

Х.А. Курданов, И.А. Бесланеев, Л.М. Батырбекова, М.Х. Курданова

Центр медико-экологических исследований — филиал ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Нальчик, Российская Федерация

## Адаптационные возможности основных регуляторных систем у больных с артериальной гипертензией в условиях высокогорья

26

**Цель исследования:** изучить параметры гемодинамики, спектрального анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) и их связи с суммарной концентрацией стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в крови у больных артериальной гипертензией, проживающих в высокогорье. **Пациенты и методы:** обследованы 110 коренных жителей высокогорных районов Приэльбрусья, которые были разделены на 2 группы — больные артериальной гипертензией II степени ( $n=50$ ) и условно здоровые лица ( $n=60$ ). Всем пациентам выполнено стандартное стационарное и амбулаторное обследование. Кроме того, проведены ЭКГ, ритмокардиография, ЭхоКГ, измерение артериального давления, УЗИ почек, щитовидной железы и осмотр глазного дна. Произведена оценка ВРС. **Результаты:** в группе больных артериальной гипертензией выявлено снижение параметров ВРС — общей мощности спектра, низкочастотных диапазонов VLF, LF и высокочастотного HF-диапазона. Основные показатели центральной и интракардиальной гемодинамики были достоверно выше у больных артериальной гипертензией на фоне снижения продукции оксида азота. **Выводы:** между низкочастотными параметрами ВРС, морфофункциональными показателями левого желудочка и содержанием оксида азота в крови у больных артериальной гипертензией установлены обратные достоверные корреляции.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, вариабельность ритма сердца, оксид азота, адаптация, высокогорье. (Вестник РАМН. 2014; 1–2: 26–31)

### Введение

Оценка адаптационных возможностей человека к условиям высокогорья — сложная задача современной науки. Она требует поиска и применения таких методик, в которых интегрируются особенности взаимосвязанных функциональных систем организма, и которые являются малоинвазивными, портативными, высокотехнологичными и низкокзатратными.

Артериальная гипертензия (АГ) — ведущая причина смертности и инвалидизации населения урбанизированных стран мира, основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [1]. Нарушение функции центральной и вегетативной нервной системы (ВНС), снижение продукции оксида азота (NO), изменение гемодинамических параметров являются важными факторами становления и прогрессирования АГ и развития ее осложнений [2, 3].

Kh.A. Kurdanov, I.A. Beslaneev, L.M. Bатыrbeкова, M.Kh. Kurdanova

Center of Medical and Ecological Research — Branch of the Federal State Budgetary Institution of Science State Scientific Centre of the RF «Institute of Medical and Biological Problems» of RAS, Nalchik, Russian Federation

## Adaptative Resources of the Main Regulatory Systems in Patients with Hypertension under the Highland Conditions

**Aim:** to study characteristics of hemodynamics, spectral analysis of heart rate variability (HRV) and their association with the total blood concentration of stable metabolites of nitric oxide (nitrites and nitrates) in patients with hypertension living in highlands. **Patients and methods:** 110 natives of the highlands of Elbrus region were examined. All of them were divided into 2 groups — with 2d stage of hypertension ( $n=50$ ) and conditionally healthy ( $n=60$ ). All the participants were performed routine examination under the conditions of hospitals and out-patient clinics. Moreover they were performed ECG, rhythm-cardiography, echo-CG evaluation of the blood pressure, renal and thyroid ultrasound and eye-ground examination. The assessment of HRV was made. **Results:** in the group of patients with hypertension there was decrease in the total power of HRV — TP, low frequency range — VLF, LF and high frequency range HF. The main characteristics of the central and intracardiac hemodynamics were significantly higher in patients with hypertension in decreasing of nitric oxide production. **Conclusions:** reverse reliable correlations were established between low frequency values of HRV, morpho-functional characteristics of the left ventricle and blood concentration of nitric oxide in patients with hypertension. **Key words:** hypertension, heart rate variability, nitric oxide, adaptation, highlands.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 1–2: 26–31)

