

вышенной вязкости крови, венозного застоя и стаза у этих больных, так как все эти факторы препятствуют быстрому и полному оттоку крови из дистальных отделов венозной системы при вдохе. В-третьих, существует мнение, что ослабленная реакция МКЦР на ДП связана с «аутсимпатэктомией» при вегетативной нейропатии, т.е. ослабление ответа микрососудов на пробу Вальсальвы является признаком поражения симпатических нервных волокон, регулирующих тонус МКЦР кожи.

Преобладание ГТМ (58,8%) у больных АГ с СД 2-го типа обусловлено теми же причинами, которые способствуют повышению ПМ и снижению РКК, так как именно эти показатели являются значимыми и определяют ГТМ, характеризующийся повышенным притоком крови в периферический отдел МКЦР. НГТМ наблюдался у 18,8%. Примерно с одинаковой частотой выявлялись ЗСГТМ — 12,5%, обусловленный морфологической редукцией микрососудов в сочетании с венозным застоем и нарушением реологических свойств крови, и СГТМ — 10%, обусловленный преимущественно спазмом приносящего отдела МКЦР. В работах по изучению МКЦ у больных с АГ выявлено преобладание СГТМ и ЗСГТМ (в зависимости от стадии заболевания) [28].

Таким образом, у больных АГ с СД 2-го типа и без СД выявлены изменения МКЦР, позволяющие судить о ранних нарушениях сердечно-сосудистой системы. Часть изменений носила односторонний характер, однако обращало внимание наличие структурных изменений, наблюдающихся только у лиц с СД 2-го типа, такие изменения, вероятно, могут являться ранними маркерами нарушений углеводного обмена.

Литература

- Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C et al. High normal blood pressure, hypertension and the risk of type 2 diabetes in Japanese men — The Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999; 22: 1683–7.
- Srocchi E et al. Hypertension and diabetes: prevalence and therapeutic challenges. *J Hypertension* 2001; 19 (suppl. 2): 227.
- Беллабашкин М.И., Клебанова Е.М., Кремниевская В.Я. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете. *Кардиология*. 2000; 10: 74–87.
- Calles Escandon Cipolla. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Reviews* 2002; 1: 36–52.
- Verma S, Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–9.
- Opatny K Jr, Zemanova P, Mares J et al. Fibrinolysis defect in long-term hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to metabolic disorders. *Am J Nephrol* 2002; 22 (5–6): 429–36.
- Яфасов К.М., Дубинская Н.В. Дислипидемия при сахарном диабете 2-го типа: патогенез и лечение. *Кардиология*. 2001; 9: 74–7.
- Шубина А.Т., Демидова Н.Ю., Карпов Ю.А. Метаболический синдром: предпосылки к развитию артериальной гипертензии и атеросклероза. *Клини. фарм. и тер.* 2001; 10 (4): 44–7.
- Sowers IR. Insulin and insulin-like growth in normal and pathological cardiovascular physiology. *J Hypertension* 1997; 29: 691–99.
- Shubman G. Cellular mechanisms of insulin resistance in human. *Am J Cardiol* 1999; 84 (1 PtA): 3j–10j.
- Зимин Ю.В. Инсулинорезистентность, гиперлипидемия и артериальная гипертензия. *Кардиология*. 1996; 11: 80–91.
- Watanabe K, Sekiya M, Tsumoka T et al. Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 1161–8.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. Под ред. В.С. Моисеева. М.: Форт-МРТ. 2001.
- Флоря В.Г., Беленков Ю.И. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 1996; 12: 72–7.
- Гозин Е.Е. Изменения артериального русла при гипертензионной болезни и стратегии лечения больных. *Тер. арх.* 1999; 1: 64–7.
- Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. *J Hypertens* 1997; 15 (suppl. 12): 55–62.
- Vinik AL, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 2000; 43 (8): 957–73.
- Vicaut E. Hypertension and the microcirculation: a brief overview of experimental studies. *J Hypertens* 1991; 10 (Suppl. 5): S59–S68.
- Shepherd A, Oberg P. Laser-Doppler blood flowmetry. *Kluwer Academic Publishers* 1990; p. 416.
- Турова Е.А., Гусовая А.В., Теняева Е.А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия у больных с диабетическими микро- и макроангиопатиями. Материалы III Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». М.: ЛАЗМА. 2000.
- Шор Н.А., Зеленый Н.И. Состояние микроциркуляции в нижних конечностях у больных сахарным диабетом. Методология флоуметрии. 1999; с. 41–6.
- Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2002; 7: 36–40.
- Козлов В.И., Соколов В.И. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции. «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». М., 1998; с. 8–14.
- Котов С.В., Каспшин А.И., Рудакоев И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина. 2000.
- Yu Y, Ohmori K, Kondo I et al. Correlation of functional and structural alterations of the coronary arterioles during development of type II diabetes mellitus in rats. *Cardiovasc Res* 2002; 56 (2): 303–11.
- Antonios TFT, Singer DRJ, Markandu ND et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 33: 998–1001.
- Strajker Boudier. Arteriole and capillary remodelling in hypertension. *Drugs* 1999; 58 (1): 37–40.
- Павлов В.И. Состояние микроциркуляции при гипертензионной болезни. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Фармакологическое изучение вариабельности артериального давления в эксперименте на бодрствующих ЖИВОТНЫХ

