

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ФИЗИОЛОГИЯ**

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА АПЛАНАЦИОННАТА ТОНОМЕТРИЯ ЗА  
НЕИНВАЗИВНА ОЦЕНКА НА АРТЕРИАЛНАТА ФУНКЦИЯ**

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

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

## СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	3
Въведение	4
Литературен обзор	7
Цел и задачи	34
Материал и методи	35
Резултати	47
Обсъждане	78
Заклучение	99
Изводи	100
Приноси	102
Публикации	103
Библиография	105

**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
TP	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. От относително по-малко разпространени болести те се превръщат във водеща причина за заболяемост, инвалидизация и смъртност в световен мащаб (Pagidipati et al., 2013; Fuster et al., 2014). Наблюдаваната през 20 век *епидемиологична промяна*, описана от Omran (1971) е свързана с общественото развитие, драстичното намаляване на детската смъртност и намаляването на инфекциозните заболявания. Вътре в групата на ССЗ също се наблюдава промяна в дела на отделните нозологични единици. Някои от тях нарастват поради увеличаващата се продължителност на живота и намалена смъртност по други причини в резултат на подобрените възможности на здравеопазването и здравните грижи. Съществена роля за нарастващото разпространение и въздействие на ССЗ обаче имат икономическите и социалните промени, характерни за съвременното общество и допринасящи за увеличаване на сърдечно-съдовите рискови фактори. Урбанизацията и коренните промени в естеството на дейностите в работната среда; драматичните промени в начина на хранене – увеличаване на дела на храните с висок гликемичен индекс, високо съдържание на липиди, наситени мастни киселини и трансхидрогенирани мазнини; обездвижването и неравновесието между приема на храна и енергоразхода; вредните навици като тютюнопушене и злоупотреба с алкохол водят до по-голям индекс на телесна маса, дислипидемия, хипергликемия и др.

Тези фактори стоят в основата на възникването на хипертонията, диабета, метаболитния синдром и атеросклерозата. От гледна точка на предотвратяване на развитието на посочените нарушения и техните последици за сърдечно-съдовата система (ССС) е изключително важно да бъдат открити рано индивидите с *по-висок сърдечно-съдов риск* и да им бъде препоръчана нефармакологична промяна в начина на живот (т.нар. първична профилактика), която се изразява в коригиране на храненето, съобразена с възрастта двигателна активност, отказ от вредни навици. Значение има и вторичната профилактика, вече на терена на възникнало нарушение, която включва и медикаментозно лечение с оглед на забавяне и/или спиране на патологичния процес.

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 (Jousilahti et al., 1999; Nilsson et al., 2008; Nilsson et al., 2009; Perk et al., 2012 Truthmann et al., 2015). Те са показани в Табл. 1.1.

**Таблица 1.1.** Основни модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори за сърдечно-съдови болести.

<b>Модифицируеми рискови фактори</b>	<b>Немодифицируеми фактори</b>
Повишено артериално налягане	Възраст (хронологична)
Диабет	Пол
Липса на физическа активност	Етническа принадлежност
Неправилни хранителни навици	Фамилна обремененост за ССЗ или диабет
Наднормено тегло и затлъстяване (абдоминално)	
Дислипидемия	
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). Половата принадлежност също е важен рисков фактор, като различията са свързани с протективното значение на естрогените преди менопаузата, докато в следващите възрастови периоди разликите постепенно изчезват (Rosano et al., 2002). Редица епидемиологични проучвания намират разлики в честотата на ССЗ между индивиди с различна етническата принадлежност, като например е доказана по-високата честота на артериална хипертония и мозъчен инсулт у афро-американците, по-висока честота на миокарден инфаркт у индивидите от южно-азиатската група, на ССЗ общо у индивиди от мъжки пол от Индия и Пакистан и др. (Kalra et al., 2006; Skarborough et al., 2010).

Наследствената обремененост за заболявания на сърдечно-съдовата система (артериална хипертония, коронарна болест, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт –

особено ако са настъпили на по-млада възраст) и за диабет тип 2 е също значим рисков фактор, който не подлежи на модификация (Andresdottir et al., 2002; Nilsson et al., 2004; Mitchell et al., 2005; Sundquist et al., 2006). Както етническият произход, така и посочените заболявания са свързани с определени генетични варианти и/или наличие на генетични полиморфизми, които могат да обяснят по-високата честота на ССЗ (Laurent et al., 2005; Lacolley et al., 2009).

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.

Една от мишените на сърдечно-съдовите рискови фактори, независимо дали са модифицируеми или немодифицируеми, е съдовата стена. Общеизвестен е афоризмът на Т. Sydenham, че *възрастта на човека се определя от възрастта на неговите артерии* (Kang & Bodary, 2014).

## 1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### **Артериална стена – функционално-морфологични особености на стената на големите еластични артерии.**

Артериалната система в системното кръвообращение има две основни функции - да доставя непрекъснато адекватно количество кръв от лявата камера до капилярите на органите и тъканите в зависимост от техните нужди и да намали колебанията, да амортизира пулсациите, генерирани от сърцето така, че капилярният кръвен поток да е непрекъснат (Hashimoto et al., 2009; London et al., 2010). Първата функция е *проводна*, а втората е *амортизираща*. Артериалната система много ефективно осъществява и двете функции. При нормални условия средното кръвно налягане е почти постоянна величина по хода на артериалното дърво, а ефикасността на проводната функция се определя от големия радиус на артериите и много ниското им съпротивление, оказвано на кръвния поток.

*Проводната функция* е високо ефективна, тя може да се нагажда към пет-шесткратни увеличения на сърдечния дебит, за да задоволи променените потребности на някои тъкани чрез многократно нарастване на кръвния поток. Тази физиологична адаптивност се опосредства от значителни промени в скоростта на артериалния поток и/или съдовия диаметър. Промените на съдовия диаметър локално зависят от ендотела, който реагира на промените в обемния стрес – ендотел-зависимата вазодилатация, свързана със секреторната активност на ендотелните клетки и действието на многобройните вазоактивни регулатори. Този механизъм е *ограничен* при различни патологични състояния като атеросклероза, хипертония, дислипидемия, менопауза и *с напредване на възрастта*. Дълготрайните промени в проводната функция се изразяват в стеснение или оклузия на артериите, с последващо ограничаване на кръвния поток и развитие на исхемия на дисталните тъкани. Поради значителния размер на лумена на големите проводни артерии, базалният кръвен поток остава непроменен, докато диаметърът не бъде стеснен с повече от 50 % (London, 2001).

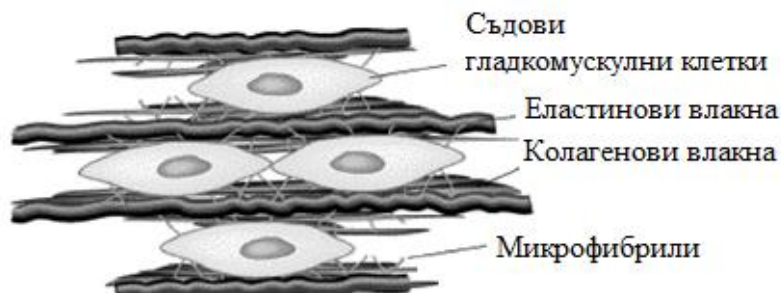
Амортизиращата роля на артериите е да буферират колебанията в налягането, които се дължат на интермитентното изтласкване на кръв от лявата камера (Windkessel ефект) и да трансформират пулсиращия артериален поток в необходимия на тъканите стабилен непрекъснат поток в капилярите. Големите артерии имат способността да поемат целия обем кръв, изтласкан от сърцето. При нормални условия 40 % от ударния обем се предава директно към периферните тъкани, останалите 60 % се запазват в

аортата и централните артерии, които увеличават диаметъра си. Приблизително 10 % от енергията, произведена от сърцето, се отклонява за разширяване на артериите и се “складира” в артериалната стена, за да бъде използвана по време на диастолата. По време на диастолата голяма част от складираната енергия се освобождава и поддържа движението на останалата кръв към периферията, осигурявайки непрекъсната перфузия на органите и тъканите. За да бъде ефективна буферната функция, енергията необходима за промените в обема на артериите трябва да бъде възможно най-ниска (т.е. за определен ударен обем пулсовото налягане трябва да бъде най-ниско).

Способността на артериите да поемат обема флуид, изтласкван от лявата камера, зависи от техните характеристики, известни като *комплайънс*, *разтегливост* и *ригидност*. Тези характеристики на съдовата стена зависят от обема кръв, който се съдържа в съда като функция от трансмуралното налягане. COMPLAINT и ригидността на артериалната стена са тясно зависими от структурата ѝ (Cavalcante et al., 2011).

Добре известно е, че структурата на артериалната стена в различните отдели на артериалната система се характеризира със специфични особености. Най-типичните различия в структурата на артериите от еластичен и мускулен тип се откриват в средния слой на стената – *tunica media*. Tunica media в големите еластични артерии е изградена от сравнително по-малко количество гладкомускулни клетки, които са разположени в екстрацелуларен матрикс. Екстрацелуларният матрикс съдържа основно вещество, богато на гликозамингликани и протеоглики, и множество, еластинови колагенови влакна и микрофибрили. Гладкомускулните клетки не са произволно пръснати, а се намират в т.нар. ламеларни единици (Фиг. 1.1) (Wolinski et al., 1967, Brooke et al., 2003) – основните морфо-функционални единици на стената на големите артерии. Тази комплексна структура играе ролята на механична опора и същевременно има значение за биологичната сигнализация. Изясняването на взаимодействието между гладкомускулните клетки и матриксните компоненти би допринесло за намирането на нови терапевтични подходи в лечението на съдовата патология.

Вискоеластичните свойства на артериалната стена зависят от подредането на структурните компоненти. Еластиновите влакна са основните структурни елементи на ламеларните прегради, а гладкомускулните клетки са разположени успоредно и се прикрепват към тях с помощта на влакна, съдържащи белтъците фибрилин и колаген тип VI, който взаимодейства с интегрините от гладкомускулната мембрана.



**Фиг. 1.1.** Организация на структурните елементи в tunica media. Гладкомускулните клетки са подредени в ламеларни единици. С любезното разрешение на DY Li (Brooke et al., 2003).

Еластинът е белтък със специфични свойства, подобни на пружина. Неговият еластичен модулус е около 1MPa (Shadwick et al., 1999). Еластичният модулус на дадена тъкан е отношението на приложената сила към последващата я деформация. Този белтък е главният фактор, допринасящ за еластичитета на амортизиращите артерии, белите дробове и кожата. По-важното е, че еластинът е белтък с много бавен кръговрат - полуживотът му е повече от 40 години, а синтезът му е незначителен. (Greenwald, 2007). Разграждането на еластина зависи на първо място от възрастта, но много фактори като хормони, стрес, еластазна активност, серинови протеази и някои матриксни металопротеинази могат да ускорят този процес (Wilkinson et al., 2009; Sharon et al., 2005). Матриксните металопротеинази са ензими, които разграждат компонентите на екстрацелуларния матрикс и имат значение за морфогенезата на тъканното ремоделиране. Например увеличената активност на металопротеиназа-9 и металопротеиназа-2 могат да предизвикат разрушаване на еластичните ламели и артериално ремоделиране (Sharon et al., 2005).

Колагенът е сравнително неразтеглив белтък (той може да бъде разтегнат до не повече от 10 % над началната му дължина), което придава здравината на артериалната стена. Установено е, че колагеновите нишки са 1000 пъти по-ригидни в сравнение с еластиновите – колагеновият еластичен модулус е около 1 GPa (Shadwick et al., 1999). Колагеновите нишки не са само инертни структурни компоненти; те са активни съставки на съдовия екстрацелуларен матрикс. Те взаимодействат с много клетъчни типове в артериалната стена и тези ефекти зависят също от геометричната организация на матрикса. Въпреки здравината на колагеновите нишки те са податливи на протеолитичното разграждане и минерализация подобно на еластина, което може да допринесе за *артериалното ремоделиране и увеличаване на ригидността*. С класическите си експерименти Roach и Burton (1957) и Fonck et al. (2007) показват

ефекта на разграждането на еластина от трипсин и на колагена от мравчената киселина върху зависимостта дължина-напрежение на материал от илиачни артерии. Тези автори са първите, които доказват нелинейността на съдовата еластичност. Увеличената ригидност на артериалната стена при по-голямо разтягане на съдовете се свързва с „опъването“ на колагеновите нишки. Аортните колагенови нишки са организирани в снопове и при ниско налягане не се наблюдава специфично подреждане на тези снопове. Обаче при повишаване на налягането над физиологичното колагеновите нишки в медията се подреждат циркумферентно и те са основният фактор за увеличената ригидност на стената при тези условия (Faury, 2001).

Отношението еластин/колаген е най-високо в големите амортизиращи артерии. То постепенно намалява с увеличаване на броя на гладкомускулните клетки за единица маса и с намаляване на артериалния лумен в мускулните артерии (Hallock & Benson, 1937). Скорошни експерименти, използващи третирани с еластаза артерии, доказват значението на това отношение. Разграждането на еластина води до доминиране на колагеновите фибри и нелинейното увеличаване на артериалната ригидност, особено в условия на увеличен циркумферентен стрес (Fonck, 2007).

#### **Артериална ригидност – маркер за сърдечно-съдовия риск.**

Артериалната ригидност е свойство на съдовата стена, което по литературни данни е трудно за дефиниране и за точно измерване *in vivo*. Затова е прието артериалната ригидност да се оценява по косвени параметри. Arnett et al. (1994) дефинират артериалната ригидност като *зависимост, отразяваща степента на разтягане на големите артерии в отговор на изтласкването на даден ударен обем*.

Тя може да бъде представена като отношението между промяната на налягането съответно на дадена промяната в обема ( $\frac{\Delta P}{\Delta V}$ ). Всъщност артериалната ригидност се изчислява от наклона на тази зависимост, тъй като тя не е линейна (Quinn et al., 2012). Артериалната ригидност е обратно пропорционална на разтегливостта и комплайънса на артериите. Артериалният комплайънс се представя като отношението промяна в обема, съответстващ на дадена промяна в налягането ( $\frac{\Delta V}{\Delta P}$ ).

Ригидността, комплайънсът и еластицитетът зависят само от промяната в обема на съдовата област в отговор на промяна в налягането, докато разтегливостта зависи и

от размера на изходния диаметър (Greenfield & Patel, 1962; Oliver et al., 2003; Cohn et al., 2004).

Най-типичните промени, които настъпват с възрастта в стената на големите централни артерии, са увеличаване на диаметъра, разширяване и удължаване на съда. (Vasan, 1995; Hashimoto, 2009) Тези промени са свързани с износване на структурните компоненти на артериалната стена, на първо място – със структурата и интегритета на еластина. Времето за „износване“ на еластина зависи от множество фактори – на първо място от разтягането, на което е подложен в годините, т.е от големината на изтласквания ударен обем и от броя на сърдечните съкращения (Lakatta et al., 1987; Pezet et al., 2009). Наблюдава се дезорганизация и нарушаване на целостта на ламеларната структура, увеличаване на колагеновото съдържание и на основната субстанция в състава на екстрацелуларния матрикс (O'Rourke, 2010). Функционалните последици на артериалната ригидност променят механичните характеристики на артериалната стена и по този начин се променя геометрията и напрежението на съдовата стена в различните фази на сърдечния цикъл. Тези структурни промени са в основата на дилатацията поради износване на материала, носещ товара, и на увеличената ригидност, тъй като стресът се насочва към по-неразтегливите колагенови влакна (Bank et al., 1996; Oliver et al., 2003). Вероятно допълнително значение имат и промени в структурирането на стената чрез взаимодействия на матрикса с клетъчните структури при участието на интегрините (Avolio et al., 1998; Cheng et al., 2002).

В някои случаи ригидността на големите артерии може да се повлияе и от възпалителни фактори – напр. хронични процеси като ревматоиден артрит и лупус еритематодес са съпроводени от увеличена артериална ригидност (Roman et al., 2005). Предполага се, че в тези случаи значение имат ендотелната дисфункция, освобождаването на множество индуцируеми металопотеинази, калцифициране на медията, промени в съдържанието на протеогликани, състоянието им на хидратиране и др. (Yasmin et al., 2004; Yasmin et al., 2005; Yasmin et al., 2006).

Скорошни проучвания намират връзка между възпалението и артериалната ригидност и при есенциална хипертония. Маркери за подобни взаимоотношения са туморният некротизиращ фактор  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерлевкин-6 и високочувствителният С-реактивен протеин (hsCRP) (Libby, 2002). Двата възпалителни цитокина TNF $\alpha$  и интерлевкин-6 са най-важните индуктори за чернодробната синтеза на hsCRP (Mahmud & Feely, 2005; Glasser & Dubenbostel, 2011). От друга страна тези фактори са доказани

предиктивни фактори за повишен риск от коронарна болест, артериална хипертония и увеличена артериална ригидност (Blake & Ridker, 2001; Ridker et al., 2002).

Обикновено ригидността на съдовете се разглежда просто като функция на структурните елементи на съдовата стена и разширяващото (средно артериално налягане). Големите артерии имат гладкомускулни клетки, които повлияват разпределянето на стреса между еластиновите и колагеновите фибри на съдовата стена и така повлияват артериалната ригидност (Wilkinson I et al, 2004). Тъй като тонусът на гладкомускулните клетки се повлиява от различни циркулиращи и локални вазоактивни медиатори, артериалната ригидност може да бъде активно регулирана и модифицирана, поне в краткотраен аспект. Мускулните артерии имат богатата симпатикова инервация, катехоламините повлияват гладкомускулния тонус. Отстраняването на съдовия ендотел при животни променя ригидността на големите артерии, което доказва наличието на фактори, произвеждани от ендотела, които регулират артериалната ригидност *in vivo* (Levy et al., 1990; Boutourie et al., 1997). От ендотела се отделят различни медиатори включително азотен оксид, ендотелин-1 и С-тип натриуретичен пептид, които могат да повлияят мускулния тонус и така потенциално да регулират ригидността на големите артерии. Много проучвания показват, че донори на азотен оксид модифицират артериалната ригидност независимо от ефекта върху кръвното налягане при здрави индивиди (Kinlay et al., 2001; Wilkinson et al., 2002; Oliver et al., 2003).

