

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОЛЕБАНИЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Кузьмичев И.А., Мартынов А.И.

Кафедра внутренних болезней №1 Московского государственного медико-стоматологического университета

В настоящее время одним из наиболее информативных методов, позволяющим оценить состояние тонуса вегетативной нервной системы, является анализ вариабельности интервалов R-R [2,3]. Известно, что вследствие постоянного изменения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при достаточно продолжительной (от 2 мин. до 24 час.) записи ЭКГ регистрируются незначительные отклонения синусового ритма от его средней частоты [2,42]. Изменение продолжительности интервалов R-R последовательных циклов сердечных сокращений за определенные промежутки времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма называют вариабельностью ритма сердца (BPC) [2,3]. Изучение BPC позволяет количественно охарактеризовать активность различных отделов вегетативной нервной системы через их влияние на функцию синусового узла [3,6]. Для исследования BPC применяют запись ЭКГ за короткий период времени (обычно 2-10 минут) или в течение суток при холтеровском мониторировании ЭКГ [3].

Методика математического анализа ритма сердца заключается в измерении продолжительностей динамического ряда кардиоинтервалов и обработке полученного числового массива с помощью различных математико-статистических методов. Существуют два основных метода оценки вариабельности ритма сердца [3,24]. Временной анализ BPC (time domain) основывается на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов R-R между синусовыми сокращениями с вычислением различных коэффициентов [3,36]. Особое внимание уделяют оценке стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов R-R (SDNN, мс). Это - интегральный показатель, характеризующий BPC в целом за период записи и зависящий от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также от длительности анализируемой записи ЭКГ [3,36]. В настоящее время наиболее предпочтительным методом оценки BPC является спектральный анализ [4]. Спектральный анализ BPC (frequency domain measurements, power spectral analysis) позволяет выявить и количественно охарактеризовать периодические изменения частоты синусового ритма с помощью специальных математических алгоритмов [13,42]. При этом последовательность синусовых сокращений преобразуется в спектр мощности (power spectrum) колебаний длительности интервалов R-R, представляющий собой последовательность частот, характеризующих BPC. Различают следующие компоненты спектральной мощности:

- ✓ высокочастотный (High Frequency, HF) с диапазоном частот 0,15-0,50 Гц; мощность в этом частотном диапазоне, в основном, опосредуется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы и обусловлена дыхательной синусовой аритмией [6,24];
- ✓ низкочастотный (Low Frequency, LF) с диапазоном частот 0,05-0,15 Гц. На мощность в этом диапазоне оказывает влияние изменение тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов автономной нервной системы, происходящее, в основном, под влиянием механизмов регуляции сосудистого тонуса (через барорефлекс) [3,6]. По мнению большинства авторов, мощность LF компонента может выступать в качестве маркера активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [3,36];
- ✓ соотношение симпатических и парасимпатических влияний на вариабельность ритма сердца отражает индекс LF/HF [3,21];
- ✓ очень низкочастотный (Very Low Frequency, VLF) - 0,003-0,05 Гц и ультранизкочастотный (Ultra Low Frequency, ULF) - диапазон частот менее 0,003 Гц. Физиологическое значение и факторы, влияющие на мощность этих частотных компонентов, в настоящее время не установлены. Предполагают, что мощность может зависеть от изменений активности нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрации адреналина и норадреналина в крови) и систем терморегуляции [24,4];
- ✓ полный спектр частот (Total Frequency, TF) - менее 0,50 Гц. Мощность в этом диапазоне частот опосредуется влиянием как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [3].

По мнению В. Pomeranz и соавт. [31], показатели, полученные при спектральном анализе вариабельности ритма сердца, оценивают не столько тонус различных отделов вегетативной нервной системы, сколько изменения их модулирующих воздействий на синусовый узел в ответ на воздействие различных регуляторных механизмов.

На BPC у здоровых людей оказывает влияние ряд факторов - возраст, род деятельности, курение, положение тела, время суток, параметры дыхания [9,19]. Так, с возрастом BPC уменьшается. G. Parati и соавт. [29] выявили достоверное снижение BPC у пациентов старше 70 лет с нормальным АД по сравнению с лицами моложе 45 лет. Подобная закономерность выявлена у курильщиков [9], а у спортсменов обнаружена противоположная тенденция [10,32]. В положении лежа и в ночное время у здоровых лиц колебания частоты сердечного ритма детерминированы влиянием

n.vagus (HF), в то время как в положении стоя преобладает симпатический (LF) компонент [2,6]. Мощность LF-компонента увеличивается также при умеренной физической нагрузке [45], а после приема пищи она уменьшается [14]. Т.Е. Brown и соавт. [7] обнаружили, что мощность LF-компонента находится в обратной зависимости от частоты дыхания, а мощность HF - в прямой от дыхательного объема.

