

рапия сопровождалась достоверным ростом суточного индекса АД, который к концу периода наблюдения достиг 9,56% ($\Delta 2,82$). Изменение характера суточного профиля АД на фоне антигипертензивной терапии привело к увеличению числа лиц с нормальным суточным ритмом (dippers) с 39,1 до 65,4%. Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин с АГ и СД 2-го типа рилменидин эффективно улучшает большинство показателей суточного профиля АД.

В 4-ю группу вошли 39 пациентов (28 женщин и 11 мужчин), получавших селективный β -блокатор (небиволол). Через 12 недель у всех больных отмечался выраженный гипотензивный эффект. У 84,6% пациентов снижение АД достигнуто на фоне приема 5 мг небиволола в сутки однократно, у остальных эффективной оказалась доза 2,5 мг/сут. По данным суточного мониторинга на фоне проведенного лечения среднесуточное систолическое АД снизилось на 18,3 мм рт. ст. (с $152,9 \pm 1,78$ до $134,6 \pm 1,54$ мм рт. ст.). Среднее 24-часовое диастолическое АД достигло показателя $78,6 \pm 1,3$ мм рт. ст. при исходном значении $86,1 \pm 1,6$ мм рт. ст. Кроме того, уменьшились нагрузочные индексы АД. Невиволол оказывал благоприятное воздействие на суточный ритм АД. Увеличилось число пациентов (с 23 до 64%) с достаточной степенью снижения АД в ночные часы.

Независимо от используемого препарата негативной динамики показателей углеводного обмена зафиксировано не было.

Таким образом, рамиприл, телмисартан, рилменидин и небиволол оказывают многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД у пациентов с СД 2-го типа: оптимальное снижение АД в течение суток, уменьшение нагрузочных индексов, нормализация нарушенной двухфазности суточного ритма АД. В течение всего периода наблюдения сохранялся стабильный уровень гликемии.

Кроме того, данные препараты имели хорошую переносимость и удобный режим приема. Полученные данные доказывают эффективность и безопасность использования рамиприла, рилменидина, телмисартана и небиволола у пациентов с СД 2-го типа и АГ.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 344 с.
2. Демидова Т.Ю., Косых С.А. Роль и место блокаторов ангиотензиновых рецепторов в коррекции компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа // РМЖ. 2005. Т. 13, № 6. С. 334–338.
3. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2 типа: оптимальное лечение // РМЖ. 2005. Т. 13, № 19. С. 1238–1240.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М., 1999. 234 с.
5. Смирнова Е.Н. Влияние антигипертензивной терапии на прогноз сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (с позиции доказательной медицины) // Сахарный диабет. 2002. № 3. С. 14–18.

Поступила в редакцию 05.12.2007.

PROBABILITY OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

M.V. Bobyleva¹, O.V. Gaidarova², L.A. Shapkina², A.M. Morozova², O.V. Borushnova¹, E.V. Eliseeva²

¹ Primorsky Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russkaya Street Vladivostok 690105 Russia), ² Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)
Summary — The authors have examined 96 patients suffered from type 2 diabetes, arterial hypertension and visceral adiposity and administered antihypertensive treatment with Ramipril, Telmisartan, Rilmenidine and Nebivolol, performing 24-hour monitoring of the arterial blood pressure. The findings statistically reliably proved efficiency and safety of these medications used to treat arterial hypertension associated with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, arterial hypertension, antihypertensive medications.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 1, p. 16–18.

УДК 616.839-02:616.12-008.331.1-06]-092.9

И.Б. Королев¹, В.Н. Котельников¹, О.И. Кириллов², М.В. Антонюк³

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690050, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Научно-исследовательский институт биологии моря ДВО РАН (690000, Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159),

³ Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии СО РАМН — НИИ климатологии и восстановительного лечения СО РАМН (690105, Владивосток, ул. Русская, 73)

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

Ключевые слова: эксперимент, вегетативная регуляция сердца.

На оригинальной модели экспериментальной артериальной гипертензии у 30 крыс линии Вистар установлено, что вегетативная регуляция ритма сердца взаимосвязана с уровнем артериального давления. Стойкое повышение артериального давления и манифестирующая гипертензия у крыс оказались сопряжены с формированием вегетативной дис-

функции. Характерной особенностью патологического состояния вегетативной нервной системы является усиление адренергической активности. Одновременно выявлено существенное повышение индекса напряжения и чрезмерная централизация управления хронотропной функцией сердца.

В настоящее время изучение вариабельности ритма сердца как способа мониторинга функционального состояния вегетативной нервной системы при

Королев Игорь Борисович — начальник учебной части кафедры военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защиты ВГМУ; 8 (4232) 45-17-83, e-mail: fvkorolev@yandex.ru.

большинстве заболеваний внутренних органов привлекает все большее внимание исследователей [1, 3]. Ряд авторов подтвердил существование вегетативной дисфункции и продемонстрировал ее независимую роль в формировании неблагоприятного течения артериальной гипертензии [2, 5]. Однако экспериментальные наукоёмкие работы в данной области практически отсутствуют. Опыты на животных позволяют моделировать уникальные условия для результативного анализа большинства фундаментальных составляющих циркуляторного гомеостаза, и прежде всего вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы [7, 8].

