

Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I

Сафарян А. С., Саргсян В. Д.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

Статья посвящена изучению влияния симпатической нервной системы (СНС) на сердечно-сосудистую систему. Рассматриваются вопросы влияния активности СНС на уровень артериального давления и патогенез развития артериальной гипертензии, а также воздействие СНС на многие биохимические, обменные и метаболические процессы, играющие ключевую роль в развитии метаболического синдрома и артериальной гипертензии. Рассматриваются возможные механизмы воздействия различных методов (хирургических, немедикаментозных), снижающих активность СНС, восстанавливающих работу вегетативной нервной системы и, соответственно, нормализующих состояние сердечно-сосудистой системы и показатели артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование, вегетативная нервная система, симпатическая нервная система,

сердечно-сосудистая система, хирургические и немедикаментозные воздействия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/09-2020

Получена рецензия 07/10-2020

Принята к публикации 13/10-2020



Для цитирования: Сафарян А. С., Саргсян В. Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2693. doi:10.15829/1728-8800-2020-2693

Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I

Safaryan A. S., Sargsyan V. D.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article is devoted to the influence of sympathetic nervous system (SNS) on the cardiovascular system. Influence of SNS activity on the blood pressure level and the pathogenesis of hypertension development, as well as the effect of SNS on many biochemical and metabolic parameters playing a key role in the development of metabolic syndrome and hypertension are considered. Possible mechanisms of action of various methods that reduce the SNS activity, restore the function of autonomic nervous system and normalize the cardiovascular system and blood pressure are considered.

Key words: hypertension, remodeling, autonomic nervous system, sympathetic nervous system, cardiovascular system, surgical and non-drug effects.

Relationships and Activities: none.

Safaryan A. S.* ORCID: 0000-0002-6104-8388, Sargsyan V. D. ORCID: 0000-0003-3793-7369.

*Corresponding author:

asafaryan@gnicpm.ru

Received: 22/09-2020

Revision Received: 07/10-2020

Accepted: 13/10-2020

For citation: Safaryan A. S., Sargsyan V. D. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2693. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2693

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое АД, ИР — инсулинорезистентность, МТ — масса тела, ПНС — парасимпатическая нервная система, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое АД, САС — симпатическая адреналовая система, СВД — синдром вегетативной дисфункции, СНС — симпатическая нервная система, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Артериальная гипертензия (АГ) до сегодняшнего дня остается одной из ключевых проблем, оказывая влияние на течение и прогноз сердечно-сосудистой патологии, поскольку связана с развитием таких осложнений как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность

и хроническая болезнь почек. Несмотря на огромное разнообразие гипотензивных лекарственных препаратов, проблема лечения АГ остается актуальной. Встречаются ситуации, когда назначение препаратов нескольких классов не дает возможности снизить артериальное давление (АД) до целе-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: asafaryan@gnicpm.ru

Тел.: +7 (903) 971-02-20

[Сафарян А. С.* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388, Саргсян В. Д. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-3793-7369].

вых значений. Это, скорее всего, связано с тем, что повышение АД и формирование АГ имеет сложный патогенез, здесь задействовано много механизмов, влияющих на уровень АД.

В силу неполного понимания механизма регуляции АД, тем более сложности понимания нарушения работы этих механизмов, единой универсальной схемы патогенеза АГ еще нет.

При АГ главной особенностью гемодинамических изменений является повышение общего периферического сопротивления, а это значит, что основным субстратом морфологических и функциональных изменений при АГ является резистивный сосуд. И на него непосредственно влияют нервные и гуморальные факторы. Все нервные и гуморальные механизмы регуляции АД условно могут быть объединены в две группы функциональных систем — кратковременного и длительного действия [1].

Основные системы кратковременного действия — это барорецепторный рефлекс, почечный эндокринный плазменный контур и симпатoadrenalовая система (САС). Барорецепторный рефлекс, как и другие системы кратковременного действия, в основном удерживает АД от чрезмерного снижения. Он срабатывает через 1-5 сек, удерживает свой тонус в течение часов и не дает выходить АД за пределы 100-120 мм рт.ст. при стрессах и смене положения тела. Почечный эндокринный рефлекс срабатывает через 2-4 мин, это воздействие удерживается в течение суток, препятствует снижению АД за пределы 60-100 мм рт.ст. САС срабатывает при физических и психоэмоциональных стрессах, увеличивает ударный объем, расширяет сосуды сердца, легких, мышц и кожи, суживает сосуды брюшной полости, оптимизируя, тем самым, кровоток в пользу систем, обеспечивающих движение.

К системе регуляции длительного действия относят два механизма — прессорный и депрессорный. Основными элементами прессорного механизма являются представленные в сосудах и сердце тканевые системы ренин-ангиотензин-альдостерона (РААС), почечная РААС, а также вазоконстрикторные вещества собственно эндотелия — эндотелины 1, 2 и 3. Кроме того, на регуляцию АД влияют мозговые механизмы, представленные РААС, центральной нервной системой (ЦНС) (влияние на солевое поведение, стимуляция выделения вазопрессина), эндотелинами, вазопрессином и нейропептидом (вазопрессия, потенцирование эффектов норадреналина). Многие элементы прессорного контура (особенно альдостерон) стимулируют образование в стенке сосудов коллагена и, тем самым, помимо преходящей вазоконстрикции, способствуют развитию морфологических труднообратимых изменений в сосудах, их ремоделированию, что является морфологической основой для закрепления АГ. Такие же структурные изменения, происходящие в стенке

сердца, способствуют повышению жесткости миокарда и развитию его диастолической дисфункции.

