

ция в сочетании с β -блокаторами) при ПЛГ не только тормозит процессы вазоконстрикции, но и улучшает процессы вазодилатации и играет положительную роль в лечении этого тяжелого заболевания.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М., 1999.
2. Миронова И.А., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н., Лазуткина В.К. Факторы, определяющие прогноз у больных с первичной легочной гипертензией. Практикующий врач. 1999; 15 (2): 13–4.
3. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению легочного сердца. Рус. мед. журн. 2000; 8 (2): 83–6.
4. Максимова Н.В., Чижовская С.Ю., Карпов Ю.А., Постнов Ю.В. Оценка активности Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов в эритроцитах при артериальной гипертензии: диагностические возможности метода. Кардиология 1999; 5: 45–9.
5. Афанасьева Г.В., Абдоган П.В. Повышенная активность Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов в клетках крыс со спонтанной гипертензией. Кардиология 1999; 39 (7): 29–33.
6. Jason Xiao-Jian Yuan, MD, PhD; Ann M. Aldinger, BS; Magdalena Jubbazova, PhD et al. Dysfunctional voltage-gated K^+ -channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 1998; 98: 1400–6.
7. Xiao-Jian Yuan, Jian Wang, Magdalena Jubbazova et al. Attenuated K^+ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 351 (7): 726–7.
8. Nelson, Mark T, John M. Quayle. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. Am J Physiological 1995; 268 (37): 799–822.
9. Brayden JE. Potassium channels in vascular smooth muscle. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23 (12): 1069–76.
10. Julie Tseng-Crank, Nathalie Godinot, Teit E. Jobsen et al. Cloning, expression, and distribution of a Ca^{2+} -activated K^+ -channel B-subunit from human brain. Neurobiology 1996; 93: 9200–5.
11. Покудын Н.И., Орлов С.П., Котелевцев Ю.В., Постнов Ю.В. Транспорт одновалентных катионов и кальция в эритроцитах крыс со спонтанной гипертензией: исследование фракций, обогащенных молодыми и старыми клетками. Кардиология 1989; 29: 83–8.
12. Баскаков М.Б., Ситожевский А.В., Азнаев В.М. и др. Высокоэффективный хелатор кальция (каин-2) подавляет активацию кальцием K^+ -каналов. Биол. мембраны 1989; 6: 167–86.
13. Nelson, Mark T, John M. Quayle. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. Am J Physiol 1995; 268 (Cell Physiol. 37): C799–809.
14. Michelakis ED, Weir EK. The pathobiology of pulmonary hypertension. Smooth muscle cell and ion channels. Clin Chest Med 2001, Sep; 22 (3): 419–32.
15. Пронова Н.Л., Красникова Т.Л., Мосенко В.П., Кошечов А.Г., Чазова И.Е. Кардиолог в лечении больных первичной легочной гипертензией: влияние на тяжесть сердечной недостаточности, степень легочной гипертензии, концентрацию катехоламинов в плазме крови и зависимость от β -адрено-рецепторного синтеза цАМФ в лимфоцитах. Тер. арх. 2002; 74 (8): 30–5.
16. Gionna AH, Purcell HJ, Fox KM. Potassium channel openers in myocardial ischemia: therapeutic potential of nicorandil. Drugs 2001; 61 (12): 1705–10.
17. Michelakis ED, Dyck JR, McMurtry MS et al. Gene transfer and metabolic modulators as new therapies for pulmonary hypertension. Increasing expression and activity of potassium channels in rat and human models. Adv Exp Med Biol 2001; 502: 401–18. Abstract.

Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни

О.М.Моисеева¹, Л.А.Александрова¹, И.В.Емельянов², Е.А.Лясникова², Н.К.Меркулова², Т.Г.Иванова², А.А.Жлоба¹

¹Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
²НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Изучено влияние оксида азота и его метаболитов на сосудистый тонус при изометрических нагрузках и пробе с реактивной гиперемией у больных гипертонической болезнью (ГБ). Подъем артериального давления в условиях статической нагрузки сопровождается развитием вазоспастических реакций, повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, ослаблением парасимпатических влияний, снижением активности супероксиддисмутазы и концентрации нитритов/нитратов в плазме крови, активацией перекисного окисления липидов и увеличением содержания S-нитрозотиолов. Для пробы с реактивной гиперемией характерно увеличение продукции оксида азота и развитие вазодилаторных реакций. Общим для этих стресс-тестов является активация перекисного окисления липидов. Однако в условиях снижения СОД-подобной активности у больных ГБ образование пероксинитритов и S-нитрозотиолов усугубляет дефицит оксида азота и потенцирует развитие вазоконстрикторных реакций.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, функция эндотелия, изометрическая нагрузка.

Role of nitric oxide and its metabolites in the regulation of vascular tone in hypertensive disease

O.M. Moiseyeva, L.A. Aleksandrova, I.V. Yemelyanov, Ye.A. Lyasnikova, N.K. Merkulova, T.G. Ivanova, A.A. Zhloba

Summary. The effects of nitric oxide and its metabolites on vascular tone were studied in patients with hypertensive disease (HD) during isometric exercise and reactive hyperemia tests. During the static loading tests, blood pressure increases were followed by the development of vasospastic reactions, by the higher activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system, by a reduction in parasympathetic effects, by a decrease in the activity of superoxide dismutase and in the concentrations of nitrites/nitrates in the plasma, by the activation of lipid peroxidation, and by an increase in the levels of S-nitrosothiols. The reactive hyperemia test showed a higher production of nitric oxide and developed vasodilator reactions. The activation of lipid peroxidation is common to these stress tests. However, the formation of peroxynitrites and S-nitrosothiols aggravates nitric oxide deficiency and potentiates the development of vasoconstrictive reactions in patients with HD under decreased SOD-like activity.

Key words: hypertensive disease, endothelial function, isometric exercise.

В патогенезе ГБ ведущее место занимает нарушение функционального состояния эндотелия. Под эндотелиальной дисфункцией понимают снижение синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличение продукции и/или повышение чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитие резистентности к эндотелийзависимым вазодилаторам [1]. Для оценки функционального состояния эндотелия в клинической практике широко используется проба с реактивной гиперемией, основанная на активации синтеза вазодилатирующих субстанций эндотелиоцитами в ответ на увеличение кровотока после кратковременной ишемии [2]. По данным О.В.Ивановой и соавт. [3], R.Weber и соавт. [4], величина ЭЗВД лучевой и плечевой артерий у больных ГБ не отличается от средних значений данного показателя в группе практически здоровых лиц. Однако в работах М.Вarenbrock и соавт. [5], Н.Monobe и соавт. [6] акцен-

тируется внимание на развитии парадоксальных вазоконстрикторных реакций при проведении пробы с реактивной гиперемией и снижении величины поток-связанной ЭЗВД при ГБ. Высокая вариабельность данного показателя, вероятно, связана с морфофункциональными особенностями изучаемых артерий, различием методических подходов в проведении пробы с реактивной гиперемией, а также с особенностями метаболизма оксида азота.

Работы, посвященные исследованию обмена оксида азота у больных ГБ в базальных условиях, достаточно многочисленны [7–9]. Однако роль его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса в условиях провокационных проб (пробы с реактивной гиперемией и изометрической нагрузкой) представляет несомненный интерес. Выбор теста с изометрической нагрузкой для сравнительного анализа не случаен. Это исследование является классическим методом, воспроизводящим вазоконст-

Таблица 1. Параметры вариабельности сердечного ритма в покое

Показатель	Контрольная группа M±m (n=6)	ГБ II стадии M±m (n=11)
Возраст, лет	42,6±1,2	46,2±2,5
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7±0,8	25,8±1,2
Клиническое систолическое АД, мм рт. ст.	118,2±4,3	133,7±5,1*
Клиническое диастолическое АД, мм рт. ст.	73,4±2,7	87,2±3,0*
Мода Мо, мс	833,3±44,1	908,8±57,4
Амплитуда моды АМо, %	48,3±6,7	47,8±4,8
CV, %	4,71±0,43	6,24±1,67
SDNN, мс	40,7±5,2	66,7±15,1
RMSSD, мс	21,7±6,4	26,5±3,8
LF, мс ²	391,3±166,3	652,4±129,5
HF, мс ²	208,3±131,4	243,5±73,9
LF%, %	68,9±7,7	73,6±2,4
HF%, %	31,1±7,7	26,4±2,4
LF/HF	2,6±0,8	3,6±0,6

Примечание. * – достоверность различий $p < 0,05$.

