердий
- ESH – European Society of Hypertension (Европейское общество гипертензии)
- SDNN - стандартное отклонение NN интервалов
- TGF – transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АМо – амплитуда моды
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АТ-II – ангиотензин- II
- БА – бронхиальная астма
- БВ – большие волны
- ВАК РФ – высшая аттестационная комиссия Российской Федерации
- ВКП – внеклеточные пространства
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
- ВР – вариационный размах
- ВРС – вариабельность ритма сердца
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ГОБУЗ – государственное областное бюджетное учреждение здравоохранения
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка
- ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка
- ДФПЖ – диастолическая функция правого желудочка
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИА – индекс активности

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИН – индекс напряжения
ИЭ – индекс экспрессии
КВРЛЖ – концентрические варианты ремоделирования левого желудочка
КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КМ – коэффициент монотонности
КМЦ – кардиомиоциты
КПЛЖ – концентрическая перестройка левого желудочка
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
МВ₂ – медленные волны 2 порядка
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММП – матриксная металлопротеиназа
Мо – мода
ОАС – острый адренергический стресс
ОТС – относительная толщина стенок
ПЖ – правый желудочек
САД – систолическое артериальное давление
САС – симпатoadреналовая система
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СНС – симпатическая нервная система
ССС – сердечно-сосудистая система
ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса

ХАС – хронический адренергический стресс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХП – холодовая проба

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГЛЖ - эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аболин, Л. М. Психологические механизмы эмоциональной устойчивости человека / Л.М. Аболин; под ред. В.В. Давыдова. – Казань, 1987. – 262с.
2. ESH/ESC 2013. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии // Российский кардиологический журнал. – 2014. – N 1 (105). – С.7–94.
3. Ардашев, А.В. Практические аспекты современных методов анализа вариабельности сердечного ритма / А.В.Ардашев, А.Ю.Лоскутов – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА–М», 2010, – 126с.
4. Бабаджан, В.Д. Некоторые особенности гуморальных механизмов ремоделирования и гипертрофии левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью / В.Д. Бабаджан, П.Г. Кравчун, Ю.Г. Горб, О.В. Ломакина // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2004. – N 4. – С. 99–105.
5. Бабунц, И. В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех – Ставрополь, 2002. – 112 с.
6. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский и др. // Уральский кардиологический журнал. – 2002. – N 1. – С. 22–39.
7. Барсуков, А.В. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной гипертензией/ Барсуков А.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С. // Артериальная гипертензия. – 2012. – Том 18. – N 5. – С. 385–397
8. Беленков, Ю.Н. Сердечно–сосудистый континуум/ Ю.Н. Беленков, Ю.В. Мареев // Сердечная недостаточность.– 2002. – N 1. – С. 7–11.
9. Белов, Ю.В. Структурно–геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – N 1. – С. 19–23.
10. Бобров, В.А. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? / В.А. Бобров, И.В. Давыдова, О.И. Медведенко // Укр. мед. часопис. – 2010. – N1(75). – С. 43–48.

11. Боголепов, Н.К. Сосудистая гипертония и нервно–психическая сфера/ Н.К. Боголепов // Клиническая медицина.– 1936.– N14. – С. 9–11.
12. Бражник, В.А. Полиморфные маркеры I/D и G7831A гена фермента, превращающего ангиотензин I, и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертонией / В.А Бражник, Н.М. Горашко, Л.О. Минушкина //Кардиология. – 2003. – N 2. – С. 44–49.
13. Вартанян, А.М. Изучение адренергических структур сердца крыс при длительном введении низких доз адреналина/ А.М. Вартанян // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. Материалы докладов VIII Конгресса международной ассоциации морфологов. – Орел. – 2006. – С.30.
14. Вартанян, А.М. Изучение адренергических структур сердца крыс при длительном введении низких доз адреналина/ А.М. Вартанян // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. Материалы докладов VIII Конгресса международной ассоциации морфологов. – Орел. – 2006. – С.30.
15. Василец, Л.М. Особенности суточного профиля артериального давления при различных нарушениях ритма сердца у больных с артериальной гипертензией/ Л.М. Василец и др.// Фундаментальные исследования. – 2013. N 2. – С. 39–42.
16. Вебер, В.Р. Вегетативная «цена» нормализации АД у больных артериальной гипертензией под влиянием лизиноприла / В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, П.М. Губская, М.Е. Евсеев // Российский кардиологический журнал. – 2014 – N5 (109), приложение 1 (Материалы 2–го Международного образовательного форума «Российские дни сердца» 4–6 июня 2014, Санкт–Петербург). – С.25.
17. Вебер, В.Р. Вегетативное сопровождение стресса и особенности ремоделирования сердца и сосудов: монография / В.Р. Вебер и др.– Великий Новгород.– 2013.– 160с.
18. Вебер, В.Р. Особенности нарушения диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией в зависимости от исходного вегетативного профиля в остоянии покоя / В.Р. Вебер и др.// Российский

Национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки — к практике». Материалы конгресса. 25–27 сентября 2013. – Санкт–Петербург. – С.128.

19. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – N 3. – С.5–26.

20. Гафаров, В.В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет / В.В. Гафаров и др. // Артериальная гипертензия. – 2013.– Том 19, N 1. – С.27–31.

21. Гиляров, М.Ю. Стресс– индуцированная кардиомиопатия (синдром тако–цубо)/ М.Ю. Гиляров, М.С. Сафарова, А.Л. Сыркин // Кардиология и сердечно–сосудистая хирургия. – 2008. – N2. – С. 69–75.

