

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ФИЗИОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА
СТЕПЕН “ДОКТОР”

ПРИЛОЖЕНИЕ НА АПЛАНАЦИОННАТА ТОНОМЕТРИЯ ЗА
НЕИНВАЗИВНА ОЦЕНКА НА АРТЕРИАЛНАТА ФУНКЦИЯ

РЕНЕ ДИМИТРОВА МИЛЕВА-ПОПОВА

Област на висше образование:

4. Природни науки, математика и информатика. 4.3. Биологически науки

Научна специалност по класификатора на МУ-София:

Физиология на животните и човека

Научен ръководител: Доцент д-р Нина Юриева Белова, дм

София, 2018 година

Дисертационният труд съдържа 123 стандартни машинописни страници. За онагледяване са използвани 7 таблици и 55 фигури. Библиографската справка обхваща 244 източника, от които 2 на кирилица и 242 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра по физиология, Медицински факултет, Медицински университет-София, проведен на 15.02.2017 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 31.5.2018 г. от 12 часа във Втора аудитория „Проф. Н. Начев“ на Предклиничния учебен център, ул. „Здраве“ № 2.

Научно жури в състав:

1. Професор д-р Радослав Александров Гърчев, дм, дмн, Катедра по физиология, МУ-София, вътрешен член за МУ-София
2. Доцент д-р Нина Юриева Белова, дм, МУ-София, Катедра по физиология, вътрешен член за МУ-София.
3. Професор д-р Рени Емил Калфин, дм, Институт по невробиология, БАН, външен член за МУ-София.
4. Професор д-р Анна Найденова Толева, дм, Катедра по физиология, патофизиология и фармакология, Тракийски университет - Стара Загора, външен член за МУ-София.
5. Професор д-р Пламен Маринов Гацов, дм, дмн, НИИ, МУ - Плевен, външен член за МУ-София.

Резервни членове:

1. Професор д-р Красимира Симеонова Якимова, дм, дмн, Катедра по фармакология, МУ-София, вътрешен резервен член за МУ – София.
2. Доцент д-р Маргарита Стефанова Иванова, дм, Катедра по физиология и патофизиология, МУ - Варна, външен резервен член за МУ-София.

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицински факултет към Медицински университет - София

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
Въведение	5
Материал и методи	7
Резултати	17
Обсъждане	36
Изводи	57
Приноси	59

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СПИСЪК С ПО-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АДАН	АОРТНО ДИАСТОЛНО АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ
АПН	ЦЕНТРАЛНО АОРТНО ПУЛСОВО НАЛЯГАНЕ
АСАН	АОРТНО СИСТОЛНО АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ
ВСЧ	ВАРИАБИЛНОСТ НА СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА
ИТМ	ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНА МАСА
КУ	КОЕФИЦИЕНТ НА УСИЛВАНЕ
ОП	ОРТОСТАТИЧНА ПРОБА (АКТИВНО ИЗПРАВЯНЕ)
РДАН	РАДИАЛНО ДИАСТОЛНО АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ
РПН	РАДИАЛНО ПУЛСОВО НАЛЯГАНЕ
РСАН	РАДИАЛНО СИСТОЛНО АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ
СЧ	СЪРДЕЧНА ЧЕСТОТА
AIx	ИНДЕКС НА УСИЛВАНЕ
AIx75	ИНДЕКС НА УСИЛВАНЕ, КОРИГИРАН ЗА СЪРДЕЧНА ЧЕСТОТА 75 УДАРА/МИНУТА
Glu	ГЛЮКОЗА
HDL-C	ЛИПОПРОТЕИНИ С ВИСОКА ПЛЪТНОСТ
HF	ВИСОКОЧЕСТОТЕН КОМПОНЕНТ НА ВСЧ
HF(nu)	ВИСОКОЧЕСТОТЕН НОРМАЛИЗИРАН ПОКАЗАТЕЛ НА ВСЧ
LDL-C	ЛИПОПРОТЕИНИ С НИСКА ПЛЪТНОСТ
LF	НИСКОЧЕСТОТЕН КОМПОНЕНТ НА ВСЧ
LF(nu)	НИСКОЧЕСТОТЕН НОРМАЛИЗИРАН ПОКАЗАТЕЛ НА ВСЧ
LF/HF	ОТНОШЕНИЕ НИСКИ/ВИСОКИ ЧЕСТОТИ
TC	ОБЩ ХОЛЕСТЕРОЛ
TG	ТРИГЛИЦЕРИДИ
TF	ОБЩА ВСЧ
Tr	ВРЕМЕ ЗА ВРЪЩАНЕ НА ОТРАЗЕНАТА ПУЛСОВА ВЪЛНА ОТ ПЕРИФЕРИЯТА
VLDL-C	ЛИПОПРОТЕИНИ С МНОГО НИСКА ПЛЪТНОСТ

ВЪВЕДЕНИЕ

През последното столетие разпространението на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) нараства изключително много. Промените в начина на живот (работна среда, стрес, хранене, намалена двигателна активност, вредни навици) стоят в основата на възникване на хипертонията, диабета, метаболитния синдром и атеросклерозата. Изключително важно е да бъдат открити рано индивидите с *по-висок сърдечно-съдов риск*, за да им бъдат препоръчани нефармакологични мерки за предотвратяване на развитието на посочените нарушения и техните последици за сърдечно-съдовата система.

При оценката на въздействието на рисковите фактори върху сърдечно-съдовото здраве следва да се има предвид, че рисковите фактори могат да се подразделят на модифицируеми и немодифицируеми (Nilsson et al., 2009; Perk et al., 2012). Те са показани в Табл. 1.

Таблица 1. Главни модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори за сърдечно-съдови болести.

Модифицируеми рискови фактори	Немодифицируеми фактори
Повишено артериално налягане	Възраст (хронологична)
Метаболитни нарушения: диабет, дислипидемия, наднормено тегло и затлъстяване (абдоминално)	Пол
Липса на физическа активност	Етническа принадлежност
Неправилни хранителни навици	Фамилна обремененост за ССЗ или диабет
Вредни навици: тютюнопушене, злоупотреба с алкохол	
Психосоциални фактори (психоемоционален стрес, депресивни състояния и др.)	

Най-важният немодифицируем рисков фактор за ССЗ е хронологичната възраст (North et al., 2012). Този факт е категорично доказан от множество проучвания и стои в основата на номограмите за оценка на риска, публикувани в препоръките на Европейското кардиологично дружество за профилактика на ССЗ (Perk et al., 2012).

Модифицируемите рискови фактори, особено при наличие на комбинация от два или повече фактора, доказано увеличават честотата на възникване на ССЗ. Техният

ефект се засилва, когато действат върху терена на съществуващи немодифицируеми фактори.

Съдовата стена е една от мишените на сърдечно-съдовите рискови фактори независимо дали са модифицируеми или немодифицируеми.

Артериалната ригидност представлява промяна в структурните и функционалните характеристики на съдовата стена. Артериалната ригидност настъпва в резултат на стареенето, но нейното развитие се ускорява от редица наследствени фактори и неблагоприятни влияния, свързани с начина на живот.

Апланационната тонометрия е модерен неинвазивен метод, който дава съществена и валидирана информация за хемодинамиката и по-специално за състоянието на централните амортизиращи съдове. Тези съдове определят в най-голяма степен натоварването на миокарда и допринасят за промени в микроциркулацията с последващо засягане на крайните органи като мозък, миокард и бъбреци.

Ортостатичната проба е общоприет тест за стимулиране и оценка на вегетативната регулация на сърдечно-съдовата система. Анализът на вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ) е метод за изследване на сърдечно-съдовата вегетативна регулация.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се изследва артериалната функция с помощта на метода апланационна тонометрия в условия на покой и в отговор на ортостатична стимулация.

Задачи:

1. Изследване на артериалната функция с помощта на метода апланационна тонометрия у индивиди от две възрастови категории – 20 и 50 години, като допълнително се анализира и значението на пола на изследваните лица.
2. Сравняване на промените в хемодинамичния отговор по време на активната ортостатична проба у изследваните лица в зависимост от възрастта и пола.
3. Анализиране на промените във вегетативната регулация по време на ортостатичната проба в зависимост от възрастта и пола и търсене на корелация с промените в артериалната функция.

4. Изследване на кръвната глюкоза и липидния профил на част от изследваните лица и търсене на корелация с промените в артериалната функция.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 65 лица, разделени в две възрастови групи – 20г (n = 32) и 50г (n= 33). Допълнително всяка от тези групи е подразделена на по 2 подгрупи съобразно пола. От групата 20г са формирани Ж20г (n = 14) и М20г (n = 18), а от групата 50г – Ж50г (n = 21) и М50г (n = 12).

Всички изследвани лица са потвърдили информираното си съгласие за участие в изследването с подпис и са попълнили формуляри с антропометрични параметри - ръст, тегло, на базата на които се изчислява индекса на телесната маса (ИТМ) в kg/m^2 и данни за здравна анамнеза и рискови фактори като тютюнопушене, високо кръвно налягане, диабет и фамилна обремененост.

По време на изследването се използват методи, които са неинвазивни и безопасни за здравето на човека, напълно съответстващи на етичните изисквания в националното и международното законодателство за провеждане на научни изследвания с опитни лица и одобрени от Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет - София (КЕНИМУС) за работа с опитни лица съобразно с Декларацията от Хелзинки на Световната медицинска асоциация (WMA Declaration of Helsinki, 7th Revision, 2013).

Индексът на телесна маса се изчислява по формулата $\frac{\text{Тегло}}{\text{Ръст}^2}$ като теглото е в килограми (kg), а ръстът - в метри (м). При ИТМ в интервала 18,5 - 24,99 kg/m^2 телесното тегло се оценява като нормално, от 25 до 29,99 kg/m^2 - като наднормено, а над 30,00 kg/m^2 - като затлъстяване.

Ортостатична проба. На всички изследвани лица бе проведена ортостатична проба. Тази проба е един от подходите за изследване на барорецепторната чувствителност при хора и за изследване на вегетативните регулаторни механизми на хемодинамиката. При преминаване от легнало в изправено положение, поддържането на артериалното налягане се осигурява от активирането на симпатиковата нервна система.

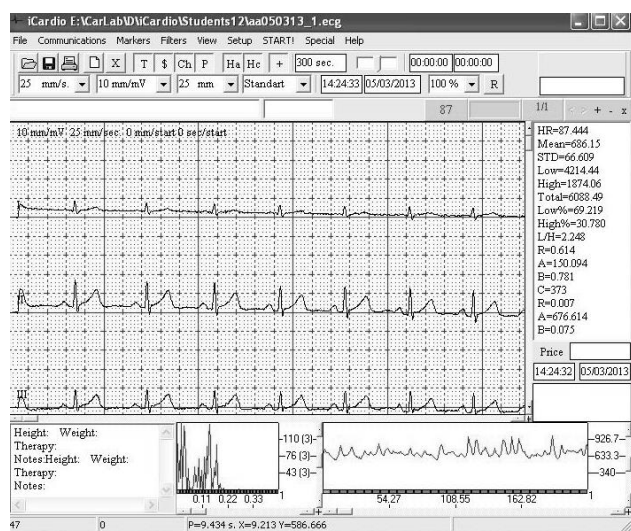
За целта на нашето проучване избрахме *активната ортостатична проба*, която се изразява в активно преминаване от легнало в неподвижно изправено положение.

Съществуват различни варианти за продължителността на отделните периоди на теста. Традиционно в Лабораторията по вегетативна регулация на сърдечно-съдовата система при Катедрата по физиология е приет използваният от нас модел (Belova et al., 2007), при който са доказани закономерни промени във вегетативната сърдечна функция. Ние прилагаме три последователни петминутни периода – изходен (в легнало положение), активно изправяне и възстановителен период отново в легнало положение.

По време на пробата се регистрираше непрекъснат електрокардиографски (ЕКГ) запис за проследяване на сърдечната честота и за анализ на нейната вариабилност. В края на всеки от периодите артериалното налягане на брахиалната артерия се измерваше сфигмоманометрично и с помощта на апланационен тонометър се регистрираше налягането в радиалната артерия.

Вариабилност на сърдечната честота (ВСЧ). Вариабилността на сърдечната честота отразява крайния ефект от взаимодействието на множество регулаторни въздействия върху сърдечната дейност.

По време на трите опитни периода е регистриран непрекъснат електрокардиографски запис с помощта на аналогово-цифровия преобразувател iCardio (IT Innovations, Bulgaria). Регистрирани са шест периферни отвеждания. Данните се запазват в компютър и по-късно се визуализират и анализират с помощта на софтуерния пакет на същата фирма iCardio (Фиг. 1).



Фиг. 1. Екран от софтуерния пакет iCardio. Визуализират се трите периферни двуполусни отвеждания от крайниците, тахограмата, спектърът и основните показатели на ВСЧ.

Анализирани са основните честотни показатели на ВСЧ според препоръките на Работната група на Европейското дружество по кардиология (Task Force, 1996). За изчисляването им е приложен методът на бързата трансформация по Фурие. Анализираният период от 256 s обикновено започва 10-20 s след началото на записа. Честотата на ресемплиране е 0,25 Hz.

Основните изчислявани абсолютни показатели на ВСЧ са общата мощност (TF), нискочестотният компонент (LF), високочестотният компонент (HF) и отношението ниски/високи честоти (LF/HF). Според цитираните препоръки у човека общата мощност на ВСЧ TF се оценява в диапазона 0 – 0,4 Hz, нискочестотният компонент LF е в областта 0,04 – 0,15 Hz, високочестотният компонент HF – 0,15 – 0,4 Hz. Допълнително са определяни т.нар. нормализирани коефициенти, за да отпадне значението на абсолютната стойност на общата вариабилност, която показва значителни интериндивидуални разлики (Kobayashi, 2007). Нормализираният нискочестотен коефициент LF(nu) се изчислява като $\frac{LF}{LF+HF} \times 100\%$, а високочестотният HF(nu) - като $\frac{HF}{LF+HF} \times 100\%$. Абсолютната мощност TF, високочестотният компонент HF и особено нормализираният показател HF(nu) ни дават представа за по-бързите парасимпатикови влияния върху генерирания в синусовия възел ритъм, докато нискочестотният компонент LF и особено LF(nu) - зависят от по-бавните симпатикови ефекти. Отношението LF/HF, макар и не съвсем точно наричано отношение на вегетативния баланс (Eckberg, 1997), също е информативно за вегетативните еферентни влияния към сърдечно-съдовата система.

Представянето на абсолютните параметри на ВСЧ като нормални логаритми се препоръчва за намаляване на интериндивидуалната вариабилност и на изместването на средните стойности в едната посока (Tsuji et al., 1994; Kobayashi, 2007; Nunan et al., 2010)

Апланационна тонометрия. Един от модерните неинвазивни методи за оценка на функционално-морфологичните характеристики на артериалната стена е апланационната тонометрия. Апланационната тонометрия бе осъществявана според препоръките на експертната група (Laurent et al., 2006; Van Bortel et al., 2012) след поне десетминутна почивка в легнало положение; сутрин (между 8 и 11 часа); при въздържане от тютюнопушене и прием на напитки, съдържащи кофеин през последните три часа и алкохол през последните 10 часа преди изследването. По време

на изследването на пациента не се позволява да говори, както и не се оставя да заспива (Chen et al., 1997).

В нашата лаборатория разполагаме с апланационен тонометър SphygmoCor (AtCor Medical, Sidney, Australia). Апаратът е комплектуван с много чувствителен тонометър (трансдюсер за налягане AtCor/Millar) тип „писалка“, с помощта на който се регистрират реалните стойности на налягането в радиалната артерия. Радиалната артерия е избрана, тъй като е разположена повърхностно върху костна подложка, което подпомага апланирането ѝ. Предварително се измерват стойностите на налягането в брахиалната артерия с помощта на полуавтоматичен дигитален сфигмоманометър Omron (M1 Plus), които се въвеждат в апарата за калибровка. Идеята е на O'Rourke и Gallagher (1997), тъй като усилването между брахиалната и радиалната артерия е малко (Nichols WW et al, 2005).

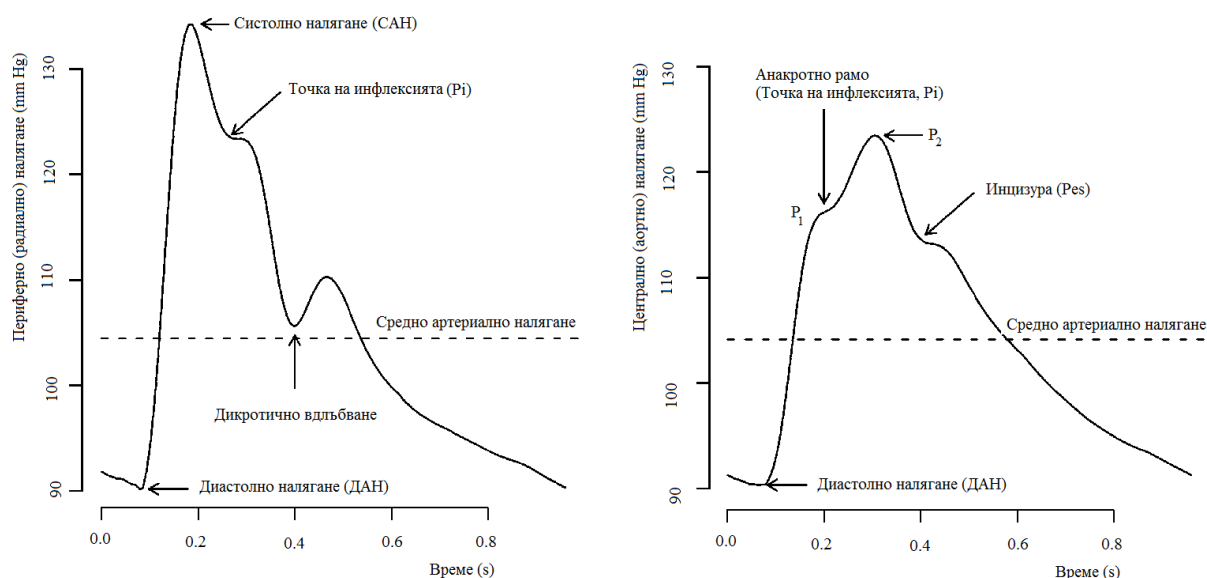
По време на измерването в легнало положение ръката е прибрана до тялото в положение на супинация и лека екстензия. При необходимост може да се използва подложка. Тонометърът се поставя вертикално върху точката на най-ясно палпираните пулсации (Фиг. 2). Тонометърът се притиска плътно към меките тъкани, но натискът не трябва да бъде прекалено голям, за да се получи апланиране, а не компримиране на стената на артерията. През цялото време изследващият следи на екрана на компютъра формата и амплитудата на регистрираната крива на радиалния пулс. След получаване на оптимални по амплитуда и повторямост пулсации се записват колебанията в продължение на 10 s, за да се осигури възможност за усредняване на регистрираната крива. Същата процедура се осъществява и в право положение, като ръката се поддържа от специално конструирана стойка с възможност за промяна на положението на поставката за ръката в зависимост от ръста.

Интересуващите ни показатели, които отразяват функционалните свойства на стената на централните артерии, се получават с помощта на анализ на аортната пулсова крива (Pulse wave analysis, PWA). Софтуерът на апланационния тонометър (SphygmoCor®, Software Version: 9.0) автоматично извлича, запазва и анализира централната аортна пулсова вълна за целия сърдечен цикъл като средна от серия съседни вълни от периферната радиална крива с помощта на валидирана трансферна функция (Karamanoglu et al, 1993; O'Rourke & Gallagher, 1996; Chen et al., 1997).



Фиг. 2. Детекция на сигнала от радиалната артерия с помощта на чувствителния трансдюсер за налягане.

Най-важните опорни точки на пулсовите вълни от радиалната и аортната артерии са представени на Фиг. 3. Диастолното налягане (ДАН) отговаря на най-ниската точка от пресорната вълна на радиалния пулс и най-често е равно на това в аортата. Първият пик от систолната част на радиалната крива кореспондира със систолното налягане (САН) и съществено се различава от систолното налягане в централната пулсова вълна, като вариациите в разликите са значителни в зависимост от възрастта. Инфлексия (P_i) се получава късно в систолата, обикновено стойността

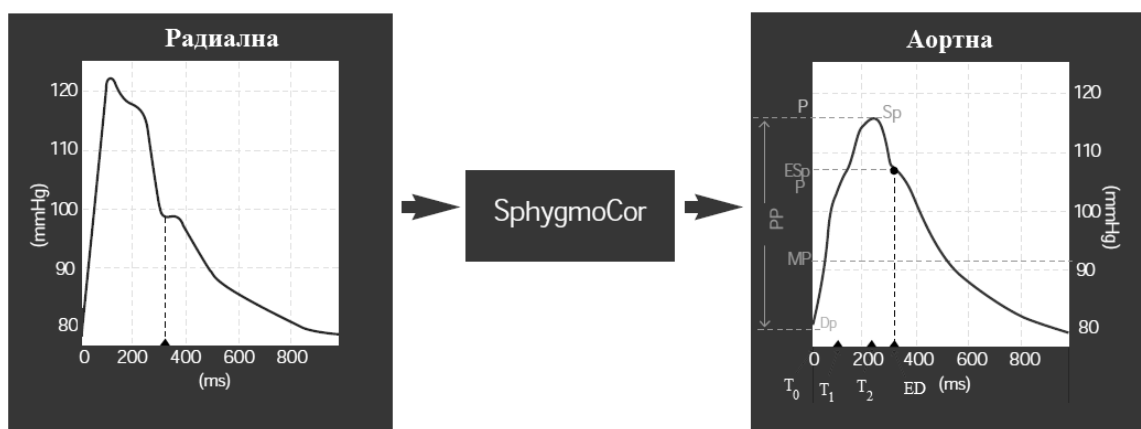


Фиг. 3. Радиална и аортна пулсова крива.

