

- rostral ventrolateral medulla: relationship to sympathetic nerve activity and the C¹ adrenergic cell group. *J Neurosci* 1988; 8 (4): 1286–301.
34. Reis DJ, Golanov EV, Ruggiero DA, Sun MK. Sympatho-excitatory neurons of the rostral ventrolateral medulla are oxygen sensors and essential elements in the tonic and reflex control of the systemic and cerebral circulations. *J Hypertens Suppl* 1994; 12 (10): S159–80.
35. Spyer KM. The central nervous organization of reflex circulatory control. In: *Central Regulation of Autonomic Function*, ed. Loewy AD, Spyer KM. Oxford University Press, NY: 1990; 126–44.
36. Spyer KM. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J Physiol* 1994; 474 (1): 1–19.
37. Jones BE, Friedman L. Atlas of catecholamine perikarya, varicosities and pathways in the brainstem of the cat. *J Comp Neurol* 1983; 215: 382–96.
38. Loewy AD, Wallach JH, McKellar S. Efferent connections of the ventral medulla oblongata in the rat. *Brain Res Rev* 1981; 3: 63–80.
39. King GW. Topology of ascending brainstem projections to nucleus parabrachialis in the cat. *J Comp Neurol* 1980; 191: 615–38.
40. Sakai K, Toret M, Salvetti D, Leger L, Joutet M. Afferent projections to the cat locus coeruleus as visualized by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res* 1977; 119: 21–41.
41. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WH. Direct hypothalamo–autonomic connections. *Brain Res* 1976; 117: 305–12.
42. Ruggiero DA, Ross CA, Anwar M et al. The rostral ventrolateral medulla: immunocytochemistry of intrinsic neurons and afferent connections. *Soc Neurosci Abstr* 1984; 10: 299.
43. Schlaefke ME. Central chemosensitivity a respiratory drive. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981; 90: 171–244.
44. Feldberg W, Guertenstein PG. A vasodepressor effect of pentobarbitone sodium. *J Physiol* 1972; 224: 83–103.
45. Guertenstein PG, Silver A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *J Physiol* 1974; 242: 489–503.
46. Willette RN, Barcas PP, Krieger AJ, Sapru NH. Endogenous GABAergic mechanisms in the VLM and the regulation of blood pressure. *Soc Neurosci Abstr* 1983; 9: 550.
47. Edery H. Target sites for anticholinesterase, cholinergics and oximes on ventral medulla oblongata. In: *Central Neurone Environment*, ed. Schlaefke ME, Koepchen YP. Berlin: Springer, 1983; 238–50.
48. Pnumen S, Willette RN, Krieger AJ, Sapru HN. Cardiovascular response to injections of enkephalin in the pressor area of the ventrolateral medulla. *Brain Res* 1984; 23: 939–46.
49. Красюков АВ, Лебедев ВЛ, Никитин СА. Ответы в белых соединительных веточках разных сегментов спинного мозга при стимуляции вентральной поверхности продолговатого мозга. *Физиол. журн. СССР*. 1982; 68 (8): 1057–65.
50. Barman SM, Geber GL. Axonal projection patterns of ventrolateral medullary sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 1985; 53 (6): 1551–66.
51. Yoshimura M, Polosa C, Nishi S. Noradrenaline modifies sympathetic preganglionic neuron spike and afterpotential. *Brain Res* 1986; 362 (2): 370–4.
52. Inokuchi H, Yoshimura M, Polosa C, Nishi S. Adrenergic receptors (alpha 1 and alpha 2) modulate differ potassium conductances in sympathetic preganglionic neurons. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70 (suppl): S92–7.
53. Yoshimura M, Polosa C, Nishi S. Electrophysiological properties of sympathetic preganglionic neurons in the cat spinal cord in vitro. *Pflugers Arch* 1986; 406 (2): 91–8.
54. Inokuchi H, Yoshimura M, Polosa C, Nishi S. Heterogeneity of the afterhyperpolarization of sympathetic preganglionic neurons. *Kurume Med J* 1993; 40 (4): 177–81.
55. Inokuchi H, Yoshimura M, Yamada S, Polosa C, Nishi S. Membrane properties and dendritic arborization of the intermediolateral nucleus neurons in the guinea-pig thoracic spinal cord in vitro. *J Auton Nerv Syst* 1993; 43 (2): 97–106.
56. Deuchars SA, Morrison SF, Gilbey MP. Medullary – evoked EPSPs in neonatal rat sympathetic preganglionic neurons in vitro. *J Physiol* 1995; 487 (pt 2): 453–63.
57. Aicher SA, Reis DJ, Nicolae R, Milner TA. Monosynaptic projections from the medullary gigantocellular reticular formation to sympathetic preganglionic neurons in thoracic spinal cord. *J Comp Neurol* 1995; 363 (4): 563–80.
58. McAllen RM, Habler HJ, Michaelis M, Peters O, Janig W. Monosynaptic excitation of preganglionic vasomotor neurons by subretrofacial neurons of the rostral ventrolateral medulla. *Brain Res* 1994; 634: 227–34.
59. Zagon A, Smith AD. Monosynaptic projections from the rostral ventrolateral medulla oblongata to identified sympathetic preganglionic neurons. *Neuroscience* 1993; 54 (3): 729–43.
60. Sellar H, Illert M. The localization of the first synapse in the carotid sinus baroreceptor reflex pathways and its alteration of the afferent input. *Pflugers Arch* 1969; 306: 1–19.
61. Brooks PA, Izzo PN, Spyer KM. Brain stem GABA pathways and the regulation of baroreflex activity. In: *Central Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation*, ed. Kinos G, Ciriello J. 1993; 2: 321–37.
62. Bousquet P, Feldman J, Bloch R, Schwartz J. Evidence for a neuromodulatory role of GABA at the first synapse of the baroreceptor reflex pathway. Effects of GABA derivatives injected into the NTS. *N-S. Arch Pharmacol* 1982; 319: 168–71.
63. Lewis DI, Coote JH. Baroreceptor induced inhibition of sympathetic neurons by gaba acting at a spinal site. *APSTRACTS* 1995; 2: 0515H.
64. Лебедев ВЛ, Бахлаваджан ОГ, Химониди РК. Уровень реализации барорефлекторного симпатно-ингибиторного эффекта. *Физиол. журн. СССР*. 1980; 66 (7): 1015–23.
65. Jeske I, Morrison SF, Cravo SL, Reis DJ. Identification of baroreceptor reflex interneurons in the cat ventrolateral medulla. *Am J Physiol* 1993; 264: 169–78.
66. Willette RN, Barcas PP, Krieger AJ, Sapru HN. *Neuropharmacology*; 1983; 22: 1071–9.

Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии

БИОЛ
37

81-88

Е.В. Шляхто, А.О. Конради
НИИ кардиологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Обзор посвящен методам оценки симпатической активности у человека и роли симпатической нервной системы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии. Рассматриваются вопросы причин повышения активности симпатической нервной системы при гипертонической болезни и последствия этой активации в отношении поражения органов-мишеней, метаболических нарушений и отдаленного прогноза.