В настоящее время наиболее изучены изменения показателей ВРС у больных инфарктом миокарда. Показано, что у пациентов, имеющих пониженную ВРС, повышен риск развития нарушений ритма сердца, в том числе приводящих к летальному исходу [3,36]. Снижение ВРС также выявлено у части больных с другими формами ишемической болезни сердца, сердечной недостаточностью, некоронарогенными поражениями миокарда, диабетической нейропатией [36,38]. Это снижение является предиктором желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти [2,38]. Н. Molgaard и соавт. [25] сообщают о прогностическом значении низкой ВРС как маркера внезапной смерти практически здоровых людей.

Таким образом, анализ вариабельности R-R интервалов является высокоинформативным неинвазивным методом, позволяющим оценить состояние тонуса отделов вегетативной нервной системы и выделить группу лиц с повышенным риском развития серьезных осложнений, таких, как пароксизмальные нарушения ритма сердца и внезапная смерть.

У больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) выявлены некоторые особенности соотношения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, по сравнению с лицами с нормальным АД. Так, А.О. Конради и соавт. [1] изучали ВРС у 40 больных с мягкой и умеренной формой эссенциальной АГ и у 15 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц. Показатели ВРС оценивали в покое и при пассивном ортостазе. При этом у пациентов с АГ отмечены уменьшение ВРС, относительное преобладание симпатического компонента над парасимпатическим, а также нарушение адаптивной функции на ортостаз. S. Guzzetti и соавт. [12] отметили у пациентов с эссенциальной АГ большие значения низкочастотных компонентов спектра и меньшие - высокочастотных, чем у обследованных контрольной группы. При пассивном наклоне головы (проба на активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы) у больных с эссенциальной АГ авторы выявили менее выраженные изменения соотношения между высоко- и низкочастотными компонентами спектральной мощности по сравнению с лицами с нормальным АД. Сходные результаты получены G. Piccirillo и соавт. [30], которые исследовали ВРС у больных с АГ и без таковой в покое и при пассивном наклоне головы. Обнаружено, что пациенты с АГ имели достоверно большие значения LF и индекса LF/HF в покое по сравнению с контролем. У этих больных также выявлена менее выраженная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы при наклоне головы. Об усилении симпатического влияния на ВРС при АГ сообщали также Н. V. Huikuri и соавт. [20] и Н. Molgaard [34].

Таким образом, для больных с АГ характерно снижение ВРС, повышение симпатических влияний на сердечный ритм и нарушение адаптационных реакций при проведении функциональных проб.

В настоящее время вопрос, является ли выявленный у больных с АГ вегетативный дисбаланс причиной или следствием повышения АД, окончательно не решен. Имеется ряд данных, свидетельствующих о том, что нарушения вегетативной регуляции предшествуют развитию АГ. Так, в проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities cohort) [18] было обследовано более 2-х тысяч добровольцев, которым проводили анализ ВРС в положении лежа. В течение 3-х летнего периода наблюдения возникновение АГ выявлено у 64 из 1338 человек, у которых при первичном обследовании уровень АД находился в пределах нормы. При этом установлена статистически достоверная взаимосвязь развития АГ с базовым уровнем HF и коэффициентом LF/HF. Это позволяет сделать вывод о том, что снижение вагусных влияний на ВРС и нарушение соотношения тонуса отделов вегетативной нервной системы обуславливают повышенный риск развития АГ. Группа американских авторов [35] представила результаты широкомасштабного (991 мужчина и 1111 женщин) исследования, посвященного, в том числе, изучению роли ВРС как предиктора развития АГ. По результатам спектрального анализа ВРС была выявлена достоверная взаимосвязь возникновения АГ с исходным уровнем LF у мужчин с АГ, тогда как у женщин подобной закономерности не обнаружено. Кроме того, у лиц с нормальным АД снижение ВРС было прямо пропорционально риску развития АГ. В. Dabrowska и соавт. [11] у 13 женщин с мягкой эссенциальной гипертензией провели одновременное суточное мониторирование АД и ЭКГ с последующим спектральным анализом ВРС с лент холтеровской записи ЭКГ. При этом обнаружено достоверное снижение парасимпатических влияний за 20 и за 10 мин. до эпизодов подъема АД. В то же время, в течение 10 минут непосредственно перед повышением АД и сразу же после снижения отмечено достоверное снижение симпатического тонуса.