Основной целью данной работы явилось комплексное изучение состояния вегетативной регуляции сердца крысы при экспериментальной артериальной гипертензии.

Материал и методы. В опыт взято 40 крыс-самцов линии Вистар массой 200–300 г. У 30 крыс по оригинальной авторской методике моделировали артериальную гипертензию путем замены питьевой воды на 1 % раствор хлорида натрия и назначением полусинтетического рациона, насыщенного электролитами [4]. 10 животных служили контролем.

Артериальное давление измеряли в хвостовой артерии с помощью анализатора ML U/4C 501 (MedLab, КНР). Для регистрации электрокардиограммы использовали электрокардиограф «Поли-Спектр-8/В» (НейроСофт, Россия), запись осуществляли под поверхностным эфирным наркозом в фазе релаксации в течение одной минуты. По окончании исследования все животные с артериальной гипертензией были выведены из опыта, как требуют «Правила проведения работы с использованием экспериментальных животных».

Обработку вариационных рядов кардиоинтервалов проводили с использованием программного модуля «Поли-Спектр-Анализ/В» (НейроСофт, Россия). Индикаторами состояния вегетативной регуляции синусового узла служили мода (гуморальный канал регуляции), амплитуда моды (уровень симпатической активности), вариационный размах и вегетативный показатель ритма (уровень парасимпатической активности), а также индекс вегетативного равновесия, отражающий соотношение между симпатическими и парасимпатическими влияниями. Кроме того, оценивали показатель адекватности процессов регуляции, характеризующий соответствие активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и ведущего уровня функционирования синусового узла, а также индекс напряжения — критерий степени централизации управления.

Статистическую обработку данных выполняли методами вариационной статистики с анализом различий по критерию Стьюдента.

Результаты исследования. Развитие артериальной гипертензии в экспериментальной группе прояви-

Таблица

Показатели вариационной пульсометрии у крыс при нормотензии и артериальной гипертензии ($M \pm m$)

Показатель ¹	Контроль	Опыт
ЧСС, в мин	440,0 $\pm$ 5,9	454,0 $\pm$ 6,9
Мо, с	0,140 $\pm$ 0,012	0,130 $\pm$ 0,013
АМо, %	96,0 $\pm$ 1,0	96,0 $\pm$ 1,1
ВР, с	0,150 $\pm$ 0,031	0,050 $\pm$ 0,012 ²
ИВР	2141 $\pm$ 149	2699 $\pm$ 162 ²
ПАПР	686,0 $\pm$ 13,1	744,0 $\pm$ 14,4 ²
ВПР	156,0 $\pm$ 9,3	210,0 $\pm$ 12,6 ²
ИН	7692 $\pm$ 461	10342 $\pm$ 620 ²

¹ ЧСС — число сердечных сокращений, Мо — мода, АМо — амплитуда моды, ВР — вариационный размах, ИВР — индекс вегетативного равновесия (АМо/ВР), ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции (АМо/Мо), ВПР — вегетативный показатель ритма (1/Мо $\times$ ВР), ИН — индекс напряжения (АМо/2Мо $\times$ ВР).

² Разница с контролем статистически значима.

лось стойким повышением артериального давления, которое достигало 156,2 $\pm$ 9,6/94,6 $\pm$ 5,2 мм рт. ст. (контроль — 110,5 $\pm$ 8,3/75,3 $\pm$ 3,6 мм рт. ст.).

Исследование variability ритма сердца выявило наличие значительных отличий его вегетативной регуляции у гипертензионных крыс по сравнению со здоровыми животными (табл.). На фоне тенденции к увеличению числа сердечных сокращений и уменьшению моды статистически достоверно уменьшался вариационный размах. Недостаточная величина вариационного размаха свидетельствовала об ослаблении вагусных влияний и повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Одновременно наблюдался статистически значимый рост индекса вегетативной регуляции, что говорило о сдвиге вегетативного баланса в сторону симпатикотонии.

Иницированное артериальной гипертензией повышение функции адренергического аппарата сопровождалось незначительным, но статистически достоверным приростом показателя активности процессов регуляции (на 8,5 %) и существенным повышением вегетативного показателя ритма (на 34,6 %). Это свидетельствовало о мобилизации центрального контура управления синусовым узлом и ограничении активности автономного контура регуляции. В то же время в группе крыс с артериальной гипертензией выявлено увеличение индекса напряжения на 34,5 %.

Обсуждение полученных данных. Регуляция висцеральных функций организма страдает при целом ряде заболеваний внутренних органов, при этом анализ variability сердечного ритма является одним из простых неинвазивных способов оценки вегетативной регуляции организма. Например, уменьшение variability кардиоинтервалов служит важным

прогностическим критерием у больных, перенесших инфаркт миокарда [1, 10]. Подобные изменения могут быть предвестником внезапной смерти от сердечных аритмий [6, 8]. Если данный факт, подтвержденный множеством клинических исследований, не вызывает сомнений, то механизмы, лежащие в основе этих патологических процессов в эксперименте, практически не изучены. Очевидно, что уменьшение флуктуаций сердечного ритма может возникать в результате редукции модулирующих влияний вегетативной нервной системы вследствие функционального или даже структурного нарушения системы регуляции сердечного ритма [7, 9].

