

ВОЗРАСТНЫЕ И БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Вебер В.Р., Казымов М.С., Копина М.Н.

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Новгородский научный центр СЗО РАМН

Резюме

Выявлено, что для больных АГ характерны не только изменения абсолютных значений вегетативной, а у женщин — и гормональной активности, но и развитие возрастного и биоритмологического (суточный ритм, менструальный цикл у женщин) десинхроноза между активностью симпатической нервной системы, плотностью адренорецепторов и содержанием половых гормонов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, десинхроноз, суточный ритм, менструальный цикл.

Деятельность всех физиологических систем организма подчинена биологическим ритмам. Поэтому любые изменения цикличности основных функций могут свидетельствовать о нарушениях механизмов регуляции и адаптации к изменяющимся условиям внутренней и окружающей среды, развитии патологии. При артериальной гипертензии (АГ) наиболее изучены нарушения суточного ритма показателей артериального давления [10,11,12]. Известно, что центральным звеном, обеспечивающим организацию суточного и других биологических ритмов организма, является лимбико-ретикулярный комплекс (ЛРК). Значение этого комплекса в развитии АГ подчеркивалось в клинических, экспериментальных и морфологических исследованиях [3,4,5,6,9].

Целью работы было изучение возрастных и циркадных особенностей вегетативной регуляции у больных АГ мужчин и женщин, а также циклических изменений вегетативной и гормональной регуляции у женщин на протяжении менструального цикла.

Материал и методы

Обследовано 102 здоровых человека (47 мужчин и 55 женщин) и 129 больных АГ I и II степеней (61 мужчина и 68 женщин) в возрасте от 30 до 70 лет. Для изучения возрастной динамики показателей вегетативной регуляции обследуемые были разделены на группы с десятилетним возрастным интервалом (30-39, 40-49, 50-59, 60-69 лет). При оценке суточного ритма вегетативной активности исследование спектрального анализа сердечного ритма проводилось в 6, 12, 18 и 24 ч, содержание катехоламинов определялось в 8-часовых порциях мочи (6-14, 14-22 и 22-06 ч.). У 24 здоровых женщин и 46 больных АГ изучена динамика вегетативных показателей, а также эстрадиола и прогестерона на протяжении менструального цикла (фазы секреции, овуляции, пролиферации). Все женщины были одной возрастной группы (40-45 лет).

В работе использованы методы вариационной интервалометрии [1], флюорометрический метод определения экскреции катехоламинов, иммунологический метод определения плотности адренорецепторов на лимфоцитах [8], метод радиоиммунного анализа содержания половых гормонов в плазме крови. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6,0».

Результаты и обсуждение

У здоровых мужчин (рис.1) обнаружено прогрессирующее с возрастом повышение тонуса (показатель отношения амплитуды моды к величине вариационного размаха кардиоинтервалограммы — АМо/ВР) симпатической нервной системы (СНС), активности медиаторного звена (отношение норадреналин/адреналин — НА/А) симпатико-адреналовой системы (САС), плотности адренорецепторов на лимфоцитах (норадреналин-розеткообразующие клетки — НА-РОК).

У здоровых женщин возрастная динамика изучаемых показателей заметно отличалась от показателей, полученных у мужчин, и проявлялась общностью регуляторных сдвигов для определенных возрастных групп. Установлено, что для женщин 30-39 и 50-59 лет характерны преобладание медиаторного (норадреналин) звена САС, высокая плотность адренорецепторов на лимфоцитах и низкая реактивность СНС. Отличие между этими группами заключается в относительно более высоком тонусе СНС и выраженном преобладании медиаторного звена САС у женщин 50-59 лет. Для возрастных групп 40-49 и 60-69 лет характерны высокий тонус и реактивность СНС, низкая плотность адренорецепторов на лимфоцитах. Отличает группы преобладание гормонального (адреналин) звена САС у женщин 40-49 лет и медиаторного (норадреналин) звена у женщин старше 60 лет.