Артериалната ригидност може да се увеличи по три основни механизма:

1. Нарушаване на еластичната структура (еластиновите фибри) в артериалната стена. Това е първичната причина за нарастващата ригидност в аортата и централните артерии с възрастта.
2. Увреждане на връзката ендотел/ гладка мускулатура, чрез която артериалната ригидност е динамично контролирана. Това е първична причина за артериалната ригидност в мускулните проводни артерии.
3. Покачване на средното артериално налягане, което увеличава ригидността в артериите. Този механизъм повлиява цялото артериално дърво.

Артериалната ригидност се увеличава преходно при увеличаване на артериалното налягане поради нелинейните характеристики на разтегливост. Това е остра и обратима ригидност на еластичните артерии, но необратими структурни

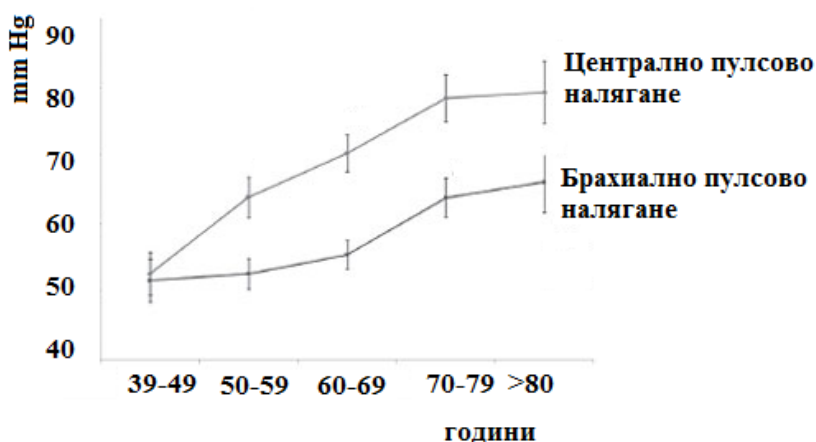
промени също могат да се развият при трайно повишено налягане. Хипертонията ускорява атеросклерозата, колагеновата синтеза и хиперплазията и хипертрофията на артериалните гладкомускулни клетки и по този начин увеличавайки артериалната ригидност (Kato et al., 1991; Benetos et al., 1997; Safar et al., 1998; O'Rourke, 2007).

Първичните структурни промени могат да доведат до постоянна артериална ригидност независимо от нивото на кръвното налягане. Експериментално индуцирана артериална ригидност увеличава систоличното налягане при опитни животни, обаче лонгитудинални проучвания на взаимоотношенията между артериална ригидност и хипертония при хора са оскъдни. Описанието на връзката артериална ригидност-хипертония при хора изисква методики, които позволяват изучаването на поведението преди развитието на сериозни структурни промени.

Описаните промени са най-изразени в аортата и нейните главни проксимални клонове и по-слабо изразени в периферните мускулни артерии (O'Rourke et al., 1968; Avolio et al., 1983; Nichols & O'Rourke, 2005; O'Rourke, 2007). Хистологични изследвания доказват значително увреждане на еластина в медията на проксималната аорта и малко засягане на дисталните мускулни артерии (Virmani et al., 1991; Lakatta, 2000). У младите индивиди аортата и проксималните еластични артерии се разширяват приблизително с 10 % при всеки удар на сърцето, а мускулните артерии - само с 2% до 3%. Разликата в степента на разтягането може да обясни различията в промените при стареене между проксималните и дисталните артерии на базата на възникващата умора на материята. Счита се, че при споменатото разтягане до 10% от изходния диаметър и обичайна сърдечна честота износването на еластина настъпва за около 30 години. За периферните артерии с 3 % разтягане и същия брой сърдечни цикли износване се очаква след повече от 100 години (Virmani et al., 1991; Boutouyrie et al., 1992; Nichols WW et al., 2005).

Промените във функционално-морфологичните характеристики на артериалната стена и по-специално ефектът на стареенето върху артериалната функция (наричан от S. Laurent „най-сериозният рисков фактор“) до скоро е подценяван. И досега основната информация за артериалното налягане и за лечението на артериалната хипертония се основава на сфигмоманометричното измерване на налягането в мишничната артерия (McEniery et al., 2014). От една страна няма пълно съответствие между стойностите на периферното и аортното артериално налягане, от друга – с възрастта дисоциацията между стойностите се увеличава значително (O'Rourke & Hashimoto, 2007). Например

относително малка промяна на брахиалното налягане от 120/80 mm Hg на 145/75 между 20 и 80 годишна възраст означава повишаване на периферното систолно налягане само с около 20% (от 120 до 145 mm Hg); брахиалното пулсово налягане нараства с около 70% - от 40 на 60 mm Hg. Ако обаче се изчислят промените в аортата – пулсовото налягане всъщност претърпява огромна промяна – то нараства от 22 на 65 mm Hg, т.е. с огромните 200 % (Фиг. 1.2) (Pelazza et al., 2012; O'Rourke & Hashimoto, 2007; Franklin et al., 1997).

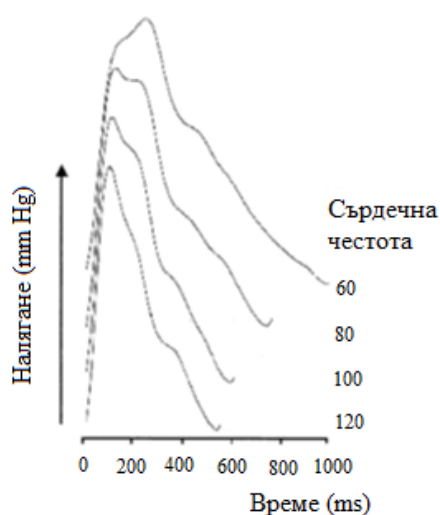


**Фиг. 1.2.** Прогресивно нарастване на разликите между стойностите на брахиалното и аортното пулсово налягане с възрастта (модифицирана по Pelazza et al., 2012). Наляганията са определяни ангиокардиографски.

Какви са функционалните последици за кръвообращението от увеличената артериална ригидност? От една страна се наблюдава повишаване на систолното налягане в аортата. Поради намалената разтегливост на стената на асцендентната аорта изтласкването на един и същ ударен обем създава по-високо налягане по време на систола в сравнение с млад индивид със запазен комплайънс на аортата. Допълнително се добавя и ефектът на отразяване на пулсовата вълна от периферията, която се връща и се наслажда върху генерираната от новото съкращение пулсация. Всъщност става дума за сумарна отразена вълна, която се формира от множество „вълнички“, връщащи се назад от местата на промяна в комплайънса, на рязко намаляване на диаметъра на съда (особено при наличие на стеноза), на промяна на типа на съда – на границата с мускулните артерии, на места на разклоняване на артериалните съдове (McEniery et al., 2014). Амплитудата на отразената вълна зависи от разтегливостта на по-периферните артерии и от моментния тонус на

съпротивителните съдове. Допълнителен важен фактор, определящ ефекта на отразената вълна върху стойността на систолното налягане, е кога по време на цикъла ще се върне отразената вълна. У млади хора обикновено този момент е в началото на диастолата, поради което максималното налягане по време на систола съвпада с първия пик на систолната част от пулсовата вълна, P1. Когато еластичните артерии са видоизменени от процеса на стареене скоростта на връщане на пулсовата вълна обратно към сърцето значително нараства (O'Rourke & Hashimoto, 2007). Тогава отразената вълна се наслабва върху новата пулсация много по-рано – още по време на систола и води до генериране на втори пик P2, който вече е с по-голяма амплитуда от P1 (Murgo et al., 1980). При тези условия максимумът на налягането не съвпада с максималния кръвен поток, изтласкан от лявата камера (Wilkinson et al., 2002; London & Pannier, 2010).

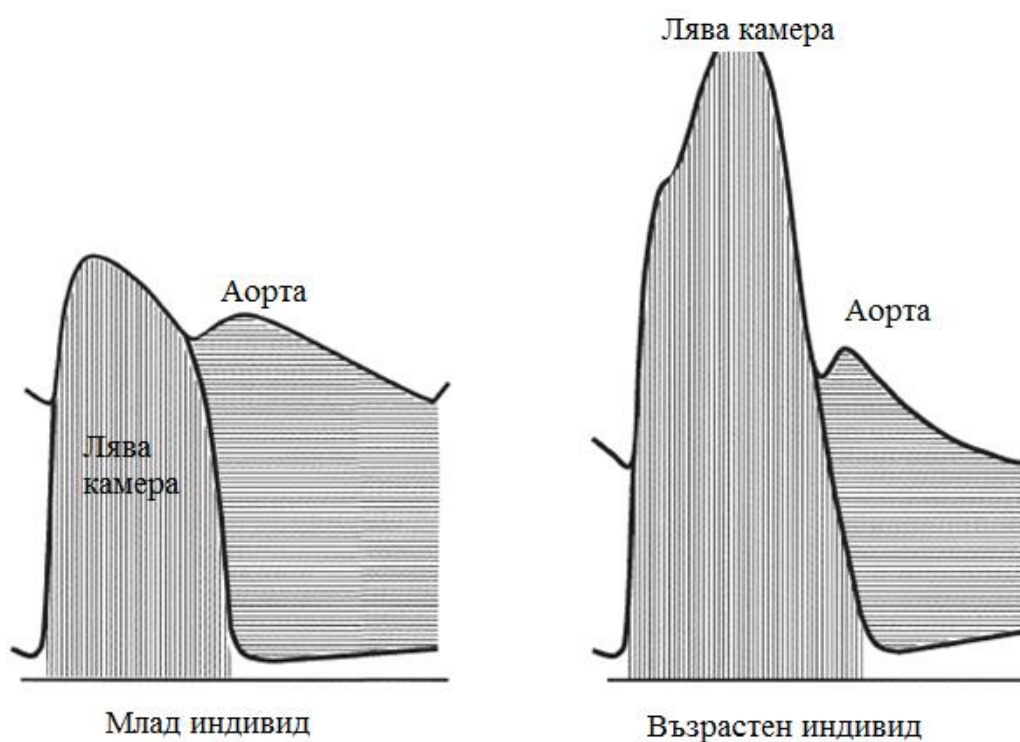
Честотата на сърдечните съкращения също може да се отрази на момента на наслабване на отразената от периферията вълна. При изразена тахикардия систолата се скъсява и по този начин наслабването на рефлктиралата вълна се явява относително по-късно в сърдечния цикъл (Wilkinson et al., 2000; Nelson et al., 2010). На Фиг. 1.3. ясно личи, че с ускоряване на сърдечната честота максималната стойност на налягането в лявата камера намалява, средното намаление е с около 6 mm Hg на всеки 20 удара/мин покачване на сърдечната честота (Wilkinson et al., 2002).



**Фиг. 1.3.** Ефект на сърдечната честота върху формата на аортната пулсова вълна. Модифицирана по Wilkinson et al., 2002.

Покачването на систолното налягане увеличава левокамерния товар, следнатоварването. Продължителното повишаване на левокамерния товар причинява

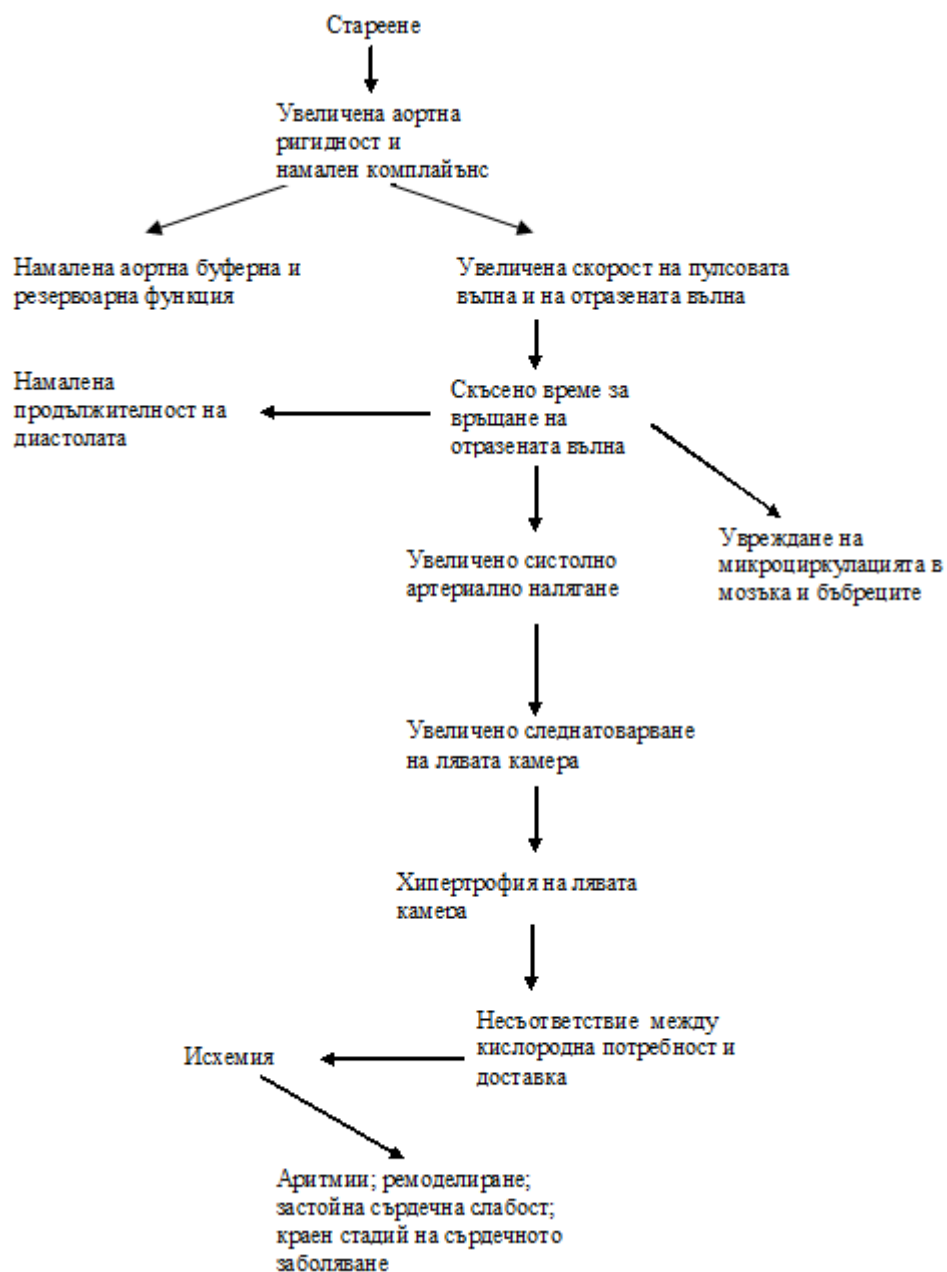
развитието на левокамерна хипертрофия и увеличаване на левокамерните кислородни нужди (Katz, 1990; Nelson et al., 2010). Хипертрофиралото сърце се съкращава и отпуска по-бавно, така че продължителността на систолата се удължава за сметка на диастолата (Фиг. 1.4) (Brutsaert DL et al., 1993; Iketani T et al., 1998; O'Rourke et al., 2010). Когато продължителността на систолата е по-голяма, отразената вълна причинява още по-подчертано усилване на втория систолен пик P2, така че миокардните кислородни нужди нарастват още повече. От друга страна артериалната ригидност е причина за спадане на диастолното налягане поради намалената способност за складиране на част от енергията на сърдечното съкращение в увредените еластинови структури и намалена амортизираща функция на големите централни артерии (Franklin et al., 2008). Тази хемодинамична промяна допълнително създава условия за нарушаване на миокардната функция, тъй като коронарният кръвен поток към лявата камера е зависим от аортното диастолно налягане (Фиг. 1.4) (O'Rourke & Hashimoto, 2007).



**Фиг. 1.4.** Налягания във възходящата аорта и лявата камера у млад индивид (вляво) и у възрастно лице с левокамерна хипертрофия и диастолна дисфункция (вдясно). У възрастния индивид миокардната кислородна потребност е увеличена поради повишеното следнатоварване и удължената систола. Възможността за доставка на кислород към лявата камера е намалена поради скъсената диастола, по-ниското аортно диастолно налягане и повишеното левокамерно диастолно налягане в резултат на левокамерната диастолна дисфункция (Модифицирана по O'Rourke & Hashimoto, 2007).

Миокардът на лявата камера едновременно трябва да се справи с по-голямото следнатоварване и има увеличена кислородна потребност, а по време на диастола условията за доставка на кислород са влошени.

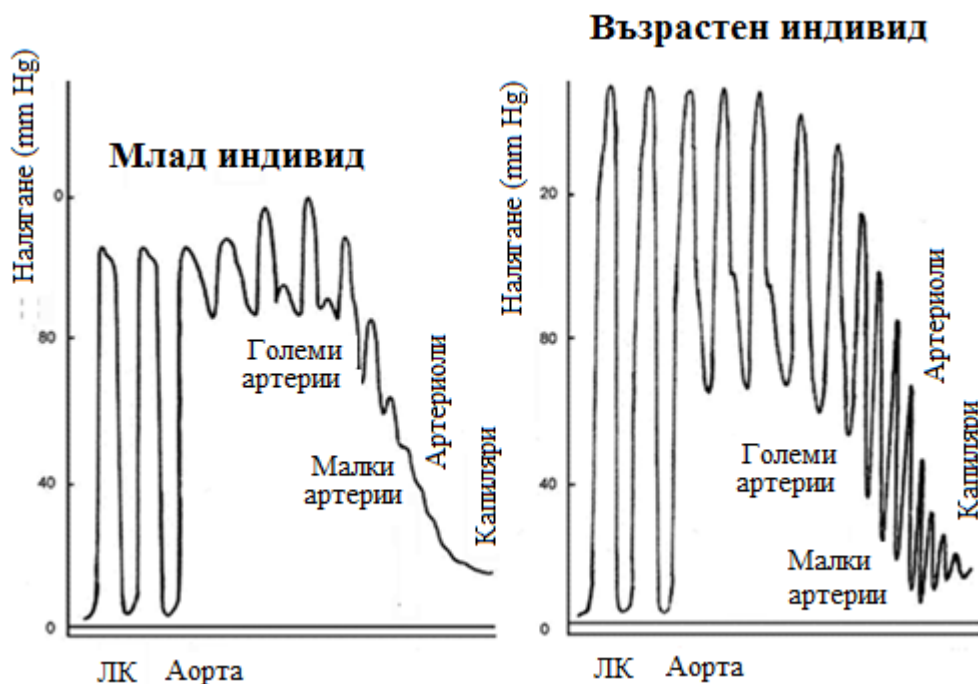
На Фиг. 1.5 са представени промените, които настъпват в миокарда в резултат на нарушаване на амортизиращата функция на възходящата аорта.