В.А.Цырлин, К.Е.Гавриков, Р.С.Хрусталева, Н.А.Фельдшерова
НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме. Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния представителей двух классов антигипертензивных средств — соединений центрального действия и влияющих на систему ренин-ангиотензин — на вариабельность артериального давления (АД) у бодрствующих крыс. Эксперименты проводились на нормотензивных крысах-самцах линии Wistar, крысах со спонтанной гипертензией линии SHR и беспородных белых крысах с моделированной почечной гипертензией. В опытах регистрировали АД, межсистолический интервал и производили тестирование барорецепторного рефлекса.

Вариабельность среднего АД у всех животных была представлена волнообразными колебаниями с непостоянной амплитудой (от 5 до 15 мм рт. ст.) и длительностью от 5 до нескольких десятков сердечных циклов. Наблюдавшиеся флюктуации давления не имели явно выраженной периодической формы. Их наличие не оказывало влияния на средний уровень АД и переход от стабильного АД к нестабильному также не сопровождался изменениями среднего давления.

У животных с артериальной гипертензией АД и его вариабельность были выше, а величина барорецепторного рефлекса ниже, чем у нормотензивных крыс.

Каптоприл и апрювел в используемых дозах у нормотензивных крыс оказывали гипотензивный эффект, но не влияли на вариабельность АД. У гипертензивных животных снижение АД каптоприлом сопровождалось уменьшением его вариабельности, а апрювелом, наоборот, увеличением вариабельности АД. Клонидин и рилменидин во всех экспериментах снижали и средний уровень АД, и его вариабельность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, барорецепторный рефлекс, гипотензивные средства.

Pharmacological study of arterial blood variability in an experiment on awake animals

V.A. Tsyrlin, K.Ye. Gavrikov, R.S. Khrustaleva, N.A. Feldsherova

Summary. The purpose of the present investigation was to evaluate the effects of the representatives of two classes of antihypertensive drugs – central acting agents and those affecting the rennin-angiotensin system – on blood pressure (BP) variability in awake rats. Experiments were carried out on normotensive male Wistar rats, spontaneously-hypertensive rats (SHR), and non-inbred albino rats with induced renal hypertension. In the experiments, BP and intersystolic interval were recorded and arterial baroreceptor reflex was tested.

Mean BP variability appeared as undulating fluctuations with a variable amplitude (from 5 to 15 mm Hg) and a duration of 5 to several tens of cardiac cycles. The observed BP fluctuations had no well-defined periodic shape. They did not affect mean BP and stable-unstable BP transition was not attended by mean pressure changes.

In hypertensive rats, BP and its variability were higher and the baroreceptor reflex was less than in normotensive rats.

