

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
2. Весельева Н.В., Михин В.П. Профилактика нарушений ритма при лечении мексидолом больных с острым коронарным синдромом // Матер. Второй Всерос. конф. «Профилактическая кардиология». - Саратов.- 2002.- С.205-206.
3. Виноградов В.В. Стресс и патология. - Минск - Белорусская наука.- 2007.- 351с.
4. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. - Лечащий врач. - 2003.- №4.- С.70-74.
5. Горбачёв В.В., Горбачёва В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы.- Минск.: Книжный дом.-2002.- 543с.
6. Горго Ю.П. Психофізіологія (прикладні аспекти): Навч. Посібник.- К.- МАУП.- 1999. - 128с.
7. Григор'єва Г.С., Мохорт М.А., Мисливець С.О., Киричок Л.М., Конахович Н.Ф. Фармакотерапевтична ефективність нового вітамінно-мікроелементного препарату «Вітам» // Лікарська справа.- 2004.- №1.- С.75-83.
8. Кальниш В.В., Швець А.В. Удосконалення методології визначення психофізіологічних характеристик операторів // Укр. журнал з проблем медицини праці.- 2008.- №4(16).- С.49-54.
9. Коркушко О.В., Писарук А.В. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты.- Киев.- «Алкон».- 2002.- 192 с.
10. Крисс Е.Е. Волченкова И.И., Григорьева А.С. Координационные соединения металлов в медицине.- К.: Наук. думка.- 1986.-216с.
11. Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений. Нейрометаболическая терапия.- Киев.- Библиотека практикующего врача.- 2005.- 72с.
12. М.А. Мохорт, Г.С. Григор'єва, Л.М. Киричок, С.О. Мисливець «Вітам» – засіб для підвищення резистентності організму. // Спортивна медицина, №1.- 2006.- С.100-102.
13. Пархоменко Ю.М., Донченко Г.В. Вітаміни в здоров'ї людини.- Київ.- Академперіодика.- 2006.- 182с.
14. Яблчанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения технологии variability кровообращения. // Харьков.-Основа.-2000.- 112 с.
15. Akselrod S. Components of heart rate variability // Heart rate variability. - N. Y. : Armonk., 1995. - P. 146-164.
16. Heart Rate Variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. - 1996. – Vol. 93. – P. 1043-1065.
17. Sayers B. Analysis of heart rate variability // Ergonomics. – 1973. – Vol. 16, N 1. – P. 17-32.

© Апухтін К.О., Швець А.В., 2009

УДК: 616.12-008.331.1-092.612.018-085

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ НОРМОСТРЕССОВОЙ И ГИПЕРСТРЕССОВОЙ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Ибрагим Муса Маник*Харьковский национальный медицинский университет, Украина
Городская клиническая больница № 27, Харьков, Украина

В основе гемодинамики при артериальной гипертензии с нормострессовой гипертрофией левого желудочка лежат изменения, направленные на сохранение сократимости миокарда. Компенсаторные механизмы: чем выше активность прометаллопротеиназы-1 и ее ингибитора, тем ниже активность трансформирующего фактора роста β_1 , эндотелина-1, альдегид-фенилгидразона, супероксиддисмутазы, ФАС-лиганда и выше общая антиоксидантная активность. В основе гемодинамики при гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка лежит снижение сократимости миокарда и повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Гуморальная регуляция характеризуется доминированием процессов деградации соединительной ткани над апоптозом кардиомиоцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, нормостресс, гиперстресс, тканевый ростковый фактор- β_1 , про-металлопротеиназа-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, eNO-синтаза, эндотелин-1, альдегид-фенилгидразона, супероксиддисмутазы

ГЕМОДИНАМІЧНІ І ГУМОРАЛЬНІ ЧИННИКИ НОРМОСТРЕСОВОЇ ТА ГІПЕРСТРЕСОВОЇ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКУ ПРИ ПОМІРНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Ібрагім Муса Манік

Харківський національний медичний університет, Україна
Міська клінічна лікарня № 27, Харків, Україна

У основі гемодинаміки при артеріальній гіпертензії з нормострессовою гіпертрофією лівого шлуночку лежать зміни, направлені на збереження скоротності міокарду. Компенсаторні механізми: чим вище активність прометалопротеїнази-1 і її інгібітору, тим нижче активність трансформуючого чинника росту β_1 , ендотеліну-1, альдегід-фенілгідрозону, супероксиддисмутази, ФАС-ліганда і вище загальна антиоксидантна активність. У основі гемодинаміки при гіперстрессовій ГЛЖ лежить зниження скоротності міокарду і підвищення загального периферичного судинного опору. Гуморальна регуляція характеризується домінуванням процесів деградації сполучної тканини над апоптозом кардіоміоцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, нормострес, гіперстрес, тканинний ростковий чинник- β_1 , прометалопротеїназа-1, тканинний інгібітор прометалопротеїнази-1, eNO-синтаза, ендотелін-1, альдегід-фенілгідрозон, супероксиддисмутаза

HAEMODYNAMIC AND HUMORAL FACTORS OF NORMOSTRESSED AND HYPERSTRESSED LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY AT MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

Ibrahim Moosa Manik

Kharkov National Medical University, Ukraine
City clinical hospital 27, Kharkov, Ukraine

In the basis of haemodynamics at arterial hypertension with normostressed left ventricular hypertrophy, lie the changes of direction to preserving contractility of myocardium. The compensatory mechanisms include: The higher the activity of metalloproteinase-1 and its inhibitor, the lower the activity of transforming growth factor- β_1 , endothelin-1, aldehyde phenylhydrazone, Superoxiddismutase, FAS-ligand and higher the general anti-oxidant activity. In the basis of haemodynamics at arterial hypertension with hyperstressed left ventricular hypertrophy, lie the decrease of myocardium contractility and increase of common peripheral vascular resistance. Humoral regulation is characterized by dominating the process of connective tissue degradation over cardiomyocyte apoptosis.

KEY WORDS: arterial hypertension, normostress, hyperstress, transforming growth factor- β_1 , prometalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, eNO-synthase, endothelin-1, aldehyde-phenylhydrazone, superoxiddismutase

Актуальность изучения механизмов гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) при артериальной гипертензии (АГ) обусловлена тем, что она является доказанным фактором риска развития нарушений ритма, острых форм ИБС, внезапной смерти, основной возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности [1, 2, 3, 4, 5].

Вместе с тем, анатомические изменения левого желудочка при гипертонической болезни (ГБ) не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда [6, 7]. Оказалось, что во многих случаях происходит изменение геометрии левого желудочка [8]. В настоящее время используется термин «ремоделирование миокарда» как более широкое понятие, чем, собственно, ГЛЖ, возникающее у больных ГБ [9, 10].

Применение ЭхоКГ дает возможность рассчитать максимальное внутрижелудочковое напряжение (МаксВМН) [11]. Этот показатель характеризует адекватность ГЛЖ нагрузке, оказываемой на левый желудочек, повышению артериального давления (АД), и

зависит от диастолического АД (ДАД), конечно-диастолического диаметра (КДД) и толщины стенок ЛЖ в диастолу. В зависимости от значений МаксВМН выделяются нормострессовая, гиперстрессовая и низкострессовая ГЛЖ. Наличие гиперстрессовой ГЛЖ свидетельствует о недостаточном, а низкострессовой ГЛЖ – об избыточном утолщении стенок левого желудочка по отношению к имеющемуся АД [11].

В настоящее время остаются недостаточными изученными гуморальные механизмы, приводящие к формированию ГЛЖ, нарушению сократительной способности миокарда левого желудочка сердца, повышению его ригидности [8, 12].

