

Спонтанный барорефлекс у пациентов с резистентной: изменения во время теста с солевой нагрузкой

И.В. Емельянов¹, А.О. Конради¹, А.Я. Багров²

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный институт старения, Балтимор, США

Емельянов И.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель директора ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Багров А.Я. — доктор медицинских наук, руководитель секции артериальной гипертензии Национального института старения Национальных институтов здоровья.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Факс: 8 (812) 702-37-56. E-mail: iemelyanov@inbox.ru (Емельянов Игорь Витальевич).

Резюме

Целью исследования было изучение спонтанной барорефлекторной чувствительности (БРЧ) при резистентной артериальной гипертензии (РАГ) и ее динамики в соотношении с изменениями артериального давления (АД) в ответ на острую солевую нагрузку. **Материалы и методы.** В исследование были включены 34 пациента РАГ. Пациенты получали стандартизованную комбинированную антигипертензивную терапию (лизиноприл 20 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки и гидрохлортиазид 25 мг/сутки). Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев. Проба с острой солевой нагрузкой проводилась путем введения 1000 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида в течение часа с непрерывной регистрацией АД на приборе Finometer Pro (Амстердам) в режиме каждого сердечного цикла и расчетом спонтанной БРЧ методом последовательностей. **Результаты.** Выявлено, что у больных РАГ наблюдается барорефлекторная дисфункция, заключающаяся в сниженной спонтанной БРЧ в покое и в снижении спонтанного барорефлекса в ответ на повышение АД при острой солевой нагрузке. При этом степень повышения АД во время острой солевой пробы тесно связана со снижением спонтанной БРЧ. Как повышение АД, так и степень угнетения барорефлекса во время пробы выражены в большей степени у пациентов с сольчувствительной РАГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, спонтанный барорефлекс, солевая нагрузка, сольчувствительность.

Spontaneous baroreflex in patients with resistant hypertension: Changes during salt loading

I.V. Emelyanov¹, A.O. Konradi¹, A.Y. Bagrov²

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

²National Institutes of Aging, Baltimore, USA

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Fax: 8 (812) 702-37-56. E-mail: iemelyanov@inbox.ru (Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher at the Research Department of Arterial Hypertension at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To assess spontaneous baroreflex sensitivity (BRS) in patients with resistant hypertension (RH) and changes during acute salt loading according to changes of blood pressure (BP). **Design and methods.** Thirty four patients with RH were included. Patients were on standard antihypertensive medication: lisinopril 20 mg per

day, amlodipine 10 mg per day and hydrochlorothiazide 25 mg per day. Control group consisted of 11 age- and sex-matched healthy subjects. Salt loading test was performed with i.v. saline infusion (100 ml during 1 hour). Beat-to-beat BP was registered by Finometer Pro device and BRS was assessed by slope method. **Results.** BRS is reduced in RH patients both at baseline and after salt loading. The level of BP elevation during salt loading is related to BRS reduction, and both parameters are related to salt-sensitivity.

Key words: resistant hypertension, baroreflex sensitivity, beat-to-beat blood pressure, salt sensitivity.

Статья поступила в редакцию: 19.08.12. и принята к печати: 23.08.12.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет лидирующие позиции в мире и в России как причина сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, несмотря на очевидные успехи ее профилактики и лечения, достигнутые в последние годы [1, 2]. Во многом это связано с недостаточным снижением артериального давления (АД) в процессе терапии у большинства пациентов. Часть таких больных может быть отнесена к категории лиц с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), когда даже на фоне приема адекватных доз трех антигипертензивных препаратов в рациональных комбинациях, включающих диуретик, АД не достигает целевых значений [3, 4].

