

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

**РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА, НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА И ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ**

Научная статья

**Курданова М.Х.<sup>1</sup>, Бесланев И.А.<sup>2</sup>, Курданова М.Х.<sup>3,\*</sup>, Батырбекова Л.М.<sup>4</sup>, Курданов Х.А.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-6966-8522;

<sup>3</sup>ORCID : 0000-0003-2592-8270;

<sup>4</sup>ORCID : 0000-0002-0340-7565;

<sup>5</sup>ORCID : 0000-0002-9240-0292;

<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup> Центр медико-экологических исследований - филиал Государственного научного центра Института медико-биологических проблем Российской академии наук, Нальчик, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (kurdanovamh[at]mail.ru)

**Аннотация**

В статье представлены данные влияния метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO<sub>2</sub>), нитратов (NO<sub>3</sub>), тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (ТГ) – свободного трийодтиронина (f.Т3) и тироксина (f.Т4), показателей variability ритма сердца (ВРС) и гемодинамики на ремоделирование миокарда левого желудочка (РМЛЖ) у больных артериальной гипертонией (АГ), жителей высокогорья. Обследовано 190 больных с АГ и 80 здоровых лиц. Всем пациентам проведено общеклиническое, инструментальное и биохимическое обследование.

Проведен сравнительный и множественный корреляционный и регрессионный анализ между метаболитами оксида азота, тиреоидными гормонами, показателями ВРС, гемодинамики и морфофункциональной структуры левого желудочка (ЛЖ). Изменения геометрии миокарда выявлены у 68% больных АГ, взаимосвязанные со снижением концентрации NO и ТТГ, ТГ в крови. Полученные данные свидетельствуют о важной роли NO и ТТГ, ТГ, регуляции ритма сердца и гемодинамики у больных АГ в развитии ремоделирования миокарда ЛЖ.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, тиреоидные гормоны, артериальная гипертония, ремоделирование миокарда, variability ритма сердца, жители высокогорья.

**THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, THYROID STATUS, NEUROVEGETATIVE REGULATION OF HEART RHYTHM AND HEMODYNAMICS IN MYOCARDIAL REMODELLING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN HIGH ALTITUDE CONDITIONS**

Research article

**Kurdanova M.K.<sup>1</sup>, Beslaneev I.A.<sup>2</sup>, Kurdanova M.H.<sup>3,\*</sup>, Batyrbekova L.M.<sup>4</sup>, Kurdanov H.A.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-6966-8522;

<sup>3</sup>ORCID : 0000-0003-2592-8270;

<sup>4</sup>ORCID : 0000-0002-0340-7565;

<sup>5</sup>ORCID : 0000-0002-9240-0292;

<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup> The Center for Medical and Ecological Researches - a branch of the State Scientific Center of the Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences, Nalchik, Russian Federation

\* Corresponding author (kurdanovamh[at]mail.ru)

**Abstract**

The article presents data on the influence of nitric oxide (NO) metabolites – nitrite (NO<sub>2</sub>), nitrate (NO<sub>3</sub>), thyroid hormone (TSH), thyroid hormones (TH) – free triiodothyronine (f. T3) and thyroxine (f. T4), heart rate variability (HRV) and haemodynamic indices on left ventricular myocardial remodelling (LMR) in patients with arterial hypertension (AH), residents of high mountains. 190 patients with AH and 80 healthy individuals were examined. All patients underwent general clinical, instrumental and biochemical examination.

A comparative and multiple correlation and regression analysis between nitric oxide metabolites, thyroid hormones, indices of HRV, haemodynamics and morphofunctional structure of the left ventricle (LV) was carried out. Changes in myocardial geometry were found in 68% of AH patients, interrelated with a decrease in the concentration of NO and TSH, TH in the blood. The obtained data indicate an important role of NO and TSH, TH, regulation of heart rhythm and hemodynamics in patients with AH in the development of LV myocardial remodelling.

**Keywords:** endothelial dysfunction, thyroid hormones, arterial hypertension, myocardial remodelling, heart rate variability, high altitude residents.

**Введение**

В исследованиях последних лет показано, что дисфункция эндотелия со снижением выработки оксида азота (NO), является одним из главных патогенетических факторов возникновения и прогрессирования артериальной гипертонии (АГ). Обращает на себя внимание тот факт, что NO обладает не только вазодилатирующими свойствами, но и обладает антиатерогенными, антиагрегантными, противовоспалительными свойствами и может влиять на развитие осложнений при АГ, в частности на ремоделирование миокарда левого желудочка сердца (РМЛЖ) [1], [2].

Гормоны щитовидной железы, как и NO могут влиять на многие ключевые процессы, определяющие гомеостаз: кислородный баланс, обмен белков, липидов, углеводов; рост и дифференцировку клеток и др. [3]. Важно подчеркнуть, что тиреоидные гормоны и NO как в отдельности, так и в комбинации, могут оказывать различное влияние на многие физиологические и патологические процессы [4].

РМЛЖ – сложный и длительно развивающийся процесс, одно из частых осложнений АГ, нередко приводящее к развитию смертельных осложнений [5].

Общепризнанно, что состояние центральной (ЦНС) и вегетативной нервной системы (ВНС) является ведущим фактором риска АГ и ее осложнений. Для оценки симпатической и парасимпатической активности, их регуляторных механизмов, широко используется исследование variability ритма сердца (ВРС). Было показано, что мере повышения степени АГ снижается общая ВРС, возрастают низкочастотные регуляции, снижаются высокочастотные регуляции ритма сердца, меняется влияние активности подкорковых нервных центров на корковое торможение [6].

В условиях гипоксии (в т.ч. высокогорной) показано, что уровень оксида азота в крови повышен за счет активности NO- синтаз и ферментного восстановления анионов в NO гемпротеидами, и эритроцитоза. При этом содержание тиреоидных гормонов (ТГ), тиреотропного гормона (ТТГ) при гипоксии снижено [7], [8].