Настоящая работа является фрагментом научно-исследовательской работы по проблеме «Факторы ремоделирования миокарда в прогнозировании эффективности терапии у больных с повышенным сосудистым риском» (№ госрегистрации 0108U007051), выполняемой на кафедре внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллерго-

логии ХНМУ

Цель работы: изучить особенности гемодинамической и гуморальной структур remodeling левого желудочка по типу нормо- и гиперстресса у больных умеренной артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 больных ГБ с умеренной АГ [13], средний возраст – (50±4) года. Обследование больных проводилось в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 27 (г. Харьков). В группу контроля (n=11) вошли здоровые лица, обследованные после клинико-лабораторного исключения соматической патологии.

По уровню АД [13] все больные были отнесены в группу с умеренной АГ, длительность заболевания составила (16,2±2,8) лет. ИБС наблюдалась у 73% больных. Среди

них у 41% больных диагностирована стабильная стенокардия напряжения I ф. кл.; у 59% стабильная стенокардия напряжения II ф. кл. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 4% больных. Явления хронической СН I ф. к. по классификации NYHA наблюдалась в 20% случаев, II ф. к. – в 50%.

Исследование морфо-функциональных показателей миокарда левого желудочка сердца проводили методом двухмерной ЭХО-кардиографии с помощью ультразвукового диагностического комплекса «Радмир» (Украина) с использованием стандартных формул [14].

Расчет массы миокарда левого желудочка сердца (ММЛЖ) проводили по формуле L. Teicholtz, приведенной в Руководстве для врачей «Клиническая и ультразвуковая диагностика», авторы Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. и др. [14]:

$$ММЛЖ = \left[\frac{7,0}{2,4 + (КДД + 2ТЗСД)} \times (КДД + 2ТЗСД)^3 - \frac{7,0}{(2,4 + КДД)} \times КДД^3 \right] \times 1,5, (г) \quad (1)$$

где КДД – конечно-диастолический диаметр ЛЖ, ТЗСД – толщина задней стенки левого желудочка сердца в диастолу.

Метод расчета коэффициента относительной толщины стенок миокарда левого желудочка приведен в статье Шляхто Е.В. и

соавт. «Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью» [10]. Согласно данного метода коэффициент относительной толщины стенок миокарда левого желудочка (КОТМ) определяли по формуле:

$$КОТМ = \frac{ТМЖП + ТЗС}{КДД}, \quad (2)$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Метод расчета максимального внутримиокардиального напряжения (МаксВМН) приведен в методических рекомендациях

Украинского научно-исследовательского института терапии АМН Украины [11]. Согласно данного метода МаксВМН рассчитывали по формуле:

$$МаксВМН = \frac{ДАД \times КДД}{(2ТЗСД)} \times \left[1 - \frac{КДД}{8(КДД + ТЗСД)} \right], (Нхм^2) \quad (3)$$

В зависимости от значений МаксВМН выделяли нормострессовую и гиперстрессовую ГЛЖ. К нормострессовой ГЛЖ относили случаи, когда МаксВМН находилось в пределах от 15×10^{-5} Нхм⁻² до 33×10^{-5} Нхм⁻², при значениях МаксВМН больших, чем 33×10^{-5} Нхм⁻² диагностировали гиперстрессовую ГЛЖ [11].

Количественное определение эндотелина-1 (ЭТ-1), тканевого росткового фактора-β₁, (ТРФ-β₁) в плазме крови иммуно-ферментным методом проводилось с помощью наборов реактивов фирмы DRG (США). Количественное определение активности проме-

таллопротеиназы-1 (про-ММП-1) в плазме крови иммуно-ферментным методом проводилось с помощью наборов реактивов фирмы R&D Systems, Inc. (США), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) – с помощью наборов реактивов фирмы Invitrogen Corporation (США). Ход определения биохимических показателей проводился согласно инструкциям фирм-производителей. Экстинкцию супернатанта определяли с помощью спектрофотометра «Statfax» (США), предназначенного для иммуно-ферментных исследований [15, 16].

Определение активности eNO-синтазы,

альдегид-фенилгидразона (АФГ), супероксиддисмутазы (СОД) и общей антиоксидантной активности (ОАОА) в плазме крови осуществляли спектро-фотометрическим методом на фотометре СФ-46 [16, 17].

Гемодинамические и гуморальные показатели определяли в базальных условиях в первые сутки после поступления больных в клинику.

Полученные данные анализировали методами вариационной статистики и корреляционного анализа, расчеты осуществляли с использованием программы для статистической обработки данных «Excel» и «Statistics 5.0». С помощью метода вариационной статистики вычислялись средние величины M , среднеквадратичные отклонения σ средней ошибки средней величины m , значения достоверности P и критерий достоверности t . Различия между сравниваемыми показателями признавались достоверными, если значение вероятности было больше или равно 95% ($p < 0,05$) [18, 19]. Системный анализ совокупностей изучаемых признаков проводился методом корреляционных структур [20]. Сравнимые корреляционные структуры оценивались по 3 количественным показателям. Средний корреляционный коэффициент (СКК) структуры, определяли как

среднеарифметическую величину всех значимых корреляционных коэффициентов данной структуры. Коэффициент лабилизации (КЛ) определяли по формуле:

$$КЛ = \frac{n}{N(N-1)} \times 100\%, \quad (4),$$

где n – сумма связей, образованных каждым элементом структуры; N – количество признаков структуры. Оценку качественного различия сравниваемых корреляционных структур, корреляционных паттернов производили с помощью показателя корреляционного различия (ПКР) по формуле:

$$ПКР = \frac{H}{H+C} \times 100\%, \quad (5),$$

где C – сумма совпадающих связей сравниваемых структур, H – сумма несовпадающих связей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты изучения гемодинамических и гуморальных показателей, характеризующих нормо- и гиперстрессовый характер ГЛЖ у больных умеренной АГ, представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Значения гемодинамических показателей у больных умеренной артериальной гипертензией в зависимости от характера гемодинамики при нормо- и гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка ($M \pm m$)

Гемодинамические показатели	Группа контроля (n=11)	Характер гемодинамики	
		нормострессовый (n=45)	гиперстрессовый (n=63)
АД сист.	122±2	174±2**	179±2** ²
АД диаст.	80±2	106±2**	108±2** ²
КСД	3,15±0,01	3,42±0,07*	3,52±0,07** ¹
иКСД	1,68±0,02	1,88±0,04**	1,89±0,04** ¹
КДД	4,87±0,02	5,00±0,13*	5,08±0,09* ¹
иКДД	2,59±0,04	2,59±0,04*	2,73±0,04* ¹
Δt	0,12±0,01	0,13±0,01*	0,13±0,01* ¹
ТЗСЛЖ	0,84±0,019	1,42±0,02**	1,31±0,01** ²
ТМЖП	0,84±0,01	1,34±0,01**	1,25±0,01** ²
КДО	111,44±1,06	122,86±7,40*	125,75±5,12* ¹
иКДО	59,31±1,06	68,72±3,94*	67,37±2,62* ¹
КСО	39,45±0,262	46,88±2,30*	53,74±2,98** ¹
иКСО	21,01±0,38	26,29±1,21**	28,67±1,49** ¹
УО	71,98±0,97	75,98±6,16*	72,02±3,28* ¹
иУО	90,43±1,07	96,60±6,71*	97,08±4,04* ¹
МО	5,04±0,21	5,97±0,55*	5,82±0,30* ¹
иМО	2,68±0,12	3,33±0,30*	3,13±0,17* ¹
ΔS	5,34±0,24	32,44±1,09*	30,82±0,71** ¹
VcF	2,92±0,05	2,53±0,09**	2,39±0,07** ¹
ФВ	64,56±0,31	59,86±1,46*	57,75±1,04** ¹
иФВ	34,36±0,53	33,78±0,84*	31,20±0,68** ¹
ОПСС	1533,5±76,6	1837,5±125,8*	2254,4±92,6** ²
иОПСС	81,5±4,1	104,4±7,4*	121,9±5,3** ¹
ММЛЖ	161,9±1,3	306,6±8,8**	282,1±5,4** ¹
иММЛЖ	86,2±1,4	172,4±4,7**	151,5±2,7** ²
МаксВМН	40,4±0,4	26,3±0,5**	39,2±0,5** ²
КОТМ	0,34±0,01	0,58±0,01**	0,52±0,01** ²

Примечание:

* – достоверность различия средних величин при сравнении таковых между группой больных умеренной артериальной гипертензией и контролем, при которой $p < 0,05$;

** – достоверность различия средних величин в тех же группах, при которой $p < 0,001$;

¹ – достоверность различий средних величин в группах с нормострессовой и гиперстрессовой ГЛЖ, при которой $p < 0,05$;

² – достоверность различий средних величин в группах с нормострессовой и гиперстрессовой ГЛЖ, при которой $p < 0,001$.