В последние годы для оценки состояния ВНС широко используют исследование вариабельности ритма сердца (ВРС). Анализ ВРС свидетельствует о том, что по мере увеличения системного артериального давления (АД) и степени АГ снижается общая ВРС, возрастают низкочастотные (симпатические) влияния, снижаются высокочастотные (парасимпатические) влияния на ритм сердца [4]. В то же время дисфункция эндотелия, которая выражается снижением продукции NO, вносит существенный вклад в регуляцию ВНС, АД, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и распределения крови в сосудистой сети. NO поддерживает нормальную структуру сосудистой стенки и оказывает мощное противовоспалительное, анти-тромбогенное и цитопротективное действие. NO влияет на ростовые факторы, пролиферацию и апоптоз кардиомиоцитов, регулирует сократительную функцию миокарда, усиливает релаксацию желудочков и влияет на многие другие факторы, определяющие течение и прогноз болезни у пациентов с АГ [5].

Известно, что в условиях высокогорной гипоксии синтез NO увеличивается за счет адаптивных процессов: активации синтеза NO посредством NO-синтазы и нитритредуктазных свойств гемосодержащих белков (в частности, гемоглобина), а также снижения элиминации NO свободными радикалами кислорода [6, 7].

Комплексное изучение вегетативной регуляции ритма сердца, продукции NO и параметров гемодинамики может дополнить клинико-патогенетические особенности формирования и течения АГ в разных условиях среды и при воздействии других стрессовых факторов.

**Цель исследования:** изучить параметры гемодинамики, спектрального анализа ВРС и их связи с суммарной концентрацией стабильных метаболитов NO (нитритов и нитратов) в крови у больных АГ, проживающих в высокогорье.

## Пациенты и методы

### Участники исследования

В высокогорных районах Приэльбрусья было обследовано 110 коренных жителей. В исследование были включены следующие группы:

- 50 больных АГ II степени (22 мужчины и 28 женщин); средний возраст —  $54 \pm 4,6$  года; средний индекс массы тела —  $25,8 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>; длительность течения АГ —  $15,8 \pm 3,2$  года.
- 60 условно здоровых лиц (29 мужчин и 31 женщина); средний возраст —  $46,2 \pm 4,3$  года; средний индекс массы тела —  $24,1 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>.

**Критерии включения:** длительное наличие высоких цифр АД (более 159/98 мм рт.ст.), наличие АГ и факторов риска в анамнезе, отсутствие ассоциированных клинических состояний.

### Критерии исключения:

- лица с признаками острых и/или обострения хронических воспалительных заболеваний, диагностированной стенокардией и другими формами ишемической болезни сердца или при наличии их в анамнезе;
- пациенты с нарушениями ритма и проводимости, с симптоматической гипертензией, с метаболическими и эндокринными нарушениями;
- лица, принимающие лекарственную терапию или продукты питания, влияющие на показатели ВРС или содержание стабильных метаболитов NO в крови.

### Методы исследования

Всем пациентам было проведено общеклиническое, инструментальное, лабораторное и биохимическое стационарное и амбулаторное обследование. Дополнительно выполняли электрокардиографию (ЭКГ), ритмокардиографию на компьютерном комплексе «Ритм-1» (Украина) в течение 5 мин в положении лежа. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате Aloka SSD-500 (Япония). Измерения АД регистрировали автоматическими тонометрами AND, Omron (Япония) и мониторами АД Mobil-O-Graph (Нидерланды). Больным АГ проводилось УЗИ почек, щитовидной железы и осмотр глазного дна.

**Анализ ВРС.** Рассчитывали статистические характеристики динамического ряда: число кардиоинтервалов (NN), среднее квадратическое отклонение (SDNN), коэффициент вариации (CV). Показатели вариационной пульсометрии одно- и двумерного распределения — моду (M) и амплитуду моды (АМо %), характеризующую меру влияния симпатического отдела ВНС, — определяли по Р.М. Бавескому. Оценивали вторичные производные показатели вариационной пульсометрии: индекс напряженности (ИН), индекс вегетативной регуляции (ИВР), вегетативный показатель ритма (ВПР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР). В частотной области ВРС определяли TP — общую мощность всех нормальных интервалов R-R (мс<sup>2</sup>) частотой <0,4 Гц — влияние нейрогуморальной регуляции. Исследовали спектральные плотности мощности (мс<sup>2</sup>) в диапазоне очень низких частот (VLF 0,003–0,04 Гц), отражающие влияние терморегуляторной и периферической моторной системы и межсистемной интеграции на уровне высших отделов головного мозга, эмоциональные и психогенные влияния на ВРС. LF — мощность в диапазоне низких частот (мс<sup>2</sup>), 0,04–0,15 Гц — отражает симпатические кардиальные влияния; HF — мощность в диапазоне высоких частот (мс<sup>2</sup>), 0,15–0,4 Гц — характеризует парасимпатические кардиальные влияния. Были также исследованы индекс вагосимпатической регуляции LF/HF и индекс централизации LF+VLF/HF, отражающий степень преобладания недыхательных составляющих синусовой аритмии над дыхательными волнами [8].