В наших предыдущих работах [9], [10], [11], была показана роль дисфункции щитовидной железы, эндотелия, нейро-вегетативной регуляции ритма сердца в разных сочетаниях на ремоделирование миокарда при АГ. Однако работ, посвященных системной оценке оксида азота и его активных метаболитов, тиреоидного статуса, симпатической и парасимпатической регуляции ритма сердца и гемодинамики и их взаимосвязей на ремоделирование миокарда при АГ в доступной литературе мы не нашли.

В этой связи целью настоящей работы явилось: изучение роли дисфункции эндотелия, функционального состояния щитовидной железы, вегетативной регуляции ритма сердца и гемодинамики и их взаимосвязей при разных типах ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии в условиях высокогорья.

### Материалы и методы

Всего обследовано 270 пациентов, проживающих в населенных пунктах Приэльбрусья. (Высота над уровнем моря 1700-2500 м.). Из них 190 больных артериальной гипертензией разной степени и 80 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрастно-половому составу. От всех пациентов получено информированное согласие.

Диагноз верифицировали на основании данных анамнестических, клинических и инструментальных методов исследований. Стратификацию факторов риска, степени общего риска ставились на основании рекомендаций, изложенных в докладе Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 год [12].

Всем пациентам проведено обследование, включающее:

- электрокардиографию (на аппарате «Nihon Cohden FQW210-3», (Япония));
- эхокардиографию (на аппарате «ACUSON Antares Siemens Medical Solutions», (США)).

Исследование проводилось в М, В, М/В – режимах в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [13].

Для выявления поражений «органов мишеней» пациентам выполнялось ультразвуковое исследование щитовидной железы и осмотр офтальмолога.

Показатели гемодинамики определялись с использованием тонометра «Omron M3», (Япония) и суточных портативных носимых мониторов – МЭКГ-ПН-МС «ДМС»-«СОЮЗ», «ДМС – Передовые технологии», (Россия).

При анализе ВРС рассчитывались следующие показатели:

- SDNN – стандартное отклонение дисперсии КИ;
- RMSSD – стандартное отклонение абсолютных приращений длительностей кардиоинтервалов (КИ);
- pNN50 – процент КИ, длительность которых отличается от предыдущего на 50 мс и более.

Определялись показатели вариационной пульсометрии:

- Мо, сек, – мода;
- амплитуда моды – АМо – процент КИ, попавших в модальный класс;
- коэффициент вариации КИ – CV=(SDNN/NN 100%);
- показатель относительной симпатической активности (ПОСА=SDNN/RMSSD, ед.);
- системная динамическая реакция – SDR=(САД+ДАД\*АМо/ЧСС, ед.);
- ИДМ=(0,5\*RMSSD/RRNN\*100%) – индекс дыхательной модуляции – степень влияния дыхательного ритма на вариабельность КИ.

Рассчитывались индексы по Баевскому Р.М.:

- индекс напряжения ИН=АМо/(2\*dRR\*Мо, ед.);

· индексы функций регуляторных механизмов – функциональный резерв (ФР, ед.), степень напряжения регуляторных систем (СН, ед.).

Уравнения дискриминантной функции в стандартизированной форме имели вид:

$$ФР = 0,112*HR+1,006*SI+0,047*pNN50+0,086*HF;$$

$$СН = 0,14*HR+0,165*SI+1,293*pNN50+0,623*HF [14].$$

Также определяли: общую мощность спектра ритма сердца (TP); мощность в диапазоне очень низких частот – VLF, (мс<sup>2</sup>); низких частот – LF, (мс<sup>2</sup>), высоких частот – HF, (мс<sup>2</sup>), индекс вагосимпатического баланса (LF/HF, ед.); индекс централизации (LF+VLF/HF, ед.); индекс активности подкорковых нервных центров (VLF/LF, ед.) [15].

Продукцию оксида азота (NO) рассчитывали по содержанию его метаболитов: нитрит - аниона (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) и нитрат - аниона (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) в плазме крови и эритроцитах. Концентрацию NO<sub>2</sub><sup>-</sup> определяли в безбелковых фильтратах плазмы крови и трижды отмытых эритроцитах по методу Грина. Концентрацию NO<sub>2</sub><sup>-</sup> определяли на спектрофотометре СФ-6-А

(Россия) при длине волны  $\lambda=543$  нм. Концентрацию  $\text{NO}_3^-$  определяли прямым фотометрическим методом при помощи бруцинового реактива. Экстинкцию определяли при длине волны  $\lambda=405$  нм.

Концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (f.Т3), свободного тетраiodтиронина (тироксина f.Т4), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Алкор-Био», (Россия). Результаты рассчитывали на микропланшетном ридере «StatFax – 2100», Awareness Technology Inc, (США). Для оценки функционального состояния гипоталамо-тиреоидной системы рассчитывали вспомогательные индексы: индекс периферической конверсии – (показатель периферического тканевого дейодирования) ИПК = (f.Т4/f.Т3), общий тиреоидный индекс (ОТИ = f.Т3+f.Т4/ТТГ), отношение (f.Т3/ТТГ) и отношение (f.Т4/ТТГ).

Критериями оценки гипертрофии левого желудочка являлись: иММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и > 95 г/м<sup>2</sup> – у женщин. Гипертрофию стенки ЛЖ оценивали по их относительной толщине – ИОТ ЛЖ. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (IV пересмотр) 2010 г., выделяли следующие типы геометрии миокарда ЛЖ:

- Нормальная геометрия (НГ), при иММЛЖ = N и ИОТ < 0,42 ед.
- Концентрическое ремоделирование (КР), при иММЛЖ = N и ИОТ > 0,42 ед.
- Концентрическая гипертрофия (КГ), при иММЛЖ > N и ИОТ > 0,42 ед.
- Экцентрическая гипертрофия (ЭГ), при иММЛЖ > N и ИОТ < 0,42 ед.