**Фиг. 1.5.** Последователност на промените, които настъпват в миокарда, мозъка и бъбреците в резултат на настъпилата ригидност на аортната стена и нарушената и амортизираща функция. (Модифицирана по O'Rourke et al., 2010)

Нарушеният капацитет на коронарния поток се развива независимо от стесняването на коронарните съдове, но се влошава допълнително от всяка степен на атеросклероза (Ferro et al., 1995; O'Rourke & Hashimoto, 2007). Комбинирането на увеличена кислородна потребност и намален капацитет за коронарна перфузия предразполага към възникване на исхемия. Всяка степен на исхемия влошава ситуацията чрез причиняване на по-нататъшно засягане на камерното отпускане и удължаване на периода на изтласкване, в крайна сметка това води до намаляване на камерната перфузия по време на диастола. Този механизъм обяснява възникването на исхемия даже при незначителна или липсваща коронарна стеноза (Hoffman, 1987). Порочният кръг е от значение за развитието на диастолна левокамерна недостатъчност, която вероятно е най-честата форма на недостатъчност при възрастни индивиди.

*Старенето не засяга пряко проводната функция на артериалното дърво, но има изразен и прогресиращ ефект върху амортизиращата функция и в крайна сметка уврежда миокарда и микроциркулацията, особено на сърцето, мозъка и бъбреците (Фиг. 1.6) (Hashimoto et al., 2008; Hashimoto & Ito., 2009).*



**Фиг. 1.6.** Възрастови промени в артериалното налягане в системното кръвообращение, особено в областта на микроциркулацията. Голямата амплитуда на налягането причинява увреждане на крайните органи – сърце, мозък, бъбреци.

Микроциркулацията обхваща най-малките артерии < 400  $\mu\text{m}$ , артериолите < 300  $\mu\text{m}$ , капилярите и венулите. Артериолите обикновено оказват най-голямото съпротивление на кръвния поток и променят пулсиращия поток в постоянен в капилярите.

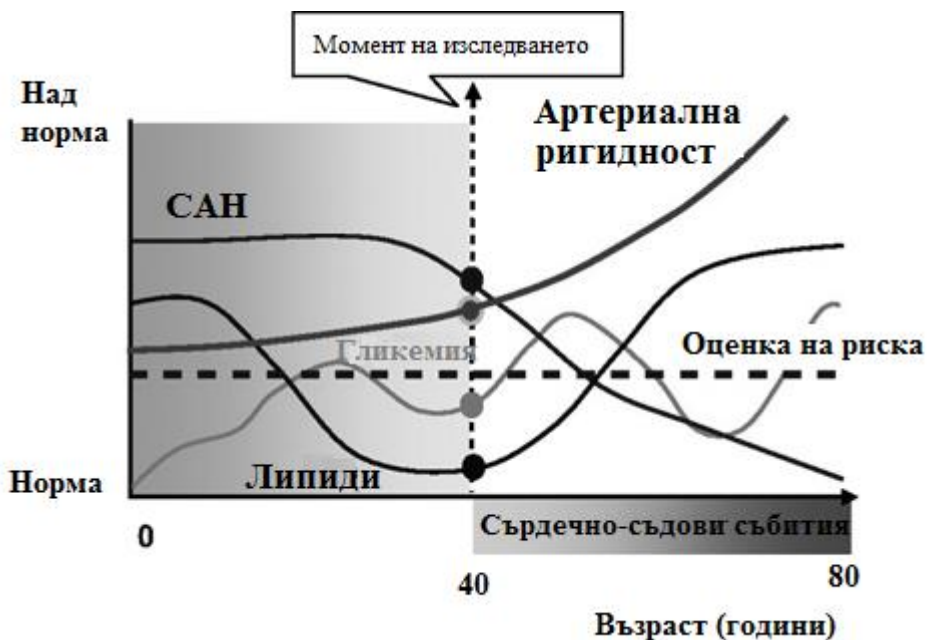
За разлика от големите еластични артерии, проучванията върху стареенето не намират специфични структурни промени в микроциркулацията на кожата и подкожните тъкани (Christensen et al., 2001; James et al., 2006). Функционалните промени са относително малки и се отнасят до ендотел-зависимата и ендотел-независимата вазодилатация.

От друга страна промените в големите артерии с възрастта неизбежно се отразяват върху микроциркулацията. Намалването на амортизиращата функция на големите еластични артерии причинява предаване на пулсациите и върху най-малките крехки съдове, каквито са капилярите (Фиг. 1.6). Най-раними са съдовете на микроциркулацията в миокарда, мозъка и бъбреците, тъй като приводящите резистивни съдове обикновено са по-дилатирани, отколкото в другите тъкани и предават пулсациите към най-малките съдове по-лесно. И затова в мозъчното и бъбречното кръвообращение се наблюдават най-тежките лезии в микроциркулацията при по-възрастните индивиди. Тези лезии включват увреждане на ендотела с тромбози, оток на медията, кръвоизливи и възпаление (Hashimoto et al., 2008).

От терапевтична гледна точка интервенциите, които намаляват артериалната ригидност, ранното отразяване на вълната или флукуирането на аортното налягане намаляват промените както в малките, така и в големите артерии на крайните органи. По този начин те предотвратяват, забавят или подобряват мозъчната и бъбречна дисфункция при възрастни индивиди.

През последните години *артериалната ригидност е утвърдена като изключително важен сборен показател за сърдечно-съдовия риск*. Както много добре е показано на Фиг. 1.7. всеки един от модифицируемите рискови фактори като повишено кръвно-захарно ниво, дислипидемия, повишено артериално налягане действа върху артериалната стена и ускорява възникването на промени в нейната структура и по-бързото развитие на артериална ригидност. При изследване на всеки от тези показатели се получава информация само за моментните стойности, но не може да се придобие представа за динамиката им във времето. Изследването на артериалната ригидност дава възможност да се оцени действието им върху кръвообращението, както много

ясно е показано на схемата на Nilsson et al. (2009) (Фиг. 1.7). Ригидността неминуемо нараства с възрастта, но скоростта на нарастване зависи от нивото на всички показани фактори – липиди, кръвнорозахарно ниво, артериално налягане.



**Фиг. 1.7.** Артериалната ригидност е кумулативна мярка на увреждащото влияние на сърдечно-съдовите рискови фактори и на остаряването върху артериалната стена. Модифицирана по Nilsson et al., 2008.

#### Методи за изследване на артериалната ригидност.

Изследването на човешкия артериален пулс от лечители и лекари в исторически план е било важно за оценка на здравето. Според Едвин Смит в египетски папируси от 1600 г. преди новата ера се съдържат записки за изследването на пулса (Breasted, 1930). През 6 век пр. н. е. в китайската медицина палпацията на пулса е единствената част от физикалния преглед, която мъже лекари могат да провеждат на пациентки жени, отделени от тях с бамбукова завеса (Acierno, 1994).



**Фиг. 1.8.** Сфигмограф на Марей (1863 г.).

Модерното регистриране на формата на пулсовата вълна става възможно благодарение на изобретението на сфигмографа от Етиен Жюли Марей през 1860 (Фиг. 1.8) (Snellen,1980). Въвеждането на сърдечната катеризация от Вернер Форсман през 1929 год. добавя ценни данни, които свързват централното съдово налягане и периферната пулсова вълна. Cougnand и Ranges (1941) успешно въвеждат катетри в дясното предсърдие у хора, поставяйки основите на физиологичното изследване на сърдечната и белодробна система. Earl H. Wood и Edwin J.Kroeker (1956) създават концепцията за отговора на съдовото дърво на вълната на налягане, генерирана от изтласкването от сърцето, с класическа крива с характерна амплитуда и честота. Те наблюдават и усилването на кръвното налягане от аортата към периферията, което се дължи на увеличаване на систолното налягане и отразяване на пулсацията на нивото на периферните съдове, оформящо периферната и централна пулсова вълна.

С навлизането на сфигмоманометрията от Scipione Riva-Rocci в края на 19 век лекарите се фокусират само върху максималната систолна и най-ниската диастолна стойности и игнорират останалата част от пулсовата вълна.

През последните години беше установено, че периферното кръвно налягане получено със сфигмоманометър или с осцилометрично устройство не е достатъчно информативно. От една страна централните налягания по-точно предсказват сърдечно-съдовите събития отколкото периферните налягания. От друга страна, сходно намаление на периферното налягане под влияние на различни класове антихипертензивни лекарства може да повлияе по различен начин централното аортно налягане и така да се обясни различния ефект върху сърдечно-съдовия риск и възникването на по-тежки нарушения в системата (Smulyan et al., 2003).

Съществуването на периферно усилване, което зависи от възрастта, също прави периферното измерване недостатъчно достоверно (McEniery et al., 2008; Sharman et al., 2008). Такъв пример е „лъжливата“ систолна хипертония при младите, при които голямото периферно усилване може да причини изолирано повишено систолно налягане в мишничната артерия въпреки нормални централни налягания (O'Rourke et al., 2000; O'Rourke et al., 2001).

**Апланационната тонометрия** представлява съвременен неинвазивен метод, който позволява да се получи точна оценка на централното аортно налягане (Kelly et al., 1989).

*Тонометрия* означава измерване на налягането, а *аплатиране* – изравняване (Drzewiecki et al., 1983). Терминът е взимстван от метода за измерване на вътреочното налягане (Pressman & Newgard, 1963; Pressman & Newgard, 1965).

При прилагане на аплатационната тонометрия за регистрация на радиалното налягане се притиска с умерен натиск трансдюсера за налягане върху повърхностно разположената радиална артерия към костната подложка, за да се постигне изравняване на съдовата повърхност и точно регистриране на налягането в съда (Matthys et al., 2008) (Фиг. 1.9). Превърнатият в цифров сигнал се обработва от специален софтуер и с помощта на трансферна функция, основана на бързата трансформация по Фурие, се построява централната пулсова вълна. Трансферната функция е валидирана с помощта на сравняване на резултатите с директни измервания у индивиди от различни възрастови групи и при различни стойности на наляганята (Karamanoglu et al., 1993; Chen et al., 1997; Gallagher et al., 2004).

Аплатационната тонометрия дава възможност за определяне на скоростта на пулсовата вълна и за изчисляване на основните показатели на централната пулсова вълна (Boutouyrie et al., 2008; Boutouyrie et al., 2010; Nelson et al., 2010). И двете възможности са препоръчани като подходящи за оценка на състоянието на артериалната стена от Работната група по артериална ригидност на Европейското кардиологично дружество (Laurent et al., 2006; Van Bortel et al., 2012).



**Фиг. 1.9.** Принцип на аплатационната тонометрия.

### **Ортостатична проба.**

При наличие на дискретни и непроявени клинично промени във функцията на дадена система в организма е полезно използването на проби, които поставят повишени изисквания пред нея и могат да помогнат за ранното разпознаване на възникнали нарушения. Един от методите за неинвазивно функционално изследване на сърдечно-съдовата система е *ортостатичната проба*. Ортостатичната проба се основава на преразпределение на циркулиращия обем кръв в системното кръвообращение, което се дължи на действието на силите на земното притегляне и на по-големия комплайънс на венозните съдове. При преминаване на тялото в изправено положение налягането в съдовете на долната половина на тялото се повишава с 80 – 100 mm Hg в зависимост от ръста. На всеки сантиметър под точката на равновесие, която у човека отговаря на нивото на трето ребро, кръвното налягане се увеличава с 0,77 mm Hg. Тъй като артериалните и венозните съдове имат голяма разлика в комплайънса, покачането на налягането във венозните съдове на долните крайници увеличава значително количеството кръв, което се съдържа в тях. Установено е, че задръжката на кръв варира между 300 и 1000 ml, средно между 500 и 750 ml (Freeman, 2006). С това количество намалява и обемът кръв, който се намира в кардиопулмоналната област и централните артерии, т.е. намалява венозният приток към сърцето, крайният диастолен обем (преднатоварването) и съответно - ударният обем. Намаленият ударен обем води до спадане на пулсовото и систолното налягане.

Значението на различните компенсаторни механизми за нормализиране на хемодинамиката е подробно изследвано от редица автори. Това е на първо място артериалният барорефлекс, който чрез изключително бързото дезактивиране на каротидните барорецептори (Smith, 1974; Victor & Mark, 1985) предизвиква промяна в аферентната информация до медуларния сърдечно-съдов център и произтичащата от това модификация на вегетативната еферентация – намаляване на парасимпатиковата еферентна активност към синусовия възел и симпатикова стимулация към сърцето и съдовата гладка мускулатура (Cowley et al., 1973; Smit et al., 1999, Cooper & Hainsworth, 2001; Fu et al., 2006; Belova et al., 2007). Намалява и аферентната информация от кардиопулмоналните рецептори, на първо място тези в дясното предсърдие (Linden, 1995), което също води до преразпределение на активността на парасимпатиковите и симпатиковите еферентни нервни влакна към основните ефектори на сърдечно-съдовата система – сърце и гладка мускулатура на съпротивителните съдове. В

резултат на това се наблюдава ускоряване на сърдечната честота, увеличаване на силата на сърдечните съкращения, повишаване на тонуса на гладката мускулатура в артериолите, което е особено характерно за мускулните кръвоносни съдове (Tahvanainen et al., 2009).

Допълнителен механизъм е и вено-артериоларният рефлекс, който представлява местен аксон-рефлекс. Той предизвиква артериоларна констрикция и намалява артериалния кръвен поток към мускулите, кожата и мастната тъкан. Счита се, че вено-артериоларният рефлекс е отговорен за около 50% от повишаването на съдовото съпротивление в долните крайници при изправяне (Ricci et al., 2015).

За разлика от тези рефлексни механизми все още малко проучвания са насочени към изследване на централните хемодинамични промени, които съпровождат промяната в положението на тялото, по-специално активното изправяне. Първата едновременна инвазивна регистрация на периферното и централното артериално налягане по време на тест със 70° наклон на тялото у здрави доброволци е осъществено през 1955 г. (Kroeker & Wood). През последните години се въвеждат неинвазивни методики за проследяване на влиянието на постуралните промени върху централната хемодинамика (Jardine et al., 2018). В повечето изследвания е прилаган пасивният тест с наклон на тялото, пасивното повдигане на крака или ортостатичната проба за преминаване от седнало в право положение (Kamran et al., 2010; Jaccoud et al., 2012; Rotaru et al., 2015; Kobayashi et al., 2016). Основната разлика между изброените „пасивни“ ортостатични прийоми и активната ортостатична проба се търси в липсата на „мускулната помпа“ при пасивните проби. „Мускулната помпа“ е отговорна за началното поддържане на венозния приток към сърцето, съответно и на минутния обем и артериалното налягане. Като основна причина за началната ортостатична хипотония се приема несъответствието между минутния обем и съдовия комплайънс, особено у по-възрастните индивиди (Nordkamp et al., 2013; Wieling et al., 2014).

При по-продължително провеждане на ортостатичния стрес се намесват допълнително и нервно-хуморални механизми, които още повече усложняват картината. Наблюдава се излизане на част от плазмения обем към интерстициалното пространство и последващи промени в състава на кръвта (хемоконцентрация). Активират се малко по-бавните хуморални механизми – антидиуретичен хормон, ренин-ангиотензин-алдостеронова система, медуларни катехоламини. Нервно-хуморалните механизми повлияват бъбречната функция, която се насочва към

запазване на вода и натрий за организма, т.е наблюдава се намалена диуреза и натриуреза (Giris et al. 1998).

**Вариабилност на сърдечната честота.** Основните параметри на сърдечно-съдовата функция сърдечна честота, артериално налягане и ударен обем се променят с всеки сърдечен удар. Още през 18 век Hales (1733) описва дихателната аритмия, т.е. вариациите на продължителността на сърдечния цикъл в зависимост от фазата на дишането. През 70-те години на 20 век става възможно автоматичното откриване на възловите точки от регистрираната електрокардиограма (ЕКГ) и след това цифровият анализ на показателите на вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ) (Akselrod et al., 1981). Развива се ново интердисциплинарно направление - неврокардиология, което съчетава възможностите на неврофизиологията, кардиологията и математическия анализ (Aubert & Ramaekers, 1999). Оформя се виждането, че анализът на сърдечно-съдовата вариабилност и в частност на вариабилността на сърдечната честота дава възможност за изследване на вегетативната регулация на сърдечно-съдовата функция в реални условия (Pomeranz et al., 1985; Parati et al., 1995; Eckberg, 2000).

При изследване на ВСЧ се използват два основни подхода – изследване на промените във времевия и в честотния диапазон. Анализът на ВСЧ във времевия диапазон се прилага при по-дълготрайни записи – обикновено този метод се използва при обработка на електрокардиографските данни от продължително мониториране (ЕКГ-холтер). Основните параметри на ВСЧ във времевия диапазон се получават от хистограмата на RR-интервалите. Тези показатели са средната продължителност на RR-интервала, стандартното отклонение на RR-интервалите (SDNN - нормално  $\geq 100$  ms), стандартно отклонение на осреднените RR-интервали от всичките 5-минутни сегменти от записа (SDANN - нормално  $\geq 100$  ms) и още няколко производни на тези индекси (Task Force, 1996; Stein & Kleiger, 1999).