**ЭхоКГ** проводили по стандартной методике, в М, В и М/В-режиме. Для оценки центральной и периферической гемодинамики определяли и рассчитывали следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), систолическое, диастолическое и среднединамическое артериальное давление (АДС, АДД, АД<sub>ср</sub>, мм рт.ст.). Определяли размеры левого желудочка (ЛЖ) — КДР (см), КСР (см) и объемы ЛЖ — КДО (мл), КСО (мл), ударный объем — УО (мл), минутный объем кровообращения — МОК (л/мин), общее периферическое сосудистое сопротивление — ОПСС (дин\*с/см<sup>3</sup>). Исследовали показатели глобальной сократимости: процент ударного выброса — фракция выброса (ФВ, %), скорость укорочения циркулярных волокон миокарда — Vcf (с<sup>-1</sup>), степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу — ОС (%). Массу миокарда ЛЖ определяли по формуле R.V. Devereux и соавт. [9]. Индекс массы миокарда ЛЖ определяли по формуле (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup> поверхности тела). Рассчитывали параметры, характеризующие геометрию ЛЖ: относительную толщину стенки (ОТС):

$$ОТС = \frac{ТМЖПд + ТЗСд}{КДР}$$

где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; КДР — конечный диастолический размер ЛЖ.

Гипертрофию ЛЖ констатировали при ИММЛЖ  $>124 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $>109 \text{ г/м}^2$  — у женщин при ОТС  $>0,42$  ед. (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, 2007, и рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (III), 2009) [10]. Функциональный индекс соответствия (ФИС) определяли как отношение УО/ММЛЖ (ед.). Индекс напряженности миокарда ЛЖ (ИН) — отношение АДС/КСО (ед.). Объемно-массовое отношение левого желудочка — КДО/ММЛЖ (ед.) [11].

Полученные данные индексировали на  $1 \text{ м}^2$  поверхности тела: иКДО ( $\text{мл/м}^2$ ), иКСО ( $\text{мл/м}^2$ ), УИ ( $\text{мл/м}^2$ ), УПСС ( $\text{дин} \cdot \text{с/см}^3 / \text{м}^2$ ), ИММЛЖ ( $\text{г/м}^2$ ).

Производство оксида азота (NO) оценивали по суммарному содержанию его стабильных метаболитов — нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитратов ( $\text{NO}_3^-$ ) — в плазме крови и трижды отмытых эритроцитах (0,92% раствор хлорида натрия). Содержание NO в крови рассчитывали по суммарному содержанию  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  в плазме крови и эритроцитах. Пробы венозной крови для исследования брали утром натощак в объеме не менее 6 мл. Концентрацию  $\text{NO}_2^-$  определяли в безбелковых фильтрах плазмы крови и эритроцитов с помощью реактива Грисса по методу Грина в модификации А.В. Коцюруба [12]. В аликвоте безбелковой пробы определяли  $\text{NO}_2^-$ , добавляя реактив Грисса в соотношении 1:1. Величину экстинкции измеряли на спектрофотометре «СФ-6-А» (Россия) при длине волны  $\lambda = 543 \text{ нм}$ . Содержание  $\text{NO}_2^-$  рассчитывали по калибровочной кривой, построенной для стандартных растворов нитрита натрия  $\text{NaNO}_2$ . Концентрацию  $\text{NO}_3^-$  определяли прямым методом в безбелковых аликвотах проб плазмы и эритроцитов с помощью спектрофотометрического метода [13]. К 1 мл безбелковой пробы добавляли 2,5 мл бруцинового реактива. Величину экстинкции определяли при длине волны  $\lambda = 405 \text{ нм}$ . Содержание  $\text{NO}_3^-$  рассчитывали по калибровочной кривой, построенной для стандартных растворов нитрата натрия  $\text{NaNO}_3$ .