Однако, увеличение симпатических влияний на сердечный ритм при АГ может быть и следствием повышения АД. Так, J. E. Tetzlaff и соавт. [37] оценили параметры спектрального анализа ВРС у 21 здорового добровольца, каждому из которых провоцировали подъем АД. Наличие индуцированной АГ регистрировали при увеличении АД на 30% от исходного уровня. В результате исследования обследованные лица были разделены на 2 группы: 1-я включала 11 человек с индуцированной АГ, 2-я - 10 человек, у которых был отмечен менее выраженный подъем АД. При этом у лиц с индуцированной АГ установлено достоверно большее повышение значений LF и LF/HF. Авторы делают вывод о том, что индуцированная АГ приводит к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таким образом, литературные данные о причинно-следственных взаимосвязях повышения АД и увеличения симпатической активности неоднозначны.

Изменения ВРС у пожилых больных с АГ изучены мало. К. Kohara и соавт. [17] сравнили соотношение тонуса отделов вегетативной нервной системы у двух групп пациентов с АГ - старше и моложе 60 лет. Всем обследуемым проводили 24-часовое мониторирование АД и спектральный анализ ВРС с лент холтеровского мониторирования ЭКГ. У пожилых больных авторы выявили достоверно более низкие значения как низко-, так и высокочастотного компонентов спектра, по сравнению с более молодыми пациентами. При корреляционном анализе авторы отметили достоверную обратную взаимосвязь возраста со значениями LF и HF, особенно у пациентов с недостаточной редукцией АД в ночное время (non-dipper тип суточного профиля АД). Т. Аопо и соавт. [5] изучали ВРС в покое и в момент ортостаз у пожилых больных с АГ и у сопоставимых по возрасту и полу лиц с нормальным АД, однако достоверных различий между двумя группами не обнаружили.

Литературные данные об особенностях вегетативного статуса у больных с АГ, в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка, малочисленны и противоречивы. Так, G. Piccirillo и соавт. [30] у больных с мягкой АГ выявили достоверную прямую корреляционную взаимосвязь индекса массы миокарда левого желудочка со значениями LF, VLF, LF/HF и систолического АД. Это свидетельствует о том, что наличие гипертрофии миокарда левого желудочка может быть, в том числе, связано и с повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. D. Herpin и соавт. [15], напротив, у больных с мягкой и умеренной АГ и наличием гипертрофии миокарда левого желудочка обнаружили снижение симпатических влияний, по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой миокарда левого желудочка. В то же время, группа французских авторов [34] не отметила достоверных различий в значениях показателей спектрального анализа ВРС у больных с АГ, в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка.

Таким образом, результаты единичных исследований свидетельствуют о том, что у больных с АГ пожилого возраста происходит снижение симпатической активности. Особенности вегетативного баланса, в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка, требуют уточнения.

Спектральный анализ мощности колебаний ЧСС может также использоваться для изучения влияния на вегетативную регуляцию сердечной деятельности различных гипотензивных препаратов. Две группы авторов исследовали воздействие ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) спираприла на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с АГ [23,30]. Было отмечено снижение симпатической составляющей ВРС и отсутствие изменений со стороны парасимпатической. Кроме того, после лечения спираприлом авторы выявили исчезновение поздних потенциалов, а также достоверное уменьшение количества желудочковых аритмий. В исследовании М. Pagani и соавт. [28] представлены данные о влиянии приема 5 мг цилазаприла на показатели спектрального анализа мощности ЧСС в покое и при ак-

тивном ортостазе у больных с мягкой АГ - до лечения при нагрузке возникало повышение низкочастотного компонента ВРС. Через четыре недели приема препарата отмечено достоверное снижение АД, тогда как показатели ВРС остались без изменений.