РЕФ

Causes and consequences of sympathetic overactivity in hypertension

E.V. Shlyakhto, A.O. Conrad

Summary. The paper is dedicated to methods to assess sympathetic activity in humans and role of sympathetic nervous system in development and progression of arterial hypertension. The impact of sympathetic overactivity into blood pressure elevation is discussed as consequences of sympathetic overactivity from target organ damage, metabolic disorders and long-term prognosis.

Введение

Симпатическая нервная система (СНС) в течение длительного периода времени рассматривается как важнейшее патогенетическое звено в развитии артериальной гипертензии (АГ). Известно, что увеличение тонуса СНС может являться пусковым моментом повышения артериального давления (АД) как у людей, так и у экспериментальных животных [1–3]. Кроме того, сегодня показано, что гиперактивность данной системы вносит свой вклад в формирование целого ряда осложнений АГ, включая структурное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, и имеет решающее значение в развитии сопутствующих метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность и гиперлипидемия. В связи с этим в последние годы отмечается возрастающий интерес к фармакологическим препаратам, уменьшающим активацию СНС в лечении АГ, в частности к агонистам имидазолиновых рецепторов.

Методы оценки активности СНС у человека

Прежде чем говорить о связи повышенной активности СНС и АГ, следует охарактеризовать имеющиеся на настоящий момент методы, позволяющие изучать активность СНС у человека. К сожалению, большинство применяемых методик позволяют лишь косвенно оценивать данную систему и не учитывают различия ее активности в органах и тканях, что существенно затрудняет возможности интерпретации полученных данных.

Все методы оценки активности СНС у человека можно разделить на несколько групп в зависимости от принципа методического подхода к анализу, степени инвазивности методики, а также ее специфичности.

1. Методы оценки суммарной активности СНС.

• **Определение экскреции катехоламинов с мочой или концентрации катехоламинов в плазме крови.** Поскольку концентрация норадреналина в плазме крови зависит скорее от скорости его выведения из плазмы, чем

от высвобождения, то данные методы сегодня считаются малоинформативными и применяются в основном в исследованиях с большим числом испытуемых, так как технически легко выполнимы и относительно широко доступны [4].

2. Методы оценки регионарного тонуса СНС.

- *Микронейрография симпатических нервов* дает возможность оценить симпатическую импульсацию к коже и скелетной мускулатуре, но не к внутренним органам.

- *Регионарный стилловер норадреналина* обеспечивает возможность оценки скорости высвобождения медиатора в различных органах (сердце, почки).

- *Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма* дает возможность хотя и косвенно, но по количественным критериям оценивать селективную импульсацию к сердцу.

- *Сцинтиграфия миокарда с метайодбензилгуанидином* – аналогом норадреналина. Метод позволяет оценивать симпатическую иннервацию сердца, в том числе активность, плотность и равномерность иннервации, а также косвенно судить о плотности β -адренорецепторов [5–7].

В определенной мере к методикам, позволяющим судить о роли нарушений нейрогенного контроля в патогенезе АГ, можно отнести и все методы, основанные на определении чувствительности компонентов барорефлекса. К числу последних относят целый ряд методов, которые предполагают оценку величины барорефлекса в ответ на те или иные экзогенные воздействия, а также некоторые методики оценки спонтанных осцилляций, обусловленных барорефлекторными механизмами [8].

Методы оценки чувствительности барорефлекса

Имеется целый ряд методов определения чувствительности барорефлекса в условиях научной лаборатории. Все они требуют использования какого-либо внешнего стимула и обеспечивают оценку барорефлекторной функции в стандартизованных условиях. Пионерскими методами в этом аспекте были массаж каротидного синуса, эклектическая стимуляция каротидных нервов, анестезия каротидных нервов и вагуса, а также окклюзия общей сонной артерии [8]. Сегодня эти технологии более не используются и уступили место другим, менее инвазивным.

Маневр Вальсальвы

Маневр Вальсальвы – это широко используемый метод количественной оценки учащения и урежения ритма в ответ на последовательное снижение и повышение АД при выдыхании в течение 15–20 с против давления 400 мм рт. ст. Преимущества метода очевидны – простота и неинвазивность. Однако недостатком маневра является то, что он вовлекает в процесс и хеморецепторы и кардиопульмональные рецепторы, что делает кардиальный ответ менее специфичным. Специфичность теряется и за счет сопутствующей активации рецепторов скелетной мускулатуры в ответ на повышение тонуса дыхательных мышц [9].

Ортостатические пробы и создание отрицательного давления на нижнюю половину тела

Изучение реакции параметров сердечно-сосудистой системы на тилт-тест является прекрасным методом оценки способности рефлекторных механизмов поддерживать стабильный уровень АД. Очевидным преимуществом этого метода является то, что он позволяет оценивать барорефлекс посредством естественной стимуляции, приближенной к физиологическим условиям. Барорефлекс в данной ситуации оценивается по рефлекторным реакциям частоты сердечных сокращений (ЧСС) и периферического сосудистого сопротивления, поскольку сама реакция направлена на поддержание стабильного уровня АД и его изменения должны быть минимальны. Однако ортостатические реакции также малоспецифичны, так как происходит деактивация кардиопульмональных барорецепторов за счет снижения

венозного возврата (ВВ) и центрального объема крови, а также раздражается вестибулярный аппарат, который тоже принимает участие в регуляции АД. Последнего можно избежать при применении метода создания отрицательного давления на нижнюю половину тела. Это позволяет в течение длительного времени с количественно заданным, контролируемым ВВ оценивать рефлекторные реакции ЧСС, вазомоторного тонуса и множества гуморальных параметров. Однако для того, чтобы подобный стимул вызвал снижение АД и тем самым изменение активности барорефлекса, необходимо существенное уменьшение венозного возврата, так как артериальный барорефлекс включается только через предшествующую активацию кардиопульмонального компонента. Таким образом, этот метод также малоинформативен для оценки системного барорефлекса [8, 10].

