

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 611.018.74:616.12-008.318:
616.12-008.331.1

Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон, Т. И. Петелина,
Е. А. Махнева, И. В. Еменева

«Тюменский кардиологический научный центр» — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Россия

Контактная информация:

Мусихина Наталья Алексеевна,
«Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, Россия, 625026.
Тел./факс: +7(345)220-76-41.
E-mail: musihina@cardio.tmn.ru

Статья поступила в редакцию
02.08.16 и принята к печати 20.08.16.

Резюме

Цель исследования — выявление особенностей сосудодвигательной функции эндотелия, биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) и показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных артериальной гипертензией (АГ) и АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Проведено обследование 121 человека в возрасте от 40 до 70 лет. Контрольную группу без АГ и ИБС составили 18 человек, группу с АГ — 56 человек, группу с сочетанием АГ и ИБС — 47 человек. В работе проведена сравнительная оценка сосудодвигательной функции эндотелия, ВРС и таких биохимических показателей, характеризующих ЭД, как эндотелин-1 (ЭД-1), нитриты, перекисное окисление липидов у больных АГ и ИБС. **Результаты.** У больных АГ и АГ с сочетанием ИБС были выявлены признаки ЭД, проявляющиеся снижением как эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) (менее 10%), так и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) (менее 18%) в сравнении с контрольной группой. Наибольшее ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия при АГ имело место у мужчин, при сочетании АГ и ИБС гендерных различий не выявлено. При АГ выявлена отрицательная динамика биохимических маркеров ЭД, в виде снижения уровня нитритов, повышения ЭД-1, дисбаланса антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов в сравнении с контрольной группой. У больных АГ в сочетании с ИБС на фоне увеличения уровня ЭД-1 наблюдалось полное истощение показателей антиоксидантной защиты и снижение активности продуктов перекисного окисления липидов. Выявлено снижение вегетативной регуляции симпатической и парасимпатической нервной системы у больных АГ в сравнении с контрольной группой. Более выраженный симпато-парасимпатический дисбаланс на фоне относительного снижения всех показателей ВРС наблюдался у пациентов с АГ и ИБС. Выявленные нарушения в наибольшей степени были выражены у пациентов мужского пола и пожилого возраста. **Выводы.** Снижение сосудодвигательной функции эндотелия, дисрегуляция биохимических маркеров ЭД, дисбаланс антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов, значимое снижение парасимпатических влияний на сердце на фоне повышенной активности симпатического отдела нервной системы, выявленная взаимосвязь ВРС и ЭД позволяют подтвердить общность патогенетических механизмов развития АГ

и ИБС. Наиболее существенное влияние на развитие и прогрессирование ЭД у пациентов с АГ оказывает мужской пол, у больных с сочетанием АГ и ИБС — возраст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия, вариабельность ритма сердца

Для цитирования: Мусихина Н. А., Гапон Л. И., Петелина Т. И., Махнева Е. А., Еменева И. В. Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):414–424. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424.

Endothelial dysfunction and heart rate variability in patients with arterial hypertension and coronary artery disease

N. A. Musikhina, L. I. Gapon, T. I. Petelina,
E. A. Makhneva, I. V. Emeneva

Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National
Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”,
Tyumen, Russia

Corresponding author:

Natalia N. Musikhina,
Tyumen Cardiology Research Center,
Branch “Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy
of Sciences” 111 Melnikayte street,
Tyumen, 625026 Russia.
Phone/fax: +7(345)220–76–41.
E-mail: musikhina@cardio.tmn.ru

*Received 2 August 2016;
accepted 20 August 2016.*

Abstract

Objective. To evaluate vasomotor endothelial function, biochemical markers of endothelial dysfunction (ED) and heart rate variability (HRV) in patients with arterial hypertension (HTN) and HTN combined with coronary artery disease (CAD). **Design and methods.** The present study included 121 patients aged between 40 and 70 years. The control group accounted for 18 people without HTN and CAD, the HTN group included 56 patients, the group with the HTN combined with CAD — 47 subjects. The assessment of vasomotor endothelial function, HRV and biochemical ED indicators such as endothelin-1 (ED-1), nitrites, lipid peroxidation was performed. **Results.** Both hypertensive patients and patients with HTN and CAD the signs of ED demonstrated a decrease in endothelium-dependent vasodilation (EDVD) (less than 10 %) and endothelium-independent vasodilation (EIVD) (less than 18 %) compared to the control group. Severe deterioration of vasomotor endothelial function was detected in male patients with HTN combined with CAD and obesity. In HTN patients the negative dynamics of biochemical ED markers was found, manifested as reduced levels of nitrites, ED-1 increase, imbalance of antioxidant protection (AOP) and processes of lipid peroxidation in comparison with the control group. In patients with HTN combined with CAD and increased levels of ED-1, there was a complete reduction of AOP and reduced activity of lipid peroxidation. Decrease in sympathetic and parasympathetic activity was found in hypertensive patients compared to the control group. The most evident sympathetic-parasympathetic imbalance manifested as relative decline of all HRV indices was observed in patients with HTN combined with CAD. These changes were more significant in males and elderly patients. **Conclusions.** Reduction in vasomotor endothelial function, dysregulation of biochemical markers of ED, imbalance of antioxidant protection and lipid peroxidation, significant reduction in parasympathetic heart regulation as a result of the increased sympathetic activity,

interrelation between HRV and ED, evidence the common mechanisms in HTN and CAD. The male gender has the most significant impact on the ED development and progression in hypertensive patients, while the age is a more important factor in patients with HTN combined with CAD.

