

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I-II СТЕПЕНИ

Т.Г. Лакотко; В.И. Шишко, к.м.н.; В.Н. Снитко, к.м.н.;

В.В. Зинчук, д.м.н., профессор; И.Э. Гуляй, к.б.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

У 96 больных с артериальной гипертензией I-II степени изучались показатели вегетативного тонуса, кислородтранспортной функции крови, содержание продуктов перекисного окисления липидов плазмы крови и их роль в развитии данной патологии. Выявлена взаимосвязь показателей газотранспортной функции крови и состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности со степенью артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вегетативная нервная система, симпатическая и парасимпатическая нервная система, кислородтранспортная функция крови, перекисное окисление липидов.

96 patients with stage I and II hypertension have been assessed, vegetative tone indices, oxygen-transport function of blood and the content of lipid peroxidation products in blood plasma as well as their role in the development of the given pathology having been evaluated. Correlation of gas-transport blood function and the state of vegetative regulation of cardiac activity with the severity of arterial hypertension has been found.

Key words: arterial hypertension, vegetative nervous system, sympathetic and parasympathetic nervous system, oxygen-transport blood function, lipid peroxidation.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место среди причин смертности, инвалидности, снижения профессионального долголетия человека. В ряду хронической патологии системы кровообращения артериальной гипертензии (АГ) принадлежит одна из ведущих ролей. По литературным данным, повышенный уровень артериального давления определяется у 30% взрослого населения развитых стран мира, у 12-15% – наблюдается стойкая АГ, а в последние годы отмечается тенденция к омоложению данной патологии. АГ является частой причиной развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта, в том числе и у лиц трудоспособного возраста [1].

Патогенетические механизмы возникновения и последующего развития АГ являются предметом пристального внимания исследователей.

В настоящее время хорошо известна роль вегетативной нервной системы (ВНС) в моделировании сердечно-сосудистой деятельности и ее дисфункции в развитии патогенетических механизмов АГ. Большинство исследователей рассматривают гиперсимпатикотонию как один из пусковых механизмов повышения артериального давления (АД) и важнейшее звено в развитии АГ [8, 9].

В последние годы появились данные о влиянии кислородных свободных радикалов на нарушение регуляции сосудистого тонуса. Среди патогенетических звеньев АГ важное значение имеет теория детерминированного системного дефекта структуры и функции клеточных мембран у данной категории пациентов [6]. Общеизвестно, что системная АГ вызывает в сосудистой стенке ряд адаптационных и структурных изменений, которые могут predispose к более раннему и ускоренному развитию атеросклероза и в последующем ишемической болезни сердца (ИБС). По мнению многих исследователей [5], патогенетически связывающим звеном между АГ и атеросклерозом, наряду с дисфункцией эндотелия, аккумуляцией и модификацией холестерина может быть нарушение в соотношении компонентов прооксидантно-антиоксидантной системы с активацией ПОЛ.

Во многих исследованиях доказано, что интенсификация процессов ПОЛ влияет на структуру и барьерные

свойства клеточных мембран, ответственных за транспорт Ca^{2+} , вызывая нарушение их нормального функционирования. В результате развивающихся мембранных дефектов нарушается внутриклеточное распределение кальция в гладкомышечных клетках сосудов, что ведет к избыточному накоплению свободного кальция в цитоплазме гладких мышц артериол. Повышение чувствительности гладких мышц сосудов к катехоламинам приводит к усилению эффекта активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Поскольку ПОЛ теснейшим образом связано с мембранами клеток, то, возможно, генетически детерминированные мембранные дефекты при АГ отражаются на состоянии ПОЛ и антиоксидантной защите в процессе возникновения и прогрессирования болезни. В возникновении подобного рода повреждений существенную роль играют не только первичные, но и вторичные продукты свободнорадикального окисления, прежде всего соединения альдегидной природы – малоновый диальдегид (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) [6]. Модифицирующий эффект вторичных продуктов ПОЛ реализуется вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления, что способствует прогрессированию АГ.