22. Григин, В.А. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями/ В.А.Григин и др.// Системные гипертензии. – 2014. – N4. – С. 21–26.

23. Григориади, Н.Е. Временной анализ variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией / Н.Е. Григориади, Н.Х. Потешкина, А.В.Туев // Вестник аритмологии. – 2002. – N30. – С.54–57.

24. Григоричева, Е.А. Variability сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / Е.А. Григоричева., И.Ю. Мельников // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, N 2. – С. 178–183.

25. Губская, П.М. Вегетативное сопровождение стресса и ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией с различным вегетативным профилем в покое / П.М. Губская, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, М.Е. Евсеев // Вестник Новгородского государственного университета. – 2014. – N78. – С.13–19.

26. Губская, П.М. Стресс и ремоделирование сердца: монография / П.М. Губская, В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, Л.Г. Прошина // Великий Новгород.– 2012.– 191 с.

27. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности.

- Рекомендации Европейского общества кардиологов – 2005. Часть II // Сердце и сосуды. – 2006. – N 2. – С. 24–33.
28. Довженко, Т.В. Кардиологический синдром при сердечно–сосудистых заболеваниях различного генеза. Клинические, психопатологические, терапевтические аспекты / Т.В. Довженко, Е.Ю. Майчук // РМЖ. – 2001. – Т.9,N25. – С. 1192–1196.
29. Долгих, В.Т. Использование индерала для уменьшения постреанимационных повреждений сердца / В.Т. Долгих // БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. – 2005. – N4 (118). – С.108–112.
30. Дорофеева, Г.Б. Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно–сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции / Г. Б. Дорофеева, В. И. Дорофеев, Ю. В. Трофимова // Системные гипертензии. – 2012. –N1. – С.18–23.
31. Драпкина, О.М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т.10, N 3 – С.317–321.
32. Драпкина, О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи/ О.М. Драпкина // Русский Медицинский Журнал. – 2011. – N19(14). – С.1–6.
33. Драпкина, О.М. Сложности клинической диагностики и лечения диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией / О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин, В.Т. Ивашкин // Российские Медицинские Вести. – 2009. – N XIV(3). С.3–17.
34. Дробижев, М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: автореф. дисс. ... докт. мед. наук.: 14.00.13 / Дробижев Михаил Юрьевич – М., 2000. – 41с.
35. Жарінов, О.Й. Геометричне ремоделювання і діастолічне наповнення шлуночків серця у хворих з есенціальною гіпертензією / О.Й. Жарінов, Н. Д. Орищин, Саад Салам // Український кардіологічний журнал. – 1999. – N 3. – С. 47–52.

36. Жмайлова, С.В. Есть ли сопряженность органической диастолической дисфункции левого желудочка и органической эндотелиальной дисфункции сосудов у больных артериальной гипертензией?/ С.В. Жмайлова, В.Р. Вебер, О.М. Мирошниченко, Н.А. Кулик, М.Е. Евсеев //Кардиология в Беларуси. – 2011. – N5. – С.229–230.
37. Жмайлова, С.В. Многовариантность вегетативных изменений у больных артериальной гипертензией на фоне длительной терапии лизиноприлом / С.В. Жмайлова, М.П. Рубанова, В.Р. Вебер, М.Е. Евсеев и др. // Восьмой Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. – 2013. С.112–113.
38. Жмайлова, С.В. Особенности вегетативного сопровождения стресса у здоровых мужчин и женщин при проведении холодовой и психоэмоциональной проб / С.В. Жмайлова, М.П. Рубанова, В.Р. Вебер, П.М. Губская, Н.А. Кулик, М.Е. Евсеев //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – N 13 (март). Материалы III Международного форума кардиологов и терапевтов. М.: 24–26 марта 2014. – 2014. – С.37.
39. Жмайлова, С.В. Ремоделирование левого и правого желудочков при артериальной гипертензии и возможности его медикаментозной коррекции (клинико–экспериментальное исследование) : дис. ... д–ра мед. наук : 14.00.05/ Жмайлова Светлана Викторовна. – Великий Новгород, 2006. – 222с.
40. Жмайлова, С.В. Частота органической и функциональной диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией II степени с нормальной массой миокарда левого желудочка/ С.В. Жмайлова, М.П. Рубанова, В.Р. Вебер, П.М. Губская, В.С. Бондаренко, И.А. Сухенко //Материалы Российского национального Конгресса кардиологов, 11–13 октября 2011. – 2011. – С.116.
41. Иванов В. П. Структурно–геометрическое ремоделирование левого желудочка сердца при гипертонической болезни / В. П. Иванов и др. // Український кардіологічний журнал. – 2001. – N 6. – С. 90–93.
42. Иванов, Г.Г. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике/ Г.Г. Иванов и др. // Функциональная диагностика. – 2003. – N1. – С.101–109.

43. Камышникова, Л.А. Лечение диастолической дисфункции при хронической сердечной недостаточности / Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – N 4 (75). Выпуск 9. – С. 11–17.
44. Карпов, Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: Эндотелиальные факторы/ Ю.А. Карпов. // Сердечная недостаточность.– 2002. – N 1. – С. 22–24.
45. Килесса, В.В. Инфаркт миокарда – следствие внутрисердечного перераспределения микроциркулярного кровотока / В.В. Килесса // Таврический медико–биологический вестник. – 2010. –Т.13. – N 4 (52). – С. 209–212.
46. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению/ Ж.Д. Кобалава. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – С.864
47. Кобалава, Ж.Д. Изолированная систолическая артериальная гипертония в разных возрастных группах/ Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Кардиология. – 2015.–N 9.–С.84–90.
48. Кобалава, Ж.Д. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией: клинические ассоциации и особенности ремоделирования/ Ж.Д. Кобалава и др. // Кардиология. – 2008. – N 11. – С.19–28.
49. Козина, А.А. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А. А. Козина и др. // Consilium medicum. Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, N 4. – С. 15–19
50. Комаров, Ф.И. Некоторые психовегетативные механизмы формирования гипертонической болезни/ Ф.И.Комаров, А.М. Вейн, С.Н. Коцюк // Клиническая медицина. – 1997. – N9. – С.31–36.
51. Конради, А.О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни: автореф. дис. д–ра мед.наук: 14.00.06/ Конради Александра Олеговна. – СПб. – 2003. — 31 с.