Key words: arterial hypertension, coronary artery disease, endothelial dysfunction, heart rate variability

For citation: Musikhina NA, Gapon LI, Petelina TI, Makhneva EA, Emeneva IV. Endothelial dysfunction and heart rate variability in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):414–424. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является независимым и одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому эти заболевания часто сопутствуют друг другу. Многочисленные исследования показали, что в патогенезе и АГ, и атеросклероза, и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия, при этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) не только инициирует формирование атеросклероза, но и сопровождает все его стадии [1].

Эндотелий предстает в роли первоочередного органа-мишени, поскольку эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [2]. На протяжении многих лет активно изучаются показатели, отражающие функциональное состояние эндотелия: это ведущий фактор вазодилатации — оксид азота (NO) [3, 4] и фактор вазоконстрикции — эндотелин-1 (ЭД-1). Состояние эндотелия устанавливает соотношение между NO и пероксинитратом, увеличивающим уровень окислительного стресса, что приводит к тяжелым последствиям. Можно предположить, что снижение уровня NO может свидетельствовать не только о наличии ЭД, но и о степени тяжести оксидативного стресса, обусловленного преобладанием продуктов перекисного окисления липидов над суммарной активностью ферментов антиоксидантной защиты, как у пациентов с АГ, так и у больных ИБС [5–7]. Исследования содержания ЭД-1 в крови свидетельствуют об участии ЭД-1 в патогенезе атеросклероза и ИБС. Уровень ЭД-1 значительно повышается у пациентов с АГ и поражением органов-мишеней [8]. Старение организма является одним из факторов, приводящих к ЭД, с возрастом выявлено увеличение эндотелина [9]. У мужчин, больных ИБС, наблюдалось нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, причем более выраженное у пациентов с дебютом инфаркта миокарда в возрасте до 45 лет [10].

По данным научных источников нарушение нейрогуморальной регуляции кровообращения тесно связано с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего АГ и ИБС. В настоящее время АГ рассматривается как самый сложный комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени, что определяет возможность перехода одного варианта течения АГ в другой [11]. Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) позволяет объективно оценить состояние различных звеньев вегетативной регуляции, в том числе и звеньев, участвующих в регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления. Как правило, прогрессирование ИБС сопровождается уменьшением ВРС [12]. В то же время и при АГ отмечается снижение показателей ВРС [13]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что симпатическая нервная система (СНС) тесно взаимодействует с эндотелием сосудов [14]. В литературе имеются сведения о взаимодействии ЭД и ВРС при различных заболеваниях, сопровождающихся изменением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки [15–18].

В настоящее время имеется большое число клинических и экспериментальных подтверждений вышесказанного, но многие авторы подходят к этой проблеме либо с точки зрения формирования АГ, либо — ИБС [19, 20]. Однако механизмы формирования ЭД в процессе развития АГ, а затем и при присоединении ИБС изучены не до конца.

Целью нашего исследования стало выявление особенностей сосудодвигательной функции эндотелия, биохимических маркеров ЭД и показателей ВРС у больных АГ и АГ в сочетании с ИБС.

Материалы и методы

В исследование включили 121 пациента в возрасте от 40 до 70 лет, из них мужчин — 64 человека (53 %), женщин — 57 человек (47 %). В 1-ю группу контроля вошли 18 человек без АГ и ИБС, во 2-ю группу — 57 человек с АГ, в 3-ю группу — 46 человек с АГ в сочетании с хроническими формами

ИБС. Диагноз ИБС верифицировали с учетом результатов электрокардиографических проб с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия), данных коронароангиографии, при необходимости дополнительно проводилась стресс-эхокардиография с чреспищеводной электрокардиостимуляцией.

Критериями исключения являлись: стенокардия напряжения III–IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет в стадии декомпенсации, онкологические заболевания в анамнезе. Средний возраст лиц в 1-й группе составил $50,0 \pm 1,2$ года, 2-й группы — $52,0 \pm 1,0$ года и 3-й группы — $59,3 \pm 1,1$ года. Пациенты всех групп сравнивались с учетом трех факторов риска, оказывающих существенное влияние на развитие и прогрессирование ЭД: мужской пол, возраст, наличие ожирения. В 1-ю возрастную группу вошли мужчины <55 лет, женщины < 65 лет; 2-ю возрастную группу составили мужчины > 55 лет и женщины > 65 лет. За 7 дней до начала обследования пациентам 2-й и 3-й групп отменялись коронароактивные и антигипертензивные препараты. Допускался прием метилдопы, а также нитратов короткого действия в 3-й группе. Работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике.

С целью определения сосудодвигательной функции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией на аппарате «CARIS PLUS» (Италия) с использованием линейного датчика 7 МГц. Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба, измеряли диаметр в исходном состоянии, затем ниже изображения плечевой артерии накладывали манжету сфигмоманометра, накачивали ее до 300 мм рт. ст. на 5 минут. Диаметр плечевой артерии измеряли сразу после спуска манжеты, на 30, 60 и 90-й секунде. Через 15 минут отдыха пациент получал сублингвально нитроглицерин, после чего измерения плечевой артерии проводили каждую минуту в течение 5 минут. Изменения диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии и после приема нитроглицерина оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Всем пациентам проводились специальные биохимические методы исследования.