Депрессорную функцию системы регуляции АД, можно разделить на несколько составляющих: депрессорную систему стенки сосудов, систему натрийуретических пептидов и депрессорные системы мозгового слоя почек и ЦНС. Основным элементом депрессорной системы стенки сосудов является сильнейший вазодилатор оксид азота, который выделяется при активации эндотелиальной синтазы оксида азота и в присутствии таких веществ, как ацетилхолин, аденозинтрифосфат, брадикинин, а также при механической деформации стенки сосуда (напряжение сдвига) и при гипоксии. К депрессорной системе стенки сосудов также могут быть отнесены натрийуретический пептид С и аденомедуллин.

К депрессорной системе мозгового слоя почек относят системы простагландинов и калликреин-кининов. Простагландины мозгового слоя почки оказывают три основных эффекта, имеющих прямое отношение к экскреции воды, а именно: снижают способность антидиуретического гормона повышать проницаемость эпителия собирательных трубок для воды, усиливают кровоток в сосудах этой зоны и ингибируют реабсорбцию натрия и хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле. Калликреин-кининовая система почек тоже способствует усилению почечного кровотока и стимуляции натрийуреза.

Натрийуретические пептиды продуцируются в стенке предсердий и головном мозге.

В ЦНС тоже имеются мощные депрессорные механизмы. Достаточно хорошо изучены гипотензивные эффекты, обусловленные стимуляцией имидазолиновых, допаминергических, серотониновых и $\alpha 2$ -адренорецепторов. Сюда же могут быть отнесены уже упомянутые мозговые натрийуретические пептиды.

В последнее время вновь приобрел актуальность вопрос о влиянии вегетативной нервной системы (ВНС), в частности симпатической нервной системы (СНС), на течение АГ. Результаты последних исследований показывают, что нарушения симпатической иннервации приводят к развитию и прогрессированию поражения органов-мишеней, даже независимо от повышения АД [2, 3]. Вегетативные нарушения могут проявляться, начиная с периода новорожденности, но в разные возрастные периоды степень их выраженности меняется. На приеме у педиатра вегетативная дисфункция выявляется у 50-75% обратившихся детей [4]. Распространенность вегетативных нарушений среди подростков пубертатного возраста, по данным А. М. Вейна (2000), составляет 25-80%. У детей частота выявления вегетативной дисфункции колеблется от 30 до 50% [5].

Синдром вегетативной дисфункции (СВД) — это состояние, которое характеризуется нарушениями вегетативной регуляции работы внутренних органов, в т.ч. и сердечно-сосудистой системы. В основе его развития лежат отклонения в структуре и функциях центрального и периферического звеньев ВНС. При этом изменения со стороны всех систем носят функциональный, т.е. обратимый характер. Однако установлена возможность перехода СВД в такие заболевания, как АГ у детей и подростков и гипертоническая болезнь у взрослых.

Нарушения СНС рассматриваются как важнейшее патогенетическое звено в развитии АГ. Известно, что увеличение тонуса СНС может являться пусковым моментом повышения АД у людей. Последствия длительной активации СНС можно разделить на 4 группы:

- Гемодинамические эффекты — повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вазоконстрикция. Это сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде и снижением коронарного резерва, а также повышением аритмогенности. В почках симпатическая стимуляция в конечном итоге реализуется в виде задержки натрия и воды.

- Метаболические эффекты, которые заключаются в формировании инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, и в нарушениях липидного обмена.

- Трофические эффекты, которые заключаются в индукции и дальнейшей стимуляции сердечно-сосудистого ремоделирования, а также в развитии эндотелиальной дисфункции.

- Изменения коагуляции — повышение гематокрита, активация тромбоцитов, прокоагуляционное действие.

Состояния, при которых развивается эссенциальная гипертензия, как было доказано, характеризуются не только нарушением тонуса парасимпатической (ПСНС), но и выраженным гипертонусом СНС, что проявляется повышением ЧСС в покое [2]. Симпатическая активация приводит к развитию этих гемодинамических изменений вследствие своих известных положительных хронотропных эффектов, которые свойственны главному адренергическому нейромедиатору норадреналину [2].

Вышеупомянутая симпатическая дисрегуляция была продемонстрирована на различных стадиях гипертонической болезни (легкой, умеренной и тяжелой), при АГ у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста, АГ “белого халата”, латентной АГ и АГ, вызванной беременностью [2, 3]. Были выявлены и другие клинические состояния, которые ассоциировались с гиперактивностью СНС. Они включают в себя нарушения циркадного ритма, АГ, осложненную синдромом апноэ сна, метаболический синдром, почечную недостаточ-

ность и истинную резистентную АГ [2, 3, 6]. Гиперинсулинемия является важнейшим нарушением, которое развивается при активации СНС, эта активация способствует развитию ИР и других метаболических нарушений, объединяемых в понятие метаболический синдром [7]. Наконец, следует отметить, что механизмы, ответственные за развитие АГ, обусловленной адренергическим перенапряжением, возможно, являются комплексными, включая изменения в нейрогенной, рефлекторной, а также метаболической модуляции тонуса СНС [2, 3].

Повышенный тонус СНС влияет на ремоделирование сердца. У больных АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка выявляется гиперреактивность СНС; это подтверждает концепцию о том, что, кроме уровня АД, крайне важную роль в определении структурных и функциональных изменений миокарда, которые имеют место при различных клинических состояниях с АГ, играют и другие факторы [8, 9]. Также было доказано, что симпатическая активация влияет на развитие и прогрессирование ремоделирования сосудов, нарушает эндотелиальную функцию, а также вызывает повышение артериального тонуса, что обуславливает развитие повышенного АД [10]. Наконец, в исследованиях последних лет доказано, что как метаболические нарушения, так и заболевания почек, проявляющиеся АГ не только на поздних, но и на более ранних стадиях, действительно связаны с изменениями в СНС, что, вероятно, потенцирует адренергическую перегрузку, встречающуюся уже при неосложненной АГ [11].