Параметрите на ВСЧ в честотния диапазон се определят с помощта на спектралния анализ. Спектралният анализ се основава на схващането, че всеки променлив сигнал е получен от наслагването на множество различни по честота синусоидални колебания. Общата вариабилност на сърдечната честота (TF) отразява общата мощност на осцилациите и се приема като показател за добър тонус на вегетативната нервна система. Най-често при анализа на краткотрайни записи от ЕКГ се използва бързата трансформация по Фурие, като у човека се анализират три честотни области: много нискочестотна (very low frequency – VLF) - от 0 до 0,04 Hz,

нискокочетотна – (low frequency – LF) – от 0,04 до 0,15 Hz и високочетотна (high frequency – HF) – от 0,15 до 0,4 Hz. Допълнителни показатели на ВСЧ, получени с помощта на Фурие-анализа, са отношението LF/HF и нормализираните индекси LF (nu) и HF (nu). Голямото предимство на нормализираните индекси е премахването на ефекта на стойността на общата вариабилност, която показва значителни различия между отделните индивиди. Интерпретацията на отделните показатели на ВСЧ не е много лесна, тъй като върху тях влияят множество фактори. Все пак повечето автори приемат, че високочетотният компонент на ВСЧ зависи от парасимпатиковите влияния и основно се повлиява от дишането. Преобладаващото мнение по отношение на генезата на нискокочетотния компонент е, че LF зависи едновременно и от симпатикови, и от парасимпатикови влияния. Много нискокочетотният компонент се отдава на ефекти, свързани с терморегулацията и хуморални влияния (Task Force, 1996; Stein & Kleiger, 1999).

За разкриване на моментните промени във ВСЧ или за действието на случайни, неперiodични фактори се използват и други форми на анализ – уейвлет-функцията, авторегресионният метод, нелинейни методи като Поанкаре-анализът, експонентът на Ляпунов и др. (Belova et al., 2007; Javorka et al., 2008).

Предимствата на анализът на Фурие са неговата обективност и сравнително лесното приложение, като винаги следва да се взимат предвид и ограниченията му, най-важното от които е, че не е подходящ за оценка на нестационарен сигнал (Aubert & Ramaekers, 1999).

**Метаболитни маркери и промени в артериалните морфо-функционални характеристики.** Положителната корелация между метаболитните нарушения и честотата на разпространение на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) е добре известна. Засилените симпатикови влияния се считат за един от основните фактори в патогенезата на хипертонията и сърдечната недостатъчност посредством причиняване на ендотелна дисфункция, ремоделиране на съдовата стена и на промени в артериалния комплайънс (Delacretaz et al., 2001). Все повече доказателства показват, че в резултат на увеличаване симпатикусов тонус настъпват не само хемодинамични промени и органични увреждания, но и съпътстващи метаболитни нарушения – дислипидемия, хипергликемия, затлъстяване, метаболически синдром, диабет тип 2 и др. (Grassi, 2006; Lambert et al., 2010). Връзката между метаболитните нарушения и симпатикусовата стимулация е двупосочна: мастната тъкан при затлъстяване, особено от централен тип

е източник на многобройни хуморални фактори (лептин, адипокини, цитокини и др. биоактивни молекули), които допринасят за активирането на симпатиковата нервна система (Lambert et al., 2010, Straznicky et al., 2009).

Разработени са различни скали за оценка на сърдечно-съдовия риск. Тези скали се базират на наблюденията върху относителната степен на важност на отделните основни рискови фактори. Идентифицирани са различни биомаркери, които се основават на връзката между изхода на заболяването и дадена биомолекула. Към тях се причисляват традиционните биомаркери от липидния профил и глюкоза. Те са включени поотделно или в комбинация в системи за предсказване на сърдечно-съдовия риск. Такава система с голяма практическа стойност е Фрамингамската скала за оценка на 10-годишния риск от сърдечно-съдови заболявания. Стандартният алгоритъм за предсказване на риска включва основните фактори, установени чрез различни популационни проучвания, като общ холестерол (TC), триглицериди (TG), липопротеини с ниска плътност (LDL-C), липопротеини с висока плътност (HDL-C), липопротеини с много ниска плътност (VLDL-C) и глюкоза (Glu) (Upadhyay, 2015).

Добре известна е връзката между дислипидемиите, състоянията на повишаване на общия и нископлътностния холестерол (LDL-C) и на намаляване на високоплътностния холестерол (HDL-C), с патогенезата на ССЗ (Third report /NCEP/ Expert Panel, 2002). Фактори от външната среда и генетични фактори са от значение за възникване на нарушения в концентрацията на липидите и липопротеините в плазмата (Russo, 2015). Повечето обичайни форми на дислипидемии са полигенни, най-често те се наблюдават у индивиди с диабет тип 2 и метаболитен синдром.

Има данни, че дислипидемиите са от значение не само за развитие на атеросклеротични промени в съдовете, но и за ускоряване на развитието на артериалната ригидност. Първите изследвания, търсещи връзка между нивото на холестерола и артериалната ригидност, са проведени върху лица с автозомното доминантно генетично нарушение фамилна хиперхолестеролемия (Marais, 2004). Намерени са доказателства за намален артериален комплайънс у млади лица с този генетичен дефект (Lehmann et al., 1993). Някои автори предполагат, че ефектът върху характеристиката на артериалната стена се опосредства изключително от атерогенния ефект на холестерола. Има данни, обаче, и за пряк, неатерогенен ефект на холестерола върху развитието на артериална ригидност, най-вероятно посредством предизвикване на оксидативен стрес, провъзпалително действие, активиране на матриксните

металопротеинази и създаване на условия за отлагане на калций в съдовата стена (Wilkinson & Cockcroft, 2007).

Обсъждат се няколко различни механизма на осъществяваната от естрогените защита срещу възникването на ССЗ: по-високи нива на HDL-C, по-нисък LDL-C и по-ниско отношение VLDL-C/триглицериди, по-бързо почистване на липопротеините с междинна плътност IDL-C и на LDL-C чрез регулация нагоре на LDL-рецепторите, намалено постъпване на LDL-C в артериалната стена, инхибиране на окислението на LDL-C и др. (Knorr et al., 1994). Естрогените директно повлияват липидния метаболизъм чрез потискане на генната експресия и активността на липопротеин липазата, която е скорост ограничаващ ензим в триглицеридния метаболизъм (Price et al., 1998, Homma et al., 2000) или чрез модулиране на липолизата (Pedersen et al., 2004).

Липидният профил у децата е сходен по време на детството, но през пубертета започва да се различава физиологично между индивидите от женски и мъжки пол. Това е резултат от действието на половите хормони върху обмяната на веществата. В периода между пубертета и менопаузата жените имат по-ниски нива на LDL-C, не-HDL и общ холестерол в сравнение с мъжете, докато след менопаузата LDL-C се повишава по-стръмно у жените в сравнение с мъжете (Schaefer et al., 1994; Gardner et al., 2000). Нивата на LDL-C обикновено се увеличават до 60-годишна възраст у мъжете и до 70-годишна възраст у жените, а след това започват да намаляват вероятно поради селективното преживяване на индивиди с по-ниски нива на LDL-C (Schaefer et al., 1994). Триглицеридите обикновено са по-високи у мъже в сравнение с жени за всяка възраст, а концентрацията на HDL-C показва тенденция за намаляване с възрастта у мъжете (Kreisberg, 1987, Schaefer, 1994). Зависимото от възрастта повишаване на нивата на LDL-C се свързва със забавения катаболизъм поради намалена експресия и активност на LDL-рецепторите в черния дроб и намалена активност на липопротеин-липазата (Ericsson et al., 1991).

Освен чрез директния си ефект естрогените повлияват липидния метаболизъм и чрез регулация на телесния състав и енергиен баланс (Iverius & Brunzell, 1988; Mauvais-Jarvis, 2011). След менопауза при жените се установява преразпределяне на телесните масти с типична коремна локализация. Точният механизъм за увеличаване на телесното тегло и преразпределяне на мастите от андроиден тип не е изяснен напълно. Приема се, че активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, свързано с увеличена чувствителност към сол и отрицателния ефект на лептина, както и

относителното увеличение на андрогените заедно с промените във функцията на щитовидната жлеза играят съществена роля. Не случайно антагонистите на PАС намаляват сърдечно-съдовия риск, чрез подобряване на липидния профил. И при мъже, и при жени увеличението на телесните масти често е свързано с негативните промени вследствие на развитие на инсулинова резистентност, повишено кръвно налягане и увеличен симпатиков тонус. Тези промени се подсилват у жените в менопауза с дефицита на яйчникови хормони (Rosano et al., 2006).

Доказано е, че при заместителна терапия с естрогени при жени в постменопауза се намалява експресията на различни гени отговорни за липогенезата (Lundholm et al., 2008). Заместителната терапия повлиява холестероловия метаболизъм чрез увеличаване активността на рецепторите за LDL-C в черния дроб и по-бърз клирънс на LDL-C (Kovanen et al., 1979), както и чрез увеличаване на холестероловата екскреция (Nestel et al., 1965; Kushwaha & Hazzard, 1981).

Концентрацията на глюкозата в кръвта е изключително прецизно регулирана в резултат от взаимодействието на множество ендокринни фактори. Нарушената функция на панкреаса и/или периферната инсулинова резистентност са най-честите причини за възникването на хипергликемията при диабет от тип 2 и метаболитния синдром. Промененото отношение инсулин/глюкагон води до повишена продукция на глюкоза (базална хипергликемия), докато абсолютното понижаване на инсулиновата концентрация или действие намалява използването на глюкоза от периферните тъкани и причинява постпрандиална хипергликемия (Giugliano et al., 2008, Monnier et al., 2006)

Най-малко четири основни метаболитни вериги причиняват съдово увреждане при хипергликемия:

1. Активиране на алдозо-редуктазния път, водещ до увеличено натрупване на сорбитол и фруктоза;
2. Неензимно гликиране и отлагане на крайни продукти на гликирането (AGEs);
3. Активиране на протеинкиназа С в съдовете, който регулира натриево-калиевата АТФ-аза и инициира каскада от реакции, водещи до нарушения на мембранните функции;

4. Увеличение на активността на хексозаминовия път с краен продукт уридин-дифосфат-N-ацетилглюкозамин, който стимулира производството на проинфламаторни цитокини чрез ядрения фактор κB (Giugliano et al., 2008).

При хипергликемия се активират всички тези неблагоприятни метаболитни ефекти с едно основно следствие: свръхпродукция на супероксидни радикали от митохондриалната електронна верига. Според теорията на Brownlee (2001) оксидативният стрес, индуциран от хипергликемията, играе основна роля в патогенезата на съдовите и органните увреждания при диабет. Всички тези метаболитни промени протичат в ендотелните клетки, водят до ендотелна дисфункция и допринасят за съдовото увреждане (Brownlee, 2005).

Не само трайното повишение на концентрацията на глюкозата, но вероятно и постпрандиалната хипергликемия има неблагоприятен ефект върху съдовата функция. Има данни за линейна корелация между увеличената продукция на увреждащи свободни радикали и амплитудата на флукуациите в глюкозната концентрация в рамките на 24-часовия цикъл. Осцилиращата хипергликемия предизвиква по-остро увеличение на про-инфламаторните цитокини интерлевкин-6, TNF-α, отколкото хроничната хипергликемия както у здрави, така и у индивиди с диабет (Monnier et al., 2006).

Хроничната хипергликемия се съпътства от повишено неензимно гликиране (свързване на глюкозата с аминокрупите на белтъците ) и отлагане на крайни продукти на гликирането (AGEs) в белтъчните молекули. В организма AGEs се формират ендогенно при нормалните метаболитни процеси и при стареенето. Високата глюкозна концентрация може да доведе до гликирането на структурни и функционални белтъци като плазмените фибриноген, глобулини или на еластина и колагена в кръвоносните съдове, корнеята и други. Гликирането на фибриногена уврежда фибринолизата и е част от механизъм, водещ до нарушена съдова функция при диабетичи (Lund et al., 2011). Гликирането на колагена и еластина води до намален артериален и миокарден комплайънс, до увеличена съдова ригидност и систолна хипертония (Cooper et al., 2001, Singh et al., 2014). Клетки, които експресират високи нива на глюкозен преносител 1 (GLUT 1) като съдовите ендотелни клетки, по-слабо регулират вътреклетъчната концентрация на глюкоза, и при тях по-лесно настъпват съдови увреждания, индуцирани от хипергликемия. Хипергликемията води до повишени нива на NADH и FADH в редица клетки, включително и ендотелните и нарушава

електронният транспорт. Това причинява митохондриална продукция на реактивни кислородни радикали. При някои патологични състояния, като диабет например, е налице повишен оксидативен стрес и се генерират AGEs над нормалните нива. Много клетки в организма като ендотелните, гладко-мускулните, клетките на имунната система, клетки от различни тъкани и органи (бъбреци, черен дроб) носят рецептори за AGEs. AGEs причиняват възпалителни и пролиферативни процеси, ускоряващи промените в големите съдове (Dandona et al., 2007). Гликирането на LDL-C намалява продукцията на азотен оксид и потиска поемането и клирънса на LDL-C чрез техните рецептори върху ендотелните клетки (Posch, 1999). AGEs участват във формирането на липидно-свързани съединения и формират крайни продукти на липоокислението, засилено при индивиди с дислипидемия. (Грозева, 2010).

Крайните продукти на гликирането (AGEs) се свързват не само с моментния сърдечно-съдов статус, но могат да имат и прогностична стойност. Редица автори съобщават за по-високи серумни нива на AGEs при пациенти със захарен диабет тип 2 и коронарна болест в сравнение с диабетици без коронарна болест, както и за корелация между нивата на AGEs и тежестта на коронарната болест. В проучването EURODIAB се установява строга корелация между пулсовото налягане и нивата на AGEs при пациенти с диабет тип 1 (Meerwaldt et al., 2008).

Продължителната хипергликемия и тъканна инсулинова резистентност водят до хиперинсулинемия и могат да увеличат компонентите на PAC и да усилят провъзпалителните и профибротични действия върху големите кръвоносни съдове, опосредствени от ангиотензин II (Golovchenko et al., 2000). Хипергликемията стимулира отделянето на ренин, ангиотензиноген, ангиотензин-конвертиращия ензим и увеличава експресията на (про)-рениновите и ангиотензиновите рецептори тип 1 в бъбреци у плъхове (Siragy & Huang, 2008; Putnam et al., 2012). Изследвания върху хора, животни и тъканни култури показват, че ангиотензин II може да редуцира цялостното усвояване на глюкозата и чувствителността към инсулин, да увеличи резистентността към инсулин в скелетните мускули и мастната тъкан, да наруши сигналните механизми, които опосредствяват действието на инсулина, негативно повлиява панкреатичната функция и инсулинова секреция (Putnam et al., 2012).

Менопаузата сама по себе си не засяга концентрацията на глюкозата на гладно, но е свързана с прогресивно намаляване на стимулираната от глюкоза инсулинова секреция (Walton et al., 1993).

Всички тези факти потвърждават тезата, че метаболитните нарушения самостоятелно и в комбинация имат съществено значение за развитието и ускоряването на промените в стената на големите амортизиращи съдове и по този начин за повишаване на сърдечно-съдовия риск.

## Изводи

От направения преглед на литературата могат да се направят следните заключения:

1. Нарастващата епидемия от сърдечно-съдови заболявания, резултат от взаимодействието на редица немодифицируеми рискови фактори като възраст, пол, етническа принадлежност и фамилна обремененост и голямата група на модифицируемите рискови фактори, свързани с начина на живот, налага търсенето на нови и информативни маркери за повишен сърдечно-съдов риск. Те биха позволили при прилагане на добре планирана стратегия ранното откриване на индивидите, които са застрашени в по-голяма степен от неблагоприятни инциденти. Преди развитието на трайни органични промени и проявена симптоматика ефектът от прилагането на специфични нефармакологични мерки, свързани основно с промяна в начина на живот, двигателната активност, храненето, спирането на вредните влияния на тютюнопушенето и злоупотребата с алкохол, биха имали благоприятен профилактичен ефект.
2. 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 – хранене, затлъстяване, тютюнопушене и др.
3. 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 в най-голяма степен определят натоварването на миокарда и допринасят за промени в микроциркулацията с последващо засягане на крайните органи като мозък, миокард и бъбреци.
4. Ортостатичната проба е общоприет тест за оценка на вегетативната регулация на сърдечно-съдовата система.
5. Анализът на вариабилността на сърдечната честота (ВСЧ) е метод за изследване на сърдечно-съдовата вегетативна функция в условия на покой и в отговор на стимулация.
6. Метаболитните нарушения (повишаване на нивото на кръвната захар, дислипидемия) ускоряват развитието на промените в съдовата стена.

## **2. 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.

### 3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.

Изследвани са 65 лица, разделени в две възрастови групи – 20г (n = 32) и 50г (n = 33) (Табл. 4.1). 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) (Табл. 4.2).

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  $\text{kg/m}^2$  и данни за здравна анамнеза и рискови фактори като тютюнопушене, високо кръвно налягане, диабет и фамилна обремененост. (**Приложение 1**. Документ за информирано съгласие).

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, 7<sup>th</sup> 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  $\text{kg/m}^2$  телесното тегло се оценява като нормално, от 25 до 29,99  $\text{kg/m}^2$  - като наднормено, а над 30,00  $\text{kg/m}^2$  - 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.

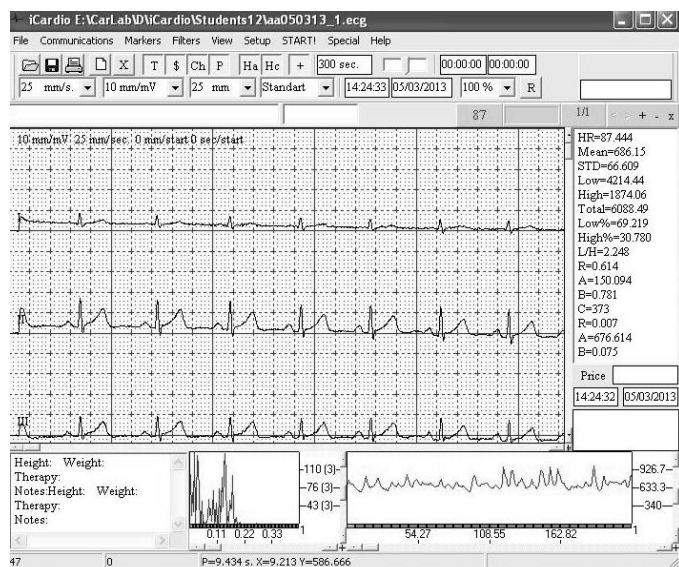
За целта на нашето проучване избрахме *активната ортостатична проба*, която се изразява в активно преминаване от легнало в неподвижно изправено положение.