Значения гуморальных показателей у больных умеренной артериальной гипертензией в зависимости от характера гемодинамики при нормо- и гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка ($M \pm m$)

Гуморальные показатели	Группа контроля (n=11)	Характер гемодинамики	
		нормо-стрессовый (n=45)	гипер-стрессовый (n=63)
проММП-1	2,37±0,04	7,54±0,33**	8,65±0,29** ²
ТИМП-1	335,2±1,7	443,8±16,2**	468,1±14,8** ²
ТФР-β1	8,11±0,09	15,82±0,59**	15,31±0,52** ²
eНО-синтаза	0,75±0,01	1,36±0,10**	1,54±0,09** ²
ЭТ-1	5,84±0,03	20,36±0,92**	21,73±0,94** ²
АФГ	0,055±0,002	0,169±0,002**	0,161±0,001** ²
СОД	22,99±0,16	37,37±1,83**	36,09±1,51** ²
ОАОА	58,66±3,23	50,39±1,93*	56,31±1,98** ¹
ФАС-л	2,83±0,085	8,48±0,41**	7,59±0,36** ²

Примечание:

* – достоверность различия средних величин при сравнении таковых между группой больных умеренной артериальной гипертензией и контролем, при которой $p < 0,05$;

** – достоверность различия средних величин в тех же группах, при которой $p < 0,001$;

¹ – достоверность различий средних величин в группах с нормострессовой и гиперстрессовой ГЛЖ, при которой $p < 0,05$;

² – достоверность различий средних величин в группах с нормострессовой и гиперстрессовой ГЛЖ, при которой $p < 0,001$.

Поведенное исследование выявило в группе больных умеренной АГ с нормострессовой ГЛЖ достоверные отличия от норматива по большинству изучаемых гемодинамических показателей (табл. 1). Они заключались в увеличении САД на 16,3% ($p < 0,001$), и ДАД – на 10% ($p < 0,001$), конечно-систолического диаметра (КСД) на 6% ($p < 0,01$), иКСД на 11,9% ($p < 0,01$), иКДД на 8,5% ($p < 0,01$), Δt на 7,4% ($p < 0,05$), ТЗСЛЖ на 69% ($p < 0,001$), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) на 59,5% ($p < 0,001$), конечно-систолического объема (КСО) на 19,3% ($p < 0,01$), иКДО на 15,0% ($p < 0,01$), иКСО на 25,2% ($p < 0,001$), индекса минутного объема (иМО) на 23,8% ($p < 0,05$), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) на 19,8% ($p < 0,05$), иОПСС на 26,8% ($p < 0,001$), ММЛЖ на 88,9% ($p < 0,001$) и снижении максВМН на 35,2% ($p < 0,001$), иМО на 19,2% ($p < 0,001$), степени укорочения передне-заднего размера левого желудочка (ΔS) на 8,3% ($p < 0,01$), скорости циркулярного укорочения волокон миокарда (VcF) на 13,4% ($p < 0,001$) и ФВ на 7,3% ($p < 0,01$).

У больных умеренной АГ с нормострессовой ГЛЖ обнаружена тенденция к увеличению КДД на 2,0% ($p > 0,05$), КДО на 10,8% ($p > 0,05$), УО на 2,0% ($p > 0,05$), МО на 18,4% ($p > 0,05$) и снижению иФВ на 2,1% ($p > 0,05$).

Выявленные достоверные отличия вышеуказанных показателей не демонстрируют степень этих отличий. Для решения этого вопроса был использован нормированный показатель t-критерий [19]. При анализе степени отличия от норматива показателей у больных нормострессовой ГЛЖ были выделены три кластера отличий. В первый кластер с очень выраженными отличиями ($t \geq 20,0$) вошли три показателя: ТЗСЛЖ ($t=33,2$), ТМЖП ($t=30,6$) и максВМН ($t=20,6$). Второй

кластер – кластер с выраженными отличиями от контроля ($20,0 > t \geq 10,0$) – составили такие три параметра: иММЛЖ ($t=17,4$), КОТМ ($t=16,5$) и ММЛЖ ($t=16,1$). Третий кластер представил признаки с умеренными и незначительными отклонениями от норматива ($10,0 > t \geq 1,96$). К ним относятся: САД ($t=4,8$); КСД ($t=4,5$); иКСО ($t=4,1$); ДАД ($t=3,8$); VcF ($t=3,7$); КСО ($t=3,2$); ФВ ($t=3,2$); иКДД ($t=2,8$); КСД ($t=2,7$); иОПСС ($t=2,7$); ΔS ($t=2,6$); Δt ($t=2,4$); КДО, ОПСС и иМО ($t=2,0$).

Использование среднеарифметических значений t-критерия позволяет провести комплексную оценку степени отклонения от норматива отдельных компонент гемодинамики. С этой целью все изучаемые показатели в зависимости от их гемодинамической роли были распределены в 5 групп: в 1-ю группу вошли показатели, отражающие степень выраженности ГЛЖ (иММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ), во 2-ю – показатели, характеризующие дилатацию полостей ЛЖ (КДД, КДО, КСД, КСО, КОТМ), в 3-ю – показатели, характеризующие внутрисердечную гемодинамику (УО и МО), в 4-ю – сосудистый фактор гемодинамики (ОПСС) и в 5-ю – показатели, отражающие сократительную способность миокарда ЛЖ (ΔS , VcF, ФВ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что доминирующим видом нарушения морфо-функциональных характеристик сердца у больных с нормострессовой ГЛЖ являлись показатели, отражающие степень выраженности гипертрофия миокарда ЛЖ – ($t=24,3$). Нарушения этой компоненты сердечной деятельности настолько велики, что даже в среднеарифметическом выражении превышают пороговое значение достоверной ($t=1,96$; $p < 0,05$) в 12 раз.

Следующие три компоненты имеют примерно одинаковую степень отклонения от

норматива: сосудистый фактор гемодинамики ($t=3,33$), показатели, характеризующие дилатацию полостей ЛЖ ($t=3,27$) и показатели, отражающие сократительную способность миокарда ЛЖ ($t=3,33$). Менее всего нарушенными ($t=1,28$) оказались показатели, характеризующие внутрисердечную гемодинамику левого желудочка.

Согласно полученным корреляциям для нормострессовой ГЛЖ характерно увеличение массы миокарда левого желудочка сердца (иММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ), сочетающееся с увеличением размера полостей левого желудочка (КДД, КДО, КСД, КСО), КОТМ, усилением связей между показателями гемодинамики (УО, МО), повышением сопротивления периферических сосудов (ОПСС) и увеличением сократительной способности миокарда ЛЖ (ΔS , VcF, ФВ).