е по-ниска отколкото САН, но в случаи с по-голяма артериална ригидност с напредване на възрастта може да се получи локален максимум, по-висок от САН и в

радиалната пулсова крива (Kelly et al., 1989), който отговаря на систолия пик в аортата (Takazawa et al., 2007). Минимумът в края на систолия или дикротичното вдлъбване корелира с времето на поява на инцизурата, получена в аортата при затварянето на аортната клапа, и може да бъде използван за определяне на продължителността на систолия (Gallagher et al., 2004).

В систолията част на аортната пулсова крива се наблюдава първи систолия пик (P_1), който отговаря на първото систолия рамо (този пик се генерира от левокамерното изтласкване, зависи от ригидността на асцендентната аорта и миокардия контрактилитет), инфлексия P_i , втори пик – P_2 (генерира се от рефлктиралата вълна, която се връща и се наслажда към пътуващата вълна „напред“). Налягането на усилване ($P_2 - P_1$) се определя от комплайънса на големите артерии (диаметър и разтегливост) и от периферното съпротивление (O'Rourke et al, 1996). Инцизурата (Pes, крайно систолия налягане) бележи затварянето на аортната клапа и края на систолията.



Фиг. 4. Радиална и аортна пулсова вълна, изчислена с помощта на апланационния тонометър SphygmoCor.

Основни анализирани показатели от апланационния тонометър (Фиг. 3 и 5):

I. Налягания:

1. Централно и периферно систолия, диастолия, пулсово и средно артериално налягане. Средното артериално налягане е реалното средно, а не изчислено по формулата ДАН + 1/3ПН.
2. Централни аортни налягания:
 - Налягане по време на първия систолия пик (P_1), съвпада с максималното налягане в резултат на вълната „напред“, генерирана по време на изтласкването;

- Налягане по време на втория систолен пик (P_2);
- Налягане на усилване е разликата между наляганията по време на двата систолни пика - $P_2 - P_1$;

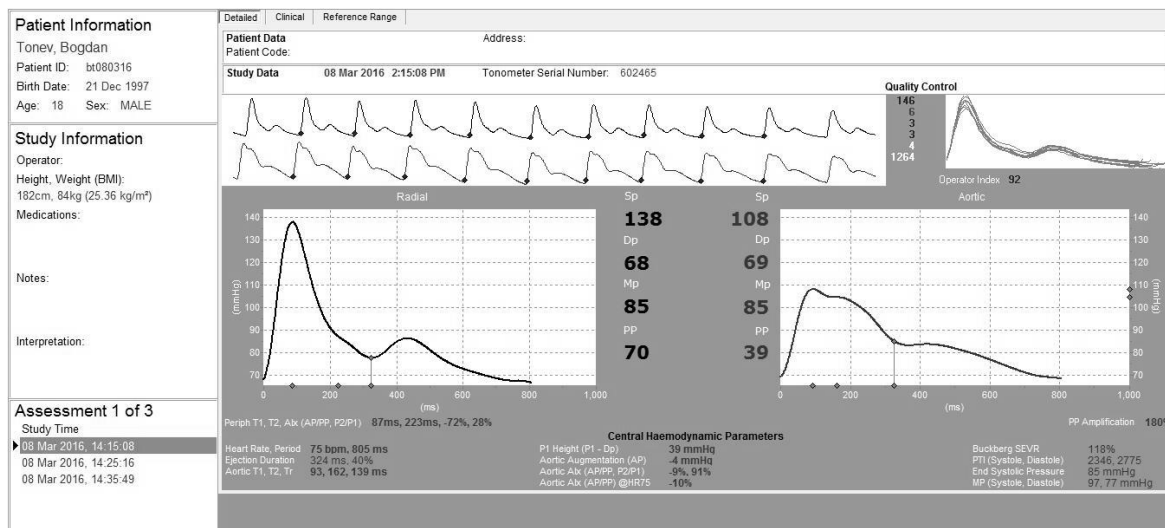
II. Индекси:

1. Индекс на усилване (AI_x) – системата Sphygmosoc го изчислява като отношението Налягане на усилване / Пулсово налягане или

$$AI_x = \frac{P_2 - P_1}{\text{ПН}} \times 100\%$$

2. Индекс на усилване, коригиран за сърдечна честота 75 удара/минута (AI_{x75}). Този стандартизиран към обичайна сърдечна честота показател изключва ефекта на сърдечната честота върху стойността на налягането на усилване.

3. Коефициент на усилване (КУ). Това е отношението между периферното (радиалното) и централното (аортното) пулсово налягане. Изчислява се като $KU = \frac{\text{РПН}}{\text{АПН}}$, където РПН е радиалното, а АПН – аортното пулсово налягане.



Фиг. 5. Екран от софтуера на Sphygmosoc. Показани са основните налягания, индекси и времена на радиалната и изчислената аортна пулсова крива.

III. Времена – софтуерът на апланационния тонометър позволява да се изчислят:

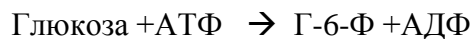
1. Тг на аортната крива – време за връщане на отразената пулсова вълна от периферията.

2. Продължителност на сърдечния цикъл и изчислена на тази база сърдечна честота.

Приложен е експерименталният протокол за провеждане на изследването (Приложение 1).

Биохимични маркери. Кръвни изследвания са осъществени на 30 от изследваните лица, съответно на 6 млади жени, 6 млади мъже, 11 възрастни жени и 7 възрастни мъже. Изследванията са изработени от стандартизирана лаборатория – Централна клинична лаборатория към УМБАЛ “Александровска” ЕАД с любезното съдействие на д-р Аделина Цакова по договор № Д-134/2017, финансиран от Съвета за медицинска наука при МУ-София. Кръвните проби бяха взимани между 8:00 и 10:00 часа преди обед, 10 - 12 часа след последния прием на храна и бяха изследвани с помощта на напълно автоматизиран биохимичен анализатор COBAS INTEGRA (La Roche Diagnostics GmbH).

Кръвната глюкоза се определя посредством ензимен хексокиназен метод (Tietz 2006; Tietz 2008). Хексокиназата катализира фосфорилирането на глюкозата до глюкозо-6-фосфат:



Глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназата окислява глюкозо-6-фосфат в присъствието на НАДФ⁺ до 6-фосфоглюконат. Количеството на образувания НАДФН + Н⁺ по време на реакцията е право пропорционален на глюкозната концентрация и се измерва фотометрично:



Количественото определяне на общ холестерол в плазма в системите COBAS INTEGRA се извършва по ензимен колориметричен метод. Ензимът холестерол оксидаза катализира окислението на холестерол до Δ -4-холестенон и водороден пероксид. В присъствието на пероксидаза, образуваният водороден пероксид влияе на окислителното свързване на фенол и 4-аминоантипирин до образуването на червеното багрило хинонимин. Интензитетът на цвета на образуваното багрило е право пропорционален на концентрацията на холестерола. Тя се определя чрез измерване на увеличението на абсорбцията при 512 nm (National Cholesterol Education Program, 1995; Third Report of the National Cholesterol, 2001).

HDL-C се определя посредством директен ензимен колориметричен метод. Ензимите, които се използват - холестерол естераза и холестерол оксидаза - са ензимно модифицирани, свързани с полиетилен гликол към аминокрупите им. Холестероловите естери се разграждат до свободен холестерол и мастни киселини от холестерол-естераза. В присъствието на кислород, холестеролът се окислява от холестерол оксидаза до Δ -4-холестенон и водороден пероксид. Водородният пероксид с реагент, под действието на пероксидаза се превръща в синьо-лилав пигмент. Интензитетът на синия хинонимин е право пропорционален на концентрацията на HDL-C. Измерва се увеличението на абсорбцията при 583 nm.

Триглицеридите се определят чрез ензимен колориметричен метод (Bucolo & David, 1973; Wahlefeld & Bergmeyer, 1974). Липопротеин-липаза хидролизира триглицеридите до глицерол и висши мастни киселини. Глицеролът се окислява до дихидроксиацетон-фосфат и водороден пероксид. След това водородният пероксид реагира с 4-аминофеназон и 4-хлорофенол, под каталитичното действие на пероксидазата и се образува червено багрило (крайна реакция на Trinder), чиято концентрация е право пропорционална на триглицеридната и се измерва фотометрично.

Концентрацията на VLDL-C се определя по формулата:

$$\text{VLDL-C (mmol/l)} = \frac{TG}{2,2}$$

Формулата на Friedewald за изчисление на LDL-C представя връзката между концентрацията на VLDL-C и триглицеридите при кръвни проби взети на гладно (Friedewald et al., 1972).

$$\text{LDL (mmol/l)} = \text{TC} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C})$$

Статистическа обработка. Данните са представяни като средна стойност \pm стандартна грешка на средната. Статистическата обработка е осъществена с помощта на софтуерните пакети на Excell, Vassar Statistics и Socscistatistics.com.

При оценка на въздействията върху индивидите от дадена група е използван методът ANOVA, при сравняване на данните между групите е прилаган и непараметричният тест на Wilcoxon-Mann-Whitney, при търсене на корелация – регресионен анализ. Нивото на значимост за P е приемано да бъде поне 0,05.

ПРИЛОЖЕНИЕ :**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ПРОТОКОЛ**

1. Взимане на информирано съгласие от изследваното лице.
2. Покой в легнало положение – 10 минути
3. Изходен период в легнало положение – 5 минути (непрекъсната регистрация на ЕКГ).
4. Измерване на артериално налягане на дясната ръка сфигмоманометрично, Апланационна тонометрия.
5. Активно изправяне – 5 минути в право положение (непрекъсната регистрация на ЕКГ).
6. Измерване на артериалното налягане на дясната ръка сфигмоманометрично в право положение, апланационна тонометрия.
7. Възстановителен период в легнало положение – 5 минути (непрекъсната регистрация на ЕКГ).
8. Измерване на налягането сфигмоманометрично, апланационна тонометрия.

РЕЗУЛТАТИ:

Основните характеристики и динамиката на хемодинамичните параметри по време на ортостатичната проба в двете групи изследвани лица според възрастта 50г и 20г са представени на Таблица 2.

Таблица 2. Основни характеристики и динамика на изследваните хемодинамични показатели по време на ОП в зависимост от възрастта.

Показател/Групи	50г			20 г		
Възраст (години)	n = 33 53±2			n = 32 21±0.7		
ИТМ (kg/m ²)	27±0,8 ^{##}			22,8±0,8		
	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ
Сърдечна честота (min ⁻¹)	70±1 ^{**}	80±2 [#]	67±1 ^{**}	68±2 ^{**}	88±2	65±2 ^{**}
Радиално САН (mm Hg)	131±3 ^{##}	123±3 ^{#^}	126±3 ^{##^}	117±2	114±2	114±2
Радиално ДАН (mm Hg)	78±2 ^{##}	80±2	75±2 ^{##**}	68±1 ^{**}	73±2	67±2 ^{**}
Радиално ПН (mm Hg)	55±2 ^{**}	44±2	51±2 ^{**}	49±2 ^{**}	40±2	47±2 ^{**}
Аортно САН (mm Hg)	120±3 ^{##}	112±3 ^{##^}	116±3 ^{##^}	98±2	97±2	97±2
Аортно ДАН (mm Hg)	78±2 ^{##*}	81±2	76±2 ^{##**}	69±1 ^{**}	75±2	68±2 ^{**}
Аортно ПН (mm Hg)	43±3 ^{##**}	32±2 ^{##}	40±2 ^{##**}	29±1 ^{**}	22±1	28±1 ^{**}
AIx (%)	25±3 ^{##**}	19±3 ^{##}	27±2 ^{##**}	-3±2 ^{**}	-12±2	-1±2 ^{**}
Aix75 (%)	23±3 ^{##}	22±2 ^{##}	23±2 ^{##}	-6±2	-7±3	-6±2
Коефициент на усилване	1.3±0,04 ^{##**}	1,4±0,04 ^{##}	1.3±0.03 ^{##**}	1,7±0.02 ^{**}	1,8±0.01	1,7±0.03 ^{**}
Tr	136±4 ^{##}	132±3 ^{##}	138±3 ^{##}	157±6	143±3	158±5

Данните са представени като средна аритметична ± SEM. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. ОП; # p < 0.05, ## p < 0.01 vs. 20г; ^ p < 0.05, ^^ p < 0.01 vs. БАЗ. БАЗ – изходно, ОП – активно изправяне, ВЪЗСТ – възстановяване; СЧ – сърдечна честота; ИТМ – Индекс на телесната маса; САН – Систолно артериално налягане; ДАН – Диастолно артериално налягане; ПН – Пулсово налягане; AIx – Индекс на усилване; Aix75 – Индекс на усилване, коригиран за сърдечна честота 75 удара/min. Tr - Време за връщане на отразената пулсова вълна от периферията

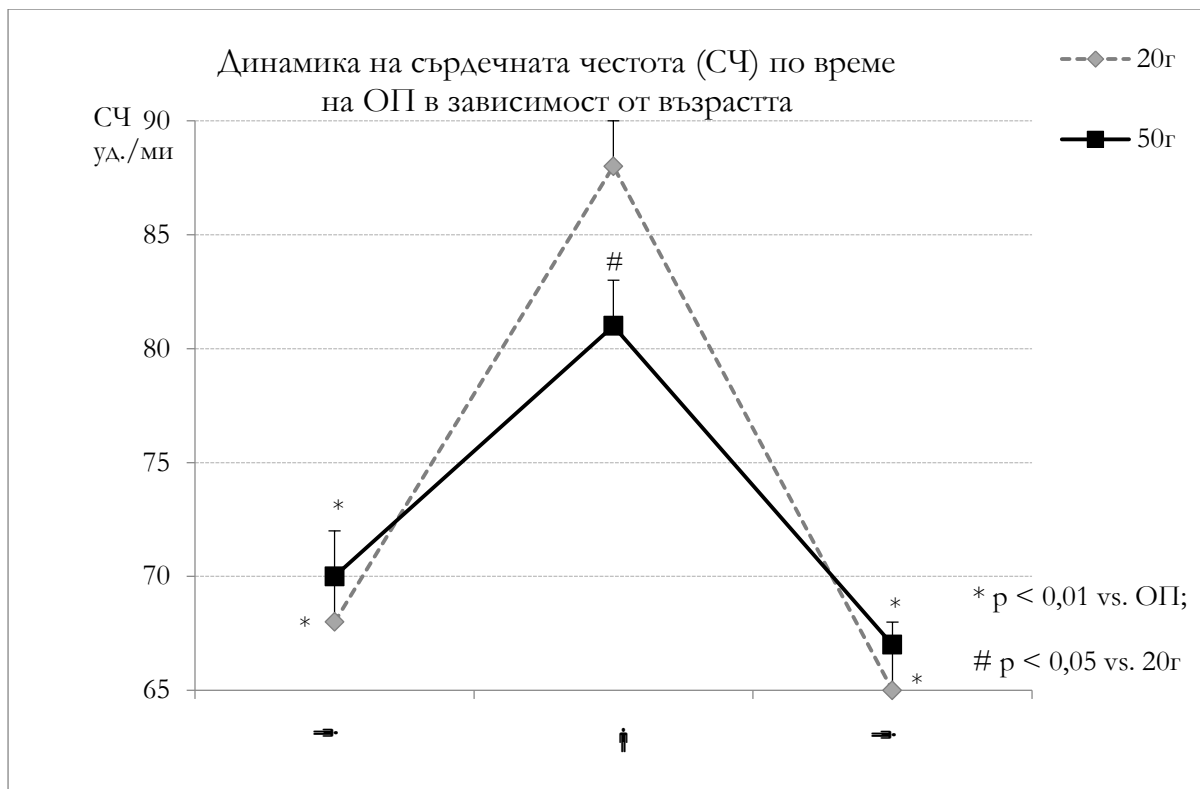
Основните характеристики и динамиката на хемодинамичните параметри по време на ортостатичната проба у изследваните лица, разпределени в групи според възрастта и пола са представени на Таблица 3.

Сърдечна честота. Изходната сърдечна честота не се различава между двете възрастови групи. Активното изправяне е стимул за повишаването ѝ, като у лицата от групата 20г сърдечната честота се покачва значимо повече в сравнение с индивидите от възрастната група 50г (Фиг. 6).

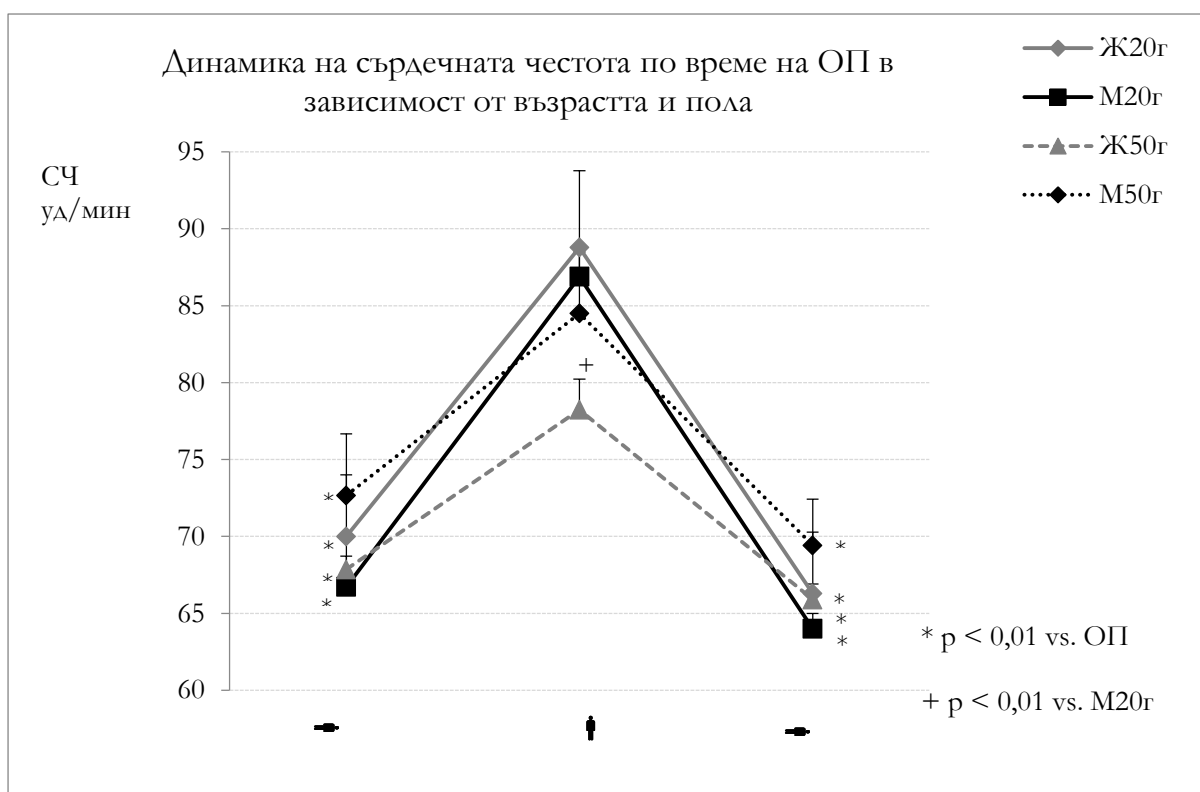
Таблица 3. Основни характеристики и динамика на изследваните хемодинамични показатели по време на ОП в зависимост от пола и възрастта.

