

УДК 616.12-07:616.12-007.61:616.124.2

**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

**AUTONOMIC ACCOMPANIMENT OF STRESS AND CARDIAC REMODELING IN HYPERTENSIVE
PATIENTS WITH VARIOUS BASE AUTONOMIC PROFILES WHEN UNDISTURBED**

P.M.Gubskaja, M.P.Rubanova, S.V.Zhmailova, M.E.Evseev

Институт медицинского образования НовГУ, kafpdo@mail.ru

Исследованы особенности ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией (АГ) женщин с различным исходным вегетативным профилем в состоянии покоя и различным вегетативным сопровождением холодового стресса. Показано, что у больных АГ ваготоников с симпатической реакцией на холодовой стресс и больных АГ симпатотоников с симпатической реакцией на холодовой стресс наблюдались различные варианты ремоделирования миокарда. «Избыточная» диастолическая дисфункция левого желудочка чаще регистрировалась у больных артериальной гипертензией женщин с преобладанием в состоянии покоя ваготонических влияний.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, холодовой стресс, вегетативный профиль, симпатикотония, ваготония, ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция сердца*

The specifics of cardiac remodeling were studied in women suffering from essential hypertension (EH) with various base autonomic profiles and different autonomic accompaniment of cold stress. It is shown that in hypertensive vagotonic and sympathotonic patients with sympathetic response to the cold stress some various types of cardiac remodeling occur. "Excessive" diastolic dysfunction of left ventricular was found more often in hypertensive women with parasympathetic prevalence when undisturbed.

Keywords: *essential hypertension, cold stress, autonomic profile, sympathotony, vagotony, cardiac remodeling, cardiac diastolic dysfunction*

Различное вегетативное сопровождение стресса предполагает и разный гемодинамический ответ в зависимости от того, что является преобладающим во время стресса — активация симпатического, парасимпатического или обоих отделов вегетативной нервной системы (ВНС). По современным представлениям, вегетативные изменения у больных артериальной гипертензией (АГ) на нагрузочные пробы (в нашем исследовании на холодную пробу) могут проявляться: активацией симпатoadренальной системы (САС), активацией САС и парасимпатической нервной системы (ПНС) и, как крайний вариант, преобладанием влияния ПНС в момент стресса и отсутствием реакции [1—3]. Можно предположить, что имеющийся вегетативный профиль в состоянии покоя у больных АГ и особенности формирования вегетативного ответа на стресс предполагают с течением времени развитие разных вариантов ремоделирования миокарда.

С другой стороны, структурные изменения миокарда, вероятно, постепенно меняют и вегетативную реакцию на нагрузочные пробы (выраженность вегетативной реакции, сопряженность вегетативной реакции и гемодинамического ответа) и, как самый крайний вариант, смена симпатoadренальной реакции при стрессе на парасимпатическую, как наиболее дезадаптивную при реагировании на стресс.

Цель исследования

Исследовать особенности ремоделирования сердца у больных АГ в зависимости от исходного вегетативного профиля и от вегетативной реакции на холодный стресс.

Материал и методы исследования

Обследованы 68 женщин (средний возраст 50,1 ± 1,2 лет) больных АГ II ст. (ЕОК/ЕОАГ, 2013), у которых был исключен вторичный генез АГ и сопутствующие заболевания, вызывающие ремоделирование миокарда.

Исследование вегетативной нервной системы (ВНС) проводилось методом вариационной интервалометрии [4]. За основу взят показатель индекса напряжения (ИН), характеризующий активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регуляции. К группе больных АГ с исходной симпатикотонией относились больные со значениями ИН в состоянии покоя >200, с исходной ваготонией со значениями ИН в состоянии покоя <100. Больные обследовались в покое и при холодной пробе (ХП), которая проводилась путем погружения кисти правой руки в воду с кусочками льда на 1 мин. За симпатoadренальную реакцию при проведении ХП принималось увеличение ИН на 30% и более, а за ваготоническую реакцию — уменьшение ИН на 30% и более.