Внутривенное введение малых доз вазоактивных препаратов

Следующий метод был предложен Смитом в 1969 г. [11]. Он основан на анализе изменений АД при внутривенном введении прессорного агента, который не оказывает выраженного прямого действия на сердце. В оригинальной авторской работе использовался ангиотензин II, который в последующем был заменен на более вазоселективный агент – мезатон. Данный препарат при внутривенном введении должен повысить АД и рефлекторно замедлить ЧСС. Пересечение линии динамики АД и урежения пульса (как правило, с задержкой на одно сокращение) и есть мера чувствительности барорефлекса (выражаемая в мс/мм рт. ст.). Подобный подход был в последующем использован для оценки влияния препаратов, которые снижают АД и, соответственно, учащают пульс, такие как нитроглицерин или нитропруссид натрия. Таким образом, при данных методах используется отклонение параметра в сторону большую или меньшую от имеющегося тонуса барорецепторной активности. Недостатком данных подходов является то, что количественной оценке подвергаются только рефлекторные изменения ЧСС – хронотропный компонент барорефлекса. К преимуществам метода относятся относительная простота по сравнению с тилт-тестом и камерой для нижней половины тела и высокая специфичность, так как рефлекс практически исчезает при денервации барорецепторов у животных. Большая часть информации в отношении барорефлекса получена при применении именно этой техники. В последней версии данного метода используется длительное введение либо прессорного агента (мезатон), либо депрессорного (нитропруссид натрия) с целью последовательного и пролонгированного повышения или понижения АД с изменениями ЧСС [8]. Чувствительность барорефлекса оценивается как отношение изменения среднего АД в процессе введения препарата к соответствующим изменениям средней ЧСС (ЧСС в 1 мин/мм рт. ст.) или к длительности RR-интервалов (мс/мм рт. ст.). Данный метод позволяет оценивать еще и симпатический вклад в изменение ЧСС. Обратной стороной является то, что длительное введение препаратов может вызывать изменение механики сокращения ГМК в стенке каротидных артерий, а изменение импульсации может быть связано не только с рефлекторными, но и структурными изменениями. Другим недостатком метода в целом является то, что введение вазоактивных средств модулирует другие рефлекторные системы, в частности кардиопульмональные рецепторы, а также может оказывать прямое стимулирующее действие на синусовый узел. В то же время длительное введение препарата в отличие от болюсного позволяет одновременно регистрировать прямо симпатическую активность периферических нервов и оценивать симпатический барорецепторный рефлекс [12].

Шейная камера

Данная техника представляет собой герметичную камеру, которая помещается на шею испытуемого и в которой возможно создание заданного, количественно оце-

ниваемого положительного или отрицательного давления, что приводит к соответствующему изменению давления на каротидный синус. Ключевым преимуществом данного метода является то, что он позволяет оценить не только изменения ЧСС, но и АД при его использовании [13]. Но методика не лишена и недостатков, поскольку оценивает лишь каротидные рецепторы, эффект с которых контррегулируют рецепторы аорты. Другим недостатком является то, что давление в камере не полностью передается на каротидные рецепторы, а лишь на 80% при повышении давления и на 60% при его снижении. Эта проблема лишь частично может быть устранена при использовании корректирующего коэффициента. Наконец, применение шейной камеры требует тренировки пациента, чтобы избежать выраженной эмоциональной реакции. Тем не менее при помощи этого метода получено немало важной информации в отношении чувствительности барорефлекса в норме и патологии, а также продемонстрированы различия в ответе ЧСС и АД [12, 13]. Кроме того, одновременное применение этого метода и вазоактивных агентов – единственный метод раздельной оценки роли аортальных рецепторов в системном барорефлексе.

Преимуществами и недостатками методов оценки чувствительности барорефлекса, основанных на провокационных тестах, являются следующие:

Преимущества

- Оценка функционирования барорефлекса при стандартных контролируемых условиях
- Предоставление информации с доказанным физиологическим и клиническим смыслом

Недостатки

- Данные получают в искусственной и зачастую нервирующей обстановке
- Нет информации о повседневном функционировании
- Большинство стимулов неспецифично
- Нефизиологичность природы внешних стимулов (изменения АД при внешних стимулах намного превышают физиологические его колебания)
- Закрытая цепь анализируется при помощи открытой методики (т.е. предполагается, что влияние АД на ЧСС одновременно не сопровождается влиянием ЧСС на АД)
- Ограниченность воспроизводимости большинства тестов.

Методы оценки спонтанной барорефлекторной функции

Существенным этапом в оценке барорефлекторной регуляции явилось внедрение методов оценки чувствительности спонтанной барорефлекторной регуляции ЧСС [8]. Эти методы не требуют внешнего стимула, они могут быть применены вне лаборатории и основываются на одновременном компьютерном анализе спонтанных флюктуаций АД и ЧСС. При использовании этих методов судят о спонтанной барорефлекторной функции.

- Анализ последовательностей (последовательности сокращений сердца, при которых спонтанные колебания АД соединены с изменением *RR*-интервалов)
- *RR*-интервал – систолическое АД (САД) – перекрестные корреляции
- Модуль *RR*-интервалов – преобразовательная функция САД при 0,1 Гц
- Квадрат отношения *RR*-интервала/спектральной плотности мощности САД при 0,1 Гц и 0,3 Гц – коэффициент α
- Преобразовательная функция закрытой петли *RR*-интервал – САД (авторегрессионная усредняющая техника)
- Статистическая зависимость *RR*-интервала от флюктуации САД.

Данные методики, в особенности метод последовательностей и определение коэффициента α , в настоящее время активно развиваются. Следует отметить, что все представленные методики требуют наличия возможностей постоянного "beat-to beat" мониторингирования

САД и достаточно сложного математического аппарата обработки данных, поэтому их применение сегодня ограничено научно-исследовательскими целями.

Охарактеризовав методы оценки симпатической активности для определения ее роли в становлении и прогрессировании АГ, следует ответить на следующие вопросы: действительно ли активность СНС повышена у больных с АГ, каковы причины этого повышения и ее последствия.

Активность СНС и повышение АД

Связь активации СНС и АГ на ранних стадиях известна давно. У молодых экспериментальных животных имеется активация СНС при становлении генетической АГ, тогда как большинство клинических исследований также продемонстрировало повышение активности СНС у молодых пациентов [1–2, 14–15]. В то же время данные в отношении прямой связи между степенью активации СНС и уровнем АД в литературе отсутствуют.

На ранних этапах развития АГ у пациентов доказано повышение спилловера норадреналина в сердце и почках [14, 15]. В то же время имеется некоторая избирательность реакции различных отделов СНС, например при ментальном стрессе. Так, подобный стимул сопровождается повышением синтеза норадреналина и повышением импульсации к коже и мезентериальным сосудам, но не к скелетной мускулатуре [16].

Одним из наиболее крупных исследований в отношении оценки роли СНС в развитии АГ было Tecumseh Blood Pressure Study (Мичиган, США), которое показало, что активация СНС имеет значение не только на ранних стадиях формирования АГ, но и вносит свой вклад в формирование сердечно-сосудистого риска в дальнейшем [17]. Одним из свидетельств в пользу роли активации СНС при гипертонической болезни может служить отсутствие таковой при вторичных формах АГ [18], что может быть одним из объяснений отсутствия вторичных метаболических нарушений при симптоматических АГ [19].

Причины повышения активности СНС

Сегодня взаимодействие СНС и АД рассматривается с позиций общих представлений об этиологии и патогенезе гипертонической болезни как полигенного заболевания, реализующегося в зависимости от влияния внешних факторов. До сих пор неизвестно, является ли активация СНС проблемой, возникающей в подростковом или молодом возрасте, либо она становится отражением более длительных процессов, происходящих еще внутриутробно или в первые годы жизни человека, что приводит к активации СНС и повышению АД в детстве и подростковом периоде [20]. В любом случае, несмотря на то, что АГ относительно редко встречается у детей и подростков, есть основания считать, что предрасположенность к АГ формируется в детстве [21].