Механизмы резистентности АГ к терапии многообразны и до сих пор во многом не уточнены. Одним из ведущих факторов, связанных с образом жизни, является недостаточное ограничение соли и жидкости [4]. В то время как роль артериального барорецепторного рефлекса (БР) в краткосрочной регуляции АД хорошо изучена [5, 6], его значение в долговременном поддержании высокого АД и в формировании резистентности к терапии продолжает обсуждаться [7, 8]. Одним из механизмов развития тяжелой рефрактерной к терапии АГ может быть нарушение барорецепторной функции, что отчасти связано с нарушениями обмена натрия. Однако состояние спонтанного артериального барорефлекса при резистентной к терапии АГ практически не изучалось. Ранее было показано, что солевая нагрузка и реакция на нее АД сопровождается изменением спонтанной барорефлекторной чувствительности (БРЧ) [9]. До настоящего времени окончательно не установлены связи между состоянием функции БР и чувствительностью пациентов к поваренной соли как в целом при АГ, так и при наличии резистентности к терапии.

Целью настоящего исследования было изучение спонтанной БРЧ при РАГ и ее динамики в соотношении с изменениями АД в ответ на острую солевую нагрузку.

Материалы и методы

В исследование были включены 34 пациента с эссенциальной АГ и истинной резистентностью к терапии. Все пациенты наблюдались в поликлинике ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, (17 мужчин и 17 женщин в возрасте 55 ± 7 лет). Пациенты получали стандартизованную комбинированную антигипертензивную терапию (лизиноприл 20 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки и гидрохлортиазид 25 мг/сутки). При этом уровень АД при повторных врачебных осмотрах оставался выше 140/90 мм рт. ст., вторичные причины повышения АД были предварительно исключены. Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев (7 мужчин и 4 женщины в возрасте 54 ± 2 года), не имевших АГ, подписавших информированное согласие для участия в исследовании.

Протокол проведения пробы с острой солевой нагрузкой

Проба с острой солевой нагрузкой проводилась натощак в первой половине дня, в клинике в тихом кабинете при комфортной температуре воздуха ($19-22^\circ\text{C}$) в горизонтальном положении пациента. Всем больным предварительно в левую локтевую вену устанавливался периферический катетер для обеспечения венозного доступа и исключения болевых ощущений при внутривенной инфузии, непосредственно перед началом пробы пациенты освобождали мочевой пузырь.

Собственно тест включал три этапа. На первом этапе пациент в течение 60 минут отдыхал в горизонтальном положении. При этом с помощью прибора Finometer Pro (Нидерланды) непрерывно (в каждом сердечном цикле) регистрировались гемодинамические показатели АД и интервалы RR (частота сердечных сокращений). Аппаратно-программный комплекс в автоматическом режиме осуществлял расчет минутного объема кровообращения (МОК), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и другие параметры.

Чувствительность спонтанного БР рассчитывалась методом последовательностей, заключающимся в компьютерной оценке временных параметров четырех и более сердечных сокращений, характе-

ризующихся либо прогрессирующим подъемом систолического АД (САД) с удлинением интервалов RR либо снижением САД с укорочением интервалов RR. Угол наклона линий регрессии между пульсовым интервалом и САД считался индексом БРЧ.

После истечения 60-минутного периода покоя налаживалась внутривенная инфузия 0,9%-го раствора хлорида натрия (NaCl) в объеме 1000 мл в течение следующих 60 минут со скоростью 16 мл/мин. При этом регистрация АД, БРЧ и других параметров гемодинамики осуществлялась в прежнем режиме.

После завершения периода инфузии в течение 60 минут продолжался контроль БРЧ, параметров гемодинамики в горизонтальном положении для обеспечения безопасности пациента и оценки дальнейшей динамики АД и БРЧ.

Полученные в ходе исследования данные архивировались для последующей обработки и анализа. При этом за базальные принимались показатели АД и БРЧ, непосредственно предшествовавшие началу инфузии раствора NaCl, а за финальные принимались показатели, полученные при окончании водно-солевой нагрузки.

Статистический анализ полученных в ходе исследования данных осуществлялся с помощью программы Statistica for Windows, версия 7.0 (StatSoft,

США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты

Все пациенты основной и контрольной групп, включенные в исследование, завершили его в соответствии с протоколом. Каких-либо нежелательных явлений, связанных с проведением пробы, зарегистрировано не было. Даже в случаях заметного повышения АД на фоне инфузии раствора NaCl при дальнейшем наблюдении у части пациентов с РАГ выявлено спонтанное снижение АД до исходных значений в течение 1–2 часов после окончания инфузии при отсутствии каких-либо значимых клинических симптомов.

