

Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинорезистентности

Алексей Иванович Кочетков¹, Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*},
Антонина Владимировна Стародубова^{3,4}, Татьяна Максимовна Остроумова²,
Дмитрий Александрович Бондаренко²

¹ ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи
Россия, 109240, Москва, Устьинский пр., 2/14

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзоре рассматривается проблема избыточной массы тела, ожирения и метаболического синдрома, и их активирующего влияния на симпатическую нервную систему и рост артериального давления. Представлены актуальные эпидемиологические сведения о распространенности ожирения и метаболического синдрома и тренды их встречаемости за последние десятилетия, свидетельствующие о высокой значимости данных нарушений в современном здравоохранении и их существенной роли в формировании общего бремени болезней. В соответствии с клиническими рекомендациями описаны виды ожирения с особым фокусом на абдоминальный его тип как фактор, увеличивающий сердечно-сосудистый риск. Детально рассмотрены механизмы гиперсимпатикотонии при ожирении, в том числе, инсулинорезистентность, гиперлептинемия, влияние незатерифицированных жирных кислот, синдрома обструктивного апноэ сна и дисфункции барорецепторного аппарата магистральных артерий. Во второй части статьи представлены данные исследований, указывающие на усугубление поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией при наличии сопутствующего ожирения с акцентом на важнейшую роль амплифицированных адренергических влияний в генезе этих нарушений. Рассмотрено потенцирующее влияние ожирения и сочетанной гиперактивации симпатической нервной системы на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, поражение эндотелия и в целом сосудистого ложа, возникновение нарушений со стороны почечного аппарата, а также на формирование когнитивных нарушений. В заключение приведена доказательная база высокой эффективности как с антигипертензивной, так и органопротективной точки зрения высокоселективного β_1 -блокатора бисопролола при применении его у больных с артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: ожирение, гиперсимпатикотония, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, лептин, поражение органов-мишеней, бисопролол.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Стародубова А.В., Остроумова Т.М., Бондаренко Д.А. Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинорезистентности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):230-243. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-230-243

Association between Sympathetic Nervous System Activation, Obesity and Insulin Resistance

Alexey I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Antonina V. Starodubova^{3,4}, Tatyana M. Ostroumova², Dmitry A. Bondarenko²

¹ Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University
Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Ustyinsky proezd 2/14, Moscow, 109240 Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The review discusses the problem of overweight, obesity and metabolic syndrome and their activating effect on the sympathetic nervous system and the increase in blood pressure. Current epidemiological data on the prevalence of obesity and metabolic syndrome and trends in their occurrence in recent decades are presented, indicating the high significance of these disorders in modern health care and their important role in development of the overall disease burden. In accordance with the clinical guidelines, types of obesity are described with a special focus on its abdominal type, as a factor that increases cardiovascular risk. The mechanisms of sympathetic overactivity in obesity, including insulin resistance, hyperleptinemia, the effect of nonesterified fatty acids, obstructive sleep apnea and baroreflex impairment are considered in detail. In the second part of the paper experimental and clinical findings are presented indicating worsening of the hypertension mediated target-organ damage in the presence of concomitant obesity that emphasizes on the crucial role of amplified adrenergic stimuli in the formation of these disorders. The promoting effect of obesity and concomitant sympathetic nervous system overactivation on the development of left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction and vascular damage, renal dysfunction and cognitive decline are considered. Finally, body of evidence of high antihypertensive efficacy as well as prominent target organ protective features of the highly selective β_1 -blocker bisoprolol are presented especially when it prescribed in patients with arterial hypertension and concomitant obesity and metabolic syndrome.

Keywords: obesity, sympathetic overactivity, arterial hypertension, insulin resistance, leptin, target organ damage, bisoprolol.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Starodubova A.V., Ostroumova T.M., Bondarenko D.M. Association between Sympathetic Nervous System Activation, Obesity and Insulin Resistance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):230-243. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-230-243

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 28.03.2019

Accepted / Принята в печать: 04.04.2019

Введение

В настоящее время проблема ожирения и избыточной массы тела принимает характер пандемии мировых масштабов [1]. По состоянию на 2014 г. свыше 1,9 млрд человек в возрасте ≥ 18 лет на земном шаре имели избыточную массу тела или ожирение. В отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2015 г. [2] указано, что встречаемость ожирения в Европе в общей популяции взрослых среди мужчин составляет 21,5%, среди женщин – 24,5%. В Соединенных Штатах Америки (США) по данным Национального исследования здоровья и питания населения (National Health and Nutrition Examination Survey) на протяжении 1988-2010 гг. отмечен тренд ежегодного увеличения индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 0,37% и прироста окружности талии на 0,27-0,37% [3]. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) в период с 1980 по 2015 гг. распространенность ожирения удвоилась более чем в 70 странах, а количество мужчин и женщин в мире с ИМТ ≥ 25 кг/м² увеличилось, соответственно, с 28,8% и 29,8% в 1980 г. до 36,9% и 38,0% в 2013 г. [4]. В дальнейшем прогнозируется глобальное увеличение встречаемости избыточного веса, и к 2030 г. число взрослых лиц с ожирением и избыточной массой тела может составить 1,1 млрд и 2,2 млрд, соответственно [1]. ВОЗ провозгласила ожирение одной из наиболее серьезных угроз здоровью населения планеты среди всех хронических неинфекционных заболеваний [1]. Ожирение ассоциируется с повышенным риском множества заболеваний, среди которых артериальная гипертензия (АГ) и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в целом, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, различные типы новообразований, патология скелетно-мышечного аппарата, а повышенный ИМТ так или иначе связан с 4 млн смертей в год, причем, ведущей причиной летальных исходов являются сердечно-сосудистые заболевания (2,7 млн) [5].

В Российской Федерации, как во всем мире, наблюдается высокая распространенность ожирения. Со-

гласно результатам исследования ЭССЕ-РФ [6] ожирение при оценке по ИМТ встречается среди мужчин в 26,9% случаев, среди женщин – в 30,8%, при оценке по окружности талии аналогичные показатели составляют 24,3% и 38,4%, соответственно. Кроме того, в нашей стране наблюдается схожая с мировой тенденция увеличения количества лиц, страдающих ожирением. Если в 1993 г. распространенность данного состояния среди мужчин и женщин в возрастной группе 25-64 лет оценивалась в 10,8% и 26,4%, соответственно, то к 2013 г. эти показатели возросли до 26,9% и 30,8% [6].

Метаболический синдром и ожирение

С избыточным весом и ожирением с патогенетической точки зрения тесно связан метаболический синдром (МС) – состояние, характеризующееся наличием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, АГ и дислипидемии [3]. Сведения о распространенности МС в мире существенно различаются в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности обследуемых лиц. В среднем согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) МС присутствует у 25% мирового населения [7]. В целом же МС наиболее часто встречается в США (33,7-39,9%), наименее – в Южной Корее (5,2-9,1%) [7].

Важно отметить, что одним из центральных компонентов МС служит АГ, имеющая место по некоторым оценкам у 85% всех пациентов с МС [7], а МС наблюдается примерно у 30% больных с АГ [8]. Это – закономерное явление, поскольку на сегодняшний день доказанным фактом служит связь повышенного артериального давления (АД) и избыточной массы тела. В частности, известно, что у лиц с ожирением в 3,5 раза выше вероятность развития АГ, с другой стороны, в среднем у 60% пациентов с АГ отмечается избыточная масса тела и/или ожирение [9]. В дополнение к этому следует привести данные Фрамингемского исследования, свидетельствующие о роли избыточного количества жировой ткани как фактора риска АГ в 65-78% случаев [9]. В этой работе также было показано, что у

людей с наибольшим квартилем ИМТ по сравнению с лицами с наименьшим квартилем систолическое АД (САД) выше на 16 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – на 9 мм рт.ст., а увеличение массы тела на каждые 4,5 кг ведет к росту САД на 4 мм рт.ст. [10]. Аналогичные взаимосвязи получены и в российском исследовании ЭССЕ-РФ [6], заключающиеся в линейном увеличении распространенности АГ по мере роста массы тела. Так, в группе лиц с нормальной массой тела АГ среди мужчин и женщин встречалась в 32,9% и 26,0% случаев, соответственно, в группе людей с избыточным весом аналогичные показатели составили 45,8% и 38,6%, с ожирением I степени – 64,6% и 51,4%, с ожирением II степени – 66,1% и 60,6% и, наконец, в группе с ожирением III степени – 71,9% и 67,8%.