Генетическая предрасположенность

Накапливается все больше данных о том, что развивающийся дисбаланс вегетативной нервной системы при АГ имеет генетическую предрасположенность. Однако этот вопрос сегодня лишь начинает прицельно изучаться, а исследования о связи каких-либо конкретных генов с повышенным тонусом СНС пока оказались безрезультативными. Тем не менее у монозиготных близнецов наблюдается практически идентичная картина симпатической импульсации к скелетным мышцам, по данным микронейрографии, что практически невозможно

Распространенность АГ (в %) среди бойцов Ленинградского фронта (1942–1943 гг.)

Возраст, лет	Участники боевых действий	Находившиеся в резерве
21–25	7,8	2,34
26–30	8,02	3,24
31–35	14,8	6,15
36–40	19,08	13,10
>40	26,54	26,10

представить при аналогичном сравнении неродственных лиц [22]. Исследования на близнецах показали, что 50% плазменного уровня катехоламинов определяется генетической предрасположенностью [23]. Уже у нормотензивных лиц с отягощенной по гипертонической болезни наследственностью наблюдаются более высокие показатели спilloвера норадреналина в сравнении с теми, кто имеет практически здоровых родителей [24]. При изучении параметров variability сердечного ритма у нормотензивных лиц было выявлено, что относительное снижение парасимпатического компонента наблюдается у тех подростков, у которых родители страдают АГ [25]. При этом именно нейрогенные реакции, в частности ответ АД на стрессовые стимулы, являются предиктором развития стойкой АГ у подростков [26]. В целом, несмотря на отсутствие данных о конкретных генетических детерминантах повышения активности СНС, ряд нейрогенных нарушений, по-видимому, генетически предопределен.

Образ жизни Стресс

Несмотря на столь длительную историю изучения, до сих пор нет единой точки зрения в отношении роли стресса в патогенезе АГ и возможной симпатической активации. Экспериментальные исследования действительно свидетельствуют о том, что хронический стресс может вызывать развитие АГ [27], однако связь между психосоциальными факторами и АГ у человека не столь очевидна. У экспериментальных животных с генетической предрасположенностью к АГ отмечается развитие АГ при длительном психоэмоциональном стрессе наряду с перестройкой барорецепторного рефлекса, гипертрофией миокарда и структурными изменениями сосудов [27, 28].

Целый ряд отечественных и зарубежных работ свидетельствует о повышении заболеваемости АГ в популяциях, подвергающихся стрессовым перегрузкам. К их числу прежде всего необходимо отнести исследование группы ленинградских ученых по распространенности АГ у военнослужащих Ленинградского фронта во время Великой Отечественной войны [29] (см. таблицу).

Миграция населения сопровождается ростом числа больных АГ, тогда как у жителей изолированных этнических групп не наблюдается такого роста АГ с возрастом, как в других популяциях [30]. Механизмом, ответственным за повышение АД при хроническом стрессе, сегодня считается не столько нейрогенное повышение сосудистого тонуса, сколько более долгосрочные эффекты активации СНС на уровне регуляции функции почки [31].

По теории Folkow у лиц с генетической предрасположенностью повторяющиеся эпизоды повышения АД могут вызывать структурные изменения в сердечно-сосудистой системе и обуславливать стойкую АГ [32].

Длительным психоэмоциональным стрессом многие ученые объясняют связь между социально-экономическим статусом и такими факторами, как социальная угнетенность, материальные трудности, профессиональные психологические перегрузки, и частотой АГ [33–35], тогда как прямая причинно-следственная связь между психосоциальным статусом и АГ не доказана. Как косвенное доказательство роли социальной защищенности в качестве способа профилактики АГ часто приводятся данные наблюдения за 144 итальянскими монахинями, у которых уровень АД был существенно ниже в сравнении с контрольной группой женщин на протяжении 20 лет [36]. В ряде исследований у лиц, имеющих повышенную ответственность на работе при недостаточной степени свободы в принятии решений, отмечается рост заболеваемости АГ, что привело к формированию популярной концепции "Job strain model" – модели профессиональной нагрузки "напряжение-контроль" [35, 37–39].

Сидячий образ жизни можно рассматривать как дополнительный фактор, способствующий активации СНС при уменьшении тонуса вагуса. Антигипертензивный эффект регулярных физических нагрузок сегодня объясняют во многом именно снижением симпатической импульсации, прежде всего к почке [40, 41].

Ожирение и инсулинорезистентность

Хотя имеющаяся связь между ожирением и АГ очевидна, конкретные механизмы, ответственные за повышение АД у больных с избыточной массой тела, неясны. Одной из наиболее доказанных гипотез считается участие СНС в процессе становления АГ у больных с ожирением. Оригинальная концепция, объясняющая взаимосвязь инсулина и уровня АД, была предложена в 1986 г. [42]. В основном она постулирует, что ожирение сопровождается инсулинорезистентностью, будучи результатом как простого переедания, так и предсуществующих особенностей организма, выражающихся в уменьшении способности к термогенезу и в целом низком уровне метаболизма. Развитие инсулинорезистентности направлено на поддержание массы тела, с одной стороны, ограничивая отложение жира, и, с другой стороны, увеличивая активность симпатической нервной системы, что ведет к увеличению термогенеза. Иными словами, инсулинорезистентность – есть механизм, направленный на ограничение дальнейшего нарастания массы тела. При этом, как и для любого компенсаторного механизма, имеется обратная сторона медали. В данном случае – это активация СНС, которая благодаря своим негативным эффектам на сосудистую стенку, сердце и почки ведет к повышению АД, особенно у лиц с генетической предрасположенностью. Согласно данной точке зрения АГ, ассоциированная с ожирением, представляет собой нежелательное следствие активации механизмов восстановления нормально-го энергетического гомеостаза при ожирении.

Данная гипотеза основана была на ряде полученных научных фактах. Во-первых, вопреки ожиданиям, оказалось, что голодание у экспериментальных животных сопровождается понижением активности СНС [43]. В дальнейшем было показано, что ограничение калоража в питании крыс линии SHR ведет к снижению АД, и, напротив, избыточное питание сопровождается ростом АД до 10% [44]. Кроме того, известно, что ограничение поступления калорий уменьшает как активность СНС, так и уровень АД у людей [41]. В дальнейшем была показана непосредственная роль инсулина в регуляции подобных реакций, поскольку вызываемый стрептозотоцином сахарный диабет (СД) у крыс снижает, а введение инсулина повышает симпатическую активность [44]. Считается, что центральным звеном регуляции данных процессов являются нейроны вентромедиального гипоталамуса. Сегодня факт увеличения симпатической активности в ответ на введение инсулина показан и на человеке с использованием техники эутикемического теста [45].

По-видимому, активация СНС в ответ на повышение уровня инсулина лежит в основе так называемого феномена пищевого термогенеза. При этом при соблюдении диеты с ограничением белка наблюдается выраженная стимуляция СНС и, соответственно, увеличивается термогенез, а отложения жира практически не происходит.