Определяли уровень эндотелинов с помощью иммуноферментного набора эндотелин (1–21) фирмы «Biomedica» (Австрия), на иммуноферментном анализаторе Dynatech MR 5000 (Германия). Для определения уровня эндотелина в плазме крови использовался метод «иммуноферментного сэндвича».

Уровень нитритов в плазме крови определяли фотометрическим методом, основанном на классической реакции выявления нитритов — реакции Грисса. Продукты реакции замеряли на биохимическом анализаторе Hemolyzer-2000 (Германия).

Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты определяли спектрофотометрическим методом.

Проводили суточное мониторирование АД и регистрацию электрокардиограммы с определением ВРС на системе «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург) с использованием временного и частотного анализа. Расчет ВРС проводился после автоматического исключения артефактов и аритмий в последовательных 5-минутных окнах, где анализировалась продолжительность последовательных R-R-интервалов синусового происхождения. Спектральный анализ производился с использованием быстрого преобразования Фурье, определялись спектральные плотности мощности по диапазонам очень низких VLF, низких LF и высоких частот HF. Исследовались временные показатели, отражающие симпатическую активность — SDAN; общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС) — SDNN; тонус парасимпатического отдела — r-MSSD, pNN50. Рассчитывался симпато-вагальный индекс (LF/HF).

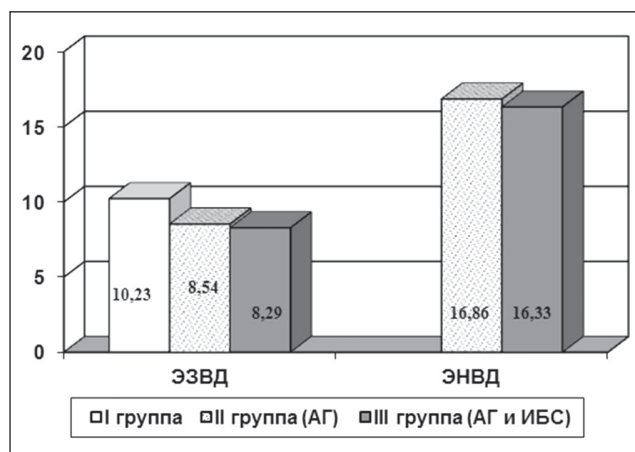
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS для Windows, версия 11.5 (SPSS Inc., USA). Данные в группах проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении группы сравнивались по t-критерию Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — по критерию Манна–Уитни. Для оценки значимости различий при множественном сравнении использовали поправку Бонферрони. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость присваивалась при $p < 0,05$.

Результаты

Средние величины показателей среднесуточного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов 2-й и 3-й групп не различались (2-я группа: САД $137,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., ДАД $84,8 \pm 1,1$ мм рт. ст.; 3-я группа: САД $136,2 \pm 2,3$ мм рт. ст., ДАД $81,3 \pm 1,1$ мм рт. ст.).

Анализ параметров сосудодвигательной функции эндотелия (рис.) выявил признаки ЭД у пациентов 2-й и 3-й групп, проявляющиеся снижением

Рисунок. Эндотелийзависимая вазодилатация и эндотелийнезависимая вазодилатация в сравниваемых группах (%)



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

ЭЗВД (< 10%). В группе контроля ЭЗВД ниже нормальных значений регистрировалась у двух человек (11%), во 2-й группе — у 50 человек (88%), в 3-й — у 46 человек (100%). Увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина также было недостаточным. Нарушение эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) (< 18%) во 2-й группе выявлено у 36 пациентов (64%), в 3-й группе — у 40 человек (84%).

Во 2-й группе у мужчин, в сравнении с женщинами, определялись более низкие значения ЭЗВД ($6,42 \pm 0,91$ и $9,83 \pm 0,78\%$, $p < 0,05$) и ЭНВД ($12,99 \pm 1,25$ и $19,84 \pm 1,72\%$, $p < 0,05$). В 3-й группе гендерных отличий не зарегистрировано. Не было различий и в разных возрастных группах.

При анализе биохимических маркеров ЭД в сравнении с 1-й группой наблюдались значимо более низкие показатели уровня нитритов во 2-й группе и более высокие уровни ЭД-1 в 3-й группе. Выявлены низкие показатели активности супероксиддисмутазы (СОД) и повышенные уровни

малонового диальдегида (МДА) и каталазы преимущественно во 2-й группе. Полученные данные свидетельствуют о наличии дисбаланса между перекисным окислением липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защитой (АОЗ) в исследуемых группах (табл. 1).

У женщин в 3-й группе выявлен более низкий уровень нитритов и высокий — ЭД-1 по сравнению с контрольной группой. У мужчин с АГ прослеживалась отрицательная корреляция между нитритами и ЭНВД ($r = -0,71$; $p < 0,05$). У мужчин и женщин во 2-й группе отмечалось значимое снижение СОД. В отличие от мужчин, у женщин выявлены односторонние изменения уровней МДА и каталазы с общей группой пациентов (табл. 2).