### Статистический анализ

Рассчитывались средние величины, их стандартные средние ошибки ( $M \pm m$ ) и 95% доверительный интервал. Для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Проверка гипотез о равенстве средних значений проводилась с помощью парного критерия Вилкоксона. Анализ корреляционных связей был проведен стандартным методом математического моделирования с помощью программы «Statistica Advansed» v.10.0.1 StatSoft Inc, (США) в модулях «корреляция», «регрессия», «множественная регрессия» и «факторный анализ». Уравнения множественной регрессии рассчитывали по методу Крамера. Значимость факторов уравнений регрессии оценивали по F-критерию Фишера. Парные корреляции Пирсона исследовались между всеми показателями для исключения автокорреляций ( $r_{xy} > 0,65$ ) и мультиколлинеарности (высокой взаимной корреляцией объясняющих переменных). Результаты обработаны на ПК и считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Содержание стабильных метаболитов NO-нитритов и нитратов у больных АГ и здоровых лиц и их соотношение, представлены в таблице 1. Содержание нитрит-аниона снижено в группе с НГ (на 4%) и существенно снижено в группах с КР, КГ и ЭГ (в 1,35, 1,76 и 1,63 раза) по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Таблица 1 - Содержание стабильных метаболитов NO у больных артериальной гипертензией с разными типами ремоделирования миокарда левого желудочка

Стабильные метаболиты	К гр. n=80	Типы ремоделирования миокарда (N=190)			
		НГ n=81 42,6%	КР n=48 25,3%	КГ n=28 14,7%	ЭГ n=33 17,3%
$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/л	16,4±0,8	15,8±0,5	11,2±0,3*	9,5±0,2*	10,9±0,6*
$\text{NO}_3^-$ , мкмоль/л	103,5±1,3	97,6±1,4	88,9±1,1*	77,8±1,2*	81,4±1,1*
NO, мкмоль/л	118,6±1,6	113,2±1,2	101,2±0,8*	87,4±0,6*	92,2±0,7*
$\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ , ед.	6,27±0,1	6,28±0,2	7,95±0,1*	8,29±0,2*	7,53±0,2*

Примечание:  $M \pm m$ ; \* —  $p < 0,05$  между К. гр. и группами больных АГ с НГ, КР, КГ, ЭГ;  $\text{NO}_2^-$  — нитриты;  $\text{NO}_3^-$  — нитраты; NO — оксид азота;  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  — отношение нитратов к нитритам

Содержание  $\text{NO}_3^-$  снижено в группе с НГ (на 4,6%) и существенно снижено в группах с КР, КГ и ЭГ (на 13%, в 1,4 и 1,3 раза соответственно) по сравнению с группой практически здоровых лиц. Концентрация NO снижена у больных с НГ (на 4,5%), в группе с КР (на 17%), у больных с КГ и ЭГ соответственно – в 1,4 и 1,3 раза по сравнению с контролем. Соотношение  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  достоверно повышено в группах больных АГ с КР и КГ (на 26-32%) по сравнению с контрольной группой.

Как представлено в таблице 2, содержание ТТГ снижено у больных АГ с НГ, КР, КГ и ЭГ (на 3,7%, 84%, в 2,4 раза, в 2,2 раза соответственно), по сравнению с контрольной группой. Содержание f.Т3 снижено у больных АГ с НГ, КР, КГ и ЭГ (на 3,5, 20, 85 и 50% соответственно). Содержание f.Т4 снижено у больных АГ с НГ на 15,8%, с КР – на 28%, с КГ – на 67% и ЭГ – на 30,9% по сравнению с К. гр. Отношение f.Т4/f.Т3 снижено у больных НГ на 8%, у больных КР снижено на 6%, у больных КГ увеличено на 9%, у больных АГ с ЭГ -на 13% по сравнению с группой здоровых лиц. Соотношение f.Т3+f.Т4/ТТГ снижено у больных с НГ на 11,8% и увеличено у больных с НГ, КР и КГ (на 31-35%).

Отношение f.Т3/ТТГ увеличено у больных НГ на 40%, у больных КР в 2,7 раза, у больных КГ в 2,2 раза, у больных ЭГ в 2,4 раза по сравнению с К. гр. Отношение f.Т4/ТТГ снижено в группе с НГ на 12% и увеличено у

больных КР, КГиЭГ (на 4 3-60%). Концентрация АТ-ТПО статистически значимо выше в группах НГ, КР, КГиЭГ (на 39%, 90%, 2,2 и 2,1 раза соответственно) по сравнению с К.гр.

Таблица 2 - Содержание тиреотропного гормона, тиреоидных гормонов у здоровых лиц и больных артериальной гипертонией с разными типами ремоделирования миокарда

Гормоны	К. гр. n=80	Типы ремоделирования миокарда (N=190)			
		НГ n=81	КР n=48	КГ n=28	ЭГ n=33
ТТГ, мкМЕ/л	1,02±0,03	0,99±0,02	0,55±0,02*	0,43±0,02*	0,49±0,01*
f.Т3, пмоль/л	1,89±0,02	1,78±0,02*	1,56±0,01*	1,02±0,02*	1,25±0,01*
f.Т4, пмоль/л	8,9±0,1	7,7±0,2	6,9±0,03*	5,3±0,03*	6,8±0,11*
f.Т4/fТ3, ед.	4,71±0,1	4,33±0,04	4,42±0,05*	5,19±0,03*	5,44±0,1*
f.Т3/ТТГ, ед.	1,05±0,03	1,79±0,02*	2,83±0,03*	2,37±0,02*	2,55±0,02*
f.Т4/ТТГ, ед.	8,73±0,2	7,78±0,05	12,5±0,03*	12,3±0,02*	13,9±0,02*
f.Т3+fТ4/ТТГ, ед.	10,6±0,2	9,58±0,2	15,4±0,05*	14,7±0,11*	16,4±0,03*
АТ-ТПО, мкМЕ/мл	3,14±0,06	4,39±0,04	5,95±0,06*	6,81±0,05*	6,73±0,02*

Примечание: М±т; \* —  $p < 0,05$  между показателями К. гр. и больными АГ с НГ, КР, КГ, ЭГ; ТТГ, мкМЕ/л; f.Т3, пмоль/л; fТ4, пмоль/л; отношение (f.Т3/ТТГ, ед.); отношение (f.Т4/ТТГ, ед.); f.Т3+fТ4/ТТГ, ед.; f.Т4/f.Т3, ед.; АТ-ТПО, мкМЕ/мл

Как видно из полученных данных, выявлено снижение и дисбаланс стабильных метаболитов NO в крови с параллельным снижением концентрации ТТГ, f.Т3, f.Т4 у больных АГ с ремоделированием миокарда ЛЖ. Наиболее значимое снижение NO и ТТГ, f.Т3, f.Т4 в крови, выявлено у больных АГ с КР, КГ и ЭГ. Менее значимые изменения выявлены у больных АГ с НГ.