Методом эхокардиографии определялись конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР, мм; КСР, мм), конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка (КДО, мл; КСО, мл). Измерялись толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм), относительная толщина стенок (ОТС) рассчитывалась по формуле: $OTC = (MЖП + ЗСЛЖ) / КДР$. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывается по формуле Devereux R. et al. [5]. В зависимости от значений ОТС и ИММЛЖ выделяются следующие варианты ремоделирования левого желудочка: 1) концентрическая гипертрофия левого желудочка — КГЛЖ (увеличение ИММЛЖ и ОТС); 2) эксцентрическая гипертрофия — ЭГЛЖ (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС); 3) концентрическое ремоделирование (увеличение ОТС при нормальном ИММЛЖ); 4) нормальная геометрия левого желудочка.

Исследование диастолической функции левого желудочка проводилось методом доплер-эхокардиографии, за основу взят показатель E/A трансмитрального кровотока. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) диагностировалась при значениях E/A < 1,0. При значениях E/A ≥ 1,5 ДДЛЖ оценивалась как «избыточная», являющаяся прогностически неблагоприятной в плане развития хронической сердечной недостаточности. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Statistica 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что в группе больных АГ с преобладанием в состоянии покоя ваготонии ДДЛЖ с показателем E/A < 1,0 наблюдалась в 33,3% случаев, в группе симпатотоников — в 62,9%, у больных с нормотонией — в 28,6% случаев. Существенных различий по частоте развития ДДЛЖ с показателем E/A < 1,0 у больных АГ женщин в зависимости от исходного вегетативного профиля выявлено не было.

Во многих исследованиях показано, что функциональная ДДЛЖ связана с активностью САС [6,7]. Так, Ф.З.Меерсон более 40 лет назад предложил термин «катехоламиновая ригидность» миокарда во время стресса в эксперименте на животных [8].

В группах больных АГ женщин как с симпатикотонией, так и с ваготонией и нормотонией достоверных различий по частоте ДДЛЖ с показателем E/A < 1,0 не было получено. То есть, у больных АГ женщин при выраженной ДДЛЖ наблюдался различный вегетативный профиль. Мы предположили, что для развития ДДЛЖ играет не только имеющийся вегетативный профиль в состоянии покоя, но и особенности вегетативного сопровождения стресса.

В группе больных АГ ваготоников в 25% случаев была обнаружена «избыточная» ДДЛЖ, когда в состоянии покоя показатель $E/A \geq 1,5$. Известно, что «избыточная» ДДЛЖ с показателем $E/A \geq 1,5$ является прогностически неблагоприятной в плане развития сердечной недостаточности [9—12]. В группе больных АГ симпатотоников такой вариант ДДЛЖ не был выявлен ($\chi^2 = 27,166$; $p = 0,0001$). У больных АГ женщин с нормотонией в покое «избыточная» ДДЛЖ встречалась в 7,1% случаев, что значительно реже, чем в группе больных АГ женщин ваготоников ($\chi^2 = 5,039$; $p = 0,025$).

Вероятно, есть какие-то особенности функционирования сердечной мышцы у больных АГ с ваготонией. Э.А.Ким с соавт. в 1983 г. [13] показали, что под влиянием ацетилхолина происходит повышение проницаемости мембран сердечной клетки для ионов калия и уменьшение медленно выходящего тока ионов кальция. Они показали также ингибирующее влияние ацетилхолина на Na-K-АТФазу — интегральную часть Na-K-насоса. N.Vinsent и S.Ellis в 1963 г. [14] описали ингибирующий эффект ацетилхолина на гликогенолиз в сердечной мышце. Реали-

зация эффектов ацетилхолина на функцию и метаболизм сердца может осуществляться через активацию гуанилатциклазы и повышение содержания внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата. По данным О.К.Кульчицкого [15] ацетилхолин вызывает значительное и достоверное увеличение содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который уменьшает частоту и силу сокращения сердечной мышцы, таким образом реализуя неблагоприятный эффект на функции и метаболизм миокарда. Возможно, поэтому у части больных АГ с таким вегетативным профилем предрасположенность к развитию избыточной ДДЛЖ, которая предрасполагает к развитию сердечной недостаточности и внезапной смерти гораздо чаще, чем у больных с наиболее часто встречающейся ДДЛЖ по I типу [16].