Показано, что масса миокарда напрямую коррелирует с активностью СНС [8], а уровень норадреналина является независимым предиктором ГЛЖ при АГ [12]. При ГЛЖ вследствие повышенного АД нарушается однородность структуры миокарда, он становится гетерогенным, увеличивается объемная фракция интерстициального коллагена. Согласно данным гистологических исследований материала, полученного при аутопсии, соединительнотканная перестройка миокарда в виде образования фокальных рубцов и интерстициального фиброза с накоплением коллагена I и III типа развивается уже на ранних стадиях АГ и при умеренной выраженности ГЛЖ. Следствием фиброза миокарда служит повышение его жесткости, ведущее к диастолической дисфункции, возникает электрическая нестабильность сердечной мышцы, служащая субстратом для развития желудочковых нарушений ритма; все это в итоге приводит к систолической дисфункции и дебюту хронической сердечной недостаточности [13]. Таким образом, соединительнотканная перестройка миокарда и увеличение его жесткости при повышенном АД

могут рассматриваться как дополнительные факторы риска, негативно влияющие на прогноз и исходы у пациентов с АГ [14, 15]. Накоплены также данные о роли СНС в развитии ремоделирования мелких и крупных сосудов [16], а также в развитии почечной дисфункции [17].

Многие факторы риска развития АГ, связанные с образом жизни, такие как избыточное потребление поваренной соли, алкоголя и др. приводят к повышению активности СНС как одному из звеньев патогенеза АГ [18].

В последнее время стали появляться данные о том, что активация СНС стимулирует развитие хронического воспаления, продукцию провоспалительных цитокинов клетками костного мозга и другими органами и тканями, активацию воспаления, связанного с ЦНС. Это приводит к замыканию порочного круга, при котором развивающееся ремоделирование сосудов и структур мозга в дальнейшем способствует симпатической активации и прогрессированию системного воспаления. Эта теория нейрогенной гипертензии получила название теории автономно-иммунного и сосудистого дисбаланса [19]. Иммунная система вносит свой вклад в патогенез АГ. За последние несколько лет накопились данные, свидетельствующие о том, что АГ, по крайней мере, частично, является иммунноопосредованным воспалительным заболеванием. Иммуносупрессивные препараты и ингибирование активности отдельных цитокинов предотвращают или экспериментальную АГ или уменьшают ее выраженность, а исследования на генетически модифицированных мышах показали, что лимфоциты являются необходимыми участниками развития гипертензии и гипертензивного повреждения органов. Кроме того, при аутоиммунных заболеваниях иммунная реактивность может приводить к повышению АД. Инфильтрация иммунных клеток, окислительный стресс и стимуляция внутрипочечной ангиотензиновой системы индуцируется активацией врожденного и адаптивного иммунитета. Высокое АД является результатом комбинированного воздействия, вызванного сдвигом соотношения натрийуреза и давления, дисфункциональной релаксации сосудов и гиперактивности СНС. При этом тяжесть воспаления в значительной степени определяет дисбаланс между провоспалительными эффекторными реакциями и противовоспалительными реакциями регуляторных Т-клеток [20]. Наряду с этим воспалительный каскад поддерживается и усиливается иммунным потоком через ось мозг — костный мозг — селезенка — желудочно-кишечный тракт, тем самым еще больше усугубляя иммунно-опосредованные реакции, приводящие к порочному кругу формирования АГ и повреждению органов-мишеней. Дальнейшие исследования иммунной реактивности при гипертонической бо-

лезни могут привести к разработке новых стратегий лечения АГ [21].

Уменьшение симпатического тонуса, воздействующего на сердечно-сосудистую систему, может вызывать целый ряд благоприятных сердечно-сосудистых и кардиометаболических эффектов. Самыми актуальными из них с клинической точки зрения являются:

- 1) равномерный контроль АД в течение суток,
- 2) уменьшение диапазона колебания АД в течение суток,
- 3) регрессирование поражений органов-мишеней,
- 4) коррекция метаболических нарушений, связанных с АГ.

Как же уменьшить тонус СНС? На сегодняшний день имеются несколько разных путей воздействия на СНС и уровень АД: хирургическое — симпатическая денервация почек; стимуляция каротидного барорефлекса; немедикаментозное и медикаментозное влияние.

Хирургическое воздействие

Механизмы снижения АД при устранении (редукции) симпатической иннервации почки многогранны. Он включает и уменьшение секреции ренина, и уменьшение реабсорбции натрия, и уменьшение гломерулярного компонента самой гипертензии, и уменьшение афферентной иннервации. Частичная симпатэктомия, как метод лечения злокачественной АГ, была предложена >60 лет тому назад [22, 23]. На ранних этапах этот метод использовался для лечения АГ злокачественного течения, однако вследствие частых осложнений, включая летальные исходы, не получил дальнейшего развития. В современной интерпретации симпатическая денервация почки представляет собой относительно малотравматичную процедуру радиочастотной абляции почечных сосудов, не требующую длительной госпитализации и реабилитации и практически лишенную системных побочных эффектов. Денервация почек имеет хороший профиль безопасности и приводит к значимому снижению АД у больных с сохранением антигипертензивного эффекта в отдаленном периоде наблюдения после вмешательства [24, 25]. Обладая привлекательным спектром потенциальных эффектов помимо снижения АД, методика денервации почек, безусловно, вызывает большой клинический интерес. Вместе с тем, данный метод лечения резистентной АГ нуждается в формировании более обширной доказательной базы, в первую очередь по отдаленной безопасности процедуры, в крупных регистрах и проспективных исследованиях для изучения возможности снижения риска осложнений. Симпатическая денервация почечных артерий не является панацеей в лечении резистентной АГ и должна проводиться в комплексе с изменениями образа жизни, соблю-

дением диеты и применением адекватной лекарственной комбинированной антигипертензивной терапии.