### Статистическая обработка данных

Полученные результаты анализировали с применением пакета программ Microsoft Excel 14 for Windows и Statistica v. 6.1 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и стандартных средних ошибок (m). Статистическую значимость различий средних значений определяли по *t*-критерию Стьюдента и критерию Вилкоксона. Связь признаков изучали при помощи линейной регрессии и корреляции Пирсона. Производные показатели вариационной пульсометрии и суммарную концентрацию метаболитов NO в плазме крови и эритроцитах сравнивали при помощи ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

После расчетов и статистической обработки параметров гемодинамики, морфофункциональных показателей ЛЖ, суммарной концентрации стабильных метаболитов оксида азота  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  в плазме крови и эритроцитах были получены результаты, обобщенные в табл. 1.

Как видно из таблицы, у больных с АГ II степени по сравнению с группой здоровых лиц увеличены значения иКДО и УИ на 17%, УПСС и ИММЛЖ — на 40 и 56%, соответственно. В группе больных АГ установлено снижение показателей сократимости миокарда ЛЖ (ФВ, ОС и Vcf) на 8–15%. ФИС в группе больных АГ оказался

достоверно выше (на 36%) по сравнению с группой здоровых лиц. Индекс напряжения миокарда ЛЖ значительно увеличен у больных АГ — на 65%, ОТС — достоверно выше в группе больных АГ (на 16%). Объемно-массовое отношение КДО/ММЛЖ достоверно снижено у больных АГ (на 36%).

Концентрация стабильных метаболитов NO (нитритов,  $\text{NO}_2^-$ ) была существенно (на 40%) снижена у больных АГ, равно как и концентрация нитратов,  $\text{NO}_3^-$  (на 42%). Суммарное содержание нитритов и нитратов в плазме крови и эритроцитах, отражающее содержание NO, у больных АГ снижено на 41%.

Основные показатели ВРС у больных с АГ и здоровых лиц представлены в табл. 2.

Все основные средние показатели частотной и временной области ВРС у больных АГ достоверно отличаются от таковых у здоровых индивидуумов. У больных АГ наблюдается снижение абсолютных значений как общей мощности спектра (TP), так и каждого из составляющих его диапазонов: очень низких частот — VLF, низких частот — LF, высоких частот — HF. При этом достоверно увеличиваются (в 1,8 раза) индекс вагосимпатической регуляции LF/HF и индекс централизации спектра LF+VLF/HF (в 2,9 раза). Эти данные свидетельствуют о преобладании симпатической активации ВНС у больных АГ. Избыточная активация симпатико-адреналовой системы и уменьшение активности парасимпатической системы регуляции говорят о развитии дезадаптивных процессов. У больных АГ выявлено снижение общей мощности спектра TP, в особенности ее высокочастотных компонентов, которые косвенно отражают влияние парасимпатической регуляции нервной системы (HF). Выявлено снижение общей мощности в диапазоне VLF, LF в группе больных АГ. Чем выше мощность спектра TP, тем лучше функциональное состояние и выше адаптационный потенциал организма. Об этом свидетельствует значение SDNN, которое у больных АГ достоверно ниже, чем у здоровых лиц, а показатель симпатико-вагального баланса — LF/HF — выше у больных АГ. Низкие значения отношения LF/HF, LF+VLF/HF в группе здоровых лиц и более высокие значения HF указывают на меньшую симпатико-адреналовую активность и более выраженные вагусные влияния на ритм сердца. Это подтверждают более низкие значения таких показателей, как ИН, ИВР и ПАРС, отражающих меньшую централизацию регуляции сердечного ритма, лучшее функциональное состояние и большие адаптационные возможности организма у здоровых лиц. Увеличение ИВР, ВПР и снижение SDNN и HF говорят о большем напряжении регуляторных и адаптивных механизмов у больных АГ, чем у здоровых лиц, и о смещении вегетативного баланса в область преобладания симпатических влияний. Большое значение имеют факторы централизации регуляторных механизмов и симпатических влияний — LF+VLF/HF, VLF и АМо. Преобладание VLF-компонента в структуре спектральной мощности у больных АГ обусловлено превалирующими церебральными эрготропными влияниями над трофотропными.