рикторные реакции на фоне активации симпатической нервной системы [10].

Цель настоящей работы – изучить особенности метаболизма оксида азота у больных ГБ при изометрических нагрузках и пробе с реактивной гиперемией.

Материал и методы

В исследование включены 11 мужчин, страдающих ГБ II стадии. Диагноз ГБ верифицирован в соответствии с рекомендациями, представленными в докладе ВНОК [11]. Уровень артериального давления (АД), по анамнестическим данным, не превышал 180/100 мм рт. ст. Контрольную группу составили 6 практически здоровых лиц, сопоставимых с лицами основной группы по возрасту и индексу массы тела (табл. 1).

Величину ЭЗВД лучевой артерии в пробе с реактивной гиперемией оценивали с помощью ультразвука высокого разрешения с применением 8 МГц линейного датчика (VINGMED, System Five, США). Пробу проводили по стандартному протоколу утром, натощак, после 10–15 мин отдыха в горизонтальном положении. Тест с изометрической нагрузкой (максимальный жим недоминантной рукой в течение 1 мин) проводили через 30 мин после завершения пробы с реактивной гиперемией. Параллельно с проведением провокационных тестов проводили мониторинг АД автоматической системой "SpaceLabs 90207" ("SpaceLabs medical", США) с интервалом в 2 мин и ритмокардиографическое исследование с помощью аппаратно-программного комплекса КФС-01 ("Микард", Россия). Вариабельность сердечного ритма изучали путем последовательного анализа параметров временной и частотной областей спектра в течение стандартных 5-минутных интервалов. Рассчитывали показатели, характеризующие уровень общей вегетативной эфферентации сердца: SDNN – стандартное отклонение для всех интервалов R–R, CV – индекс вариабельности интервалов R–R. Анализировали параметры, отражающие активность парасимпатического (RMSSD – квадратный корень из среднего значения суммы квадратов отклонений между последовательными интервалами R–R, HF – мощность высокочастотного диапазона спектра) и симпатического отделов нервной системы (LF – мощность низкочастотного диапазона спектра).

Образование метаболитов активных форм кислорода оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов в плазме крови [12]. Состояние системы антиоксидантной защиты отражала активность супероксиддисмутазы (СОД) [13]. Продукцию оксида азота определяли по суммарному содержанию нитритов/нитратов в плазме крови с помощью реактива Грисса [14]. Содержание активных метаболитов оксида азота оценивали по содержанию S-нитрозотиолов [15, 16].

Концентрацию общей фракции кортизола определяли радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов фирмы "Immunotech" (Чехия).

Таблица 2. Содержание метаболитов оксида азота, кортизола, продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови

Показатель	Контрольная группа M±m (n=6)	ГБ II стадии M±m (n=11)	p
Концентрация кортизола, нг/мл	325,6±76,4	337,8±25,9	>0,05
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	1,044±0,059	1,126±0,026	>0,05
Супероксиддисмутаза, ед/мг белка	0,229±0,018	0,253±0,020	>0,05
S-нитрозотиолы, нмоль/мл	0,857±0,542	1,556±0,426	>0,05
Сумма нитритов и нитратов, нмоль/мл	9,02±0,45	6,88±0,44	=0,011

Таблица 3. Связь показателей клинического АД с распределением спектральной мощности кардиоритмограммы в обследованных группах

Показатель	Систолическое АД	Диастолическое АД
LF%	r=0,867 p<0,0001	r=0,653 p=0,011
HF%	r=-0,867 p<0,0001	r=-0,653 p=0,011
LF/HF	r=0,885 p<0,0001	r=0,711 p=0,003