Каротидный барорефлекс представляет собой важнейшую часть нейрогенного контура регуляции кровообращения, включая собственно уровень АД [26]. Барорецепторы правого и левого каротидного синусов — это классические рецепторы, реагирующие на растяжение. Конечным результатом активации барорецепторов неизбежно является снижение тонуса СНС, что и используется как основная задача данной технологии для лечения резистентной АГ. Идея активации барорефлекса в лечении АГ возникла достаточно давно, в 50–60 годы XX века. Первыми, кто создал устройство для стимуляции барорефлекса, были Bilgutay и Lillehei в 1965г [27]. Стимулирование барорецепторов каротидной зоны с целью лечения резистентной АГ на современном этапе выполняют с помощью устройства, которое осуществляет стимуляцию рецепторов по принципу хронической активации эфферентного звена барорефлекса. Совокупность методик лечения различных патологических состояний при помощи данной технологии получила название Baroreflex Activation Therapy (BAT) [28]. Механизмы реализации эффекта многообразны, лишь часть из них изучена, в т.ч. на человеке. Так, аналогично экспериментальным моделям, стимуляция барорефлекса уменьшала активность СНС, в т.ч. по данным микронейрографии [29] и анализе вариабельности сердечного ритма (ВСР) [30]. Отключение стимулятора приводило к резкому повышению симпатической активности, а возобновление его работы — к очередному снижению [29]. Предварительные данные, полученные на людях, продемонстрировали антигипертензивную эффективность этого нового метода, однако для оценки отдаленной эффективности и безопасности необходимо получить результаты текущих рандомизированных клинических исследований [31]. Кроме того, имплантация устройства является дорогостоящей и требует сложного хирургического вмешательства.

Немедикаментозное воздействие

Относительно немедикаментозных методов в литературе имеются доказательства воздействия на СНС низкокалорийной диеты и программы выполнения регулярных физических упражнений [32]. Оба вмешательства оказывают четко выраженное влияние в плане снижения АД, величина которого часто связана со степенью симпатической блокады; в связи с этим была высказана идея о том, что действие этих двух антигипертензивных влияний обусловлено их симпатоблокирующими эффектами [32]. И наоборот, длительная диета с низким содержанием натрия приводит к увеличению уже повышенного адренергического тонуса [32]. Это, вероятно, связано с тем, что диета с низким содер-

жанием натрия вызывает гиперинсулинемию и активирует РААС, т.е. потенцирует два эффекта, способствующие возбуждению СНС. Немедикаментозные методы лечения показаны всем пациентам, независимо от лекарственной терапии.

Активность СНС является важным независимым фактором снижения веса у людей с избыточным весом или ожирением. Еще в 1986г было выявлено, что потребление пищи стимулирует активность СНС [33]. В экспериментах на животных было установлено, что потребление пищи повышает, а голодание снижает активность СНС [33, 34]. Подобные изменения в симпатической активности под влиянием пищи обнаружены и у людей [35]. При ожирении, особенно при абдоминальном его варианте, очень часто наблюдается активация СНС [36]. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) было обнаружено увеличение норадреналина в моче, пропорциональное индексу массы тела (МТ) [37]. При снижении веса активность СНС уменьшается [36].

Повышению активности СНС при ожирении способствует наличие гиперинсулинемии и ИР. Инсулин сам по себе способен повышать активность САС, но отчасти это может быть связано с действием лептина. Известно, что по мере увеличения степени ожирения измеренный натощак уровень лептина, продуцируемого адипоцитами, растет. Лептин увеличивает активность СНС, особенно в почках. Это приводит, с одной стороны, к высокому выбросу вазоактивных соединений и увеличению ЧСС, а с другой, к повышению реабсорбции натрия и увеличению внутрисосудистого объема крови.

Лептин секретируется адипоцитами жировой ткани и, действуя на уровне гипоталамуса, в норме понижает аппетит и активизирует термогенез, способствуя снижению веса [38]. Однако при ожирении лептин утрачивает свою физиологическую роль и его уровень в сыворотке крови экспоненциально увеличивается с повышением МТ [39]. Существует тесная двусторонняя связь между активностью СНС и лептином. В эксперименте на крысах инфузия лептина повышала симпатическую активность в почках, надпочечниках и бурой жировой ткани [40]. В клинических исследованиях было показано, что уровень лептина, независимо от МТ ассоциируется с симпатической активностью [41]. Интересно, что у лиц с ожирением, но дефицитом лептина (что наблюдается крайне редко) отмечают низкие уровни АД, что косвенно подтверждает роль лептина в развитии АГ [42].

Считается, что СНС является и существенным звеном патогенеза ИР. Катехоламины стимулируют гликогенолиз и глюконеогенез в печени и ингибируют высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы, одновременно нарушая

периферическую утилизацию глюкозы скелетными мышцами. ИР ведет к гидролизу триглицеридов в жировой ткани и избыточному выходу свободных жирных кислот в кровотоки. Как следствие этого, в печени ускоряется синтез триглицеридов и образование липопротеинов очень низкой плотности. Свободные жирные кислоты еще более угнетают высвобождение инсулина из β -клеток и усугубляют ИР.