Таким образом, значимыми при процессах адаптации являются изменения ВРС в частотной области и характеристики временного и статистико-динамического ряда.

При расчете статистических данных были обнаружены корреляции в группе больных АГ.

Выявленные нарушения регуляторных систем связаны с ослаблением нейрогуморальных влияний на ВРС, о чем свидетельствуют отрицательные корреляционные связи между показателями АДС, АДД, АДСр и АМо, ИН

**Таблица 1.** Основные показатели гемодинамики, морфофункциональные показатели левого желудочка и содержание стабильных метаболитов NO, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup> в крови у больных артериальной гипертонией, проживающих в высокогорье

Показатели	Группы	Здоровые лица (n =60)	Больные АГ II ст. (n =50)	p
АДС, мм рт.ст.		118,7±3,2	171,3±3,6	<0,01
АДср., мм рт.ст.		87,2±2,4	126,9±2,8	<0,01
иКДО, мл/м <sup>2</sup>		59,3±0,53	69,6±1,3	<0,01
УИ, мл/м <sup>2</sup>		37,4±0,4	42,2±0,8	<0,05
УПСС, дин*с/см <sup>3</sup> на м <sup>2</sup>		829,5±12,2	1162,6±12,8	<0,01
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>		81,8±3,2	127,8±3,6	<0,01
ФВ, %		64,7±0,9	59,4±1,5	<0,05
ОС, %		34,5±0,6	29,2±0,78	<0,01
Vcf, с <sup>-1</sup>		1,32±0,06	1,12±0,08	<0,05
ОТС, ед.		0,36±0,001	0,42±0,002	<0,01
УО/ММЛЖ, ед.		0,46±0,004	0,34±0,006	<0,01
АДС/КСО, ед.		2,34±0,08	3,89±0,1	<0,01
КДО/ММЛЖ, ед.		0,73±0,002	0,54±0,003	<0,01
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> в крови, мкмоль/л		25,2±1,5	14,9±1,2	<0,01
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> в крови, мкмоль/л		110,6±5,1	65,3±3,1	<0,01
NO в крови, мкмоль/л		135,8±4,6	80,2±7,4	<0,01

*Примечание (здесь и в табл. 2–4).* p — достоверность различий между группой здоровых лиц и группой больных АГ. АДС — систолическое артериальное давление; АДд — диастолическое артериальное давление; АДср — среднединамическое артериальное давление; иКДО — индекс конечно-диастолического объема, мл/м<sup>2</sup> поверхности тела; УПСС — удельное периферическое сосудистое сопротивление; ИММЛЖ — индекс массы левого желудочка, гр/м<sup>2</sup> поверхности тела; ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, ед.; УИ — ударный индекс = ударный выброс (УО, мл) на м<sup>2</sup> поверхности тела; ФВ — процент ударного выброса из левого желудочка в систолу; ОС — степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу; Vcf, с<sup>-1</sup> — средняя скорость циркулярного укорочения волокон миокарда в систолу; УО/ММЛЖ — функциональный индекс соответствия, ед.; АДС/КСО — индекс напряженности миокарда, ед.; КДО/ММЛЖ — объемно-массовое отношение ЛЖ, ед.; NO<sub>2</sub><sup>-</sup> — суммарная концентрация нитрит-анионов в плазме крови и эритроцитах; NO<sub>3</sub><sup>-</sup> — суммарная концентрация нитрат-анионов в плазме крови и эритроцитах; NO — суммарная концентрация нитрит- и нитрат-анионов в плазме крови и эритроцитах.

**Таблица 2.** Основные показатели вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертонией, проживающих в высокогорье