В двух исследованиях изучали воздействие на ВРС различных антагонистов кальция. Так, J. Minani и соавт. [22] сравнивали влияние 4-х недельного приема цилнидипина (5-10 мг один раз в сутки) и нифедипина-ретарда (10-20 мг 2 раза в сутки) на суточные показатели АД, пульса и тонус отделов вегетативной нервной системы у пожилых пациентов с АГ. Оба препарата достоверно снижали АД, при этом нифедипин-ретард достоверно повышал коэффициент LF/HF как днем, так и ночью, а цилнидипин - только в дневные часы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что цилнидипин оказывает меньшее влияние на вегетативную нервную систему, чем нифедипин-ретард. Т. Namada и соавт. [43] у больных с эссенциальной АГ сравнивали влияние амлодипина, нифедипина короткого действия и медленно высвобождающегося нифедипина на активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. После 4-х недель лечения коэффициент LF/HF достоверно повысился на фоне приема нифедипина короткого действия, незначительно увеличился - при назначении медленно высвобождающегося нифедипина, тогда как после лечения амлодипином отмечено снижение значений коэффициента LF/HF. Следовательно, назначение медленно высвобождающегося нифедипина вызывает менее выраженную активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, чем нифедипин короткого действия. В то же время, амлодипин не вызывает повышения симпатической активности у пациентов с АГ.

В нескольких работах авторы проводили сравнительную оценку влияния различных групп гипотензивных препаратов на параметры ВРС. Так, Н. Tomiyama и соавт. [39] изучали эффект делаприла (ингибитор АПФ) и манидипина (антагонист кальция) на вегетативную регуляцию ритма сердца у больных с мягкой и умеренной АГ. В результате исследования установлено, что после 20-ти недель приема делаприла у пациентов повысилась ВРС, чувствительность барорецепторов, а также эластичность сонных артерий. На фоне приема манидипина подобных изменений обнаружено не было. J. Okabayashi и соавт. [27] оценивали влияние эналаприла и нифедипина на функцию вегетативной нервной системы у пожилых пациентов с АГ до и после 3-х месяцев лечения при проведении теста с изменением положения тела. На фоне приема нифедипина произошло достоверное снижение АД, однако, отмечено повышение LF-компонента ВРС, тогда как при приеме эналаприла подобных изменений не отмечено. Результаты исследования свидетельствуют о том, что длительный прием нифедипина вызывает нежелательные изменения вегетативной регуляции сердечного ритма, которые не наблюдаются при приеме эналаприла.

Польские авторы [44] сравнили эффект сублингвального приема нифедипина (10 мг) или каптоприла (25 мг) на ВРС пациентов с гипертоническим кризом. Спектральный

анализ ВРС проводили по 300-м сердечным комплексам до и через 60-90 мин. после приема препарата. На фоне приема нифедипина отмечены достоверное снижение ВРС на $63 \pm 6\%$, мощности HF-компонента на $72 \pm 8\%$, а также повышение соотношения LF/HF (на $870 \pm 336\%$) и ЧСС (на $14 \pm 3\%$). Напротив, после приема каптоприла выявлено достоверное повышение ВРС и мощности HF-компонента (на 176 ± 55 и $126 \pm 44\%$, соответственно), тогда как коэффициент LF/HF и ЧСС достоверно понизились (на 44 ± 19 и $4 \pm 1\%$, соответственно). Авторы делают вывод о том, что при выборе препарата для лечения гипертонических кризов предпочтение следует отдавать каптоприлу, поскольку этот препарат, в отличие от нифедипина, повышает ВРС и, следовательно, снижает риск развития аритмий.

Две работы посвящены сравнительной оценке влияния на спектральный анализ мощности ВРС больных с АГ ингибиторов АПФ и бета-блокаторов. R.K. Vesalainen и соавт. [41] в своем исследовании выявили достоверное повышение вагусной активности после 4-х недель лечения метопрололом (увеличение средней продолжительности R-R интервалов, мощности HF-компонента в положении лежа на спине, чувствительности барорецепторов). Применение рамиприла не оказало достоверного воздействия на вагусную регуляцию ритма сердца. По мнению авторов, обнаруженное увеличение парасимпатической активности может способствовать гипотензивному эффекту метопролола у больных с АГ. M. Campelo и соавт. [8] сравнивали выраженность симпатических влияний на ВРС у пациентов с мягкой и умеренной АГ при лечении цилазаприлом ($2,5-5$ мг/сут.) и атенололом ($50-100$ мг/сут.) в течение 8 недель. Установлено, что атенолол достоверно снижал мощность LF-компонента спектра в положении больного лежа и стоя, тогда как после приема цилазаприла подобных изменений не обнаружено.