При постоянной перегрузке калориями, а также с возрастом СНС хуже справляется со своими физиологическими функциями. Развитие ИР в определенной степени направлено на стабилизацию МТ, с одной стороны, ограничивая отложение жира, и, с другой стороны, увеличивая активность СНС, что ведет к увеличению термогенеза. Иными словами, ИР — есть механизм, направленный на ограничение дальнейшего нарастания МТ. При этом, как и для любого компенсаторного механизма, имеется обратная сторона медали. В данном случае — это активация СНС, которая в силу своего негативного действия на сосудистую стенку, сердце и почки, ведет к повышению АД, особенно у лиц с генетической предрасположенностью. Согласно такой точке зрения, АГ, ассоциированная с ожирением, представляет собой нежелательное следствие активации механизмов восстановления нормального энергетического гомеостаза при ожирении.

Хроническая гиперактивность СНС является признаком старения и ожирения и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ и сердечную недостаточность. Причина этого хронического симпатического возбуждения при старении и ожирении обусловлена влиянием множества факторов и опосредована ЦНС [43].

Идея участия гиперинсулинемии в патогенезе АГ при метаболическом синдроме основана на представлении об активации СНС [44]. АГ и гиперинсулинемия часто встречаются в сочетании. Возможно наличие гиперинсулинемии и ИР у пациентов с АГ даже при нормальной МТ. Инсулину приписывается вазоконстрикторный эффект за счет стимуляции СНС, в первую очередь в скелетной мускулатуре. Показана непосредственная роль инсулина в регуляции СНС [45]. При этом следует иметь в виду, что инсулин обладает и вазодилаторным действием, опосредованным рецепторами на эндотелии (в норме инсулин стимулирует выработку эндотелина-1 и оксида азота), вызывая в норме инсулинзависимую вазодилатацию. При АГ и ожирении этот баланс сдвигается в сторону преобладания вазоконстрикции.

ИР при ожирении относительно гетерогенна (селективна). Важно, что больные ожирением инсулинорезистентны в отношении потребления глюкозы в скелетной мускулатуре, но не имеют ИР в аспекте действия инсулина в ЦНС и активации СНС, т.к. утилизация глюкозы в ЦНС происходит

инсулиннезависимым путем [46]. Косвенным доказательством участия инсулина в патогенезе АГ при ожирении является то, что при снижении уровня инсулина путем ограничения калорий или остро при введении соматостатина происходит как снижение активности СНС, так и падение АД [7, 47].

Для снижения МТ кроме диетических рекомендаций и увеличения физической активности можно использовать прием лекарственных препаратов:

- орлистат (ингибитор кишечной липазы) — препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие в пределах желудочно-кишечного тракта и не обладающий системными эффектами. Являясь специфическим длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз, орлистат препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (~30%), создавая, тем самым, дефицит энергии, что приводит к снижению МТ;

- сибутрамин (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и, в меньшей степени, дофамина, в синапсах ЦНС) — препарат для лечения ожирения с двойным механизмом действия: с одной стороны, он ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, с другой стороны — увеличивает энергозатраты организма, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии; однако назначать его нужно с осторожностью, т.к. он может увеличивать ЧСС и повышать АД;

- лираглутид — аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, устойчивый к дипептидилпептидазе-4, является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка. Препарат вводят подкожно 1 раз/сут. в дозе 3 мг. Лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии [47].

Эффективность консервативной терапии при морбидном ожирении составляет всего 5-10%. До 60% пациентов не могут удержать сниженную МТ в течение 5 лет наблюдения. Одной из основных причин этого является несоблюдение пациентами необходимых рекомендаций по питанию и нежелание менять годами и десятилетиями складывавшиеся стереотипы пищевого поведения [48].

Под влиянием длительных, систематических, рациональных тренировочных занятий изменяется функциональное состояние ВНС.

У спортсменов, тренирующих выносливость, в покое отмечается выраженное преобладание тонуса парасимпатического отдела ВНС. Это проявляется уменьшением ЧСС, снижением АД, уменьшением частоты дыхания, что обеспечивает экономичность деятельности кардиореспираторной системы в состоянии покоя. Во время тренировки у спортсменов отмечается выраженное преобладание тонуса симпатического отдела ВНС, что способствует их лучшей адаптации.

По данным эпидемиологических исследований регулярные аэробные физические упражнения могут быть эффективны как для предупреждения, так и для терапии АГ, а также для снижения сердечно-сосудистого риска и риска смерти. Именно тренировка выносливости способствует снижению АД в большей степени у больных АГ [49, 50].

Пациентам с АГ следует рекомендовать как минимум 30 мин умеренных динамических аэробных физических нагрузок (ходьба, бег, езда на велосипеде или плавание) 5-7 дней в нед. Также может быть рекомендовано выполнение силовых упражнений 2-3 раза/нед. [51].

В последнее время все большее внимание привлекают к себе дыхательные практики и их воздействие на ВНС. Если дышать глубоко и размеренно, то нормализуется деятельность нервной системы — последняя начинает работать в оптимальном режиме, благодаря чему функционирование органов и систем организма тоже приходит в баланс.

Различные техники йоги способны значительно сдвигать вегетативный баланс в ту или иную сторону. Многие из них основаны на прямолинейных физиологических рефлексах и аналоги этих техник применяются в клинической медицинской практике (пример — массаж каротидной зоны в неотложной кардиологии воздействует на барорецепторы и, тем самым, стимулирует парасимпатику, приводя к общим тормозящим воздействиям). Часть техник не задействует конкретные рефлекторные дуги, но, тем не менее, тоже опосредованно влияет на тонус ВНС. К примеру, при активации ПНС мышечный тонус снижается; если же сознательно расслабляем скелетную мускулатуру, это будет способствовать преобладанию парасимпатического тонуса: исследования показывают, что йога-нидра (техника расслабления), выполняемая как часть занятий хатха-йогой, либо как изолированная техника, в обоих случаях приводит к изменениям ВСР, свидетельствующим о повышении парасимпатического тонуса [52]. При активации симпатического отдела дыхание учащается; если будем сознательно учащать дыхание — это активирует ВНС в сторону СНС.