Результаты исследования вегетативной реакции на холодовой стресс у больных с различным вегетативным профилем показали, что на ХП у больных АГ женщин как симпатотоников, так и ваготоников наблюдались в основном 2 типа вегетативной реакции — симпатическая и ваготоническая. У больных

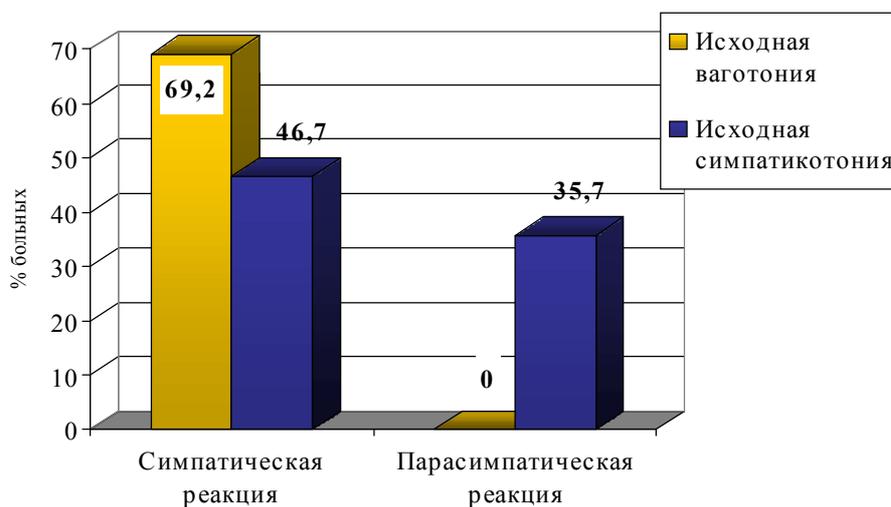


Рис. 1. Частота (в %) симпатической и парасимпатической вегетативной реакции на ХП у больных АГ женщин с различным исходным вегетативным профилем ($p < 0,05$)

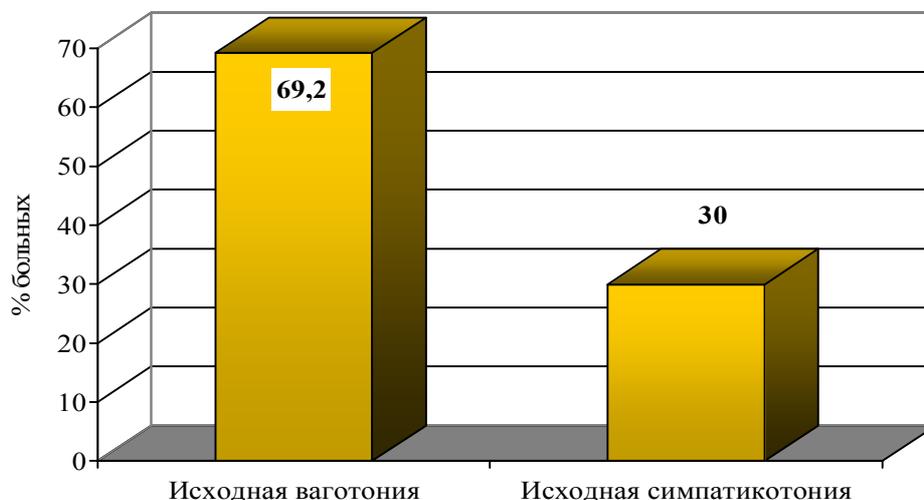


Рис. 2. Частота (в %) выраженной симпатической (прирост ИН на 30% и более от исходного) вегетативной реакции на ХП у больных АГ женщин с различным исходным вегетативным профилем ($p < 0,05$)

АГ с исходной ваготонией (ИН < 100 в состоянии покоя) симпатoadренальная реакция на ХП отмечалась значительно чаще (в 69,2% случаев), чем в группе больных АГ симпатотоников, где активация симпатoadренальной системы при ХП выявлена в 46,7% случаев ($\chi^2 = 9,007$, $p = 0,002$).

Полученные данные, вероятно, соответствуют тем исследованиям [17], которые показывают, что на определенном этапе эволюции АГ симпатoadренальная 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 уже было невозможно у конкретного индивидуума.

У больных АГ ваготоников вегетативная реакция на ХП с повышением симпатической активности выявлялась значительно чаще и была более выраженной. Так, при ранжировании реакции симпатoadренальной системы на ХП по степени повышения ИН было выявлено, что прирост ИН менее, чем на 10% у больных АГ с исходной симпатикотонией встречался в 35,7% случаев, тогда как в группе ваготоников такая незначительная симпатическая реакция не встречалась вообще ($\chi^2 = 18,999$, $p = 0,0001$) (рис. 1).