Показател/Групи	50г			20 г		
	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ
Възраст (години)	n=21 Ж 57±2 n=12 М 47±3			n=14 Ж 20±0.6 n=18 М 22±1		
ИТМ (kg/m ²)	Ж 26,6±1 ^{##} М 28,7±1 ^{##+}			Ж 20,7±0,8 М 24 ±1		
Сърдечна честота (min ⁻¹)	Ж68±2 ^{**} М73±4 ^{**}	78±2 ⁺⁺ 84±4	66±1 ^{**} 69±3 ^{**}	Ж70±4 ^{**} М67±2 ^{**}	89±5 87±2	66±4 ^{**} 64±1 ^{**}
Радиално САН (mm Hg)	Ж128±5 ^{###} М137±3 ^{###+}	123±5 ^{##+} 124±4 ^{###\$}	124±4 ^{##} М129±4 ^{###\$}	Ж111±3 ⁺⁺ М122±2	108±3 ⁺ 118±3	109±3 ⁺ 117±2
Радиално ДАН (mm Hg)	Ж78±4 ^{###+} М77±2 ^{###+}	79±3 81±2 [#]	75±2 ^{##+} 74±2 ^{#+**}	Ж68±2 М68±2 ^{**}	70±3 76±2	68±2 66±3 ^{**}
Радиално ПН (mm Hg)	Ж50±3 ^{**} М60±4 ^{###*}	45±3 42±3	49±3 ^{**} 54±3 ^{###*}	Ж43±2 М54±3 ^{###*}	38±2 42±3	42±2 51±3 ^{###*}
Аортно САН (mm Hg)	Ж120±5 ^{###+} М120±3 ^{###+}	114±5 ^{###\$} 109±4 ^{###\$}	117±4 ^{###+} 114±3 ^{###+\$}	Ж95±2 М101±2	93±3 100±2	94±2 98±2
Аортно ДАН (mm Hg)	Ж77±2 М78±2	80±3 82±2	76±2 [*] 75±2 ^{**}	Ж70±2 М69±2 ^{**}	72±3 77±2	69±2 67±3 ^{**}
Аортно ПН (mm Hg)	Ж43±4 ^{###**} М42±3 ^{###**}	34±3 ^{###+} 27±3	40±3 ^{###**} 39±2 ^{###**}	Ж25±1 ^{++*} М33±2 ^{**}	21±1 23±2	25±1 ^{++*} 31±2 ^{**}
AIx (%)	Ж31±3 ^{###+^} М15±4 ^{###**}	27±2 ^{###+^} 5±4 ^{###+}	32±3 ^{###+^} 18±3 ^{###**}	Ж-2±4 М-4±3 ^{**}	-10±4 -13±2	-3±4 ^{**} -5±2 ^{###*}
AIx75 (%)	Ж28±3 ^{###+^} М14±4 ^{###+}	29±2 ^{###+^} 10±3 ^{###+}	28±3 ^{###+^} 15±3 ^{###+}	Ж-4±4 М-8±3	-5±5 -7±2	-1±4 -10±2
Коефициент на усилване	Ж1,2±0,1 ^{###+^} М1,4±0,05 ^{###+}	1,3±0,04 ^{###+^} 1,6±0,06 ^{##+}	1,2±0,03 1,4±0,04	Ж1,7±0,06 М1,7±0,02	1,8±0,03 1,8±0,02	1,7±0,05 1,7±0,02
Tr	Ж128±3 ^{###+^} М149±9	127±3 ^{###+^} 142±4	132±3 ^{###+^} 147±7 ⁺	Ж149±8 М164±10	140±5 146±7	145±4 169±7 ^{**}

Данните са представени като средна аритметична ± SEM. Ж – жени; М – мъже. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. ОП; # p < 0.05, ## p < 0.01 vs. Ж20г; + p < 0.05, ++ p < 0.01 vs. М20г; ^ p < 0.05, ^^ p < 0.01 vs. М50г; \$ p < 0,01vs. БАЗ. БАЗ – изходно, ОП – активно изправяне, ВЪЗСТ – възстановяване; СЧ – сърдечна честота; ИТМ – Индекс на телесната маса; САН – Систолно артериално налягане; ДАН – Диастолно артериално налягане; ПН – Пулсово налягане; AIx – Индекс на усилване; AIx75 – Индекс на усилване, коригиран за сърдечна честота 75 удара/min. Tr - Време за връщане на отразената пулсова вълна от периферията.



Фиг. 6. Динамика на сърдечната честота (СЧ) по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта на изследваните лица.



Фиг. 7. Динамика на сърдечната честота (СЧ) по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола на изследваните лица.

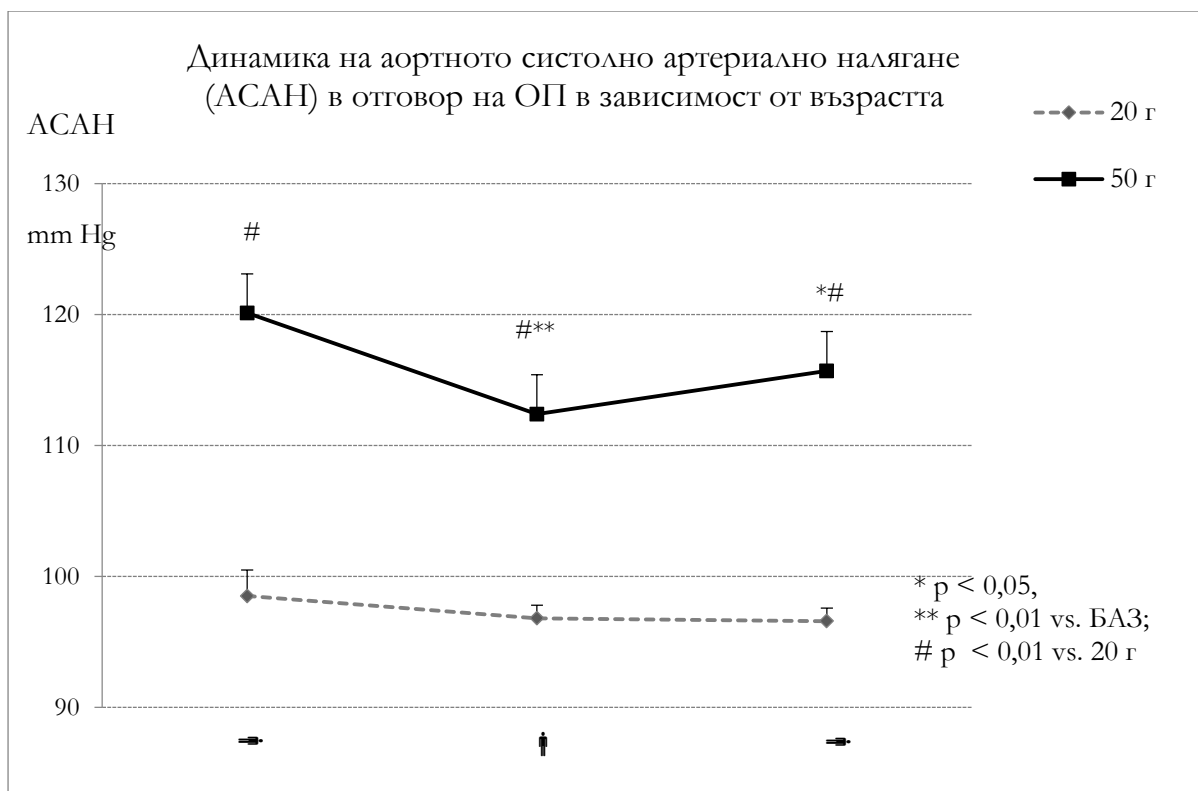
При подразделяне на данните за сърдечната честота според пола и възрастта ортостатичният стимул води до сигнификантно покачване на сърдечната честота във всички изследвани групи ($p < 0,01$), като се наблюдава значима разлика в повишението между лицата от групите М20г и Ж50г ($p < 0,01$) (Фиг. 7).

Аортно (централно) систолно налягане. В края на всеки от изследваните периоди аортното систолно налягане на групата 50г е значимо по-високо в сравнение с групата 20г ($p < 0,01$). В отговор на ортостатичния стимул се наблюдава значимо понижаване ($p < 0,01$) на централното систолно налягане, което у индивидите от групата 50г остава по-ниско от изходното и в края на възстановителния период ($p < 0,05$) (Фиг. 8)

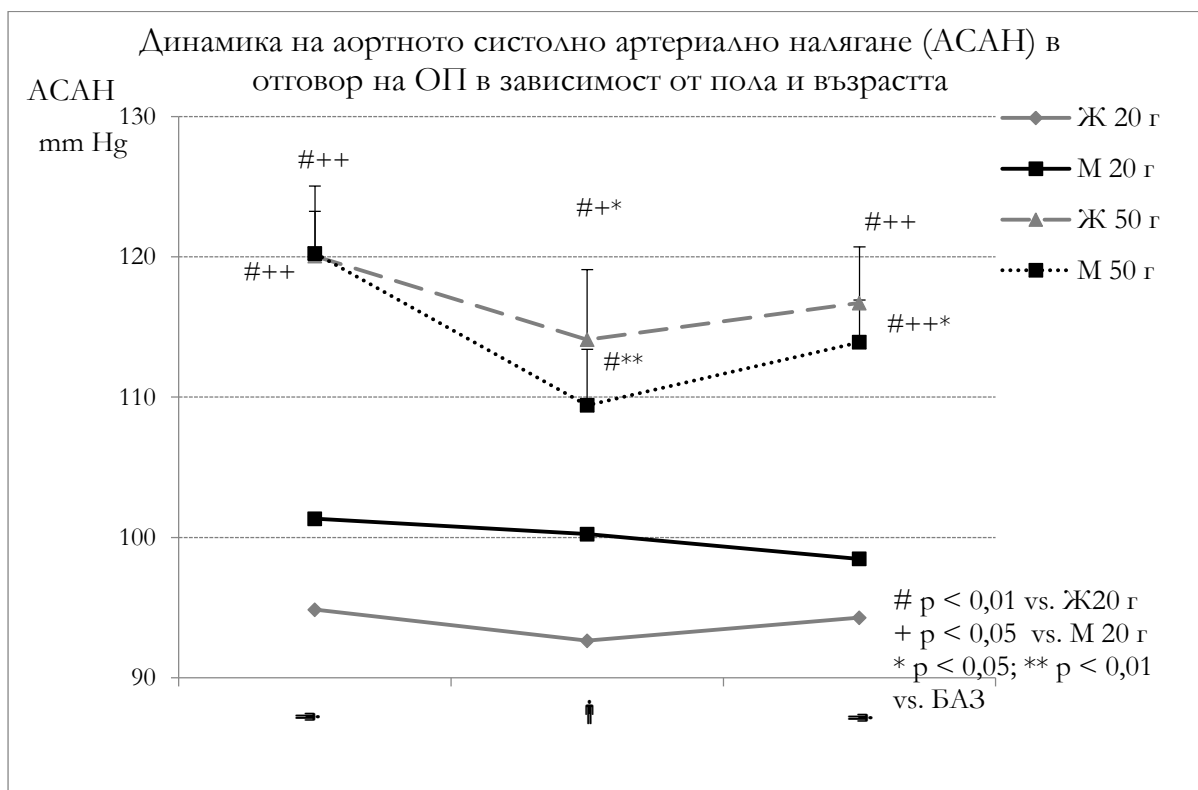
При допълнително подразделяне на данните за динамиката на централното систолно налягане в отговор на активно изправяне и според пола централното систолно налягане у индивидите от младата възраст не показва достоверни различия в отговор на ОП, докато у възрастните изследвани лица аортното систолно налягане спада значимо. Ефектът е по-изразен у възрастните мъже ($p < 0,01$ за мъжете, $p < 0,05$ за жените) в сравнение с изходните стойности и у тях се запазва дори и във фазата на възстановяване ($p < 0,05$) (Фиг. 9).

Аортно (централно) диастолно налягане. Изходно и по време на възстановителния период аортното диастолно налягане е значимо по-високо у лицата от групата 50г в сравнение с лицата от младата възрастова категория ($p < 0,01$). Аортното диастолно налягане се повишава в отговор на активното изправяне и в двете групи – 20г и 50г, по-сигнификантно е повишението у лицата от групата 20 г ($p < 0,01$ за групата 20г, $p < 0,05$ – за групата 50г спрямо изходните стойности) (Фиг. 10).

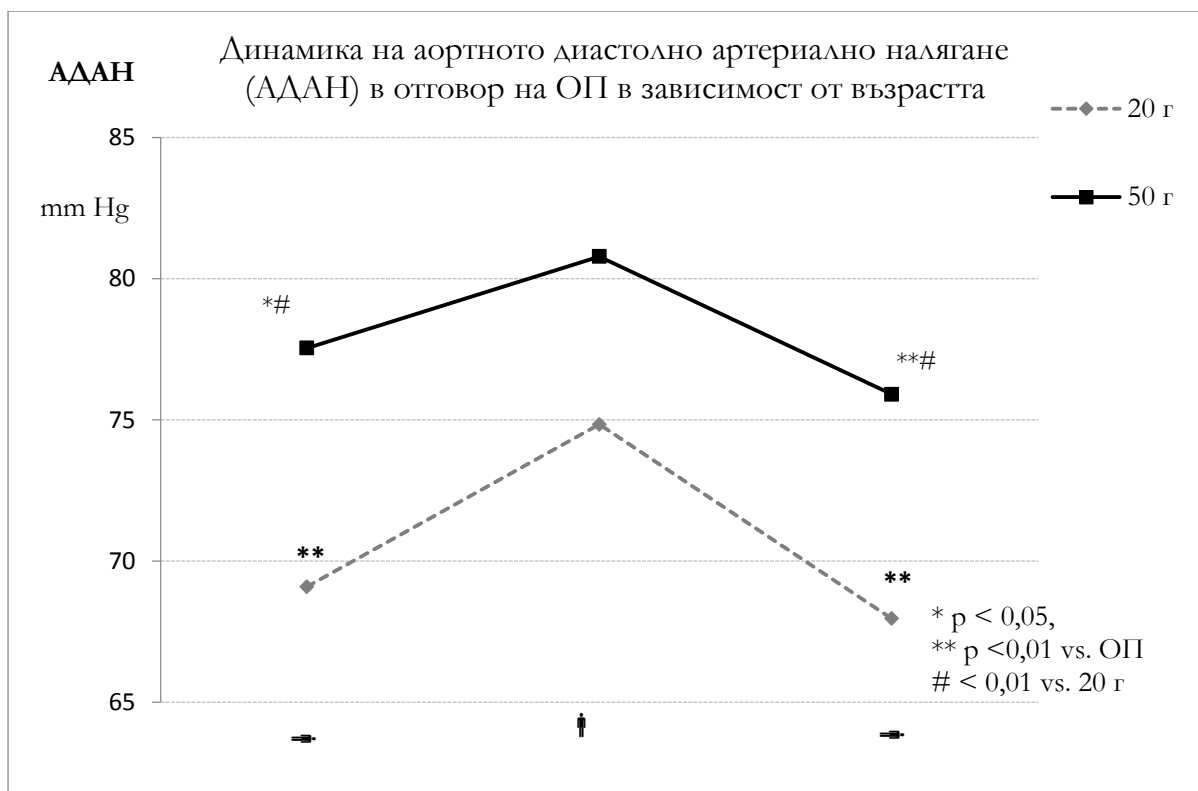
При анализ на данните в зависимост от пола и възрастта централното диастолно налягане в групите Ж50г и М50г е значимо по-високо в сравнение с групите Ж20г и М20г изходно и във възстановителния период, като при мъжете разликата е по-изразена. Значимо повишение на аортното диастолно налягане спрямо изходното и в периода на възстановяване ($p < 0,01$) се наблюдава само у лицата от групата М20г; у младите жени ортостатичният стимул предизвиква минимална промяна; у възрастните мъже и жени повишението е значимо само спрямо възстановителния период ($p < 0,05$). Сигнификантна разлика в отговора на ортостатичния стимул се наблюдава само между групите М50г и Ж20г ($p < 0,05$) (Фиг. 11)



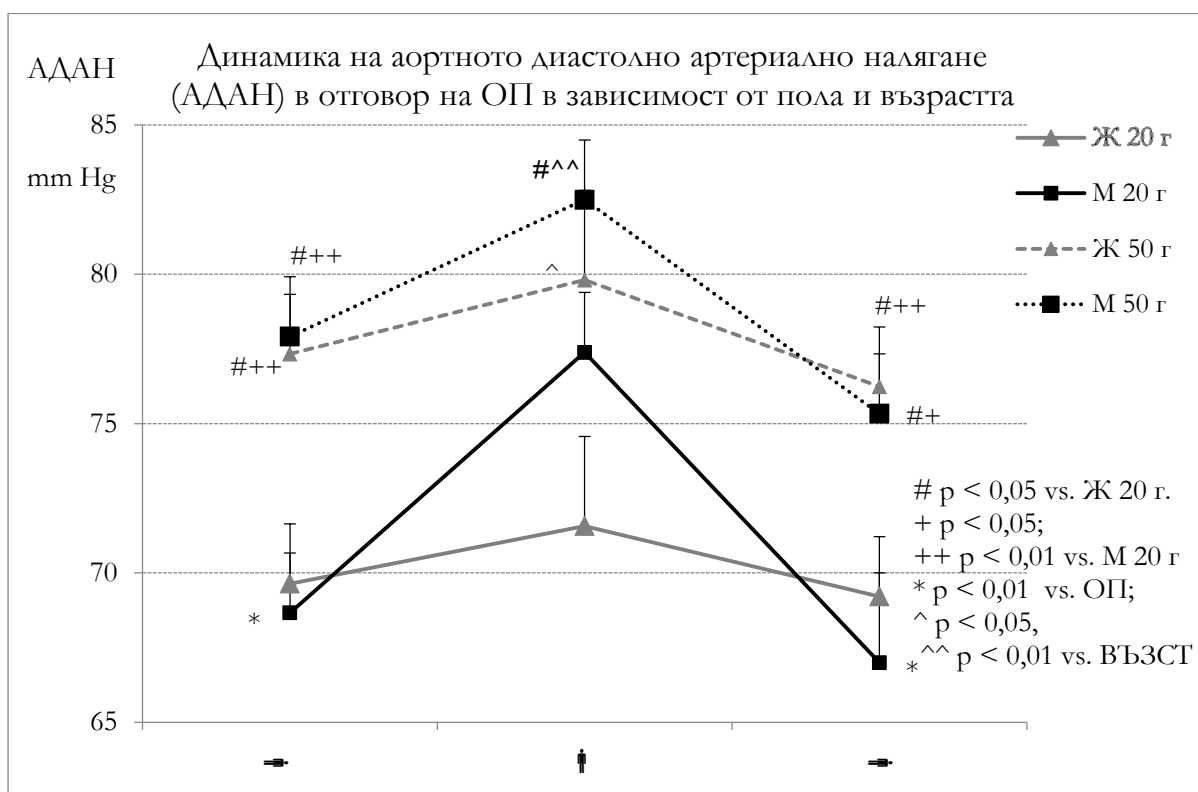
Фиг. 8. Динамика на аортното систолно налягане (АСАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта на изследваните лица.



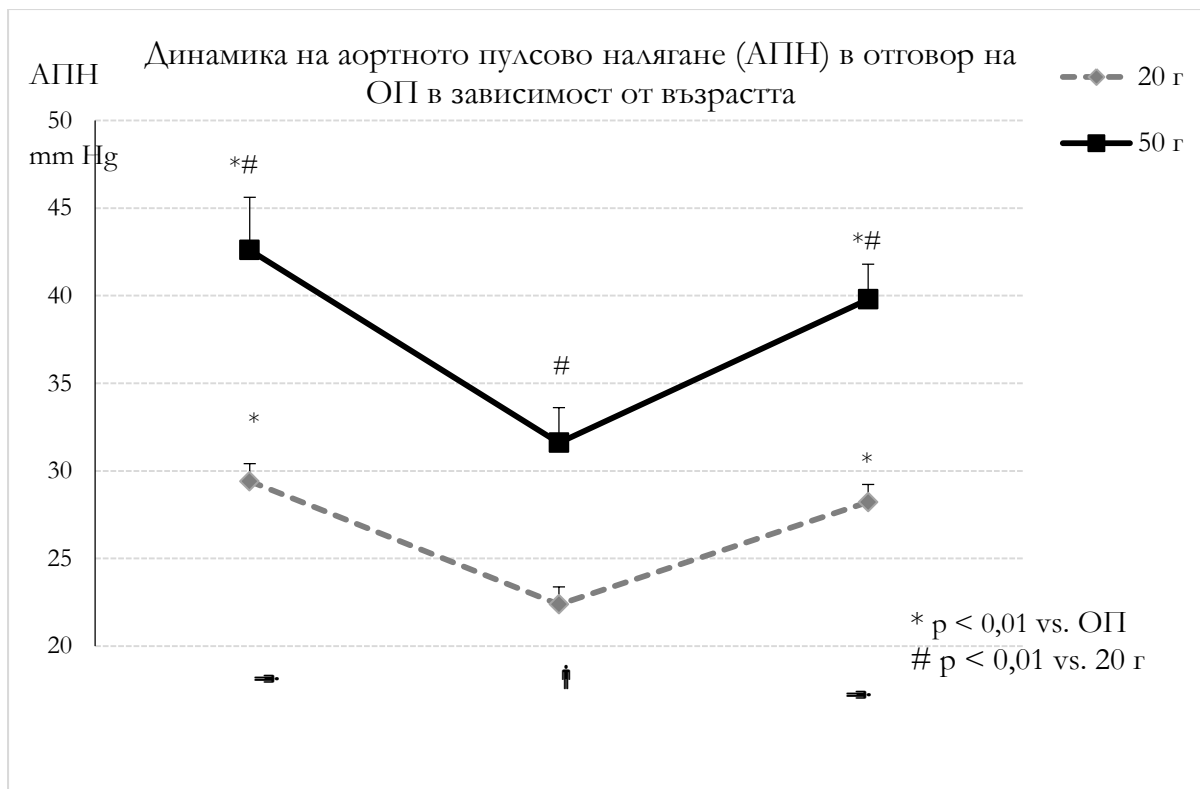
Фиг. 9. Динамика на централното систолно артериално налягане (АСАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от пола и възрастта.