Как известно, и ожирение, и АГ являются прогностически неблагоприятными факторами в отношении смертности [11–14]. В частности, K. Bhaskaran и соавт. [11] в популяционном когортном исследовании 3,6 млн жителей Великобритании продемонстрировали J-образную взаимосвязь между ИМТ и общей смертностью. В группе людей с исходным ИМТ < 25 кг/м² увеличение ИМТ на каждые 5 кг/м² не приводило к увеличению расчетного риска общей смертности (отношение рисков [ОР] 0,81; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,80–0,82), тогда как у лиц с ИМТ > 25 кг/м² аналогичный прирост этого показателя сопровождался повышением данного риска (ОР 1,21; 95%ДИ 1,20–1,22). Кроме того, среди людей в возрасте 40 лет и старше ожидаемая продолжительность жизни в группе лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в сравнении с теми, у кого ИМТ находился в пределах нормальных значений (18,2–24,9 кг/м²), была меньше у мужчин (на 4,2 года), и у женщин (на 3,5 года). В исследовании PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) [12] на выборке из 86000 человек было показано повышение риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с ожирением (в группе с ИМТ 30,0–34,9 кг/м² ОР=1,29, 95%ДИ 1,13–1,48; в группе с ИМТ 35,0–39,9 кг/м² ОР=1,87, 95%ДИ 1,52–2,32; в группе с ИМТ ≥ 40,0 кг/м² ОР=2,21, 95%ДИ 1,57–3,21; p < 0,001 для общего тренда) по сравнению с людьми с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²). Важно отметить, что в данной работе у людей с ИМТ ≥ 40 кг/м² особенно существенное повышение риска было выявлено для АГ (ОР 4,91; 95%ДИ 1,38–17,52) и сердечной недостаточности (ОР 7,29; 95%ДИ 2,41–22,10). Сходные результаты были получены и в другой работе [13], где авторы продемонстрировали значимость ИМТ > 35 кг/м² как предиктора общей смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости (ОР в сравнении с лицами без ожирения 1,84; 95%ДИ 1,15–2,93).

Что касается АГ, то, как следует из обновленных Европейских рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания 2018 г. [14], повышенное АД в мировых масштабах представляет собой главный фактор, способствующий ранней смертности. Так, в 2015 г. с АГ было ассоциировано почти 10 млн летальных исходов и более 200 млн лет жизни с поправкой на инвалидность, с САД ≥ 140 мм рт.ст. связана наибольшая часть смертей и случаев инвалидизации (~70%) в глобальном масштабе. Уровень АД как измеренный на приеме у врача, так и в амбулаторных условиях, независимо и тесно коррелирует с риском возникновения инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта, внезапной сердечной смерти, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, заболеваний периферических артерий и деменции [14]. Такие взаимосвязи имеют место во всех возрастных группах и не зависят от этнической принадлежности пациентов [14].

Типы ожирения

Само по себе ожирение является гетерогенным состоянием, и в настоящее время существуют его различные классификации [15]. С прогностической точки зрения целесообразно привести типы ожирения в зависимости от распределения жировой ткани. Исходя из преимущественной локализации отложения жировой ткани, выделяют висцеральное, периферическое и смешанное ожирение. Для диагностики данных типов ожирения измеряют окружность талии (ОТ) человека (нормальные значения для женщин составляют < 88 см, для мужчин – < 102 см), а также рассчитывают соотношение ОТ/окружности бедер (ОБ).

Периферический тип ожирения (гиноидное или ягодично-бедренное), как правило, встречается у женщин, и зачастую сопряжен с патологией опорно-двигательного аппарата. Смешанное ожирение представлено относительно равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки в организме пациента. Наконец, висцеральное ожирение, по-другому именуемое центральным, абдоминальным, андроидным, с отложением жировой ткани в области живота, груди (ОТ/ОБ > 1,0 у мужчин и > 0,85 у женщин) связано с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, АГ и сахарного диабета [15]. В частности, по данным цитируемого ранее Национального исследования здоровья и питания населения США [16] среди лиц с абдоминальным ожирением частота встречаемости АГ статистически значимо (p < 0,001) выше по сравнению с людьми без абдоминального ожирения – 35,0% и 21,0%, соответственно.

Кроме того, наличие абдоминального ожирения четко коррелирует с риском развития сердечно-сосу-

дистых осложнений. Так, в метаанализе L. DeKoning и соавт. [17] было продемонстрировано, что при увеличении ОТ и соотношения ОТ/ОБ на 1 см и 0,01 риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает на 2% и 5%, соответственно. В дополнение к этому, как показано в международных многоцентровых исследованиях INTERSTROKE [18] и INTERHEART [19], абдоминальное ожирение взаимосвязано с риском инсульта и инфаркта – ОР для наибольшего тертиля ОТ/ОБ по сравнению с наименьшим составляет, соответственно, 1,65 и 1,12. M. Hamer и соавт. [20] на выборке пациентов (n=42702) из исследований Национального здоровья населения Англии и Шотландии (Health Survey for England and the Scottish Health Survey) [21] обнаружили, что у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с людьми с конституциональным ожирением (по данным ИМТ), но без центрального его подтипа выше риск общей смертности (ОР 1,11; 95%ДИ 1,01-1,23). При наличии абдоминального ожирения сходным образом был повышен риск сердечно-сосудистой смертности [20]. В другой работе [22] у лиц с нормальным ИМТ и абдоминальным ожирением также имел место повышенный риск общей смертности в сравнении с людьми со сходным значением ИМТ, но без абдоминального ожирения – такие результаты были получены как для мужчин (ОР 1,87; 95%ДИ 1,53-2,29), так и для женщин (ОР 1,48; 95%ДИ 1,35-1,62). В этой же работе [22] установлено, что наличие абдоминального ожирения служит предиктором повышенного риска общей смертности в группе пациентов с конституциональным ожирением согласно значению ИМТ.

Патогенетические механизмы повышения артериального давления при ожирении

В силу высокой актуальности проблемы избыточного веса и ожирения, их тесной связи с АГ и ее крайне высокой распространенности, а также в связи с преобладанием кардиоваскулярных причин фатальных исходов у лиц с ожирением необходимо рассмотреть потенциальные патогенетические механизмы повышения АД при ожирении.

На сегодняшний день накоплено большое количество сведений экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих об основополагающей роли гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе центрального ожирения и МС в целом и повышении АД при данных состояниях, в частности [23]. Так, в сравнении со здоровыми людьми с нормальным ИМТ у лиц с ожирением четко прослеживается повышенное выделение с мочой норадреналина и его метаболитов, интенсивное высвобождение данного нейrogормона из синаптических щелей в плазму крови на уровне организма в целом

(«noradrenaline spillover») [23]. Более того, по данным микронейрографии у людей с ожирением в покое наблюдается увеличение потока импульсов к скелетным мышцам по симпатическим нервным волокнам. Интересно отметить, что при анализе степени активации СНС в зависимости распределения жировой ткани в организме наибольшая степень гиперсимпатикотонии была выявлена у лиц с центральным ожирением [23]. Наличие взаимосвязи между избыточным весом и повышенным тонусом СНС подтверждается также и тем фактом, что снижение массы тела у пациентов с ожирением способствует уменьшению тонуса мышечных симпатических нервов, а набор веса, наоборот, приводит к росту активности СНС [23]. Вопрос, что является причиной, а что следствием, первична ли гиперсимпатикотония у лиц с МС, или же избыточный вес ведет к активации СНС, остается дискуссионным (рис. 1).

В связи с этим заслуживает внимания гипотеза L. Landsberg, сформулированная еще в 1986 г. [24]. Согласно ей гиперсимпатикотония на фоне чрезмерного поступления в организм пищевых субстратов представляет собой отчасти компенсаторную реакцию, целью которой служит попытка организма стабилизировать массу тела посредством стимуляции процессов термогенеза, но «ценой» активации СНС в сердце, почках, сосудистом ложе, что, в конечном счете, может вести к повышению АД. В этом патофизиологическом каскаде, как показано в исследованиях, медиатором выступает инсулин [25].