Исследователями было отмечено, что дисбаланс в системе транспорта кислорода и водно-электролитного равновесия в сторону метаболического ацидоза также вносит немалый вклад в развитие АГ. В норме увеличение поступления кислорода к миокарду и тканям в основном достигается за счет вазодилатации. При поражении артерий атеросклерозом либо спазме определенной роль в компенсации недостатка кислорода играет содержание его в артериальной крови ($p_a\text{O}_2$) и сроедство гемоглобина к кислороду [3]. Содержание же кислорода в венозной крови ($p_v\text{O}_2$) в большинстве случаев тесно коррелирует с состоянием механизмов транспорта кислорода и тяжестью состояния больного. По мнению большинства исследователей, $p_v\text{O}_2$ являясь интегральным показателем уровня функционирования системы транспорта кислорода, обладает высокой информативностью [2].

Учитывая указанные данные, очевидно, что на сегодняшний день определение нарушений показателей кислородтранспортной функции крови (КТФ) и ПОЛ у па-

циентов с АГ является немаловажным для дальнейшего дифференцированного назначения фармакологических средств и немедикаментозных методов лечения с учетом их влияния на эти показатели.

Цель исследования: определить влияние степени гипертонии на показатели КТФ крови, ПОЛ и состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов с АГ I-II степени.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе терапевтического отделения УЗ «ГКБ № 2» г. Гродно. Были обследованы 96 пациентов с АГ I-II степени и 12 практически здоровых добровольцев трудоспособного возраста (от 28 до 55 лет, средний возраст – 43 ± 9 лет), из них женщин – 30 (30%), мужчин – 70 (70%). Обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я группа – с АГ I степени (n=50), 2-я группа – с АГ II степени (n=46), 3-я группа – 12 практически здоровых добровольцев.

Диагноз АГ выставлялся согласно рекомендациям Белорусского Научного Общества Кардиологов (БНОК), 2006 г. и рекомендациям Европейского Общества по Артериальной Гипертонии / Европейского Общества Кардиологов (ESH/ESC), 2007 г. Всем пациентам проводили общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования согласно протоколам диагностики и лечения АГ МЗ РБ. Верификация степени АГ производилась с учетом данных офисного АД и результатов суточного мониторинга артериального давления. ХМ АД выполнялось в день поступления в стационар с использованием программно-технического комплекса WatchBPO3 фирмы Microlife (Швейцария) по стандартной методике с оценкой следующих показателей: средняя величина систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД за сутки, днем и ночью, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время, индекс времени САД и ДАД (время, в течение которого величины АД превышают пороговый уровень) – в процентах к дневному и ночному времени, суточный индекс САД и ДАД (отражающий суточный ритм АД) и скорость утреннего подъема САД и ДАД.

Оценка состояния вегетативного тонуса производилась на основании результатов спектрального и временного анализа вариабельности сердечного ритма на аппаратно-программном комплексе «Полиспектр». Анализ ВСП производился в утренние часы натощак без предварительного приема медикаментов. Осуществлялась пятиминутная запись кардиоритмограммы с последующей оценкой показателей ВСП: HF – спектр высокой частоты ВСП; LF – спектр низкой частоты ВСП; VLF – спектр очень низкой частоты ВСП; LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия; NN50 – количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи; SDNN – стандартное отклонение NN интервалов, pNN50(%) – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 миллисекунд; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (нормальных интервалов RR); R-R min – минимальный интервал R-R записи ЭКГ

(анализ ВСП); R-R max – максимальный интервал R-R записи ЭКГ (анализ ВСП); RRNN – средний интервал R-R записи ЭКГ [4].