На основании анализа корреляционных связей с помощью метода максимального корреляционного пути (Зосимов А.М., Го-

лик В.П.) [20] был построен корреляционный паттерн паттерн нормострессовой ГЛЖ (рис. 1). Из рис. 1 следует, что увеличение массы миокарда ЛЖ сочетается с увеличением иКДД и через боковую (второстепенную) цепочку с иКДО. Увеличение размера полости левого желудочка сочетается с повышением ударного объема сердца и через боковую цепочку – с увеличением МО и усилением сократительной функции сердца (ΔS , ФВ). Увеличение ударного объема по главной (вертикальной) цепочке паттерна сочетается со снижением общего периферического сосудистого сопротивления, КОТМ и увеличением КСД. Следовательно, в основе патогенетического паттерна гемодинамики у больных нормострессовой ГЛЖ лежит компенсаторная составляющая. Так, весь указанный комплекс нарушений направлен на сохранение систолической функции миокарда левого желудочка.

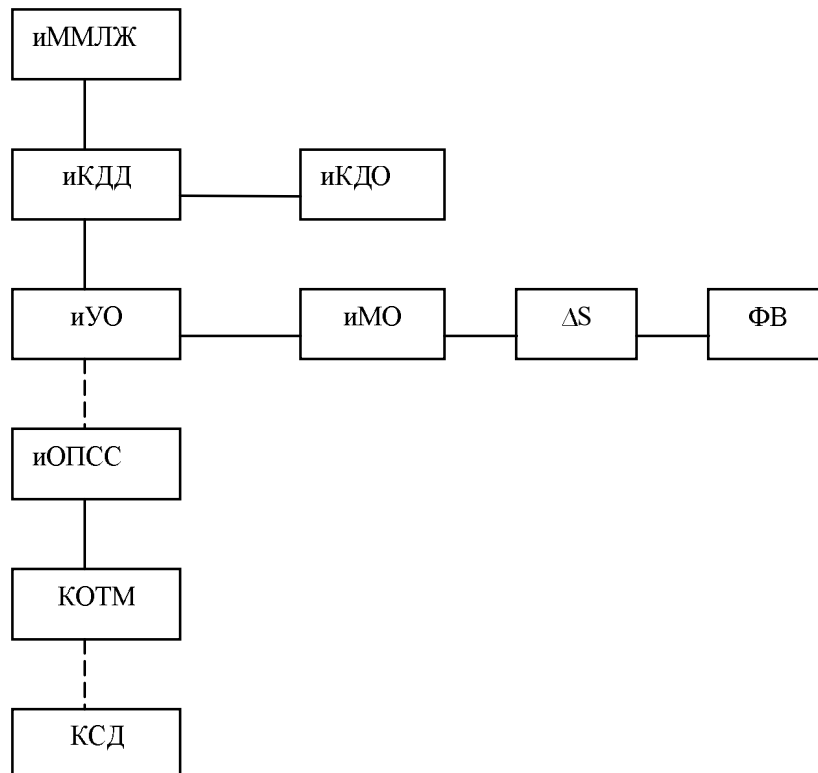


Рис. 1. Корреляционный паттерн нарушений гемодинамики у больных умеренной артериальной гипертензией с нормострессовой гипертрофией левого желудочка. — прямая связь, - - - - обратная связь.

При исследовании гуморальных показателей у больных с нормострессовой ГЛЖ было установлено, что у больных с нормострессовой ГЛЖ по всем показателям отмечены достоверные отличия сравнительно с контролем (табл. 2). Они заключаются в том, что у больных выявлено увеличение содержания прометаллопротеиназы на 216% ($p < 0,001$); ингибитора металлопротеиназы на 32,1% ($p < 0,001$); трансформирующего фак-

тора роста на 95% ($p < 0,001$); eNO-синтазы на 80,3% ($p < 0,001$); эндотелина-1 на 252% ($p < 0,001$); АФГ на 207% ($p < 0,001$); СОД на 62,1% ($p < 0,001$) и ФАС-л на 198% ($p < 0,001$). Что касается показателя общей антиоксидантной активности, то она была снижена на 14,2% ($p < 0,05$).

Определение степени отличия изучаемых показателей от норматива показало, что наибольшие нарушения отмечены для оксидан-

тно-антиоксидантных процессов с доминированием первых над вторыми, что согласуется с результатами, полученными в работе Журавлевой Л.В. (2005) [9]. Так, увеличение содержания АФГ (показатель свободно-радикального окисления белков) занимает первый ранг ($t=17,7$; $p<0,001$), а увеличение фактора противодействия активным формам кислорода (СОД) занимает низкое (шестое) ранговое место ($t=7,8$; $p<0,001$). Это приводит к дефициту компенсации, что и проявляется снижением показателя общей антиоксидантной активности ($t=2,2$; $p<0,05$).

Второе место в нарушении гомеостаза принадлежит увеличению содержания эндотелина-1 ($t=15,6$; $p<0,001$). При этом привлекает внимание то, что активность фактора компенсирующего вазоконстрикцию (eNO-синтазы) занимает предпоследнее ранговое место (восьмое; $t=5,9$; $p<0,001$). Следовательно, повышение активности eNO-синтазы не в состоянии компенсировать вазоконстрикцию, вызванную высокой активностью эндотелина-1, что приводит к персистирующей эндотелиальной дисфункции. Похожие результаты получены Barbato J.E. и соавт. [21] у больных с артериальной гипертензией, имевших метаболический синдром.

Важное место (третье) в метаболических нарушениях принадлежит повышению активности прометаллопротеиназы-1 ($t=15,5$; $p<0,001$). Однако повышение активности фермента-ингибитора прометаллопротеиназы (ТИМП-1) значительно уступает повышению активности прометаллопротеиназы-1 и занимает седьмое ранговое место ($t=6,6$; $p<0,001$). Следовательно, и в отношении процессов деградации соединительной ткани выявлен дефицит компенсации.

Четвертый ранг занимают процессы усиления запрограммированного клеточного апоптоза (ФАС-л; $t=13,5$; $p<0,001$), которым сбалансированно соответствуют процессы роста клеток (ТФР- β_1 пятое место; $t=2,9$; $p<0,001$).

Эти результаты указывают на то, что у больных АГ с нормострессовой ГЛЖ имеются значительные нарушения гуморального гомеостаза в виде: усиления деградации соединительной ткани миокарда и коронарных артерий на фоне усиления фактора роста кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, приводящих к формированию интерстициального фиброза и снижению эластических свойств миокарда и сосудов; усилению процессов запрограммированного апоптоза кардиомиоцитов; дисфункции эндотелия и активации оксидативного стресса. Вышеуказанная направленность нарушений метаболизма организма больных является базисом для про-

цессов ремоделирования миокарда левого желудочка и формирования нормострессовой ГЛЖ.

Корреляционный анализ показал, что чем выше активность прометаллопротеиназы-1 и ее ингибитора, тем ниже активность трансформирующего фактора роста β_1 , эндотелина-1, АФГ, СОД, апоптоза (ФАС-л) и выше общая антиоксидантная активность. Указанный характер взаимодействия показателей носит компенсаторный характер, так как по мере усиления процессов деградации соединительной ткани происходит ослабление эндотелиальной дисфункции и фактора роста кардиомиоцитов, а также оксидативного стресса. И наоборот, усиление всех перечисленных патогенетических процессов вызывает ослабление деградации соединительной ткани. Подтверждением сказанному может служить корреляционный патогенетический паттерн (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что системообразующим признаком корреляционной структуры гемодинамического паттерна нормострессовой ГЛЖ является ингибитор прометаллопротеиназы-1, который характеризует тип связи со всеми показателями. Из паттерна следует, что наиболее прочно с процессами деструкции соединительной ткани связаны оксидативно-антиоксидативные процессы. Последние наиболее тесно коррелируют с явлениями апоптоза, которые, в свою очередь, тесно связаны с эндотелиальной функцией. Нарушения последней непосредственно отражаются на активации трансформирующего фактора роста β_1 .

В дальнейшем была изучена характеристика гемодинамических нарушений у больных с гиперстрессовой ГЛЖ, значения показателей гемодинамики приведены в табл. 1.