Вегетативный тонус меняется в течение каждого дыхательного цикла: на вдохе повышается тонус СНС, на выдохе активируется ПНС; у людей с лабильной ВНС дыхательная ВСР бывает очень заметна. Порой эти дыхательные колебания ЧСС во время разных фаз дыхательного цикла не столь заметны, но у здорового человека их всегда можно выявить с помощью специальных методов. Меняя соотношение вдоха и выдоха, можно влиять на соотношение СНС и ПНС: удлиненный выдох дает возможность проявить себя парасимпатическим влиянием, а резкий, укороченный, форсированный выдох — напротив, будет подавлять парасимпатический тонус и “выдвигать” на передний план симпатику. Дыхание в частотой 6 в мин и пропорцией 1:2 (выдох в два раза длиннее вдоха), применяемое у пациентов, страдающих эссенциальной АГ, в возрасте 20-50 лет, в течение 3 мес. дважды в день по 5-7 мин, приводило к снижению систолического АД (САД) на 12% и диастолического АД (ДАД) на 7% ($p < 0,001$); данные изменения сопровождались значимыми изменениями кожно-гальванического сопротивления и частоты дыхания [53].

В качестве техник, сдвигающих общий тонус ВНС в сторону парасимпатического преобладания, рассматриваются и медитационные техники. Сравнительное исследование, включавшее 50 человек, практикующих медитационные техники Раджа-йоги в течение 5 лет, и 50 человек, не практикующих медитацию, показало статистически значимый сдвиг вегетативного баланса в сторону ПНС у практикующих медитацию; оценивались такие параметры, как ЧСС, САД и ДАД, а также кожно-гальваническое сопротивление ($p < 0,001$) [54].

Множество исследований показывают, что практика йоги в целом способствует преобладанию парасимпатических влияний. Практика йоги, включающая асаны (позы), пранаяму (техники дыхания) и техники медитации, выполняемая по 1 часу ежедневно в течение мес. под руководством сертифицированного инструктора, повысила ВСР и тонус ПНС у здоровых волонтеров ($p < 0,05$) [55]. Как показывают результаты рандомизированного клинического исследования с участием 208 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, практика йоги в течение 18 мес. по 40 мин в день 5 дней в нед. статистически достоверно снижает САД, ДАД и ЧСС ($p < 0,05$) по сравнению с контролем [56].

Возникает естественное предположение о том, что любые физические нагрузки (а не только йога) могут аналогично влиять на тонус ВНС, повышая уровень активности ПНС. Попытки ответить на этот вопрос предприняты в нескольких исследованиях. Сравнительное исследование с участием 1200 здоровых волонтеров показало, что практика йоги в большей степени способствует активации пара-

симпатического тонуса ВНС по сравнению с занятиями бегом и сидячим образом жизни [57]. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием 100 волонтеров, ведущих сидячий образ жизни, сравнивало влияние на ВСР 12-недельной программы йоги и плавания. Исследование продемонстрировало улучшение параметров ВСР в обеих группах, однако отдельные параметры ВСР демонстрируют более явное улучшение в группе йоги по сравнению с группой плавания [58]. Таким образом, есть основания считать, что йога имеет преимущества по сравнению с другими видами физической активности как более эффективный способ повышения парасимпатического тонуса.

Пранаяма или регуляция дыхания рассматривается как важнейший компонент йоги, который влияет на физиологические системы. Полный обзор научной литературы в области йогического дыхания представлен в PubMed; поиск дал в общей сложности 1400 ссылок. В обзор были включены экспериментальные работы, тематические исследования и серии кейсов на английском языке, раскрывающие эффекты йогического дыхания. Большой объем литературы указывает на благотворное влияние йогических дыхательных техник как в физиологических, так и в клинических условиях. Выявлено благоприятное влияние йогического дыхания на нейрокогнитивные, психофизиологические, дыхательные, биохимические и метаболические функции у здоровых людей. Они также были признаны полезными при лечении различных клинических состояний. В целом йогическое дыхание можно считать безопасным, если практиковать его под руководством опытного учителя. Учитывая положительные эффекты йогического дыхания, можно полагать, что необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования со строгими разработками для понимания механизмов, связанных с йогическим дыханием [59].

Вместе с тем, несмотря на множество отдельных исследований, с точки зрения строгой доказательности пока не всё очевидно. Метаанализ, включающий 14 рандомизированных, контролируемых исследований, не смог представить убедительных данных об эффективности йоги в модуляции ВСР у здоровых субъектов. Для получения более убедительных результатов будущие исследования должны будут учесть многочисленные методологические недостатки предыдущих работ [60]. Кроме того, необходимо дифференцировано подходить к выбору разнообразных йогических программ, представленных в различных исследованиях.

В клинической практике расстройства ВНС встречаются очень часто. Как правило, провоцирующим фактором вегетативной дистонии является общее перенапряжение нервной системы, хрониче-

ский психоэмоциональный стресс, нарушения нормального режима труда и отдыха. Функциональным расстройствам вегетатики наиболее подвержены люди с низким порогом возбуждения; истощаемость нервной системы быстро приводит к дисбалансу вегетативных центров головного мозга, и система утрачивает способность к нормальной адаптации. В результате внутренние органы перестают адекватно приспосабливаться к текущей ситуации, что приводит к самым разнообразным недомоганиям. Чаще всего систему кровообращения затрагивают следующие проявления: нарушается нормальная вегетативная регуляция сосудистого тонуса и работы сердца, АД становится чрезмерно низким или приобретает тенденцию к повышению, могут быть приступы сердцебиения или ощущения перебоев в сердце. При этом обследования не выявляют никакой патологии в сердечно-сосудистой системе. Иными словами, данная патология не является органической, т.е. не имеет изменений на уровне тканей и органов. Вегетативные отклонения на начальном этапе относятся к функциональной патологии, которые являются расстройствами процессов регуляции.