Captopril and aprovel in used doses produced an antihypertensive effect; they did not affect BP variability. In hypertensive animals, captopril-induced reductions in BP were followed by a decrease in its variability whereas approve was responsible for an increase in BP variability. Clonidine and rilmenidine lowered mean BP and its variability in all experiments.

Key words: arterial hypertension, blood pressure variability, baroreceptor reflex, antihypertensive agents.

Флюктуации артериального давления (АД) в условиях его непрерывной регистрации у бодрствующих животных имеют достаточно сложный характер. Доля ритмической составляющей не превышает 25% от суммы флюктуаций АД за сутки. Выделено два главных ритмических компонента колебаний – высокочастотный, синхронный с дыханием, и низкочастотный, около 0,1 Гц, характерный для волн Мейера [1]. Случайные, аperiodические колебания в общей вариабельности АД составляют абсолютное большинство [2].

Известно, что увеличение амплитуды спонтанных колебаний АД усиливает динамическую нагрузку на сосуды и усугубляет ремоделирование сердца и сосудов, обусловленное артериальной гипертензией. Отсюда следует, что антигипертензивные средства должны не только нормализовывать средний уровень АД, но и уменьшать его вариабельность. В то же время сведения о влиянии антигипертензивных препаратов на вариабельность АД в условиях его непрерывной регистрации практически отсутствуют. Поэтому цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния представителей двух классов антигипертензивных средств – соединений центрального действия и влияющих на систему ренин–ангиотензин – на вариабельность АД у бодрствующих нормотензивных и гипертензивных крыс.

Материал и методы

Эксперименты проведены на бодрствующих белых крысах-самцах следующих линий: нормотензивных крысах линии Wistar (n=20); крысах линии Wistar с моделированной почечной гипертензией (n=20); крысах со спонтанной гипертензией линии SHR (n=20). Масса крыс была в пределах 200–250 г. Почечную гипертензию создавали по схеме “одна почка–один зажим”. Использовали экстраперитонеальный доступ к почкам. После препаровки мягких тканей и мышц почки выводились в рану, при этом одна удалялась, а на артерию другой накладывался зажим из нержавеющей стали со стандартным просветом 0,15 мм. Эксперименты проводились через 13–17 нед после операции.

В опытах регистрировали АД, межсистолический интервал (МСИ) и производили тестирование барорецепторного рефлекса (БР). Катетеризацию сосудов производили за 2–3 дня до начала экспериментов. Использовали комбинированный наркоз (этаминал натрия 5–7 мг/кг + оксибутират натрия 0,33 г/кг внутривенно). Для регистрации АД и введения препаратов в аорту (через бедренную артерию) и бедренную вену вживляли катетеры из полиэтилена высокого давления диаметром 0,5–0,6 мм, заполненные раствором гепарина (5000 ЕД гепарина и 9 мл физиологического раствора).

Регистрацию АД и МСИ осуществляли с помощью автоматической установки. Установка включала датчик АД

(АООТ “Сампо”, Россия) и аналого-цифровой преобразователь с IBM-совместимым компьютером. Сигнал с датчика АД после усиления поступал через 10-разрядный аналого-цифровой преобразователь в IBM-совместимый компьютер для математической обработки по программе, позволяющей с точностью до 1,5 мм рт. ст. определять среднее за сердечный цикл АД с погрешностью менее 2 мс, вычислять МСИ в диапазоне изменений от 100 до 360 мс, вычислять средние значения АД и МСИ и их вариабельность в виде среднеквадратичного отклонения на любом выбранном участке непрерывной записи, а также вычислять величину кардиохронотропного компонента БР [3].

Для тестирования БР и измерения величины его кардиохронотропного компонента искусственно повышалось АД с помощью мезатона (0,03–0,1 мг/кг) [4]. Оценку БР вели с использованием методов корреляционного и регрессионного анализов. Вычисление величины кардиохронотропного компонента БР как коэффициента линейной регрессии между скоростями изменения МСИ и подъема АД осуществляли на основании скоростей изменения соответствующих показателей. Коэффициент регрессии, представляющий собой тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс, отражал количественное значение величины БР.