После приема пищи нормальным физиологическим ответом у здоровых людей служит повышение активности СНС, что подтверждается ростом концентрации норадреналина в крови и увеличением тонуса мышечных симпатических нервов [23]. Важность постпрандиальной гиперсимпатикотонии заключается не только в потенцировании термопродукции, но и в развитии компенсаторной периферической вазоконстрикции, необходимой для поддержания АД на фоне висцеральной вазодилатации [23].

Взаимосвязь активации СНС и развития сахарного диабета была продемонстрирована в ряде долгосрочных когортных проспективных исследований, доказавших высокую предиктивную значимость базального уровня норадреналина и гиперсимпатикотонии как факторов риска инсулинорезистентности и сахарного диабета в будущем [26,27]. В дополнение к этому в экспериментальных работах у больных с сахарным диабетом 2 типа было выявлено выраженное повышение тонуса мышечных симпатических нервных волокон в покое в сравнении с пациентами с предиабетом и ожирением [23]. Важно отметить, что у пациентов с сахарным диабетом, не получавших ранее лечение по поводу данного заболевания, по сравне-

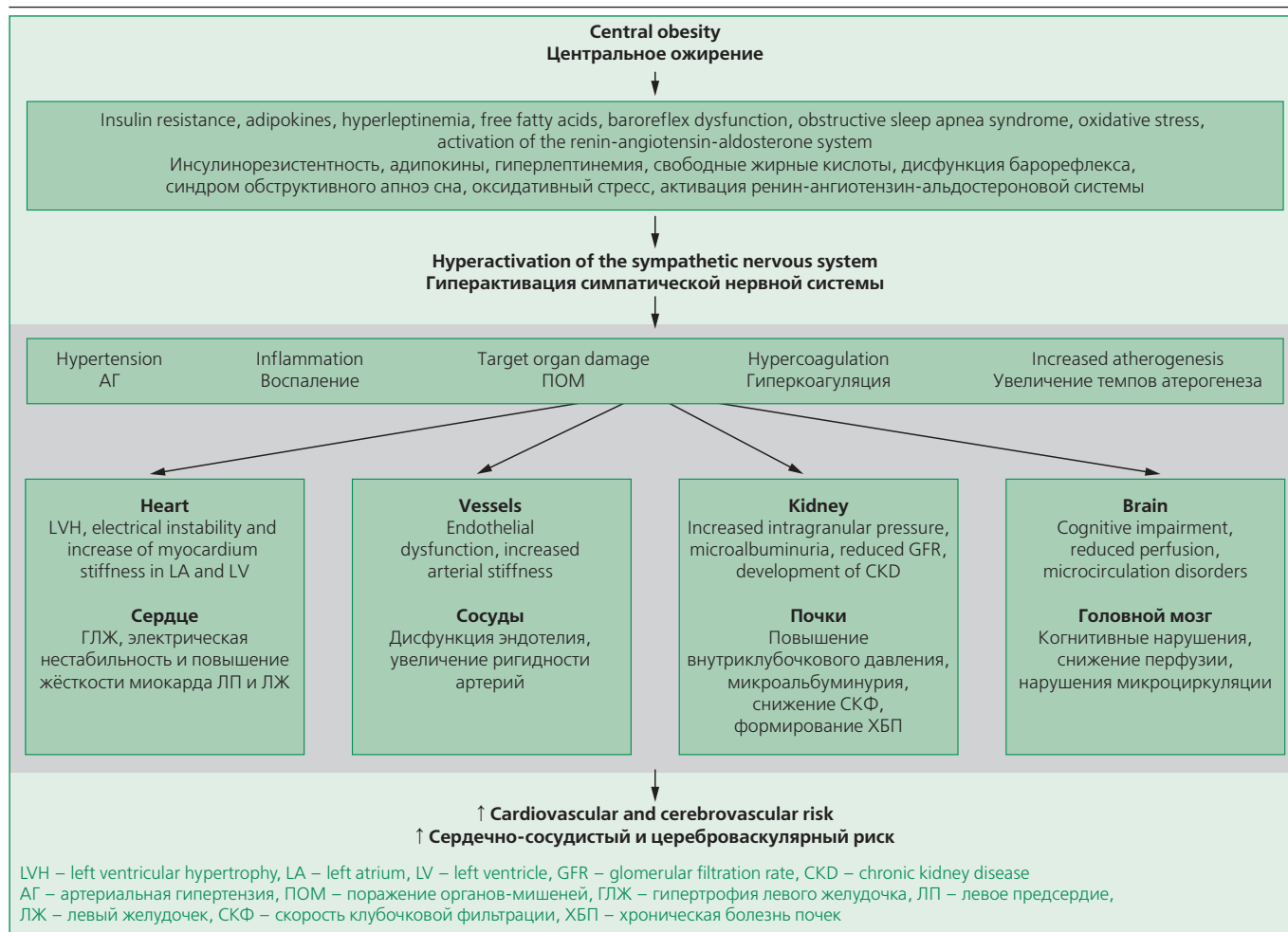


Рисунок 1. Роль симпатической гиперактивации в патогенезе системных нарушений у пациентов с ожирением
Figure 1. The role of sympathetic hyperactivation in the pathogenesis of systemic disorders in patients with obesity

нию с лицами с нарушенной толерантностью к глюкозе имеет место более подчеркнутая сниженная реактивность СНС на поступление в организм глюкозы, а также исходно более высокий уровень норадреналина в артериальной крови, на основании чего можно говорить об усугублении нарушений со стороны центрального отдела СНС по мере перехода предиабета в сахарный диабет [28].

Инсулинорезистентность и, как следствие, развитие гиперинсулинемии представляют собой неотъемлемую часть МС [29]. Взаимосвязь биологических эффектов инсулина и регуляции активности СНС является довольно сложной. С одной стороны, на сегодняшний день имеются доказательства того, что инсулин способен потенцировать гиперсимпатикотонию, напрямую действуя на центральную нервную систему (ЦНС) [23]. Например, в экспериментальных работах на животных введение инсулина в желудочки головного мозга вызывало непосредственную активацию СНС [30]. Несмотря на то, что инсулин не синтезируется в метаболически значимых количествах в ЦНС, он способен проникать через гемато-энцефалический барьер

путем поглощения из системного кровеносного русла [23]. В недавнем исследовании P.A. Cassaglia и соавт. [31] было выявлено, что в головном мозге инсулин активирует СНС, взаимодействуя с дугообразным ядром гипоталамуса. Одновременно активируются нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, продуцирующие нейропептид Y, который вызывает чувство голода. Считается, что перевозбуждение СНС, опосредованное инсулином, связано с его недостаточным супрессивным влиянием на эти зоны. В норме после еды высвобождающийся инсулин оказывает проанероксигенное действие на ЦНС и подавляет аппетит, стимулируя нейроны гипоталамуса, ответственные за синтез проопиомеланокортина, и ингибируя образование нейропептида Y. В условиях хронически существующего избыточного поступления пищевых субстратов в организм и переедания возникает парадоксальная чрезмерная экспрессия гена нейропептида Y, являющаяся следствием опосредованных гиперинсулинемией дефектов в рецепторах к инсулину и в инсулин-ассоциированных сигнальных путях. В конечном счете все эти нарушения выступают в ка-

честве триггеров «центральной инсулинорезистентности». Активация центральных нервных клеток, продуцирующих нейропептид Y, провоцирует стимуляцию аппетита, в том числе, через повышение тонуса симпатической иннервации печени, и, как результат, увеличение высвобождения из нее глюкозы и уже на ее уровне – развитие инсулинорезистентности [23]. Следует также привести данные экспериментальных исследований, в которых показано, что инфузия нейропептида Y в желудочковую систему у лабораторных животных способствовала гиперфагии, гиперинсулинемии, формированию инсулинорезистентности и ожирения [23].

У людей ответ симпатической нервной системы на введение инсулина существенно более гетерогенный. Как установлено на контингенте молодых здоровых лиц [23], инъекции инсулина на фоне постоянного гликемического уровня ведут к локальному увеличению активности симпатических нервов скелетных мышц, однако повышения тонуса СНС в почках в такой ситуации не наблюдается [32, 33]. Принимая во внимание тот факт, что гиперинсулинемия вызывает лишь локальное повышение тонуса периферического отдела СНС (преимущественно в скелетных мышцах и печени), а у больных с ожирением и АГ доказано наличие усиленного выделения норадреналина из симпатических нервных проводников, иннервирующих почки, можно предположить наличие дополнительных патогенетических механизмов гиперсимпатикотонии у данной категории пациентов.