У больных АГ с ваготонией в состоянии покоя реакция на ХП в 69,2% случаев сопровождалась увеличением ИН на 30% и более, тогда как у больных АГ симпатотоников значительное увеличение ИН (на 30% и более) выявлено в 30,0% случаев ($\chi^2 = 17,552$; $p = 0,0001$) (рис. 2).

То есть при холододовом стрессе симпатoadренальная реакция у ваготоников была более значительной. Несмотря на то, что даже при повышении ИН на 30% и более при ХП у ваготоников значения ИН могли находиться в пределах значений показателя, характерных для нормотонии, однако, столь выраженную симпатическую реакцию на холододовый

стресс у больных АГ с ваготонией, которая в 2,3 раза встречалась чаще, чем у симпатотоников, можно интерпретировать как дезадаптивную.

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

Выявлено, что у больных АГ ваготоников с ваготонической реакцией на ХП преобладала ЭГЛЖ, она наблюдалась у 66,7% больных (рис. 3, табл.). В группе исходных ваготоников с симпатической реакцией на ХП ЭГЛЖ наблюдалась в 22,2% случаев ($\chi^2 = 4,073$; $p = 0,044$). КГЛЖ у ваготоников с симпатoadренальной реакцией на ХП была выявлена в 66,7% случаев, а у больных АГ ваготоников с ваготонической реакцией на ХП наблюдалась в 33,3% случаев ($p > 0,05$). Таким образом, у ваготоников с ваготонической реакцией на холододовый стресс чаще выявлялась ЭГЛЖ.

У больных АГ симпатотоников (рис. 4, табл.) с ваготонической вегетативной реакцией на ХП ЭГЛЖ наблюдалась в 8,3% случаев, а у больных, у которых ХП сопровождалась нарастанием симпатoadренальных влияний — в 60% случаев ($\chi^2 = 5,177$; $p = 0,023$).

Представляется интересным и тот факт, что КГЛЖ наиболее часто встречалась у больных АГ женщин симпатотоников с ваготонической реакцией на ХП — в 66,7% случаев, тогда как в группе симпатотоников с симпатической реакцией на ХП КГЛЖ наблюдалась в 20% случаев ($\chi^2 = 7,994$; $p = 0,005$).

Результаты исследования показали, что ремоделирование миокарда у больных АГ зависит и от состояния вегетативного фона в покое, и от вегетативного сопровождения стресса. Исходный вегетативный профиль и своеобразие вегетативной реакции на стресс (возможно, генетически детерминированное) постепенно формирует те варианты ремоделирования сердца, которые мы наблюдали в нашем исследовании. У больных АГ ваготоников с симпатической реакцией на холододовый стресс и у больных АГ симпатотоников с симпатической реакцией на холододовый

Таблица
Сопряженность вариантов ремоделирования миокарда, исходных вегетативных профилей и типов вегетативной реакции на стресс у больных АГ

Вегетативный профиль больных АГ в состоянии покоя	Тип вегетативной реакции на холододовый стресс	Варианты ремоделирования миокарда		
		ЭГЛЖ	Концентрич. варианты	Нормальная геометрия ЛЖ
Ваготонический	Ваготонический	66,7%	33,3%	0%
	Симпатотонический	22,2%	66,7%	11,1%
	Отсутствие реакции	100%	0%	0%
Симпатотонический	Симпатотонический	60,0%	10,0%	30,0%
	Ваготонический	8,33%	66,7%	25,0%
	Отсутствие реакции	25%	72,5%	12,5%
Нормотонический	Ваготонический	33,3%	66,7%	0%
	Симпатотонический	20%	40,0%	40,0%
	Отсутствие реакции	33,3%	66,7%	0%