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. 3.1).



**Фиг. 3.1.** 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).

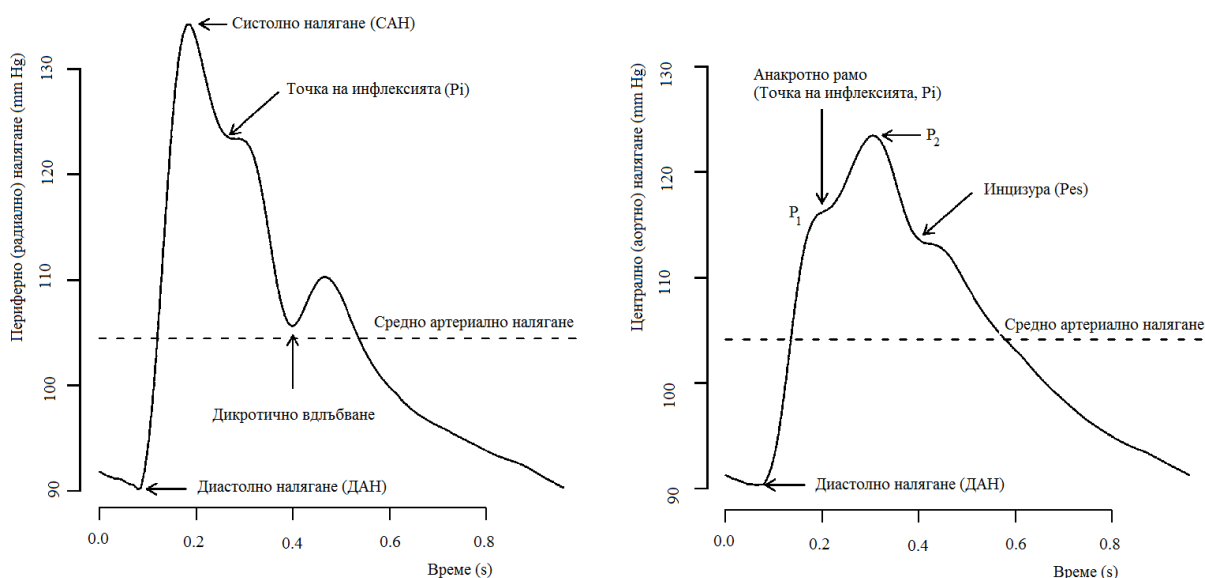
По време на измерването в легнало положение ръката е прибрана до тялото в положение на супинация и лека екстензия. При необходимост може да се използва подложка. Тонометърът се поставя вертикално върху точката на най-ясно палпираните пулсации (Фиг. 3.2). Тонометърът се притиска плътно към меките тъкани, 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. 3.2.** 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. 3.3. 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

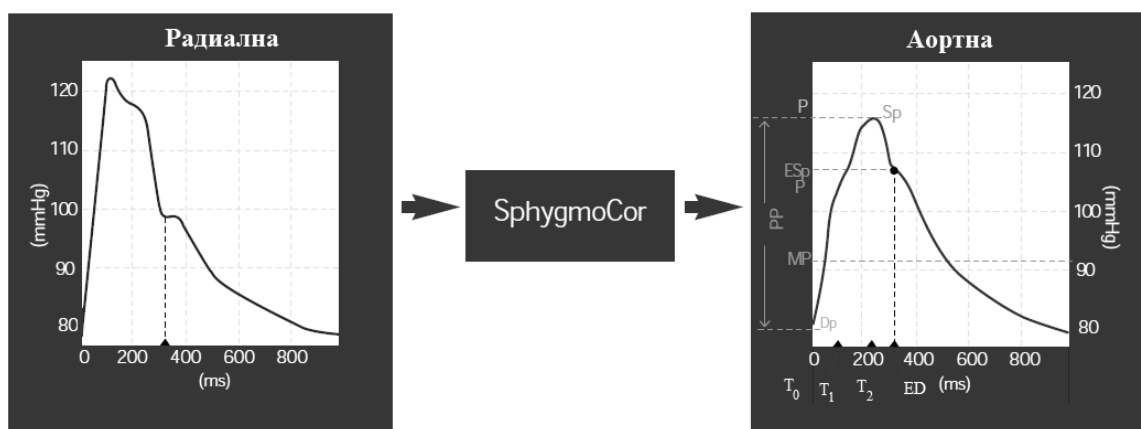


**Фиг. 3.3.** Радиална и аортна пулсова крива.

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 систолия 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 рефлектиралата 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 систолия.



**Фиг. 3.4.** 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:

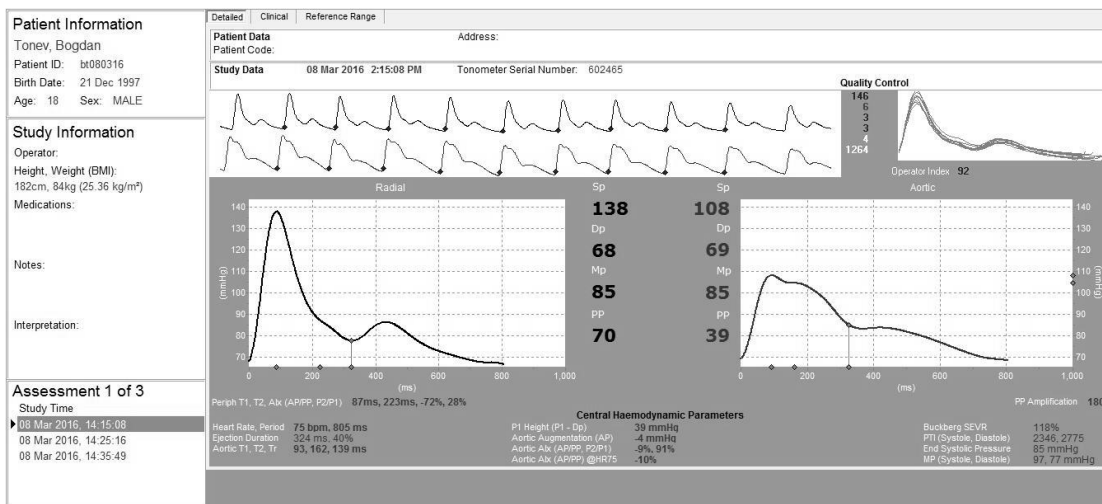
1. Индекс на усилване ( $AI_x$ ) – системата Sphygmocor го изчислява като отношението Налягане на усилване / Пулсово налягане или

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

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. 3.5.** Екран от софтуера на Sphygmocor. Показани са основните налягания, индекси и времена на радиалната и изчислената аортна пулсова крива.

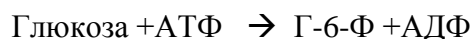
## III. Времена – софтуерът на апланационния тонометър позволява да се изчислят:

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.

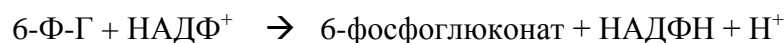
Приложен е експерименталният протокол за провеждане на изследването (Приложение 2).

**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<sup>+</sup> до 6-фосфоглюконат. Количеството на образувания НАДФН + Н<sup>+</sup> 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  $\Delta$ -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  $\Delta$ -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-липазата 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.

**ПРИЛОЖЕНИЯ:****Приложение 1.** Документ за информирано съгласие.**Документ за информирано съгласие****Дата:**

Провежданият комплекс от функционални проби за изследване на сърдечно-съдовата система дава представа за вегетативната регулация на сърдечно-съдовата функция. В редица случаи, независимо от напълно нормалния функционален капацитет на индивида, може да съществуват ранни и неприявени клинично промени във вегетативния баланс, които биха могли да бъдат коригирани с подходящ начин на живот, двигателна активност, хранене и контрол върху телесната маса.

*Изследването е абсолютно безопасно за здравето.* То продължава не повече от 45 минути и се изразява в следното:

Продължителен електрокардиографски запис по време на *ортостатична проба* (преминаване от легнало в изправено положение). Изходно, веднага след ортостатичната проба и в края на комплекса от функционални изследвания се регистрира налягането на радиалната артерия с апланационен тонометър с възможност за изчисляване на централното аортно налягане. *При желание е възможно и поставянето на Холтер за амбулаторно проследяване на налягането в денонощието.*

Моля, да удостоверите с подписа си съгласието си за провеждане на описаното изследване и да отговорите на няколко въпроса, свързани с данни за Вашето физическо развитие и фамилна обремененост.

**Име:**.....

(Име, презиме, фамилия)

**Навършени години:**.....  
**раждане:**.....**Дата на****Телесно тегло:**.....кг**Ръст:**.....см.**Спортувате****ли:**.....

(ако спортувате, какъв спорт, колко пъти седмично, от колко години)

.....

.

**Пушите ли?**.....

**При положителен отговор от колко години и по колко цигари дневно?**.....

**Прекарани по-сериозни заболявания:**.....

.....

.

**Семейна анамнеза:**

Има ли някой в семейството (майка, баща) затлъстяване?

.....

Има ли някой в семейството (майка, баща) диабет и от каква възраст?

.....

Има ли някой в семейството (майка, баща) повишено кръвно налягане?

.....

*(Моля, в случай на положителен отговор, отбележете точно кой от родствениците е с хипертония, на каква възраст е установено повишеното налягане и приблизително в какви граници се е движило)*

Прекарал ли е някой от семейството инфаркт на миокарда или мозъчен инсулт и на каква възраст?

.....

*(Моля, в случай на положителен отговор за някои от посочените заболявания, отбележете точно кой от родствениците е имал съответния здравен проблем и на каква възраст)*

**Телефон за връзка:**.....

**Подпис:**.....

Лаборатория за функционално изследване на сърдечно-съдовата система,  
Медицински факултет, Медицински университет – София, ул. Здраве 2, 1431 София

**Приложение 2.** Експериментален протокол.**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.

#### 4. 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 4.1.

**Таблица 4.1.** Основни характеристики и динамика на изследваните хемодинамични показатели по време на ОП в зависимост от възрастта.

Показател/Групи	50г			20 г		
	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ	БАЗ	ОП	ВЪЗСТ
Възраст (години)	n = 33 53±2			n = 32 21±0.7		
ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )	27±0,8 <sup>##</sup>			22,8±0,8		
Сърдечна честота (min <sup>-1</sup> )	70±1 <sup>**</sup>	80±2 <sup>#</sup>	67±1 <sup>**</sup>	68±2 <sup>**</sup>	88±2	65±2 <sup>**</sup>
Радиално САН (mm Hg)	131±3 <sup>##</sup>	123±3 <sup>##^</sup>	126±3 <sup>##^</sup>	117±2	114±2	114±2
Радиално ДАН (mm Hg)	78±2 <sup>##</sup>	80±2	75±2 <sup>##**</sup>	68±1 <sup>**</sup>	73±2	67±2 <sup>**</sup>
Радиално ПН (mm Hg)	55±2 <sup>**</sup>	44±2	51±2 <sup>**</sup>	49±2 <sup>**</sup>	40±2	47±2 <sup>**</sup>
Аортно САН (mm Hg)	120±3 <sup>##</sup>	112±3 <sup>##^</sup>	116±3 <sup>##^</sup>	98±2	97±2	97±2
Аортно ДАН (mm Hg)	78±2 <sup>##</sup>	81±2	76±2 <sup>##**</sup>	69±1 <sup>**</sup>	75±2	68±2 <sup>**</sup>
Аортно ПН (mm Hg)	43±3 <sup>###</sup>	32±2 <sup>##</sup>	40±2 <sup>###</sup>	29±1 <sup>**</sup>	22±1	28±1 <sup>**</sup>
AIx (%)	25±3 <sup>###</sup>	19±3 <sup>##</sup>	27±2 <sup>###</sup>	-3±2 <sup>**</sup>	-12±2	-1±2 <sup>**</sup>
Aix75 (%)	23±3 <sup>##</sup>	22±2 <sup>##</sup>	23±2 <sup>##</sup>	-6±2	-7±3	-6±2
Коефициент на усилване	1.3±0.04 <sup>###</sup>	1,4±0,04 <sup>##</sup>	1.3±0.03 <sup>###</sup>	1,7±0.02 <sup>**</sup>	1,8±0.01	1,7±0.03 <sup>**</sup>
Tr	136±4 <sup>##</sup>	132±3 <sup>##</sup>	138±3 <sup>##</sup>	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

Индексът на телесната маса на лицата (ИТМ) от възрастовата група 50г е значимо по-висок от този у индивидите от групата 20г (p < 0,01) (Таблица 4.1).

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 4.2.

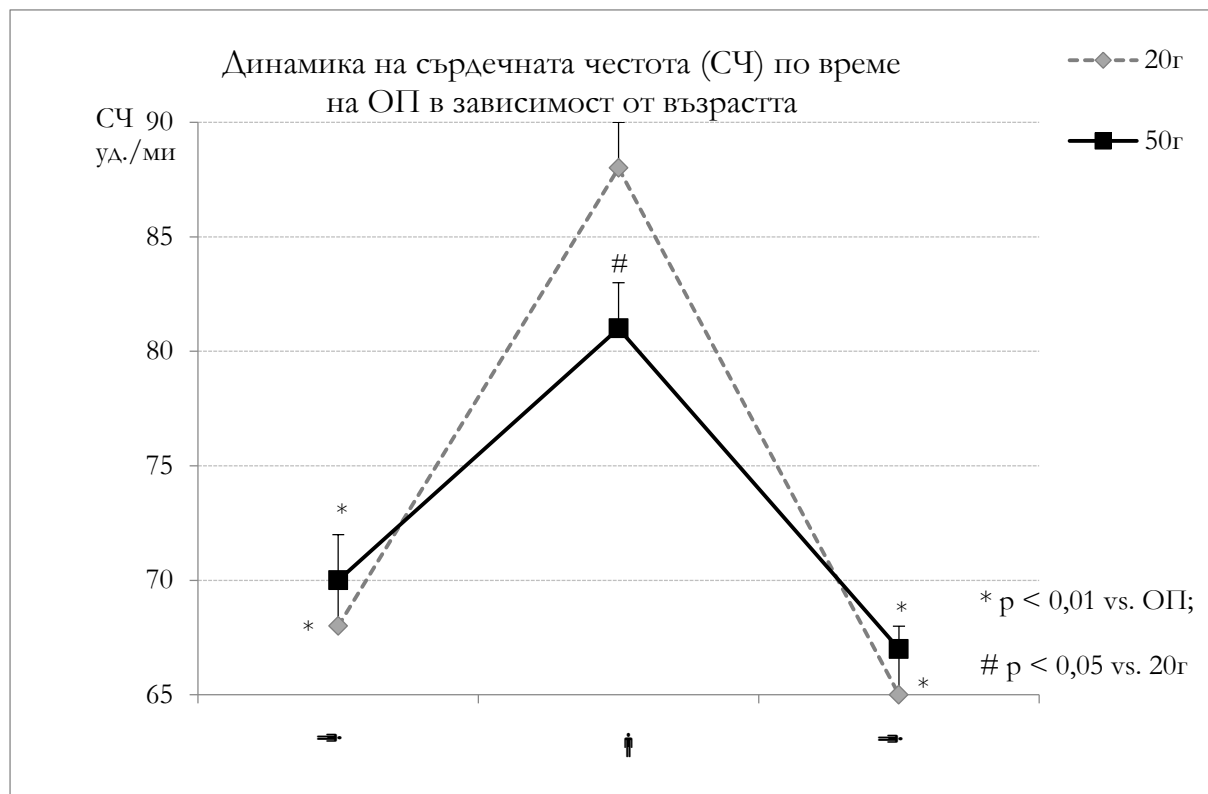
Индексът на телесната маса на лицата от групата Ж20г е значимо по-нисък в сравнение с лицата от Ж50г и М50г (p < 0,01), докато ИТМ у М20г е сигнификантно по-нисък само в сравнение с М50г (p < 0,05) (Таблица 4.2).