Таким образом, получены убедительные данные, подтверждающие, что вегетативный гомеостаз взаимосвязан с уровнем артериального давления. Установлено, что развитие артериальной гипертензии у крыс сопряжено с усилением адренергической активности вегетативной нервной системы, ассоциирующимся с так называемым ригидным ритмом сердца (уменьшение величины моды и вариабельности кардиоинтервалов).

Существует ряд гипотез, объясняющих возникновение данного феномена [1, 2, 5]. Первая состоит в том, что патологическая перестройка ритма обусловлена усилением симпатических влияний на сердце, что согласуется с результатами нашего исследования. Одновременно предполагается, что в условиях патологии может наблюдаться защитная реакция в виде нервной изоляции органа [7]. Следовательно, явление ригидности сердечного ритма можно объяснить авторитмическим режимом функционирования и предположить, что единственный путь сердечной регуляции в этот период — гуморально-метаболический [1].

Выявленное в данной работе существенное повышение при артериальной гипертензии индекса напряжения подтверждает несостоятельность нейрогуморальной авторегуляции кровообращения и усиление централизации управления работой сердца у животных с артериальной гипертензией [5]. Чрезмерная централизация управления хронотропной функцией лишает систему подвижности, ухудшает ее адаптационно-приспособительные возможности, ведет к патологическим отклонениям [2].

Полученные данные подтверждают, что согласование регуляторных процессов автономного контура вегетативной регуляции сердца при артериальной гипертензии встречает известные затруднения не только при эссенциальной гипертензии, но и экспериментальном моделировании данного заболевания. Вегетативная дисфункция мобилизует эрготропный уровень вегетативной нервной системы, контролирующей подкорковые центры, что приводит к блокированию автономного контура управления.

Работа выполнена при поддержке грантов ДВО РАН 05-II-СМ-05-003 и ДВО РАН 05-II-СМ-05-004 РАМН по разделу 0111 «Фундаментальные исследования» целевой статьи 060 «Поддержка государственных научных академий и их отделений, осуществляющих фундаментальные исследования», вид расходов 327 «Обеспечение деятельности подведомственных учреждений»; РАН 16-II 91-35.

Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: Медицина, 1998. 560 с.
3. Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Суточные ритмы артериального давления при артериальной гипертензии: патофизиологические и хронотерапевтические аспекты. Владивосток: Дальнаука, 2002. 203 с.
4. Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Котельников В.Н. и др. Способ моделирования кардиоваскулярной артериальной гипертензии у крыс: пат. 2327228 Российской Федерации: МПК7 А 61 В 5/087 / Патентообладатель ВФ ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН — НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения // Бюл. 2008. № 40. С. 31.
5. Рябькина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Оверлей, 2001. 200 с.
6. Снежицкий В.А., Пелеса Е.С., Шпак Н.В., Снежицкая Е.А. Оценка циркадного ритма частоты сердечных сокращений при пароксизмальной фибрилляции предсердий // Клиническая медицина. 2008. № 8. С. 29–32.
7. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М.: Наука, 1992. 540 с.
8. Bilchick K.C., Berger R.D. Heart rate variability // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2006. Vol. 17, No 6. P. 691–694.
9. Brown J.H., Taylor P. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. NY., 2001. 451 p.
10. Palatini P., Longo D., Zaetta V., Perkovic D. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity // J. Hypertens. 2006. Vol. 24, No 7. P. 1375–1381.

Поступила в редакцию 12.02.2009.

VEGETATIVE DYSFUNCTION IN CASE OF EXPERIMENTAL ARTERIAL HYPERTENSION IN RATS

I.B. Korolev¹, V.N. Kotelnikov¹, O.I. Kirillov², M.V. Antonyuk³

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia), ² FEB RAS Research Institute of Marine Biology (159 100 Anniv. of Vladivostok Av. Vladivostok 690000 Russia), ³ Vladivostok Branch of the Far Eastern Research Centre of Physiology and Pathology, Siberian Branch of RAMS, Research Institute of Climatology and Medical Rehabilitation, SB RAMS (73 Russkaya Street Vladivostok 690105 Russia)

Summary — Application of Vistar original model of experimental arterial hypertension in 30 rats allowed to detect that vegetative regulation of the heart rhythm correlated with the level of arterial blood pressure. Stable increase of arterial blood pressure and symptomatic hypertension in rats brought about formation of vegetative dysfunction. This pathologic process in the vegetative nervous system was characterized by increasing adrenergic activity. Besides, this was indicative of a considerable increase in the tension index and excessive centralization of control of chronotropic heart function.

Key words: experiment, vegetative heart regulation.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 1, p. 18–20.