Определение газотранспортной функции крови выполнялось при температуре 37°C на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Instrumentation Laboratory) в ЦНИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». Объем крови, требуемый для проведения анализа, составил 0,27 мл. Забор крови производили в утренние часы, натощак, из локтевой вены безжгутовым методом. Определялись следующие показатели КТФ крови: напряжение кислорода в венозной крови (p_{VO_2}), степень оксигенации (SO_2), содержание кислорода (C_{VO_2}), кислородная емкость (KE), количество гемоглобина (Hb), метгемоглобина (MetHb), окси- (HbO_2) и карбоксигемоглобина (COHbO_2), а также показатели кислотно-основного состояния: напряжение углекислого газа в венозной крови ($p\text{CO}_2$), концентрация водородных ионов (pH), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидробикарбонат (HCO_3^-) и общая углекислота плазмы крови (TCO_2). Величины $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$ выражали в мм рт. ст., тогда как SO_2 , MetHb – %, C_{VO_2} – мл O_2 в 1 литре крови, Hb – г/л; значения SBC, SBE, ABE, TCO_2 и HCO_3^- были представлены в ммоль/л, pH – ед. Сродство гемоглобина к кислороду определяли по показателю $p50$ ($p\text{O}_2$ крови при 50% насыщении ее кислородом) методом «смешивания» равных объемов оксигенированной и деоксигенированной крови для получения крови 50% степени насыщения при температуре 37°C , pH 7,4, $p\text{CO}_2$ 40 мм рт. ст. ($p50_{\text{станд}}$), а затем рассчитывали $p50$ при реальных условиях этих показателей ($p50_{\text{реал}}$) по формуле J.W. Severinghaus.

Показатели ПОЛ исследовались в плазме крови, которую получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин. и отбирали методом аспирации. Активность свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию первичных продуктов ПОЛ – ДК и промежуточных продуктов ПОЛ – МДА в плазме крови и в эритроцитарной массе. Состояние факторов антиоксидантной защиты исследовали в плазме по уровню содержания витамина E и эритроцитарной массе – по каталазе.

Обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Применялись непараметрические методы статистики: для анализа количественных данных – U-критерий Манна-Уитни, для сравнения нескольких групп – критерий Н Крускала-Уоллиса.

Результаты и обсуждение

Показатели временного и спектрального анализа ВСП в группах распределились следующим образом (таблица 1-2).

Таблица 1 – Спектральные показатели ВСП в исследуемых группах

Показатели	Группы			P		
	1-я группа (n=50) Медиана (25%; 75%)	2-я группа (n=46) Медиана (25%; 75%)	3-я группа (n=12) Медиана (25%; 75%)	1 – 3	2 – 3	1 – 2
CV	4,655 (3,74; 6,33)	3,79 (3,12; 5,09)	6,015 (5,13; 8,48)	NS	0,0015	0,0044
TP, $\text{мс}^2/\text{Гц}$	1572,5(984; 2851)	1155 (712; 2014)	2693 (1767;4278)	NS	0,0022	0,012
VLF, $\text{мс}^2/\text{Гц}$	874,5 (498; 1321)	724 (389; 980,5)	818 (629; 1203)	NS	NS	NS
LF, $\text{мс}^2/\text{Гц}$	465,5 (363; 984)	251,5 (174; 630)	712 (450; 1914)	NS	0,0022	0,0008
HF, $\text{мс}^2/\text{Гц}$	310 (164; 584)	139 (68,5; 289,5)	720 (423; 1461)	0,0045	0,0001	0,0038
LF/HF	1,75 (1,22; 2,6)	1,85 (1,2; 4,75)	0,826 (0,565;2,17)	0,013	0,0043	NS
%VLF	47 (37; 55)	57,5 (43,5; 67,85)	34,45 (27; 40,5)	0,0008	0,0001	0,0063
%LF	32 (24; 42)	28 (21,2; 36)	28,15 (25; 47,15)	NS	NS	NS
%HF	19,5 (11; 25)	13,5 (8; 26,2)	36,55 (24,5; 48,25)	0,0007	0,0001	NS