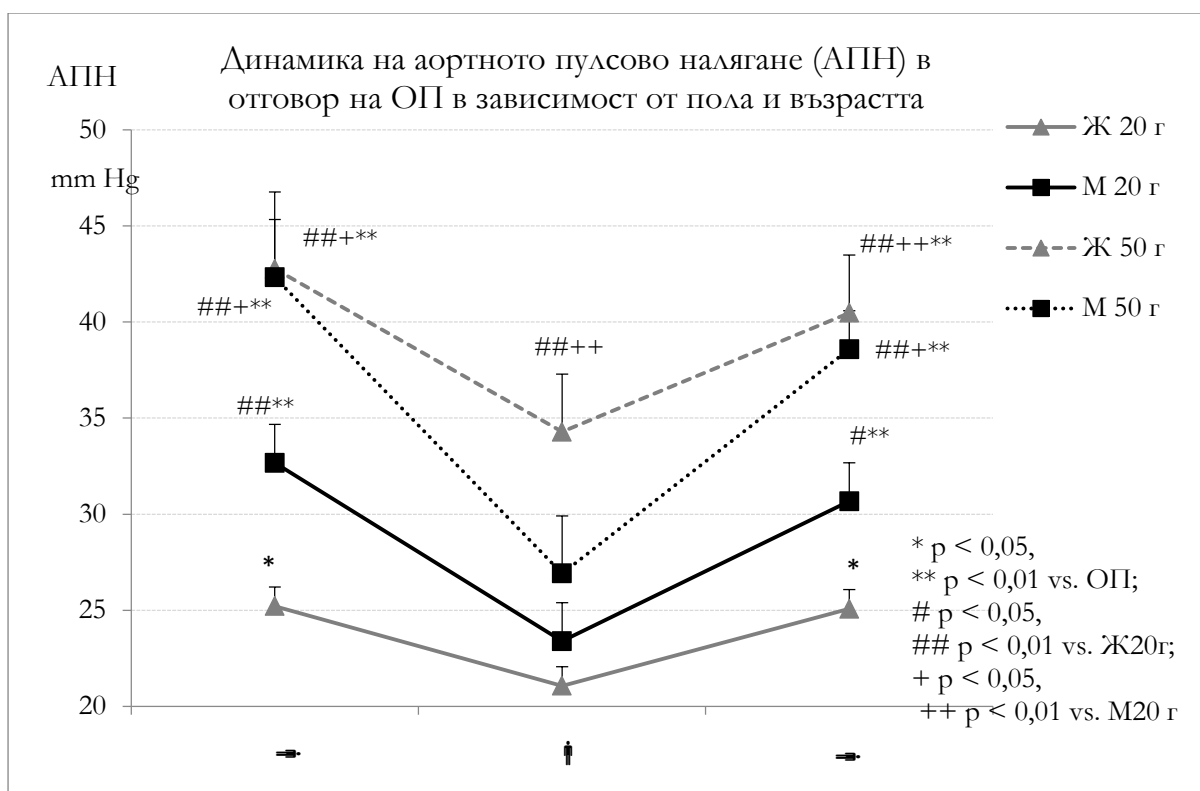
Фиг. 10. Динамика на аортното диастолно налягане (АДАН) в отговор на ортостатична проба в зависимост от възрастта на изследваните лица.



Фиг. 11. Динамика на аортното диастолно налягане (АДАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола на изследваните лица. ВЪЗСТ – период на възстановяване.



Фиг. 12. Динамика на аортното пулсово налягане (АПН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта на изследваните лица.



Фиг. 13. Динамика на аортното пулсово налягане (АПН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола на изследваните лица.

Аортно (централно) пулсово налягане. За всички изследвани периоди централното пулсово налягане е по-високо у възрастните в сравнение с изследваните лица от младата възраст ($p < 0,01$). Активното изправяне предизвиква значимо намаляване на аортното пулсово налягане и в двете възрастови групи ($p < 0,01$). (Фиг. 12).

По време на изходния и възстановителния период младите жени имат значимо по-ниско аортно пулсово налягане в сравнение с трите останали групи ($p < 0,01$). У жените от групата Ж20г спадането на пулсовото налягане спрямо изходния и възстановителния периоди е най-малко ($p < 0,05$), докато в останалите три групи то е значително ($p < 0,01$) (Фиг. 13).

Радиално систолно налягане. Радиалното систолно налягане намалява значимо само у по-възрастните индивиди и остава сигнификантно по-ниско и в края на възстановяването ($p < 0,01$). При разделяне на изследваните лица по пол и възраст то е значимо по-високо у младите мъже и през трите периода в сравнение с жените от същата върастова група. У жените от групата Ж50г радиалното систолно налягане не спада чувствително в отговор на активното изправяне, но е сигнификантно по-високо в сравнение с това у младите жени от групата Ж20г и през трите опитни периода ($p < 0,01$), а спрямо младите мъже – само в периода на активното изправяне ($p < 0,05$). Мъжете от групата М50г показват значимо понижаване на радиалното систолно налягане след активно изправяне, като то е сигнификантно по-високо в сравнение с младите жени и през трите периода ($p < 0,01$), а в сравнение с младите мъже – само изходно ($p < 0,01$).

Радиално диастолно налягане. Стойностите на диастолното налягане в радиалната артерия са достоверно по-високи у възрастните индивиди в сравнение с групата 20 г изходно и във възстановителния период. У младите изследвани лица радиалното диастолно налягане се повишава значимо в отговор на ортостатичния стимул ($p < 0,01$) и се нормализира в периода на възстановяването. В групата 50 г не се наблюдава сигнификантно повишение на радиалното диастолно налягане в сравнение с изходното.

У жените и от двете възрастови групи радиалното диастолно налягане не се променя значимо в отговор на ортостатичния стимул. У младите мъже се наблюдава достоверно покачване на радиалното диастолно налягане спрямо изходните и

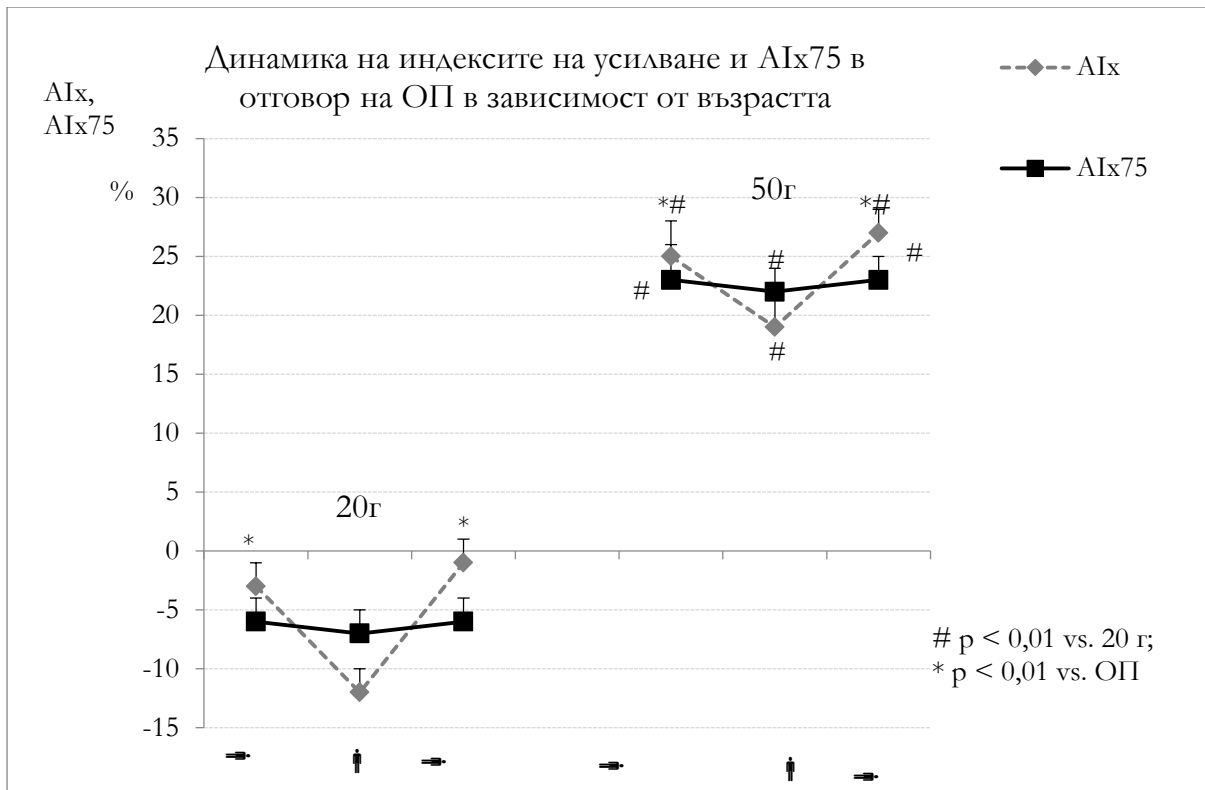
стойностите във възстановителния период, а у възрастните мъже повишението е сигнификантно само спрямо възстановителния период ($p < 0,01$). Радиалното диастолно налягане у лицата от групата Ж50г е по-високо в сравнение с двете групи Ж20г и М20г изходно ($p < 0,01$) и във възстановителния период ($p < 0,05$). Радиалното диастолно налягане е по-високо у мъжете от групата М50г в сравнение с групата Ж20г във всички изследвани периоди, а в сравнение с групата М20г – изходно и във възстановителния период .

Радиално пулсово налягане. Радиалното пулсово налягане е по-високо в групата 50г в сравнение с лицата от 20г и през трите опитни периода, но разликата не е сигнификантна. Радиалното пулсово налягане значимо намалява по време на ортостатичното положение и в двете възрастови групи ($p < 0,01$).

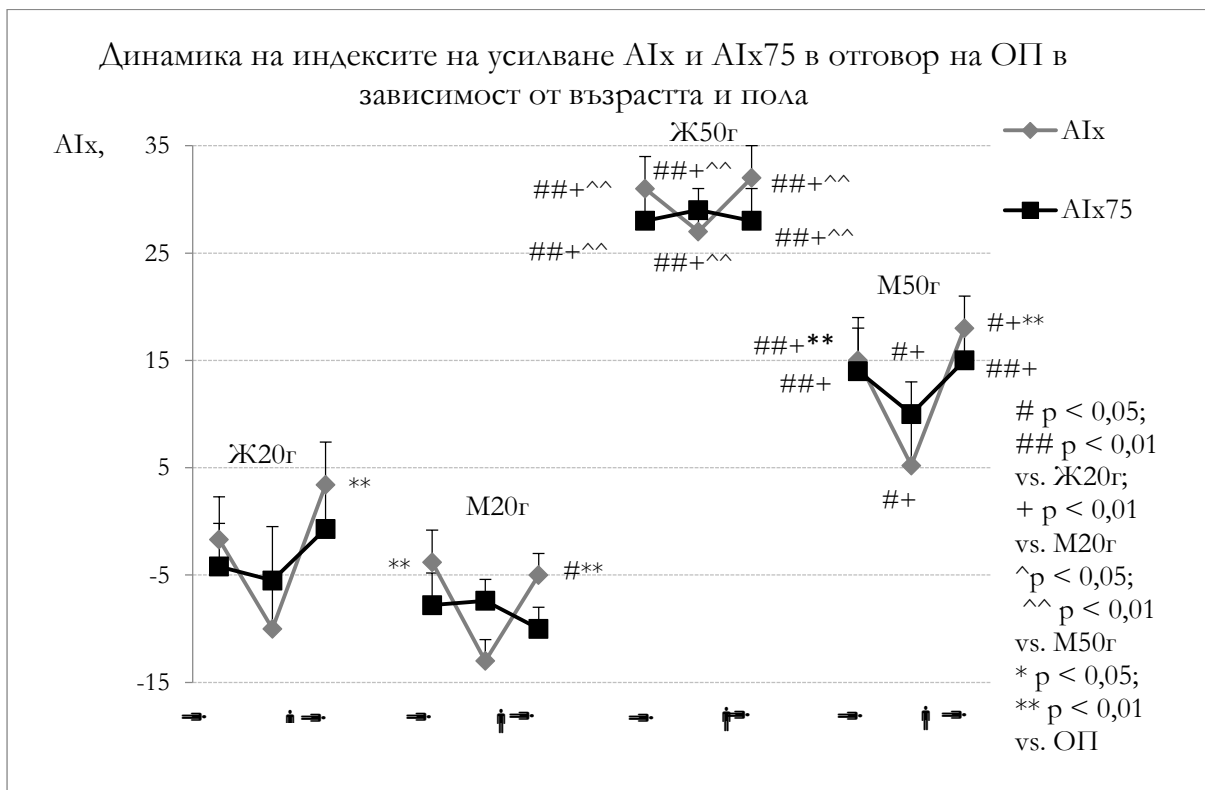
Индивидите от групата Ж20г не реагират със значима промяна в радиалното пулсово налягане по време на ортостатичния тест. Индивидите от трите групи – М20г, М50г и Ж50г – показват значимо спадане на пулсовото налягане в радиалната артерия, по-подчертано – у мъжете от двете възрастови категории ($p < 0,01$). Радиалното пулсово налягане е по-голямо у мъжете от двете възрастови групи в сравнение с индивидите от групата Ж20 изходно и във възстановителния период ($p < 0,01$).

Индекс на усилване. Индексите на усилване AI_x и AI_{x75} са значимо по-високи у лицата от групата 50г в сравнение с групата 20г. И в двете възрастови групи индексът на усилване AI_x достоверно намалява по време на ортостатичния период ($p < 0,01$), докато AI_{x75} на практика не се променя (Фиг. 14).

При подразделяне на резултатите в зависимост от пола и възрастта и двата индекса на усилване AI_x и AI_{x75} са значимо по-високи у индивидите от групите М50г и Ж50г в сравнение с групите от младата възраст във всички изследвани периоди ($p < 0,01$). Индексите на усилване са сигнификантно по-високи у жените от групата Ж50г в сравнение с М50г. Във възстановителния период индексът на усилване AI_x е по-висок в групата Ж20г в сравнение с М20г. У мъжете от групите М20г и М50г ортостатичният стимул причинява сигнификантно намаляване на AI_x спрямо изходния и възстановителния период, а у лицата от група Ж20г - само спрямо възстановителния период. Промените в AI_{x75} по време на ортостатичната проба са малки и статистически незначими (Фиг. 15).



Фиг. 14. Динамика на индексите на усилване AIx и AIx75 в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта.



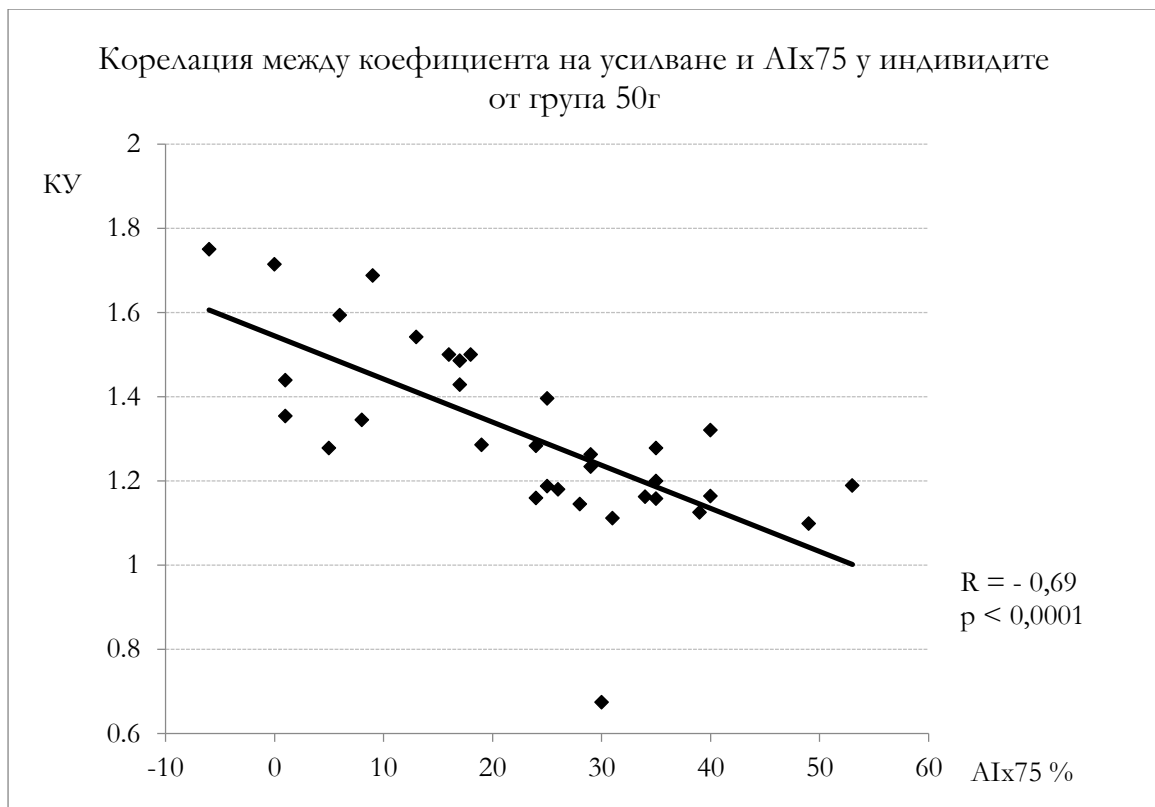
Фиг. 15. Динамика на индексите на усилване AIx и AIx75 в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.

Коефициент на усилване. Коефициентът на усилване е сигнификантно по-нисък у лицата от групата 50г в сравнение с групата 20г и за трите експериментални периода. Този коефициент значимо се покачва в отговор на активното изправяне и в двете възрастови групи ($p < 0,01$).

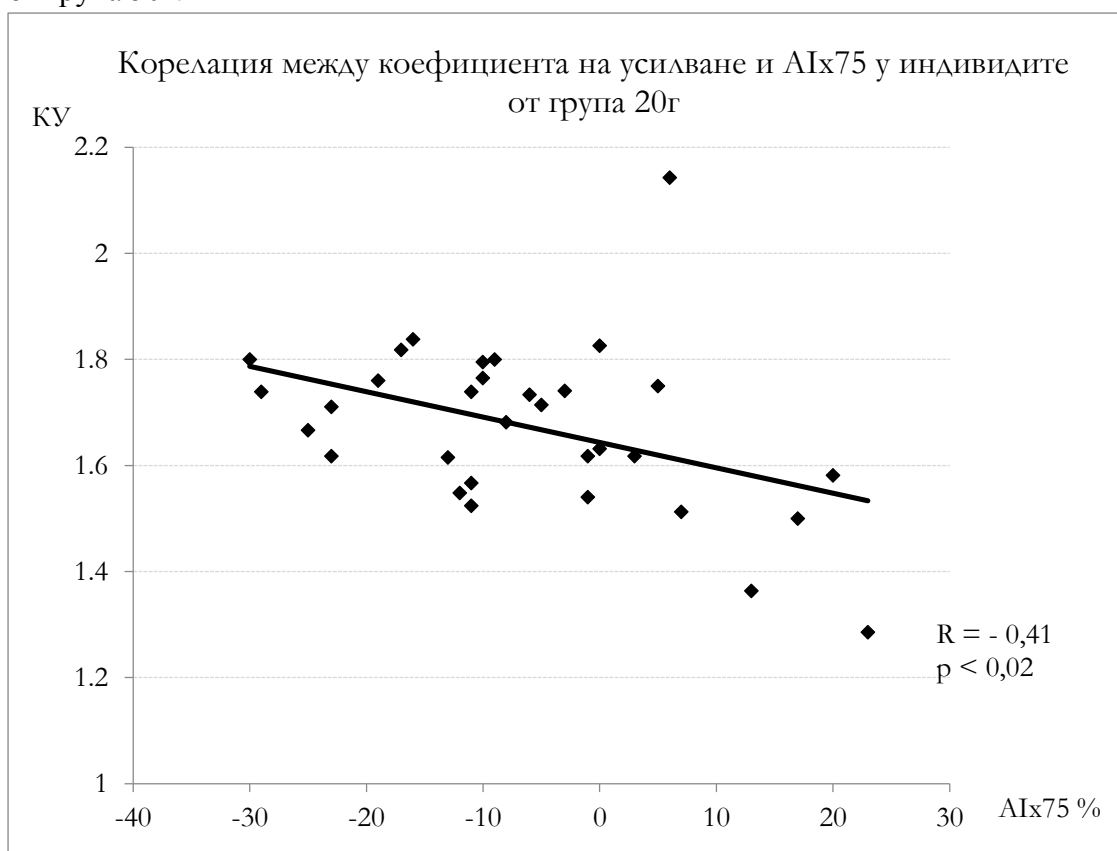
И в четирите изследвани групи, подразделени по пол и възраст, коефициентите на усилване значимо нарастват в отговор на изправянето ($p < 0,01$). Тези коефициенти не се различават между групите от младата възраст – мъже и жени, докато у жените от групата Ж50г те са по-ниски в сравнение с мъжете от същата група и през трите опитни периода ($p < 0,01$).