Терапия ВНС системы должна, прежде всего, начинаться с нормализации режима труда, отдыха и питания, восстановления ночного сна, нормализации психоэмоциональной обстановки. Нередко бывает достаточно сменить обстановку, уехать в отпуск, чтобы вся симптоматика СВД исчезла. Однако устранившись из социальной жизни удастся не всегда и для долгосрочной нормализации вегетативного тонуса можно добавить в режим дня практику йоги, оказывающей в целом тренирующее действие на ВНС, повышая её эффективность и приспособляемость, увеличивая общий адаптационный резерв организма.

Итак, гиперсимпатикотония играет одну из ключевых ролей в патогенезе АГ. И для нормализации показателей АД необходимо, в т.ч. сбалансировать состояние ВНС, в частности, снизить активность СНС, активация которой запускает каскад патологических изменений в организме и непосредственно в сердечно-сосудистой системе.

Исходя из вышесказанного, можно выделить целый подход к коррекции вегетативной дисфункции, приводящих к улучшению показателей АД. Это и хирургические методы, которые используются крайне редко, когда уже ничего не помогает. Это немедикаментозные методы и лекарственная терапия, о которой речь пойдет во второй части обзора.

Как уже было сказано, немедикаментозные методы воздействия на СНС могут внести большой вклад в улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, нормализовать метаболические процессы, на фоне чего и лекарственная терапия будет

эффективнее. А если успеть вмешаться на начальном этапе гиперсимпатикотонии, возможно немедикаментозных методов воздействия будет достаточно для нормализации показателей АД и состояния орган-систем.

Организм — сложная система и для нормализации его работы необходим многогранный и раз-

носторонний подход, что даст возможность более правильной и естественной коррекции нарушенных функций.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kushakovskiy MS. Essential hypertension (hypertension). The causes, mechanisms, clinical features, treatment. Foliant publishing house, 2002. 414 p. 5 publication, significantly expanded and revised. (In Russ.) Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., Издательство Фолиант, 2002. 414 с. 5 изд., существенно доп. и перераб. ISBN:5-93929-045-0.
2. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.
3. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
4. Practical guide to children's diseases under the General editorship of V. F. Kokolina VF and Romyantsev AG. Children's vegetology: a practical guide to children's diseases. Med. Praktika publishing house, 2008. XI vol. Chapter 2 p. 22-32. (In Russ.) Практическое руководство по детским болезням под общей ред. В. Ф. Коколиной и А. Г. Румянцев. Детская вегетология: практическое руководство по детским болезням. М.: ИД Мед. практика, 2008. XI т. глава 2 с. 22-32. ISBN:978-5-98803-125-3.
5. Vegetative disorders: Clinic, treatment, diagnosis. Ed. by A. M. Wein. M.: Medical information Agency, 2000. 752 p. (In Russ.) Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 752 с. ISBN 5-89481-066-3.
6. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):1020-5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.138.
7. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension*. 1998;31(1):64-7. doi:10.1161/01.hyp.31.1.64.
8. Burns J, Sivananthan ML, Ball SG, et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007;115(15):1999-2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668863.
9. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular diastolic dysfunction. *Hypertension*. 2009;53(2):205-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121467.
10. Heagerty AM, Withers SB, Izzard AS, Greenstein AS, Aghamohammadzadeh R. Small artery structure and function in hypertension / Mancia G, Grassi G, Redon J. (eds). Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. CRC Press (London). 2014;203-10. doi:10.1201/b17072-21.
11. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846-51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
12. Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens*. 2006;24(5):905-13. doi:10.1097/01.hjh.0000222761.07477.7b.
13. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*. 1993;27(3):341-8. doi:10.1093/cvr/27.3.341.
14. Díez M. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens*. 2007;9(7):546-50. doi:10.1111/j.1524-6175.2007.06626.x.
15. Maceira AM, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):28. doi:10.1186/1532-429X-14-28.
16. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):724-8. doi:10.1161/01.hyp.34.4.724.
17. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197. doi: 10.1152/physrev.1997.77.1.75.
18. Vaz M, Jennings G, Turner A, et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997;96(10):3423-9. doi:10.1161/01.cir.96.10.3423.
19. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, et al. Autonomic-Immune-Vascular Interaction: An Emerging Concept for Neurogenic. *Hypertension*. 2011;57(6):1026-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169748.
20. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of immune system in hypertension. *Physiol Rev* 2017;97(3):1127-1164. doi:10.1152/physrev.00031.2016.
21. Carnagari R, Matthews V, Zaldivia MT, et al. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1839-52. doi:10.1111/bph.14481.
22. Page IH, Heuer GJ. A surgical treatment of essential hypertension. *J Clin Invest*. 1935;14(1):22-6. doi:10.1172/JCI100651.
23. Allen EV. Sympathectomy for essential hypertension. *Circulation*. 1952;6(1):131-40. doi:10.1161/01.cir.6.1.131.
24. Simplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Simplicity THN-2 trial): a randomised control trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
25. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-4. doi:10.1056/NEJMc0904179.
26. Cowley Jr. AW, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circulation Research*. 1973;32(5):564-76. doi:10.1161/01.res.32.5.564.
27. Bilgutay AM, Lillehei CW. Surgical treatment of hypertension with reference to baropacing. *Am J Cardiol*. 1966;17:663-7. doi:10.1016/0002-9149(66)90404-8.