Как видно из приведенных данных (таблица 1), у пациентов 1-й группы в структуре спектра вариабельности сердечного ритма по сравнению с 3-й группой достоверно ниже мощность спектра парасимпатической нервной системы (HF-компонент ($p < 0,05$)) и выше индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF ($p < 0,05$)). В процентном же соотношении у пациентов 1-й группы в сравнении с 3-й больше вклад нейро-гуморальной регуляции (%VLF ($p < 0,005$)) и меньше парасимпатической нервной системы на модуляцию сердечного ритма (%HF ($p < 0,001$)). При сравнении 2-й группы с 3-й были обнаружены достоверно более низкие значения общей мощности спектра (TP), мощности спектра симпатической (LF) и парасимпатической (HF) нервной системы ($p < 0,005$), ниже показатели индекса вариабельности (CV) и выше индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) ($p < 0,005$). В процентном распределении в группах пациентов 2-й в сравнении с 3-й отмечено большее влияние гуморально-метаболических (%VLF) факторов и меньшее – парасимпатической (%HF) нервной системы ($p < 0,001$). У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й были получены более высокие значения общей мощности спектра (TP ($p < 0,05$)) и соответственно ее симпатической (LF) и парасимпатической (HF) составляющей ($p < 0,005$), выше значения индекса вариабельности (CV ($p < 0,005$)) и меньший процентный вклад нейро-гуморальных влияний (%VLF) на модуляцию сердечного ритма ($p < 0,01$).

Данные временного анализа, представленные в таблице 2, демонстрируют более низкие значения показателей SDNN, RMSSD, pNN50% (характеризующие общую ВСР и ее парасимпатическую составляющую) в 1-й и 2-й группе по сравнению с 3-й группой. При сравнении 2-й группы с 3-й обнаружены достоверно меньше RRmax ($p < 0,01$), аналогичные более низкие данные по этому показателю были получены при сравнении 2-й группы с 1-й ($p < 0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют о наличии вегетативной дисфункции у больных с АГ I-II степени. При этом у пациентов с АГ I-II степени по результатам спектрального анализа ВСР наблюдается снижение вариабельности ритма сердца. В структуре ритма у данной категории пациентов преобладают нейро-метаболические и симпатические влияния ВНС, на фоне снижения парасимпатических. По мере увеличения степени АГ увеличивается вклад гуморально-метаболических влияний на показатели ВСР.

Результаты КТФ крови у пациентов с АГ I – II степени и у здоровых добровольцев представлены в таблице 3.

Из приведенных данных видно, существенных различий по показателям КТФ между 1-й и 3-й группами най-

Таблица 2 – Временные показатели ВСР в исследуемых группах

Показатели	Группы			P		
	1-я группа (n=50) Медиана (25%; 75%)	2-я группа (n=46) Медиана (25%; 75%)	3-я группа (n=12) Медиана (25%; 75%)	1 – 3	2 – 3	1 – 2
RRmin, мс	723 (666; 822)	742 (665; 794,5)	715,5 (642; 815)	NS	NS	NS
RRmax, мс	1034 (921; 1159)	974 (847,5; 1050,5)	1060 (983; 1188)	NS	0,0075	0,019
RRNN, мс	884 (792; 965)	846 (748,5; 928,5)	923 (813; 1075)	NS	NS	NS
SDNN, мс	40 (32; 55)	34,5 (26,5; 45,5)	55 (46,5; 103)	0,024	0,0004	0,011
RMSSD, мс	27 (20; 41)	19,5 (14; 30,5)	51,5 (35,5; 84)	0,0016	0,0001	0,0054
pNN50%	3,65 (0,97; 17,3)	0,89 (0,12; 6,47)	37,85 (12,4; 55,3)	0,0002	0,0001	0,0088