Следствием этой гипотезы является представление о том, что не только ожирение может предшествовать АГ и ее усиливать, но и АГ может предшествовать развитию ожирения. Данный факт был документирован еще во Фрамингемском исследовании [46]. Подобный механизм увеличения симпатической активности может иметь место у больных с нормальной массой тела, в то время пока симпатическая стимуляция достаточна для борьбы с избыточным отложением жира. В дальнейшем компенсация становится недостаточной и появляется ожирение. Иными словами, с возрастом терется способность СНС в достаточной степени вызывать термогенез и противодействовать ожирению при избыточном потреблении калорий. Свой вклад в прогипертензивный эффект ожирения вносит также лептин, вырабатываемый адипоцитами [47]. Уровень лептина повышен при ожирении, он потенциально ведет к увеличению активности СНС и повышению АД. Подобный взгляд в целом позволяет рассматривать АГ при ожирении как результат особенностей метаболизма у больных с избыточной массой тела (рис.1).

Однако активация СНС при изолированном ожирении наблюдается не во всех органах и тканях. При ис-

Рис. 1. Гипотетические взаимодействия между инсулином, лептином, СНС и АД.

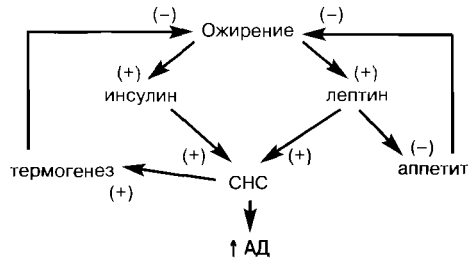
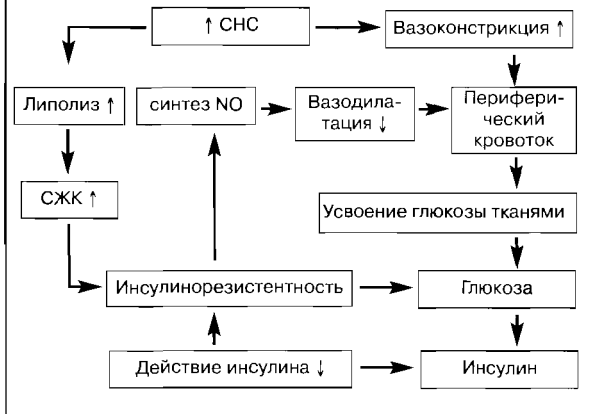


Рис. 2. Порочный круг инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.



пользовании методов селективной оценки тонуса СНС было выявлено, что при ожирении существенно повышен спilloвер норадреналина в почке и активирована импульсация к коже и скелетным мышцам. При этом спilloвер норадреналина в сердце оказывается даже сниженным и повышается лишь у больных с АГ [48]. Центральное звено почечной регуляции АД в механизме повышения АД при активации СНС было еще раз подтверждено в работе, выполненной на собаках, когда им выполняли денервацию почки и при помощи повышенного питания пытались вызвать повышение АД. В группе животных с денервацией почки, в отличие от контроля, не наблюдали гипертензивной реакции [49].

Естественно, что ожирение не может являться единственной и достаточной причиной повышения АД и тонуса СНС. Это обстоятельство прежде всего подтверждается тем, что у больных с нормальной массой тела также имеется активация СНС, нередко более значительная.

Курение

Курение ассоциировано с острым и продолжительным подъемом АД [50]. У злостных курильщиков без АГ имеется увеличение среднесуточного АД в сравнении с некурящими [51]. Данный ответ, так же как и тахикардия в сочетании с системной вазоконстрикцией, связан с симпатической стимуляцией, которая может быть устранена при применении бета-адреноблокаторов [52].

Центральные механизмы активации симпатического тонуса

Действительно, конкретные механизмы, ответственные за повышение симпатического тонуса при стрессе, ожирении, снижении физической активности, неизвестны, но одной из наиболее вероятных причин представляется нарушение аминергических механизмов в центральной нервной системе (ЦНС). Катехоламиновые нейроны широко представлены в ЦНС, в основном в продолговатом мозге, откуда сигналы поступают к гипоталамусу и лимбической системе. Экспериментальные анатомические и электрофизиологические исследования продемонстрировали связь активации данных структур и повышение периферического тонуса СНС [53].

Получение подобной информации у человека затруднено по очевидным причинам. Однако первые исследования на здоровых добровольцах продемонстрировали, что мозговой спilloвер норадреналина и его липофильных метаболитов (по яремным венам) прямо пропорционален активности СНС, по данным микронейрографии мышечных нервов [54]. У больных АГ имеется повышение мозгового спilloвера норадреналина от субкортикальных структур, оно сопровождается активацией периферической СНС [55]. К сожалению, следует отметить, что конкретные структуры, ответственные за повышение симпатической импульсации, равно как и нейрофизиологические механизмы стимуляции СНС, сегодня остаются неизвестными.

Последствия активации СНС

Трофические эффекты

Активация СНС путем прямых трофических эффектов, а также через сопутствующую активацию ренин-ангиотензиновой системы, инсулина и других факторов роста, сопровождается целым рядом структурных изменений, прежде всего в сосудистой стенке и миокарде [55]. Изменения в стенке сосудов при гипертонической болезни включают и структурное ремоделирование (утолщение стенки и относительно уменьшение внутреннего диаметра сосуда), а также нарушение вазодилаторного ответа на эндогенные и экзогенные стимулы и наклонность к вазоконстрикторным реакциям. Все это сопровождается дисфункцией эндотелия. В крупных сосудах структурные изменения заключаются в основном в увеличении жесткости сосуда, что является отражением повышения содержания в его стенке коллагена. СНС принимает непосредственное участие в реализации процессов ремоделирования крупных и мелких сосудов, способствуя закреплению стабильной АГ. Структурные изменения в сосудах принимают участие в формировании ишемии миокарда, инсульта и поражения других органов-мишеней, в частности в развитии нефроангиосклероза. Трофический ответ сосудов, связанный со стимуляцией альфа-адренорецепторов, продемонстрирован в многочисленных экспериментальных работах [56–58].

Последствия повышения симпатического тонуса для сердца хорошо известны. Они включают в себя прежде всего аритмогенные эффекты, что может являться одним из механизмов формирования нарушений ритма при АГ [59]. Тем не менее основным эффектом катехоламинов на сердце является трофический. Нарушение баланса автономной нервной системы само может являться причиной развития гипертрофии левого желудочка. Так, катехоламины принято называть "гормонами миокардиальной гипертрофии" [60]. Известно, что норадреналин способен вызвать гипертрофию миокардиальных клеток *in vitro* [61–63].

В целом СНС и тесно связанная с ней ренин-ангиотензиновая система принимают активное участие в формировании ремоделирования сердечно-сосудистой системы, что в дальнейшем сопровождается не только стабилизацией АГ, но и увеличением риска осложнений.