В обеих изучаемых группах у пациентов в 1-й возрастной подгруппе отмечены более низкие значения нитритов по сравнению с контрольной группой, при наличии четкой тенденции к повышению уровня ЭД-1 с максимальными значениями в группе с АГ и ИБС. Пациенты 2-й возрастной подгруппы по уровню нитритов и ЭД-1 не различались, однако именно в этой подгруппе зарегистрированы максимально высокие значения уровня нитритов у пациентов с АГ и ИБС, а ЭД-1 — у пациентов с АГ (табл. 3).

У пациентов с нормальной функцией эндотелия (табл. 4) выявлено значимо повышенное содержание ЭД-1 во 2-й группе. При нарушенной ЭЗВД отмечено более низкое содержание СОД во 2-й и 3-й группах, увеличение каталазы в сравнении с контрольной группой. При недостаточной способности СОД как фермента антиоксидантной защиты справиться с продуктами перекисного окисления происходит увеличение уровня каталазы. Во 2-й группе при ЭЗВД < 10% была определена отрицательная корреляция между ЭД-1 и ЭЗВД ($r = -0,99$; $p < 0,05$).

Анализ параметров ВРС (табл. 5) выявил снижение активности показателей как СНС, так и парасимпатической нервной системы у пациентов 2-й

Таблица 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Нитриты, мкг/мл	$3,35 \pm 0,47$	$2,02 \pm 0,18^*$	$2,46 \pm 0,29$
ЭД-1, фмоль/мл	$2,65 \pm 0,40$	$5,40 \pm 1,56$	$7,0 \pm 1,13^\#$
МДА, нмоль/мл	$1,44 \pm 0,19$	$2,46 \pm 0,20^*$	$2,12 \pm 0,23$
СОД, % торможения	$31,13 \pm 4,91$	$10,05 \pm 1,06^*$	$14,60 \pm 1,38^\#$
Каталаза, мкмоль/мл/мин	$15,31 \pm 1,82$	$35,34 \pm 4,89^*$	$25,97 \pm 2,71^\#$

Примечание: ЭД-1 — эндотелин-1; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; * — статистическая значимость при $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость при $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группой.

Таблица 2

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Показатель	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 29)	3-я группа (n = 25)
	Мужчины		
Нитриты, мкг/мл	2,31 ± 1,0	1,75 ± 0,38	2,68 ± 0,50
ЭД-1, фмоль/мл	2,46 ± 1,13	6,36 ± 4,36	6,98 ± 2,23
МДА, нмоль/мл	2,05 ± 0,29	2,01 ± 0,26	1,84 ± 0,39
СОД, % торможения	36,05 ± 21,58	9,90 ± 1,82*	15,02 ± 2,29#
Каталаза, мкмоль/мл/мин	18,89 ± 2,14	49,22 ± 11,46	28,56 ± 5,79
Показатель	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 28)	3-я группа (n = 21)
	Женщины		
Нитриты, мкг/мл	3,70 ± 0,51	2,17 ± 0,18*	2,29 ± 0,36#
ЭД-1, фмоль/мл	2,70 ± 0,45	5,13 ± 1,66	7,03 ± 1,03#
МДА, нмоль/мл	1,29 ± 0,21	2,71 ± 0,28*	2,29 ± 0,28
СОД, % торможения	29,90 ± 4,07	10,15 ± 1,33*	14,33 ± 1,76#
Каталаза, мкмоль/мл/мин	14,41 ± 2,17	27,20 ± 3,26*	24,48 ± 2,73#

Примечание: ЭД-1 — эндотелин-1; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; * — статистическая значимость при $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость при $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группой.

Таблица 3

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	1-я возрастная группа		
Нитриты, мкг/мл	3,35 ± 0,47	1,99 ± 0,19*	1,65 ± 0,29#
ЭД-1, фмоль/мл	2,65 ± 0,40	6,63 ± 1,82	6,73 ± 1,31
МДА, нмоль/мл	2,05 ± 0,29	2,01 ± 0,26	1,84 ± 0,39
СОД, % торможения	36,05 ± 21,58	9,90 ± 1,82*	15,02 ± 2,29#
Каталаза, мкмоль/мл/мин	18,89 ± 2,14	49,22 ± 11,46	28,56 ± 5,79
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	2-я возрастная группа		
Нитриты, мкг/мл		2,27 ± 0,43	3,34 ± 0,47
ЭД-1, фмоль/мл		8,60 ± 0,34	7,23 ± 1,83
МДА, нмоль/мл		2,62 ± 0,54	2,08 ± 0,36
СОД, % торможения		5,58 ± 0,98	15,20 ± 2,25##
Каталаза, мкмоль/мл/мин		46,95 ± 25,34	23,08 ± 2,62

Примечание: ЭД-1 — эндотелин-1; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; * — статистическая значимость при $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость при $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группой; ## — статистическая значимость при $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группой.

и 3-й групп, на что указывает снижение γ -MSSD и LF и что согласуется с литературными данными [21]. Однако, если мы можем утверждать, что вариабельность в HF интервале R-R в основном отражает активность блуждающего нерва, интерпретация LF компонента пока противоречива, так как на этот компонент оказывает влияние активность как симпатической, так и парасимпатической системы. Путем оценки относительного преобладания одного из этих двух компонентов мы выявили выраженное преобладание симпатических влияний во 2-й и 3-й

группах. Все это позволяет предположить, что по мере развития АГ, а затем и ИБС происходит снижение парасимпатических влияний, рост активности СНС, на фоне снижения всех вегетативных влияний на сердце [22, 23]. Обратная зависимость показателя мощности в спектре низких частот (LF) и уровня ЭЗВД ($r = -0,43$; $p < 0,05$) предполагает возможное участие СНС в формировании ЭД у пациентов 2-й группы, а взаимосвязь VLF, LF и уровня ЭНВД ($r = 0,50$ и $r = 0,48$; $p < 0,05$) — у пациентов 3-й группы.