52. Конради, А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, N2. – С.105–109.
53. Конради, А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин–ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т.18, N 6. – С.577–583.
54. Котельницкая, Л.И. Эффективность эналаприла малеата при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / Л.И.Котельницкая, Г.О.Тренева // Рос. кардиол. журн. – 2002. –N5. –С. 54–59.
55. Кручинина, Н.А. Особенности регуляции и ауторегуляции вегетативной функции при психоэмоциональном напряжении у лиц с разным уровнем артериального давления / Н.А. Кручинина, Е.Е. Порошин // Физиология человека. – 1994 – Т.20 – N3. – С.89–97.
56. Кудряшов, Е.А. Оценка клинической эффективности ингибитора АПФ лизиноприла у больных с артериальной гипертензией / Е.А. Кудряшов и др. // Рос. кардиол. журнал. — 2004. — N 5. — С. 78–80.
57. Кузнецова, В.В. Бурсиков А.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка в дебюте выявления гипертонической болезни / В.В. Кузнецова, Бурсиков А.В. // Артериальная гипертензия. –2007. – Т. 13, N 4. – С.292–294.
58. Куимов, А.Д. Влияние ИАПФ лизиноприла на нарушения диастолической функции левого желудочка и на эндотелиальный ответ у больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью и без нее / А.Д. Куимов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2004. – N 3. – С. 58–63.
59. Курьянова, Е. В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований: монография / Е.В. Курьянова –2–е изд., испр. и доп. –Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2011. – 139с.
60. Лиманкина, И.Н. Кардиомиопатия такотсубо / И.Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. – 2009. – N 56. – С. 48–58.
61. Лопатин, Ю.М. Симпатоадреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции / Ю.М. Лопатин // Сердечная недостаточность. – 2002. – N 1. – С.20–21.

62. Люсов, В.А. Особенности воздействия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией при продолжительной гипотензивной терапии / В.А. Люсов и др. // Рос. кардиол. журнал. – 2002. – N2. – С.45—49.
63. Майчук, Е.Ю. Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии / Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина //Русский медицинский журнал. – 2005. – N13(19). С.1287–1293.
64. Мамий, В.И. Об основах прогностической значимости вариабельности ритма сердца / В.И. Мамий // Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение: тез. докл. Междунар. симпозиума. – Ижевск, 2003. –С. 178–179.
65. Меерсон, Ф.З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1975. – 263 с.
66. Меерсон, Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений миокарда / Ф.З. Меерсон. – М.,1984. – 272 с.
67. Михайлов, В.М. Вариабельность сердечного ритма: опыт практического применения / В.М. Михайлов – Иваново, 2000. – 200 с.
68. Моисеева, О.М. Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни/ О.М. Моисеева и др. // Рос. кардиол. журнал. — 2005. — N4. — С. 76—80.
69. Молчанова, Г.С. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadренальной систем при прогрессировании артериальной гипертензии / Г.С. Молчанова //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. –N2. – С.10–15.
70. Мухаметзянова, Н.А. Особенность диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью с нормальной массой левого желудочка / Н.А. Мухаметзянова, Р.Г. Сайфутдинов, З.А. Шакирова // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т.86, N.6. – С.455–458.
71. Нечесова, Т. А. Суточный ритм артериального давления в зависимости от типа ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной

- гипертензией / Т.А. Нечесова, О.С. Павлова, И.Ю. Коробко, М.М. Ливенцева // Вестник аритмологии. – 2004. – N 35. – С. 68–69.
72. Оганов, Р.Г. Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы при сердечно–сосудистых заболеваниях и способы ее коррекции / Р.Г. Оганов, С.Ю. Марцевич, И.Е. Колтунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.–2003.–N2(3).–С.27–31.
73. Ольбинская, Л.И. Общность патогенеза АГ и ХСН / Л.И. Ольбинская // Сердечная недостаточность.– 2002. – N 1. – С.17–19.
74. Остроумова, О. Д. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка [Электронный ресурс]/ О.Д. Остроумова, Е.Г. Шорикова, Н.Ю. Галеева // Российский Медицинский Журнал. – 2011. – N 4. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_theme_5_6.htm.
75. Подзолков, В.И. Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл / В.И.Подзолков, К.К.Осадчий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – N1. – С.57–62.
76. Подзолков, В.И. Сердечно–сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? / В.И.Подзолков, К.К.Осадчий // Русский медицинский журнал. – 2008. – N16(16). – С.1102–1109.
77. Поливода, С.Н. Ремоделирование желудочков сердца и крупных сосудов у пациентов с гипертонической болезнью / С. Н. Поливода, А.А. Черепок // Український кардіологічний журнал. – 2002. – N 2. – С. 45–49.
78. Полупанов, А.Г. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией / А.Г. Полупанов и др.// Артериальная гипертензия. – 2014. –Том 20, N2. – С.113–119.
79. Преображенский, Д.В. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов [Электронный ресурс] / Д.В. Преображенский и др. // Consilium Medicum. – 2000. – N2(3). Режим доступа: <http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/n03/099.shtml>.
80. Преображенский, Д.В. Лизиноприл — гидрофильный ингибитор ангиотензин–превращающего фермента длительного действия: особенности

клинической фармакологии и диапазон клинического применения / Д.В. Преображенский и др. // Русский медицинский журнал. – 2010. – N18(10). – С.684–690.