В группах с различными типами ремоделирования миокарда левого желудочка, уровни среднединамического артериального давления были достоверно выше у больных АГ с КР, КГ и ЭГ по сравнению с группой больных АГ с НГ (Таблица 3).

Как видно из представленных данных, у больных АГ с повышенным АДср, отмечается незначительное увеличение ИОТС и уменьшение размеров полости ЛЖ при нормальном иММЛЖ. Индекс конечно-диастолического объема – иКДО достоверно снижен в группе с КР (на 35%) и увеличен в ЭГ (на 13%) по сравнению с группой здоровых лиц. УИ значимо снижен у больных с КР (на 38%) и незначительно увеличен в группах с КГ и ЭГ (на 2% и 8%).

Показатели УПСС в группах КРиКГ были на 45-51% выше по сравнению с контрольной группой. иММЛЖ (г/м<sup>2</sup>) при всех типах ремоделирования миокарда превосходит аналогичную величину в группе НГ, КР, КГиЭГ, как в процентном отношении (на 4%-90%), так и в абсолютных величинах (на 15-65г/м<sup>2</sup>). Отношение (иКДО/ иММЛЖ) было ниже в группе с ЭГ. ИОТС достоверно выше (на 30% и 47%) у больных АГ с КР и КГ. Увеличение ИОТС в группах с КР, КГ и ЭГ сопровождалось повышением КСМС (на 15-47%) по сравнению с контрольной группой. Показатели ОССВ достоверно ниже у больных АГ с КР и КГ.

Таблица 3 - Морфофункциональные показатели и параметры гемодинамики у больных артериальной гипертонией с различными типами геометрии миокарда левого желудочка и практически здоровых лиц

Показатели	К. гр. (n=80)	Больные АГ с разными типами ремоделирования миокарда (N=190)			
		НГ n=81, 42,6%	КР n=48, 25,3%	КГ n=28, 14,7%	ЭГ n=33, 17,3%
АДср, мм рт.ст.	85,4±1,8	99,5±1,3*	113,6±1,1*#	136,6±0,6*#	129,9±0,7*#
иКДО, мл/м <sup>2</sup>	64,1±1,9	63,8±1,3	47,9±0,8*#	63,2±0,7	70,9±1,7*#
уи, мл/м <sup>2</sup>	42,1±0,5	43,9±0,8	31,0±0,5*#	42,0±0,3*	44,9±0,3*#
УПСС, дин*с/см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	875,8±17,3	906,3±12,9*	1272,4±6,9*#	1309,7±8,9	1089,7±8,9*#
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	73,6±2,6	87,9±1,8*	101,6±0,8*#	137,9±1,7*#	132,3±1,5*#
иКДО/ иММЛЖ,	0,79±0,02	0,73±0,01*	0,46±0,1*#	0,45±0,01*#	0,55±0,01*

мл/г					
УО/ММЛЖ, мл/г	0,56±0,01	0,39±0,01*	0,28±0,02*#	0,31±0,01*#	0,33±0,01*#
ИОТС, ед.	0,36±0,01	0,40±0,02	0,52±0,002*#	0,56±0,01*#	0,39±0,01*
КСМС, г/см <sup>2</sup>	53,9±0,8	61,9±1,4*	68,9±1,3*#	76,8±1,8*#	72,9±1,2*#
КДР/Р, см/м <sup>2</sup>	2,59±0,01	2,89±0,01*	1,59±0,04*#	2,73±0,01*#	3,11±0,04*#
ФВ, %	66,1±0,8	64,9±0,6	62,9±0,3	63,9±0,6	62,9±0,4
ОС, %	35,5±0,3	33,9±0,2	33,5±0,2	34,3±0,11	33,4±0,12
ОССВ, мл/мс	0,29±0,002	0,27±0,002	0,17±0,002*#	0,19±0,001*#	0,28±0,002
САД/КСО, ед.	2,18±0,02	2,49±0,02	3,48±0,01*#	3,37±0,01*#	2,89±0,01*#
УИ/ПАД, ед.	0,99±0,02	0,75±0,03	0,41±0,01*#	0,58±0,02*	0,64±0,01*#
ФВ/КСМС, ед.	1,24±0,03	1,02±0,01*	0,91±0,01*#	0,84±0,01*	0,85±0,02*#
LV, см/с	74,1±1,3	73,9±1,2	82,6±1,1*#	77,9±0,8*#	84,9±0,4*#
PWV, м/с	7,15±0,04	7,30±0,02	8,01±0,011*#	8,06±0,01*#	7,71±0,02*#
ИСд, ед.	0,60±0,001	0,61±0,001	0,64±0,01*#	0,66±0,002*#	0,65±0,002*
ИСс, ед.	0,39±0,002	0,40±0,002	0,42±0,001*	0,44±0,01	0,43±0,002*

Примечание:  $M \pm t$ ; \*  $p < 0,05-0,001$  между контрольной группой и больными АГ с НГ, КР, КГ и ЭГ; # —  $p < 0,05-0,01$  между больными АГ с НГ и больными АГ с КР, КГ и ЭГ