Используемые препараты вводили внутривенно. Клонидин в дозе 10 мкг/кг; рилменидин в дозах 300 мкг/кг и 1 мг/кг; каптоприл в дозе 1 и 3 мг/кг вводили в виде водных растворов. Апрювел в дозе 1 и 3 мг/кг растворяли в 5% растворе этилового спирта. Все растворы препаратов готовили непосредственно перед опытом.

Статистическую обработку данных проводили с помощью оценки достоверности различий средних тенденций по критерию Стьюдента, парному тесту Вилкоксона с использованием стандартных программ на ЭВМ.

Результаты

У нормотензивных крыс линии Wistar среднее АД, измерявшееся в течение 10-минутного периода каждый час на протяжении 12-часового эксперимента, составляло в среднем $101 \pm 2,4$ мм рт. ст., а вариабельность АД – $3,7 \pm 0,34$ мм рт. ст. МСИ в среднем по группе был равен $172 \pm 5,4$ мс с вариабельностью $9,4 \pm 0,8$ мс.

Вариабельность среднего АД у всех животных была представлена волнообразными колебаниями с непостоянной амплитудой (от 5 до 15 мм рт. ст.) и длительностью от 5 до нескольких десятков сердечных циклов. Наблюдавшиеся флюктуации АД не имеют явно выраженной периодической формы. Их наличие не оказывает влияния на средний уровень АД, так как его усредненные значения на соседних участках записи с разной амплитудой колебаний достоверно не различаются. Переход от стабильного АД к нестабильному также не сопровождается изменениями среднего АД.

Кривая изменений МСИ у нормотензивных крыс с амплитудой 5–20 мс имеет сходный нерегулярный вид. Наличие или отсутствия колебаний МСИ и их амплитуда, так же как и в случае АД, не влияют на среднее значение МСИ. При сопоставлении кривых АД и МСИ обнаруживаются участки записи, на которых значительные колебания АД происходят на фоне относительно стабильного МСИ. В то же время на других участках кривые изменений АД и МСИ имеют сходный профиль – фазе подъема АД соответствует увеличение МСИ, а спад АД сопровождается тахикардией. Визуально подобные колебания АД и МСИ имеют вид синхронных, но происходящих с фазовым сдвигом в несколько сердечных циклов относительно друг друга. Такой характер синхронных изменений АД и МСИ являлся преобладающим, но в некоторых случаях фазовый сдвиг между кривыми отсутствовал. Анализ записей показал, что задержка изменения МСИ на флюктуации АД была непостоянной не только у различных животных, но и варьировала у одного животного в течение эксперимента. Ее величина могла колебаться от 1 до 15 сердечных циклов.

У нормотензивных крыс не выявлено связи между исходными значениями АД и величиной БР, что не позволяет говорить о наличии причинно-следственных отношений между этими параметрами.

Как видно из табл. 1, у крыс с “почечной” артериальной гипертензией АД, МСИ и величина БР существенно различаются. В отличие от нормотензивных животных у гипертензивных крыс установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем АД и величиной БР:

$$\text{АД} = 151,9 - 11,2 \times \text{БР}$$

коэффициент корреляции $r = -0,52$, $p < 0,01$. В группе гипертензивных животных с увеличением значений барорефлекса АД снижается. При этом было отмечено, что увеличение вариабельности МСИ сопровождается также снижением уровня АД.

Уже простая линейная регрессия, так же как у нормотензивных крыс, выявила положительную корреляционную связь МСИ с величиной БР, из чего следует, что у гипертензивных крыс в состоянии покоя большая величина БР сопровождается относительной брадикардией.