Висцеральная белая жировая ткань является эндокринно-активной структурой, продуцирующей большое количество адипокинов и биологически активных веществ, которые, в свою очередь, усугубляют нарушения, сопутствующие МС – АГ, инсулинорезистентность, гипергликемию, воспаление, а также способствуют повышению тонуса СНС [23, 34]. Подчеркивая клиническую значимость именно абдоминального типа ожирения, следует указать, что среди различных параметров, характеризующих локализацию жировой ткани в организме, наиболее сильную взаимосвязь с активностью СНС у взрослых демонстрирует объем висцерального жира в области живота [23]. В частности, у мужчин с абдоминальным ожирением тонус симпатических нервов на 55% превышает таковой у лиц мужского пола, у которых подкожно-жировая равномерно распределена по телу [23].

Экспериментальные данные показывают, что триггерами гиперсимпатикотонии в такой ситуации могут выступать незатерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) и лептин [23, 29, 34].

Повышение концентрации в плазме крови НЭЖК относят к одному из маркеров нарушения толерантности к глюкозе [29]. Кроме того, в исследованиях до-

казана взаимосвязь между увеличением содержания НЭЖК в крови и ростом АД. На фоне применения β -адреноблокаторов (β -АБ) происходит снижение уровня НЭЖК [29], что косвенно указывает на участие СНС в процессах сопряжения повышения АД и увеличения концентрации в кровеносном русле НЭЖК. Резкий рост уровня в крови НЭЖК сопровождается ростом чувствительности α 1-адренорецепторов к пресорным воздействиям, подъемом АД и усилением активности мышечных симпатических нервов. НЭЖК также способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать у людей с нормальной массой тела стимулирующее влияние на СНС посредством центральных механизмов и подавлять кардиовагальный барорефлекс как у худых лиц, так и у пациентов с ожирением [34]. Кроме того, НЭЖК потенцируют образование ингибитора первого типа тканевого активатора плазминогена, который служит посредником во взаимосвязи между повышением уровня НЭЖК при ожирении и гиперсимпатикотонией. Тем не менее, точная роль НЭЖК в функционировании СНС нуждается в дальнейшем изучении и остается предметом дискуссий [23, 29, 34].

Лептин был открыт в 1994 г., он представляет собой пептид, состоящий из фрагментов 167 аминокислот и имеющий молекулярную массу 16 кДа [34]. Лептин секретируется адипоцитами в объеме прямо пропорциональном количеству жировой ткани в организме. Физиологические эффекты данного адипокина заключаются в формировании сигнала в ЦНС по принципу обратной связи о размерах депонированной энергии в виде жировой ткани [34]. В норме лептин вызывает анорексигенный эффект, взаимодействуя с нейронами гипоталамуса и вызывая их де- или гиперполяризацию. К другим зонам ЦНС, где локализованы рецепторы к лептину, относятся дорсомедиальный гипоталамус, субфорникальный орган, сосудодвигательный центр ствола головного мозга, латеральное промежуточное ядро спинного мозга. При ожирении возникает лептинорезистентность, связанная с изменением структуры экспрессируемых рецепторов к лептину, в результате чего они не активируются при взаимодействии с данным адипокином, и, в конечном счете, не реализуются его физиологические эффекты [34].

В ранних экспериментальных работах была обнаружена положительная взаимосвязь между концентрацией лептина в крови и активностью мышечных симпатических нервов [35]. Кроме того, введение данного пептида грызунам непосредственно в гипоталамус вело за собой повышение тонуса СНС в коричневой жировой ткани, надпочечниках и почках [35]. В более поздних клинических исследованиях продемонстрирована роль острой гиперлептинемии как триггера увеличения активности мышечных симпатических нер-

вов [35]. Интересен факт, что, казалось бы, гиперлептинемия должна влиять на уровень АД, в том числе, и через почечные механизмы, однако, повышение концентрации этого адипокина в крови оказывает сравнительно небольшое влияние на уровень АД, несмотря на существенную активацию СНС [35]. Предполагается, что это связано с образованием оксида азота (NO), продукция которого сходным образом стимулируется лептином, и который, как известно, реализует вазодилатирующий эффект, вследствие чего рост АД оказывается незначительным.

Впоследствии в исследовании M. Aizawa-Abe и соавт. [36] было показано, что у трансгенных мышей с эктопической гиперпродукцией лептина в печени имело место повышение АД, которое развивалось прогрессивно в течение нескольких дней параллельно с умеренным ростом активности СНС, последняя, однако, не достигала уровня, вызывающего вазоконстрикцию, но была достаточной для усиления реабсорбции ионов натрия в почках. В данной работе влияние лептина на АД полностью устранялось на фоне применения α/β -адреноблокаторов. Интересно отметить, что, согласно результатам M. Carlyle и соавт. [37], после медикаментозной блокады адренергических нервных влияний инфузии лептина сопровождались даже снижением АД. Как предполагают авторы, это могло быть связано с продукцией NO и, отчасти, снижением массы тела.

Влияние продукции NO на уровень АД при гиперлептинемии нашло свое подтверждение в экспериментальной работе J.J. Kuo и соавт. [38]. Авторы доказали, что после блокады синтеза NO способность лептина потенцировать развитие АГ и увеличивать частоту сердечных сокращений существенно возрастала, несмотря на уменьшение аппетита и снижение веса. Кроме того, в исследованиях последних лет появились данные о роли лептина не только в образовании NO, но и эндотелина-1 – мощнейшего вазоконстриктора [38].

В недавнем исследовании J. Ciriello [39] было обнаружено, что лептин, взаимодействуя с нейронами ядра солитарного тракта, приводит к нарушению их посреднической функции в формировании реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на афферентацию из барорефлекторной зоны дуги аорты, а также модулирует активность нервных клеток переднего мозга в ответ на импульсацию от барорецепторов сосудов, что сопровождается изменением тонуса симпатических волокон поясничной области, почек и симпатических висцеральных нервов, и несет за собой отчетливый рост АД.

Исходя из представленных выше данных, можно сделать вывод, что с патогенетической точки зрения, с учетом способности лептина вызывать гиперсимпатикотонию, данный адипопокин у пациентов с ожи-

рением должен рассматриваться как потенциальный фактор, ведущий к развитию АГ, поскольку в условиях МС, как правило, наблюдается сопутствующая дисфункция эндотелия и, как следствие, дефицит NO с его вазодилатирующими и прогипотензивными свойствами. Также имеет место сочетанная лептинорезистентность, ассоциирующаяся с невосприимчивостью организма к анорексигенным эффектам лептина, в результате чего происходит рост массы тела, предрасполагающий к повышению АД.

В силу сложного и многокомпонентного патогенеза нарушений, наблюдаемых при ожирении и МС, активация симпатического отдела нервной системы также имеет полиэтиологичный характер, и еще одной гипотезой, объясняющей развитие гиперсимпатикотонии при данных состояниях, являются нарушения в барорефлекторном аппарате магистральных артерий [8, 23, 40]. Артериальный барорефлекс представляет собой механизм, благодаря которому демпфируются (гасятся) пульсативные колебания АД, возникающие в ходе сердечного цикла [23]. Согласно исследованиям физиологически функционирующий барорефлекс является важнейшим супрессором (ограничителем) гиперсимпатикотонии при повышении АД [8, 23, 40]. У пациентов с МС наблюдаются нарушения в работе данного рефлекса, индуцированные как стимуляцией барорецепторов, так и их деактивацией, и ведущие в итоге, к подавлению или возбуждению СНС [23]. В настоящее время показано [23], что ослабление барорефлекса, закономерно развивающееся на фоне висцерального ожирения, АГ, инсулинорезистентности, при раннем дебюте сахарного диабета может иметь существенное значение для возникновения гиперсимпатикотонии при МС.

В частности, заслуживают внимания исследования G. Grassi и соавт. [41, 42], в которых внутривенно вводились фенилэфрин и нитропруссид, и методом микронейрографии оценивалось изменение тонуса СНС в ответ на колебания АД. В этих работах было показано наличие барорефлекторных нарушений у лиц с ожирением, причем, они в большей степени выражены при висцеральном (абдоминальном, центральном) его типе по сравнению с периферическим. Кроме того, авторы продемонстрировали, что более серьезные патологические перестройки в функционировании барорефлекса характерны для пациентов с сочетанием ожирением и АГ.