Больных АГ, независимо от их пола, отличает исчезновение типичных для здоровых мужчин и женщин различий в возрастной динамике показателей

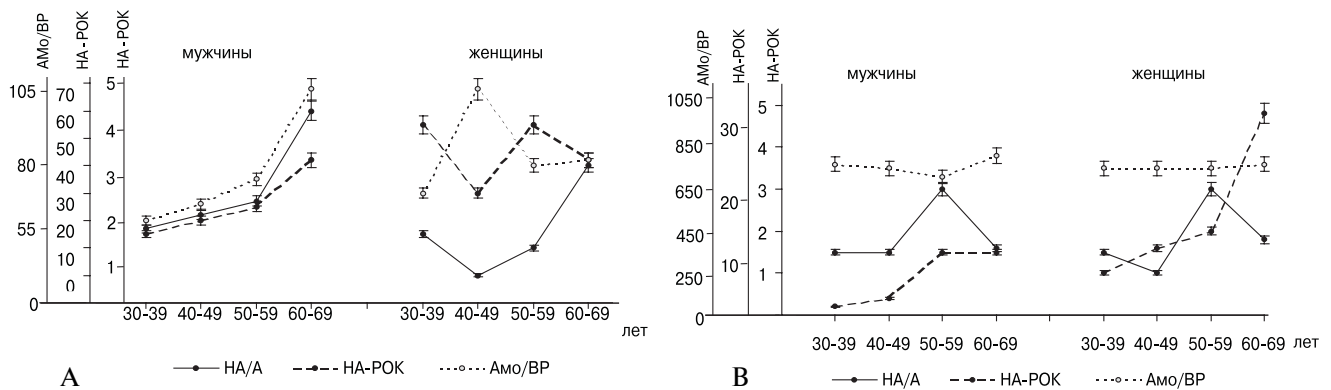


Рис. 1. Возрастная динамика показателей вегетативной регуляции у здоровых лиц (А) и больных артериальной гипертензией (В).

вегетативного тонуса и значительное повышение активности СНС. Половые различия заключаются в более высокой плотности адренорецепторов у мужчин и достоверно более выраженном повышении тонуса СНС у женщин старше 60 лет.

Следует подчеркнуть, что основной особенностью нарушений вегетативной регуляции у больных АГ является не столько изменение абсолютных значений, характеризующих состояние различных ее уровней (надсегментарного, сегментарного и рецепторного), сколько развитие *десинхронизации* между возрастными изменениями тонуса СНС и плотностью адренорецепторов. Это неизбежно ведет к формированию неадекватных и пролонгированных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы на обычные внешние и внутренние раздражители [2,7].

При изучении суточного ритма показателей вегетативной регуляции было обнаружено, что в утренние часы у здоровых лиц вегетативная активность характеризуется преобладанием гормонального (адреналин) звена САС и парасимпатического тонуса (рис. 2). Для дневных часов характерны высокий тонус и низкая реактивность СНС. В поздние вечерние часы преобладают парасимпатический тонус и медиаторное (норадреналин) звено САС, заметно увеличивается реактивность СНС.

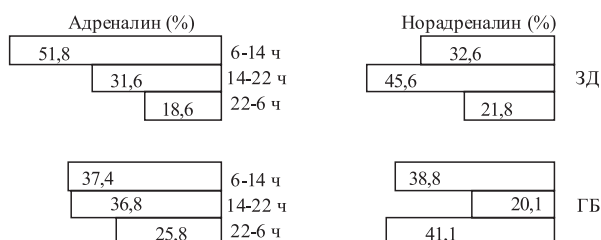


Рис. 2. Суточный ритм экскреции катехоламинов у здоровых и больных гипертонической болезнью (в % от среднесуточных значений).

У больных АГ нарушается суточный ритм показателей вегетативной регуляции. Максимум симпатической активности смещается, в отличие от группы сравнения, на вечерние и ночные часы. Эти изменения суточного ритма вегетативной регуляции сопряжены с ухудшением клинической картины заболевания, более частым (в 40% случаев) развитием гипертонических кризов в вечерние и ночные часы.

Таким образом, для больных АГ характерно развитие не только возрастного, но и *суточного десинхронизации* вегетативной регуляции.

Установлена закономерность изменений показателей вегетативной и гормональной регуляции на протяжении менструального цикла (рис. 3). У здоровых женщин в I фазе (пролиферации) преобладают тонус парасимпатической нервной системы, активность гормонального (адренового) звена САС, высокая реактивность СНС. Для II фазы (овуляции) характерны высокий тонус и низкая реактивность СНС, преобладание медиаторного (норадренового) звена САС. В III фазе цикла преобладает тонус парасимпатической нервной системы, активность медиаторного звена САС. В IV фазе выявлены высокий тонус и реактивность СНС, преобладание активности гормонального звена САС.