Многофакторный анализ показал сложную зависимость вариабельности АД от всех параметров с высоким

коэффициентом корреляции $r = 0,97$ и достоверностью $p < 0,02$:

$\text{ВАД} = 0,03 \times \text{АД} - 0,01 \times \text{МСИ} + 0,06 \times \text{ВМСИ} + 0,26 \times \text{БР}$. При одновременном влиянии всех факторов у животных с более высокими значениями АД, вариабельности МСИ и величины барорефлекса вариабельность АД выше. В этих условиях при относительной тахикардии вариабельность АД снижается.

Каптоприл в используемых дозах у крыс линии Wistar достоверно (на 21,5% и 23%) снижал АД, но не влиял на его вариабельность и величину МСИ. У крыс с почечной гипертензией препарат также снижал АД ($p < 0,05$) и одновременно уменьшал его вариабельность. Если до введения препарата вариабельность АД в этой группе наблюдений ($n = 10$) составляла $6,1 \pm 0,8$ мм рт. ст., то после введения каптоприла в дозе 1 мг/кг – $4,9 \pm 0,5$ мм рт. ст., а в дозе 3 мг/кг – $4,3 \pm 0,9$ мм рт. ст. Величина БР после введения каптоприла нормотензивным крысам имела тенденцию к снижению, а у животных с артериальной гипертензией, наоборот, увеличивалась ($0,42 \pm 0,05$ мс/мм рт. ст. до введения и $0,58 \pm$ мс/мм рт. ст. после введения каптоприла в дозе 3 мг/кг).

Подобно каптоприлу, апрювел снижал АД у нормотензивных крыс. Если у животных до введения препарата АД составляло $101,7 \pm 3,1$ мм рт. ст., то после введения препарата в дозе 1 мг/кг – $90,8 \pm 3,5$ мм рт. ст., в дозе 3 мг/кг – $86,0 \pm 4,1$ мм рт. ст. Препарат достоверно изменял МСИ, но при этом наблюдали тенденцию к его увеличению. Вариабельность АД апрювелем не изменялась.

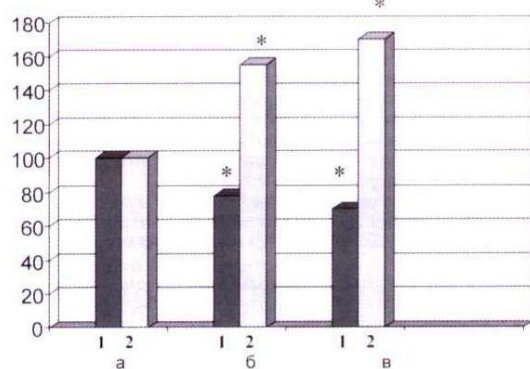
У гипертензивных крыс (рис. 1) гипотензивный эффект апрювели сопровождался увеличением вариабельности АД. Наряду с гипотензией препарат (так же как у нормотензивных крыс) достоверно увеличивал МСИ. Изменения БР после введения апрювели были такими же, как и после введения каптоприла, – у нормотензивных крыс апрювел достоверно снижал БР (с $1,60 \pm 0,05$ до $1,43 \pm 0,05$ мс/мм рт. ст. после введения в дозе 3 мг/кг), а у крыс с “почечной” гипертензией достоверно повышал.

Клонидин как у нормотензивных крыс, так и у крыс линии SHR (рис. 2) снижал АД, уменьшал вариабельность АД и увеличивал величину БР.

Рилменидин в дозе 300 мкг/кг, подобно клонидину, оказывал гипотензивный эффект, который сопровождался увеличением БР и снижением вариабельности АД. В табл.

Рис. 1. Влияние апрювели на АД (1) и его вариабельность (2) у гипертензивных крыс.

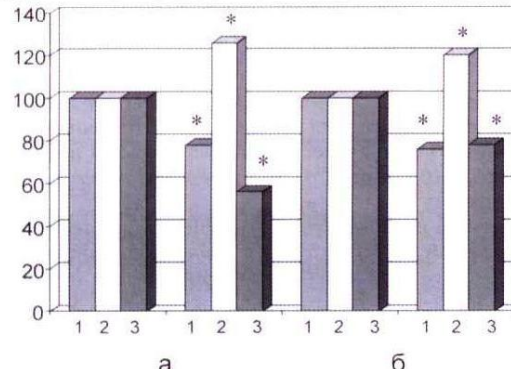
а – исходные величины (в %), б – после введения апрювели в дозе 1 мг/кг, в – после введения апрювели в дозе 3 мг/кг.