Следует еще раз указать, что между степенью сохранности барорефлекса и тонусом СНС присутствует обратная взаимосвязь, то есть, чем сильнее угнетается вышеуказанный рефлекс, тем больше повышается активность адренергической нервной системы [23, 40]. Главной барорецепторной зоной, безусловно, является дуга аорты и каротидной синус, однако возникающие

нарушения также могут затрагивать и кардиопульмональный сосудистый тракт, и хеморецепторы сосудов [8].

На сегодняшний день спорным остается вопрос о причинах развития дисфункции барорефлекса при ожирении и АГ. Одни авторы считают, что снижение афферентации с рецепторных зон обусловлено снижением растяжимости магистральных артерий и снижением на фоне этого чувствительности рецепторов к изменению центрального АД [40]. С другой стороны, возможно развитие десентизации (снижения чувствительности) барорецепторов на фоне персистирующего повышения АД [23]. Не исключено также, что в эти нарушения вовлечены иные факторы, оказывающие влияние на центральном и/или эффекторном уровне рефлекторной дуги [40].

Еще одним фактором, способствующим повышению тонуса СНС у пациентов с ожирением и МС, является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), характеризующийся периодическим ограничением или прекращением потока воздуха в легкие во время сна вследствие коллапса стенок гортани [29]. СОАС часто встречается у лиц с ожирением (по разным оценкам – в 40-90% случаев), и ожирение само по себе является важным фактором его развития [29]. Во время ночных эпизодов апноэ при СОАС возникает чрезвычайно выраженная активация СНС, в наибольшей мере связанная с раздражением периферических хеморецепторов, которое вызвано аноксией (гипоксией или недостаточностью кислорода), в свою очередь, индуцированной циклически повторяющимися периодами гипо- и апноэ. Кроме того, у пациентов с СОАС имеет место снижение выраженности барорефлекса. Подтверждением гиперсимпатикотонии у лиц с СОАС служит увеличение концентрации норадреналина в плазме крови, а также повышенная импульсная активность непосредственно по андренергическим волокнам [40]. Следует отметить, что даже высказывалось предположение о возможности наличия симпатической гиперактивации у больного с ожирением только при условии сосуществования с СОАС [40]. Также была выдвинута гипотеза, согласно которой длительные периоды симпатической активации в ночное время при выраженном и стойком СОАС могут трансформироваться в хроническое перевозбуждение СНС, сохраняющееся и в часы бодрствования [29].

Иной причиной активации СНС у пациентов с ожирением и МС может служить оксидативный стресс и гипоксия тканей, которые возникают даже безотносительно к СОАС [8]. Так, хроническая гипоксия в висцеральной жировой ткани способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ингибированию NO-синтазы [8]. Помимо этого, метаболиты, образующиеся на фоне гипоксии, могут не-

посредственно воздействовать на центры андренергической нервной системы в головном мозге и амплифицировать (увеличивать) хеморефлекс на периферии. В клинических исследованиях показано, что гипоксия повышает тонус СНС, способствует увеличению АД, росту антифибринолитической активности в плазме крови в виде повышения ингибитора первого типа активатора плазминогена, оксидативному стрессу, формированию провоспалительных и прокоагулянтных состояний [8].

Наконец, гиперсимпатикотонию при ожирении может потенцировать активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8]. В исследованиях установлено, что для ожирения характерно повышение активности РААС, а ангиотензин II способен действовать на симпатические центры головного мозга, приводя к повышению тонуса СНС [8]. Кроме того, множество различных компонентов РААС синтезируется в адипоцитах, причем ряд из них (в частности, ангиотензиноген) в большем количестве продуцируется в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной. Принимая во внимание этот факт, становится понятным, почему именно висцеральное (абдоминальное, центральное) ожирение сопровождается большей активностью СНС.

Поражения органов-мишеней

Клинически важным аспектом коморбидности АГ и ожирения служит более частое развитие в такой ситуации поражения органов-мишеней по сравнению с пациентами с АГ при наличии нормальной массы тела, что обуславливает повышенный риск развития осложнений – инфаркта миокарда и инсульта [14].

В связи с этим следует привести результаты исследования P. Palatini и соавт. [43], которые изучали влияние избыточной массы тела и ожирения на поражение сердца и почек у пациентов молодого и среднего возраста ($n=772$; средний возраст 32-35 лет) с 1 степени АГ (САД 140-159 мм рт.ст. ДАД 90-99 мм рт.ст.), не получавших ранее медикаментозной антигипертензивной терапии, период наблюдения составил 8 лет. Было обнаружено, что в конце периода наблюдения поражения органов-мишеней в группе пациентов с нормальной массой тела сформировались у 10,7% лиц, в группе с избыточным весом – у 16,4%, в группе с ожирением – у 30,1% ($p<0,001$ между группами). При мультивариантном регрессионном анализе избыточный вес ($p=0,008$) и ожирение ($p<0,001$) служили предикторами поражения органов-мишеней. Ожирение являлось фактором риска развития как гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [отношение шансов (ОШ) 8,5; 95%ДИ 2,7-26,8; $p<0,001$], так и микроальбуминурии (ОШ 3,5; 95%ДИ 1,3-9,6; $p=0,015$). Здесь необходимо отметить, что и ГЛЖ, и

микроальбуминурия являются факторами, которые повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, и это, в частности, постулируется в обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [14].

Такие результаты в значительной степени объясняются негативным влиянием повышенного тонуса СНС на органы-мишени в условиях сочетания АГ и ожирения.

Так, говоря о развитии ГЛЖ на фоне гиперсимпатикотонии, следует указать, что в экспериментальных исследованиях последних лет с применением агонистов β -адренорецепторов были выявлены различные патогенетические основы, объясняющие триггерное действие СНС на увеличение массы миокарда левого желудочка. Преимущественно они реализуются через ядерный аппарат кардиомиоцитов. В первую очередь, развитие ГЛЖ на фоне β -адренергической стимуляцией связано с генетическим шифтом к фетальному фенотипу миокарда [44]. В такой ситуации происходит активация генов, в норме функционирующих в эмбриональном периоде (ген предсердного натрийуретического пептида, α -актина скелетных мышц и тяжелых цепей β -миозина). Важно подчеркнуть, что в экспериментальных работах индуцированный β -адренергической стимуляцией биосинтез белка в миокарде, приводящий к нарастанию ГЛЖ, а также промоцию фетальных генов миокарда было возможно заблокировать лишь назначением β_1 -ареноблокаторов, но не блокаторами β_2 -адренорецепторов [44]. В дополнение к этому рост массы миокарда на фоне стимуляции β -адренорецепторов, сопровождается увеличением концентрации свободных аминокислот в крови и в тканях сердца, а также интенсификацией синтеза белка в миокарде. Кроме того, под влиянием β -адренергической стимуляции может существенно видоизменяться функциональное состояние генетического аппарата клеток, в том числе, генов, контролирующих рост кардиомиоцитов. β -адренорецепторы способны также стимулировать ГЛЖ через индукцию митоген-активируемых протеинкиназ и фосфатидилинозитол-3-киназы [44-46].

Существенный вклад в развитие поражения почек у лиц с ожирением также вносит повышенная активность симпатической нервной системы, поскольку в этих органах в большом количестве представлены как афферентные, так и эфферентные симпатические волокна, в связи с чем почки позиционируются одновременно в качестве источника и мишени активации СНС [29]. Так, повышенная реабсорбция натрия и нарушенный натрийурез играют одну из ключевых ролей в дебюте АГ при ожирении, и в значительной мере сами опосредованы симпатическими влияниями на почечный аппарат [29]. Справедлива и обратная за-

кономерность: при существующем ожирении повышенное АД, клубочковая гиперфльтрация, нейрогуморальные триггеры и метаболические нарушения могут инициировать повреждение почек. Ситуацию усугубляет активация РААС, механическая компрессия почки окружающей жировой тканью, а также повышение внутрибрюшного давления. Также следует отметить, что ожирение в целом рассматривают в качестве фактора риска прогрессирования поражения почек у пациентов с уже имеющейся их патологией [29].