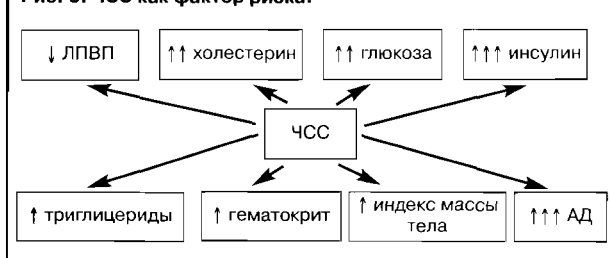
Почечные эффекты

СНС оказывает многочисленные эффекты на уровне почки, включая модуляцию высвобождения ренина, а также увеличение почечного сосудистого сопротивления [64]. Ее активация может способствовать задержке натрия и жидкости, что вносит дополнительный вклад в становление АГ [65]. В дальнейшем повреждении почки существенную роль играет ремоделирование сосудов, что также во многом опосредовано участием СНС.

Метаболические последствия

В течение последних 15 лет связь между АГ и метаболическими нарушениями стала одной из ключевых проблем в кардиологии и эндокринологии. С тех пор как в 1988 г. Raeven описал метаболический сердечно-сосудистый синдром, внимание исследователей сосредоточилось на объяснении связи между инсулинорезистентностью, дислипидемией, ожирением и АГ [66]. Сегодня стало очевидным, что активация СНС является если не ос-

Рис. 3. ЧСС как фактор риска.



новной причиной развития данного синдрома, то по крайней мере ведущим патогенетическим звеном в цепи событий: переедание – гиперинсулинемия – инсулинорезистентность – повышение продукции жирных кислот и др. СНС является одним из основных факторов, тогда как гиперинсулинемия становится важнейшим стимулом дальнейшей активации СНС, замыкая порочных круг развития метаболического синдрома (рис. 2). Механизмы, благодаря которым активация СНС ведет к инсулинорезистентности, могут быть различны. Рецепторное действие адреналина может уменьшать поступление глюкозы в клетки [67], длительная симпатическая стимуляция приводит к увеличению содержания в мышцах инсулинорезистентных мышечных волокон [68], кроме того, при АГ наблюдается уменьшение плотности сосудистого русла. Сегодня все большую популярность получает гемодинамическая гипотеза инсулинорезистентности, которая связывает основную причину ее развития с вазоконстрикцией, обусловленной стимуляцией альфа-адренорецепторов сосудов [69].

Если связь между АГ, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией доказана достаточно хорошо, то лишь одно проспективное исследование продемонстрировало реальную трансформацию повышенной активности СНС у лиц молодого возраста с нормальным АД в АГ и инсулинорезистентность [70].

СНС имеет существенное значение и в развитии нарушений липидного обмена. В данном случае дислипидемия, характеризующаяся в основном гипертриглицеридемией и снижением уровня ЛПВП, обусловлена также инсулинорезистентностью. Гиперинсулинемия приводит к повышению продукции ЛПОНП, богатых триглицеридами, в печени [71], что, безусловно, является ведущей причиной возникающих липидных нарушений. Однако вегетативный дисбаланс может быть причиной снижения катаболизма данных частиц в мышцах, что может отмечаться и при нормальной массе тела, и в отсутствии инсулинорезистентности. Повышение тонуса СНС ведет к угнетению активности липопротеинлипазы скелетных мышц [71], что так же, как и инсулинорезистентность, может быть объяснено нейрогенной вазоконстрикцией с последующим ремоделированием сосудов.

Изменения реологии и тромбозы

Хорошо известно, что у больных с АГ наблюдается повышение гематокрита [72, 73]. Это обстоятельство традиционно объясняют снижением объема циркулирующей плазмы, что связано с альфа-вазоконстрикцией и пропотеванием части плазмы из сосудистого русла в интерстициальное пространство [74]. Связь между АД и повышением вязкости крови также была продемонстрирована в ряде работ [72]. Возникающие реологические нарушения могут обуславливать изменения функции эндотелия, а также приводить к травматизации атеросклеротических бляшек, что создает условия для повышенной склонности к тромбозам. Увеличение гематокрита и вязкости крови, связанное с активацией СНС, усугубляется действием катехоламинов на агрегацию тромбоцитов. У больных АГ имеется повышение уровня тромбоцитарии, которое коррелирует с концентрацией адреналина [75]. Состояние гиперкоагуляции усугубляется и дислипидемией, которая также тесно связана с повышением активности СНС. Таким образом, нарушение баланса вегетативной нервной системы при АГ имеет не-

посредственное отношение к повышению риска тромбообразования.

СНС и сосудистый эндотелий

Деятельность эндотелия, сопряженная с гладкомышечной мускулатурой сосудистой стенки, является определяющей в регуляции сосудистого тонуса. Функциональные изменения секреции эндотелий-высвобождаемых медиаторов могут быть задействованы в патогенезе и механизмах прогрессирования целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ. Ряд экспериментальных данных свидетельствует о том, что СНС тесно взаимодействует с эндотелием сосудов [76]. Так, введение экспериментальным животным эндотелина стимулирует симпатическую активность. Введение антагонистов эндотелина уменьшает вазоконстрикцию, вызываемую катехоламинами [77]. На тесное взаимодействие СНС с системой эндотелина указывает и тот факт, что лекарственные препараты, которые увеличивают активность СНС (нитраты, дигидропиридиновые антагонисты кальция), повышают уровень эндотелина, тогда как центральные симпатолитики и ингибиторы АПФ не изменяют его концентрации [78, 79].

Экспериментальные и первые клинические исследования с анализом кожной микроциркуляции указывают на то, что адренергические системы тесно связаны и с высвобождением вазодилаторных агентов из эндотелиальных клеток, в первую очередь оксида азота. Так, агонисты адренорецепторов стимулируют высвобождение оксида азота и других вазодилаторов из эндотелия, а α_1 -вазоконстрикция может быть усилена при ингибировании продукции оксида азота [80].

ЧСС как мера активности СНС: прогностическое значение

Популяционные исследования показывают, что ЧСС и уровень АД коррелируют между собой во всех возрастных группах в равной степени у мужчин и женщин [81]. Кроме того, что наиболее важно, ЧСС является независимым негативным прогностическим фактором, ассоциированным с сердечно-сосудистой летальностью [82, 83]. Причиной увеличения ЧСС у больных с АГ является дисбаланс автономной нервной системы. Механизмы, благодаря которым увеличение ЧСС ведет к росту сердечно-сосудистого риска, включают склонность к аритмиям, увеличение потребности миокарда в кислороде и предрасположенность к ишемии. Интересно, что ЧСС коррелирует со многими факторами сердечно-сосудистого риска (рис. 3), что еще раз подтверждает возможность рассматривать данный феномен как отражение повышения активности СНС. Поэтому связь между ЧСС и прогнозом во многом объясняется тесным взаимодействием других факторов риска, участие в формировании которых СНС рассматривалось выше [84]. Кроме того, есть данные о прямом эффекте тахикардии на ускорение процессов коронарного атеросклероза [85, 86]. Это может объясняться негативными эффектами тахикардии на функцию эндотелия и его дополнительной травматизацией.