Индекс дилатации (КДР/Р, см/м<sup>2</sup>) достоверно выше в группах больных с КГ и ЭГ (на 12% и 18%) и ниже в КР (на 60%). Функциональный индекс соответствия достоверно снижен в КР и КГ (на 26% в 18 раз и 46%) по сравнению с К. гр. САД/КСО выше у больных АГ с высоким уровнем АДср в группах с КР и КГ (на 25% и 30%). КДР/Р, см/м<sup>2</sup>) достоверно выше в группе ЭГ (на 15%) и ниже в КР и КГ (на 6%) по сравнению с К. гр. LV увеличена у больных в КР, КГ и ЭГ (на 13-16%). Индексы систолической и диастолической сферичности выше у больных в группах с КР, КГ и ЭГ (на 2-5%) по сравнению с К. гр. PWV – статистически значимо выше у больных АГ с КР, КГ и ЭГ (на 12%-23%) по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Показатели вариабельности ритма сердца у больных АГ с разными типами ремоделирования миокарда и у здоровых лиц представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертонией с разным типом ремоделирования миокарда и практически здоровых лиц

Показатели	К. гр. n=80	Типы ремоделирования миокарда у больных АГ (N= 190)			
		НГ n=81, 42,6%	КР n=48, 25,3%	КГ n=28, 14,7%	ЭГ n=33, 17,3%
NN, ед.	305,5±2,6	346,2±2,4	371,5±2,0*	356,7±1,1*	349,7±1,4*#
SDNN, мс	96,7±2,9	89,4±2,6	69,1±1,3*	48,7±1,1*#	49,7±1,2*#
RMSSD, мс	31,9±0,8	29,7±0,4*	21,4±1,1*#	11,1±0,8*#	10,9±1,1*#
pNN50 %	28,2±1,1	22,0±1,0*	19,1±0,6*#	9,6±1,2*#	12,9±1,3*#
CV, ед.	10,21±0,7	7,97±1,9	5,98±1,1*	4,6±0,2*#	4,9±0,4*#
AMo %	11,9±0,8	15,1±0,4*	24,3±1,6*#	31,9±0,7*#	39,2±1,1*#
ИИ, ед.	29,9±2,2	49,5±2,7*	81,3±2,4*#	91,5±2,4*#	93,6±3,9*#
TP, мс <sup>2</sup>	2561,1±85*	2034,2±78,3*	1714,6±74,2*	1278,4±41*#	1492,6±35*#
VLF, мс <sup>2</sup>	984,3±22,6	871,7±16,4*	779,7±19,8*	622,8±29,9*#	731,7±11,9*
LF, мс <sup>2</sup>	681,4±23,1	513,6±12,9*	511,3±16,9*	413,7±19,8*#	446,7±17,4*
HF, мс <sup>2</sup>	895,9±30,9	649,7±31,6	427,6±31,1*	242,4±19,7*#	321,7±14,3*
VLF %	38,5±0,5	41,8±0,7	45,7±0,4*	49,1±0,5*#	47,9±0,7*
LF %	25,9±0,4	24,9±0,2	28,9±0,2*	31,9±0,4*	30,1±0,4*#
HF %	34,8±0,1	32,0±0,1*	25,1±0,4*#	19,1±0,1*#	20,9±0,2*#
LF/HF, ед.	0,74±0,02	0,80±0,02	1,18±0,01*#	1,71±0,01*#	1,41±0,02*#
LF+VLF/HF, ед.	1,79±0,01	2,09±0,01	2,99±0,01*#	4,31±0,07*	3,59±0,06*#
VLF/LF, ед.	1,44±0,01	1,69±0,02*	1,49±0,01	1,49±0,01*	1,59±0,02*#

ФР, ед.	39,9±1,7	57,8±1,5*	93,4±1,1*#	121,1±1,0*#	108,9±1,2*#
СН, ед.	71,2±1,8	58,2±1,4*	54,5±1,2*#	42,3±1,0*#	53,1±1,2*#
ПОСА, ед.	3,01±0,04	3,00±0,01	3,31±0,01*#	4,49±0,01*#	4,30±0,01*#
ИДМ %	27,1±1,4	22,4±0,11*	15,1±1,2*#	7,61±0,6*#	8,34±0,5*#
SDR, ед.	38,8±2,1	51,9±1,7*	83,9±1,6*#	121,3±1,2*#	151,1±1,1*#

Примечание:  $M \pm m$ ; \* —  $p < 0,05-0,001$  между контрольной группой и больными АГ с НГ, КР, КГ и ЭГ; # —  $p < 0,05-0,01$  между группой больных АГ с НГ и группами больных АГ с КР, КГ и ЭГ

Показатели временной области ВРС – SDNN, RMSSD, pNN50 достоверно ниже в группах больных АГ с КР, КГ и ЭГ (на 19-90%) по сравнению с контрольной группой. Средние значения вариационной пульсометрии (АМО, ИН) выше в НГ, КР, КГ и ЭГ (на 6-88%).

В частотной области ВРС во всех группах наблюдается снижение ТР и всех его диапазонов: VLF (на 26-58%), LF (на 32-65%) и HF (на 37% в 3,6 и 2,3 раза) по сравнению с К. гр. Показатель относительной симпатической активности увеличен в КР, КГ и ЭГ (на 10%-95%). ИДМ снижен в НГ, КР, КГ и ЭГ (на 22%, 83%, в 3,3 и 3,2 раза соответственно) по сравнению с К. гр. SDR достоверно выше в НГ, КР, КГ и ЭГ (на 38%, в 1,2 раза, в 3,2 и 3,8 раза соответственно) по сравнению с К. гр.

В группах больных АГ с КР, КГ и ЭГ выявлены высокие индексы централизации, вагосимпатического баланса и активности подкорковых нервных центров (на 15-55% выше), чем в К. гр. Интегральные индексы регуляторных систем – ФР, ед., достоверно увеличены в НГ, КР, КГ и ЭГ (на 34% и в 1,1, 2,7 и 2,5 раза соответственно). СН, ед., снижена у больных с НГ, КР, КГ и ЭГ (на 22-80%). Процентное соотношение частотных диапазонов в ТР в К гр. составило: VLF 38,4%, LF 26,6%, HF 34,9%; в группе с НГ: VLF 42,9%, LF 25,2%, HF 31,9%; в группе с КР: VLF 45,5%, LF 29,6%, HF 24,9%; в группе с КГ: VLF 48,6%, LF 32,3%, HF 18,9%; в группе с ЭГ: VLF 48,5%, LF 29,9%, HF 21,6%.