Показатели	Группы	Здоровые лица (n =60)	Больные АГ II ст. (n =50)	p
NN, ед.		368,3±6,4	407,5±9,2	<0,05
SDNN, мс		118,7±4,3	93,3±6,2	<0,01
CV, %		9,43±0,9	5,12±0,54	<0,01
ИН, ед.		70,5±12,3	269,2±22,5	<0,01
АМо, %		36,5±1,8	53,2±1,7	<0,01
ИВР, ед.		126,3±7,1	270,2±9,63	<0,01
ВПР, ед.		3,1±0,15	5,05±0,43	<0,01
ПАРС, ед.		46,7±2,5	78,6±3,5	<0,01
TP, мс <sup>2</sup> /Гц		2898,9±105,2	1558,4±93,7	<0,01
VLF, мс <sup>2</sup> /Гц		841,4±32,6	732,3±30,3	<0,01
LF, мс <sup>2</sup> /Гц		10702±42,3	567,4±57,6	<0,01
HF, мс <sup>2</sup> /Гц		987,3±40,6	258,7±46,5	<0,01
LF/HF, ед.		1,08±0,1	2,19±0,1	<0,01
(LF+VLF)/HF, ед.		1,69±0,08	5,02±0,11	<0,01

*Примечание (здесь и в табл. 3, 4).* p — достоверность различий между группой здоровых лиц и группой больных АГ. NN — общее число всех нормальных кардиоинтервалов; SDNN — среднее квадратическое отклонение кардиоинтервалов NN; CV — коэффициент вариации кардиоинтервалов (аналогичен SDNN); ИН — индекс напряжения регуляторных систем организма, отражающий степень централизации регуляции ритма сердца; АМо, % (амплитуда моды) — число кардиоинтервалов в модальном ряду длительностью 5×10<sup>-3</sup> с; ИВР (индекс вегетативного равновесия) — соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отдела ВНС; ВПР (вегетативный показатель ритма) — показатель вегетативного баланса организма; ПАРС (показатель адекватности процессов регуляции) — соответствие между активностью симпатического отдела ВНС и уровнем доминирования синусового узла; TP — общая мощность всех R-R интервалов; VLF — мощность в диапазоне очень низких частот; LF — мощность в диапазоне низких частот; HF — мощность в диапазоне высоких частот; LF/HF — симпатиковагальный индекс; LF+VLF/HF — индекс централизации, отражающий степень преобладания недыхательных составляющих синусовой аритмии над дыхательными составляющими.



и ПАПР. Они сопровождаются ростом АД, ОПСС, напряженностью регуляторных и снижением адаптивных процессов.

Полученные в исследовании данные согласуются с результатами исследований среди жителей равнины, но отличаются общей мощностью спектра ВРС и концентрацией NO в крови, которые выше как у здоровых лиц, так и у больных АГ [14, 15].

### Обсуждение

Учитывая вышеприведенные данные, можно сделать вывод о существенном вкладе изменений частотного спектра ВРС, параметров гемодинамики и продукции NO в процессы долговременной адаптации к гипоксии, как у здоровых лиц, так и у больных АГ. При этом все перечисленные параметры регуляции интегрированы, и нарушение в одной из систем отражается на всех уровнях регуляции организма: в сегментарных (парасимпатические ядерные структуры продолговатого мозга) и надсегментарных (гипоталамус, лимбическая система, ретикулярная формация). Долговременная адаптация к высокогорной гипоксии к ее характерными климатическими факторами может служить моделью адаптации к другим стрессовым факторам, имеющим свою специфику функциональных систем, не связанных с гипоксией.

У больных АГ в условиях высокогорья снижается общая мощность спектра ВРС с преобладанием сверхнизкочастотных VLF и низкочастотных LF-колебаний спектра, уменьшается высокочастотный диапазон HF, и снижаются характеристики временного и динамического ряда ВРС (SDNN, SV). Кроме того, у больных АГ имеет место снижение продукции NO с развитием характерных изменений гемодинамики и морфофункциональной структуры ЛЖ, что вносит существенный вклад в характеристики показателей волновой структуры ритма.

Параметры интракардиальной гемодинамики и показатели морфофункциональной структуры ЛЖ у больных АГ значительно отличаются от показателей в группе здоровых лиц как увеличением АДС, АДД, АДСр, так и ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, УПСС, которые значительно превышают показатели здоровых индивидуумов. Индекс сократимости миокарда ЛЖ умеренно снижен. Функциональный индекс соответствия миокарда также снижен у больных АГ (на 35%), что свидетельствует о сниженной производительности миокарда (на 1 мл ударного выброса задействовано больше миокарда, чем у здоровых лиц). Объемно-массовое отношение КДО/ММЛЖ достоверно

снижено у больных АГ (на 36%), что характерно для развития гипертрофии миокарда ЛЖ.