Таким образом, повышенный симпатический тонус при АГ ведет к целому ряду негативных метаболических, трофических, гемодинамических и реологических изменений, что в конечном итоге сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф. Все это определяет необходимость использования препаратов, способных вызывать прямое центральное ингибирование симпатического тонуса и улучшать метаболический профиль больных с АГ, особенно при наличии инсулинорезистентности. Применение препаратов, модулирующих активность СНС, может стать не только патогенетическим, но и в определенной степени этиотропным лечением АГ и метаболического сердечно-сосудистого синдрома.

Литература

1. Esler M. Sympathetic activity in experimental and human hypertension. In: Mancia G ed. *Handbook of hypertension*, Vol 17. Amsterdam, Elsevier 1997: 628–73.
2. Julius S. Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension. *J. Hypertens* 1990; 8: S59–S65.
3. Saab PG, Llabre MM, Ma M et al. Cardiovascular responsibility to stress in ado-

- lescents with and without persistently elevated blood pressure. *J Hypertens* 2001; 19: 21–7.
4. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719–34.
5. Sakata K, Shirohara M, Yoshida H, Kurata C. Cardiac sympathetic nervous system in early essential hypertension assessed by 123I-MIBG. *J Nuclear Medicine* 1999; 40 (1): 6–11.
6. Fagret D, Wolff JE, Vanzetto G, Borrel E. Myocardial uptake of metaiodobenzylguanidine in patients with left ventricular hypertrophy secondary to valvular aortic stenosis. *J Nucl Med* 1993; 34: 57–60.
7. Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure. *Am J Coll Cardiol* 1995; 26: 1594–9.
8. Parati G, Rienzo M, Manica G. How to assess baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000; 18: 277–83.
9. Komer PJ, Tomkin AM, Uther JB. Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuvers in normal man. *J Appl Physiol* 1976; 40: 434–40.
10. Samueloff SL, Brouse NL, Shepherd TJ. Response of capacity vessel in human limbs to head-up tilt and suction on the lower body. *J Appl Physiol* 1996; 21: 47–54.
11. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969; 24: 109–21.
12. Pickering TG, Gribbin B, Sleight P. Comparison of the reflex heart rate responses to rising and falling arterial pressure in man. *Cardiovasc Res* 1972; 6: 277–83.
13. Parati G, Manica G. The neck chamber technique. *G Ital Cardiol* 1992; 22: 511–6.
14. Yamada Y, Miyajima E, Tochicubo O et al. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 870–7.
15. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertension: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989; 14: 177–83.
16. Callister R, Suvarno NO, Seals DR. Sympathetic activity is influenced by task difficulty and stress perception during mental challenge in humans. *J physiology* 1992; 454: 373–87.
17. Julius S, Krause L, Schork N et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9: 77–84.
18. Jennings GL, Noradrenaline spillover and microneurography in patients with primary hypertension. *J Hypertens* 1995; 16 (suppl. 3): 35–8.
19. Elser M. The sympathetic system and hypertension. *AM J Hypertens* 2000; 13: 995–1055.
20. Kotchen JM, Kotchen TA, Gutbrie GP et al. Correlates of adolescent blood pressure at five-year follow-up. *Hypertens* 1980; 2: 124–9.
21. Bao W, Threftfoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart study. *Am J Hypertens* 1995; 8: 657–65.
22. Wallin BG, Kunitomo MM, Selgren J. Possible genetic influence on the strength of human muscle sympathetic nerve activity at rest. *Hypertension* 1993; 22: 282–92.
23. Williams PD, Puddey IB, Beilin LJ. Genetic influence on plasma catecholamines in human twins. *J Clin Endocrinol metabolism* 1993; 84: 225–30.
24. Ferrier C, Cox H, Elser M. Elevated total body Noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci* 1993; 84: 225–30.
25. Piccirilli G, Viola E, Nocco M et al. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure variability in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 145–52.
26. Elser M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertension* 1990; (suppl. 7): S53–S57.
27. Lawler JE, Barker GF, Hubbard JW, Schaub RG. Effects of stress on blood pressure and cardiac pathology in rats with borderline hypertension. *Hypertension* 1981; 3: 496–505.
28. Koepke JP, Jones S, DiBona GP. Stress increases renal nerve activity and decreases sodium excretion in Dahl rats. *Hypertension* 1988; 11: 334–8.
29. Громель ДМ. К вопросу об этиопатогенезе гипертонической болезни в Ленинграде в 1942–43 гг. Работы Ленинградских врачей за годы Отечественной войны. Л.: Медгиз, 1946; 8: 24–48.
30. Poulter NR, Khaw KT, Hopwood BEK et al. The Kenyan Luo Migration Study: observations on the initiation of the rise in blood pressure. *Br Med J* 1990; 300: 967–72.
31. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of blood pressure. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl. 5): 159–65.
32. Folkow B. Integration of hypertension research in the era of molecular biology. *J Hypertens* 1995; 5: 18–27.
33. Tyroler HA. Socioeconomic status in the epidemiology and treatment of hypertension. *Hypertension* 1989; 13 (suppl.): 194–7.
34. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of literature. *Circulation* 1993; 88: 1973–98.
35. Steptoe A, Cropley M, Joeekes. Job strain, blood pressure and response to uncontrollable stress. *J Hypertens* 1999; 17: 193–200.
36. Timio M, Verdecchia P, Ronconi M et al. Age and blood pressure changes: a 20-year follow-up study of nuns of a selected order. *Hypertension* 1988; 12: 457–61.
37. Karasek RA. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign. *Admin Sci Q* 1979; 24: 285–307.
38. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE et al. The relationship between job strain, workplace, diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 1929–35.
39. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA et al. Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1992; 19: 488–94.
40. Meredith IT, Frieberg P, Jennings G et al. Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity. *Hypertension* 1991; 18: 575–82.
41. Jennings G, Nelson L, Nestel P et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 1986; 73: 30–40.
42. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986; 236: 1081–90.
43. Young JB, Landsberg L. Suppression of the sympathetic nervous system during fasting. *Science* 1977; 196: 1473–5.
44. Jung RT, Shetty PS, Barand M et al. Role of catecholamines in hypotensive response to dieting. *Br Med J* 1979; 1: 12–3.
45. Julius S, Gundabradsson T, Jamerson K et al. The interconnection between sympathetics, microcirculation, and insulin resistance in hypertension. *Blood Pressure* 1992; 1: 9–19.