Итальянские исследователи [20] у больных с умеренной АГ оценили изменения показателей спектрального анализа ВРС в покое, при активном ортостазе и умственной (устный счет) нагрузке до и после 2-х недель приема дигидропиридиновых антагонистов кальция (никардипин 2 раза в сутки или исрадипин один раз в сутки), атенолола или цилазаприла. Отмечен сопоставимый гипотензивный эффект всех препаратов, при этом на фоне приема антагонистов кальция обнаружены достоверно большие значения LF-компонента как в покое, так и при проведении функциональных проб, по сравнению с цилазаприлом и, особенно, с атенололом. Авторы делают вывод о том, что при АГ антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут индуцировать излишнее повышение симпатической активности. Таким образом, терапия бета-блокаторами обуславливает снижение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, и повышение - парасимпатического,

что позволяет устранить вегетативный дисбаланс, выявленный у больных с АГ.

Литературные данные о влиянии ингибиторов АПФ неоднозначны. Ряд авторов сообщает о благоприятных изменениях вегетативной регуляции ритма сердца (повышение ВРС, снижение симпатических и повышение парасимпатических влияний) при лечении препаратами этой группы. Другие исследователи констатировали лишь отсутствие отрицательных воздействий ингибиторов АПФ на вегетативный статус. В то же время, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, особенно короткого действия, могут приводить к еще большему повышению симпатической активности. Недигидропиридиновые антагонисты кальция не вызывают достоверных изменений ВРС.

Итак, результаты спектрального анализа ВРС свидетельствуют о том, что для больных с АГ характерно снижение ВРС, повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в покое и нарушение адаптационных реакций при переменах положения тела. В пожилом возрасте указанные изменения, по-видимому, нивелируются.

Литературные данные о причинно-следственных взаимосвязях АГ и увеличенной симпатической активности неоднозначны. Некоторые авторы сообщают, что нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма предшествуют развитию АГ. Другие исследователи в экспериментальной работе показали, что подъем АД провоцирует повышение симпатических влияний на ВРС. Противоречивы сведения об особенностях вегетативного баланса больных с АГ, в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка. Приведены данные как о повышении, так и о снижении симпатической активности у больных с гипертрофией, а некоторые авторы не обнаружили достоверных различий параметров спектрального анализа ВРС у больных АГ с наличием и отсутствием гипертрофии левого желудочка.

Спектральный анализ мощности колебаний ЧСС используется также для сравнительной оценки влияния на вегетативную регуляцию сердечной деятельности гипотензивных препаратов. Наиболее благоприятный эффект (снижение избыточной симпатической активности) оказывают бета-блокаторы. Напротив, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, особенно короткого действия, индуцируют нежелательные изменения вегетативной регуляции сердечного ритма (увеличение симпатической активности). Ингибиторы АПФ и недигидропиридиновые антагонисты кальция не оказывают отрицательного воздействия на соотношение тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. При этом некоторые авторы сообщают о положительном влиянии ингибиторов АПФ на вегетативный баланс.

Литература

1. Конради А.О., Усачев Н.И., Шляхто Е.В. и др. // Международный симпозиум «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение». Тезисы докладов. -Ижевск. - 1996. - С.41-42.
2. Потапова Н.В., Иванов Г.Г., Буланова Н.А. // Кардиология. - 1997; 2: 70-75.
3. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. // Кардиология. - 1997; 2: 61-69.