Основные клинико-гемодинамические характеристики пациентов и контрольной группы представлены в таблице 1. Пациенты с РАГ и обследуемые контрольной группы не различались по полу, возрасту и антропометрическим показателям. Обнаружены закономерные различия в уровне АД как исходно, так и на пике солевой нагрузки. Следует также отметить, что больные РАГ и лица контрольной группы различались по параметрам исходной спонтанной БРЧ: при РАГ чувствительность барорефлекса оказалась значительно сниженной в основной группе. Подобные изменения были ассо-

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП ПРИ ОСТРОЙ СОЛЕВОЙ НАГРУЗКЕ ВНУТРИВЕННЫМ ВВЕДЕНИЕМ РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ

Показатель	Резистентная АГ (n = 34)	Контрольная группа (n = 11)
Пол, м/ж	18/16	7/4
Возраст, годы	56 ± 6	54 ± 2
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 ± 1,3	28,4 ± 1,1
САД исходное, мм рт. ст.	156 ± 3***	133 ± 3***
ДАД исходное, мм рт. ст.	90 ± 2***	82 ± 2***
МОК исходный, л/мин	5,5 ± 0,3	5,9 ± 0,2
ОПСС исходное, дин×с×см ⁻⁵	1414 ± 28*	1087 ± 18*
БРЧ исходная, мс/мм рт. ст.	5,6 ± 1,2**	7,0 ± 0,5**
САД финальное, мм рт. ст.	180 ± 5***	145 ± 4***
ДАД финальное, мм рт. ст.	102 ± 3***	88 ± 3***
МОК финальный, л/мин	6,0 ± 0,4	6,4 ± 0,3
ОПСС финальное, дин×с×см ⁻⁵	2025 ± 27**	1345 ± 24**
БРЧ финальная, мс/мм рт. ст.	4,7 ± 1,0*	7,5 ± 2,0*
Δ САД, мм рт. ст.	23 ± 3**	12 ± 2**
Δ ДАД, мм рт. ст.	11 ± 2**	5 ± 2*
Δ БРЧ, мс/мм рт. ст.	-0,9 ± 0,4*	0,3 ± 0,2*

Примечания: данные представлены в виде М ± m; * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; МОК — минутный объем кровообращения; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; БРЧ — чувствительность спонтанного артериального барорефлекса.

цированы с повышенными показателями ОПСС у лиц контрольной группы, при этом показатели расчетного МОК в основной группе оказались даже ниже, чем в контроле.

Изменения гемодинамических параметров на фоне инфузии NaCl у больных РАГ существенно отличались от контрольной группы. Так, отмечен более выраженный прирост систолического и диастолического (ДАД) АД во время проведения теста (табл. 1). Данные изменения в основной группе сопровождались преимущественным повышением расчетных показателей ОПСС и весьма умеренным и незначимым повышением МОК. Одновременно с этим у резистентных к лечению пациентов произошло значимое снижение спонтанной БРЧ, гораздо более выраженное по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

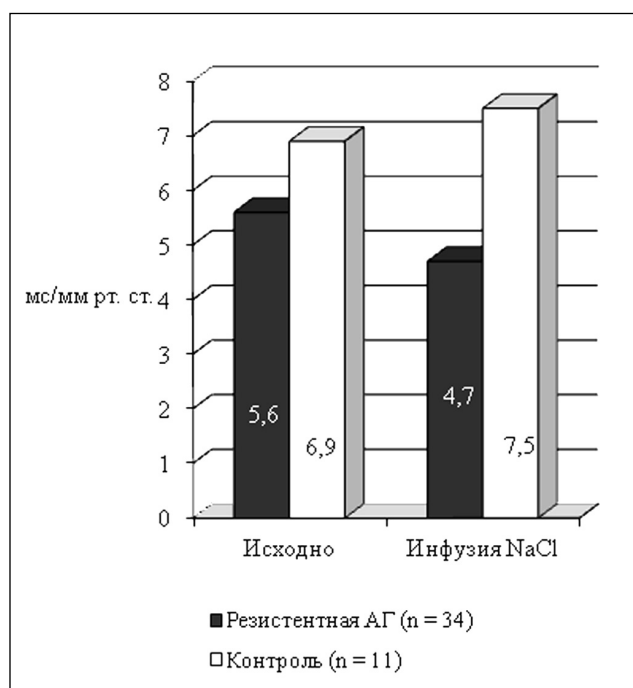
При проведении корреляционного анализа в основной группе были выявлены обратные связи между исходной БРЧ с исходной величиной ДАД ($r = -0,39$, $p < 0,05$), а также уровнем ДАД ($r = -0,37$, $p < 0,05$) и уровнем ОПСС ($r = -0,35$, $p < 0,05$) при окончании исследования. Аналогичные связи были установлены и для здоровых добровольцев. При разделении пациентов по полу не было установлено значимых различий в исходных гемодинамических