81. Провоторов, В.М. Особенности суточной variability артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / В.М. Провоторов, О.В. Лышова, Ю.Н. Чернов // Вестник аритмологии. – 2000. – N20. – С.49–52.

82. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – N 3. – С.20–26.

83. Российский статистический ежегодник. 2015: Стат.сб./ Росстат. - P76 М., 2015. – 728 с.

84. Рубанова М.П. Корреляционная зависимость показателя Е/А диастолической функции левого желудочка от показателей суточного мониторирования АД у больных артериальной гипертензией / М.П. Рубанова и др. // Материалы VII Национального конгресса терапевтов. – М., 2012. – С.175–176.

85. Рубанова, М.П. Активность вазомоторного центра у здоровых и больных артериальной гипертензией женщин с различным исходным вегетативным профилем / М.П. Рубанова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – N5 (109), приложение 1 (Материалы 2-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца» 4–6 июня 2014, Санкт–Петербург). – С.103–104.

86. Рубанова, М.П. Всегда ли парасимпатическое сопровождение стресса — дезадаптивная реакция у больных артериальной гипертензией? / М.П. Рубанова и др. // Всероссийская научно–практическая конференция «Инновации в кардиологии», июнь 2011. – 2011. – С.34–35.

87. Рубанова, М.П. Органическая и функциональная диастолическая дисфункция левого желудочка у больных артериальной гипертензией при различных вариантах вегетативного сопровождения стресса и типах

ремоделирования сердца/ М.П. Рубанова и др. // Российский медицинский журнал. – 2012. – №3. – С.7–9.

88. Рубанова, М.П. Сопряженность изменений диастолической функции левого и правого желудочков с вегетативными изменениями при холодовом стрессе у больных артериальной гипертензией женщин / М.П. Рубанова и др. //Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №9 (6). Приложение 1. – С.289.

89. Рязанов, А.С. Гипертоническое сердце. Состояние проблемы / А.С. Рязанов, А.А. Аракелянц, А.П. Юренев //Клиническая медицина. –2003.–№6.–С.15–18.

90. Селюк, М.Н. Лизиноприл — единственный иАПФ, спасающий пациента в первые часы при остром инфаркте миокарда / М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок // Укр.Мед.Часопис. – 2010. – N 4(78). – С.55–59.

91. Сенаторова, А.С. Кардиомиопатия такоцубо у подростков – новый клинический вариант неклассифицируемых кардиомиопатий / А.С.Сенаторова и др. // Таврический медико–биологический вестник. – 2010. – Т.13, N 2. –С.4–7.

92. Сергиенко, И.В. Нарушения вегетативной иннервации миокарда у больных ишемической болезнью сердца / Сергиенко И.В. и др. //Кардиология. – 2004. – N8. – С.82–87.

93. Сидорова, Л.Л. Ингибиторы АПФ: антигипертензивные средства или нейрогормональные модуляторы? / Л.Л. Сидорова // Терапия. – 2008. –N 10 (30). – С.26–28.

94. Сиренко, Ю. Н. Систолическая и диастолическая функции левого желудочка при его гипертрофии различного генеза / Ю. Н. Сиренко, Л. В. Сыса, А. Д. Радченко // Український кардіологічний журнал. – 2001. – N 6. – С. 39–42.

95. Сіренко, Ю. Клінічні аспекти застосування лізиноприлу / Ю. Сіренко // Ліки України. – 2000. – N9. – С.51–54.

96. Стропус, Р.А. Возрастные изменения холинергических и адренергических нервных элементов сердца человека и их состояние при сердечно–сосудистой патологии / Р.А. Стропус //Архив патологии.— 1979.—Т.41, N11.—С. 44—51.

97. Судаков, К.В. Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация / К.В. Судаков // Терапевтический архив. – 1997. – Т.69, N 1. – С.70–74.

98. Судаков, К.В. Нейрохимическая природа "застойного" возбуждения в структурах мозга при эмоциональном стрессе / К.В. Судаков // Терапевтический архив. –1995. – N1. – С.3–8.
99. Суджаева, О.А. Патологические механизмы снижения физической работоспособности на разных этапах сердечно–сосудистого континуума/ О.А. Суджаева // Кардиология в Беларуси. –2015. – N 1 (38). – С. 111–121
100. Терещенко С.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка и её роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко и др. // Сердечная недостаточность. – 2000. –N2. – С.61–65.
101. Ткаченко, Б. И. Нормальная физиология человека / Б. И. Ткаченко. — 2–е изд., испр. и доп. — М., 2005. — 928 с.
102. Турна, Э.Ю. Анализ показателей суточной динамики артериального давления, вариабельности сердечного ритма и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт/ Турна Э.Ю., Крючкова О.Н. // Молодой ученый. – 2012. – N 12. – С.562–566.
103. Федорова, О.А. Блокада ренин–ангиотензин–альдостероновой системы у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и коморбидными состояниями/ О.А Федорова // Український медичний часопис. – 2013. –N3. –С.87–94
104. Хаютин, В.М. Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ/ В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Вестник аритмологии. – 2002. – N 26. – С.10–21.
105. Херинг, Д. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые данные, дальнейшие перспективы/ Д. Херинг, К. Наркевич// Артериальная гипертензия. – 2014. – N 20(2). – С.66-74.
106. Хурс, Е.М. Закономерности ремоделирования сердца при артериальной гипертензии на этапах сердечно–сосудистого континуума и возможности его медикаментозной коррекции: автореф. дис. . д–ра мед. наук : 14.01.05 / Хурс Елена Михайловна. – Екатеринбург, 2010. –50 с.
107. Целлариус, Ю.Г. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда / Ю.Г. Целлариус, Л.А. Семенова. – Новосибирск: Наука,1972. — 211 с.