Продукция NO является одним из ключевых факторов адаптации к условиям высокогорной гипоксии, активно участвующих в регуляции функции эндотелия, синаптической регуляции, синтезе и активности ацетилхолина, брадикинина, эритропоэтина, эндотелина и многих других биологически активных веществ. Утрата антипролиферативных и антитромбоцитарных эффектов при дефиците NO обуславливает процессы ремоделирования миокарда, повышение АД, ОПСС и развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ. Нейрональная NO-синтаза блокирует синтез норадреналина и симпатическую активность, способствует секреции гормонов лимбической, гипоталамической и гипофизарной системы. NO тесно интегрирован в процессы регуляции ЦНС и ВНС как через прямое воздействие на пластичность нейронов, ядерных структур и ганглиев, так и посредством регуляции эластичности сосудов и регуляции мозгового кровотока. NO участвует в регуляции частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и многих других процессов, определяющих показатели ВРС.

Между спектральными составляющими ВРС (VLF, LF) уровнями АДС, АДД, АДСр и концентрацией NO в крови существуют обратные корреляции, наиболее выраженные у больных АГ (табл. 3). При этом чем выше уровень системного АД и длительность заболевания, тем более выражены корреляции. Между концентрацией NO в крови и морфофункциональными характеристиками левого желудочка ИКДО, ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, УИ, УПСС существуют обратные связи, более выраженные у больных АГ.

Между параметрами центральной гемодинамики АДС, АДД, АДСр УИ и спектральными диапазонами ВРС (VLF, LF) выявлены прямые связи, более выраженные в группе больных АГ. Между АДС, АДД, АДСр и диапазоном HF установлены обратные корреляции.

Между параметрами центральной гемодинамики и концентрацией NO в крови выявлены обратные связи с АДС, АДД, АДСр. Между АДСр и УПСС, ОТС, ИММЛЖ установлены прямые корреляции, более выраженные в группе больных АГ, чем в группе здоровых лиц.

Между ВПР, ПАПР, АМо, спектральными диапазонами ВРС (VLF, LF, HF) и концентрацией NO в крови имеются обратные корреляции (табл. 4).

Неблагоприятными для течения АГ в условиях высокогорья являются следующие показатели ВРС:

- снижение общей мощности спектра — TP, SDNN;
- снижение мощности в диапазоне HF; возрастание мощности в диапазонах VLF, LF;

**Таблица 3.** Корреляционная матрица (коэффициенты корреляции Пирсона) между основными параметрами variability ритма сердца, гемодинамики, морфофункциональной структурой левого желудочка, концентрацией NO в крови в группе больных артериальной гипертензией

n =50	VLF	LF	HF	LF/HF	SDNN	ИН	ПАПР	АМо %	NO
АДС	0,797*	0,794*	-0,575*	0,653*	-0,612*	-0,428*	-0,389*	-0,439*	-0,894*
АДД	0,707*	0,696*	-0,455*	0,452*	-0,624*	-0,837*	-0,302*	-0,411*	-0,768*
АДСр	0,792*	0,773*	-0,488*	0,538*	-0,593*	-0,722*	-0,388*	-0,426*	-0,892*
УПСС	0,398*	0,468*	-0,397*	0,322*	н.д.	0,752*	н.д.	н.д.	-0,578*
ИММЛЖ	0,572*	0,394*	-0,427*	н.д.	-0,306*	-0,304*	0,336*	-0,436*	-0,563*
ОТС ЛЖ	0,588*	0,587*	-0,442*	н.д.	-0,368*	-0,405*	0,434*	0,366*	-0,487*
ИКДО	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	-0,488*
NO	-0,577*	-0,499*	0,478*	н.д.	0,475*	-0,478*	-0,366*	-0,496*	1

*Примечание.* \* — достоверность различий между коэффициентами корреляции ( $p < 0,05$ ), н.д. — достоверность различий между коэффициентами корреляции ( $p > 0,05$ ). ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции.

**Таблица 4.** Корреляционная матрица (коэффициенты корреляции Спирмена) между основными параметрами вариабельности ритма сердца и концентрацией NO в крови в группе больных артериальной гипертензией

n = 50	ВПП	ПАПР	АМо %	VLF	LF	HF	SDNN
NO	-0,89*	-0,57*	-0,55*	-0,58*	-0,56*	-0,48*	0,47*

Примечание. \* — достоверность различий между коэффициентами корреляции ( $p < 0,05$ ).