Таблица 3 – Показатели КТФ в исследуемых группах

Показатели	Группы			p		
	1-я группа (n=50) Медиана (25%; 75%)	2-я группа (n=46) Медиана (25%; 75%)	3-я группа (n=12) Медиана (25%; 75%)	1–3	2–3	1–2
p50 реал (мм рт.ст.)	28,9 (27,4; 30,9)	26,55 (24,8; 28,35)	28,95 (28,45; 29,65)	NS	NS	0,003
p50 станд (мм рт.ст.)	27 (26,2; 28,7)	26,2 (24,65; 26,85)	27,75 (27,05; 27,85)	NS	NS	0,037
Hb (г/л)	146 (130; 153)	136 (120,5; 154)	142 (139; 148)	NS	NS	NS
C _v O ₂ (Об %)	13,1 (11; 16,1)	13,3 (11,4; 15,65)	11,35 (9,45; 15,45)	NS	NS	NS
KE (Об%)	20,1 (18,5; 21,2)	19,4 (15,9; 21,6)	19,55 (18,3; 20,5)	NS	NS	NS
SO ₂ (%)	68,9 (58,3; 79)	74,25 (63,9; 79,55)	63,1 (51,5; 76,65)	NS	0,034	NS
HbO ₂ (%)	68,8 (54,4; 77,6)	73,5 (63,2; 78,55)	62,7 (51,1; 75,95)	NS	0,043	NS
MetHbO ₂ (%)	1,1 (0,8; 1,3)	1,1 (0,9; 1,4)	0,95 (0,5; 1,1)	NS	NS	NS
COHbO ₂ (%)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	NS	NS	NS
p _v O ₂ (мм рт.ст.)	38,5 (32; 46)	39,5 (34,5; 44)	35,5 (29,5; 41,5)	NS	NS	NS
pH (ед.)	7,356 (7,327; 7,375)	7,381 (7,331; 7,396)	7,351 (7,331; 7,397)	NS	NS	NS
p _v CO ₂ (мм рт.ст.)	51,7 (47,8; 55,6)	44,7 (40,05; 47,95)	50,6 (45,7; 56,55)	NS	NS	0,003
HCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	28,6 (27,1; 30,6)	26,3 (22,4; 28,25)	28,8 (27,65; 30,95)	NS	NS	0,012
TCO ₂ (ммоль/л)	30,1 (28,5; 32,4)	27,7 (23,6; 29,9)	30,3 (29,15; 32,75)	NS	NS	0,009
ABE (ммоль/л)	2,7 (1,1; 4,3)	0,65 (-1,8; 2,4)	2,9 (1,85; 4,5)	NS	NS	0,009
SBE (ммоль/л)	3,1 (1,3; 4,6)	0,65 (-2,65; 2,75)	3,25 (1,85; 5,1)	NS	NS	0,021
SBC (ммоль/л)	26 (25,2; 27)	24,8 (22,75; 25,8)	26,3 (25,45; 26,95)	NS	0,043	0,009

дено не было. При сравнении данных среди пациентов 2-й и 3-й группы обнаружены достоверно более высокие показатели насыщения венозной крови кислородом (SO₂) и фракции оксигемоглобина (HbO₂) ($p < 0,05$), и более низкие показатели стандартного бикарбоната (SBC) ($p < 0,05$). Анализ данных КТФ у пациентов 1-й группы по сравнению с 2-й группой позволил выявить достоверно более высокие показатели p50 стандартного и концентрации гидробикарбоната (HCO₃⁻) ($p < 0,05$), выше показатели p50 реального и напряжения углекислого газа в венозной крови (pCO₂) ($p < 0,005$), и более высокие показатели реального избытка буферных оснований (ABE), концентрации стандартного бикарбоната (SBC) и общей углекислоты плазмы крови (TCO₂) ($p < 0,01$).

Приведенные выше данные свидетельствуют наличии более высокого сродства гемоглобина к кислороду и развитии метаболического ацидоза у пациентов АГ II степени по сравнению с пациентами с АГ I степени.

Полученные данные о первичных и вторичных продуктах свободнорадикального окисления в обследуемых нами группах представлены в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что у пациентов 1-й группы по сравнению с 3-й достоверно выше показатели вторичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови ($p < 0,05$). При сравнении данных у пациентов 2-й и 3-й группы были получены достоверно более высокие ДК в эритроцитарной массе ($p < 0,05$). Анализ данных ПОЛ у пациентов 1-й группы по сравнению с 2-й группой позволил выявить достоверно более высокие показатели ДК в эритроцитарной массе ($p < 0,01$).