При определении степени отличия изучаемых показателей у больных с гиперстрессовой ГЛЖ от норматива с помощью нормативного показателя t-критерия установлено четыре кластера отличий. В первый кластер с очень выраженными отличиями от контроля ($t \geq 10$) вошли: ТМЖП ($t=40,1$); САД ($t=30,6$); ТЗСЛЖ ($t=30,4$); ДАД ($t=28,1$); ММЛЖ ($t=21,5$); иММЛЖ ($t=21,2$) и КОТМ ($t=17,6$). Второй кластер с выраженными нарушениями ($10,0 > t \geq 6,0$) составили: VcF ($t=6,3$); ФВ ($t=6,3$); ΔS ($t=6,0$); иОПСС ($t=6,0$) и ОПСС ($t=6,0$). В третий кластер - кластер умеренных отклонений от норматива ($6,0 > t \geq 3,3$) вошли: иКСО ($t=5,0$); КСД ($t=4,9$); КСО ($t=4,8$); иКСО ($t=4,6$) и иФВ ($t=3,7$). Последний кластер, характеризующий незначительные отклонения от контроля, составили: иКДО ($t=2,9$); КДО ($t=2,7$); КДД ($t=2,3$); иКДД ($t=2,2$); МО ($t=2,1$) и иМО ($t=2,1$).

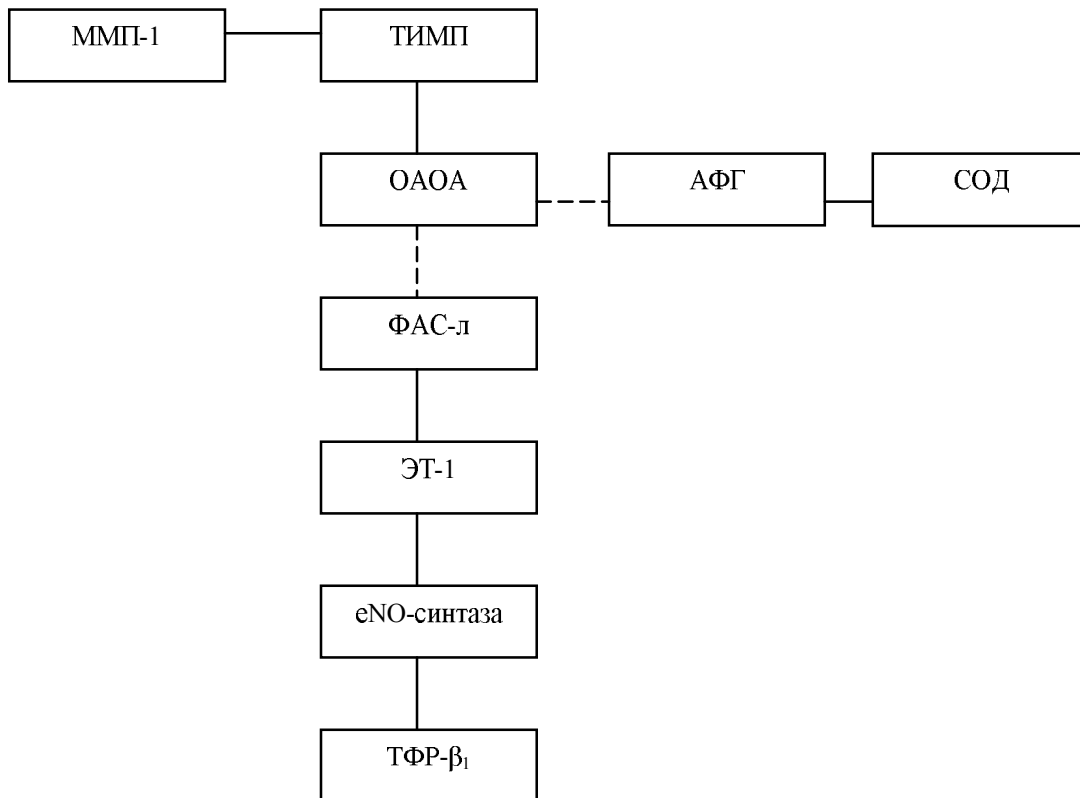


Рис. 2. Корреляционный паттерн нарушений гуморальной регуляции у больных умеренной артериальной гипертензией с нормострессовой гипертрофией левого желудочка. _____ прямая связь; - - - - - обратная связь.

Сравнение значений гемодинамических показателей в группах с нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ показало (табл. 1) что достоверные отличия между группами имелись в отношении таких показателей, как САД, ДАД, ТЗСЛЖ, ТМЖП, иФВ, ОПСС, ММЛЖ, иММЛЖ, МаксВМН и КОТМ.

При этом для больных с гиперстрессовой ГЛЖ в сравнении с нормострессовой ГЛЖ были характерны более высокие значения САД на 39,9% ($p < 0.001$), ДАД на 35,2% ($p < 0.001$), ОПСС на 22,7% ($p < 0.01$), МаксВМН на 49,4% ($p < 0.001$) и более низкие значения ТЗСЛЖ на 7,8% ($p < 0.001$), ТМЖП на 7,5% ($p < 0.001$), иФВ на 7,5% ($p < 0.001$), ММЛЖ на 7,9 ($p < 0.05$), иММЛЖ на 22,3% ($p < 0.001$) и КОТМ на 10% ($p < 0.001$).

Для анализа вышеуказанных различий была проведена комплексная оценка степени отклонения от норматива отдельных компонент гемодинамики у больных с гиперстрессовой ГЛЖ и затем сопоставление ее с такими же показателями у больных группы сравнения (с нормострессовой ГЛЖ). Полученные данные показывают, что доминирующим видом нарушения гемодинамики у больных с гиперстрессовой ГЛЖ является выраженность гипертрофии миокарда ($t=20,0$; первый ранг) и повышение общего периферического сопротивления сосудов ($t=17,6$; второй ранг). Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ занимает

третий ранг ($t=5,6$). Затем следуют показатели, характеризующие степень выраженности дилатации полости ЛЖ ($t=3,7$) и последнее ранговое место занимают показатели, характеризующие внутрисердечную гемодинамику ($t=2,1$).

Сопоставление ранговых структур степени отклонения от норматива компонент гемодинамики выявило (рис. 3), что различия между группами заключаются лишь в том, что снижение сократительной способности миокарда у больных гиперстрессовой ГЛЖ занимает более высокий ранг (третий), чем у больных с нормострессовой ГЛЖ (четвертый).

Для определения специфики различий показателей гемодинамики в группах был проведен анализ характера взаимодействия между признаками, то есть системный анализ. Согласно характеру связей дилатация полости левого желудочка (иКДО, иКДД, иКСД, иКСО) сочетается со снижением сократительной способности миокарда ЛЖ (ΔS , VCF, ФВ), при сохраняющемся иУО и иМО и повышенном общем периферическом сосудистом сопротивлении (ОПСС).

В качестве подтверждения вышесказанного может служить выделение из всей совокупности наиболее значимых связей, т.е. корреляционный патогенетический паттерн (рис. 4). Из рис. 4 следует, что ведущим признаком паттерна гиперстрессовой ГЛЖ при

умеренной АГ является степень дилатации ЛЖ (иКДД), которая сочетается с сохранением ударного объема сердца (УО) и по горизонтальной (второстепенной) ветви паттерна с увеличением общего периферическо-

го сопротивления сосудов (иОПСС). Далее по основной (вертикальной) цепочке увеличение УО, сочетается увеличением иКСО и иММЛЖ.