При рассмотрении групп с учетом половой принадлежности мы выявили, что мужчины из 1-й группы значимо отличались по уровню VLF от мужчин 3-й группы ($2398,80 \pm 151,34$ и $1317,06 \pm 144,54$ м/с², $p < 0,05$). У женщин всех исследуемых групп различия не были выявлены. Анализируя полученные данные у пациентов разного возраста, мы отметили, что снижение ВРС (за счет г-MSSD) в 1-й возрастной группе происходило от 1-й группы к 3-й. Наименьшее же значение показателя, отвечающего за парасимпатическую активность, отмечено во 2-й группе, что может свидетельствовать о значительно большем напряжении СНС у пациентов с АГ, нежели при сочетании АГ и ИБС, где снижение активности ВРС в целом возможно за счет истоще-

ния всей ВНС. У пациентов 2-й возрастной группы зарегистрировано снижение всех показателей ВРС во 2-й и 3-й группах (табл. 6).

Обратная взаимосвязь уровня SDAN и ЭЗВД ($r = -0,74$; $p < 0,05$) выявлена у больных АГ в 1-й возрастной группе. У больных АГ в сочетании с ИБС 2-й возрастной группы значимые взаимосвязи не выявлены.

У больных 2-й группы без ожирения была определена взаимосвязь между LF и ЭЗВД ($r = 0,67$; $p < 0,05$), HF и ЭЗВД ($r = 0,61$; $p < 0,05$). В 3-й группе с ожирением между SDAN и ЭЗВД ($r = -0,66$ $p < 0,05$). Показатели ВРС у пациентов всех групп с нормальным индексом массы тела и ожирением существенно не различались.

Таблица 4

**УРОВНИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ С УЧЕТОМ НОРМАЛЬНЫХ
ИЛИ СНИЖЕННЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	ЭЗВД > 10 %		
Нитриты, мкг/мл	$2,76 \pm 0,61$	$2,18 \pm 0,33$	$2,22 \pm 0,47$
ЭД-1, фмоль/мл	$3,39 \pm 0,50$	$9,93 \pm 2,51^*$	$6,66 \pm 1,75$
МДА, нмоль/мл	$1,23 \pm 0,29$	$1,69 \pm 0,30$	$1,61 \pm 0,32$
СОД, % торможения	$23,99 \pm 5,32$	$9,82 \pm 2,23^*$	$14,97 \pm 3,02\#$
Каталаза, мкмоль/мл/мин	$12,96 \pm 3,21$	$29,95 \pm 5,75$	$25,21 \pm 4,04$
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	ЭЗВД < 10 %		
Нитриты, мкг/мл	$3,68 \pm 0,75$	$1,85 \pm 0,26$	$2,71 \pm 0,50$
ЭД-1, фмоль/мл	$1,97 \pm 0,63$	$10,20 \pm 0,20$	$8,06 \pm 0,52$
МДА, нмоль/мл	$2,05 \pm 0,29$	$2,01 \pm 0,26$	$1,84 \pm 0,39$
СОД, % торможения	$34,29 \pm 7,93$	$8,64 \pm 1,02^*$	$12,98 \pm 1,68\#$
Каталаза, мкмоль/мл/мин	$15,93 \pm 2,20$	$40,95 \pm 7,72^*$	$30,23 \pm 4,27$

Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭД-1 — эндотелин-1; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; * — статистическая значимость различий при $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость различий при $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группой.

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
SDNN, м/с	$136,35 \pm 7,13$	$134,74 \pm 4,34$	$133,88 \pm 5,18$
SDAN, м/с	$121,58 \pm 7,20$	$120,94 \pm 4,62$	$122,19 \pm 5,23$
pNN50, м/с	$5,88 \pm 1,22$	$5,0 \pm 0,76$	$4,38 \pm 0,97$
RMSSD, м/с	$34,94 \pm 4,51$	$24,60 \pm 1,61^*$	$23,80 \pm 1,80\#$
LF, м/с ²	$1127,29 \pm 388,53$	$596,57 \pm 63,24$	$492,50 \pm 65,21\#$
HF, м/с ²	$274,23 \pm 84,83$	$167,94 \pm 17,73$	$150,55 \pm 19,62$
VLF, м/с ²	$1721,56 \pm 172,46$	$1523,17 \pm 117,37$	$1272,63 \pm 104,69$
LF/HF	$4,73 \pm 0,63$	$3,95 \pm 0,29$	$4,41 \pm 0,60$

Примечание: SDNN — стандартное отклонение от среднего R-R интервала; pNN50 — процент последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс; RMSSD — квадратный корень разностей последовательных R-R интервалов; LF — мощность волн низкой частоты; HF — мощность волн высокой частоты; VLF — мощность волн очень низкой частоты; * — статистическая значимость различий при $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость различий при $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группой.