Вышеописанные данные свидетельствуют о влиянии активации свободнорадикального окисления в патогенез АГ, в частности вторичных продуктов ПОЛ, роль которых увеличивается пропорционально степени АГ.

Таблица 4 – Распределение показателей ПОЛ в исследуемых группах

Показатели	Группы	Группы			P		
		1-я группа (n=50) Медиана (25%; 75%)	2-я группа (n=46) Медиана (25%; 75%)	3-я группа (n=12) Медиана (25%; 75%)	1-3	2-3	1-2
Плазма	ДК Ед/мл	3,44 (1,6; 7,1)	4,1 (1,36; 7,56)	1,93 (1,25; 3,03)	0,016	NS	NS
	МДА мкмоль/л	2,14 (1,54; 3,24)	2,19 (1,69; 3,24)	1,9 (1,09; 2,37)	NS	NS	NS
	Общие нитриты мкмоль/л	12,76 (9,25; 22,98)	13,55 (9,06; 16,82)	9,86 (6,06; 15,21)	NS	NS	NS
	Вит Е	10,31 (8,33; 12,84)	9,07 (7,11; 11,91)	8,47 (7,64; 19,96)	NS	NS	NS
Эритроциты	ДК Ед/мл	9,48 (5,76; 16,2)	14,64 (10,56; 20,64)	9,12 (6,72; 11,22)	NS	0,025	0,009
	МДА мкмоль/л	18,02 (14,2; 19,99)	17,62 (15,52; 22,09)	16,96 (15,52; 19,85)	NS	NS	NS
	Каталаза	25,02 (23,22; 27,24)	23,82 (19,86; 29,16)	23,85 (21,84; 25,23)	NS	NS	NS

Выводы

На основании полученных результатов были сформулированы следующие выводы:

1. У пациентов с АГ I-II степени с увеличением степени АГ увеличивается дисбаланс регуляторных влияний, наблюдается уменьшение значений вариабельности ритма сердца, мощности спектра и парасимпатических влияний, наряду с увеличением вклада гуморально-метаболических влияний.

2. Прогрессирование АГ в группах с АГ I-II степени сопровождается изменениями в состоянии системы транспорта кислорода (увеличением сродства гемоглобина к кислороду и развитием метаболического ацидоза) и нарушениями соотношений прооксидантно-антиоксидантной системы (увеличением вторичных продуктов ПОЛ – ДК).

Литература

1. Гацура, С.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии / С.В. Гацура, В.В. Гацура. – М.: Компания Спутник+, 2005. – 144 с.

2. Зинчук В.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Зинчук, - Гродно, 2003. – 236 с.

3. Кабалова, Ж.Д. Артериальная гипертензия. 2000 / Ж.Д. Кабалова, Ю.В. Котовская. – М., 2001. – 208 с.

4. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов; Ивановская гос. мед. акад. – 2-е изд., перераб. и доп. – Иваново, 2002. – 290 с.

5. Нестеров, Ю.И. Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией / Ю.И. Нестеров, А.Т.Тепляков, // Артериальная гипертензия. – 2004. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/artgyper/article/11228/>. – Дата доступа: 14.04.2009.

6. Ярема, Н.И. Липопротеиды и перекисное окисление липидов при гипертонической болезни и проведении гипотензивной терапии / Н.И. Ярема, Б.И. Рудык // Терапевтический архив. – 1991. – № 8. – С. 144-146.

7. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients / T. Celik [et al.] // J Hypertens. – 2006. – № 24. – P. 591-596.

8. Julius, S. Sympathetic overactivity in hypertension: a moving target / S. Julius, S. Nesbitt // Am J Hypertension. – 1996. – № 9. – P. 113-120.

9. Mark, A.L. Regulation of sympathetic nerve activity in mild human hypertension / A.L. Mark // Hypertension. – 1990. – № 8. – P. 67-75.

Поступила 12.05.2011