108. Черникова, А.Г. Математические модели функционального состояния организма на основе анализа variability сердечного ритма / А.Г. Черникова, Р.М. Баевский // Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение: тез.докл. Междунар. симпозиума / отв. ред. Р.М. Баевский, Н.И. Шлык. –Ижевск, 2003. –С. 185–186.
109. Чиж, Н. А. Моделирование некроза миокарда в эксперименте и создание сосудистых ксенопротезов для регенеративной медицины / Н.А. Чиж и др.// Пробл. криобиологии и криомедицины. – 2013. Т.23, N 4. – С.368–372.
110. Шабалин, А.В. Информативность психоэмоциональной нагрузочной пробы «математический счет» и ручной дозированной изометрической нагрузки в диагностике стресс – зависимости у больных эссенциальной артериальной гипертензией / А.В. Шабалин и др. //Артериальная гипертензия. – 2003. – N3. – С.98–101
111. Шевченко, О.В. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О.В. Шевченко и др. // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2011. – Т.7, N 1. – С.83–87.
112. Шляхто, Е.В. Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно–сосудистого континуума / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2004. – N2. – С.98–103.
113. Шулутко, Б.И. Альтернативная концепция артериальной гипертензии / Б.И. Шулутко // Кардиология. – 1994. — Т. 34, N 11–12. – С. 34–37.
114. Шулутко, Б.И. Артериальная гипертензия / Б.И. Шулутко. – СПб., 2001. – 382 с.
115. Adamson, P.B. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device / P.B. Adamson et al. // Circulation. – 2004. – N110. – P.2389–2394.
116. Agabiti–Rosei, E. Hypertension and diastolic function/ E. Agabiti–Rosei, M.L. Muiesan // Drugs. – 1993. – N46, suppl 2. – P.61–67.

117. Aimie–Salleh, N. Study of relationship between heart rate variability and autonomic function using cold pressor test for Malaysian population/ N.Aimie–Salleh. – Humanities, Science and Engineering (CHUSER), 2011. – P.351 – 354.
118. Atlas, S.A. The Renin–Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition / S.A. Atlas // J. Manag. Care Pharm. – 2007. – N13(8), Suppl. S–b. – P. S9–S20.
119. Basso, N. Protective effect of long–term angiotensin II inhibition/ N. Basso et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. N293. – P.H1351–8.
120. Benigni, A. Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice / A.Benigni et al. //J. Clin. Invest. – 2009. – N119. – P.524–530.
121. Billet, S. Gain–of–function mutant of angiotensin II receptor, type 1A, causes hypertension and cardiovascular fibrosis in mice / S. Billet et al.// J. Clin. Invest. – 2007. – N117. – P.1914–1925.
122. Biswajit, S. Research letter/ S. Biswajit et al. // International journal of clinical and experimental physiology. –2014. – Vol. 1, Issue 4. – P.317–320.
123. Brandt, M.C. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension/ M.C. Brandt et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59, N 10. – P.901–909.
124. Bristow, M.R. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure / M.R. Bristow // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – N22, Suppl A. P.61–71A.
125. Brown, D.W. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart diseasemortality and the effect of Hypertension/ Brown D.W. et al. // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140. – P. 848–856.
126. Brunner, H.R. Angiotensine blockade for hypertension: a promisefulfi lled / H.R. Brunner, H. Gavras // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 990–992.
127. Ciulla, M.M. Different Effects of Antihypertensive Therapies Based on Losartan or Atenolol on Ultrasound and Biochemical Markers of Myocardial Fibrosis. Results of a Randomized Trial/ M.M. Ciulla et al. // Circulation. – 2004. – N 110. – P.552–557.

128. Cleland, J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Hot Line .1 Session on World Congress of Cardiology, Barcelona, 03 September .2006.
129. Cody, R.J. The sympathetic nervous system and the reninangiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 80, N 9B. P. 91–141.
130. Cuspidi, C. Improving cardiovascular risk stratification in essential hypertensive patients by indexing left ventricular mass to height / C. Cuspidi // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 27, N 12. – P.2465–2471.
131. Danser, A.H. Local rennin-angiotensin system/ A.H. Danser // *Mol. Cell. Biochem.* – 1996. – Vol. 157. – P. 211–216.
132. De Ferrari, G.M. CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure / G.M. De Ferrari // *Eur. Heart J.* – 2011. – N 32(7). – P.847–855.
133. Di Bona, G.F. Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function / G.F. Di Bona // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 940. – P. 395–406.
134. Di Bona, G.F. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments / G.F. Di Bona // *Hypertension.* 2004. Vol. 43. P. 147–150.
135. Donoghue, M. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1–9 / M. Donoghue // *Circ Res.* – 2000. – Vol. 1, N87(5). – P.E1–9.
136. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V.Dzau, E.Braunwald // *Am. Heart. J.* – 1991. – N 121(4, Pt.1). –P.1244–1263.
137. Dzau, V.J. The relevance of tissue angiotensin converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data / V.J. Dzau et al.// *Am. J. Card.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1L–20L.
138. Ekblom, T. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP- Hypertension-2 / T. Ekblom et al. // *Blood Press.* – 2004. – Vol. 13. – P. 137–141.