**Таблица 4.2.** 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 <sup>2</sup> )		Ж 26,6±1 <sup>##</sup> М 28,7±1 <sup>###</sup>		Ж 20,7±0,8 М 24 ±1		
Сърдечна честота (min <sup>-1</sup> )	Ж68±2 <sup>**</sup> М73±4 <sup>**</sup>	78±2 <sup>++</sup> 84±4	66±1 <sup>**</sup> 69±3 <sup>**</sup>	Ж70±4 <sup>**</sup> М67±2 <sup>**</sup>	89±5 87±2	66±4 <sup>**</sup> 64±1 <sup>**</sup>
Радиално САН (mm Hg)	Ж128±5 <sup>##</sup> М137±3 <sup>###</sup>	123±5 <sup>##</sup> 124±4 <sup>##\$</sup>	124±4 <sup>##</sup> М129±4 <sup>##\$</sup>	Ж111±3 <sup>++</sup> М122±2	108±3 <sup>+</sup> 118±3	109±3 <sup>+</sup> 117±2
Радиално ДАН (mm Hg)	Ж78±4 <sup>###</sup> М77±2 <sup>###</sup>	79±3 81±2 <sup>#</sup>	75±2 <sup>##</sup> 74±2 <sup>#+***</sup>	Ж68±2 М68±2 <sup>**</sup>	70±3 76±2	68±2 66±3 <sup>**</sup>
Радиално ПН (mm Hg)	Ж50±3 <sup>**</sup> М60±4 <sup>###</sup>	45±3 42±3	49±3 <sup>**</sup> 54±3 <sup>###</sup>	Ж43±2 М54±3 <sup>###</sup>	38±2 42±3	42±2 51±3 <sup>###</sup>
Аортно САН (mm Hg)	Ж120±5 <sup>###</sup> М120±3 <sup>###</sup>	114±5 <sup>###\$</sup> 109±4 <sup>###\$</sup>	117±4 <sup>###</sup> 114±3 <sup>###+\$</sup>	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 <sup>*</sup> 75±2 <sup>**</sup>	Ж70±2 М69±2 <sup>**</sup>	72±3 77±2	69±2 67±3 <sup>**</sup>
Аортно ПН (mm Hg)	Ж43±4 <sup>###</sup> М42±3 <sup>###</sup>	34±3 <sup>###</sup> 27±3	40±3 <sup>###</sup> 39±2 <sup>###</sup>	Ж25±1 <sup>++</sup> М33±2 <sup>**</sup>	21±1 23±2	25±1 <sup>+</sup> 31±2 <sup>**</sup>
AIx (%)	Ж31±3 <sup>###^</sup> М15±4 <sup>###</sup>	27±2 <sup>###^</sup> 5±4 <sup>##</sup>	32±3 <sup>###^</sup> 18±3 <sup>##</sup>	Ж-2±4 М-4±3 <sup>**</sup>	-10±4 -13±2	-3±4 <sup>**</sup> -5±2 <sup>**</sup>
AIx75 (%)	Ж28±3 <sup>###^</sup> М14±4 <sup>###</sup>	29±2 <sup>###^</sup> 10±3 <sup>##</sup>	28±3 <sup>###^</sup> 15±3 <sup>###</sup>	Ж-4±4 М-8±3	-5±5 -7±2	-1±4 -10±2
Коефициент на усилване	Ж1,2±0,1 <sup>###^</sup> М1,4±0,05 <sup>###</sup>	1,3±0,04 <sup>###^</sup> 1,6±0,06 <sup>##</sup>	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 <sup>##^</sup> М149±9	127±3 <sup>##^</sup> 142±4	132±3 <sup>##^</sup> 147±7 <sup>+</sup>	Ж149±8 М164±10	140±5 146±7	145±4 169±7 <sup>##</sup>

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

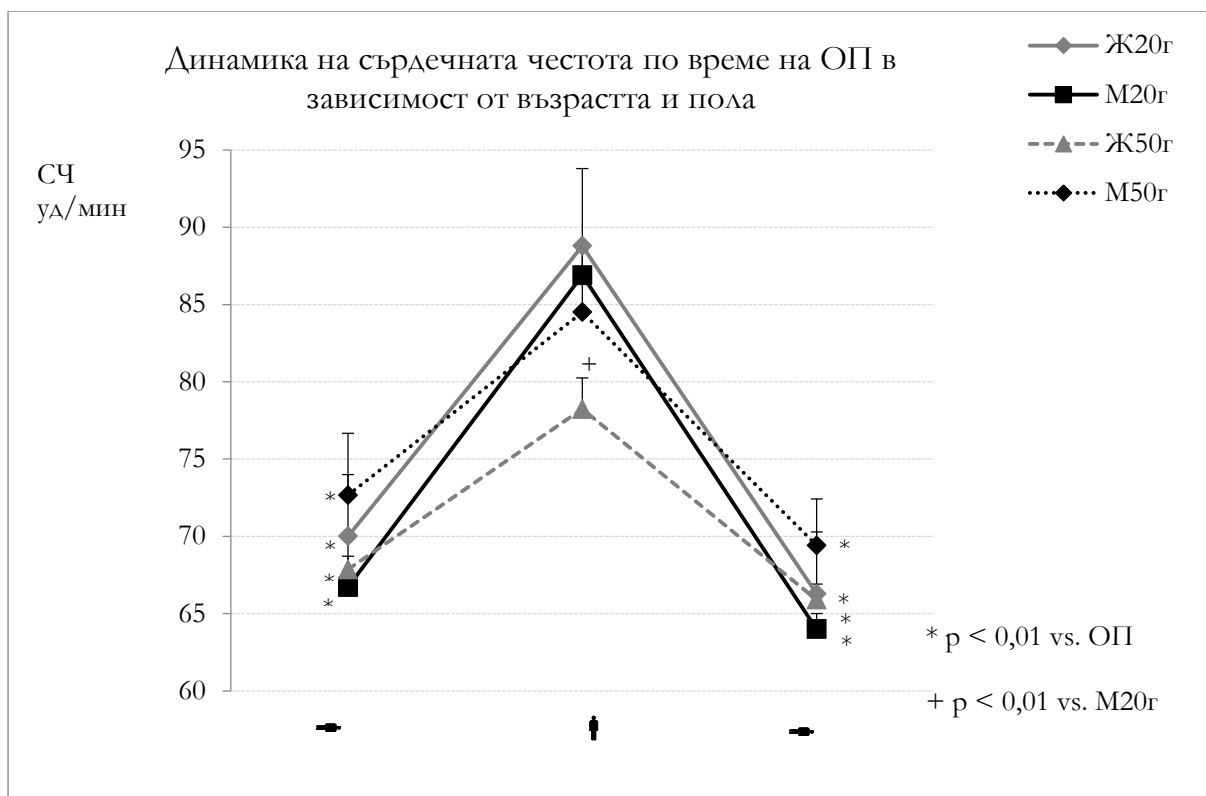
**Сърдечна честота.** Изходната сърдечна честота не се различава между двете възрастови групи. Активното изправяне е стимул за повишаването ѝ, като у лицата от групата 20г сърдечната честота се покачва значимо повече в сравнение с индивидите от възрастната група 50г (Фиг. 4.1).



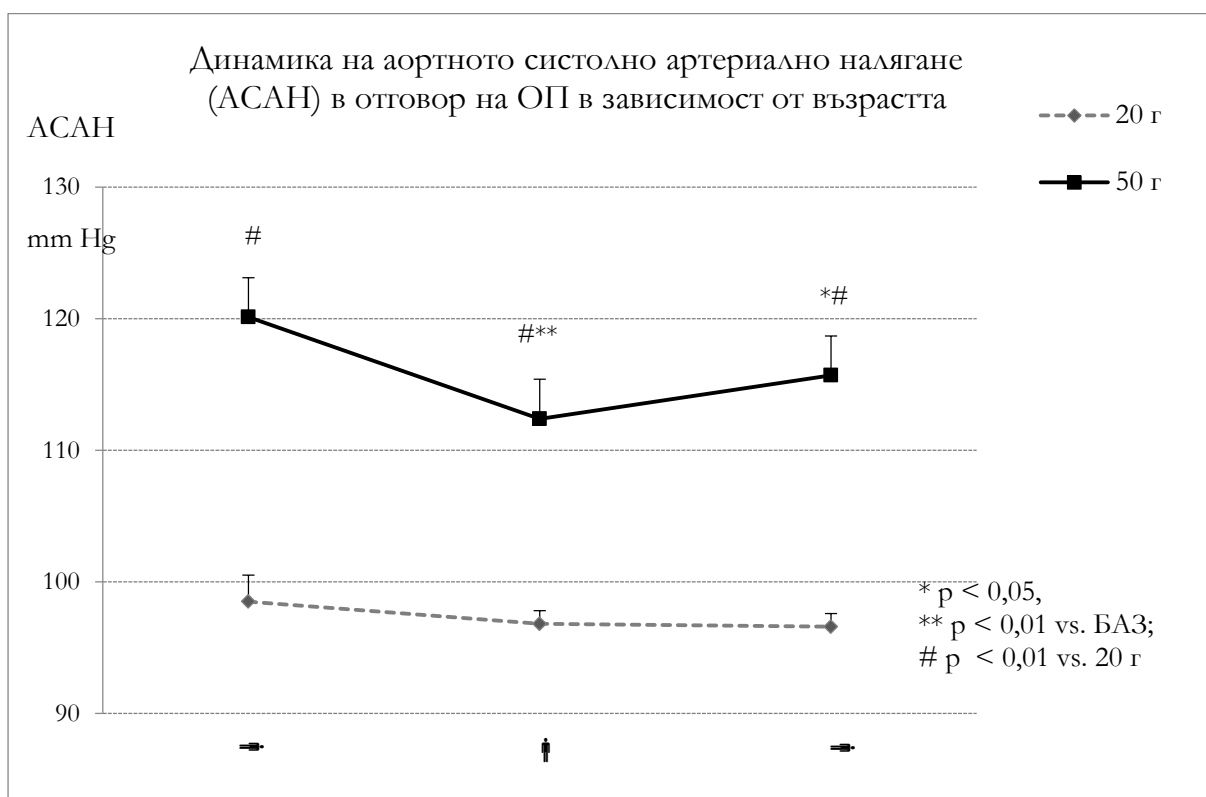
**Фиг. 4.1.** Динамика на сърдечната честота (СЧ) по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта на изследваните лица.

При подразделяне на данните за сърдечната честота по пол и възраст отново не се наблюдава разлика между групите изходно и във възстановителния период. 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. 4.2).

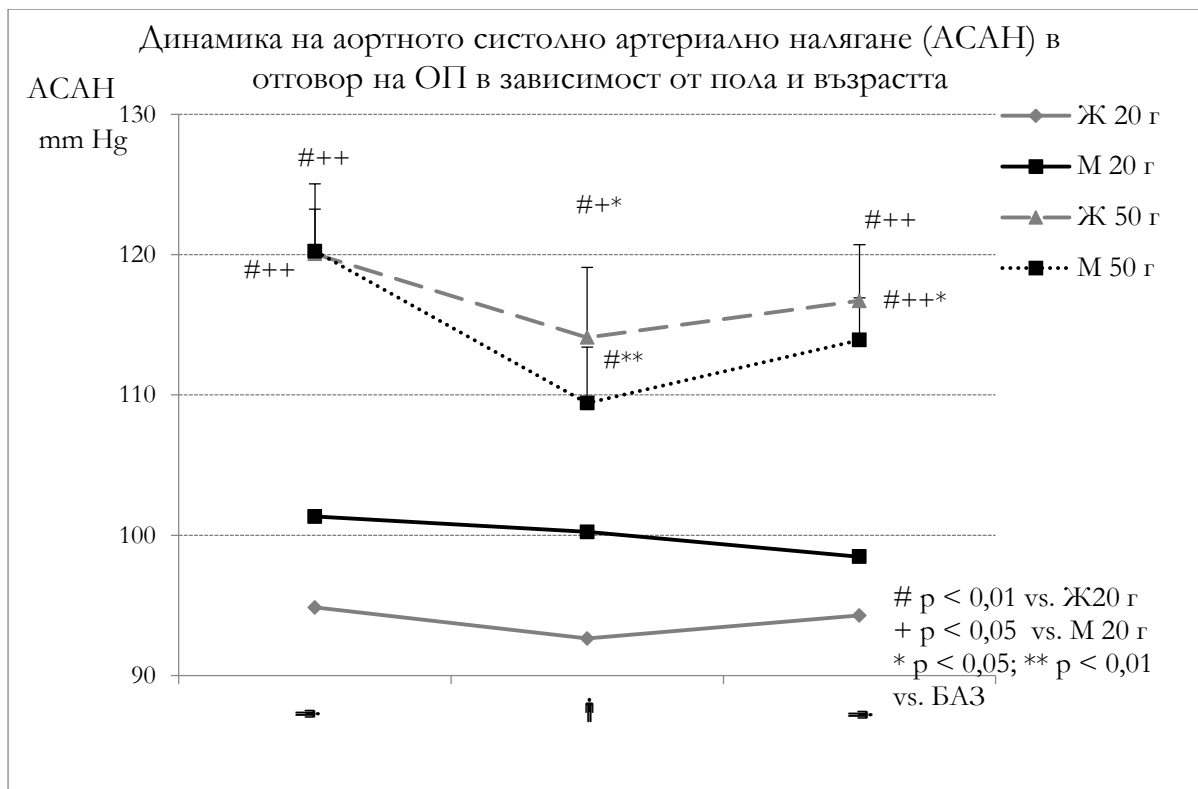
**Аортно (централно) систолно артериално налягане.** В края на всеки от изследваните периоди аортното систолно налягане на групата 50г е значимо по-високо в сравнение с групата 20г ( $p < 0,01$ ). В отговор на ортостатичния стимул се наблюдава значимо понижаване ( $p < 0,01$ ) на централното систолно налягане, което у индивидите от групата 50г остава по-ниско от изходното и в края на възстановителния период ( $p < 0,05$ ) (Фиг. 4.3).



**Фиг. 4.2.** Динамика на сърдечната честота (СЧ) по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола на изследваните лица.



**Фиг. 4.3.** Динамика на аортното систолно налягане (АСАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта на изследваните лица.



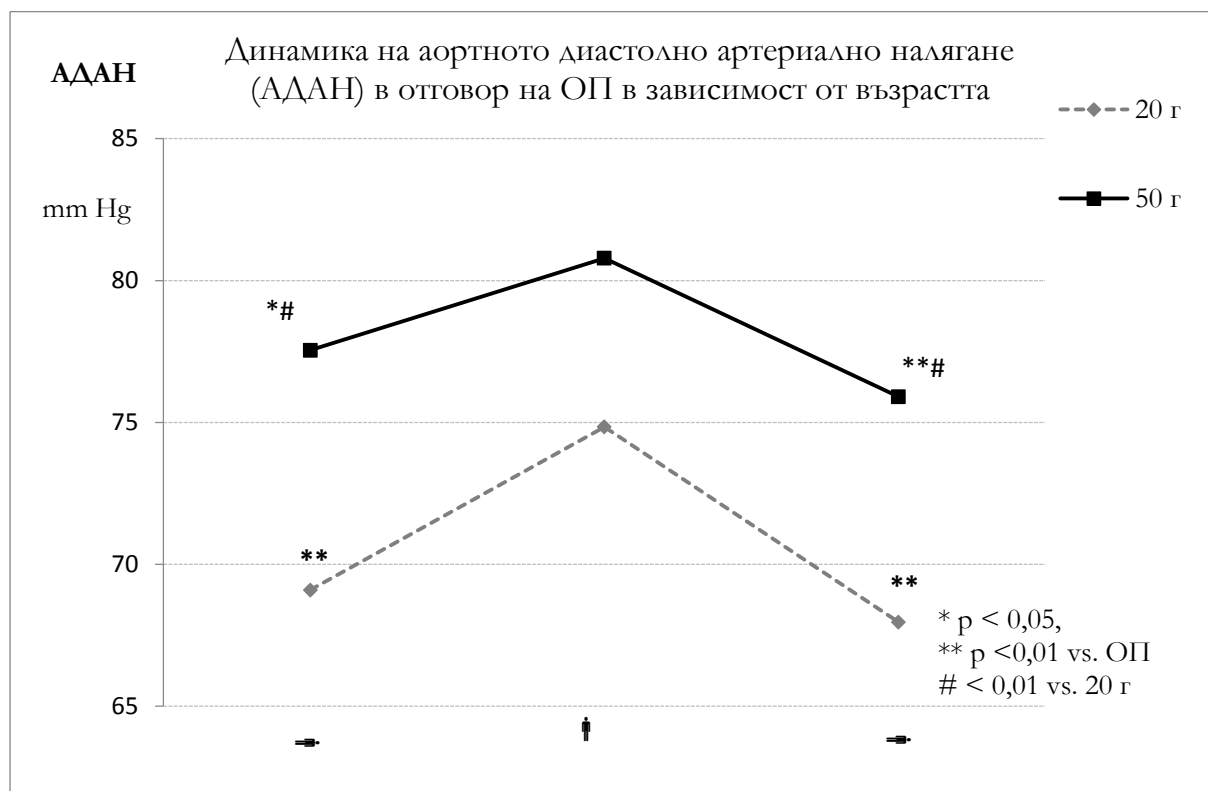
**Фиг. 4.4.** Динамика на аортното систолно артериално налягане (АСАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от пола и възрастта.

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. 4.4).

**Аортно (централно) диастолно артериално 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. 4.5).

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. Отговорът на активното изправяне в отделните групи е различен:

сигнификантно 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 в аортното диастолно налягане; 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. 4.6).



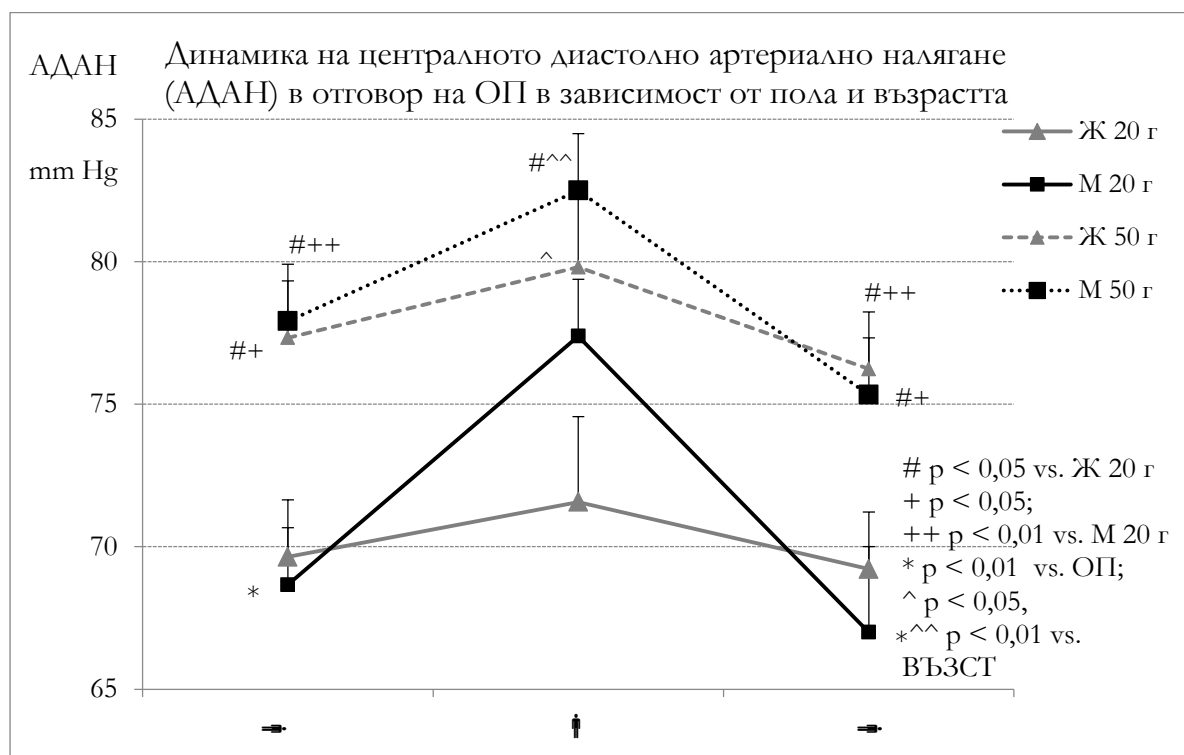
**Фиг. 4.5.** Динамика на аортното диастолно налягане (АДАН) в отговор на ортостатична проба в зависимост от възрастта на изследваните лица.