У больных АГ I степени в первых трех фазах цикла динамика изменений вегетативного тонуса соответствует динамике у здоровых женщин. Отличие от здоровых женщин заключается в увеличении амплитуды и смещении акрофазы активности медиаторного звена с III на II фазу, относительное снижение симпатического тонуса в IV фазе цикла. Становление заболевания, независимо от фаз менструального цикла, сопровождается высокой симпатической активностью.

У больных АГ II степени закономерность изменений вегетативного тонуса приобретает противоположную направленность динамике, полученной у здоровых женщин. Самые низкие значения симпатического тонуса у больных достоверно превышали максимальные значения, полученные у здоровых

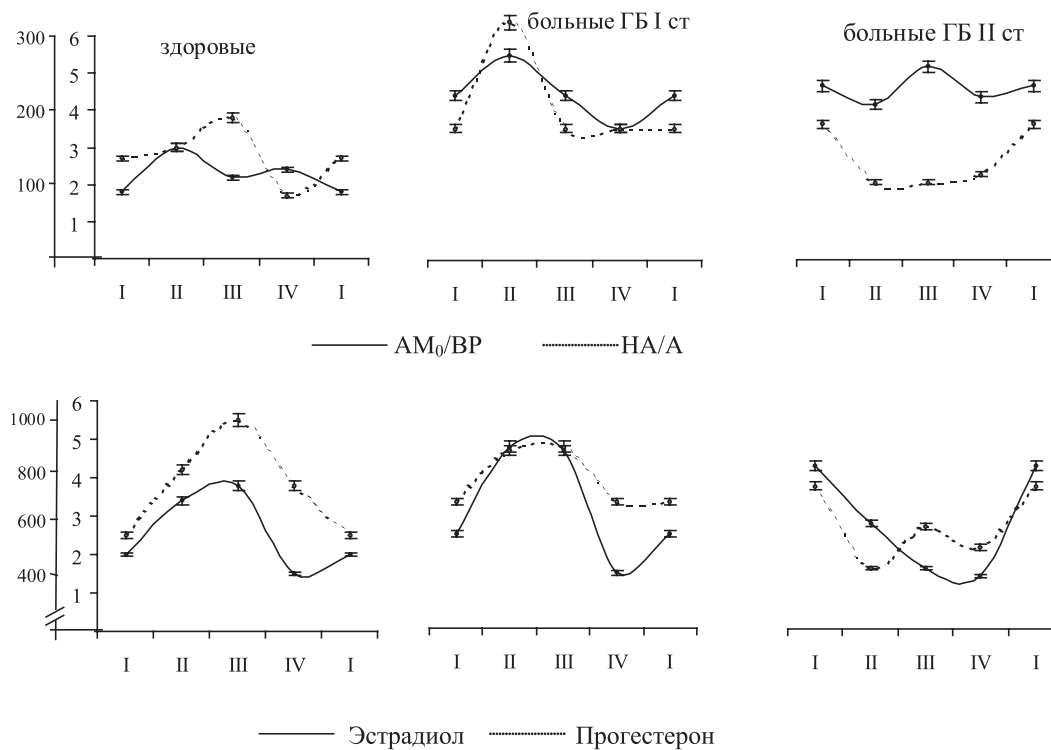


Рис. 3. Динамика показателей вегетативной регуляции и уровня половых гормонов на протяжении менструального цикла.

женщин в самый напряженный период вегетативной регуляции – фазе овуляции. Такое состояние, оцениваемое как «предел регуляции», отражает значительную активацию надсегментарного симпатического уровня регуляции. Создается ситуация, когда не может реализоваться пусковой механизм преовуляторного увеличения концентрации норадреналина, необходимого для повышенной секреции лютеинизирующего гормона и осуществления овуляции.

Уровень половых гормонов меняется у здоровых женщин в течение менструального цикла по определенной закономерности. Содержание эстрадиола и прогестерона значительно возрастает в фазах овуляции (овуляторный пик) и секреции (лютеиновый пик), и снижается в фазах пролиферации и менструальной. Общим для больных АГ обеих степеней было более высокое, чем у здоровых, содержание гормонов в фазе пролиферации, и низкое – в первые дни месячных. Отличает стадии сохранения цикличности изменений содержания гормонов при I степени АГ и значительное ее нарушение у больных АГ II степени. В этом периоде развития АГ исчезает «лютеиновый пик» гормонов, а «овуляторный пик» смещается на более ранние сроки (с 14–16 дня на 8–10).