139. Ferrario, C.M. Effect of Angiotensin–Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin–Converting Enzyme 2 / C.M. Ferrario et al. // *Circulation*. – 2005. – N 111. – P.2605–2610.
140. Ferrier, C. Increased norepinephrine spillover into the jugular veins in essential hypertension / C. Ferrier et al. // *Hypertension*. – 1992. – Vol.19. – P. 62–69.
141. Furberg, C.D. Nifedipine. Dose–related increase in mortality in patients with coronary heart disease/ C.D. Furberg et al. // *Circulation*. – 1995. – N 91. – P. 1326–1331.
142. Garg, R. Overview of randomized trials of angiotensin–converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure/ R.Garg, S.Yusuf // *JAMA*. –1995. – N273(18). – P.1450–1456.
143. Gerritsen, J. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study/ J. Gerritsen et al. // *Diabetes Care*. –2001. – N 24 (10). – P.1793–1798.
144. Ghali, J. Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease / J. Ghali et al.// *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1991. – Vol. 17, N6. – P. 1277–1282.
145. Go, A.S. Executive summary: heart disease and stroke statistics: 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P.143–152.
146. Goa, K.L. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus / K.L.Goa, M. Hatua, M.I. Wilde // *Drugs*. – 1997. – Vol. 53(6). – P.1081–1105.
147. Goldberg, R.J. Factors associated with survival to 75 years of age in middle–aged men and women / R.J. Goldberg, M. Larson, D.Levy // *Arch. Intern. Med*. – 1996. – N156. – P.505–510.
148. Gong, H. The specific β 2AR blocker, ICI 118,551, actively decreases contraction through a Gicoupled form of the β 2AR in myocytes from failing human heart / H.Gong et al. // *Circulation*. – 2002. – N 105. – P.2497—2503.

149. Grassi, G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction / G.Grassi et al. // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 205–209.
150. Griendling, K.K. Oxidative stress and cardiovascular disease / K.K.Griendling, R.W. Alexander // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3264–3265.
151. Hansson, L. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study / L. Hansson et al. // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354(9192). – P.1751–1756.
152. Hein, S. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart / S. Hein, E. Amon, S. Kostin // *Circulat.* – 2003. – Vol.107. – P.984–991.
153. Henein, M.Y. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors revert abnormal right ventricular filling in patients with restrictive left ventricular disease / M.Y. Henein, C.A. O'Sullivan, A.J. Coats, D.G. Gibson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P.1187–1193.
154. Heran, B.S. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension/ B.S. Heran et al.// *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. –N4. – CD003823. DOI: 10.1002/14651858.CD003823.pub2.
155. Hering, D. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests / D.Hering et al. // *Blood Pressure*. – 2013. – Vol. 22, Iss. 3. – P.183–187.
156. Hering, D. Recent advances in the treatment of hypertension / D.Hering et al. // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011. Vol. 9. P. 729–744.
157. Huang, C.M. Radial Pressure Pulse and Heart Rate Variability in Heat- and Cold-Stressed Humans/ C.M. Huang et al. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2011. – Article ID 751317, 9 pages, DOI:10.1155/2011/751317.
158. Huntgeburth, M. Transforming Growth Factor b1 Oppositely Regulates the Hypertrophic and Contractile Response to b-Adrenergic Stimulation in the Heart

- [Электронный ресурс]/ M. Huntgeburth et al. // PLoS ONE – 2011. – Vol. 6, Issue 11. – e26628. – 13P. doi:10.1371/journal.pone.0026628. Режим доступа:
159. Iwami, K. Comparison of ANG II with other growth factors on Egr-1 and matrix gene expression in cardiac fibroblasts / K.Iwami et al.// Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. –1996. – N270. – P.H2100–H2107.
160. Jin, J.J. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension / J.J. Jin, J. Nakura, Z.Wu // Hypertens. Res. – 2003. – Vol. 26, N 7. – P.547–552.
161. Jones, A. Genetic variants of angiotensin II type 2–receptor gene on left ventricular structure in human / A. Jones et al. // J. Am. Col. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 500–506.
162. Kannel, W.B. Office assessment of coronary candidates and risk factor insights from the Framingham study/ W.B. Kannel // J.Hypertension. – 1991. – N 9 (Suppl.). – P.13 – 9.
163. Kashina, E. Angiotensin AT1/AT2 receptors:regulation, signalling and function / E.Kashina, T. Unger // Blood press. – 2003. – Vol. 12. – P. 70–88.
164. Kearney, P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P.217–223.
165. Kiviniemi, T.O. Cold Pressor Test Safety—The Incidence of Vasovagal Reactions/ T.O. Kiviniemi et al.// THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY. – 2011. –Vol.107, N°3. – P.492–493.
166. Kiviniemi, T.O. Vasodilation of epicardial coronary artery can be measured with transthoracic echocardiography/ T.O. Kiviniemi et al.// Ultrasound Med. Biol. – 2007. – N 33. – P. 362–37.
167. Kligbell, A.U. Hyperresponsiveness to angiotensine IIis related to cardiac structural adaptation in hypertensive subjects / A.U. Kligbell et al. // J. hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P.825–833.
168. Kohara, K. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension/ K.Kohara et al. // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P.367–370.