При анализиране на корелацията между коефициента на усилване и коригирания към сърдечна честота 75 уд./мин индекс на усилване се наблюдават интересни зависимости. В групата 50г между $AIx75$ и коефициента на усилване корелацията е негативна и статистически значима ($R = -0,69$, $p < 0,0001$) (Фиг. 16). У лицата от младата възрастова група 20г зависимостта е също отрицателна, но коефициентът на Pearson е по-нисък ($R = -0,41$, $p < 0,02$) (Фиг. 17). При подразделяне на данните по възраст и пол отново навсякъде връзката е негативна, но с различна степен на зависимост и статистическа значимост. У жените от групата Ж50г R е $-0,61$, а $p < 0,004$, у мъжете от групата М50г R също е $-0,61$, а $p < 0,04$, у жените от групата Ж20г $R = -0,43$, но без статистическа значимост, а у мъжете от младата възрастова група М20г - $R = -0,46$, $p < 0,05$.

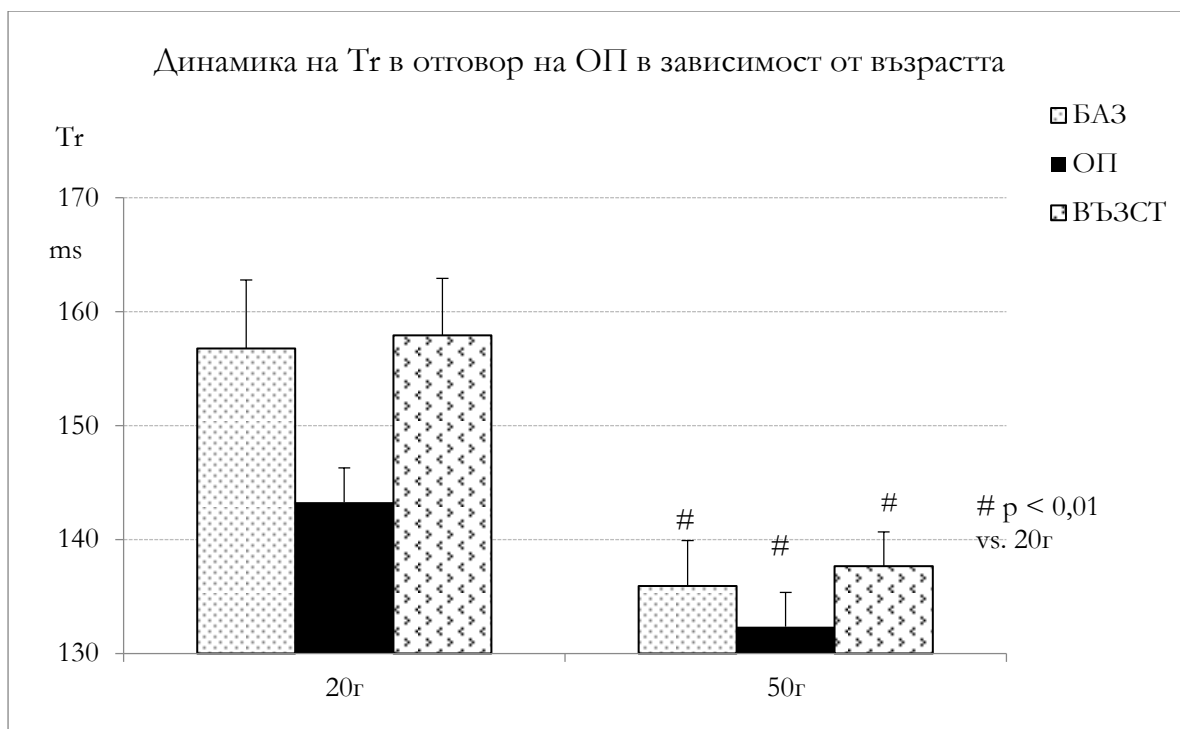
Време за връщане на отразената от периферията вълна T_r . Показателят T_r е значимо по-нисък у индивидите от възрастната група 50г в сравнение с лицата от младата възраст и през трите изследвани периода. T_r се скъсява в отговор на активното изправяне и в двете възрастови групи, но разликата остава статистически незначима (Фиг. 18). При подразделяне на изследваните лица и според пола картината става по-разнообразна. При младите жени T_r се скъсява незначително в отговор на ОП и е сигнификантно по-нисък в сравнение с младите мъже в края на възстановителния период. У младите мъже се наблюдава значимо по-кратко време на връщане на отразената вълна в отговор на ОП в сравнение с възстановителния период ($p < 0,05$). Най-ниски са стойностите за T_r у жените от възрастната група Ж50г – при тях намалението в отговор на ОП е много малко, а за всички експериментални периоди времената са значимо по-кратки в сравнение с групите Ж20г, М20г и М50г (Фиг. 19).



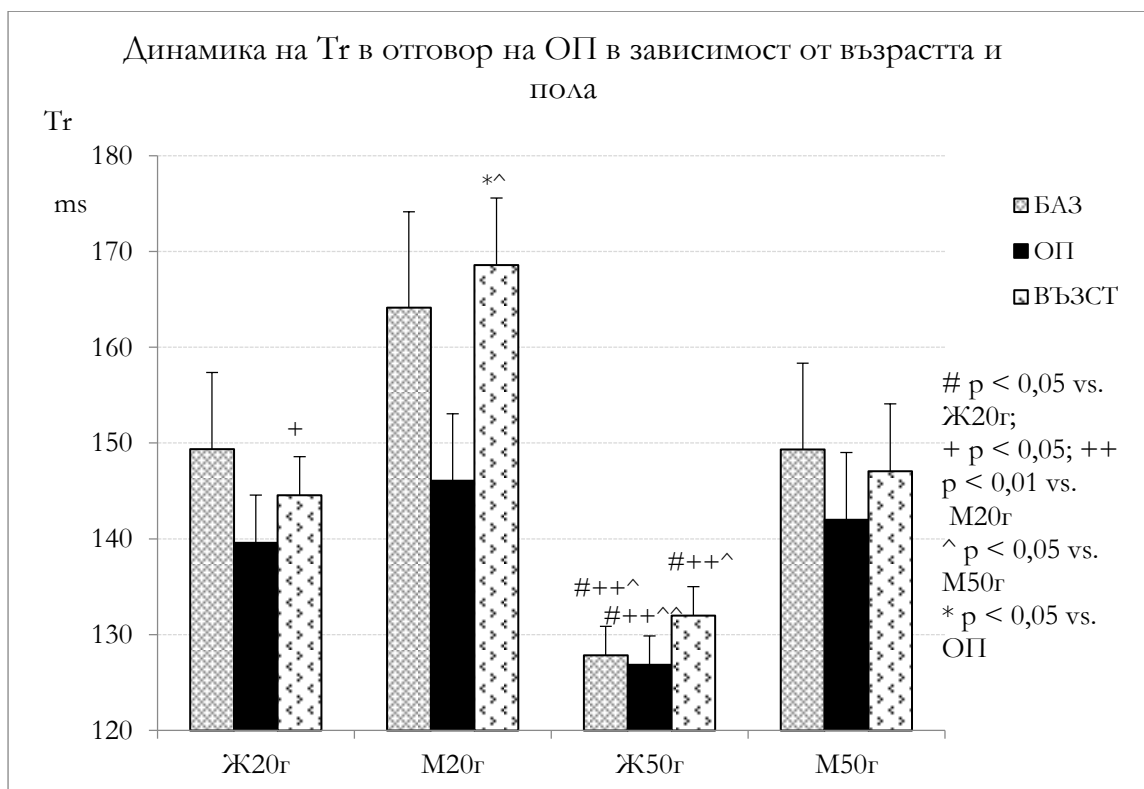
Фиг. 16. Корелация между коефициента на усилване (КУ) и AIx75 у индивидите от група 50г.



Фиг. 17. Корелация между коефициента на усилване (КУ) и AIx75 у индивидите от група 20г.

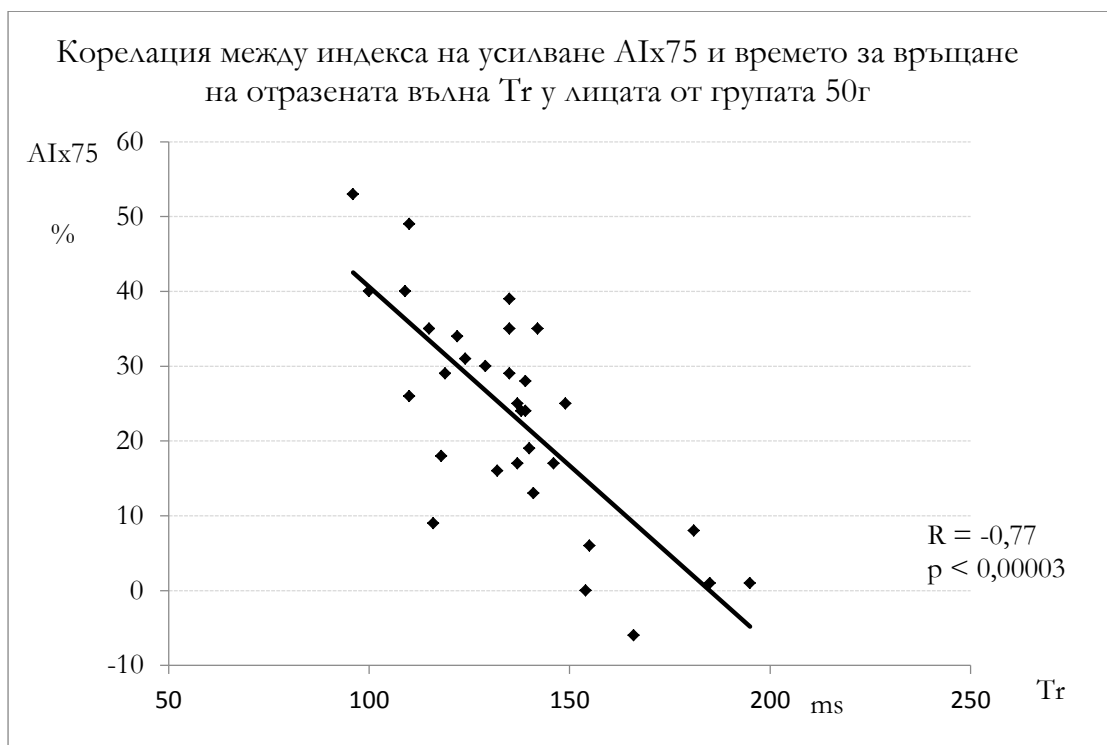


Фиг. 18. Динамика на времето за връщане на отразената от периферията пулсова вълна T_r в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта. БАЗ – изходно, ВЪЗСТ – период на възстановяване.



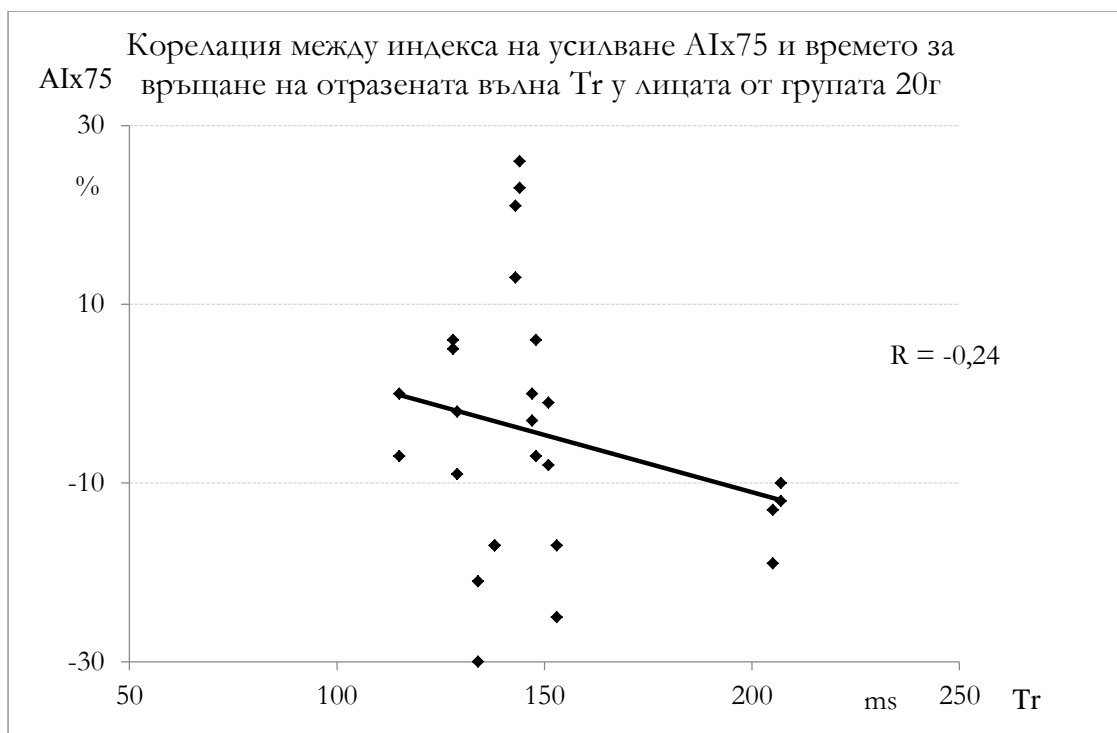
Фиг. 19. Динамика на времето за връщане на отразената от периферията пулсова вълна T_r в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола. БАЗ – изходно, ВЪЗСТ – период на възстановяване.

Корелация между времето за връщане на отразената вълна Tr и индекса на усилване AIx75. При анализ на зависимостта между индекса на усилване AIx75 и Tr във всички изследвани групи се наблюдава негативна корелация. Негативната корелация между индекса на усилване AIx75 и времето за връщане на отразената вълна Tr у лицата от възрастовата група 50г е много висока и статистически значима, R е -0,77, а $p < 0,00003$ (Фиг. 20). У индивидите от младата възрастова група 20г корелацията между тези параметри е много по-ниска и не показва статистическа сигнификантност (Фиг. 21). Разликата между корелационните коефициенти на двете възрастови групи показва висока статистическа значимост – $p < 0,006$.



Фиг. 20. Корелация между индекса на усилване, коригиран за сърдечна честота 75 уд./мин., AIx75 и времето за връщане на отразената вълна Tr у лицата от групата 50г.

При подразделяне на групите не само по възраст, но и по пол съотношенията остават същите. Не се наблюдават различия по пол в корелацията между лицата от една и съща възраст, но се запазва статистически значимата разлика между корелационните коефициенти на групите по възраст – $p < 0,05$.



Фиг. 21. Корелация между индекса на усилване, коригиран за сърдечна честота 75 уд./мин., AI_{x75} и времето за връщане на отразената вълна Tr у лицата от групата 20г.

Вариабилност на сърдечната честота. Резултатите от промените в показателите на ВСЧ са представени на Таблица 4.

Таблица 4. Динамика на ВСЧ по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта.

Показател	50 г			20 г		
	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ
$\ln LF$ ($\ln ms^2$)	$6,4 \pm 0,2^{##}$	$6,6 \pm 0,2^{##}$	$6,8 \pm 0,3^{##}$	$7,6 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,13$
$\ln HF$ ($\ln ms^2$)	$6,4 \pm 0,3^{##}$	$5,9 \pm 0,3^{\#}$	$6,9 \pm 0,3^{##*}$	$7,6 \pm 0,2^*$	$6,7 \pm 0,2$	$8 \pm 0,2^*$
$\ln TF$ ($\ln ms^2$)	$7,2 \pm 0,2^{##}$	$7,1 \pm 0,2^{##}$	$7,6 \pm 0,3^{##*}$	$8,4 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,2$	$8,7 \pm 0,1^*$
LF (nu)	$48,8 \pm 3,3^*$	63 ± 4	$47 \pm 3,3^{**}$	$51,6 \pm 3^{**}$	$70 \pm 3,4$	$47 \pm 3^{**}$
HF (nu)	$51,2 \pm 3,3^*$	37 ± 4	$53 \pm 3,3^{**}$	$48,4 \pm 3^{**}$	$30 \pm 3,4$	$53 \pm 3^{**}$
$\ln LF/HF$	$-0,1 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$	$-0,13 \pm 0,15$	$0,08 \pm 0,1^{**}$	$0,99 \pm 0,2$	$-0,12 \pm 0,13^{**}$

Данните са представени като средна стойност \pm SEM. БАЗ – изходно, ОП – активно изправяне, ВЪЗСТ – Възстановяване. * $p < 0.01$ vs. ОП; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ vs. 20г .

Абсолютните показатели на ВСЧ, изразени под формата на натурален логаритъм, са значимо по-ниски у индивидите от възрастовата група 50 г във всички честотни спектри – нискочестотна, високочестотна и обща ВСЧ (Табл. 4, Фиг. 22). У лицата от групата 20г ортостатичният стимул предизвиква значимо понижение на високочестотния компонент на ВСЧ спрямо изходния и възстановителния период, намаляване на общата вариабилност, което е сигнификантно само спрямо възстановителния период и не променя нискочестотната вариабилност. В групата 50г се наблюдава покачване на общата и високочестотната вариабилност във възстановителния период и липса на промяна в нискочестотната вариабилност.

Таблица 5. Динамика на ВСЧ по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.

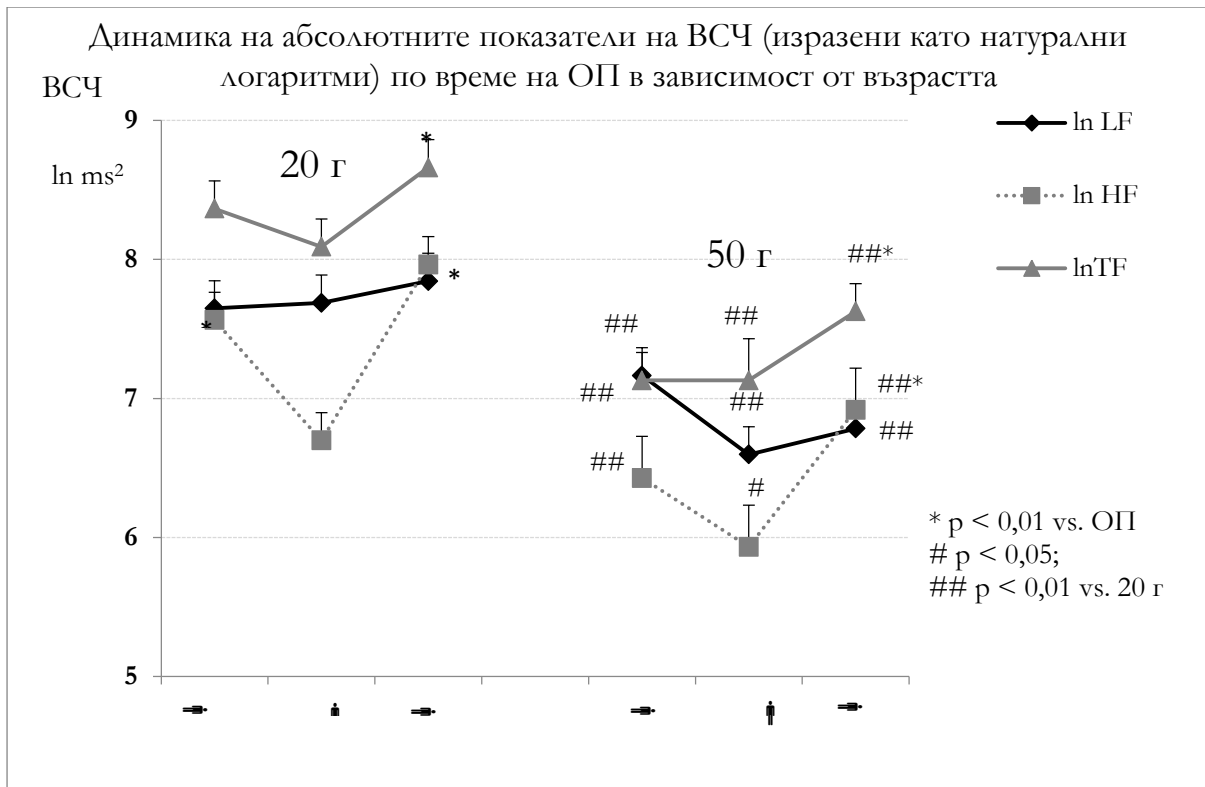
Показател	50 г			20 г		
	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ
ln LF (ln ms ²)	Ж6,2±0,3 ^{###++}	6,2±0,2 ^{###+^^}	6,2±0,3 ^{###+^}	Ж7,7±0,3	7,8±0,2	7,8±0,2
ln LF (ln ms ²)	М6,7±0,4 ^{#+}	7,3±0,3	7,7±0,3 ^{\$}	М7,6±0,2	7,6±0,2	7,9±0,2
ln HF (ln ms ²)	Ж6,2±0,3 ^{###+}	5,5±0,3 ^{##}	6,5±0,4 ^{###+*}	Ж7,8±0,4	7,2±0,3	8,1±0,3 [*]
ln HF (ln ms ²)	М6,8±0,5 [#]	6,7±0,5	7,7±0,5 [*]	М7,4±0,3 ^{**}	6,3±0,4	7,9±0,2 ^{**}
ln TF (ln ms ²)	Ж6,7±0,3 ^{###++}	6,7±0,2 ^{###+^^}	7,1±0,4 ^{###+^}	Ж8,5±0,3	8,3±0,2	8,7±0,3
ln TF (ln ms ²)	М7,5±0,5 [#]	7,9±0,3	8,5±0,4 ^{\$}	М8,2±0,2	7,9±0,2	8,6±0,2 ^{**}
LF (nu)	Ж48,3±4 ^{**}	64,4±4	44,4±4 ^{**}	Ж46,7±5 ^{**}	64±5	44±4 ^{**}
LF (nu)	М49,6±5	60,3±8	50,7±6	М55,3±4 ^{**}	74±4	50±4 ^{**}
HF (nu)	Ж51,7±4 ^{**}	35,6±4	55,6±4 ^{**}	Ж53,3±5 ^{**}	36±5	56±4 ^{**}
HF (nu)	М51,4±5	39,7±8	49,3±6	М44,7±4 ^{**}	26±4	50±4 ^{**}
ln LF/HF	Ж-0,1±0,2 ^{**}	0,7±0,2	-0,2±0,2 ^{**}	Ж-0,14±0,2 ^{**}	0,66±0,2	-0,28±0,2 ^{**}
ln LF/HF	М-0,03±0,2	0,61±0,4	0,05±0,3	М0,38±0,2 ^{**}	1,29±0,3	0,21±0,2 ^{**}