Накапливается все больше сведений о потенцирующей роли ожирения в усугублении повреждения сосудов [29, 40, 47, 48]. Это подтверждается снижением у пациентов с ожирением резерва кровотока в тканях на фоне нагрузки, нарушением процессов реактивной гиперемии, и, в свою очередь, указывает на наличие эндотелиальной дисфункции [49]. Это находит подтверждение в исследованиях, где была продемонстрирована взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и наличием МС [29, 49]. Другой маркер поражения сосудов – повышенная артериальная жесткость также представляет собой распространенное явление среди пациентов с МС [29]. Необходимо упомянуть Балтиморское исследование старения (Baltimore Longitudinal Study on Aging) [50], в котором была продемонстрирована четкая взаимосвязь между наличием МС и утолщением комплекса интима-медиа. С клинической точки зрения важно подчеркнуть, что увеличение скорости пульсовой волны как маркера, отражающего повышение жесткости артериального русла, в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ присутствует в разделе поражений органов, обусловленных данными заболеванием, а само ее возрастание более 10 м/с, представляет собой фактор, амплифицирующий (увеличивающий) риск развития осложнений (в первую очередь, инфаркта и инсульта) [14].

Важную роль в поражении сосудистого русла у больных с ожирением и МС также играет повышенный тонус СНС. Это подтверждается рядом фактов. Например, из экспериментальных работ известно [40], что односторонняя симпатическая каротидная денервация сопровождается уменьшением толщины стенки сосуда в сравнении с контралатеральной сонной артерией. Кроме того, как установлено [40], симпатические стимулы могут ускорять развитие атеросклеротического поражения сосудов посредством побуждения к делению гладкомышечных клеток в их стенках. СНС также способна оказывать прямое влияние на эндотелиоциты, поскольку они имеют на своей поверхности как β -, так и α_2 -адренорецепторы [47]. Учитывая, что активация эндотелиальных адренорецепторов ведет к высвобождению и релаксирующим (в первую очередь,

NO) и сосудосуживающих факторов, нарушение баланса данных биологически активных веществ на фоне изменений в функционировании СНС может объяснять значение последней в альтерации (изменении структуры клеток) сосудистого ложа [47]. Следует отметить, что в исследованиях показана способность гиперсимпатикотонии вызывать эндотелиальную дисфункцию и ускорять эндотелий-опосредованный атерогенез [47, 48], а симпатические влияния могут стимулировать миграцию макрофагов в сосудистую стенку и усиливать захват эндотелиоцитами липопротеинов низкой плотности [47, 48].

Наконец, существенное значение в поражении сосудов на фоне МС может играть периваскулярная жировая ткань, которая богато иннервирована симпатическими волокнами, а сами адипоциты экспрессируют на своей поверхности андренорецепторы [48]. В условиях гиперактивации СНС периваскулярная жировая ткань инфильтрируется макрофагами, ее цитокиновый профиль смещается в сторону провоспалительных субстанций, что, в конечном счете, и ведет к поражению прилегающего сосуда.

Как известно, в обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 г. [14] в разделе, посвященном оценке поражения органов-мишеней, для выявления поражения головного мозга указана необходимость оценки состояния когнитивных функций у пациентов с АГ. В этой связи интересны результаты ряда работ [51, 52], указывающие на роль ожирения в развитии когнитивной дисфункции.

Так, в работе I. Feinkohl и соавт. [51] был проведен анализ трех исследований (OCTOPUS, DECS, SuDoC) для оценки потенциальных взаимосвязей между когнитивной дисфункцией и ожирением, ИМТ, АГ, уровнем АД и сахарным диабетом. В анализ вошло 1545 пациентов со средним возрастом 61-70 лет, когнитивные нарушения в каждом из включенных в анализ исследований были обнаружены у 8,2-45,6% больных. В ходе объединенного анализа после поправок на пол, возраст, сахарный диабет и АГ авторы обнаружили предиктивную значимость ожирения в качестве фактора риска возникновения когнитивной дисфункции (отношение рисков 1,29; 95%ДИ 0,98-1,72). Увеличение ИМТ на каждый 1 кг/м² ассоциировалось с ростом распространенности когнитивных нарушений на 3% (отношение рисков 1,03; 95%ДИ 1,00-1,06). В литературе имеются и другие подобные результаты [52].

Патофизиологические основы взаимосвязи когнитивных нарушений и ожирения требуют дальнейшего изучения, однако предполагается, что здесь играет роль провоспалительный баланс цитокинов, сопутствующий избыточной массе тела, и сам по себе являющийся фактором риска когнитивных нарушений

[51], и гипертриглицеридемия, которая, как продемонстрировано на моделях животных, тоже оказывает негативное влияние на когнитивные процессы [51]. Вместе с тем еще одним важным механизмом когнитивных нарушений может служить ассоциированное с ожирением системное повреждение сосудистого русла, в котором, как описано выше, существенное значение имеет активация СНС [29, 40, 47, 48].

Роль бета-адреноблокаторов

Учитывая ведущую роль повышенного тонуса СНС в патогенезе развития АГ и поражения органов-мишеней у пациентов с избыточным весом и МС, ниже нам бы хотелось рассмотреть эффекты применения у них β-адреноблокаторов в целом как класса антигипертензивных препаратов, позволяющего подавить симпатическую гиперактивацию, и в частности, эталонного высокоселективного их представителя бисопролола [53, 54], поскольку в устранении негативного влияния андренергической стимуляции на сердечно-сосудистую систему основополагающее и важнейшее значение играет именно блокада β₁-адренорецепторов.

К настоящему времени у бисопролола накоплена обширная доказательная база антигипертензивной эффективности и способности обеспечивать оптимальный профиль органопroteкции у пациентов с избыточным весом и МС [55-65]. Так, заслуживает внимания исследование В.Б. Мычка и соавт. [55], в котором изучалось влияние монотерапии бисопрололом на показатели суточного мониторирования АД, параметры углеводного, липидного обмена, чувствительность тканей к инсулину и на перфузию головного мозга у пациентов с АГ 1-2 степени в сочетании с МС (n=30; 18 женщин; средний возраст 39,7±5,9 лет), период наблюдения составил 16 нед. У 22 из 30 пациентов исходно присутствовало нарушение толерантности к глюкозе. Бисопролол назначался в виде монотерапии в дозе 5 мг/сут. В результате было установлено, что монотерапия данным β-адреноблокатором приводит к статистически значимому снижению среднего и максимального САД и ДАД в ночное время, а также максимального САД и ДАД в дневные часы. В конце периода наблюдения произошло статистически значимое уменьшение вариабельности САД и ДАД в дневное время, а также увеличение степени ночного снижения САД и ДАД. Особенно важно подчеркнуть, что по итогам исследования не было обнаружено статистически значимого изменения показателей углеводного обмена (уровня глюкозы крови натощак и после приема пищи), концентрации инсулина в крови натощак и гликемического индекса, характеризующего чувствительность тканей к инсулину. Сходным образом на фоне терапии бисопрололом отсутствовала динамика в липидном спектре крови –

уровне общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов. Прежними остались масса тела и окружность талии у пациентов, участвовавших в исследовании. Авторы также продемонстрировали, что при приеме бисопролола перфузия головного мозга не только не ухудшилась, но и отмечался тренд к ее улучшению: до начала лечения дефект накопления радиофармпрепарата составлял $23,7 \pm 8\%$, а в конце периода наблюдения – $21,4 \pm 6,9\%$. На основании таких результатов был сделан вывод о метаболически нейтральном действии бисопролола, благодаря которому данный препарат можно рекомендовать пациентам с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена и МС.

Рассматривая влияние β -адреноблокаторов как класса на состояние когнитивных функций, следует отметить, что на сегодняшний день имеются исследования, доказывающие благоприятные эффекты данных антигипертензивных препаратов в этой сфере. В частности при дополнительном анализе когорты участников Ginkgo Evaluation of Memory Study [56] в возрасте ≥ 75 лет с сохранными когнитивными функциями ($n=1928$) и легкими когнитивными нарушениями ($n=320$) на протяжении в среднем 6,1 лет было выявлено снижение риска развития деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, в группе пациентов, принимавших β -адреноблокаторы в сравнении с теми, кто не получал антигипертензивные препараты (ОР 0,64; 95%ДИ 0,44-0,72; $p < 0,01$). Сходные результаты были получены при изучении данных 2197 пациентов с АГ, включенных в проспективное когортное исследование The Honolulu-Asia Aging Study [57]. Согласно дизайну работы все участники были мужчинами (средний возраст 77 лет), и исходно нарушения когнитивных функций у них отсутствовали. В результате было показано, что применение β -адреноблокаторов в качестве монотерапии стойко ассоциируется со снижением риска возникновения когнитивных нарушений в сравнении с больными, не принимающими антигипертензивные препараты, с поправкой на множественные сопутствующие факторы (коэффициент заболеваемости [incidence rate ratio] 0,69%; 95%ДИ 0,50-0,94). В дополнение к этому необходимо указать, что подобной взаимосвязи между когнитивным статусом и монотерапией антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками и вазодилататорами в данном исследовании обнаружено не было. В исследовании M.L. Johnson и соавт. [58] у пациентов с сахарным диабетом ($n=377838$; средний возраст $75,53 \pm 6,07$ лет) β -адреноблокаторы снижали риск развития деменции на 4%. Сходным образом G. Wagner и соавт. [59] обнаружили, что применение β -адреноблокаторов обратно взаимосвязано

с возникновением новых случаев деменции (отношение шансов 0,79; 95%ДИ 0,61-0,99).