Снижение показателей временной области и высокочастотных составляющих спектра ВРС часто предшествует клиническим, гемодинамическим, метаболическим нарушениям и являются наиболее ранним прогностическим признаком возникновения АГ у пациента.

Снижение ТР, SDNN, ИДМ на фоне увеличения ПОСА, ФР, SDR, отражает повышение вклада нейрогуморальных систем в регуляции ритма сердца и снижение функциональных возможностей автономного контура. Полученные результаты свидетельствуют о смещении регуляций ритма сердца и гемодинамики у больных с КР, КГ и ЭГ в область симпатических и гуморальных влияний с развитием дисбаланса автономного контура и смещения регуляций в область центральных влияний ВНС и ЦНС и ослаблением влияния на них коркового торможения.

Повышение активности симпатико-адреналовой системы, снижение активности парасимпатических влияний на регуляции ВНС и ритма сердца, преобладание симпатических, гуморальных и эрготропных (надсегментарных) влияний, характерно для нарушения процессов адаптации и центральной регуляции и патологических процессов. Эти отклонения более выражены в группах с КГ и ЭГ с увеличенной массой миокарда, увеличенной сферичностью, утолщением стенок или развитием дилатации ЛЖ.

Проведен парный и множественный корреляционный анализ для выявления наиболее значимых взаимосвязей между всеми показателями. Из них составлены уравнения множественной регрессии, которые показали закономерности, отражающие зависимость абсолютных и относительных значений параметров морфофункциональной структуры ЛЖ от показателей гемодинамики, ВРС, концентрации NO и ТТГ, f.T3, f.T4 в крови.

Все показатели, выраженные в процентах, сложные индексы и показатели, являющиеся совокупностью факторов, исключались из уравнений множественной регрессии.

Эмпирические уравнения множественной регрессии представлены в виде:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_5X_5 + e,$$

где 0 – свободный член, определяющий значение Y в случае, когда все объясняющие переменные (факторные признаки)  $X_j = 0$ .

Ниже представлены уравнения множественной регрессии для практически здоровых лиц и больных АГ с различными типами геометрии миокарда левого желудочка:

$$Y(\text{иММЛЖ}) = b_1X_1(\text{НО}) + b_2X_2(\text{иКДО}) + b_3X_3(\text{RMSSD}) + b_4X_4(\text{ТТГ}) + b_5X_5(\text{fT4});$$

$$Y(\text{иММЛЖ}) = b_1X_1(\text{АДСр}) + b_2X_2(\text{SDR}) + b_3X_3(\text{ТР}) + b_4X_4(\text{АТ-ТПО}) + b_5X_5(\text{fT3});$$

$$Y(\text{ИОТС}) = b_1X_1(\text{НО}) + b_2X_2(\text{иКДО}) + b_3X_3(\text{SDNN}) + b_4X_4(\text{ТТГ}) + b_5X_5(\text{fT4});$$

$$Y(\text{ИОТС}) = b_1X_1(\text{LF}) + b_2X_2(\text{SDR}) + b_3X_3(\text{ИН}) + b_4X_4(\text{АТ-ТПО}) + b_5X_5(\text{fT3}).$$

### Заключение

У практически здоровых лиц выявлены умеренные положительные корреляционные связи между иММЛЖ и ТТГ, иКДО, ТР ( $r = 0,376-0,408$ ;  $p < 0,01$ ), отрицательные корреляционные связи – между иММЛЖ и RMSSD, SDNN ( $r = -0,362 - 0,426$ ;  $p < 0,01$ ). Между индексом относительной толщины стенки левого желудочка и высокочастотным спектром выявлена положительная корреляционная связь ( $r = 0,411$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательные умеренные взаимосвязи между ИОТС и fT3, NO, RMSSD ( $r = -0,322 - 0,523$ ;  $p < 0,01$ ).

При АГ с нормальной геометрией левого желудочка выявлены прямые корреляционные связи между иММЛЖ и иКДО, ТТГ, SDR, АДСр ( $r = 0,412-0,542$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательные взаимосвязи между иММЛЖ и NO, RMSSD ( $r = -$

0,427-0,614;  $p < 0,001$ ). Между ИОТС и LF, ИН выявлены положительные корреляционные связи ( $r = 0,409-0,427$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательные корреляционные связи – между ИОТС и TP, fT3, NO, RMSSD ( $r = -0,493-0,696$ ;  $p < 0,001$ ).

При АГ с КР между иММЛЖ и ТТГ, иКДО, SDR, АТ-ТПО, АДСр выявлены положительные взаимосвязи ( $r = 0,583-0,733$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательные взаимосвязи – между иММЛЖ и fT3, NO, RMSSD, TP ( $r = -0,432-0,657$ ;  $p < 0,01$ ). Между ИОТС ЛЖ и LF, ИН выявлены прямые взаимосвязи ( $r = 0,422-0,484$ ;  $p < 0,05$ ) и обратные взаимосвязи – между ИОТС ЛЖ и NO, RMSSD ( $r = -0,493-0,617$ ;  $p < 0,01$ ).

У больных артериальной гипертонией с КГ между иММЛЖ и ТТГ, иКДО, АТ-ТПО, АДСр выявлены достоверные положительные корреляционные связи ( $r = 0,447$ ;  $r = 0,632$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательные корреляционные взаимосвязи между индексом массы миокарда левого желудочка и содержанием в крови оксида азота, f.T4, RMSSD ( $r = -0,548-0,693$ ;  $p < 0,05$ ). Между ИОТС и LF, ИН, SDR получены прямые взаимосвязи ( $r = 0,518-0,562$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательные корреляционные связи между ИОТС и уровнем оксида азота, RMSSD ( $r = -0,487-0,617$ ;  $p < 0,05$ ).