169. Koren, M. J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. J. Koren et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P. 345–352.
170. Koren, M.J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. J. Koren et al. // *Ann.Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114, N 5. – P.345–352.
171. Krumholz, H.M. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study / H. M. Krumholz, M. Larson, D. Levy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 879–884.
172. Kupari, M. Association between human aldosterone synthase (CyP11b2) gene polymorphism and left ventricular size, mass and function / M. Kupari et al. // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 569–575.
173. Larstorp, A.C.K. Regression of ECG–LVH is associated with lower risk of new-onset heart failure and mortality in patients with isolated systolic hypertension; the LIFE study / A.C.K. Larstorp, P.M.Okin, R.B.Devereux // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25, N 10. – P.1101–1109.
174. Levy, D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Fremingham heart study / D. Levy et al.// *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322, N 22. P. 1561–1566.
175. Lieb, W. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short and long–term change in the Framingham offspring study / W.Lieb // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, N 24. – P.3085–3092.
176. Lifton, R.P. Molecular mechanisms of human hypertension / R.P.Lifton, A.G.Gharavi, D.S. Geller // *Cell.* – 2001. – Vol.104, N 4. – P.545–556.
177. Ligtenberg, G. Cold stress provokes sympathoinhibitory presyncope in healthy subjects and hemodialysis patients with low cardiac output / G. Ligtenberg et al.// *Circulation.* –1997. – N 25. – P.2271–2276.
178. Lyon A.R. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine induced acute myocardial stunning / A.R. Lyon et al. // *Nature Clinical Practic. Cardiovasc. Medicine.* – 2008. – N 5. – P.22–29.

179. Mäkinen, T.M. Autonomic nervous function during whole-body cold exposure before and after cold acclimation / T.M. Mäkinen et al. // *Aviat. Space Environ. Med.* – 2008. – N 79. – P.875 – 882.
180. Mann, S.J. Severe paroxysmal hypertension: An automatic syndrome and its relationship to repressed syndrome and its relationship to repressed emotions/ Mann S.J. // *Psychosomatics*. 1996. Vol. 37, N 5. P. 444–450.
181. Maron, B.J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomic and Translational Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron et al. // *Circulation*. – 2006. – N 113. – P.1807–1816.
182. Milani, R. V. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction / R. V. Milani et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 959–963.
183. Morita, H. Polymorphism of the methionine synthase gene: association with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease in the Japanese population / H. Morita, H. Kurihara, T. Sugiyama // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 298–302.
184. Mortara, A. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications / A.Mortara // *Circulation*. – 1997. – N 96. – P.3450–3458.
185. Muiesan, M.L. Left Ventricular Concentric Geometry During Treatment Adversely Affects Cardiovascular Prognosis in Hypertensive Patients / M. L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 731–735.
186. Mureddu, G.F. Compensatory or inappropriate left ventricular mass in different models of left ventricular pressure overload: comparison between patients with aortic stenosis and arterial hypertension / G.F. Mureddu et al // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, N 3. – P.642–649.

187. Mussalo, H. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension / H.Mussalo et al. // *Clin. Physiol.* – 2001. – N 21 (5). – P.594–604.
188. Naber, C.K., Siffer W. Genetics of human arterial hypertension / C.K.Naber, W.Siffer // *Minerva. Med.* – 2004. – Vol. 5, N 5. – P.347–356.
189. Narkiewicz K. Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze. *Via Medica*, Gdańsk, 2001.–76 str.
190. Ng, A.V. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans / A.V. Ng et al. // *Hypertension.* – 1993. – N21. – P.498–503.
191. Novelli, G.P. Left Ventricular Concentric Geometry as a Risk Factor in Gestational Hypertension / G.P. Novelli, H. Valensise, B. Vasapollo // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 469–475
192. Okin, P. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension/ P. Okin et al. // *JAMA.* – 2006. – Vol.296. – P.1242–1248.
193. Opie, L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues / L.H. Opie – 3 edition. – Authors' Publishing House, New-York, 1999. – 275p.
194. Pai Sheila, R. Effects of cold pressor test on blood pressure and heart rate variability in wards of hypertensive parents / R. Pai Sheila et al. // *IJPCBS.* – 2013. – N3. – P.839–842.
195. Pasini, F.L. Systemic adenosine increase during cold pressor test is dependent on sympathetic activation/ F.L. Pasini et al. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999; 26:774–778.
196. Patel, A., ADVANCE Collaborative Group Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370(9590). – P. 829–840.
197. Patel, V. The HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy: effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus/ V.Patel, S.Srinivas Panja, A.Venkatarama // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* –2001. – Vol.1. – P. 44.

198. Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease / Editors: G. Jagadeesh, P. Balakumar, K. Maung-U. – Edition XXIII. –2015. – 1342p.
199. Pierdomenico, S. D. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension / S. D. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci // *Am.J.Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. – P. 1035–1039.
200. Pietrobon, M. Interplay among cGMP, cAMP, and Ca^{2+} in living olfactory sensory neurons in vitro and vivo / Pietrobon M. et al. // *J Neurosci.* – 2011. – Vol. 8, N 31(23). – P.8395–405.
201. Pinto, Y. Reduction in left ventricular messenger RNA for transforming growth factor B1 attenuates left ventricular fibrosis and improves survival without lowering blood pressure in the hypertensive tgr(mren2)27 rat / Y. Pinto et al.// *Hypertens.*– 2000.– Vol. 36.– P. 747–753.
202. Podrid, P.J. Role of sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia / P.J.Podrid, T.Fuchs, R.Candinas // *Circulation.* – 1990. –Vol.82. –N8. – P:1103–1113.
203. Poulsen, S.H. Prognostic value of left ventricular diastolic function and association with heart rate variability after a first acute myocardial infarction / S. H. Poulsen, S. E. Jensen, J. E. Møller, K. Egstrup // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 376–380.
204. Preis, S.R. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, N 3. – P.212–220.
205. Qirko, S. Doppler echocardiographic evaluation of right and left ventricular filling in hypertension / S. Qirko, M. Tase, Y. Popa // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1992. – Vol. 85. – P. 1085–1089.
206. Reid, I.A. Interaction between angiotensin II, sympathetic nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure/ I.A. Reid // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 262. — P. E763–E778.
207. Reisin, E. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo–controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension*