Таблица 6

**ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА
В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	1-я возрастная группа		
RMSSD, м/с	34,94 ± 4,51	23,65 ± 1,76*	26,50 ± 2,42
pNN50, м/с	5,88 ± 1,22	4,48 ± 0,80	6,25 ± 1,64
LF, м/с ²	1127,29 ± 388,53	552,89 ± 63,63	602,43 ± 124,11
HF, м/с ²	274,23 ± 84,83	164,58 ± 20,52	211,06 ± 32,18
VLF, м/с ²	1721,56 ± 172,46	1420,20 ± 126,07	1504,93 ± 201,53
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	2-я возрастная группа		
RMSSD, м/с		29,16 ± 3,70	21,65 ± 2,54
pNN50, м/с		7,50 ± 2,06	2,90 ± 1,08#
LF, м/с ²		807,66 ± 195,74	404,55 ± 58,78#
HF, м/с ²		184,16 ± 31,85	102,15 ± 18,57#
VLF, м/с ²		2020,83 ± 237,60	1086,80 ± 81,25#

Примечание: RMSSD — квадратный корень разностей последовательных R-R интервалов; pNN50 — процент последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс; VLF — мощность волн очень низкой частоты; LF — мощность волн низкой частоты; HF — мощность волн высокой частоты; * — статистическая значимость различий при $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой; # — статистическая значимость различий при $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группой.

Обсуждение

Проведенное в настоящей работе исследование позволило оценить наряду с сосудодвигательной функцией эндотелия динамику биохимических маркеров ЭД в разных группах, определить факторы, ассоциированные с ЭД в группах больных АГ и с сочетанием АГ и ИБС. У пациентов АГ по мере присоединения ИБС была выявлена отрицательная динамика маркеров ЭД, в виде снижения уровня нитритов, повышения ЭД-1, что подтверждает теорию об участии данных показателей в патогенезе атеросклероза и ИБС [8, 9]. Исключение составили пациенты старшего возраста в группе АГ и ИБС, у которых был зарегистрирован наиболее высокий уровень нитритов. Это может быть результатом ингибирующего действия NO при окислении липопротеинов низкой плотности. Ввиду того, что одними из конечных продуктов цепи реакций NO с липидными радикалами являются нитриты, уровень их в крови может быть повышен соответственно интенсивности свободнорадикального окисления липопротеинов низкой плотности при гиперхолестеринемии. Отсутствие различий в уровне нитритов у мужчин может быть следствием того, что уже в группе контроля имели место низкие значения метаболитов NO. Результаты исследования свидетельствуют, что исследуемые группы находились преимущественно на той или иной стадии окислительного стресса, обусловленного дисбалансом АОЗ и процессов ПОЛ. У больных АГ преобладало образование МДА, сохранялась

тенденция к повышению МДА у больных с сочетанием АГ и ИБС, антиоксидантная защита в виде СОД характеризовалась минимальными значениями в обеих группах, возрастала активность каталазы в сравнении с контрольной группой. Это можно объяснить тем, что функцией СОД является защита клеток от повреждающего действия продуктов ПОЛ. СОД является основным внутриклеточным оксидантом, недостаток которого сопровождается увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов, что и подтвердилось полученными данными в нашем исследовании. При недостаточной способности СОД как фермента АОЗ справиться с продуктами перекисного окисления приходит на помощь каталаза, которая препятствует накоплению в клетках свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клеточные компоненты. Полученные нами данные позволяют предположить наличие общности патогенетической взаимосвязи процессов ПОЛ и АОЗ в развитии АГ и ИБС.

Несмотря на то, что неизвестен точный механизм связи, по которому АГ способствует развитию ИБС, большинство авторов указывают на важную роль нарушения нейрогуморальной регуляции [24]. Поэтому мы рассмотрели состояние ВНС с позиции одного из возможных «пусковых механизмов» в развитии сердечно-сосудистой патологии. Оценка корреляций показала значимое снижение спектральных показателей ВРС у пациентов с АГ и ИБС: мощности спектра области низких частот — LF, отражающего преимущественно активность

симпатического отдела ВНС, а также показателя RMSSD, отражающего влияние парасимпатического отдела ВНС. Симпато-парасимпатический индекс, отражающий баланс симпатической и парасимпатической активности (LF/HF), подтвердил преобладание активности СНС у пациентов с АГ и ИБС. У пациентов с сочетанием АГ и ИБС более низкие значения уровня LF можно объяснить снижением барорефлекторной чувствительности, вследствие атеросклеротического процесса в стенках сосудов, а также переходом на постмедиаторный этап (деградация) рецепторного аппарата, когда количество рецепторов (или норадреналина) в синапсах уменьшается, а на поверхности клетки компенсаторно увеличивается, то есть эффективная симпатическая стимуляция уменьшается, а общая повышается (в межклеточном пространстве много катехоламинов, в синапсах мало) [25, 26]. У мужчин преобладала активность симпатического звена (высокие показатели частотного отношения LF/HF, увеличивающегося от группы здоровых к группе АГ, а затем и АГ с ИБС), в то время как у женщин этот же показатель был значительно ниже, хотя тоже далек от нормы. В нашей работе мы выявили, что не только СНС играет важную роль в развитии АГ и ИБС у мужчин — одна из ведущих ролей в формировании патологии принадлежит мощности крайне низкочастотного компонента спектра, характеризующего влияние разнообразных гуморальных факторов на сердечный ритм. Высокий уровень VLF можно трактовать как гипердаптивное состояние, сниженный уровень VLF — как энергодефицитное состояние. У мужчин показатель VLF отличался более высокими значениями в сравнении с женщинами, и характеризовался тенденцией к снижению от группы здоровых к АГ, а затем и ИБС. Оценка ВРС в зависимости от возраста показала, что у пациентов старшей возрастной группы выявляются более низкие значения мощности колебаний сердечного ритма во всех областях спектра (LF, HF, VLF). Снижение ВРС у данной категории больных может свидетельствовать об уменьшении регуляторных влияний на синусовый узел сердца ВНС; значительное снижение высокочастотных колебаний ритма сердца (HF) может отражать уменьшение парасимпатических влияний на синусовый узел, снижение низкочастотных колебаний ритма сердца (LF) — уменьшение вегетативных влияний, связанных с барорефлекторной активностью, умеренное снижение колебаний ритма сердца очень низкой частоты (VLF) может свидетельствовать о большей сохранности гуморальной регуляции по сравнению с нервно-рефлекторной. В целом для больных с сочетанием АГ и ИБС характерно изменение маркеров