У больных артериальной гипертонией с КГ между иММЛЖ и ТТГ, иКДО, АТ-ТПО, АДСр выявлены достоверные положительные корреляционные связи ( $r = 0,447$ ;  $r = 0,632$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательные корреляционные взаимосвязи между индексом массы миокарда левого желудочка и содержанием в крови оксида азота, f.T4, RMSSD ( $r = -0,548-0,693$ ;  $p < 0,05$ ). Между ИОТС и LF, ИН, SDR получены прямые взаимосвязи ( $r = 0,518-0,562$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательные корреляционные связи между ИОТС и уровнем оксида азота, RMSSD ( $r = -0,487-0,617$ ;  $p < 0,05$ ).

У больных артериальной гипертонией с эксцентрической гипертрофией между ММЛЖ и ТТГ, иКДО, АТ-ТПО, средне-динамическим артериальным давлением установлены положительные корреляционные связи ( $r = 0,412-0,657$ ;  $p < 0,01$ ), и отрицательные корреляционные взаимосвязи между ММЛЖ и уровнем в крови тироксина, оксида азота и RMSSD ( $r = -0,48-0,669$ ;  $p < 0,01$ ). Между индексом относительной толщины левого желудочка и LF, SDR, ИН получены положительные корреляционные связи ( $r = 0,533-0,568$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательные корреляционные взаимосвязи – между ИОТС и NO, RMSSD ( $r = -0,409-0,518$ ;  $p < 0,05$ ).

Системные взаимосвязи, полученные между иММЛЖ и ТТГ, иКДО, АДСр, свидетельствуют о неблагоприятном влиянии гемодинамической нагрузки и уровня ТТГ на процессы ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертонией с концентрической и эксцентрической гипертрофией миокарда.

Достоверные корреляционные связи между содержанием оксида азота в крови и показателями интракардиальной и центральной гемодинамики получены у больных АГ с КР, КГ и ЭГ и слабые корреляционные связи – между этими же показателями у практически здоровых лиц.

Значимые взаимосвязи между концентрацией ТТГ, ТГ в крови и структурно-функциональными параметрами ЛЖ установлены у больных АГ с КР и ЭГ.

У больных АГ с концентрическим ремоделированием и эксцентрической гипертрофией левого желудочка выявлены высокие корреляционные связи между содержанием ТТГ, ТГ в крови и морфо-функциональными параметрами левого желудочка. У больных артериальной гипертонией с концентрическим ремоделированием, концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка выявлено снижение содержания метаболитов оксида азота с одновременным снижением содержания ТТГ и ТГ.

При артериальной гипертонии с КГ на фоне снижения метаболитов оксида азота выявлено достоверное снижение содержания в крови гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона. При артериальной гипертонии с ЭГ установлено снижение в крови оксида азота, ТГ и ТТГ с высокими значениями АДСр, УИ, иКДО, иММЛЖ.

Факторами, способствующими гипертрофическому ремоделированию ЛЖ у данной категории больных АГ могут быть значительное снижение NO и ТГ при высокой гемодинамической нагрузке на миокард левого желудочка. При АГ с КР выявлено достоверное снижение оксида азота, умеренное снижение ТГ и ТТГ при одновременно высоких значениях АДСр, УПСС, ИОТС, и сниженном УИ и нормальном иММЛЖ.

Учитывая, что NO опосредует почти все влияния Т3 на миокард, при дисфункции эндотелия может развиваться гипотиреоз и РМЛЖ при нормальных значениях ТГ в крови.

У больных АГ с НГ ЛЖ, несмотря на небольшую давность заболевания, выявляются нарушения сократительной функции ЛЖ, а также снижение временных и спектральных характеристик ВСР и изменения интракардиальных индексов. У больных с АГ и патологическими типами ремоделирования ЛЖ (КГ, ЭГ), более выражены нарушения ВСР, гемодинамики, значительно снижено содержание ТТГ, Т3, Т4 и метаболитов NO с дисбалансом нитритов и нитратов в крови.

При увеличении иММЛЖ прогрессивно снижаются мощность спектра и высокочастотный спектр – HF. У больных АГ с КР (65%), КГ (82%) и ЭГ (80%) выявляются нарушения сократимости левого желудочка и увеличение скорости распространения пульсовой волны.

Полученные отрицательные взаимосвязи между ММЛЖ и содержанием в крови NO, f.T4, а также RMSSD и положительные взаимосвязи между ММЛЖ и ТТГ, АДСр и взаимосвязи показателей морфофункциональной структуры ЛЖ, показателей ВСР и гемодинамики при АГ, свидетельствуют о существенном влиянии NO, ТТГ и ТГ на процессы ремоделирования миокарда.

При АГ в исследуемых группах представлены все виды структурно-функциональных изменений ЛЖ. НГ установлена у 42,6% больных АГ; КР – у 25,3%; КГ – у 14,7%; ЭГ – у 17,3%.

Не выявлено статистически значимых взаимосвязей между типом ремоделирования ЛЖ с ростом, индексом массы тела, полом и возрастом пациентов. Отсутствие четких демографических параметров, могущих влиять на ремоделирование ЛЖ в представленных группах, может быть связано как со средовыми, генетическими факторами, так и с типами структурно-функциональных изменений левого желудочка.

Как видно из представленных данных, факторами, в определенной степени влияющими на особенности ремоделирования миокарда левого желудочка при артериальной гипертонии в условиях высокогорья являются: снижение содержания в крови оксида азота и его стабильных метаболитов, f.T3, f.T4 и тиреотропного гормона;

нарушения центральной и периферической гемодинамики; нарушения нейровегетативной регуляции ритма сердца; нарушение системных взаимосвязей между метаболитами оксида азота, гормонами щитовидной железы, регуляциями ритма сердца и параметрами центральной и периферической гемодинамики.