Данните са представени като средна стойност ± SEM. БАЗ – изходно, ОП – активно изправяне, ВЪЗСТ – Възстановяване, # p < 0,05, ## p < 0,01 vs, Ж20г; + p < 0,05; ++ p < 0,01 vs, М20г; ^p < 0,05; ^^p < 0,01 vs, М50г; * p < 0,05; ** p < 0,01 vs, ОП; \$ p < 0,05 vs. БАЗ

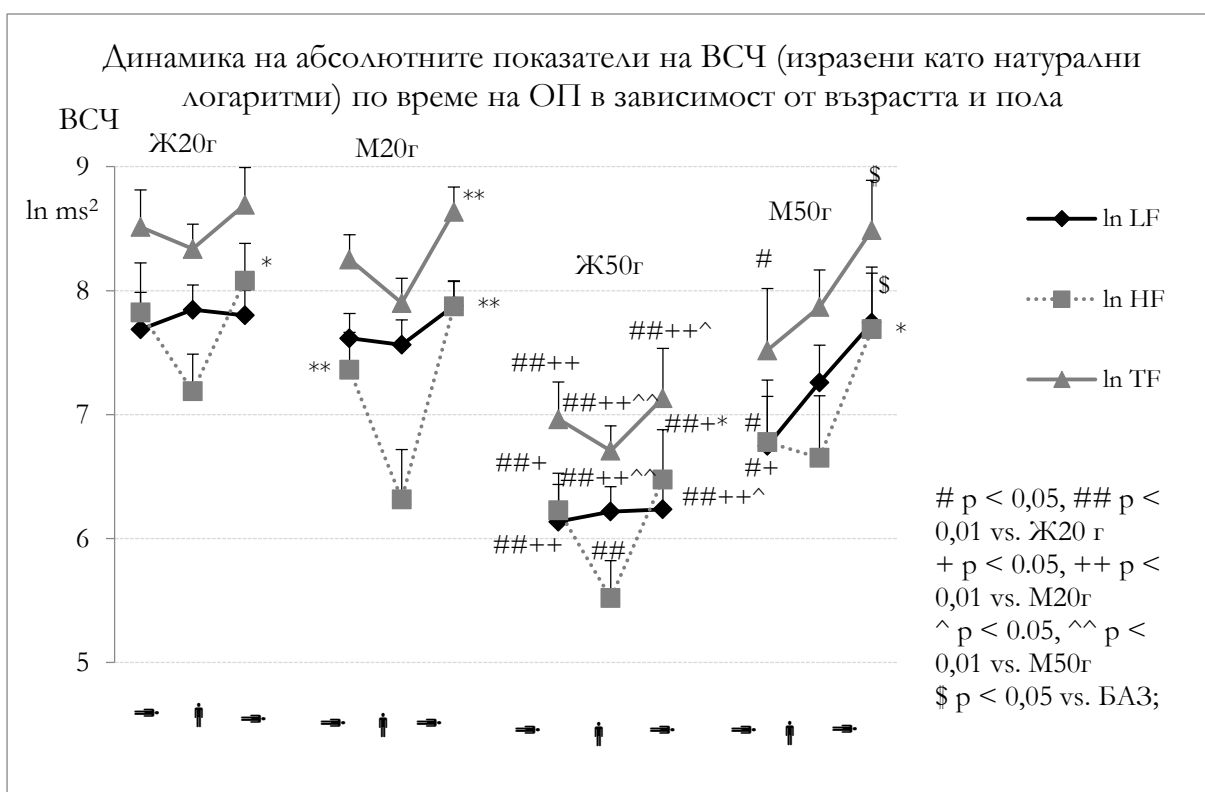
Данните за ВСЧ в зависимост от възрастта и пола са представени в Таблица 5 и Фиг. 23. Изходно лицата от групата Ж50г имат значимо по-ниска ВСЧ във всички спектри спрямо Ж20г и М20г, докато между мъжете и жените и в двете възрастови групи няма сигнификантна разлика. Мъжете от групата 50г имат значимо по-ниска високочестотна и обща ВСЧ в сравнение с групата Ж20г, а нискочестотната им ВСЧ е по-ниска в сравнение с лицата от М20г. В отговор на ортостатичния стимул жените от групата 50г показват значимо по-ниска ВСЧ във всички спектрални области в сравнение с Ж20г. По време на ОП нискочестотната и общата вариабилност са значимо по-ниски у жените от Ж50г в сравнение с М50г, а общата ВСЧ – в сравнение с М20г. Във възстановителния период всички абсолютни показатели на ВСЧ са сигнификантно по-ниски у лицата от група Ж50г в сравнение с индивидите от младата възраст (жени и мъже). Високочестотната и общата ВСЧ у жените от групата 50г са по-ниски и спрямо съответните показатели в групата М50г. Жените от младата група реагират на ОП с умерено понижение на високочестотната и общата ВСЧ, но само промяната във високочестотната ВСЧ показва статистическа значимост във възстановителния период спрямо периода на активното изправяне. При мъжете от групата 20г спадането на високочестотната ВСЧ е сигнификантно както спрямо изходния, така и в сравнение с възстановителния период, а общата ВСЧ е значимо по-висока само във възстановителния период. Лицата от групата Ж50г реагират със сигнификантно понижение на високочестотната ВСЧ само спрямо възстановителния период. Мъжете от групата 50г реагират със значимо покачване на нискочестотната ВСЧ по време на ОП и още по-голямото ѝ повишение във възстановителния период. През този период у тях се покачва значимо и високочестотната ВСЧ.

Ортостатичният стимул причинява значимо намаляване на нормализирания показател на високочестотната вариабилност HF (nu) и съответно повишаване на нормализирания нискочестотен показател LF (nu) ($p < 0,05$ за групата 50г и $p < 0,01$ за групата 20г). В групата М50г промяната на нормализираните показатели на ВСЧ в отговор на активно изправяне не е достоверна статистически, докато в останалите три групи се наблюдава статистически сигнификантна промяна в LF (nu) и HF (nu).

В отговор на ортостатичната стимулация отношението $\ln LF/HF$ значимо се повишава и в двете групи 50г и 20г. Активното изправяне предизвиква статистически достоверно покачване на $\ln LF/HF$ в трите групи М20г Ж20г и Ж50г, докато у М50г промяната е по-малка и статистически незначима.



Фиг. 22. Динамика на абсолютните показатели на ВСЧ (изразени като натурални логаритми) по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта.



Фиг. 23. Динамика на абсолютните показатели на ВСЧ (изразени като натурални логаритми) по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.

Биохимични показатели. Данните за изследваните биохимични показатели за двете групи според възрастта са представени на Таблица 6. Концентрацията на глюкозата в кръвта, на общия холестерол (Т-С), на LDL-С, VLDL-С и на TG са значимо по-високи у лицата от групата 50г в сравнение със стойностите в младата група. Данните за изследваните биохимични показатели за групите, класифицирани според възрастта и пола, са представени на Таблица 7.

Таблица 6. Концентрация на глюкозата и липиден профил у индивиди от двете възрастови групи. # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ vs. 20г.

Показател/Групи	50г n=18	20г n=12
Кръвна глюкоза (mmol/l)	5,6±0,1 ^{##}	4,8±0,1
Общ холестерол (mmol/l)	5,9±0,3 ^{##}	3,8±0,2
HDL-холестерол (mmol/l)	1,6±0,1	1,5±0,1
LDL-холестерол (mmol/l)	3,3±0,3 ^{##}	2±0,2
VLDL-холестерол (mmol/l)	1,0±0,3 [#]	0,4±0,05
Триглицериди	2,8±1 [#]	0,8±0,1

Таблица 7. Концентрация на глюкозата и липиден профил у индивиди в зависимост от възрастта и пола. # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ vs. Ж20г; + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$ vs. М20г.

Показател/Групи	Ж50г n=11	М50г n=7	Ж20г n=6	М20г n=6
Кръвна глюкоза (mmol/l)	5,5±0,05 [#]	5,7±0,1 ^{###}	4,8±0,1	4,8±0,1
Общ холестерол (mmol/l)	6,2±0,1 ^{###++}	5,4±0,2 ^{###+}	3,8±0,2	3,9±0,3
HDL-холестерол (mmol/l)	1,8±0,05	1,3±0,06	1,6±0,2	1,4±0,1
LDL-холестерол (mmol/l)	3,6±0,1 ^{###+}	2,7±0,1	1,9±0,3	2,1±0,3
VLDL-холестерол (mmol/l)	0,8±0,1 [#]	1,4±0,2 [#]	0,3±0,04	0,4±0,1
Триглицериди	1,8±0,2	4,3±1 [#]	0,7±0,1	0,9±0,2
LDL-С/HDL-С	2,4±0,1	2,1±0,1	1,3±0,4	1,6±0,4

Концентрацията на глюкозата е сигнификантно по-висока у жените и мъжете от групата 50г спрямо лицата от групата Ж20г, докато нивото на глюкозата у младите мъже от групата 20г е по-ниско само спрямо мъжете от възрастната група М50г. Общият холестерол е значимо по-висок в двете групи възрастни индивиди в сравнение

със стойностите в двете групи от младата възраст. Възрастта и полът не оказват статистически достоверно влияние върху стойностите на HDL-холестерола. LDL-холестеролът е значимо по-висок у възрастните жени в сравнение с двете групи от младата възраст. Триглицеридите са сигнификантно по-високи у мъжете от групата М50г само в сравнение с лицата от групата Ж20г .

Корелация между параметрите на артериалната ригидност и метаболитния профил. Регресионният анализ показва по-висок коефициент на Pearson – $R = 0,55$ за положителната корелация между индекса на усилване АІх75 и кръвно-захарното ниво (но без статистическа достоверност) единствено за групата М50г.

При анализ на зависимостта между основния показател на артериалната ригидност и липидния профил се наблюдава висока степен на положителна корелация между индекса на усилване АІх75 в условия на покой и концентрацията на LDL-С в плазмата ($R=0,51$, $p < 0,03$) у лицата от възрастовата група 50г. При разделяне на групите и по пол се установява висока корелация между АІх75 и LDL-С само у лицата от групата Ж50г ($R = 0,50$, но без статистическа значимост). В останалите групи (Ж20г, М20г и М50г) липсва изразена корелация между индексите на усилване и LDL-С.

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите изследвания бяха насочени към оценка на артериалната функция и разкриване на различията в хемодинамичния отговор на активната промяна в положението на тялото (ортостатична проба) в зависимост от възрастта и пола. За осъществяване на тази цел ние използвахме модерния неинвазивен метод апланационна тонометрия, с помощта на който изследвахме артериалната функция в условия на покой и в отговор на ортостатична стимулация.

Изследваните лица от двете възрастови групи за оценка на промените в морфо-функционалните характеристики на артериалната стена и в хемодинамиката си съответстваха напълно по брой – 32 млади лица на възраст $21 \pm 0,7$ години (група 20г) и 33 лица на възраст 53 ± 2 години (група 50г). Допълнително бяха формирани и подгрупи според пола за съответните възрастови категории, което даде възможност да се анализира и неговото влияние върху развитието на артериалната ригидност и хемодинамиката.

При сравняване на физическите характеристики на изследваните лица прави впечатление статистически значимата разлика в индекса на телесната маса (ИТМ) на изследваните лица от двете възрастови групи, като най-отчетливи са различията между ИТМ във възрастните групи Ж50г и М50г от една страна и групата на младите жени. Тези разлики могат да се обяснят с настъпващите промени в ендокриниума на възрастния организъм, особено проявени у жената след настъпване на менопаузата и свързани с нарастване на сърдечно-съдовия риск (Cuadros et al., 2011).

Използвахме **ортостатичната проба** като функционален тест, тъй като понякога ранни и неуловими в условия на покой промени, се проявяват в отговор на подходяща провокация. Едно от предимствата на пробата с активно изправяне е естеството ѝ на чисто физиологичен стимул, който включва естествените компенсаторни механизми. По тази причина и като продължение на традициите в нашата лаборатория като стимул за вегетативната еферентна активност беше прилаган този тест.

За изясняване на централните хемодинамични промени в отговор на активното изправяне ние я комбинирахме с апланационна тонометрия, а за отчитане на съпътстващите промени във вегетативната регулация на сърдечно-съдовата система – с анализ на вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ).

Промени в сърдечната честота. Както е известно от литературата промяната в сърдечната честота настъпва изключително бързо – още в първите секунди (3 s) след изправянето и се отдава на намаляване на парасимпатиковите еферентни влияния върху синусовия възел (Wieling et al., 2007). Толкова бързият ефект върху сърдечната честота дава основание на някои автори да предполагат дори участието на механизъм, подобен на централната команда, който се опосредства от коровите двигателни центрове върху сърдечно-съдовия център, както и от обратната информация от проприорецепторите в съкращаващите се мускули (Wieling et al., 2015). Веднага след това се включва и артериалният барорефлекс, който действа в същата посока върху сърдечната честота и е от значение за поддържане на рефлексната тахикардия и за компенсацията на минутния обем. Максималната сърдечна честота обикновено се достига за около 10s в резултат на вагусовото „отдръпване“ и симпатиковата активация (McCrogy et al., 2016).

При нашата експериментална постановка индивидите от двете възрастови групи нямаха значими различия в изходната сърдечна честота, но отговориха на ортостатичния стимул със значителна разлика в повишението ѝ. Промяната беше много по-изразена у индивидите от групата 20г. Тази разлика може да се интерпретира като резултат от настъпили с възрастта промени във втреклетъчните сигнални механизми на пейсмейкърните клетки (Yaniv et al., 2016) или на чувствителността на адренергичните мембранни рецептори в кардиомиоцитите (Brodde & Leineweber, 2004). Ние считаме за по-вероятна друга възможност, която се подкрепя и от промените в останалите изследвани параметри. Съществуват доказателства за влиянието на стареенето върху ефективността на артериалния барорефлекс. Monahan (2007) обяснява редуцираните рефлексни промени в продължителността на сърдечния цикъл в отговор на спадане на артериалното налягане с променените морфо-функционални характеристики на артериалната стена, развитието на артериална ригидност, както и с нарастващия с възрастта оксидативен стрес и намалената холинергична реактивност на миокарда.

При допълнителния анализ на подгрупите по възраст и по пол се установява, че най-малко е повишението на сърдечната честота в резултат на ортостатичния стимул у жените от групата Ж50г. Този факт дава основание да се обсъжда и значението на променения ендокриниум у женския организъм в периода около и след менопаузата като допълнителен механизъм за намалената барорефлексна чувствителност. Съществуват данни за подобряване на стойностите на скоростта на пулсовата вълна и артериалния комплайънс у жени в менопауза след хормонозаместваща терапия, които косвено потвърждават това предположение (Rajkumar et al., 1997, Kawecka-Jaszcz et al., 2002).

Промени в периферното артериално налягане. Значителни различия между изследваните групи се наблюдават и по отношение на стойностите на артериалното налягане. За извеждане на нашите заключения от особено значение са намерените специфични разлики в стойностите на периферното (радиално) и централното (аортно) налягане между групите, систематизирани по възраст и по пол. Още по-голямо значение отдаваме на различния отговор, наблюдаван при промяна в положението на тялото и последващите преразпределителни промени в кръвта по време на ортостатичната проба.

Периферното систолно налягане е значимо по-високо у лицата от групата 50г в сравнение с младите индивиди. Тази разлика у нашите изследвани лица напълно съответства на литературните данни и може да се интерпретира като резултат от типичните възрастови промени в стената на централните артерии, които се отразяват и върху периферното налягане (Wang & Wang, 2004; Pelazza et al., 2012).

Тези възрастови промени са от съществено значение за оценката на сърдечно-съдовия риск, тъй като категорично е установено, че за възрастовата група между 40 и 70 години рискът от развитие на сърдечно-съдови заболявания се удвоява за всяко покачване на систолното налягане с 20 mm Hg или на диастолното с 10 mm Hg (Lewington et al., 2002).

При допълнителен анализ на данните и според пола се установява, че само у младите жени периферното систолно налягане е оптимално под 120 mm Hg, у лицата от групите M20г и Ж50г е в рамките на нормалния диапазон – под 130 mm Hg, докато у възрастните мъже е високо нормално според Препоръките на Европейското кардиологично дружество от 2013 г. (Mancia et al., 2013).

Изходното периферно систолно налягане е значимо по-високо у мъжете от групата 20г, както и у индивидите от групите Ж50г и M50г в сравнение с групата Ж20г. Тези разлики могат да бъдат обяснени с ефектите на половите хормони върху нервно-хуморалната регулация на артериалното налягане. Счита се, че естрогените имат благоприятно въздействие върху механизмите на пресорната натриуреза и стимулират натриевата екскреция. Овариалните хормони имат протективен ефект и върху ендотелната функция, като увеличават производството на азотен оксид и ендотел-зависимата вазодилатация. С отпадане на яйчниковата функция в периода около и след менопаузата отпада и протективният ефект върху съдовата функция, което е една от причините за покачване на налягането у възрастните жени. Обратно, тестостеронът предизвиква изместване надясно на кривата на пресорната натриуреза, както и причинява покачване на съдовото съпротивление и артериалното налягане (Oparril & Miller, 2005). Този ефект би могъл да обясни и по-високото артериално налягане у мъжете от младата възрастова група в сравнение с индивидите от женски пол на същата възраст.

Наблюдавана беше и възрастово и полово зависима разлика в хемодинамичния отговор на промяната в положението на тялото.

Добре известно е, че в отговор на намаляване на венозния приток артериалното налягане преходно спада. В отговор на дезактивацията на артериалните (предимно каротидни) барорецептори се наблюдава повишаване на симпатиковата еферентна активност към ефекторите сърце и съдова гладка мускулатура. Съдовите ефекти са по-бавни в сравнение с ефектите върху сърдечната честота – проявяват се след около 10-15 s. Обичайно след около 30-60 s началната хипотония е компенсирана и налягането се възстановява (Cooper & Hainsworth, 2001; Stewart, 2012).

Лицата от групата 50г реагират със значимо спадане на систолното радиално налягане по време на активното изправяне, което остава по-ниско в сравнение с изходното и в края на възстановителния период. Все пак следва да се отбележи, че намалението на периферното систолно налягане не отговаря на стойностите, приети за ортостатична хипотония според документа за консенсус на работната група от 2011 г. (Freeman et al., 2011). Ние считаме, че значителното спадане на налягането у възрастните лица се дължи на несъвършенство в регулаторния отговор у тях, както се вижда и от описаното вече по-малко покачване на сърдечната честота. В по-големи детайли доказателствата за по-малката ефективност на компенсаторните реакции по време на активното изправяне ще бъдат представени при обсъждане на промените в централното артериално налягане.

При анализиране на промените в периферното систолно налягане в групите, формирани по пол и възраст, се установява, че систолното налягане е значимо по-високо у младите мъже в сравнение с лицата от групата Ж20г и за трите опитни периода, което е в потвърждение на цитираните по-горе данни за протективния ефект на женските полови хормони върху съдовата функция. Сistolното налягане у мъжете от групата 50г, което изходно е най-високо, спада значимо в края на периода на активното изправяне и остава достоверно по-ниско в сравнение с изходното след връщане в легнало положение.

Изходно периферното диастолно налягане е значимо по-високо у лицата от групата 50г в сравнение с младите лица. Тази разлика можем да си обясним със съществуващата корелация между стойностите на систолното и диастолното налягане, доказана и с помощта на 24-часово мониториране (Gavish et al., 2008). По-високото периферно систолно налягане у лицата от възрастната група определя и по-високите диастолни стойности у тях.