сердечно-сосудистой автономной регуляции в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС, а также возникновение симпато-парасимпатического дисбаланса на фоне относительного снижения всех показателей ВРС. В литературе имеются сведения о взаимодействии ЭД и ВРС [15–18]. Эти данные нашли подтверждение и в нашей работе. В группе пациентов с АГ выявлена взаимосвязь между мощностью спектра области низких частот (LF) и уровнем ЭЗВД, у пациентов с сочетанием АГ и ИБС наблюдалась зависимость между мощностью спектра области низких (LF) и очень низких частот (VLF) и ЭНВД. ЭЗВД выявляет ЭД на ранних стадиях развития ЭД, в то время как более поздние изменения ЭД сопровождаются нарушением функционирования гладкомышечных клеток сосудистой стенки и связаны со снижением реакции плечевой артерии на введение нитроглицерина. Данные взаимосвязи позволяют сделать вывод об участии СНС в формировании ЭД как у больных АГ, так и у больных АГ и ИБС, только при присоединении ИБС имеет место активация не только симпатического отдела, но и гуморального звена нервной системы.

Заключение

Снижение сосудодвигательной функции эндотелия, дисрегуляция биохимических маркеров ЭД, дисбаланс АОЗ и ПОЛ, значимое снижение парасимпатических влияний на сердце на фоне повышенной активности симпатического отдела нервной системы, выявленная взаимосвязь ВРС и ЭД позволяют подтвердить общность патогенетических механизмов развития АГ и ИБС. Наиболее существенное влияние на развитие и прогрессирование ЭД у пациентов с АГ оказывают мужской пол, у больных с сочетанием АГ и ИБС — возраст.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов./The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension*. 2007;49(4):748–760.
2. Черкашин Д. В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции. СПб., 2004. [Cherkashin DV. Clinical significance and correction of endothelial dysfunction. St Petersburg, 2004. In Russian].
3. Channon KM, Qian H, George SE. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(8):1873–1876.
4. Toda N, Tanabe S, Nakanishi S. Nitric oxide-mediated coronary flow regulation in patients with coronary artery disease: recent advances. *Int J Angiol*. 2011;20(3):121–34. doi: 10.1055/s-0031-128322

5. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология. 2001;2:50–58. [Gomazkov OA. Endothelin in cardiology: molecular, physiological and pathological aspects. Kardiologiya. 2001;2:50–58. In Russian].
6. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ. 2003;7:14–18. [Lupinskaya ZA. The vascular endothelium is the main regulator of local blood flow. Reporter of Kyrgyz-Russian Slavic University (KRSU) = Vestnik KRSU. 2003;7:14–18. In Russian].
7. Коваленко В. Н., Гулая Н. М., Семикопная Т. В., Коцюруба А. В., Корниенко Т. М. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией. Украинский кардиологический журнал. 2008;8:34–37. [Kovalenko VN, Gulaya NM, Semikopnaya TV, Kotsyruba AV, Kornienko TM. Dysfunction of endothelium in patients with coronary heart disease combined with arterial hypertension. Ukrainiy kardiologicheskij zhurnal = Ukraine Journal of Cardiology. 2008;8:34–37. In Russian].
8. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. Am J Hypertens. 2001;14 (6 Pt 2):83S–89S.
9. Veerasamy M, Bagnall A, Neely D, Allen J, Sinclair H, Kunadian V. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review. Cardiol Rev. 2015;23(3):119–129. doi: 10.1097/CRD.0000000000000047
10. Алмазов В. А., Беркович О. А., Ситникова М. Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в раннем возрасте. Кардиология. 2001;5:26–29. [Almazov VA, Berkovich OA, Sitnikova MY. Endothelial dysfunction in patients with the newly onset of coronary heart disease at an early age. Kardiologiya. 2001;5:26–29. In Russian].
11. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал. 2001;3:202–209. [Buvaltsev VI. Endothelial dysfunction as a new concept for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Mezhdunarodniy Meditsinskiy Zhurnal = International Journal of Medicine. 2001;3:202–209. In Russian].
12. Довгалецкий П. Я., Рыбак О. К., Фурман Н. В. Показатели вариабельности ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии. Кардиология. 2002;9:17–20. [Dovgalevsky PY, Rybak OK, Furman NV. Indices of heart rate variability in patients with ischemic heart disease depending on the severity of coronary atherosclerosis (according to selective coronary angiography) and functional class of angina. Kardiologiya. 2002;9:17–20. In Russian].
13. Karemaker JM. Analysis of blood pressure and heart rate variability: theoretical consideration and clinical applicability. Clinical autonomic disorders. Evaluation and management. In: Low PA ed. Boston etc.: Little Brown and Co, 1993. P. 315–330.
14. Wu HT, Liu CC, Sun CK, Liu AB, Chen CS, Yang CC et al. Simultaneous assessment of autonomic nervous and vascular endothelial functions in a rat model. Biomed Tech (Berl). 2013;58 (2):205–212.
15. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Kollai M. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. Auton Neurosci. 2012;169(2):107–112. doi: 10.1016/j.autneu.2012.05.005. Epub 2012 Jun 28
16. Кошельская О. А., Атрошенко А. В., Курлов И. О. Типы нарушений вегетативной регуляции ритма сердца у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Вестник аритмологии. 2004;35:49–51. [Koshelskaya OA, Atroshenkov AV, Kurlov IO. The types of disorders of vegetative regulation of heart rhythm in patients with arterial hypertension associated with diabetes type 2 diabetes. Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology. 2004;35:49–51. In Russian].
17. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A et al. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease. Circ J. 2013;77(4):1018–25.
18. Fyfe-Johnson AL, Muller CJ, Alonso A, Folsom AR, Gottesman RF, Rosamond WD et al. Heart rate variability and incident stroke: the atherosclerosis risk in Communities Study. Stroke. 2016;47(6):1452–1458. doi: 10.1161
19. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Бувальцев В. И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003;2(4):26–30. [Manukhina EB, Malyshev IY, Buvaltsev VI. Endothelial dysfunction and hypertension: mechanisms and ways of correction. Kardiologiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2003;2 (4):26–30. In Russian].
20. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. Coron Artery Dis. 2014;25(8):713–724. doi: 10.1097/MCA.0000000000000178
21. Мультиановский Б. Л., Лещинский Л. А., Кузелин Ю. Л. Влияние артериальной гипертензии на частотные показатели вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. Вестник аритмологии. 2005;40:39–44. [Multanovsky BL, Leschinsky LA, Kuzelin YL. The influence of arterial hypertension on the frequency indexes of heart rate variability according to the daily monitoring of the electrocardiogram. Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology. 2005;40:39–44. In Russian].
22. Тарский Н. А., Швалева В. Н., Салтыков С. Ю., Муратова М. Ю., Карягин Т. В. Особенности время-частотного спектрального анализа сердечного ритма у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией при проведении ортостатической пробы. Кардиология. 2000;4:40–45. [Tarsky NA, Shvalev VN, Saltykov SY, Muratova MY, Karyagin TV. Especially the time-frequency spectral analysis of heart rate in healthy persons and patients with arterial hypertension with orthostatic. Kardiologiya. 2000;4:40–45. In Russian].
23. Yıldız BS, Özkan E, Esin F, Özkan H, Alihanoglu Yİ, Kılıç İD et al. Evaluation of heart rate variability in patients with coronary artery ectasia and coronary artery disease. Turk Kardiyol Dern Ars. 2016;44(4):306–314. doi: 10.5543/tkda.2015.84899
24. Tomiyama H, Yoshida M, Higashi Y, Takase B, Furumoto T, Kario K et al; sub-group study of FMD-J. Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension. Hypertens Res. 2014;37(10):914–918. doi: 10.1038/hr.2014.103. Epub 2014 Jun 19
25. Фролькис В. В., Верхратский Н. С., Шевчук В. Г. Нервная регуляция функции сердца при старении. Физиол. журн. СССР. 1977;63:1134–1143. [Frolkis VV, Verhratsky NS, Schevchuk VG. Nervous regulation of heart function in aging. Physiologicheskij Zhurnal SSSR = Physiological Journal of the USSR. 1977;63:1134–1143. In Russian].
26. Шабалин А. В., Гуляева Е. Н., Торочкина Е. Е., Веркошанская Э. М., Коваленко О. В., Криковцов А. С. Клиническая значимость вариабельности ритма сердца и продолжительности интервала Q-T при холтеровском мониторировании ЭКГ у больных эссенциальной гипертонией. Артериальная гипертензия. 2004;10(1):39–42. [Shabalin AV, Gulyaeva EN, Torochkina EE, Verkoshanskaya EM, Kovalenko OV, Krikovtsov AS. The clinical significance of heart rate variability and duration of Q-T interval

at Holter ECG monitoring in patients with essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2004;10 (1):39–42. In Russian].

Информация об авторах

Мусихина Наталья Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН;

Петелина Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии научного отдела клинической кардиологии «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН;

Махнева Елена Андреевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН;

Еменева Ирина Владимировна — аспирант «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН.

Author information

Natalia A. Musikhina, MD, PhD, Head, Urgent Cardiology Department, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”;

Ludmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”;

Tatiana I. Petelina, MD, PhD, Senior Researcher, Arterial Hypertension Department, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”;

Elena A. Makhneva, MD, PhD, Junior Researcher, Urgent Cardiology Department, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”;

Irina V. Emeneva, MD, Postgraduate Student, Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Branch “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”.