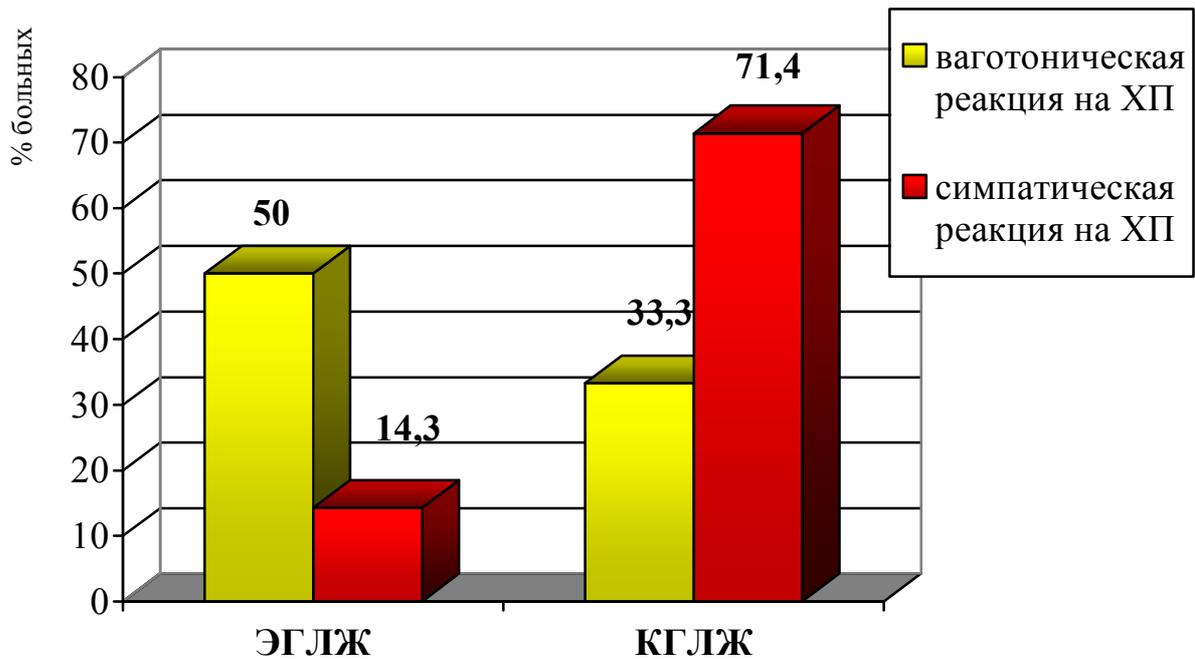


Рис. 3. Сопряженность вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка (число больных с ЭГЛЖ и КГЛЖ в %) и типов вегетативной реакции на холодный стресс у больных АГ женщин ваготоников ($p < 0,05$)

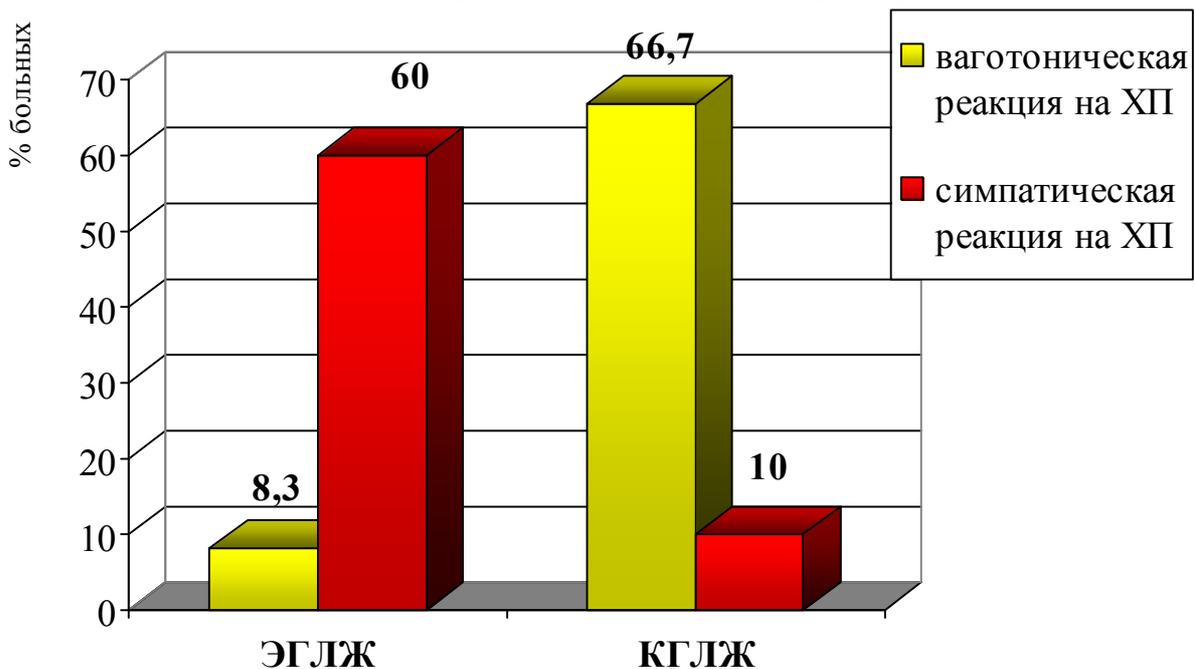


Рис. 4. Сопряженность вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка (число больных с ЭГЛЖ и КГЛЖ в %) и типов вегетативной реакции на холодный стресс у больных АГ женщин симпатотоников ($p < 0,05$)

стресс — вариант ремоделирования миокарда может быть различным. Видимо, патогенетические механизмы развития ремоделирования миокарда у этих больных разные.