В края на ортостатичния период се наблюдава значимо повишаване на периферното диастолно налягане в младата група, докато повишението на диастолното налягане у възрастните е малко и статистически незначимо. Тези различия отново говорят за по-мощно активиране на компенсаторните симпатикови механизми у младите индивиди и за по-незначителен симпатиков еферентен отговор у по-възрастните. При анализ на промените в групите, разпределени по пол и възраст, се открива интересна закономерност. Най-изразено покачване на диастолното налягане в отговор на изправянето се наблюдава у младите мъже, докато у младите жени увеличението е незначително. У възрастните индивиди диастолното налягане в радиалната артерия е по-високо, но се запазва полово-зависимият отговор – у мъжете покачването е по-голямо след активното изправяне (макар и статистически незначимо), докато у възрастните жени на практика диастолното налягане не се променя.

Периферното пулсово налягане е по-високо у възрастните лица в сравнение с групата 20г, но липсва статистическа значимост. Ние интерпретираме тази разлика заедно с по-високите стойности на систолното налягане като доказателство за развиващата се артериална ригидност и намаляването на артериалния комплайънс с възрастта. Ортостатичният стимул сигнификантно намалява радиалното пулсово налягане и в двете групи от изследвани лица, което вероятно е израз на намалението на венозния приток към сърцето и съобразно със зависимостта на Frank и Starling – на ударния обем.

При анализ на данните за периферното пулсово налягане според възрастта и пола се откриват специфични за отделните групи особености. Пулсовото налягане у жените не показва статистически различия, въпреки че е по-високо в групата Ж50г. Изходно и в края на възстановителния период радиалното пулсово налягане е значимо по-високо у мъжете – М20г и М50г – в сравнение с младите жени. Ортостатичният стимул предизвиква значимо понижаване на периферното пулсово налягане в края на периода на активното изправяне у всички изследвани лица с изключение на младите жени, което ни дава основание да приемем, че само у тях вероятно се стига до възстановяване на равновесието в системата.

Промени в централното (аортно) артериално налягане. Благодарение на възможностите на апланационната тонометрия ние получихме достоверна информация за промените в аортното налягане по време на ортостатичната проба. Доказателни за

възрастовите морфо-функционални модификации в стената на амортизиращите артериални съдове са данните за систолното и пулсовото налягане в аортата.

Систолното аортно налягане е значимо по-високо у индивидите от групата 50г в сравнение с младите лица в края и на трите експериментални периода. За разлика от периферното пулсово налягане амплитудата на налягането в аортата е достоверно по-висока у възрастните индивиди в сравнение с младите в края и на трите периода. Този факт потвърждава предположението за настъпилата с възрастта ригидност на стената на амортизиращите съдове, което редуцира тяхната разтегливост. При тази промяна изтласкването на ударния обем води до по-значително повишаване на максималното налягане по време на систола. Към това ускоряването на скоростта на разпространение на пулсовата вълна, един от основните белези на променената структура на артериалната стена, причинява по-ранно връщане на отразената вълна и дори наслагването ѝ върху първия систолен пик, с което още повече увеличава систолната стойност (т.нар. тип А на кривата на аортната сфигмограма). (Murgo et al., 1980; Wilkinson et al., 2002; O'Rourke & Hashimoto, 2007; London & Pannier, 2010; Westerhof & Westerhof, 2012) Особено показателна за променен аортен комплайънс е голямата амплитуда на налягането изходно (повече от 40 mm Hg според критериите на клиниката Mayo) (Weiss et al., 2009; Stepan et al., 2012).

Прави впечатление и достоверното спадане на аортното систолно налягане в края на периода на активното изправяне спрямо изходните стойности, като то остава значимо по-ниско и в края на възстановителния период у по-възрастните изследвани лица. За разлика от тях у индивидите от групата 20г систолното аортно налягане на практика не се променя. Еднопосочни промени се наблюдават и в аортното пулсово налягане. По-изразеното спадане на систолното и пулсовото налягане в аортата у възрастните в сравнение с младите индивиди ние интерпретираме като резултат от по-несвършения компенсационен механизъм у тях. Този факт, разгледан заедно с по-слабо изразения ефект върху сърдечната честота, е в подкрепа на тезата за по-малко ефективния каротиден артериален барорефлекс поради настъпилите промени в стената на големите еластични артерии. Намалената възможност за разтягане или отпускане на ригидната артериална стена вероятно води до намалена способност за активиране/деактивиране на механосензитивните калциеви канали в каротидните и аортните барорецептори (Mattace-Raso et al., 2007; Pierce et al., 2016).

Тезата за намалените компенсаторни възможности у възрастните индивиди се подкрепя и от резултатите за аортното диастолно налягане. Аортното диастолно налягане е по-високо у възрастните индивиди изходно и във възстановителния период, което както и при периферното ние интерпретираме като линейно зависимо от стойността на систолното. Идеята за несъвършения артериален барорефлекс у възрастните се потвърждава и от разликата в отговора на диастолното налягане в края на периода на активното изправяне. У младите индивиди то е значимо по-високо в сравнение с изходния и възстановителния период, докато у възрастните повишението е несъществено. Ние отдаваме и този резултат на неефективната дезактивация на барорецепторите, която не е достатъчна да предизвика адекватна еферентна симпатикова стимулация към съдовата гладка мускулатура. Групите на Mano и Fu (Matsukawa et al., 1998; Okada et al., 2012) представят данни, съпоставящи промените в диастолното налягане с директна микроневрографска регистрация на симпатиковата еферентна активност към мускулните гладкомускулни клетки у възрастни индивиди, които подкрепят нашите изводи.

При анализ на данните за централните артериални налягания според пола и възрастта се разкриват още някои интересни закономерности. Аортните систолни и пулсови налягания у възрастните жени и мъже са значимо по-високи в сравнение с индивидите от младите възрастови групи. Освен това централното аортно систолно и пулсово налягания у тях изразено и статистически достоверно спадат в отговор на активното изправяне. Най-значимо повишаване на диастолното налягане в края на периода на активното изправяне, т.е. най-ефективен симпатиков артериален барорефлекс, се наблюдава у младите мъже. При тях диастолното налягане е сигнификантно по-високо в отговор на ортостатичната стимулация в сравнение с периодите на покой. У младите жени от групата Ж20г покачването на аортното диастолно налягане е незначително, което подсказва, че при тях компенсацията в отговор на ортостатичната стимулация основно се осъществява по пътя на повишаване на сърдечната честота, т.е. благодарение на намаляване на парасимпатиковата стимулация (парасимпатиково „отдръпване“). Това предположение съвпада и с наблюдавания отговор – най-висока сърдечна честота по време на активното изправяне е регистрирана у младите жени. При възрастните жени и мъже също се регистрира по-малко покачване на диастолното налягане, което е достоверно по-високо само в сравнение с края на възстановителния период. Все пак възрастните мъже реагират с по-

голяма промяна в диастолното налягане в сравнение с възрастните жени, което се подкрепя от данните за по-неефективен симпатиков артериален барорефлекс у възрастните жени (Okada et al., 2012).

Промени във вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ). Паралелно с изследване на артериалната функция ние регистрирахме продължителен електрокардиографски запис (ЕКГ), който ни даде възможност да анализираме и някои от честотните параметри на ВСЧ. Тези показатели позволиха да бъде оценявана и вегетативната сърдечно-съдова функция, което ни подпомогна в анализа на резултатите за хемодинамичния отговор на ортостатичната стимулация.

Използването на натуралните логаритми на абсолютните показатели на ВСЧ и на отношението ниски/високи честоти LF/HF позволява да се получи нормализирано разпределение на данните и да се намали тяхното изместване в една посока (Tsuji et al., 1994; Nunan et al., 2010). Значимо по-ниските показатели на общата вариабилност (TF) у възрастните индивиди по време на трите експериментални периода е в съгласие с множество изследвания, показващи постепенното намаляване на ВСЧ с възрастта, което корелира и с нарастването на сърдечно-съдовия риск (Agelink et al., 2001; Zulficar et al., 2010; Nicolini et al., 2012). Приема се, че много ниските стойности на спектралните показатели на ВСЧ говорят за намалена вегетативна модулация върху сърдечния ритъм, за редуциране на парасимпатиковите влияния и за нарастване на риска от внезапна сърдечна смърт, особено след прекаран инфаркт на миокарда (Kleiger et al., 1987; Huikuri et al., 2012).

Значимото намаляване на високочестотния показател на ВСЧ HF в отговор на изправянето у младите индивиди съответства на наблюдаваното изразено покачване на сърдечната честота в тази група. У възрастните индивиди има слабо проявено спадане на HF спрямо изходната стойност, намалението на HF е малко по абсолютна стойност и недостоверно статистически. Този резултат съответства на по-малкото ускоряване на сърдечната честота в отговор на ортостатичния стимул и на по-слабо ефективния парасимпатиков компонент на барорефлекса. Във възстановителния период и двете групи изследвани лица реагират със статистически достоверно увеличаване на високочестотния компонент на ВСЧ.

Нискочестотният компонент на ВСЧ LF не показва статистически значими промени в отговор на активното изправяне и в двете групи изследвани лица. Все пак у

младите се наблюдава тенденция за повишаване на LF, която присъства и във възстановителния период, докато у възрастните индивиди нискочестотната вариабилност дори леко намалява. Ние интерпретираме тази промяна като потвърждение на липсата на ефективен симпатиков барорефлекс поради вече обсъжданите данни за ефекта на артериалната ригидност върху чувствителността на барорецепторите. Този резултат е в съгласие и с различния отговор на диастолното налягане при активно изправяне у младите и възрастните индивиди.

Подобни заключения могат да се направят и на база на нормализираните показатели на ВСЧ. У възрастните индивиди по време на активното изправяне покачването на нискочестотния нормализиран показател LF (nu) е по-малко, а намалението на високочестотния HF (nu) – по-слабо проявено в сравнение с индивидите от групата 20г. Еднопосочни са и промените в натуралния логаритъм на отношението LF/HF – в отговор на ортостатичния стимул този показател се повишава достоверно само у младите индивиди.

При допълнителния анализ на ВСЧ според пола и възрастта се установяват някои специфични различия между подгрупите. У индивидите от групата на младите мъже се наблюдава най-значителното намаляване на високочестотния показател HF, докато у жените от групата Ж20г – намалението му е по-слабо изразено и е статистически значимо само спрямо възстановителния период. Не се наблюдават големи различия между основните показатели на ВСЧ в двете групи – Ж20г и М20г, което е в допълнителна подкрепа на сходните промени в сърдечната честота в двете подгрупи.

Най-ниски по абсолютна стойност са показателите на ВСЧ у жените от групата Ж50г. За изходния период и трите параметъра са значимо по-ниски в сравнение с индивидите от младата възраст (жени и мъже), а за периода на възстановяването – и в сравнение с възрастните мъже. Този резултат е доказателство за значението не само на възрастта, но и на пола за промените във вегетативната регулация на сърдечно-съдовата функция. Бихме могли да предположим, че различията в анализиранияте показатели се дължат както на обсъжданите вече изменения в артериалната структура и ефективността на барорефлекса, така и на причини, свързани със специфични за пола вегетативни влияния. Това наше предположение се подкрепя от изследванията на Shoemaker и сътр. (2001), които намират микроневрографски по-ниска симпатикова еферентна активност към гладката мускулатура на мускулните кръвоносни съдове у

жени в сравнение с индивиди от мъжки пол. Интересен е фактът, че динамиката и на трите абсолютни показателя на ВСЧ у жените е много сходна, разликата е само в по-високите им стойности у младите жени.

Във всички подгрупи с изключение на възрастните мъже активното изправяне предизвиква статистически достоверно повишаване на нормализирания нискочестотен показател LF (nu), респективно – понижаване на нормализирания високочестотен показател HF (nu).

У младите мъже се наблюдава най-значителното покачване на нормализирания нискочестотен показател LF (nu) – от 55,3% на 74%, което пък може да обясни и статистически достоверното повишение на диастолното налягане в тази подгрупа. У индивидите от подгрупата М20г се наблюдава и най-изразеното покачване на отношението LF/HF – от 0,38 до 1,29, което подкрепя по-горните данни.

Промените в нормализираните показатели и в отношението LF/HF у жените от двете подгрупи е сходно подобно на вариациите на абсолютните параметри на ВСЧ, което обяснява и подобната динамика на сърдечната честота и на диастолното налягане у тях макар и на различни нива.

Ефектът на ортостатичния стимул е най-слабо проявен у индивидите от групата М50г. У тях промените в нормализираните показатели и отношението LF/HF са най-малки по абсолютна стойност, а и не показват статистическа значимост. Динамиката на вегетативните показатели на ВСЧ в тази група е допълнително обяснение за несъвършенството на компенсаторните механизми и за наблюдаваното най-значително спадане на аортното систолно и пулсово налягане.

Промени в индексите на усилване. Заедно със скоростта на разпространение на пулсовата вълна индексите на усилване се приемат за най-информативните маркери за състоянието на артериалната стена. Индексите на усилване – както $AIx\%$, така и стандартизираният към сърдечна честота 75 уд./мин $AIx75\%$ бяха значимо по-високи у индивидите от групата 50г в сравнение с младите лица. Тези резултати са в съгласие с множество данни от литературата (Laurent et al., 2006; Mattace-Raso et al., 2007; Van Bortel et al., 2012), както и с посочените вече хемодинамични различия между двете опитни групи. Поради настъпилите промени в артериалната стена на големите амортизиращи съдове и повишената скорост на разпространение на отразената пулсова вълна се наблюдава ранно връщане на отразената вълна от периферията, значително

нарастване на налягането на усилване и съответно на индексите на усилване. У младите лица с непроменена артериална стена и нормален артериален комплайънс отразената пулсова вълна се връща в началото на диастола и налягането на усилване има „отрицателна“ стойност, а аортната сфигмограма е от тип С (Murgo et al., 1980; Wilkinson et al., 2001; McEniery et al., 2014).

В отговор на ортостатичния стимул ние наблюдавахме сходни промени в двете възрастови групи, единствената разлика беше в абсолютните стойности на обсъжданите показатели. Индексът на усилване AI% статистически достоверно намалява, докато коригираният индекс AI75% не се променя. Нашата интерпретация на тези резултати е, че промяната в AI% е резултат от рефлексната тахикардия, която причинява относително закъснение на момента на връщане на отразената пулсова вълна спрямо скъсената систола и измества наслагването на втория систолен пик по време на диастола. Нашите резултати са в съгласие с публикувани данни за съществуване на негативна корелация между сърдечната честота и индекса на усилване, получени както неинвазивно, така и при инвазивни изследвания (Wilkinson et al., 2000, Wilkinson et al., 2002).

Ние считаме, че липсата на промени в коригирания AIx75% е още едно потвърждение на по-горното заключение, тъй като при стандартизиране на анализирания показател към сърдечна честота от 75 удара/минута не се наблюдава промяна в отговор на ортостатичната стимулация. Ние интерпретираме нашите резултати като липса на краткотрайна модификация на артериалната ригидност, съответно на скоростта на разпространение на пулсовата вълна, по време на симпатиковата стимулация. Нашите данни се подкрепят от публикуваните от Mäki-Petäjä и сътр. (2016) резултати за липса на краткотрайни промени в артериалната ригидност в отговор на вегетативни въздействия.

При анализа на данните за индексите на усилване съобразно с възрастта и пола отново се наблюдаваха някои специфични различия. Индексите на усилване в двете групи Ж50г и М50г са статистически значимо по-високи от тези у младите индивиди. Най-ниски по абсолютна стойност са индексите на усилване у младите мъже. Тези малки различия между младите индивиди от двата пола бихме могли да отдадем на един фактор, който също има значение за времето за връщане на отразената вълна – това е ръстът, който определя големината на пътя, изминат от рефлектиралата вълна (London, 2001; Wilkinson et al., 2001; Westerhof&Westerhof, 2012). Заслужават интерес

данните, публикувани от колектив от Австралия за наличие на по-високи индекси на усилване у момичета още в периода на юношеството (Barraclough et al., 2017).

Най-високи по абсолютна стойност са индексите на усилване у жените от групата Ж50г. Те са статистически достоверно по-високи не само от съответните показатели у младите лица, но и спрямо индивидите от групата М50г. за всички експериментални периоди. Тази особеност е в съгласие с множество литературни данни за съществуване на полови различия в развитието на артериалната ригидност, които се проявяват в периода около и след менопаузата. Стареенето, както вече беше посочено, е свързано със значително съдово ремоделиране, което включва развитие на ендотелна дисфункция, разрастване на гладкомускулните клетки в интимата и възникване на съдови плаки. Предполага се, че естрогените имат протективен ефект върху съдовото ремоделиране като инхибират пролиферативните процеси, а имат благоприятен ефект и върху липидния профил и съдовия тонус (Mendelsohn & Karas, 1999). Понякога е трудно да се разграничат съдовите промени, свързани с естрогеновото намаляване от тези, съпровождащи „физиологичното“ стареене. С помощта на високо чувствителен магнитен резонанс Nethononda и сътр. (2015) доказват, че през десетилетието след средната възраст на настъпване на менопаузата разтегливостта на аортата намалява с около 60% и скоростта на тази промяна е по-голяма у жените, отколкото у мъжете. Подобни са резултатите на група от клиниката Mayo (Coutinho et al., 2013), които показват наличието на по-изразена ригидност в проксималната част на аортата у жените. Това ги прави по-податливи на пулсатилни натоварвания и причинява по-несъвършено съгласуване между сърдечната и артериалната функция.

Едно голямо проучване, проведено върху 350 души (половината от тях жени), доказва наличието на дори по-рано възникващи различия в индексите на усилване у жените, които могат да бъдат причина за по-високото пулсатилно обременяване и следнатоварване у тях и да обяснят по-високата честота на развитие на възрастово-зависима хипертрофия на лявата камера несъответно на брахиалното налягане (Hayward & Kelly, 1997).

Когато сравняваме данните от двете групи възрастни изследвани лица, прави впечатление, че при мъжете се наблюдава значимо намаляване на АІх в отговор на активното изправяне, докато у жените промяната на АІх е малка и недостоверна статистически. Можем да предположим, че тази разлика също се дължи на по-

изразените промени в артериалната стена у жените от възрастовата група 50г и по-неефективния каротиден барорефлекс у тях. Подобни заключения правят Vermeersch et al. (2008), които на базата на изследвания върху над 2000 души на възраст между 35 и 55 години намират полово-зависими промени в стената на каротидната артерия. Ние считаме, че поради намалената чувствителност на барорецепторите рефлексното ускоряване на сърдечната честота е по-слабо у по-възрастните жени и съответно ефектът му върху индекса на усилване е по-малък в сравнение с мъжете от групата M50г. Това предположение се потвърждава от нашите резултати за промените в сърдечната честота по време на изправянето – жените от групата Ж50г реагират на ортостатичната стимулация с най-малко повишение на честотата.

Вариациите в стандартизирания показател $AIx_{75\%}$ са малки и статистически недостоверни, те отново подкрепят нашето виждане, че симпатиковата стимулация в отговор на активното изправяне не причинява остри краткотрайни промени в артериалната ригидност.

В заключение, при използване на различни протоколи за причиняване на ортостатична стимулация (активно изправяне, маса с променлив наклон, прилагане на субатмосферно налягане в долната част на тялото) се съобщават различни и дори разнопосочни отговори в индексите на усилване. Някои автори публикуват данни за намаляване на AIx подобно на нашите данни (Davis et al., 2011; Van den Bogaard et al., 2011; Stoner et al., 2015), други – за зависимост на промените от степента на наклона или от вида на стимулацията (Rotaru et al., 2015, Hughes&Casey, 2017). При нашата опитна постановка ние не намерихме значима промяна в стандартизирания индекс на усилване AIx_{75} в нито една от изследваните групи и считаме, че промените в AIx , които показват известни различия в зависимост от възрастта и пола, са косвено следствие на промените в сърдечната честота и дълготрайните модификации на съдовата стена, а не на остри, моментни промени в артериалната ригидност в отговор на ортостатичния стимул.

Промени в коефициента на усилване. Систолното и пулсовото налягане в периферията (брахиалната, радиалната артерия) са винаги по-високи от съответните налягания в аортата (Papaioannou et al., 2010; Vlachopoulos et al., 2010), както личи и от нашите резултати. Този феномен се дължи на по-близкото разположение на местата на отразяване на пулсовата вълна до периферните артерии. Всъщност, когато говорим за отразена пулсова вълна трябва да имаме предвид, че става въпрос за серия от вълни,

които се отразяват от множество точки и по-нататък се сливат, за да формират сумарната отразена вълна, достигаща до аортата (McEniery et al., 2014). По-краткото разстояние определя по-краткото време за връщане на отразените пулсации върху периферните пулсови вълни. За по-бързото връщане има значение и по-високата скорост на разпространение на пулсовата вълна в по-периферната част на циркулацията, тъй като дисталните съдове са предимно от мускулен тип и с по-малък радиус, което също е от значение за по-голямото налягане на усилване в периферните артерии. От друга страна диастолното налягане много слабо се променя между централните и периферните артерии поради сравнително малкото съпротивление, което оказват големите по калибър еластични съдове. Тези особености в морфо-функционалните характеристики на различните отдели на съдовата система определят значителното увеличаване на периферното пулсово налягане (London, 2001).

В съгласие с тази теза ние намерихме възрастови различия в коефициентите на усилване - значително по-висок беше коефициентът на усилване у младите индивиди в сравнение с възрастните и за трите опитни периода. Нашите данни напълно съответстват на докладваните резултати от голямото съвместно епидемиологично проучване Anglo-Cardiff II (McEniery et al., 2008), проведено върху 5648 лица.