параметрах и их динамике на фоне острой солевой нагрузки между обследуемыми основной и контрольной групп.

В дальнейшем на основании индивидуального анализа гемодинамических сдвигов в ответ на внутривенное введение NaCl была выделена группа пациентов с РАГ, у которых САД/ДАД в ходе пробы повысилось более чем на 20/10 мм рт. ст. Эти пациенты ($n = 19$) были расценены как соль-чувствительные и анализировались отдельно. Оказалось, что соль-чувствительные пациенты с РАГ отличались от соль-резистентных лиц более высокими показателями как исходного, так и финального АД, а также величиной прироста САД и ДАД на солевую нагрузку. Одновременно для этой подгруппы пациентов было отмечено более глубокое угнетение БРЧ в процессе инфузии NaCl (рис. 2).

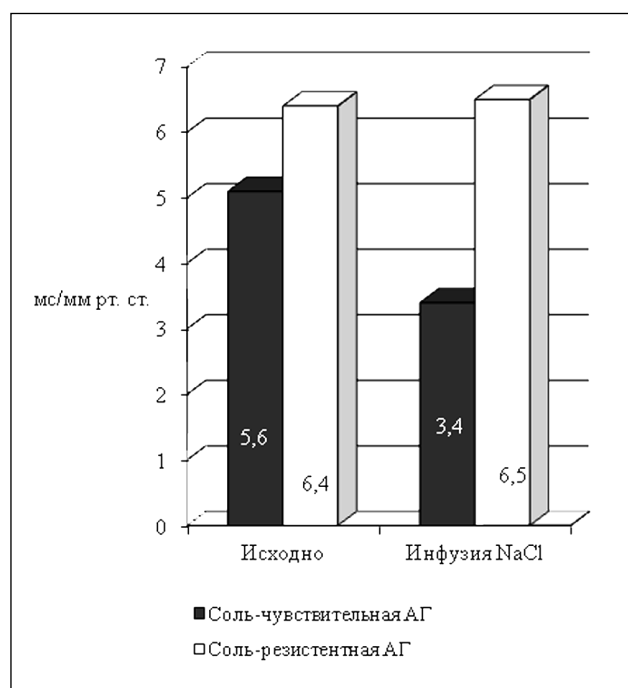
В группе соль-чувствительных пациентов ($n = 19$) в ходе корреляционного анализа были установлены тесные связи между величинами прироста как САД ($r = -0,46$, $p < 0,05$), так и ДАД ($r = -0,42$, $p < 0,05$) в ходе солевой нагрузки и степенью снижения БРЧ. При этом в группе соль-резистентных пациентов значимых связей между динамикой АД и спонтанной БРЧ в ходе острой солевой нагрузочной пробы выявлено не было.

Рисунок 1. Динамика спонтанного артериального барорефлекса при острой солевой нагрузке у больных резистентной артериальной гипертензией



Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 2. Динамика спонтанного артериального барорефлекса при острой солевой нагрузке в зависимости от чувствительности к соли у больных резистентной артериальной гипертензией



Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Таким образом, при РАГ по сравнению с контролем имеет место снижение спонтанной БРЧ в покое, которое усугубляется в процессе острой солевой нагрузки. Подобные изменения прямо ассоциированы со степенью повышения АД во время пробы и более отчетливо выражены у соль-чувствительных пациентов с РАГ.