### Финансирование

Статья выполнена по программе Фундаментальных исследований Российской академии наук на период до 2030 года.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала

### Funding

The article was carried out according to the program of Fundamental Research of the Russian Academy of Sciences for the period up to 2030.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

International Research Journal Reviewers Community

### Список литературы / References

- González A. Toward a New View of Hypertensive Heart Disease / A. González, S. Ravassa, B. López [et al.] // *Hypertension*. — 2018. — 72. — P. 549–558. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125
- Bodh I.J. Cardiac remodeling: molecular mechanisms / I.J. Bodh, S.N. Dhalla. — Springer: London, 2013. — P. 123–343.
- Jabbar A. Thyroid hormones and cardiovascular disease / A. Jabbar, A. Pingitore, S.H. Pearce [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. — 2017. — 14. — P. 39–55. — DOI: 10.1038/nrcardio.2016.174.
- Mittag J. Thyroid hormone is required for hypothalamic neurons regulating cardiovascular functions / J. Mittag, D.J. Lyons, J. Sallstrom [et al.] // *J Clin Invest*. — 2013. — 123(1). — P. 509–516. — DOI: 10.1172/JCI65252.
- Fukuda K. Cardiac Innervation and Sudden Cardiac Death / K. Fukuda, H. Kanazawa, Y. Aizawa [et al.] // *Circ Res*. — 2015. — 116. — P. 2005–2019. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304679.
- Gordan R. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function / R. Gordan, J.K. Gwathmey, L.H. Xie // *World J Cardiol*. — 2015. — 7(4). — P. 204–214. — DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.204
- Aryal N. Blood pressure and hypertension in adults permanently living at high altitude: a systematic review and meta-analysis / N. Aryal, M. Weatherall, Y.K. Bhatta // *High Alt Med Biol*. — 2016. — 17. — P. 185–193. — DOI: 10.1089/ham.2015.0118.
- Beall C.M. Nitric oxide in adaptation to altitude / C.M. Beall, D. Laskowski, S.C. Erzurum // *Free. Radic Biol Med*. — 2012. — 52. — P. 1123–1134. — DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.028.
- Williams B. 2018 ESC/ESH: Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal*. — 2018. — P. 1–98. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Нечесова Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // *Медицинские новости*. — 2008. — № 11. — С. 7–13.
- Баевский Р.М. К проблеме физиологической нормы: математическая модель функциональных состояний на основе анализа variability сердечного ритма / Р.М. Баевский, А.Г. Черникова // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. — 2002. — 36(6). — P. 11–17.
- Курьянова Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований / Е.В. Курьянова. — Астрахань: Астраханский университет, 2011. — 139 с.
- Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological liquids / D. Tsikas // *Free Radical Research*. — 2005. — 39(8). — P. 797–815. — DOI: 10.1089/ars.2012.4979
- Glivic Z.M. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism / Z.M. Glivic, M.M. Obradovic, E.M. Sudar-Milovanovic [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy*. — 2020. — 124. — P. 109881. — DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109881
- Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // *J Hum Hypertens*. — 2015. — 29(1). — P. 1–6. — DOI: 10.1038/jhh.2014.36.

### Список литературы на английском языке / References in English

- González A. Toward a New View of Hypertensive Heart Disease / A. González, S. Ravassa, B. López [et al.] // *Hypertension*. — 2018. — 72. — P. 549–558. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125
- Bodh I.J. Cardiac remodeling: molecular mechanisms / I.J. Bodh, S.N. Dhalla. — Springer: London, 2013. — P. 123–343.
- Jabbar A. Thyroid hormones and cardiovascular disease / A. Jabbar, A. Pingitore, S.H. Pearce [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. — 2017. — 14. — P. 39–55. — DOI: 10.1038/nrcardio.2016.174.
- Mittag J. Thyroid hormone is required for hypothalamic neurons regulating cardiovascular functions / J. Mittag, D.J. Lyons, J. Sallstrom [et al.] // *J Clin Invest*. — 2013. — 123(1). — P. 509–516. — DOI: 10.1172/JCI65252.
- Fukuda K. Cardiac Innervation and Sudden Cardiac Death / K. Fukuda, H. Kanazawa, Y. Aizawa [et al.] // *Circ Res*. — 2015. — 116. — P. 2005–2019. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304679.
- Gordan R. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function / R. Gordan, J.K. Gwathmey, L.H. Xie // *World J Cardiol*. — 2015. — 7(4). — P. 204–214. — DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.204

7. Aryal N. Blood pressure and hypertension in adults permanently living at high altitude: a systematic review and meta-analysis / N. Aryal, M. Weatherall, Y.K. Bhatta // *High Alt Med Biol.* — 2016. — 17. — P. 185-193. — DOI: 10.1089/ham.2015.0118.
8. Beall C.M. Nitric oxide in adaptation to altitude / C.M. Beall, D. Laskowski, S.C. Erzurum // *Free. Radic Biol Med.* — 2012. — 52. — P. 1123-1134. — DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.028.
9. Williams B. 2018 ESC/ESH: Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal.* — 2018. — P. 1-98. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Nechesova T.A. Remodelirovanie levogo zheludochka: patogenez i metody ocenki [Left ventricular remodelling: pathogenesis and methods of assessment] / T.A. Nechesova, I.Ju. Korobko, N.I. Kuznecova // *Medicinskie novosti [Medical News]*. — 2008. — № 11. — P. 7-13. [in Russian]
11. Baevskij R.M. K probleme fiziologicheskoj normy: matematicheskaja model' funkcional'nyh sostojanij na osnove analiza variabel'nosti serdechnogo ritma [On the problem of physiological norm: a mathematical model of functional states based on the analysis of heart rate variability] / R.M. Baevskij, A.G. Chernikova // *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina [Aerospace and environmental medicine]*. — 2002. — 36(6). — P. 11-17. [in Russian]
12. Kur'janova E.V. Vegetativnaja reguljacija serdechnogo ritma: rezul'taty i perspektivy issledovanij [Autonomic regulation of heart rate: results and research perspectives] / E.V. Kur'janova. — Astrakhan: Astrakhan University, 2011. — 139 p. [in Russian]
13. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological liquids / D. Tsikas // *Free Radical Research.* — 2005. — 39(8). — P. 797-815. — DOI: 10.1089/ars.2012.4979
14. Gluvic Z.M. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism / Z.M. Gluvic, M.M. Obradovic, E.M. Sudar-Milovanovic [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy.* — 2020. — 124. — P. 109881. — DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109881
15. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // *J Hum Hypertens.* — 2015. — 29(1). — P. 1-6. — DOI: 10.1038/jhh.2014.36.