- увеличение отношения LF/HF, увеличение индекса централизации;
- снижение показателей статистического и динамического ряда.

Выраженные изменения спектральных и временных показателей ВРС свидетельствуют о вегетативном дисбалансе, прогрессирующем при высоких цифрах АД и длительном течении АГ. Значительное преобладание симпатических вегетативных влияний над парасимпатическими влияниями, снижение продукции NO у больных АГ ассоциировано с развитием угрожающих для жизни ослож-

нений и высоким риском поражений органов-мишеней, что значительно снижает их адаптивные возможности.

### Заключение

Исходя из вышеперечисленного, можно констатировать сложность и многоуровневую интеграцию процессов регуляции основных физиологических систем в условиях высокогорной гипоксии как у здоровых лиц, так и больных с АГ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension*. 2007; 25: 1105–1187.
2. Alter P., Grimm W., Vollrath A., Czerny F., Maisch B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy relation to left ventricular mass and etiology. *Am. Heart J.* 2006; 151 (4): 829–836.
3. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J. Pathology*. 2000; 90: 244–254.
4. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001; 3: 106–127.
5. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. *Бишкек. Барыс Кыргызко - Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина (КРСУ)*. 2008. С. 34–220.
6. Манухина Е.Б. Продукция и депонирование NO при адаптации к гипоксии. *Известия РАН. Серия «Биология»*. 1999; 2: 211–215.
7. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков. *Вопр. мед. химии*. 1994; 40 (6): 31–35.
8. Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Яковлева О.И., Герасимович С.А., Шляхто Е.В. Спектральный анализ ВРС при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2000; 2: 33–38.
9. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichel N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiology*. 1986; 57: 450–458.
10. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс. 2009. С. 7–34.
11. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости*. 2008; 11: 7–13.
12. Коцюруба А.В., Семикопна Т.В., Викторов О.П., Митченко О.И., Буханевич О.М., Гула Н.М. Декларационный патент на винахід 31600. *Бюлл. № 7–11*. С. 5. А15.12.2000. Спосіб кількісного визначенні нітрит-аніону в біологічній рідині (способ количественного определения нитрит-аниона в биологической жидкости).
13. Schmidt H.H.W. Determination of NO via measurement of nitrite and nitrate in culture media. *Biochemica*. 1995; 2: 22–34.
14. Назарова О.А., Шутемова Е.А., Фомин Ф.Ю., Кадникова Ю.В., Келеш М.В. Нейрогуморальная регуляция у пожилых больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования миокарда. *Вестн. аритмол.* 2005; 40: 45–48.
15. Мульгановский Б.Л., Лешинский Л.А., Кузелин Ю.Л. Влияние артериальной гипертензии на частотные показатели вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторинга электрокардиограммы. *Вестн. аритмол.* 2005; 40: 39–44.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бесланев Ильяс Амалиевич**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела клинической медицины и физиологии ЦМЭИ-ГНЦ РФ-ИМБП РАН

Адрес: 360021, Нальчик, пр-т Шогенцукова, д. 40, тел.: (8662) 44-23-90, e-mail: ibisl@yandex.ru

**Курданов Хусейн Абукаевич**, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, директор ЦМЭИ-ГНЦ РФ-ИМБП РАН

Адрес: 360021, Нальчик, пр-т Шогенцукова, д. 40, тел.: (8662) 44-31-55, (8662) 47-32-73, e-mail: kurdanov@yandex.ru

**Батырбекова Луиза Магомедовна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая Отделом клинической медицины и физиологии ЦМЭИ-ГНЦ РФ-ИМБП РАН

Адрес: 360021, Нальчик, пр-т Шогенцукова, д. 40, тел.: (8662) 44-31-55, (8662) 47-32-73, e-mail: kurdanov@yandex.ru

**Курданова Марьям Хусейновна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела физиологии и патологии высокогорья, ученый секретарь ЦМЭИ-ГНЦ РФ-ИМБП РАН

Адрес: 360021, Нальчик, пр-т Шогенцукова, д. 40, тел.: (8662) 44-31-55, (8662) 47-32-73, e-mail: maryamk@yandex.ru