Результаты исследования

Исследованные группы различались по уровню клинического систолического и диастолического АД. У больных ГБ по сравнению с контролем выявлено снижение содержания нитритов/нитратов в плазме крови (табл. 2). Наряду с этим анализ спектрограммы сердечного ритма в исходном состоянии выявил тенденцию к преобладанию низкочастотного компонента при ГБ, что может отражать избыточную активацию симпатической нервной системы на фоне наметившегося снижения парасимпатических влияний. В исходном состоянии величины систолического и диастолического АД были связаны с концентрацией суммы нитритов/нитратов в плазме крови у обследованных пациентов ($r = 0,575$; $p = 0,016$ и $r = -0,668$; $p = 0,003$ соответственно). Повышению исходного диастолического АД сопутствовала активация перекисного окисления липидов ($r = 0,5$; $p = 0,034$). Доказательством этому служит увеличение содержания ТБК-активных продуктов в плазме крови. Повышенный уровень исходного АД сочетался с активацией симпатической нервной системы при относительной недостаточности вагусных влияний, что следует из анализа мощности частотного спектра ритмокардиограмм (табл. 3).

У больных ГБ величина ЭЗВД лучевой артерии в пробе с реактивной гиперемией не отличалась от средних значений данного показателя в контрольной группе ($12,6 \pm 0,8$ и $14,2 \pm 0,7\%$ соответственно, $p > 0,05$). Однако прирост скорости линейного кровотока у больных ГБ в ответ на кратковременную ишемию был выше, чем в группе контроля ($142,2 \pm 20,2$ и $79,6 \pm 6,4\%$ соответственно, $p < 0,05$). Эти данные подчеркивают неадекватность вазодилаторных реакций при ГБ.

Следует отметить, что при проведении пробы с реактивной гиперемией систолическое АД достоверно повышалось по сравнению с исходным уровнем (в среднем от $129,1 \pm 4,1$ мм рт. ст. до $134,4 \pm 4,7$ мм рт. ст., $p = 0,013$). Прирост систолического АД в пробе с реактивной гиперемией был связан с функциональной недостаточностью парасимпатической нервной системы, что подтверждается снижением мощности высокочастотного диапазона спектра ритмокардиограммы ($r = -0,557$; $p < 0,05$).

Ишемия и последующее восстановление кровотока в исследуемом сосуде являются мощными индукторами образования супероксидных анионов в тканях, что находит подтверждение в повышении концентрации ТБК-активных продуктов в плазме крови по сравнению с исходным уровнем ($1,715 \pm 0,129$ и $1,102 \pm 0,026$ мкмоль/мл соответственно, $p < 0,001$). Рост продукции активных форм кислорода был связан с увеличением систолического АД в пробе с реактивной гиперемией ($r = 0,526$; $p = 0,030$).

Активация перекисного окисления липидов при ГБ развивается в условиях относительного дефицита одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты. У больных ГБ выявлено снижение СОД-подобной активности плазмы крови в пробе с реактивной гиперемией на 10,9%; $0,253 \pm 0,020$ и $0,221 \pm 0,021$ ед/мг белка соответственно, $p > 0,05$. В контрольной группе отмечена тенденция к увеличению активности СОД ($0,229 \pm 0,018$ и $0,263 \pm 0,035$ ед/мг белка соответственно, $p > 0,05$). Реперфузионное увеличение скорости линейного кровотока служит основным стимулом для повышенной продукции оксида азота, о чем свидетельствует увеличение суммы нитритов/нитратов (см. рисунок).

В условиях подавления синтеза СОД оксид азота вступает во взаимодействие с супероксидными анионами и приводит к образованию пероксинитритов. Косвенным доказательством появления активных метаболитов оксида азота в пробе с реактивной гиперемией служит увеличение продукции S-нитрозотиолов у больных ГБ на 40,6% (с $1,556 \pm 0,682$ нмоль/мл до $2,188 \pm 0,340$ нмоль/мл, $p > 0,05$) по сравнению с 30,7% в контрольной группе ($0,857 \pm 0,542$ и $1,12 \pm 0,624$ нмоль/мл соответственно, $p > 0,05$).