28. Grassi G. Sympathetic deactivation as a goal of nonpharmacologic and pharmacologic antihypertensive treatment: rationale and options. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:277-80. doi:10.1007/s11906-003-0033-x.
29. Sanchez LA, Illig K, Levy M, et al. Implantable carotid sinus stimulator for the treatment of resistant hypertension: local effects on carotid artery morphology. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(2):178-84. doi:10.1016/j.avsg.2009.10.003.
30. Lovett EG, Shaefer J, Kaifman CL. Chronic baroreflex activation by the Rheos system: an overview of results from European and North American feasibility studies. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:4626-30. doi:10.1109/IEMBS.2009.5332680.
31. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet.* 2017;390(10113):2655-2661. doi:10.1016/S0140-6736(17)32337-1.
32. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
33. Landsberg L, Young JB. Fasting, feeding, and the regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med.* 1978;298:1295-301. doi:10.1056/NEJM197806082982306.
34. Verwaerde P, Senard JM, Galiener M, et al. Changes in short-term variability of blood pressure and heart rate during the development of obesity-associated hypertension in high-fat fed dogs. *J Hypertension.* 1999;17(8):1135-43. doi:10.1097/00004872-199917080-00013.
35. O'Dea K, Esler M, Leonard P, et al. Noradrenaline turnover during under- and over-eating in normal weight subjects. *Metabolism.* 1982;31(9):896-9. doi:10.1016/0026-0495(82)90178-0.
36. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:129-52. doi:10.1196/annals.1367.010.
37. Landsberg L, Troisi R, Parker D, et al. Obesity, blood pressure, and the sympathetic nervous system. *Ann Epidemiol.* 1991;1(4):295-303. doi:10.1016/1047-2797(91)90040-j.
38. Cfmplifield DA, Smith FJ, Guisez Y, et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 1995;269(5223):546-9. doi:10.1126/science.7624778.
39. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes.* 1996;45(11):1455-62. doi:10.2337/diabetes.45.11.1455.
40. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbal and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes.* 1997;46:2040-3. doi:10.2337/diabetes.46.12.2040.
41. Paolisso G, Manzella D, Montano N, et al. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J Clin Endocrinol.* 2000;85:1810-4. doi:10.1210/jcem.85.5.6511.
42. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, et al. Sympathetic and cardiac actions of leptin. *Hypertension.* 1997;30:619-23. doi:10.1161/01.hyp.30.3.619.
43. Balasubramanian P, Hall D, Subramanian M. Sympathetic nervous system as a target for aging and obesity-related cardiovascular diseases. *Geroscience.* 2019;41(1):13-24. doi:10.1007/s11357-018-0048-5.
44. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension.* 1992;19(1 Suppl):161-6. doi:10.1161/01.hyp.19.1_suppl.i61.
45. Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, et al. Insulin in the brain. *Ann Rev Physiol.* 1987;49:335-47. doi:10.1146/annurev.ph.49.030187.002003.
46. O'Hare JA, Minaker KL, Meneilly GS, et al. Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese men. *Metabolism.* 1989;38:322-29. doi:10.1016/0026-0495(89)90118-2.
47. Carretta R, Fabris B, Fischetti F, et al. Reduction of blood pressure in obese hyperinsulinemic hypertensive patients during somatostatin infusion. *J Hypertens.* 1989;7(6):S196-7. doi:10.1097/00004872-198900076-00094.
48. Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и соавт. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
49. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e004473. doi:10.1161/JAHA.112.004473.
50. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens.* 2012;30(7):1277-88. doi:10.1097/HJH.0b013e3283544669.
51. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
52. Markil N, Whitehurst M, Jacobs PL, Zoeller RF. Yoga Nidra relaxation increases heart rate variability and is unaffected by a prior bout of Hatha yoga. *J Altern Complement Med.* 2012;18(10):953-8. doi:10.1089/acm.2011.0331.
53. Adhana R, Gupta R, Divedii J, Ahmad S. The influence of the 2:1 yogic breathing technique on essential hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2013;57(1):38-44.
54. Bharshankar JR, Mandape AD, Phatak SM, Bharshankar RN. Autonomic Functions In Raja-yoga Meditators. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015;59(4):396-401.
55. Vinay AV, Venkatesh D, Ambarish V. Impact of short-term practice of yoga on heart rate variability. *Int J Yoga.* 2016;9(1):62-6. doi:10.4103/0973-6131.171714.
56. Pal A, Srivastava N, Narain VS, et al. Effect of yogic intervention on the autonomic nervous system in the patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *East Mediterr Health J.* 2013;19(5):452-8.
57. Peter R, Sood S, Ashwani Dhawan. Pectral Parameters of HRV In Yoga Practitioners, Athletes And Sedentary Males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015;59(4):380-7.
58. Sawane MV, Gupta SS. Resting heart rate variability after yogic training and swimming: A prospective randomized comparative trial. *Int J Yoga.* 2015;8(2):96-102. doi:10.4103/0973-6131.154069.
59. Saoji AA, Raghavendra BR, Manjunath NK. Effects of yogic breath regulation: A narrative review of scientific evidence. *J Ayurveda Integr Med.* 2019;10(1):50-58. doi:10.1016/j.jaim.2017.07.008.
60. Posadzki P, Kuzdzal A, Soo Lee M, Ernst E. Yoga for Heart Rate Variability: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2015;40(3):239-49. doi:10.1007/s10484-015-9291-z.