4. Akselrod S, Gordon D, Ubel F.A. et al. // Science. - 1981; 213: 220-222.
5. Aono T., Sato T., Nishinaga M. et al. // Hypertension Research. - 1996; 19(1): 9-16.
6. Bieniaszewski L., Rynkiewicz A., Furmanski J. et al. // Kardiolog. Pol. - 1991; 35(9): 165-169.
7. Brown T.E., Beightol L.A., Koh J., Eckberg D.L. // J. Appl. Physiol. - 1993; 75(5): 2310-2317.
8. Campelo M., Polonia J., Serrao P., Cerqueira-Gomes M. // Cardiology. - 1996; 87(5): 402-408.
9. Chorro F.J., Guerrerro J., Bataller M. et al. // Rev. Esp. Cardiol. - 1994; 47(4): 209-220.
10. Costa O., Freitas J., Puig J. et al. // Rev. Port. Cardiol. - 1991; 10(1): 23-28.
11. Dabrowska B., Dabrowski A., Skrobowski A. // Cardiology. - 1996; 87(2): 119-124.
12. Guzzeti S., Piccaluga E., Casati R. et al. // J. Hypertens. - 1988; 6: 711-717.
13. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada M. et al. // Am. J. Cardiol. - 1991; 67(2): 199-204.
14. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada M. et al. // Am. J. Physiol. - 1990; 258(3, Pt 2): H642-H646.
15. Herpin D., Ragot S., Borderon P. et al. // Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. - 1996; 89(8): 1059-1063.
16. Huikuri H.V., Ylitalo A., Pikkujamsa S.M. et al. // Am. J. Cardiology. - 1996; 77(12): 1073-1077.
17. Kohara K., Igase M., Maguchi M. et al. // Am. J. Hypertension. - 1996; 19(1L): 1084-1089.
18. Liao D., Cai J., Barnes R.W. et al. // Am. J. Hypertension. - 1996; 9(12, Pt 1): 1147-1156.
19. Lipsitz L.A., Mietus J., Moody G.B., Goldberger A.L. // Circulation. - 1990; 81(6): 1803-1810.
20. Lucini D., Mela G.S., Malliani A., Pagani M. // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1997; 29(5): 676-683.
21. Malliani A., Lombardi P., Pagani M. // Br. Heart J. - 1994; 71(1): 1-2.
22. Minami J., Ishimitsu T., Kawano Y. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1998; 32(2): 331-336.
23. Manolis A.J., Beldekos D., Handanis S., Haralabidis G. // Am. J. Hypertension. - 1998; 11(6, Pt 1): 640-648.
24. Miyamoto M., Ichimaru Y., Katayama S. // Nippon Rinsho. - 1992; 50(4): 717-722.
25. Molgaard H., Sorensen K. // Clin. Auton. Res. - 1991; 22:233-237.
26. Nolan J., Flapan A.D., Reid J. et al. // Br. Heart J. - 1994; 71(6): 515-520.
27. Okabayashi J., Matsubayashi K., Doi Y. et al. // Hypertension Research. - 1997; 20(1): 1-6.
28. Pagani M., Pizzinelli P., Mariani P. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1992; 19(Suppl 6): 110-116.
29. Parati G., Frattola A., Di Rienzo M. et al. // Hypertension. - 1997; 30(4): 803-808.
30. Piccirillo G., Munizzi M.R., Fimognari F.L., Marigliano V. // Intern. J. Cardiology. - 1996; 53(3): 291-298.
31. Pomeranz B., Macaulay R.J.B., Caudill M.A. et al. // Am. J. Physiol. - 1985; 248: H151-H153.
32. Puig J., Freitas J., Carvalho M.J. et al. // J. Sports Med. Phys. Fitness. - 1993; 33(1): 44-48.
33. Ryabykina G.V., Sobolev A.V., Pushina E.A. et al. // Bratislavske Lekarske Listy. - 1996; 97(9): 526-530.
34. Siche J.P., Tremel F., Comparat V. et al. // J. Hypertens. - 1995; 13(1): 147-153.
35. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H. et al. // Hypertension. - 1998; 32(2): 293-297.
36. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. // Circulation. - 1996; 93: 1043-1065.
37. Tetzlaff J.E., O'Hara J.Jr., Yoon H.J., Schubert A. // J. Clin. Anesthesia. - 1997; 9(2): 138-142.
38. Tomaseth K., Cobelli K., Bellavere F. et al. // J. Auton. Nerv. Syst. - 1990; 30: 169-171.
39. Tomiyama H., Kimura Y., Sakuma Y. et al. // Am. J. Hypertension. - 1998; 11(6, Pt 1): 682-689.
40. Veerman D.P., Douma C.E., Jacobs M.C. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1996; 41(1): 49-56.
41. Vesalainen R.K., Kantola I.M., Airaksinen K.E., Tahvanainen K.U. // Am. J. Hypertension. - 1998; 11(6, Pt 1): 649-658.
42. Vrana M., Fejfar Z., Horak O. et al. // Cor. Vasa. - 1993; 35(1): 32-40.
43. Watanabe M., Kaneda T., Ohtahara A. et al. // J. Hypertension. - 1998; 16(1): 111-118.
44. Wolk R., Kulakowski P., Ceremuzynski L. // J. Human Hypertension. - 1996; 10(5): 327-332.
45. Yutaka A., Saul J.P., Albrecht P. et al. // Am. J. Physiol. - 1989; 256: H132-H141.

Поступила 11/04-2000

* * *