При проведении теста с изометрической нагрузкой подъем систолического и диастолического АД сопровождался развитием вазоспастических реакций (табл. 4). Доказательством служит выявленное нами с помощью ультразвука высокого разрешения уменьшение диаметра лучевой артерии на $6,5 \pm 1,2\%$ ($p < 0,01$). Анализ спектральной мощности сердечного ритма в условиях статической нагрузки свидетельствовал о преобладании активности симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне ослабления парасимпатических влияний. Прирост систолического и диастолического АД коррелировал с увеличением содержания кортизола в плазме крови во всех обследованных группах ($r = 0,526$; $p = 0,036$ и $r = 0,750$; $p < 0,001$ соответственно).

Повышение тонуса симпатической нервной системы сопровождалось активацией перекисного окисления липидов как у больных ГБ, так и в контрольной группе. При выполнении пробы с изометрической нагрузкой концентрация ТБК-активных продуктов в плазме крови увеличилась в среднем на 70% по сравнению с исходным уровнем: с $1,102 \pm 0,026$ мкмоль/мл в базальных условиях до $1,914 \pm 0,139$ мкмоль/мл ($p < 0,001$). При этом активность СОД в плазме крови снижалась на 17,7% (с $0,246 \pm 0,016$ до $0,202 \pm 0,015$ ед/мг белка, $p > 0,05$). Кратковременная статическая нагрузка приводила к значительному увеличению образования S-нитрозотиолов как у больных ГБ (с $1,556 \pm 0,426$ нмоль/мл до $2,474 \pm 0,475$ нмоль/мл, $p < 0,05$), так и в контрольной группе (с $0,857 \pm 0,542$ нмоль/мл до $2,150 \pm 0,581$ нмоль/мл, $p < 0,05$). При этом суммарное содержание нитритов/нитратов снижалось в среднем на 16,8% во всех обследованных группах (с $9,02 \pm 0,45$ до $6,35 \pm 0,81$ нмоль/мл в контрольной группе; $p < 0,02$ и с $6,88 \pm 0,44$ нмоль/мл до $6,21 \pm 0,71$ нмоль/мл у больных ГБ, $p > 0,05$).

Обсуждение

Среднее время жизни оксида азота в организме составляет несколько секунд. За этот короткий период времени он успевает воздействовать на клетки-мишени, принимая участие в регуляции сосудистого тонуса через активацию синтеза циклического гуанилатмонофосфата (ГМФ). Не использованный в химических реакциях оксид азота быстро окисляется до неактивных соединений в виде нитритов и нитратов. Уровень стабильных метаболитов оксида азота, к которым относятся нитриты/нитраты, служит косвенным методом оценки интенсивности синтеза данного соединения [14]. Но существуют и ГМФ-независимые эффекты оксида азота. Он может принимать участие в нитрозилировании аминокислот, а также образовывать активные метаболиты оксида азота. В условиях гиперпродукции свободных радикалов и при наличии дефектов системы антиоксидантной защиты, связанных с дефицитом СОД, синтез оксида азота приводит к образованию пероксинитритов за счет

Изменение скорости линейного кровотока и содержания нитритов/нитратов в плазме крови у больных ГБ в пробе с реактивной гиперемией.

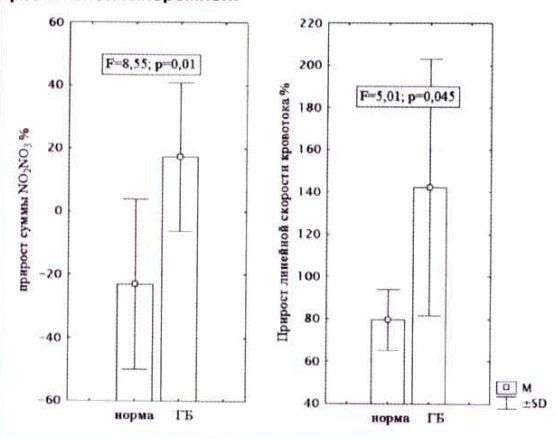


Таблица 4. Уровень клинического Д и распределение мощности частотного спектра ритмокардиограммы в пробе с изометрической нагрузкой у больных ГБ