С позиции современных знаний о патогенезе ремоделирования миокарда у больных АГ достаточно трудно объяснить столь неожиданные результаты, полученные в нашем исследовании, когда у больных АГ ваготоников с симпатической реакцией на нагрузочную холодную пробу КГЛЖ в 6,7 раза встречалась чаще (у

66,7% больных), чем у больных АГ симпатотоников с симпатической реакцией (у 10,0% пациентов, $p < 0,05$). ЭГЛЖ у больных АГ симпатотоников с ваготонической реакцией на ХП встречалась в 8,3% случаев, тогда как у больных АГ ваготоников с ваготонической реакцией на ХП — в 66,7% случаев ($p < 0,05$).

Видимо, формирование столь различных типов ремоделирования зависит от многих причин: от вегетативного профиля в покое, от вегетативной реакции на стресс. Такое разнообразие вариантов, возможно,

связано с различным влиянием медиаторов САС и ПНС 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 распада (катаболизма), а цГМФ — процессы синтеза (анаболизма) [18].

Известно также, что цГМФ в клетках часто вызывает эффекты, противоположные цАМФ. цГМФ активирует G-киназу и фосфодиэстеразу, гидролизующую цАМФ [19]. цГМФ является общим регулятором ионных каналов гликогена 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

— достоверных различий частоты развития ДДЛЖ (с показателем $E/A \leq 1,0$) у больных АГ с различным вегетативным профилем в состоянии покоя выявлено не было;

— «избыточная» ДДЛЖ (показатель $E/A \geq 1,5$) достоверно чаще наблюдалась у больных АГ с ваготонией в состоянии покоя;

— при ХП у больных АГ ваготоников симпатoadреналовая реакция встречалась в 2,3 раза чаще, чем у больных АГ с симпатотонией;

— ЭГЛЖ наблюдалась чаще у больных с ваготонией в состоянии покоя и ваготонической реакцией на холодный стресс и у больных с АГ с симпатотонией в покое и симпатoadреналовой реакцией на стресс;

— КГЛЖ наиболее часто наблюдалась у больных АГ женщин симпатотоников с ваготонической реакцией на ХП;

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

Статья подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках базовой части государственного задания.

1. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Губская П.М., Кулик Н.А. Ваготоническая реакция на холодный стресс и кардиопротективный эффект современных антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертензией // Кардиология в Беларуси. 2011. №5. С.204-205.
2. Рубанова М.П., Вебер В.Р., Жмайлова С.В., Губская П.М., Бондаренко В.С., Виноградов А.И. Органическая и функциональная диастолическая дисфункция левого же-

лудочка у больных артериальной гипертензией при различных вариантах вегетативного сопровождения стресса и типах ремоделирования сердца // Российский медицинский журнал. 2012. №3. С.7-9.