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало, что барорефлекторная функция снижена у пациентов с резистентной к терапии АГ, а также что при острой водно-солевой нагрузке происходит дальнейшее угнетение артериального барорефлекса, которое связано со степенью ответа АД на солевую нагрузку.

Еще в классических работах А.С. Guyton и соавторов (1972) такие механизмы, как БР, активация РАС и задержки соли и жидкости, обсуждались в качестве основных составляющих для стабилизации высокого АД у больных АГ [10]. При этом до сих пор остается спорной роль снижения чувствительности автономного БР в формировании АГ. С одной стороны, во многих, но не во всех, экспериментальных и клинических исследованиях обнаруживается, что при денервации синокаротидной зоны развивается стойкая и выраженная АГ. С другой стороны, искусственная стимуляция барорецепторов приводит к успешному лечению РАГ, обеспечивая стабильное существенное снижение уровня АД [12, 13]. Выявленное в настоящем исследовании снижение автономного БР у пациентов с РАГ, усугубляющееся на фоне подъема АД при солевой нагрузке, еще раз подтверждает возможную роль барорефлекторной дисфункции в формировании стойкой АГ.

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что в ряде случаев чувствительность пациента к соли способствует стабильному повышению АД и препятствует эффективному лечению АГ. Еще более 30 лет назад Т. Kawasaki и соавторы (1978) обследовали больных ГБ, которые вначале получали низкосолевою, а затем высокосолевою диету [15]. Было обнаружено, что примерно у половины пациентов в конце периода соблюдения высокосолевой диеты АД повысилось более чем на 10 мм рт. ст. Эти пациенты были названы соль-чувствительными. При этом все больные, вне зависимости от реакции на высокие дозы соли, в конце «низкосолевого» периода демонстрировали снижение АД по сравнению с исходным его уровнем. В исследовании V.M. Campese и соавторов (1994) описаны нарушения симпатической ингибиции при солевой нагрузке у больных ГБ [16]. Р. Coruzzi и соавторы (2005) продемонстрировали нарушения автономной регу-

ляции у больных АГ с подпороговыми значениями соль-чувствительности [9]. Данное исследование было основополагающим, установившим четкую связь между чувствительностью к поваренной соли при хроническом эксперименте и нарушениями парасимпатического контроля сердечной деятельности.

В работе Е. Pimenta и соавторов (2009) также изучались изменения АБР при хронической солевой нагрузке, но уже у больных АГ [17]. Было показано существенное повышение АД на фоне диеты с высоким содержанием поваренной соли у больных РАГ. В этом же исследовании продемонстрировано и заметное повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на высокое содержание NaCl в рационе. Однако работ, посвященных влиянию острых солевых нагрузок на функцию автономного БР у больных РАГ, до настоящего времени не проводилось.

Исходя из данных, полученных в настоящем исследовании, имеется тесная связь между сниженной барорефлекторной функцией и чувствительностью к соли при острой нагрузке NaCl у больных РАГ. Это дает основание полагать, что сниженная способность к барорефлекторной регуляции АД у больных РАГ может быть ассоциирована с наличием у них в ряде случаев предсуществующих механизмов резистентности в виде повышенной соль-чувствительности. Таким образом, можно предположить, что в патогенезе резистентности АГ к терапии нарушенные механизмы краткосрочной и долгосрочной регуляции уровня АД ассоциированы между собой.

Ранее было показано, что высокосолевая диета снижает концентрацию катехоламинов плазмы у здоровых лиц и у соль-резистентных больных АГ, тогда как при наличии соль-чувствительности этот эффект отсутствует [18]. Существует предположение о том, что модуляция барорефлекса при солевой нагрузке, по крайней мере у спонтанных гипертензивных крыс, связана с центральными эффектами [19]. Не исключено, что обнаруженная в настоящем исследовании связь между ответом барорефлекса на введение хлорида натрия с соль-чувствительностью пациентов тоже имеет центральное звено патогенеза.