Показатель	Базальный уровень	Проба с изометрической нагрузкой	p
Клиническое систолическое АД, мм рт. ст.	129,6±4,4	166,1±7,1	<0,0001
Клиническое диастолическое АД, мм рт. ст.	84,2±2,7	100,3±3,8	=0,0006
LF %	71,2±2,5	79,8±3,2	=0,011
HF %	28,8±2,5	20,2±3,2	=0,011
LF/HF	3,2±0,5	5,7±1,3	>0,05

конкурентного связывания данного соединения с супероксидными анионами [17, 18]. Пероксинитриты в отличие от оксида азота обладают мощным вазоконстрикторным и цитотоксическим действием.

Оксид азота связывается с тиоловыми группами аминокислот с образованием S-нитрозотиолов. Если данный процесс затрагивает аминокислоты, входящие в состав глутатиона, Rho-белков, внутриклеточных каспаз, то можно предположить, что S-нитрозотиолы участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза, а также функционального состояния митохондрий [19]. Избыточное образование S-нитрозотиолов может вызвать необратимую блокаду внутриклеточного дыхания и токсическое повреждение клеток [20].

В пробе с изометрической нагрузкой выявлено уменьшение концентрации неактивных метаболитов оксида азота, наряду с увеличением S-нитрозотиолов. В условиях свободнорадикального повреждения и нарушения синтеза СОД избыточное образование S-нитрозотиолов и ассоциированных с ними пероксинитритов, вероятно, связано с активацией индуцибельной NO-синтазы в лейкоцитах периферической крови. Формирующийся дефицит оксида азота усугубляет вазоконстрикторные реакции, связанные с гиперсимпатикотонией.

Снижение базального содержания нитритов/нитратов в плазме крови является не только следствием, но и, возможно, причиной повышения активности симпатической нервной системы у больных ГБ. Существует гипотеза, что гиперсимпатикотония в условиях окислительного стресса связана с подавлением NO-синтазной активности в клетках центральной нервной системы [21].

Снижение содержания нитритов/нитратов в плазме крови в пробе с изометрической нагрузкой связано как с уменьшением синтеза оксида азота, так и с его конкурентным связыванием в условиях повышенного образования свободных радикалов. Для пробы с реактивной гиперемией характерно увеличение продукции оксида азота. Несмотря на очевидные различия, общим между

данными пробами является активация перекисного окисления липидов и повышенное образование S-нитрозотиолов. Снижение активности СОД в пробе с реактивной гиперемией у больных ГБ может приводить к повышенному образованию активных метаболитов оксида азота и снижению ГМФ-зависимых его эффектов за счет относительного дефицита данного соединения. Повышенное образование пероксинитритов и дефицит оксида азота при статической физической нагрузке способствуют нарушению адаптивных вазодилаторных механизмов и потенцируют вазоконстрикторные реакции, связанные с активацией симпатической нервной системы.

Таким образом, сдвиг метаболизма оксида азота в сторону образования пероксинитритов и S-нитрозотиолов в условиях свободнорадикального повреждения и дефицита антиоксидантной защиты может служить дополнительным фактором, потенцирующим развитие вазоконстрикторных реакций при ГБ, и влиять на выраженность вазодилаторных реакций в пробе с реактивной гиперемией.

Литература

1. Vanboutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1996; 14 (5): S83–S93.
2. Celermajer DS, Sorensen KE, Gough VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
3. Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility in relation to intima-media thickness of large arteries in mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 (10 Pt 1): 973–9.
4. Monobe H, Yamanari H, Nakamura K, Obe T. Effects of low-dose aspirin on endothelial function in hypertensive patients. *Clin Cardiol* 2001; 24 (11): 705–9.
5. Иванова ОВ, Балахонова ТВ, Соболева ГН и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 37 (7): 41–5.
6. Weber R, Stergopulos N, Brunner HR, Hayoz D. Contributions of vascular tone and structure to elastic properties of a medium-sized artery. *Hypertension* 1996; 27: 816–22.

7. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H. Reduced Plasma Concentrations of Nitrogen Oxide in Individuals With Essential Hypertension. *Hypertension* 1997; 30 (3 Pt 1): 405–8.
8. Camilletti A, Moretti N, Giaccchetti G et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001; 14 (4 Pt 1): 382–6.
9. Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D et al. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002 Nov; 15 (11): 946–52.
10. Murakami E, Matsuzaki K, Sumimoto T et al. Clinical significance of pressor responses to laboratory stressor testing in hypertension. *Hypertens Res* 1996; 19 (2): 133–7.
11. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК). 2001.
12. Селютин АЮ, Селютин СН, Паль АИ. Модификация определения концентрации ТБК-активных продуктов сыворотки крови. *Клини. лаб. диагностика* 2000; 2: 8–11.
13. Костов ВА, Потанович АН, Ковалева ЖВ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. хим.* 1990; 36 (2): 88–91.
14. Guevara I, Iwanek J, Dembinska-Kiec A et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta* 1998 Jun 22; 274 (2): 177–88.
15. Ванин АФ. Динитрозилированные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. *Биохимия* 1998; 63 (7): 924–38.
16. Jourdain D, Hallen K, Feelisch M, Grisham MB. Dynamic state of S-nitrosobiotins in human plasma and whole blood. *Free Radic Biol Med* 2000; 28 (3): 409–17.
17. Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med* 1998; 19 (4–5): 221–357.
18. Chamon KM, Qian H, George SE. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (8): 1873–81.
19. Hoffmann J, Haendeler J, Zeiber AM, Dimmeler S. TNF- α and oxLDL reduce protein S-nitrosylation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276 (44): 41383–7.
20. Borutaite V, Matthias A, Harris H et al. Reversible inhibition of cellular respiration by nitric oxide in vascular inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281 (6): H2256–H2260.
21. Patel KP, Li Y, Hirooka Y. Role of nitric oxide in central sympathetic outflow. *Experim Biol Med* 2001; 226: 814–24.

Прогностическое значение замедленной и негомогенной реполяризации желудочков и сниженной вариабельности сердечного ритма у мужчин с артериальной гипертензией (клинико-популяционное исследование)

Ю.П.Никитин, А.А.Кузнецов, В.Н.Шабалина, С.К.Малютин, Г.И.Симонова
ГУ НИИ терапии (дир. – акад. РАМН Ю.П.Никитин) СО РАМН, Новосибирск

Резюме. В последние годы в качестве предикторов опасных желудочковых аритмий и внезапной смерти рассматривают увеличение длительности и дисперсии интервала QT, а также депрессию вариабельности сердечного ритма. Однако недостаточно освещенным остается вопрос о прогностической значимости данных показателей у лиц с артериальной гипертензией (АГ). В рамках проекта ВОЗ "MONICA" в Новосибирске стандартными эпидемиологическими методами были обследованы три репрезентативные выборки из общей популяции мужчин 25–64 лет (2167 человек). Фатальные кардиоваскулярные события в группе лиц с АГ (415 человек) изучали в течение 9,5 лет. ЭКГ покоя оценивали «слепо» согласно Миннесотскому коду, а также вручную определили длительность интервалов QT, QTc, их дисперсию на основе 12 стандартных отведений (DQT и DQTc), ЧСС и ее вариабельность (SDNN). Прогностическую значимость пороговых индексов (QTc $\geq$ 440 ms_{1/2}, DQT $\geq$ 60 ms, DQTc $\geq$ 60 ms_{1/2} и SDNN $\leq$ 20 ms) исследовали методами анализа «выживаемости»: модель Сох, Log-rank-тест и кривые Kaplan–Meier. В общей мужской популяции АГ ассоциируется с относительным увеличением длительности и дисперсии интервала QT, ускорением синусового ритма и снижением его вариабельности. Данные электрофизиологические сдвиги в группе мужчин с АГ идентифицируют лиц с повышенным риском кардиоваскулярной смерти независимо от возраста, индекса массы тела, величины артериального давления, курения, частоты употребления алкоголя, уровня липидов крови, наличия ишемической болезни сердца и гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: общая мужская популяция, кардиоваскулярная смерть, интервал QT, дисперсия интервала QT, ЧСС-вариабельность.