3. Губская П.М., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Виноградов А.И. Парадоксальная вегетативная реакция и острое ремоделирование миокарда на стресс у больных артериальной гипертензией, получавших эффективную антигипертензивную терапию небивололом и амлодипином // Вестник Новгородского государственного университета. Сер. «Медицинские науки». 2012. №66. С.24-27.
4. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Черейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. 2001. №24. С.65-82.
5. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // Circulation. 1977. №55. P. 613-618.
6. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Гипертоническое сердце. Состояние проблемы // Клиническая медицина. 2003. №6. С.15-18.
7. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях и способы ее коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. №2(3). С.27-31.
8. Меерсон Ф.З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность. М.: Наука, 1975. 263с.
9. Aurigemma G.P., Gottdiner J.S., Shemanski L. et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study // J Am Coll Cardiol. 2001. V.37. N4. P. 1042-1048.
10. Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J. et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study // Circulation. 2002. V.105. N16. P.1928—1933.
11. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Горицына В.Е. Прогноз развития сердечной недостаточности у мужчин, больных артериальной гипертензией II степени, с избыточно высокой способностью миокарда к расслаблению в диастолу // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т.5. №6. С.451.
12. Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Горицына В.Е., Губская П.М. Диастолическая дисфункция с избыточно высоким кровенаполнением левого желудочка при холодном стрессе у больных артериальной гипертензией при лечении метопрололом // Материалы Российской научно-практической конференции «Стандарты диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Сердечно-сосудистые заболевания». Вестник Российской военно-медицинской академии (приложение). 2007. №2(18). С.165.
13. Даниленко М.П., Ким Э.А., Омарова Р.Д., Есырев О.В. Действие ацетилхолина на Na-K-АТФ-фазную активность разных препаратов сарколеммы миокарда // Вопр. мед. химии. 1983. Т. 29. №1. С. 29-33.
14. Vinsent N. H., Ellis S. Inhibitory effect of acetylcholine on glycogenolysis in the isolated guinea-pig heart // Pharmacol. Exp. Ther. 1963. Vol.139. №1. P.60.
15. Кульчицкий О.К. Влияние ацетилхолина на уровень циклического гуанозинмонофосфата в сердце крыс разного возраста // Бюлл. эксперимент. биол. мед. 1980. № 9. С.318-319.
16. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // Сердечная недостаточность. 2002. Т.3. №4. С.190-195.
17. Молчанова Г.С., Талалаева Т.Г., Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Хорева С.Н. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. №2. С.10-15.
18. Cornelië Spies, Klaus-Dieter Schultz, Günter Schultz. Inhibitory effects of mepacrine and eicosatetraynoic acid on cyclic GMP elevations caused by calcium and hormonal factors in rat ductus deferens // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 1980. Vol. 311. Iss. 1. P. 71-77.
19. Pietrobon M., Zumpara I., Maritan M., Franchi S., Pozzan T.,

Lodovichi C. Interplay among cGMP, cAMP, and Ca²⁺ in living olfactory sensory neurons in vitro and vivo. 2011.