**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. 4.7).

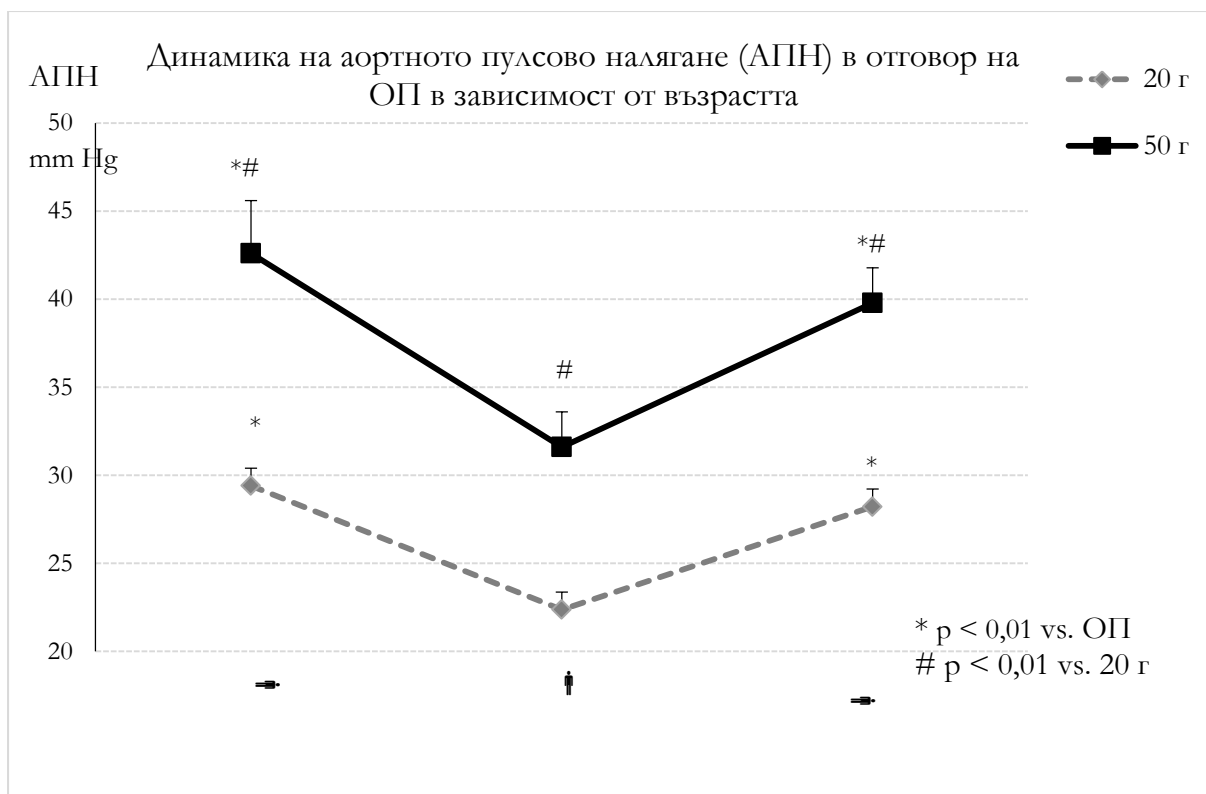
По време на изходния период и възстановителната фаза младите жени имат значимо по-ниско аортно пулсово налягане в сравнение с трите останали групи ( $p < 0,01$ ). Разликата между аортните пулсови налягания у младите мъже и индивидите от двете възрастни групи – Ж50г и М50г - е по-малка ( $p < 0,05$ ). 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 ( $p < 0,01$ ). В края на активното изправяне аортното пулсово налягане у младите жени и мъже е сигнификантно по-ниско в сравнение с лицата от групата Ж50г ( $p < 0,01$ ) (Фиг. 4.8).

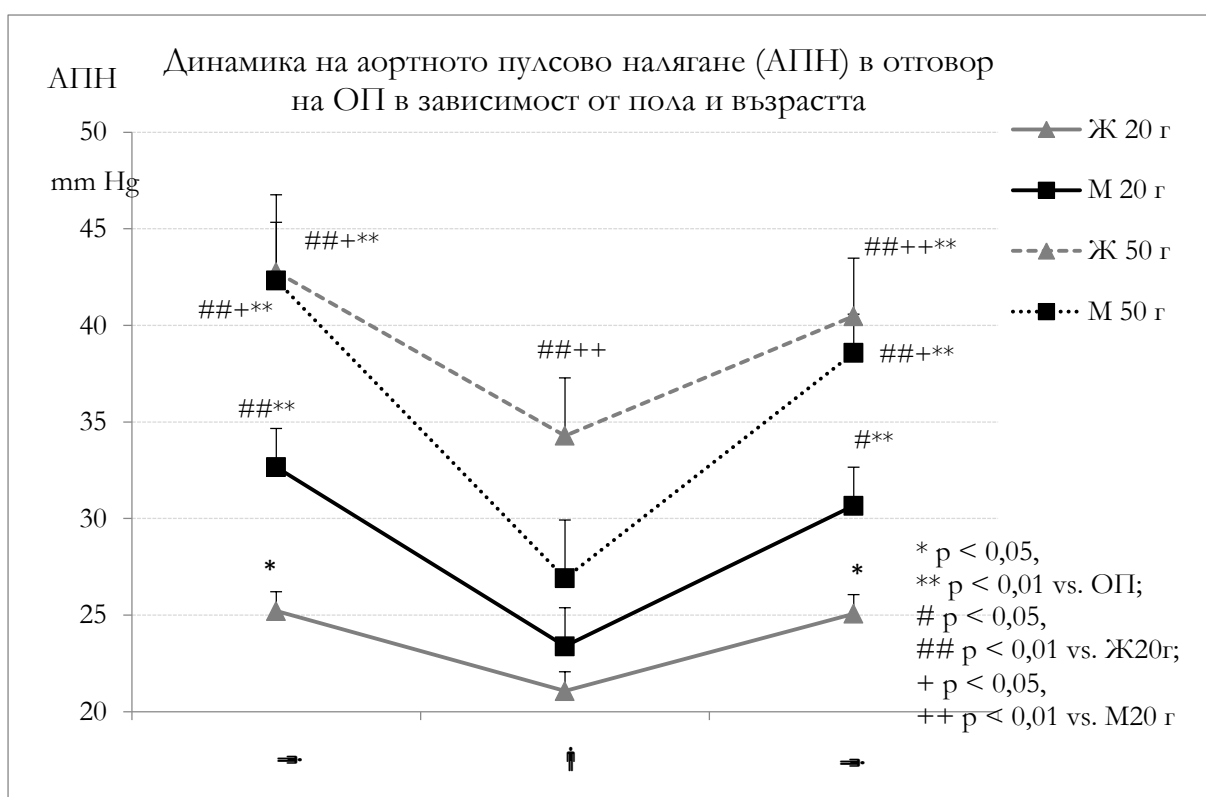
**Радиално систолно налягане.** Радиалното систолно налягане у младите индивиди не се променя значимо в отговор на активното изправяне. У по-възрастните индивиди спадането е по-изразено и остава сигнификантно по-ниско и в края на възстановяването ( $p < 0,01$ ) (Фиг. 4.9). При разделяне на изследваните лица по пол и възраст лицата от младата възраст не показват значително спадане на систолното налягане в отговор на ортостатичния стимул. Наблюдава се обаче значимо по-високо радиално систолно налягане у младите мъже и през трите периода в сравнение с жените от същата възрастова 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



**Фиг. 4.6.** 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. 4.7.** Динамика на централното пулсово налягане (АПН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта на изследваните лица.



**Фиг. 4.8.** Динамика на централното пулсово налягане (АПН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола на изследваните лица.

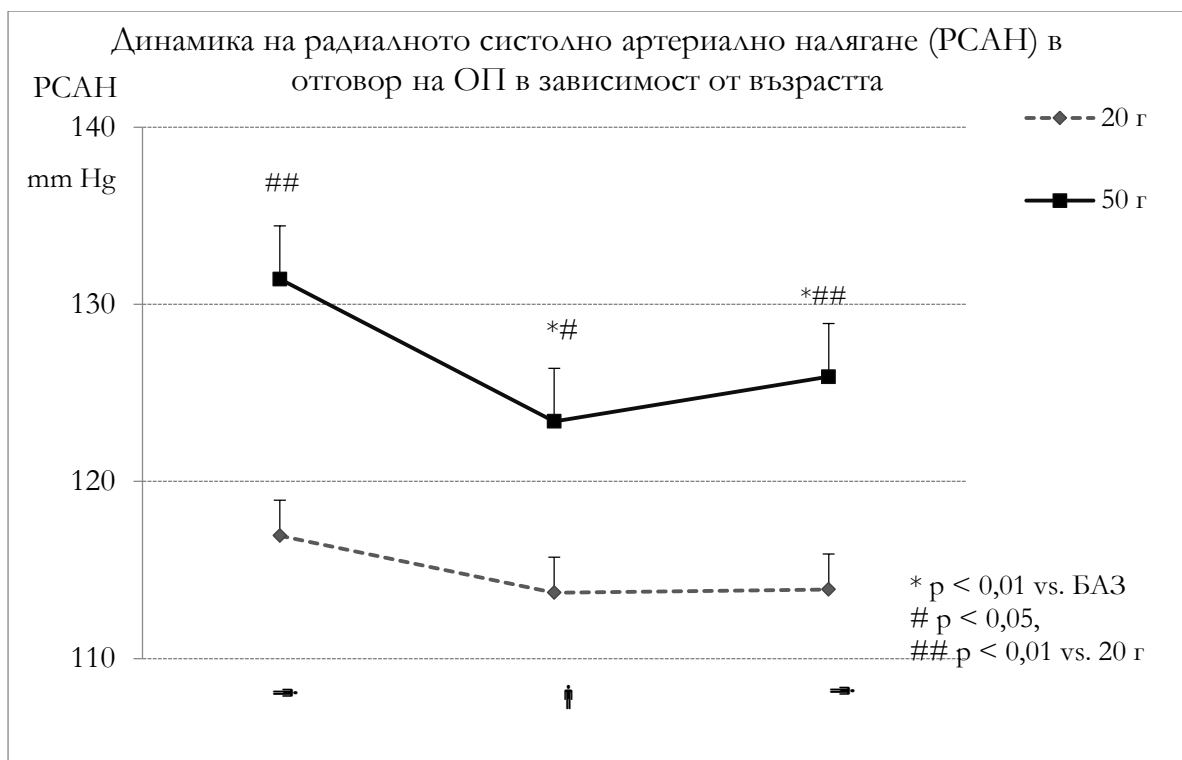
сравнение с младите жени и през трите периода ( $p < 0,01$ ), а в сравнение с младите мъже – само изходно ( $p < 0,01$ ) (Фиг. 4.10).

**Радиално диастолно налягане.** Стойностите на диастолното налягане в радиалната артерия са достоверно по-високи у възрастните индивиди в сравнение с групата 20г 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 50г повишаването на радиалното диастолно налягане не е сигнификантно спрямо изходното, като във възстановителния период се регистрира значимо по-ниска стойност в сравнение с изправеното положение (Фиг. 4.11).

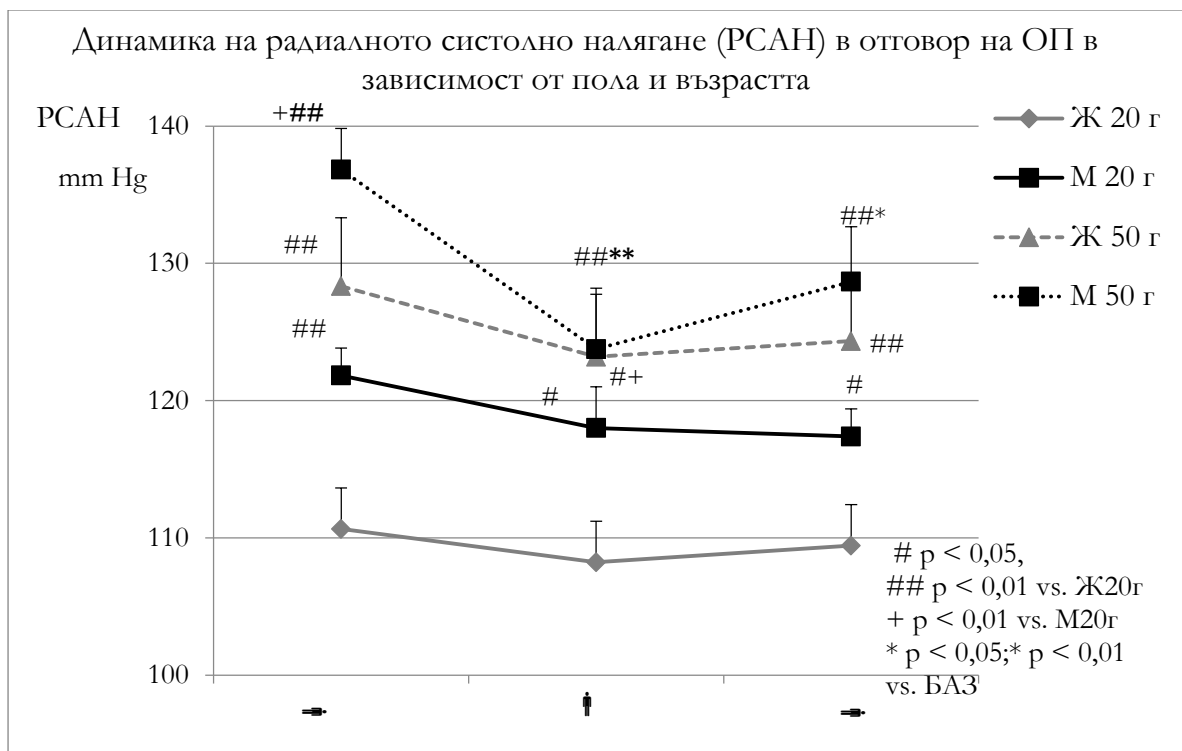
У жените и от двете възрастови групи радиалното диастолно налягане не се променя значимо в отговор на ортостатичния стимул. У младите мъже се наблюдава достоверно покачване на радиалното диастолно налягане спрямо изходните и стойностите във възстановителния период, а у възрастните мъже повишението е 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 (Фиг. 4.12).

**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 ( $p < 0,01$ ) (Фиг. 4.13).

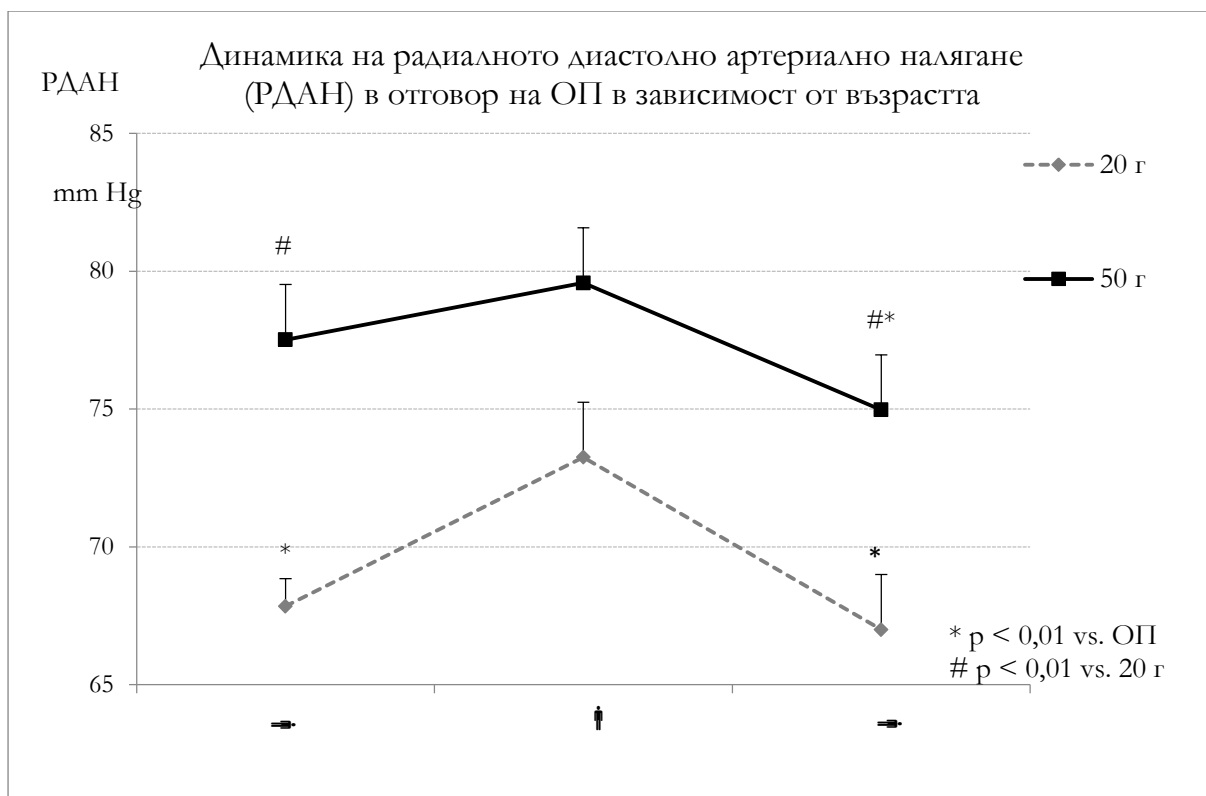
Индивидите от групата Ж20г не реагират със значима промяна в радиалното пулсово налягане по време на ортостатичния тест. Индивидите от трите групи – М20г, М50г и Ж50г – показват значимо спадане на пулсовото налягане в радиалната артерия, по-подчертано – у мъжете от двете възрастови категории ( $p < 0,01$ ). Радиалното пулсово налягане е по-голямо у мъжете от двете възрастови групи в сравнение с индивидите от групата Ж20 изходно и във възстановителния период ( $p < 0,01$ ) (Фиг. 4.14).