- (TROPHY) Study Group/ E. Reisin et al. // *Hypertension*. – 1997. – 30(1 Pt 1). – P.140–145.
208. Roatta, S. Effect of generalized sympathetic activation by cold pressor test on cerebral haemodynamics in healthy humans / S.Roatta et al. // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1998. – N 71. – P.159–166.
209. Saab, P.G. The cold pressor test: vascular and myocardial response patterns and their stability/ P.G. Saab et al.// *Psychophysiology*. – 1993. – N30(4). –P. 366–373.
210. Schiavone, M.T. Release of vasopressin from the rat hypothalamo–neurohypophysial system by angiotensin–(1–7) heptapeptide/ M.T. Schiavone et al.//*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1988. – N 85(11). – P.4095–4098.
211. Schillaci, G. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension / G. Schillaci, L. Pasqualini, P. Verdecchia // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 2005–2011.
212. Schmieder, R.E. Renin–angiotensin system and cardiovascular risk/ R.E. Schmieder et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 208–1219.
213. Sherwood, A. Physiological determinants of hyperreactivity to stress in borderline hypertension/ A. Sherwood et al. //*Hypertension*. – 1995. – Vol. 25, N 3. – P. 384.
214. Simone, G. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study / G. Simone, D. Kitzman, M. Chinali // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 26, N 10. – P. 1039–1045.
215. Spies, C. Inhibitory effects of mepacrine and eicosatetraynoic acid on cyclic GMP elevations caused by calcium and hormonal factors in rat ductus deferens / C. Spies, K.–D. Schultz, G. Schultz //*Naunyn–Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 1980. – Vol. 311, Issue 1. – P.71–77.
216. Spring, A. Right ventricular diastolic dysfunction and its relation to left ventricular performance in patients with hypertension / A. Spring, W. Kosmala, B. Jolda–Mydlowska, M .Witkowska // *Pol .Arch. Med. Wewn.* – 1997. – Vol. 97. – P. 323–332.

217. Stein, M. Reduction of fibrosis-related arrhythmias by chronic renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in an aged mouse model / M. Stein et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – N299. – P.H310–21.
218. Takagishi, T. Effect of angiotensin II and Thromboxane A₂ on production of matrix metalloproteinase by human aortic smooth muscle cells/ T. Takagishi et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 35. – P. 265–273.
219. Thackray, S. Clinical trials update: OPTIME-CHF , PRAISE-2, ALL-HAT / S.Thackray et al.//*Eur. J. Heart. Fail.* – 2000. – N2(2). – P.209–212.
220. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // *JAMA.* – 2002. – Vol.288(23). – P.2981–2997.
221. The EUCLID Study Group (1997) Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // *Lancet.* – 1997. – Vol.349(9068). – P.1787–1792.
222. The SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure/ // *N. Engl. J. Med.* –1991. – Vol. 325(5). – P. 293–302.
223. Tomita, H. Early induction of transforming growth factor- β via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats / H. Tomita et al. // *Hypertens.* – 1998. – Vol. 32. – P. 273–279.
224. Tsioufis, C. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. Original papers / C.Tsioufis et al. // *Epidemiology.* – 2009. – Vol. 27, N 4. – P.744–752.
225. Tullio, M.R. Left Ventricular Mass and Geometry and the Risk of Ischemic Stroke / M. R. Tullio, D. R. Zwas, R. L. Sacco // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 2380.
226. Urata, H. Angiotensin II-Forming Pathways in Normal and Failing Human Hearts/ Urata H. et al. // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 66. – P. 883–890.

227. Vaddadi, G. Postural syncope: mechanisms and management. / G. Vaddadi et al. // *Med J Aust.* 2007;187:299–304.
228. Vakili, B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy / B.Vakili, P.Okin, R.Devereux // *Am. Heart J.* 2001. – Vol. 141, N3, —P. 334–341.
229. Verdecchia, P. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension / P. Verdecchia et al. // *Circulation.* 1998. Vol. 97, N 1. P. 345–352.
230. Verdecchia, P. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Borgioni // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 871–878
231. Wachtell, K. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (The LIFE study). / K. Wachtell et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – N 85. – P.466–472.
232. Weber, K. T. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin–angiotensin–aldosterone system / K. T. Weber, C. G. Brilla // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83. – P. 1849–65.
233. Weber, K.T. Angiotensin II and extracellular matrix homeostasis / K.T. Weber et al. // *Int J Biochem Cell Biol.* 1999. Vol.31. P.395–403.
234. Weir, M.R. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin–converting enzyme inhibitor in obese hypertension patients. TROPHY study group/ Weir M. R. et al. // *Amer. J. Hypertension.* – 1998. – Vol.11. – P.914–920.
235. Wong, J. The clinical use of angiotensin–converting enzyme inhibitors / J.Wong, R.A. Patel, P.R. Kowey // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 47(2). – P.116–130.
236. Zoccali, C. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end–stage renal disease / C. Zoccali et al. // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1354–1359.