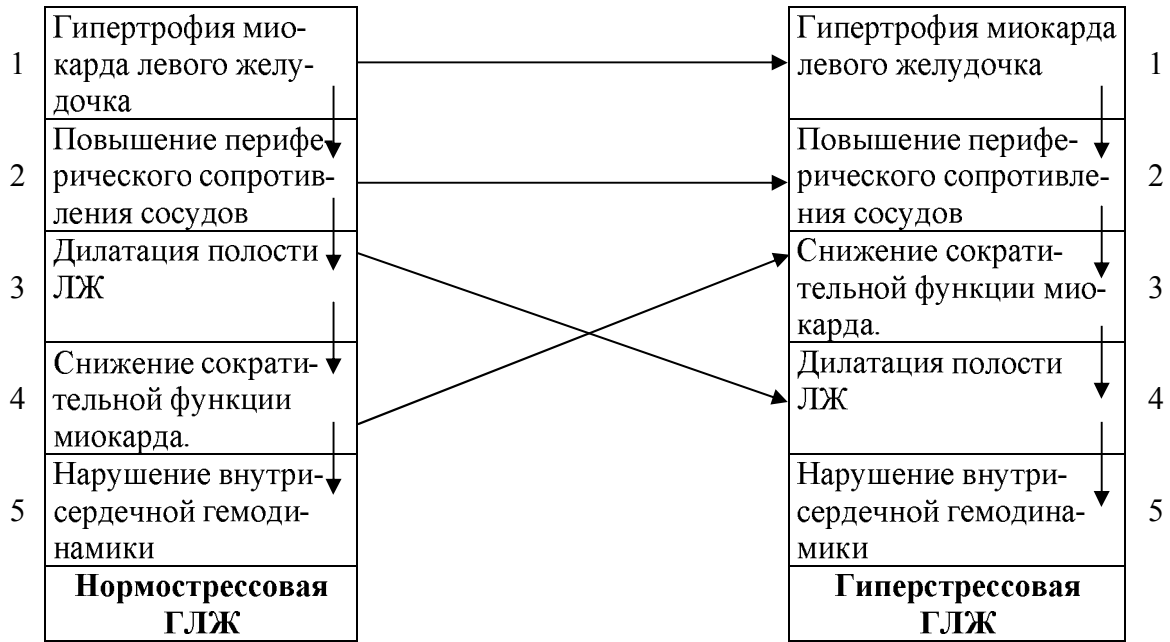


Рис. 3. Ранговые структуры степени отклонения от норматива отдельных компонент гемодинамики у больных умеренной артериальной гипертензией с нормо- и гиперстрессовой гипертрофией левого желудочка сердца.

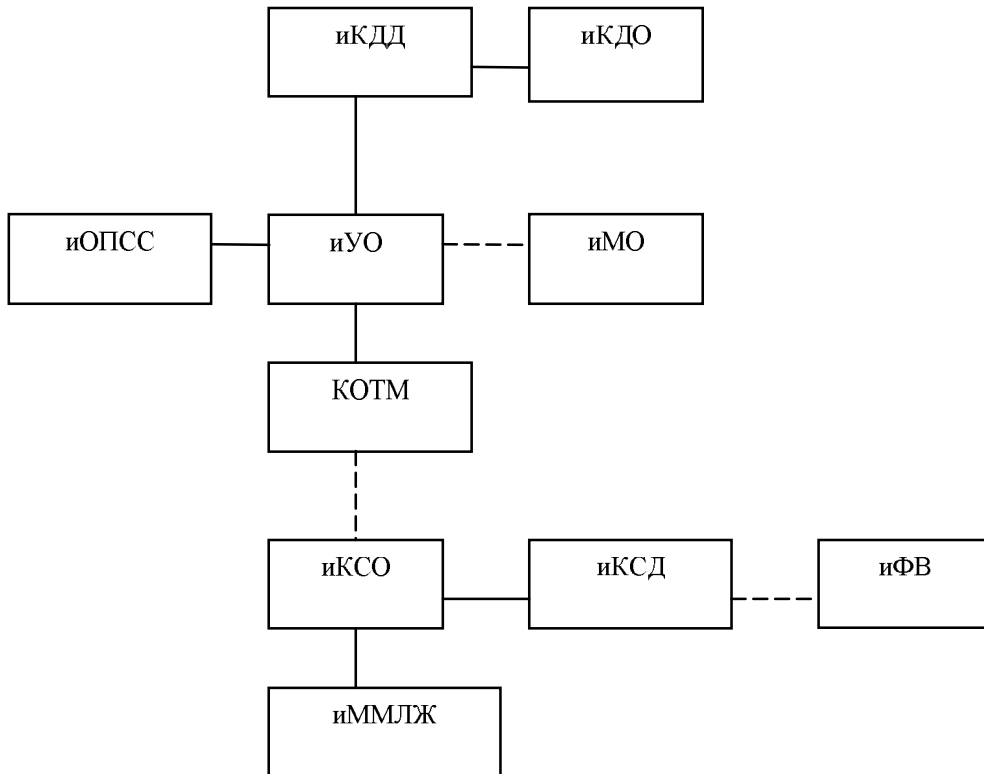


Рис. 4. Корреляционный паттерн нарушений гемодинамики у больных умеренной артериальной гипертензией с гиперстрессовой гипертрофией левого желудочка. — прямая связь, - - - - обратная связь.

По горизонтальной ветви увеличение иК-СО сочетается с увеличением иКСД и приводит к снижению сократительной функции миокарда ЛЖ (иФВ). Таким образом, в основе патогенетического паттерна гиперстрессовой ГЛЖ при умеренной АГ лежит декомпенсаторная составляющая, ибо выше представленный комплекс нарушений приводит к снижению сократительной функции ЛЖ сердца.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что нормо- и гиперстрессовая ГЛЖ у больных умеренной АГ возникает на различной патогенетической матрице гемодинамических нарушений. При этом нормострессовая ГЛЖ возникает у больных с гипертрофией миокарда, имеющих компенсированную сократительную функцию миокарда ЛЖ, а гиперстрессовая ГЛЖ характерна для лиц с гипертрофией миокарда ЛЖ, имеющих дилатацию ЛЖ и снижение сократительной функции миокарда ЛЖ. Из вышеизложенного возникает предположение о возможной связи между развитием нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ и формированием концентрического или эксцентрического типа ГЛЖ. Так, у больных АГ, имеющих нормострессовый характер ГЛЖ, установлены более высокие значения КОТМ, по сравнению с больными, имеющими гиперстрессовый характер ГЛЖ, у которых наблюдались меньшие значения КОТМ ($0,58 \pm 0,01$ и $0,52 \pm 0,01$ соответственно). Следовательно, у большей части больных с нормострессовой ГЛЖ наблюдался ее концентрический вариант гипертрофии левого желудочка, а у большинства больных с гиперстрессовой ГЛЖ – эксцентрический ее вариант.

Значения гуморальных показателей у больных умеренной АГ с гиперстрессовой ГЛЖ представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что по всем показателям, кроме общей антиоксидантной активности (ОАОА), у больных выявлены достоверные отличия от норматива, которые заключались в увеличении значений проММП-1 на 263% ($p < 0,001$); ТИМП-1 на 39,7% ($p < 0,001$); ТФР- β_1 на 88,9% ($p < 0,001$); eNO-синтазы на 105% ($p < 0,001$); эндотелина-1 на 268% ($p < 0,001$); АФГ на 167% ($p < 0,001$); СОД на 57% ($p < 0,001$) и ФАС-л на 167% ($p < 0,001$). Следовательно, характер гуморальных нарушений был идентичным таковому при нормострессовой ГЛЖ.

Комплексная оценка степени отличий от контроля отдельных компонент гуморального гомеостаза у больных умеренной АГ с ги-

перстрессовой ГЛЖ выявила, что ведущим видом нарушения явилась активация процессов деградации соединительной ткани ($t=15,2$). Второй ранг заняло увеличение активности трансформирующего фактора роста ($t=13,7$). Наряду с деградацией соединительной ткани этот фактор способствует формированию склероза в сердечной мышце и коронарных сосудах.