Ортостатичният стимул предизвиква статистически достоверно повишаване на коефициента на усилване и в двете групи изследвани лица, което може да бъде интерпретирано като резултат от промените в сърдечната честота и нейния ефект върху индекса на усилване в аортата.

Нашите данни ни дават основание да приемем, че в младите възрастови групи полът не повлиява стойностите на коефициентите на усилване нито в покой, нито в отговор на ортостатична стимулация. За разлика от това у възрастните се наблюдават изразени различия между жените и мъжете.

Най-ниски и за трите експериментални периода са коефициентите на усилване у лицата от групата Ж50г, те са достоверно по-ниски от данните за другите три групи. У мъжете от групата М50г коефициентите на усилване са по-ниски от тези у индивидите от младите възрастови групи, но са значимо по-високи в сравнение с жените от същата възрастова група. Тези различия вероятно се дължат на промените, настъпили в съдовата стена с възрастта, които имат различен ход в зависимост от пола. Като добавим и чисто антропометричното съображение, че поради по-малкия ръст

отразената вълна се връща относително по-рано по време на сърдечния цикъл у жените и причинява по-голям индекс на усилване и по-високо систолно налягане в аортата, това може да обясни най-ниския коефициент на усилване у жените от възрастната група.

В заключение, зависимостта на коефициента на усилване от състоянието на съдовата стена позволява той да се приеме като допълнителен маркер на артериалната ригидност и сърдечно-съдовия риск. Подобни резултати от изследвания само върху млади индивиди сме публикували (Mileva-Popova et al., 2016), както и са докладвани от групата на Safar и сътр. въз основа на данни от голямо епидемиологично проучване (2010).

В подкрепа на този извод е и анализът на зависимостите между коефициента на усилване и стандартизирания индекс на усилване $AIx75$ (при който е изчислено влиянието на сърдечната честота). Негативната корелация между тях е допълнително доказателство за информативната стойност на коефициента на усилване като сърдечно-съдов рисков фактор. Ние намерихме значителна и статистически достоверна обратна зависимост между коефициента на усилване и $AIx75$ у лицата от възрастната група 50г, сравнително висока негативна и статистически достоверна корелация у младите индивиди. Подобни бяха зависимостите у лицата от групите Ж50г, М50г и М20г. Единствено у жените от младата възрастова група регресионният анализ не показва статистическа достоверност на корелацията. Бихме могли да направим предположението, че у жените от тази група протективният ефект на естрогените предотвратява развитието на ранни промени в артериалната стена и затова връзката между двата показателя е статистически несигнификантна. Нашите данни се подкрепят от мнението на редица автори (Avolio et al., 2009; Venetos et al., 2010; Papaioannou et al., 2010; Vlachopoulos et al., 2010), че коефициентът на усилване може да се интерпретира като самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор с по-голяма информативност от самостоятелните стойности на брахиалното или аортното пулсови налягания. Nijdam и сътр. (2008) обсъждат значението на този маркер като възможност за оценка на изпратените към периферията по-големи пулсови колебания, които се предават и към микроциркулацията и водят до неблагоприятни последици в крайните органи сърце, мозък и бъбреци. Ние също намираме, че статистически достоверна зависимост между коефициента на усилване и $AIx75$ съществува във всички възрастови групи (т.е. е относително независима от възрастта) с изключение на младите жени от група Ж20г.

Това обстоятелство може да бъде обяснено с факта, че биологичната възраст на артериите не винаги отговаря на календарната, т.е. понякога промените не настъпват едновременно у различните индивиди. Можем да предположим, че липсата на подобна корелация у младите жени би могла да бъде обяснена с протективния ефект на естрогените, които предпазват артериалната стена от морфо-функционални промени при сравняване с мъжете от същата възрастова група.

Промени във времето за връщане на отразената пулсова вълна (Tr). Както логично може да се очаква Tr е значимо по-ниско у възрастните индивиди в сравнение с младите и за трите експериментални периода. Този факт е логична последица на променената характеристика на стената на еластичните артерии и на ускоряване на провеждането на пулсовата вълна. У възрастните времето за връщане на отразената вълна значително се скъсява и се явява по време на систола, както вече беше обсъждано, като дори се слива с изходната вълна и води до формирането на тип А формата на аортната пулсова крива.

И в двете групи изследвани лица, 50г и 20г, наблюдавахме скъсяване на Tr в отговор на активното изправяне, което не показва статистическа значимост спрямо изходния и възстановителния периоди. Някои автори докладват за промени в Tr в зависимост от положението на тялото, като ги обясняват с промени в скоростта на пулсовата вълна (Rotaru et al., 2015). При нашата опитна постановка ние наблюдавахме минимална промяна в Tr у лицата от възрастната група. Според нас този резултат се дължи на трайните, „фиксираните“ морфологични промени в съдовата стена, които не позволяват да се получат модификации нито в скоростта на пулсовата вълна, нито в местата на отражение на пулсовата вълна. При младите индивиди промяната е по-изразена, въпреки че е недостатъчна да доведе до статистически значима промяна в индекса на усилване, коригиран към сърдечна честота 75/мин AI_{x75} , т.е. когато сърдечната честота не оказва влияние върху времето на връщане.

При анализ на стойностите за Tr според пола и възрастта се наблюдават интересни различия. Най-кратки са времената за връщане на пулсовата вълна у жените от групата Ж50г, което можем да интерпретираме като проява на най-изразените модификации в артериалната стена у тях в периода на отпадане на хормоналната протекция. Времето за връщане Tr в групите Ж20г и М50г има приблизително еднакви стойности и промени в отговор на ортостатичната стимулация. Най-големи са стойностите за Tr у младите мъже, като у тях се наблюдава и най-голямо скъсяване в

отговор на ортостатичната стимулация. Тези различия бихме могли да интерпретираме и като израз на промяна в местата на отражение на пулсовата вълна в отговор на повишения тонус на резистивните съдове (Benetos et al., 2002). Може да се предположи, че при повишаване на тонуса на гладката мускулатура на резистивните съдове в отговор на симпатиковата активация точките на отражение се изместват малко по-проксимално. Това предположение е в съгласие и с наблюдаваните промени в диастолното налягане – те бяха най-проявени в групата на младите мъже, по-изразено беше и покачването на диастолното налягане у възрастните мъже, а най-слабо проявено беше покачването му у възрастните жени.

Представените данни за негативната корелация между Tr и стандартизирания индекс на усилване AIx75 потвърждават причинната връзка между ранното връщане на отразената вълна и нарастването на налягането на усилване, респективно и на индекса на усилване. Най-висок е коефициентът на Pearson и най-голяма е статистическата значимост на тази зависимост у индивидите от възрастната група, което е още едно доказателство за настъпилата ригидност на артериалната стена. У младите индивиди от групата 20г корелацията е много малка и статистически недостоверна, което от своя страна показва, че когато все още не са настъпили морфологичните модификации времето за връщане зависи в по-голяма степен от другите споменати вече фактори – ръста, периферното съдово съпротивление, съответно - местоположението на точките на отражение и не е в тясна зависимост само от скоростта на пулсовата вълна. Тези взаимоотношения се подкрепят и от корелационните коефициенти в групите, систематизирани по възраст и пол. Почти еднакви са корелационните коефициенти и статистическата значимост за двете възрастови групи – Ж50г и М50г, докато у младите индивиди от двата пола коефициентът на Pearson е много нисък.

Значение на някои метаболитни маркери за артериалната функция. За придобиване на още по-ясна картина за промените, настъпващи в артериалната стена с възрастта и за значението на пола в този процес, ние изследвахме някои основни метаболитни параметри, известни с неблагоприятния си ефект върху здравния статус на организма и по-специално върху риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания. Известно е, че рисковите фактори хипергликемия и дислипидемия действат както самостоятелно, така и в комбинация за ускорено ремоделиране на съдовата стена и за увеличаване на сърдечно-съдовия риск (Lopes- Vicente et al., 2017). Освен това не трябва да се забравя, че често метаболитните промени са не само последица, но и

причина за възникване на вегетативен дисбаланс, тоест неблагоприятната зависимост между тях е двупосочна (Wang et al., 2016; Mileva-Popova&Belova, in press).

Приетите за нормални стойности на кръвната захар от стандартизираната лаборатория са 4,1-5,9 mmol/l. У младите лица наблюдавахме напълно нормални кръвно-захарни нива, докато кръвната захар у възрастните лица беше в рамките на високите нормални стойности. Кръвната глюкоза е значимо по-висока у лицата от групата 50г в сравнение с младите индивиди. Нашите резултати се потвърждават от изследвания върху голям брой индивиди с различен етнически произход, при които се намира повишаване на кръвната захар с възрастта. Етиопатогенезата на диабета от втори тип се свързва с намаляване на инсулиновата секреция и/или развитие на инсулинова резистентност, особено на фона на повишаване на телесната маса и намалена физическа активност (Basu et al., 2003). Същите фактори стоят и в основата на постепенното повишаване на кръвната захар с възрастта. В голямо епидемиологично проучване върху 15 000 души от китайски произход авторите намират покачване на кръвната захар на гладно с около 0,15 mmol/l за всяко десетилетие (Ko et al. 2003), подобен резултат получаваме и ние.

При младите мъже и жени полът не оказва влияние върху стойността на глюкозата, а при възрастните мъже тя е малко по-висока отколкото в групата Ж50г, но без статистическа значимост. Бихме могли да обясним този факт с най-високия индекс на телесната маса, който се наблюдава у мъжете от групата М50г., а това вероятно е довело до развитие на инсулинова резистентност. Статистически достоверно по-висока е кръвната захар в групите Ж50г и М50г в сравнение с Ж20г, както и у М50г в сравнение с М20г.

При търсене на зависимост между състоянието на артериалната стена и кръвно-захарното ниво единствено за лицата от групата М50г беше намерена по-висока положителна корелация, макар и без статистическа значимост. Бихме могли да интерпретираме този факт като резултат от продължителното протективно действие на естрогените у жените, което е намалило неблагоприятния ефект на повишаващото се ниво на кръвната захар върху процесите на ремоделиране и умора в съдовата стена.

Според приетите от стандартизираната лаборатория нормални стойности оптималната концентрация за общия холестерол е под 5,2 mmol/l. Стойностите между 5,2 и 6,2 mmol/l се приемат за гранично високи, а над 6,2 mmol/l – за патологични. В

нашето изследване лицата от възрастната група 50г имат достоверно по-висок общ холестерол в сравнение с младите индивиди, като нивото му е в диапазона на гранично високите стойности. Общият холестерол е най-висок у лицата от групата Ж50г., като той вече попада в диапазона на патологичните нива. Общият холестерол у индивидите от групата Ж50г е сигнификантно по-висок в сравнение с този у младите лица, но и в сравнение с мъжете от възрастната група. У М50г общият холестерол е в рамките на граничните стойности.

Оптималните нива за LDL-C са под 2,59 mmol/l, за субоптимални се приемат тези под 4,12 mmol/l, а за високи – стойностите над 4,12 mmol/l. При нашите изследвани лица LDL-C у лицата от възрастната група е в рамките на субоптималното ниво и значимо по-висок от този у младата група 20г. Най-висок е LDL-C у жените от групата Ж50г, който подобно на общия холестерол е значимо по-висок в сравнение със стойностите у М50г, Ж20г и М20г. Лицата от групата М50г имат също субоптимален LDL-C, но несигнификантно по-висок от този у младите индивиди и все пак близо до горната граница на диапазона. У младите лица LDL-C е оптимален.

При т.нар. „добър“ холестерол HDL-C за оптимални се приемат стойностите над 1,45 mmol/l, за показващи умерен риск – нива в интервала между 0,90 и 1,45 mmol/l, а за рискови – под 0,90 mmol/l. При нашите изследвани лица и двете групи според възрастта показват оптимални нива на HDL-C. При разделяне на резултатите според възрастта и пола не се наблюдават статистически различия между четирите групи. Интересен е фактът, че у мъжете, дори и у младите мъже HDL-C е в диапазона на умерения риск. Съществуват литературни данни за подобни различия между двата пола. Например резултатите от голямо епидемиологично проучване, обхващащо над 23 000 души от японски произход, показват по-високи нива на триглицеридите и по-ниски стойности на HDL-C у мъжете (Nagayama et al., 2018). Тези различия се свързват с въздействията на половите хормони и по-специално на тестостерона върху липидния метаболизъм (Connelly et al., 1999; Rubinow & Page, 2012). Доказан е и по-неблагоприятният ефект на констелацията високи триглицериди, нисък HDL-холестерол върху усложненията на диабет тип 2 у мъжете в сравнение с жените (Hanaï et al., 2012). Въпреки липсата на достоверни различия между отделните групи по отношение на HDL-C прави впечатление, че отношението LDL/HDL се увеличава у по-възрастните и показва най-високи стойности у лицата от групата Ж50г, т.е. относителното нарастване на неблагоприятния LDL-C в тази група е най-голямо.

Стойностите за триглицеридите под 1,69 mmol/l са приети за оптимални, между 1,69 и 2,25 – за гранични, а над 2,25 mmol/l – за патологични. Ние намерихме значимо по-високи и патологични триглицеридите у възрастните лица от групата 50г в сравнение с 20г. Най-високи и патологични са нивата на триглицеридите у мъжете от групата M50г, у възрастните жени триглицеридите са гранични, а у младите лица нормални. Тези резултати са в съгласие с намерените данни за HDL-C и триглицеридите в цитираните литературни източници (Connelly et al., 1999; Rubinow & Page, 2012)

При анализ на корелацията между показателите за артериална ригидност и липидния профил се намира значима положителна зависимост между индекса на усилване AIx75 и концентрацията на LDL-C у групата на възрастните индивиди и у лицата от групата Ж50г. Този резултат може да се интерпретира в светлината на данните на Russo et al., 2015, които намират, че липидният профил показва явни различия между жените и мъжете след пубертета. Бременността и менопаузата предизвикват много по-сериозни промени в липидите у жените, като менопаузата причинява и ускорено нарастване на сърдечно-съдовия риск. Счита се, че понижаването на нивото на естрогените през този период действа както пряко, така и индиректно чрез модулиране обема на висцералната мастната тъкан, т.е. и чрез въздействие върху всички про-възпалителни фактори, произвеждани от една от най-големите „ендокринни жлези“ в човешкия организъм (Lee et al., 2009).

ИЗВОДИ:

1. Апланационната тонометрия показва наличие на изразени промени във функцията на амортизиращите съдове у изследваните клинично здрави лица със средна възраст 50г.
 - 1.1. Значимо по-високите аортно систолно и пулсово налягания и индекси на усилване у лицата от групата 50г в сравнение с младата група са доказателни за възникнала артериална ригидност.
 - 1.2. При покой индексите на усилване AI_x и AI_{x75} са най-високи, а коефициентът на усилване – най-нисък у жените от групата Ж50г поради настъпилите промени в артериалната стена и по-ниския ръст (по-малкото разстояние, изминавано от отразената пулсова вълна).
 - 1.3. Достоверната негативна корелация между индекса на усилване и времето за връщане на отразената вълна у възрастните лица е допълнително доказателство за променените морфо-функционални характеристики на артериалната стена.
 - 1.4. Индексът на усилване показва положителна корелация с нивото на кръвната захар у възрастните мъже, а с LDL-C – у лицата от групата 50г и у възрастните жени.
2. Активната ортостатична проба в съчетание с прилагане на апланационна тонометрия показва значими разлики в хемодинамичния отговор в зависимост от възрастта и пола на изследваните лица.
 - 2.1. Възрастните изследвани лица отговарят на ортостатичния стимул с по-малко покачване на сърдечната честота, като най-малко е повишението у възрастните жени.
 - 2.2. Възрастните изследвани лица реагират с по-изразено спадане на систолното артериално налягане в отговор на ортостатичния стимул, разликата е много по-

ясно проявена по отношение на централното (аортно) налягане. Най-изразено спадане на аортното систолно налягане се наблюдава у възрастните мъже.

2.3. Възрастните индивиди отговарят на активното изправяне с по-малко повишение на диастолното налягане в сравнение с младите. Жените реагират на активното изправяне с по-малко покачване на диастолното налягане в сравнение с мъжете от съответните възрастови категории.

2.4. В отговор на активното изправяне аортното пулсово налягане спада и в двете възрастови групи. По-изразено е намаляването на пулсовото налягане у мъжете (най-голямо по абсолютна стойност е у мъжете от групата M50г), а най-малко е у младите жени.

2.5. Спадането на AIX в отговор на активното изправяне, което зависи от възрастта и пола, е косвено следствие на промените в сърдечната честота и дълготрайните модификации на съдовата стена, а не на остро, моментно повлияване на артериалната ригидност. Този извод се потвърждава от липсата на изразени промени в AIX75 в отговор на ортостатичната стимулация.

3. Анализът на вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ) потвърждава изводите, получени с апланационната тонометрия.

3.1. У възрастните лица в отговор на активното изправяне се наблюдава незначимо спадане на високочестотния компонент HF в сравнение с младите лица, което съвпада с по-малкото повишаване на сърдечната честота у тях.

3.2. У възрастните лица се наблюдава по-слабо изразено активиране на симпатиковата еферентна активност, което корелира с по-малкото повишение на диастолното налягане в отговор на ортостатичната стимулация. Най-добре проявен е отговорът у младите мъже.

ПРИНОСИ

I. Приноси с научен характер.

1. Установени бяха специфични разлики в артериалната функция и в хемодинамичния отговор по време на активна ортостатична проба у клинично здрави индивиди от две възрастови категории и от двата пола.
2. Бяха намерени доказателства за по-неефективен компенсаторен отговор на изправянето у възрастните лица (по-слабо ускоряване на сърдечната честота и по-малко покачване на диастолното налягане, по-изразено спадане на аортното пулсово налягане), което свързваме с установената ригидност на централните артерии и в частност – с променената чувствителност на артериалните барорецептори.
3. Не бяха установени данни за краткотрайни промени в артериалната ригидност по време на активната ортостатична проба.
4. Беше намерена достоверна корелация между някои метаболитни маркери и промените в артериалната функция.

II. Приноси с научно-приложен характер.

Пилотното проучване, обхващащо 65 лица от две възрастови категории и двата пола, показва, че съчетаването на информативния неинвазивен метод апланационна тонометрия с анализа на вариабилността на сърдечната честота по време на провеждане на проба за вегетативна симпатикова стимулация дава достоверни и значими данни, от които могат да се направят важни заключения за сърдечно-съдовия риск, особено в комбинация с изследване на някои метаболитни маркери.

**ПУБЛИКАЦИИ НА ДОКТОРАНТА ПО ТЕМАТИКАТА НА
ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

СТАТИИ:

R. Mileva-Popova, N. Stoynev, N. Belova. Applanation tonometry for evaluation of the haemodynamic response to the active orthostatic test. *Artery Research*. 2017; 19: 72-82.

R. Mileva-Popova, N. Stoynev, N. Belova. Amplification of peripheral arterial pressure in young normotensive individuals, *Science & Technologies*. 2016; 6: 333-339.

<http://www.sustz.com/journal/8/1618.pdf>

R. Mileva-Popova, N. Belova. Metabolic profile and heart rate variability as an indicator of the cardiovascular sympathetic influences in female individuals of two age groups. Приета за печат в списание *Science and Research*.

**УЧАСТИЯ НА ДОКТОРАНТА В НАУЧНИ ПРОЯВИ ПО ТЕМАТИКАТА НА
ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

1. Р. Милева-Попова, Н. Тодорова, Н. Белова. Оценка на ригидността на артериалната стена у млади и здрави индивиди. XI Национален конгрес по физиологични науки, 9 - 11 Октомври 2015, Пловдив.

2. Р. Милева-Попова, Н. Белова. Методи за изследване на артериалната ригидност. Сесия на Софийски градски клон на Дружеството на физиолозите в България, 19 февруари, 2016.

3. Belova N, Stoynev N, Mileva-Popova R. Amplification of peripheral pressure as a marker of cardiovascular risk. Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies and Austrian Physiological Society, September 13th-15th, Vienna, Austria, 2017. *Acta Physiol*. 2017; 221, S731: 71-72.

Проект по тематиката на дисертационния труд, финансиран от Съвета по медицински науки, МУ-София:

Договор № Д-134/ 2017 от Конкурс „Млад изследовател“ 2017 – Докторанти на

Медицински университет-София

Изследователски докторантски проект на тема:

„Изследване на връзката между артериалната ригидност и някои циркулиращи маркери на сърдечно-съдовия риск у лица от различни възрастови категории“

Рене Милева-Попова, изпълнител на проекта (докторант на МУ)

Доц. Д-р Нина Ю. Белова, научен ръководител на докторантката

Изказвам моята сърдечна благодарност:

За подкрепата и ценните съвети на ръководителя на Катедрата по физиология проф. д-р Радослав Гърчев, дм, дмн.

За помощта и приятелските чувства на колегите от катедрата.

За знанията, усилията и отделеното време на научния ми ръководител доцент д-р Нина Белова, дм.

На д-р Аделина Цакова от Централна клинична лаборатория към УМБАЛ “Александровска” ЕАД за любезното съдействие при лабораторните изследвания.