НОВОЕ

Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0.625 мг

**ПЕРВАЯ НИЗКОДОЗОВАЯ
КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АГ В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА
ПЕРВОГО ВЫБОРА**

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

за счет двойного
фармакологического действия

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

благодаря низким дозам компонентов
сравнима с плацебо

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

простой режим дозирования –
1 таблетка в день



Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг
+ ИНДАПАМИД 0.625



46. Kannel WB, Sorlie P. Hypertension in Framingham. In *Epidemiology and Control of Hypertension*. New York: Stratton; 1975; 553–92.
47. Llaynes WG, Sivitiz WI, Morgan DA et al. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30: 619–23.
48. Vaz M, Jennings G, Turner A et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423–9.
49. Kassab S, Kato T, Wilkins FC et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995; 25: 893–7.
50. Grassi G, Seravalle G. Mechanisms responsible for the sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90: 248–53.
51. Gropelli A, Giorgi D, Omboni S et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10: 495–9.
52. Gropelli A, Omboni S, Parati G et al. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha-inhibition. *J Hypertens* 1990; 8: S35–S40.
53. Ferrier C, Jennings G, Eisenhofer G et al. Evidence of increased noradrenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 1217–27.
54. Rumanitsh MS, Vaz M, Jennings GL et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 1125–33.
55. Squire IB, Reid JL. Interactions between the renin-angiotensin system and autonomic nervous system. In *Robertson JLS. The Renin-Angiotensin System*. London: Gower; 1993.
56. Mangoni AA, Mircoli L, Gianattasio C et al. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997; 30: 1095–88.
57. Hart M, Heistad D, Brody M. Effect of chronic hypertension and sympathetic denervation on wall/lumen ratio of cerebral vessels. *Hypertension* 1980; 2: 419–28.
58. Baumbach GL, Heistad DD. Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension. *J Hypertension* 1991; 9: 987–91.
59. Meredith IT, Broughton A, Jennings G, Elser MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618–24.
60. Manolis A. Does vasopressin interfere with left ventricular hypertrophy? *Clin & Exp Hypertens* 1993; 15: 539–55.
61. Mann DL, Kent RL, Pearson B et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790–804.
62. Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an adrenergic response. *J Clin Invest* 1983; 72: 732–8.
63. Simpson PS, Kariya K, Karnis LR et al. Adrenergic hormones and control of cardiac myocyte growth. *Mol Cell Biochem* 1991; 104: 35–43.
64. Mancini AL, Bjorn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertension* 1997; 15: 1553–65.
65. Elser M, Julius S, Zweifler A et al. Mild high-renin essential hypertension: neurologic human hypertension? *N Engl J Med* 1977; 296: 405–11.
66. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
67. Diebner DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 717–21.
68. Zeman RJ, Ludenmann R, Easton TG. Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clenbuterol, a beta-2-receptor agonist. *Am J Physiol* 1968; 254: E726–E732.
69. Julius S, Gudbrensson T, Jemerson KA. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension (hypothesis). *J Hypertension* 1991; 9: 983–6.
70. Facchini F, Chen Y, Clinkinbeard C. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694–9.
71. Sacks FM, Dzau VJ. Adrenergic effects on plasma lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1986; 80 (suppl. 2A): 71–81.
72. Tibblin G, Berggren S, Bjure J et al. Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early hypertensive disease. *Am J Heart J* 1966; 72: 165–76.
73. Cirillo S, Laurensi M, Trevisan M et al. Hematocrit, blood pressure and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertension* 1992; 20: 319–26.
74. Julius S, Pascual AV, Abercht et al. Effect of beta-adrenergic blockade on plasma volume in human subjects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140: 982–5.
75. Kjeldor SE, Gjesdal K, Eide A et al. Increased beta-thromboglobulin in essential hypertension: interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids. *Acta Med Scand* 1983; 213: 369–73.
76. Cocks TM, Angus JA. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 1983; 305: 627–30.
77. Bruck II, Gossel M, Spittbover R et al. The nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA potentiates noradrenaline induced vasoconstriction: effects of the alpha-2-receptor antagonist yohimbine. *J Hypertens* 2001; 19: 907–11.
78. Mosqueda-Carcia R, Inagami T, Applamsi M et al. Endothelin as a neuropeptide. Cardiovascular effects of brainstem of normotensive rats. *Circ Res* 1993; 72: 20–35.
79. Wenzel RR, Rutherman J, Bruck II et al. Endothelin-1 receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenaline in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 151–7.
80. Wenzel RR, Spicker L, Qui S et al. 11-imodasoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives. *Hypertension* 1998; 32: 1022–7.
81. Kim JR, Kiefe CL, Lui K. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study. *Hypertension* 1999; 33: 640–6.
82. Palatini P, Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. *J Hypertension* 1997; 15: 3–17.
83. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
84. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl. F): 14–8.
85. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
86. Schroll M, Hagerup LM. Risk factors of myocardial infarction and death in men aged 50 at entry. A ten-year prospective study from the Glostrup population studies. *Dan Med Bull* 1977; 24: 252–5.

Можно ли предотвратить развитие сахарного диабета типа 2 (результаты исследования Stop – NDDM)

И. Е. Чазова

НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова РК НПК Минздрава РФ, Москва

88-91

РЕФ

Резюме. В мире насчитывается около 150 млн больных сахарным диабетом (СД), и предполагается, что к 2025 г. число заболевших увеличится вдвое.

Развитию полной клинической картины СД типа 2 предшествует период нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Повышая чувствительность к инсулину и, таким образом, влияя на НТГ, можно предотвратить развитие СД типа 2 и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Одним из препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, является акарбоза (глюкобай). В исследовании Stop – NDDM, в котором участвовали пациенты с НТГ и избыточной массой тела на фоне лечения акарбозой в течение 3 лет, относительный риск развития СД типа 2 снизился на 25% по сравнению с группой плацебо. Активная терапия привела к уменьшению относительного риска развития инфаркта миокарда на 91%, процедур по реваскуляризации – на 39%, cerebrovasкулярных нарушений и инсульта – на 44%, сердечно-сосудистой смерти – на 45%.

May the development of type 2 diabetes mellitus be prevented: Results of the Stop-NDDM study

I. Ye. Chazova

Summary. There are about 150 million patients with diabetes mellitus (DM) in the world and their number will double by 2025. The occurrence of a complete clinical picture of type DM follows a period of glucose intolerance (GI). Enhancing insulin sensitivity and thus affecting GI may prevent the development of type 2 DM and reduce a risk of cardiovascular events. Acarbose (glucobay) is one of the drugs that affect insulin resistance. In the Stop-NDDM study enrolled patients with NI and obesity treated with acarbose for 3 years, the relative risk of type 2 DM decreased by 25% as compared with that in the placebo group. Active therapy caused a reduction in the relative risk of myocardial infarction by 91%, myocardial revascularization procedures by 39%, cerebrovascular disorders and stroke by 44%, and cardiovascular death by 45%.

Человечество стоит на грани глобальной "эпидемии" сахарного диабета (СД). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], сейчас в мире насчитывается около 150 млн больных этим заболеванием. К 2025 г. планируется удвоение числа лиц с СД. В России СД диагностирован у 10 млн человек, а к 2025 г. число заболевших составит, по расчетным дан-

ным, 12 млн. При этом подавляющее число больных с СД составляют те, у которых имеется СД типа 2.

Развитию полной клинической картины СД типа 2 предшествует период нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). В основе ее развития лежат нарушения эффективности действия и секреции инсулина. Инсулинорезистентность (ИР) нарастает при переходе от состоя-