Потенциальные механизмы нейропротективного действия β -адреноблокаторов в целом остаются неясными, и нуждаются в дальнейшем изучении, однако предполагается, что здесь может играть роль восстановление структурно-функциональной целостности системы микроциркуляторного русла и нейронов, торможение нейродегенеративных процессов, в том числе, ведущих к ангиопатиям, отложению амилоида, увеличению свободного периартериолярного пространства, микроинфартам и, непосредственно, к атрофии вещества головного мозга [60].

Также необходимо привести данные исследования В.А. Невзоровой и соавт. [61], которые изучали эффективность терапии АГ бисопрололом и его комбинацией с метформином у пациентов с признаками МС, а также оценивали влияние такой терапии на параметры углеводного обмена, липидного спектра крови и уровень микроальбуминурии. В работу вошли 20 пациентов с АГ 2 степени (средний возраст $55,3 \pm 2,2$ лет; средний ИМТ $32,1 \pm 2,7$ кг/м²), которые в дальнейшем были разделены на 2 группы по 10 человек в каждой. Больным из первой группы назначали бисопролол в стартовой дозировке 2,5 мг/сут с возможностью ее дальнейшей титрации до 10 мг/сут, участники второй группы принимали бисопролол в дозе 2,5-10 мг/сут в сочетании с метформином в стартовой дозе 850 мг/сут с ее увеличением через 14 дней до 1700 мг/сут. Период наблюдения составлял 24 нед. В результате исследования было показано статистически значимое снижение САД и ДАД ($p < 0,05$). В первой группе отмечалась тенденция к снижению содержания инсулина (исходно $12,34 \pm 2,5$ мкЕ/л, через 24 нед – $9,86 \pm 1,7$ мкЕ/л), а во второй группе такое снижение достигало статистически значимого уровня ($p < 0,05$) – с $15,09 \pm 1,8$ мкЕ/л до $9,91 \pm 1,5$ мкЕ/л. В конце периода наблюдения произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня триглицеридов в обеих группах (с $1,99 \pm 0,7$ ммоль/л и $2,15 \pm 0,9$ до $1,44 \pm 0,6$ и $1,48 \pm 0,6$ ммоль/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно). Неблагоприятного влияния бисопролола на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности обнаружено не было. Кроме того, в обеих группах отмечалась тенденция к снижению выраженности микроальбуминурии, что косвенно может указывать на нефропротективное влияние бисопролола и возможности коррекции поражения почек у лиц с АГ и МС.

Имеются данные [62] о благоприятном влиянии бисопролола на уровень адипокинов, в частности, о способности данного препарата снижать уровень висстафина, биологически активного вещества, синтезируемого в адипоцитах, и напрямую коррелирующего

с выраженностью инсулинорезистентности и объемом жировой ткани.

Показаны положительное влияние бисопролола на регресс ГЛЖ, что закономерно, поскольку, как уже указывалось выше, симпатическая гиперактивация играет потенцирующую роль в росте массы миокарда, взаимодействуя с кардиомиоцитами преимущественно на уровне их ядерного аппарата. Так, в работе P. Gosse и соавт. [63] сравнивали эффективность бисопролола в дозе 10-20 мг и эналаприла в дозе 20-40 мг у 56 пациентов с АГ. Через 6 мес терапии индекс массы миокарда левого желудочка статистически значимо уменьшился в обеих группах: в группе бисопролола на 11,4%, а в группе эналаприла – на 7%. Выявленные различия не имели статистической значимости, однако наблюдалась тенденция к более выраженному регрессу ГЛЖ именно на фоне применения бисопролола. В другом исследовании оценивали органопротективные эффекты бисопролола в дозах 5-10 мг у 30 больных АГ, имевших ГЛЖ по данным эхокардиографии [64]. Через 6 мес лечения индекс массы миокарда левого желудочка статистически значимо снизился на 14,6%, а толщина задней стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки статистически значимо уменьшилась на 8 и 9%, соответственно, без изменения объема полости и фракции выброса.

Наконец, доказано благоприятное влияние бисопролола на эндотелиальную функцию. В частности, в двойном-слепом рандомизированном клиническом исследовании Z.P. Lin и соавт. [65] изучалось влияние бисопролола на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и накопление технеция сестамиби (^{99m}Tc -MIBI) в миокарде, которое отражает наличие жизнеспособных кардиомиоцитов. В работу вошли 222 пациента, которые имели АГ и симптомы стенокардии. Всем участникам проводилась эхокардиография с анализом (ЭЗВД) на плечевой артерии, коронароангиография, радионуклидная вентрикулография. Больные были разделены на две группы, пациенты первой группы (n=162) вместе со стандартной схемой лечения получали бисопролол в дозе 1,25-10 мг/сут, людям из

второй группы (n=60) бисопролол не назначался. Период наблюдения составлял 12 мес. В результате было обнаружено, что в группе бисопролола ЭЗВД и накопление ^{99m}Tc -MIBI статистически значимо возросло ($p<0,05$), причем, более выраженное улучшение данных параметров имело место у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Авторы пришли к выводу, что применение бисопролола способствует улучшению эндотелиальной функции и повышает жизнеспособность кардиомиоцитов.

Заключение

Ожирение и МС представляют собой актуальные проблемы современного общества, и в их патогенезе ключевую роль играет гиперактивация СНС, которая несет за собой целый каскад неблагоприятных влияний на организм человека, стойко повышая уровень АД и существенно усугубляя поражение органов-мишеней, тем самым негативно сказываясь на прогнозе для пациента, значительно увеличивая сердечно-сосудистый риск. В такой клинической ситуации наиболее рациональной тактикой ведения больного является использование β -адреноблокаторов как препаратов, подавляющих гиперсимпатикотонию. Среди представителей β -адреноблокаторов выбор бисопролола в качестве основополагающего препарата в схеме лечения представляет собой исключительно важный и необходимый подход, поскольку данный препарат, являясь эталонным высокоселективным лидером класса, обладает также обширной доказательной базой выраженных антигипертензивных и органопротективных свойств, в том числе, у лиц с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом, что имеет первоочередное значение у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Мерк, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Merck, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi:10.1159/000442721.
2. World Health Organization: World Health Statistics 2015. Geneva: WHO; 2015.
3. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
4. Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-5.
5. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
6. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10 (In Russ.) [Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017; 16(4): 4-10]. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
7. O'Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1-12. doi:10.1111/obr.12229.
8. Seravalle G., Grassi G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):175-9. doi:10.1007/s40292-016-0137-4.
9. Kotchen T.A. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1170-8. doi:10.1038/ajh.2010.172.