У здоровых и больных АГ женщин между содержанием эстрадиола в плазме крови и показателями вегетативной регуляции (НА/А) корреляционная зависимость в I и II фазах была положительной (0,65 и 0,74), в III – отрицательной (– 0,43). Неоднозначная корреляционная связь обнаружена в IV фазе, где у здоро-

вых лиц она была отрицательной (– 0,40), а у больных – положительной (0,62).

Результаты проведенного исследования показали, что функционирование вегетативной и гормональной систем регуляции в течение менструального цикла тесно сопряжено между собой. У здоровых женщин в фазах пролиферации и овуляции их взаимосвязь определяется, видимо, регулирующим влиянием гипоталамуса и направлена на осуществление овуляции, в фазе же секреции и менструальной фазе устанавливается их прямое взаимодействие. Больных АГ женщин отличает от здоровых появление опосредованной через гипоталамус нейрогормональной связи, начиная уже с первых дней нового цикла.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение вегетативной регуляции у больных АГ является более ранним. По мере прогрессирования заболевания к изменениям вегетативной регуляции присоединяются нарушения гормональной регуляции.

Таким образом, для больных АГ женщин репродуктивного возраста характерно развитие *десинхронизации на протяжении менструального цикла*.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования позволили определить уровни нарушения вегетативной регуляции и их значимость для развития АГ. И у женщин, и у мужчин, больных АГ, установлено повышение активности СНС, значительное преобладание

центральных эрготропных (симпатических) влияний, развитие десинхроноза между возрастными изменениями тонуса СНС и плотностью адренорецепторов.

2. Десинхроноз проявляется также нарушением функционирования ВНС на протяжении суток, а у женщин — и менструального цикла, что приводит к смещению максимума симпатической активности с дневных на поздние вечерние и ночные часы, с фазы овуляции на фазу секреции.

3. Помимо общих для обоего пола изменений вегетативной регуляции установлены и типичные только для женщин регуляторные нарушения. Так, у женщин репродуктивного возраста, больных АГ, нарушается биоритм секреции эстрадиола и прогестерона в течение менструального цикла. При этом регуляторные нарушения захватывают первоначально изменения биоритма активности вегетативной нервной системы, к которым, по мере прогрессирования заболевания, присоединяются нарушения цикличности секреции половых гормонов.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Черейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии 2001; 24: 65-82.
2. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В. и др. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией женщин. В.Новгород: 2005.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М: Известия; 1997.
4. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М: Медицина; 1950.
5. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М: Медицина; 1965.
6. Судаков К.В. Церебральные механизмы патогенеза артериальной гипертонии // Кардиология 1976; 5: 12-17.
7. Сухенко И.А. Антигипертензивная терапия у больных артери-

4. Выявленные нарушения указывают на развитие и у мужчин, и у женщин, больных АГ, возрастного и циркадного десинхронозов со стороны над-сегментарного, сегментарного и медиаторного уровней вегетативной регуляции. У женщин дополнительно развивается десинхроноз вегетативной и гормональной регуляции на протяжении менструального цикла. Развивающимся десинхронозом можно объяснить выявляемые у больных неадекватные реакции сердечно-сосудистой системы даже на обычные внешние и внутренние раздражители.

Заключение

Дальнейшая разработка данной проблемы позволит, на наш взгляд, проводить дифференцированную медикаментозную коррекцию, прерывать цепочку прогрессирующих регуляторных нарушений, способствовать восстановлению структуры суточного и менструального ритмов вегетативной активности, повышать эффективность и безопасность терапии.

- альной гипертензией с различным психоэмоциональным фоном. Автореф. дисс. ... к.м.н. В. Новгород. 2005.
8. Тапберген Т.С., Вебер В.Р. Метод определения рецепторов к норадреналину на лимфоцитах человека. АС 475124/14 РК. 1993.
9. Шхвацабая И.К., Юренев А.П. Гипертоническое сердце// Кардиология. 1988; 12: 12—15.
10. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure// Hypertension 1997; 29: 22-29.
11. Mancia G., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage//Hypertension 2000; 36: 894-900.
12. Robinson T.G., Dawson S.N., Ahmed U. et al. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following feute stroke// J. Hypertens. 2001; 19: 2127-2134.

Abstract

In patients with arterial hypertension, changes in absolute parameters of autonomous (and hormone, in women) activity were accompanied by development of age and biorhythm-related (circadian, menstrual cycles) desynchronosis between sympathetic nervous system, adrenoreceptor density, and sex hormone levels.

Keywords: Arterial hypertension, desynchronosis, circadian rhythm, menstrual cycle.

Поступила 26/12-2006