* $p < 0,05$.

Рис. 2. Влияние клонидина (10 мкг/кг) на АД (1), БР (2) и вариабельность АД (3).

а – нормотензивные крысы, б – крысы линии SHR с артериальной гипертензией. Слева – до, справа – после введения препарата.



* $p < 0,05$.

Таблица 1. Среднее АД, его вариабельность, период сердечных сокращений и величина БР у нормотензивных и гипертензивных крыс

Параметр	Крысы линии Wistar	Крысы линии SHR	Крысы линии Wistar с “почечной” гипертензией
Среднее АД, мм рт. ст.	101,0±2,4	154,6±3,0	141,4±2,0
МСИ, мс	172,6±5,4	164,1±13,1	165,7±3,6
БР, мс/мм рт. ст.	1,62±0,1	0,61±0,1	0,42±0,04
Вариабельность АД, мм рт. ст.	3,7±0,4	6,24±1,7	5,5±0,7

Таблица 2. Влияние рилменидина (1 мг/кг) на показатели гемодинамики у крыс линии SHR

Параметр	До	После введения рилменидина
АД, мм рт. ст.	154,6±3,0	125,8±4,0*
Вариабельность давления, мм рт. ст.	7,53±1,7	4,03±1,0*
БР, мс/мм рт. ст.	0,6±0,03	0,81±0,1*

* $p < 0,05$.

2 представлены данные, отражающие изменение регистрируемых параметров после введения препарата в дозе 1 мг/кг.

Обсуждение

Мониторирование параметров гемодинамики показало, что у больных артериальной гипертензией вариабельность АД больше, чем у нормотензивных лиц [5]. Большей амплитудой отличаются колебания АД и у крыс с различными моделями гипертензии [1]. Особенно значительна вариабельность АД у бодрствующих животных после хронической денервации барорецепторов синокаротидной и аортальной рефлексогенных зон [6]. Последний результат позволил предположить, что ведущим фактором увеличения вариабельности АД у больных гипертонической болезнью и у животных с артериальной гипертензией является ослабление артериального БР. В пользу данного предположения говорит сочетание повышенной вариабельности АД со снижением интенсивности БР у больных гипертонической болезнью и крыс с различными моделями артериальной гипертензии [1, 5, 7]. Однако в специальных исследованиях не было обнаружено связи между вариабельностью АД и величиной БР [8, 9].

Показано, что у крыс Лионской линии уже в возрасте 5 нед появлялись признаки гипертензии, однако повышенная вариабельность диастолического давления была отмечена только к 21-й неделе жизни [7]. В отличие от них у 11-недельных спонтанно гипертензивных крыс линии SHR наблюдали повышение вариабельности среднего АД при его нормальных значениях. Таким образом, вариабельность АД не является вторичным по отношению к АД феноменом, а имеет самостоятельный характер.

Известно [4], что как у людей, страдающих гипертонической болезнью, так и у крыс линии SHR активность симпатической нервной системы повышена. Несмотря на то что механизмы развития почечной гипертензии по способу "одна почка—один зажим" связаны с изменением активности системы ренин—ангиотензин, имеются убедительные доказательства повышения активности симпатической нервной системы при этой патологии. Центральное введение 6-оксидофамина, вызывающего деструкцию адренергических нейронов, препятствует развитию почечной гипертензии [10]. Отмечено [11] повышение нейrogenного сосудистого тонуса при почечной артериальной гипертензии. Наконец, М.В.Чернов и соавт. [12] определили, что если частота импульсации одиночных волокон шейного симпатического нерва у крыс в норме составляет $1,2 \pm 0,2$ имп/с, то при почечной гипертензии — $2,1 \pm 0,3$ имп/с.