10. Aronow W.S. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med.* 2017;5(17):350. doi:10.21037/atm.2017.06.69.
11. Bhaskaran K., Dos-Santos-Silva I., Leon D.A., et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):944-953. doi:10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
12. Jiang J., Ahn J., Huang W.Y., Hayes R.B. Association of obesity with cardiovascular disease mortality in the PLCO trial. *Prev Med.* 2013;57(1):60-4. doi:10.1016/j.ypmed.2013.04.014.
13. Ponce-Garcia I., Simarro-Rueda M., Carbayo-Herencia J.A., et al.; Group of Vascular Diseases from Albacete. Prognostic value of obesity on both overall mortality and cardiovascular disease in the general population. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127369. doi:10.1371/journal.pone.0127369.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
15. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (National Clinical Recommendations). [cited Apr 04, 2019]. Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. (In Russ.) [Шлякто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации). Цитировано 04.01.2019. Доступно из: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf].
16. Ostchega Y., Hughes J.P., Terry A., et al. Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1271-8. doi:10.1038/ajh.2012.120.
17. de Koning L., Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;28(7):850-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm026.
18. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-23. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
19. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
20. Hamer M., O'Donovan G., Stensel D., Stamatakis E. Normal-Weight Central Obesity and Risk for Mortality. *Ann Intern Med.* 2017;166(12):917-8. doi:10.7326/L17-0022.
21. Mindell J., Biddulph J.P., Hirani V., et al. Cohort profile: the health survey for England. *Int J Epidemiol.* 2012;41(6):1585-93. doi:10.1093/ije/dyr199.
22. Sahakyan K.R., Somers V.K., Rodriguez-Escudero J.P. et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):827-35. doi:10.7326/M14-2525.
23. Thorp A.A., Schlaich M.P. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2015;2015:341583. doi:10.1155/2015/341583.
24. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med.* 1986;61(236):1081-90.
25. Esler M., Rumantir M., Wiesner G., et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens.* 2001;14(11 Pt 2):3045-3095.
26. Flaa A., Aksnes T.A., Kjeldsen S.E., et al. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism.* 2008;57(10):1422-7. doi:10.1016/j.metabol.2008.05.012.
27. Carnethon M.R., Golden S.H., Folsom A.R., et al. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation.* 2003;107(17):2190-5. doi:10.1161/01.CIR.0000066324.74807.95.
28. Straznicky N.E., Grima M.T., Sari C.I. et al. Neuroadrenergic dysfunction along the diabetes continuum: a comparative study in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes.* 2012;61(10):2506-16. doi:10.2337/db12-0138.
29. Lambert G.W., Straznicky N.E., Lambert E.A., et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2010 May;126(2):159-72. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.02.002.
30. Muntzel M.S., Morgan D.A., Mark A.L., Johnson A.K. Intracerebroventricular insulin produces nonuniform regional increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol.* 1994;267(5 Pt 2):R1350-5. doi:10.1152/ajpregu.1994.267.5.R1350.
31. Cassaglia P.A., Hermes S.M., Aicher S.A., Brooks V.L. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *J Physiol.* 2011;589(Pt 7):1643-62. doi:10.1113/jphysiol.2011.205575.
32. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* 1991;87(6):2246-52. doi:10.1172/JCI115260.
33. Gudbjörnsdóttir S., Friberg P., Elam M., et al. The effect of metformin and insulin on sympathetic nerve activity, norepinephrine spillover and blood pressure in obese, insulin resistant, normoglycemic, hypertensive men. *Blood Press.* 1994;3(6):394-403.
34. Canale M.P., Manca di Villahermosa S., Martino G., et al. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:865965. doi:10.1155/2013/865965.
35. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
36. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H., et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest.* 2000;105(9):1243-52. doi:10.1172/JCI8341.
37. Carlyle M., Jones O.B., Kuo J.J., Hall J.E. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension.* 2002;39(2 Pt 2):496-501. doi:10.1161/hy0202.104398.
38. Kuo J.J., Jones O.B., Hall J.E. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension.* 2001;37(2 Pt 2):670-6. doi:10.1161/01.HYP.37.2.670.
39. Ciriello J. Leptin in nucleus of the solitary tract alters the cardiovascular responses to aortic baroreceptor activation. *Peptides.* 2013;44:1-7. doi:10.1016/j.peptides.2013.03.021.
40. Mancia G., Bousquet P., Elghozi J.L., et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2007;25(5):909-20. doi:10.1097/HJH.0b013e328048d004.
41. Grassi G., Dell'Oro R., Facchini A., et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens.* 2004;22(12):2363-9. doi:10.1097/00004872-200412000-00019.
42. Grassi G., Seravalle G., Cattaneo B.M., et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 1):560-3. doi:10.1161/01.HYP.25.4.560.
43. Palatini P., Saladini F., Mos L., et al. Obesity is a strong determinant of hypertensive target organ damage in young-to-middle-age patients. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(2):224-9. doi:10.1038/ijo.2012.32.
44. Osadchii O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev.* 2007;12(1):66-86. doi:10.1007/s10741-007-9007-4.
45. Yang J., Liu Y., Fan X., et al. A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. *Heart Fail Rev.* 2014;19(6):799-814. doi:10.1007/s10741-013-9417-4.
46. Heineke J., Molkentin J.D. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(8):589-600. doi:10.1038/nrm1983.
47. Lobato N.S., Filgueira F.P., Akamine E.H., et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(5):392-400. doi:10.1590/S0100-879X2012007500058.
48. Saxton S.N., Withers S.B., Heagerty A.M. Emerging Roles of Sympathetic Nerves and Inflammation in Perivascular Adipose Tissue. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019 Feb 12. doi:10.1007/s10557-019-06862-4.
49. Grassi G. Obesity, target-organ damage and cardiovascular risk. *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice* 2008;7(12). [cited by Apr 04, 2019]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-7/Obesity-target-organ-damage-and-cardiovascular-risk>.
50. Scuteri A., Najjar S.S., Muller D.C., et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1388-95. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.061.
51. Feinkohl I., Lachmann G., Brockhaus W.R. et al. Association of obesity, diabetes and hypertension with cognitive impairment in older age. *Clin Epidemiol.* 2018;10:853-62. doi:10.2147/CLEP.S164793.
52. Elias M.F., Elias P.K., Sullivan L.M., et al. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(2):260-8. doi:10.1038/sj.ijo.802225.
53. Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu. The bisoprolol - a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(1):103-7. (In Russ.). [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6(1):103-7]. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-1-103-107.
54. Oganezova L.G. Bisoprolol - optimal beta-blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 2012;11:560-2. (In Russ.). [Оганезова Л.Г. Бисопролол – оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Русский Медицинский Журнал. 2012;11:560-2].
55. Mychka V.B., Sharipova G.Kh., Flegontova N.V., Chazova I.E. Beta-adrenoblockers in patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(2):55-59. (In Russ.). [Мычка В.Б., Шарипова Г.Х., Флегонтова Н.В., Чазова И.Е. Применение бета-адреноблокаторов у больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2008;7(2):55-9].
56. Yasar S., Xia J., Yao W., et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology.* 2013;81(10):896-903. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a35228.
57. Gelber R.P., Ross G.W., Petrovitch H., et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology.* 2013;81(10):888-95. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a351d4.
58. Johnson M.L., Parikh N., Kunik M.E., et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement.* 2012;8(5):437-44. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2414.
59. Wagner G., Icks A., Abholz H.H., et al. Antihypertensive treatment and risk of dementia: a retrospective database study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(3):195-201. doi:10.5414/CP201284.
60. Rouch L., Cestac P., Hanon O., et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs.* 2015;29(2):113-30. doi:10.1007/s40263-015-0230-6.

61. Nevzorova V.A., Zakcharchuk N.V., Nastradin O.V., Pomogalova O.G. Bisoprolol and metformin in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;3(5):54-7. (In Russ.). [Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Настрадаин О.В., Помогалова О.Г. Возможности использования бисопролола и метформина при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2007;3(5):54-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2007-3-5-44-46.
62. Skoczylas A., Piecha G., Więcek A. Effects of antihypertensive treatment on plasma apelin, resistin, and visfatin concentrations. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(4):243-53. doi:10.20452/pamw.3390.
63. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dallochio M. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 5:S145-S150.
64. de Teresa E., González M., Camacho-Vázquez C., Tabuenca M.J. Effects of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1994;8(6):837-43.
65. Lin Z.P., Dong M., Liu J. Bisoprolol improved endothelial function and myocardium survival of hypertension with stable angina: a randomized double-blinded trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(6):794-801.

About the Authors:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Assistant, Chair of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Antonina V. Starodubova – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor, Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Tatiana M. Ostroumova – MD, Assistant, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

Dmitry A. Bondarenko – Third Year Student, Medical Faculty, Sechenov University

Сведения об авторах:

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ассистент, кафедра болезней старения, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Стародубова Антонина Владимировна – д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; профессор, кафедра факультетской терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Остроумова Татьяна Максимовна – ассистент, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Сеченовский Университет

Бондаренко Дмитрий Александрович – студент 3 курса, лечебный факультет, Сеченовский Университет