Сопоставление ранговых структур степени отклонения от норматива компонент гуморального гомеостаза у больных с нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ установило (рис. 5) их некоторые различия. При этом, эти различия касались всего лишь двух компонент: апоптоза и деградации соединительной ткани. Если в группе с нормострессовой ГЛЖ активация процессов апоптоза занимает первый ранг, то в группе больных АГ с гиперстрессовым характером ГЛЖ – последнее (пятое) ранговое место. И наоборот, активация процессов деградации соединительной ткани в группе больных АГ с нормострессовым характером ГЛЖ не играет ведущей роли и занимает предпоследний (четвертый) ранг, а у больных с гиперстрессовой ГЛЖ она является ведущим видом нарушения гуморальной регуляции (первый ранг).

Таким образом, для нормострессовой ГЛЖ ведущими патогенетическими механизмами являются усиления процессов апоптоза в сочетании с активацией трансформирующего фактора роста, а для гиперстрессовой ГЛЖ – усиление деградации соединительной ткани в сочетании с активацией трансформирующего фактора роста β_1 .

Кроме того, комплексная оценка степени отклонения от норматива всего комплекса гуморальных показателей продемонстрировала, что для гиперстрессовой ГЛЖ характерно более выраженное ($t=13,44$) нарушение гуморального гомеостаза, чем в группе с нормострессовой ГЛЖ ($t=12,01$).

Корреляционный патогенетический паттерн (рис. 6) подтверждает некоторую схожесть нарушений гуморального гомеостаза у больных с нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ. Таким образом, независимо от типа стрессовости ГЛЖ у больных умеренной АГ возникают выраженные нарушения гуморального гомеостаза организма. Однако для гиперстрессовой ГЛЖ характерны более выраженные нарушения гуморальных показателей, доминирование процессов усиления деградации соединительной ткани над активацией запрограммированного апоптоза кардиомиоцитов.

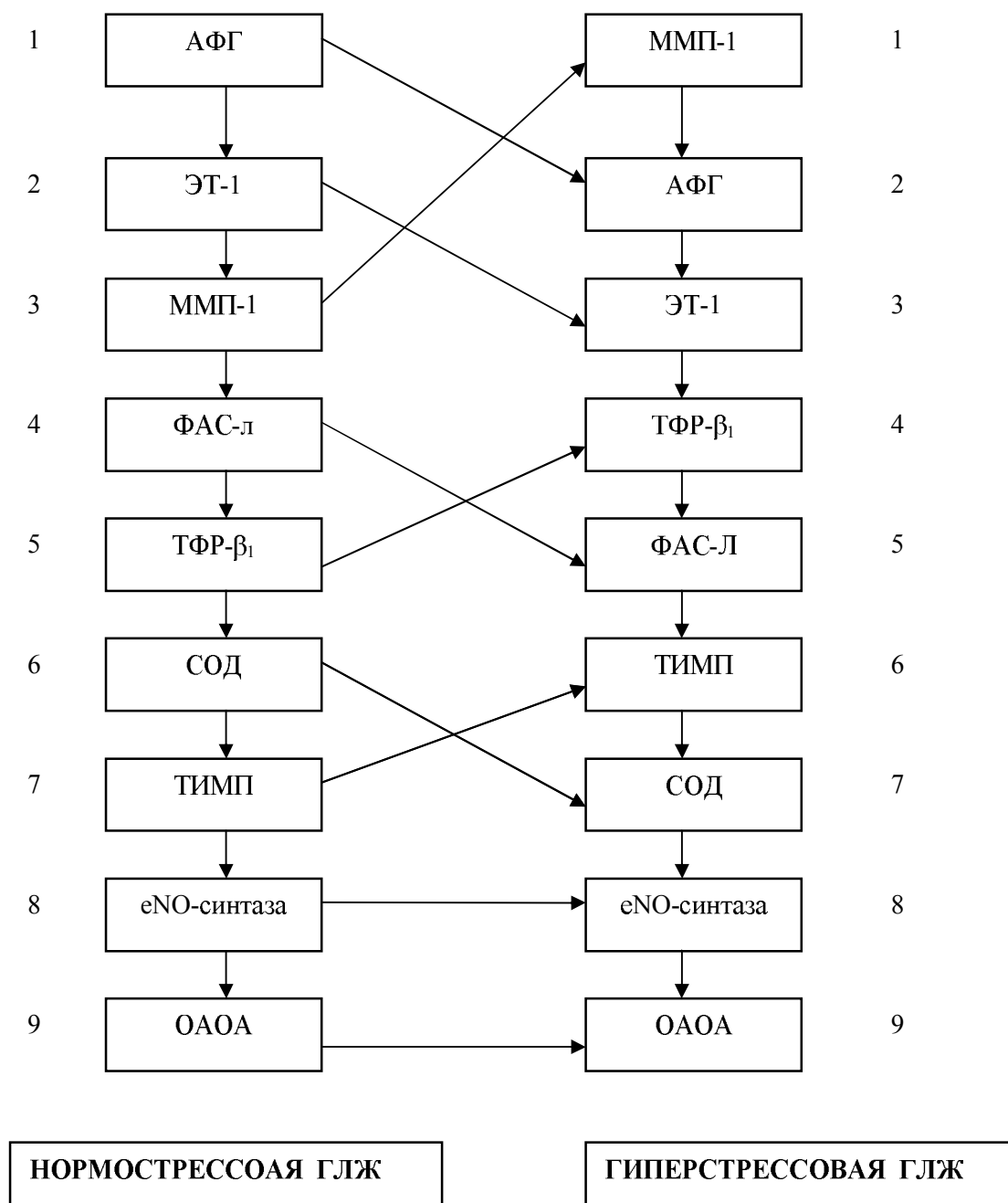


Рис. 5. Ранговая структура степени отклонения от норматива гуморальных показателей у больных умеренной артериальной гипертензией с нормо- и гиперстрессовой гипертрофией левого желудочка.

В заключение можно отметить, что в основе центральной гемодинамики при АГ с нормострессовой гипертрофией левого желудочка лежат изменения, направленные на сохранение сократимости миокарда компенсаторными гуморальными механизмами являются повышение активности прометаллопротеиназы-1 и ее ингибитора и снижение активности трансформирующего фактора роста β_1 , эндотелина-1, альдегид-фенилгидра-

зона, супероксиддисмутазы, ФАС-лиганда. В основе гемодинамических сдвигов при гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка лежит снижение сократимости миокарда и повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Гуморальная регуляция характеризуется доминированием процессов деградации соединительной ткани над апоптозом кардиомиоцитов.