Однако настоящее исследование не лишено ограничений. Так, трудно разграничить эффекты нагрузки поваренной солью и гемодинамические эффекты нагрузки объемом. Дизайн исследования не позволяет разграничить, является ли снижение автономного БР причиной или следствием более выраженного повышения АД у так называемых соль-чувствительных пациентов. Ранее было пока-

зано, что угнетение барорефлекса может быть следствием других острых раздражителей, в частности психоэмоционального стресса у больных АГ [20]; также пока не определено, являются ли изменения барорефлекторной функции первичными или вторичными. В исследовании не изучалась воспроизводимость данных изменений гемодинамики. Для того чтобы ответить на ряд вопросов, необходимо сопоставление результатов острого и хронического солевого теста, что и является задачей дальнейших исследований.

Выводы

У пациентов с РАГ наблюдается барорефлекторная дисфункция, заключающаяся в сниженной спонтанной БРЧ в покое и в снижении спонтанного барорефлекса в ответ на повышение АД при острой солевой нагрузке. При этом степень повышения АД во время острой солевой пробы тесно связана со снижением спонтанной БРЧ. Как повышение АД, так и степень угнетения барорефлекса во время пробы выражены в большей степени у пациентов с соль-чувствительной РАГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what level should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 5. — P. 923–934.
2. Zanchetti A., Mancia G., Black E. et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 4. — P. 973–979.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the European Society of Arterial Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
4. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117, № 25. — P. e510–e526.
5. Mancia G., Parati G., Pomidossi G., Casadei R., Di Rienzo M., Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans // *Hypertension.* — 1986. — Vol. 8, № 2. — P. 147–153.
6. Lantelme P., Khettab F., Custaud M.A. et al. Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20, № 5. — P. 935–944.
7. Thrasher T.N. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure // *Am. J. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 4. — P. R819–R827.
8. В.А. Цырлин, Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс. Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления // *Артериальная гипертензия.* — 2009. — Т. 15, № 6. — С. 679–682. / V.A. Tsyrlin, N.V. Kuzmenko, M.G. Pliss. Baroreceptor reflex role in blood pressure long-term regulation // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — Vol. 15, № 6. — P. 679–682 [Russian].
9. Corruzi P., Parati G., Brambilla L. et al. Effect of salt sensitivity on neural cardiovascular regulation in essential hypertension // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, № 6. — P. 1321–1326.
10. Guyton A.C., Coleman T.G., Granger H.J. Circulation: overall regulation // *Annu Rev. Physiol.* — 1972. — Vol. 34. — P. 13–41.
11. Wallin B.G., Sundlof G. A quantitative study of muscle nerve sympathetic activity in resting normotensive and hypertensive subjects // *Hypertension.* — 1979. — Vol. 1, № 2. — P. 67–77.
12. Esler M., Jennings G., Korner P. et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover // *Hypertension.* — 1988. — Vol. 11, № 1. — P. 3–20.
13. Bilgutay A.M., Lillehei C.W. Surgical treatment of hypertension with reference to baropacing // *Am. J. Cardiol.* — 1966. — Vol. 17, № 5. — P. 663–667.
14. Sica D.A., Lohmeier T.E. Baroreflex activation for the treatment of hypertension: principles and practice // *Expert Rev. Med. Devices.* — 2006. — Vol. 3, № 5. — P. 595–601.
15. Kawasaki T., Delea C.S., Bartter F.C., Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension // *Am. J. Med.* — 1978. — Vol. 64, № 2. — P. 193–198.
16. Campese V.M. Salt sensitivity in hypertension: renal and cardiovascular implications // *Hypertension.* — 1994. — Vol. 23, № 4. — P. 531–550.
17. Pimenta E., Gaddam K., Oparil S. et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Results from a randomized trial // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 475.
18. Esler M., Lambert G., Brunner-La Rocca H.P., Vaddadi G., Kaye D. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice // *Acta Physiol. Scand.* — 2003. — Vol. 177, № 3. — P. 275–284.
19. Ono A., Kuwaki T., Kumada M., Fujita T. Differential central modulation of the baroreflex by salt loading in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *AJP-Heart.* — 2011. — Vol. 300, № 5. — P. H1788–H1793.
20. Durocher J., Klein J., Carter J. Attenuation of sympathetic baroreflex sensitivity during the onset of acute mental stress in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2011. — Vol. 300, № 5. — P. H1788–H1793.