Результаты настоящего исследования позволяют прийти к заключению, что не только у крыс с генетической артериальной гипертензией (линии SHR), но и с моделированной "почечной гипертензией" повышение АД сопровождается повышением и его вариабельности. Данные литературы [8, 13] позволяют прийти к заключению, что одной из причин, обуславливающих увеличение вариабельности АД, имеющей аperiodичный характер, является усиление симпатической импульсации к сердцу и сосудам.

Известно, что гипотензивные препараты центрального действия (к этой группе соединений относятся и клонидин,

дин, и рилменидин) угнетают тонус симпатической нервной системы. Вероятно, именно этим обстоятельством и объясняется способность препаратов не только снижать системное АД, но и уменьшать его вариабельность. С другой стороны, проведенные исследования показали, что в использованных дозах кантоприл и апрловель обладают близким по выраженности гипотензивным эффектом. Однако способность препаратов у животных с артериальной гипертензией влиять на вариабельность АД принципиально различается. Причины этого различия требуют экспериментального изучения. В качестве одного из предположений можно высказать следующие соображения. Кантоприл уменьшает образование ангиотензина II, одним из эффектов которого является симпатомиметическое действие и увеличение выделения норадреналина из окончаний симпатических нервов. С другой стороны, апрловель блокирует ангиотензиновые рецепторы. Возможно, что увеличение апрловель вариабельности артериального давления обусловлено способностью ангиотензина II, не связанного с соответствующими рецепторами вследствие их блокады, либо оказывать центральный эффект и увеличивать активность симпатических вазомоторных нервов, либо вызывать периферическое симпатомиметическое действие.

Литература

1. Brown DR, Morgan DA, Pender JD, Thoren P. 24-Hour blood pressure recordings in ahl rats on high- and low- salt diets. *Am J Physiol* 1989; 257 (5) Pt. 2: R1225–31.
2. Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M et al. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension* 1990; 16 (4): 414–21.
3. Тавриков КЕ. Автоматическая установка для регистрации и анализа артериального давления и периода сердечных сокращений у бодрствующих животных. *Физиол. журн. СССР*. 1991; 77 (12): 102–5.
4. Вальдман АВ, Ахмазов ВА, Цыплин ВА. Барорецепторные рефлексы. Л: Наука. 1988.
5. Mancini G, Ferrari A, Gregorini L et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53 (1): 96–104.
6. Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res* 1964; 15 (6): 511–21.
7. Su DF, Cerutti C, Barres C et al. Blood pressure and baroreflex sensitivity in conscious hypertensive rats of Lyon strain. *Am J Physiol* 1986; 251 (6) Pt. 2: H1111–7.
8. Тавриков КЕ, Калустян Г.Э., Еремеев ВС, Цыплин ВА. Вариабельность артериального давления у бодрствующих нормотензивных крыс. *Рос. физиол. журн.* 1994; 80 (2): 26–31.
9. Bertinieri G, Grassi G, Zanchetti A. Blood pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity. *Clin Sci* 1980; 59 (Suppl. 6): 401s–404s.
10. Bosland MC, Versteeg DH, van Put J, de Jong W. Effect of depletion of spinal noradrenaline by 6-hydroxydopamine on the development of renal hypertension in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1981; 8: 67–77.
11. Марков Х.М., Зотов Ю.А. Состояние эфферентного звена сосудистых барорецепторных рефлексов при экспериментальной почечной гипертензии. *Кардиология*. 1973; 2: 66–71.
12. Чернов М.В., Радионов И.М., Соколова И.А. Увеличение частоты импульсации одиночных волокон шейного симпатического нерва крыс в процессе развития док-селевой и почечной форм экспериментальной гипертензии. *Кардиология*. 1980; 9: 101–2.
13. Калустян Г.Э., Тавриков КЕ. Характеристики вариабельности артериального давления у человека и животных. *Успехи физiol. наук*. 1999; 30 (4): 67–80.