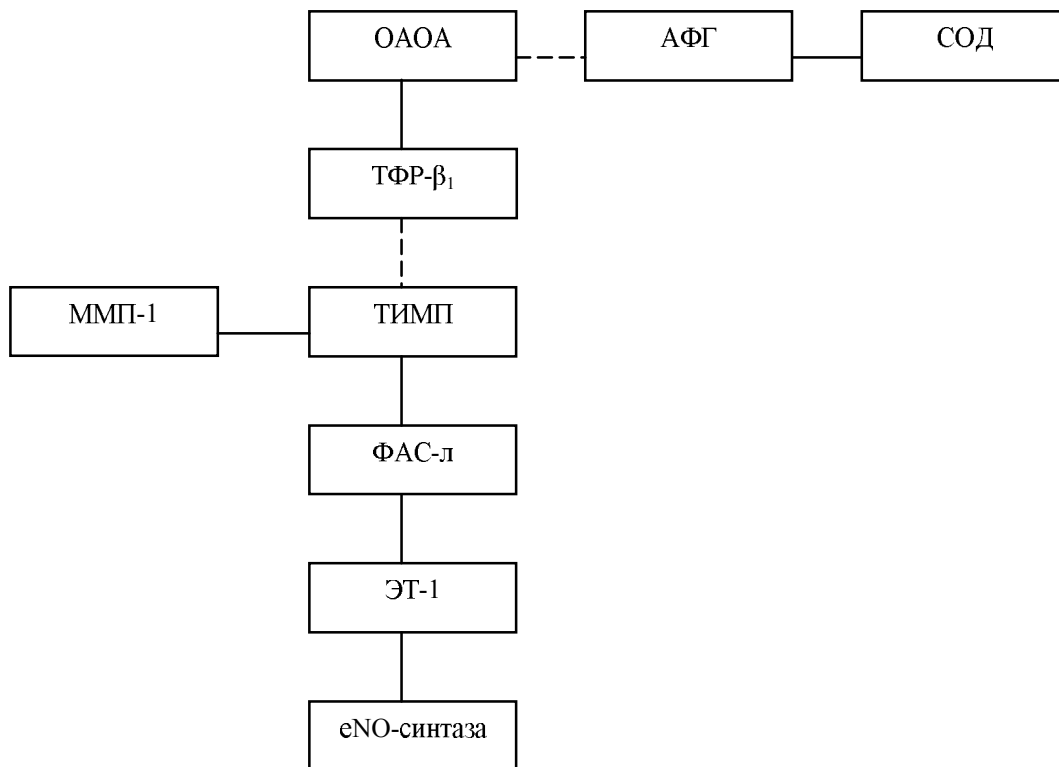


Рис. 6. Корреляционный паттерн нарушений гуморальной регуляции у больных умеренной артериальной гипертензией с гиперстрессовой гипертрофией левого желудочка.

ВЫВОДЫ

1. Формирование нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ с одной стороны связано со степенью гемодинамической нагрузки левого желудочка вследствие повышенного артериального давления, а с другой стороны обусловлено особенностями гуморальной регуляции функционирования миокарда, возникающей в конкретном клиническом случае.
2. Доминирующим видом нарушений морфо-функциональных характеристик сердца и сосудов у больных с нормострессовой ГЛЖ является увеличение массы миокарда левого желудочка, сочетающееся с увеличением размера его полостей, при сохранении сократительной способности миокарда на фоне умеренного повышения сопротивления периферических сосудов.
3. Гуморальным базисом для формирования нормострессовой ГЛЖ являются усиление продукции фактора роста β_1 кардиомиоцитов на фоне деградации соединительной ткани миокарда, приводящих к формированию интерстициального фиброза и снижению его эластических свойств, усилению апоптоза кардиомиоцитов, дисфункции эндотелия и усилению оксидативного стресса.
4. Доминирующим видом нарушений морфо-функциональных характеристик серд-

ца и сосудов у больных с гиперстрессовой ГЛЖ является увеличение массы миокарда левого желудочка, сочетающееся со значительным повышением сопротивления периферических сосудов и снижением сократительной способности миокарда левого желудочка.

5. Гуморальным базисом для формирования гиперстрессовой ГЛЖ является усиление деградации соединительной ткани миокарда и коронарных артерий в сочетании с дисфункцией эндотелия, активацией трансформирующего фактора роста β_1 , и усилением оксидативного стресса на фоне незначительной активации апоптоза кардиомиоцитов.
6. Вышеуказанные комбинации гуморальных факторов формируют многообразие структурных различий левого желудочка у больных артериальной гипертензией, обеспечивая преобладание концентрической ГЛЖ у больных с нормострессовым ее характером и эксцентрической ГЛЖ у больных с ее гиперстрессовым характером.

В статье изложены гемодинамические гуморальные признаки нормострессовой и гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка у больных умеренной артериальной гипертензией, показана роль трансформирующего фактора роста- β_1 , ММП-1, ТИМП-1, дисфункция эндотелия, оксидативного стресса и апоптоза кардиомиоцитов в формирова-

нии гемодинамических различий. Результаты исследования открывают перспективы дифференцированного медикаментозного воздействия на гемодинамические и гуморальные факторы с помощью антигипертен-

зивных препаратов с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования патологических паттернов гипертрофии миокарда у больных умеренной артериальной гипертензией [22, 23, 24, 25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр)//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Прилож. к журналу. – 20 с.
2. Dahlof B.A., Sever P.S. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial.//Lancet.-2005.-№366.-P.895-906.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2006.-№2.-P.:81-88.
4. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Возможности первичной профилактики cerebro-vasкулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией.//Кардиологический вестник.-2006.-№1.- P.29-32.
5. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия – мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом: есть ли необходимость применять статины?//Consilium medicum.-2007. Приложение № 1.-С.27–29.
6. Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г., Горб Ю.Г., Ломакина О.В. Некоторые особенности гуморальных механизмов ремоделирования и гипертрофии левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью.// Экспериментальна і клінічна медицина, 2004.- № 4.- С.99 - 105.
7. Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ломакина О.В., Кононенко Л.Г. Особенности и прогнозирование возникновения хронической сердечной недостаточности при артериальной гипертензии.// Медицина сьогодні і завтра, 2005.- № 1.- С.49 - 55.
8. Купчинська О.Г. Гіпертрофія лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу. Патогенетичні механізми. Шляхи медикаментозної корекції: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – К., 2004. – 39 с.
9. Журавлева Л.В. Оксидативный стресс, состояние антиоксидативной системы и их взаимосвязь с геометрическими параметрами миокарда у лиц с гипертонической болезнью и при сопутствующих хронических заболеваниях печени//Медицина сегодня и завтра. – 2005. - №3. С.26-32.
10. Шлякто Е.В., Конрали А.О., Захаров А.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью.//Кардиология 1999.- №2.- с. 49-55.
11. Рання діагностика, прогнозування і зворотній розвиток гіпертрофії лівого шлуночка при артеріальних гіпертензіях.: Метод рекомендації / Упор. Ю.М. Васильєв, Б.О. Волос, С.М. Коваль та ін. – Харків: Укр. інст. терапії та Укр. НДІ кардіології, 1995. – 15 с.
12. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents.//Pediatrics.-2004.-№114.-P.555-576.
13. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension.//Journal of Hypertension.-2007.- № 25.- P.1105–1187.
14. Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика.- Т. 1.- М.: Медицина, 1987.- 327 с.
15. Метельська В.А., Гуманова Н.Г. Клінічна лабораторна діагностика // 2005.- № 6.- С. 15-18.
16. Камишніков В. Довідник по клінічно-біохімічній лабораторній діагностиці//Мінск. Белорусь - 2006.- т.1.- 400 с.
17. Marzinzin M., Nussler A., Stadler J. Improved methods end products of nitric oxide in biological fluids: nitrites, nitrates and S-nitrosotriols//Nitric oxide-2006.-V.1.-P.177-189.
18. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.- М.: Морион, 2005.- 320 с.
19. Генкин А.А., Гублер Е.В. Применение последовательного статистического анализа для дифференциальной диагностики и использование этого метода для различения двух форм ожоговой болезни //Применение математических методов в биологии. –Л.:Изд-во ЛГУ, 1964.-Вип. 1. - С.174 - 176.
20. Зосимов А.Н., Голик В.Д. Системный анализ в медицине. – Харьков: Торнадо, 2005. – 78 с.
21. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overhaus M. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome.//Journal of Physiological Heart. Circ.-2005.-№289.- P. 228–236.
22. Neutel J.M., Saunders E.B., Bakris G.L., Cushman W.C., Ferdinand K.C., Ofili E.O., Sowers J.R., Weber M.A. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial.//Journal of Clinical Hypertension. (Greenwich).-2005.-№ 7 (10).-P.578–586.
23. Neutel J.F.. Comparison of Monotherapy with Irbesartan 150 mg or Amlodipine 5 mg for Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension. Journal of Hypertension.-2005.- №6.- P.84–89.
24. Kunz R.W.. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease.// Annals of Internal Medicine.-2008.-№ 148.-P. 30–48.
25. Watanabe S.D., Tagawa T.L., Yamakawa K.R. Inhibition of the rennin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans.//Arterioscleros. Thrombos. Vascular Biology.-2005.-№25.-P. 2376 – 2383.