References

1. Veber V.R., Rubanova M.P., Zhmajlova S.V., Gubskaja P.M., Kulik N.A. Vagotonicheskaia reakcija na holodovoj stress i kardioprotektivnyj jeffekt sovremennyh antigipertenzivnyh preparatov u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Vagotonic response to cold stress and cardioprotective effect of modern antihypertensive drugs in hypertensive patients]. *Kardiologija v Belarusi — Cardiology in Belarus*, 2011, no 5, pp.204-205.
2. Rubanova M.P., Veber V.R., Zhmajlova S.V., Gubskaja P.M., Bondarenko V.S., Vinogradov A.I. Organicheskaia i funkcional'naja diastolicheskaia disfunkcija levogo zheludochka u bol'nyh arterial'noj gipertenziej pri razlichnyh variantah vegetativnogo soprovozhdenija stressa i tipah remodelirovanija serdca [Left ventricle organic and functional diastolic dysfunction in hypertensive patients with different variants of vegetative stress and different types of cardiac remodeling]. *Rossijskij medicinskij zhurnal — Russian Journal of Medicine*, 2012; no 3, pp. 7-9.
3. Gubskaja P.M., Rubanova M.P., Zhmajlova S.V., Vinogradov A.I. Paradoksal'naja vegetativnaja reakcija i ostroe remodelirovanie miokarda na stress u bol'nyh arterial'noj gipertenziej, poluchavshih jeffektivnuju antigipertenzivnuju terapiju neivololom i amlodipinom [Paradoxical autonomic response and acute myocardial remodeling to stress in hypertensive patients treated with effective antihypertensive therapy with neivololol and amlodipine]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Jaroslava Mudrogo — Yaroslav-the-Wise Novgorod State University Newsletter*, 2012, no 66, pp. 24-27.
4. Baeviskij R.M., Ivanov G.G., Cherejkina L.V. i dr. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnyh elektrokardiograficheskikh sistem [The analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems]. *Vestnik aritmologii — Arrhythmology Newsletter*, 2001, no 24, pp.65-82.
5. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation*, 1977, vol. 55, pp. 613-618.
6. Rjazanov A.S., Arakeljan A.A., Jurenev A.P. Giper-tonicheskoe serdce. Sostojanie problemy. [Hypertensive heart. State of the problem]. *Clinical Medicine*, 2003, no 6, pp.15-18.
7. Oganov R.G., Marcevic S.Ju., Koltunov I.E. Giperaktivnost' simpaticeskogo otdela vegetativnoj nervnoj sistemy pri serdechno-sosudistyh zabolevanijah i sposoby ee korekcii [Hyperactivity of sympathetic nervous system in cardiovascular diseases and the methods of its correction]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika — Cardiovascular therapy and prophylactic*, 2003, no 2(3), pp.27-31.
8. Meerson F.Z. Adaptacija serdca k bol'shoj nagruzke i serdechnaja nedostatochnost' [Adaptation of the heart to the heavy load and heart failure]. Moscow, Nauka Publ., 1975. 263 p.
9. Aurigemma G.P., Gottdiner J.S., Shemanski L. et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 2001, vol.37, no 4, pp. 1042-1048.
10. Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J. et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*, 2002, vol. 105, no16. pp.1928-1933.
11. Veber V.R., Rubanova M.P., Zhmajlova S.V. Goricyna V.E. Prognoz razvitiya serdechnoj nedostatochnosti u muzhchin, bol'nyh arterial'noj gipertenziej II stepeni, s izbytochno vysokoj sposobnost'ju miokarda k rasslableniju v diastole [Forecast of development of heart failure in men with hypertensive II degree, with excessively high relaxation ability of the myocardium in diastole]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika — Cardiovascular therapy and Prevention*, 2006, vol.5, no 6, p. 451.
12. Rubanova M.P., Zhmajlova S.V., Goricyna V.E., Gubskaja P.M. Diastolicheskaia disfunkcija s izbytochno vysokim krovenapolneniem levogo zheludochka pri holodovom stresse u bol'nyh arterial'noj gipertenziej pri lechenii metoprololom [Diastolic dysfunction with excessively high hyperemia of the left ventricle during cold stress in hypertensive patients with metoprolol]. *Materialy Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Standarty diagnostiki i lechenija v klinike vnutrennih boleznej. Serdechno-sosudistye zabolevanija»*. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii (prilozhenie)* [Proceedings of the Russian scientific and practical conference "Standards are the diagnosis and treatment of internal diseases. Cardiovascular disease", Bulletin of the Russian Military Medical Academy (appendix)], 2007, no 2(18), p.165.
13. Danilenko M.P., Kim E.A., Omarova R.D., Esyrev O.V. Deystvie atsetilkholina na Na-K-ATF-faznuuju aktivnost' raznykh preparatov sarkolemy miokarda. *Vopr. med. himii. — Problems of Medical Chemistry*, 1983, vol. 29, no 1, pp. 29-33.
14. Vinsent N. H., Ellis S. Inhibitory effect of acetylcholine on glycolysis in the isolated guinea-pig heart. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1963, vol.139, no 1, p.60.
15. Kul'chickij O.K. Vlijanie acetilholina na uroven' ciklicheskogo guanozinmonofosfata v serdce krys raznogo vozrasta [Effect of acetylcholine on the level of cyclic guanosine monophosphate in the heart of rats of different age]. *Bjull. Eksperiment. Biol. Med. — Experimental Biological Medicine Newsletter*, 1980, no 9, pp.318-319.
16. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolicheskaia disfunkcija kak pojavlenie remodelirovanija serdca. [Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling]. *Serdechnaja nedostatochnost' — Heart failure*, 2002, vol. 3, no 4, pp.190-195.
17. Molchanova G.S., Talalajeva T.G., Ahadov Sh.V., Ruzbanova G.R., Horeva S.N. Izmenenija aktivnosti renin-angiotenzinal'dosteronovoj i simpatoadrenalovoj sistem pri progressirovanii arterial'noj gipertenzii [Changes in the activity of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in the progression of hypertension]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika — Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2010, no 2, pp.10-15.
18. Cornelia Spies, Klaus-Dieter Schultz, Günter Schultz. Inhibitory effects of mepacrine and eicosatetraynoic acid on cyclic GMP elevations caused by calcium and hormonal factors in rat ductus deferens. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1980, vol. 311, iss. 1, pp 71-77.
19. Pietrobbon M., Zumpara I., Maritan M., Franchi S., Pozzan T., Lodovichi C. Interplay among cGMP, cAMP, and Ca²⁺ in living olfactory sensory neurons in vitro and vivo. 2011.