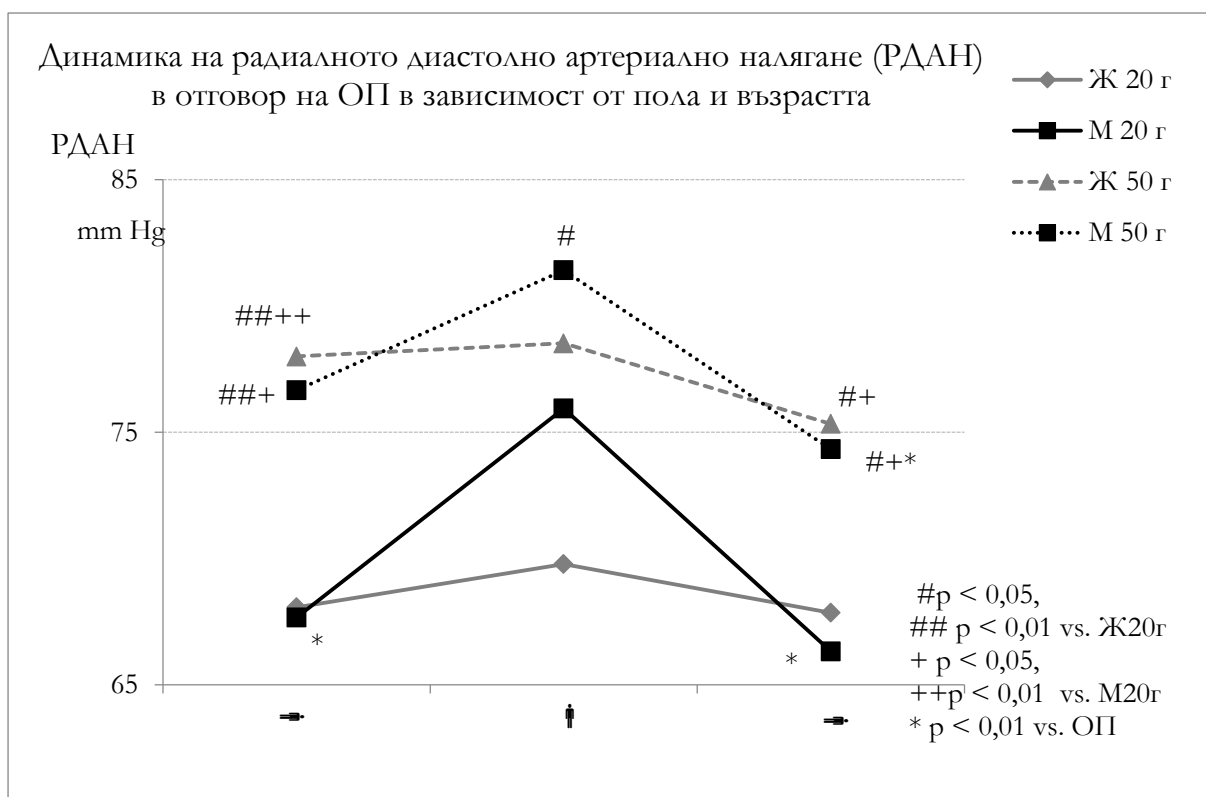
**Фиг. 4.9.** Динамика на радиалното систолно артериално налягане (РСАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта.



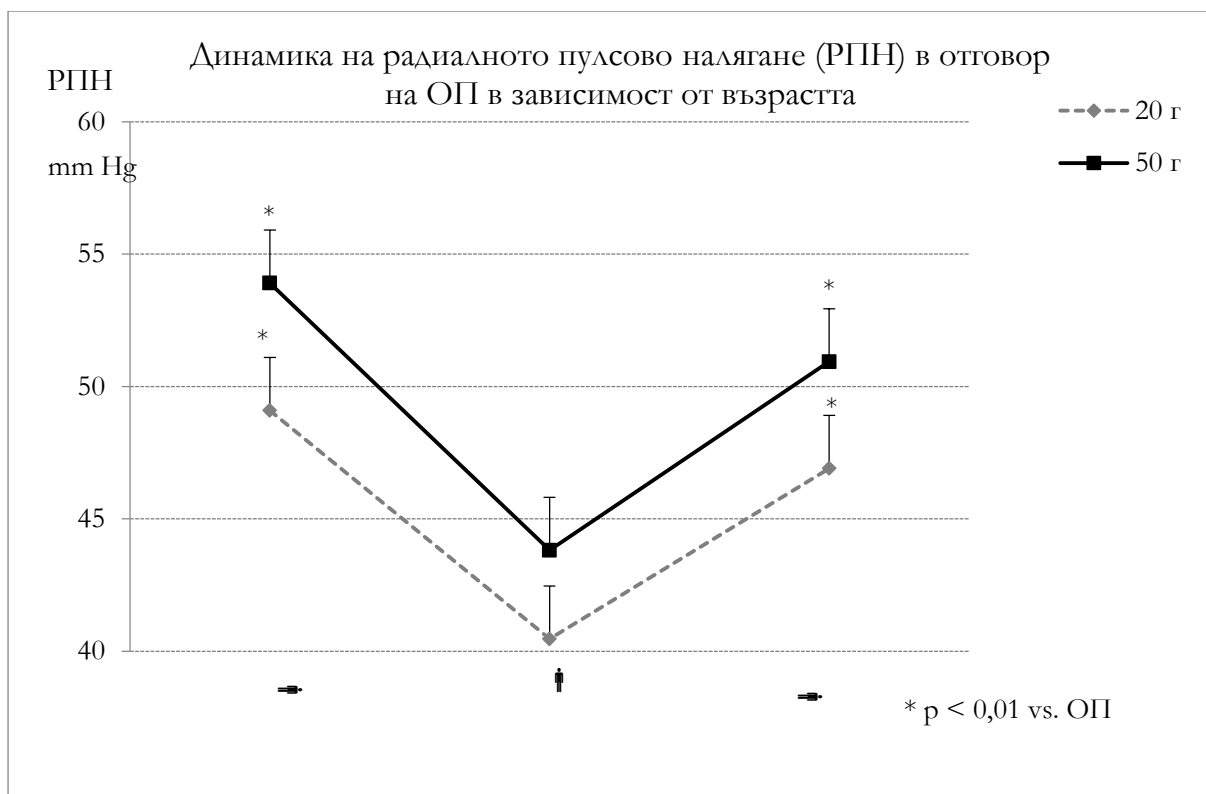
**Фиг. 4.10.** Динамика на радиалното систолно артериално налягане (РСАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.



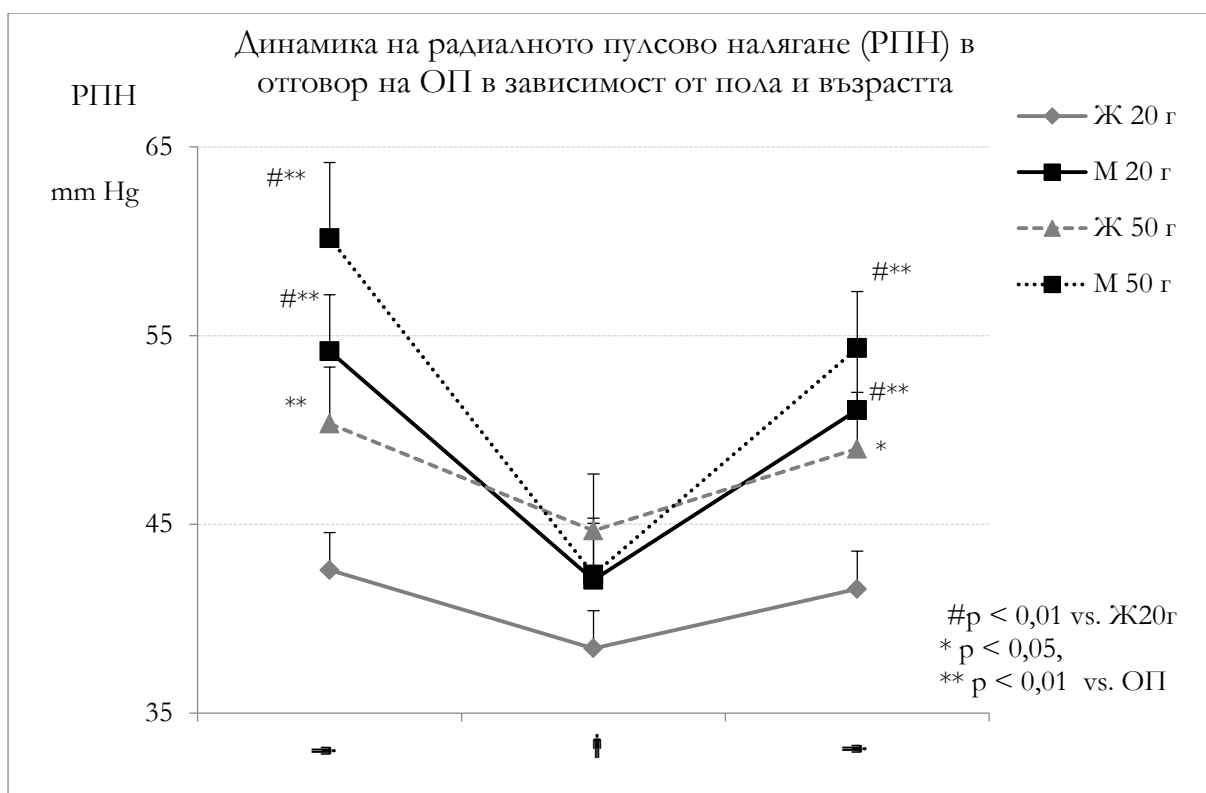
**Фиг. 4.11.** Динамика на радиалното диастолно артериално налягане (РДАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта.



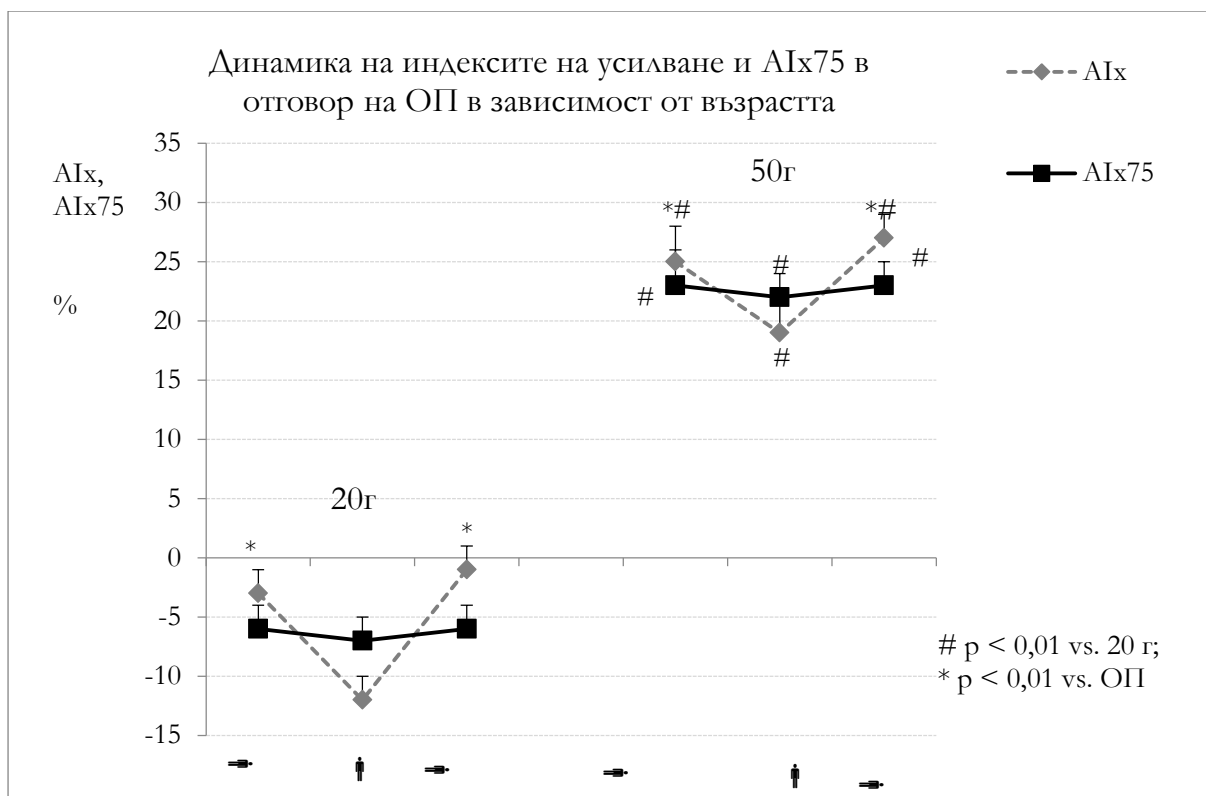
**Фиг. 4.12.** Динамика на радиалното диастолно артериално налягане (РДАН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.



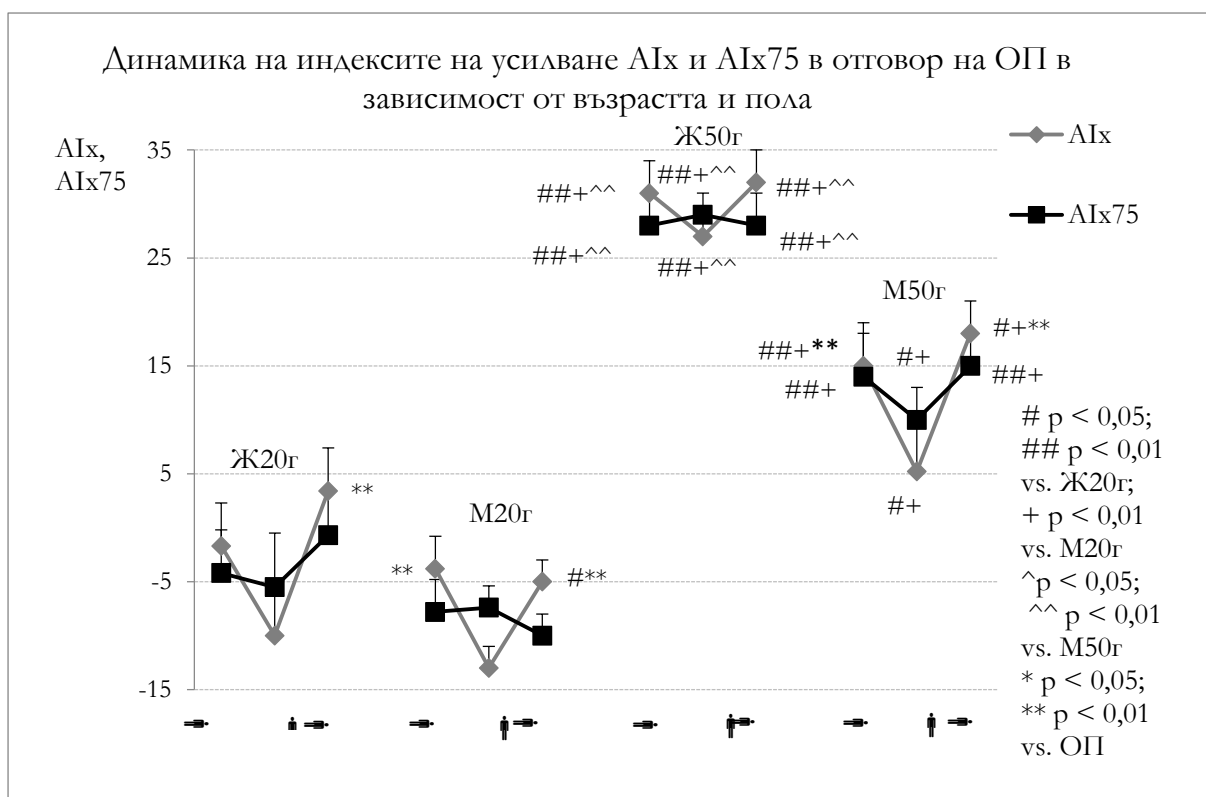
**Фиг. 4.13.** Динамика на радиалното пулсово налягане (РПН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта.



**Фиг. 4.14.** Динамика на радиалното пулсово налягане (РПН) в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.



**Фиг. 4.15.** Динамика на индексите на усилване  $AI_x$  и  $AI_{x75}$  в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта.



**Фиг. 4.16.** Динамика на индексите на усилване  $AI_x$  и  $AI_{x75}$  в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.

**Индекс на усилване.** Индексите на усилване  $AIx$  и  $AIx75$  са значимо по-високи у лицата от групата 50г в сравнение с групата 20г. И в двете възрастови групи индексът на усилване  $AIx$  достоверно намалява по време на ортостатичния период ( $p < 0,01$ ), докато  $AIx75$  на практика не се променя (Фиг. 4.15).

При подразделяне на резултатите в зависимост от пола и възрастта отново и двата индекса на усилване  $AIx$  и  $AIx75$  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  $AIx$  е по-висок в групата Ж20г в сравнение с М20г. У мъжете от групата 20г ортостатичният стимул причинява сигнификантно намаляване на  $AIx$  спрямо изходния и възстановителния период. У лицата от група Ж20г намалението на  $AIx$  в отговор на изправянето е статистически значимо само спрямо възстановителния период. Сигнификантно е и спадането на  $AIx$  в отговор на ортостатичния стимул у мъжете от групата М50г. Промените в  $AIx75$  по време на ортостатичната проба са малки и статистически незначими (Фиг. 4.16).

**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 ( $p < 0,01$ ) (Фиг. 4.17).

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 ( $p < 0,01$ ) (Фиг. 4.18).

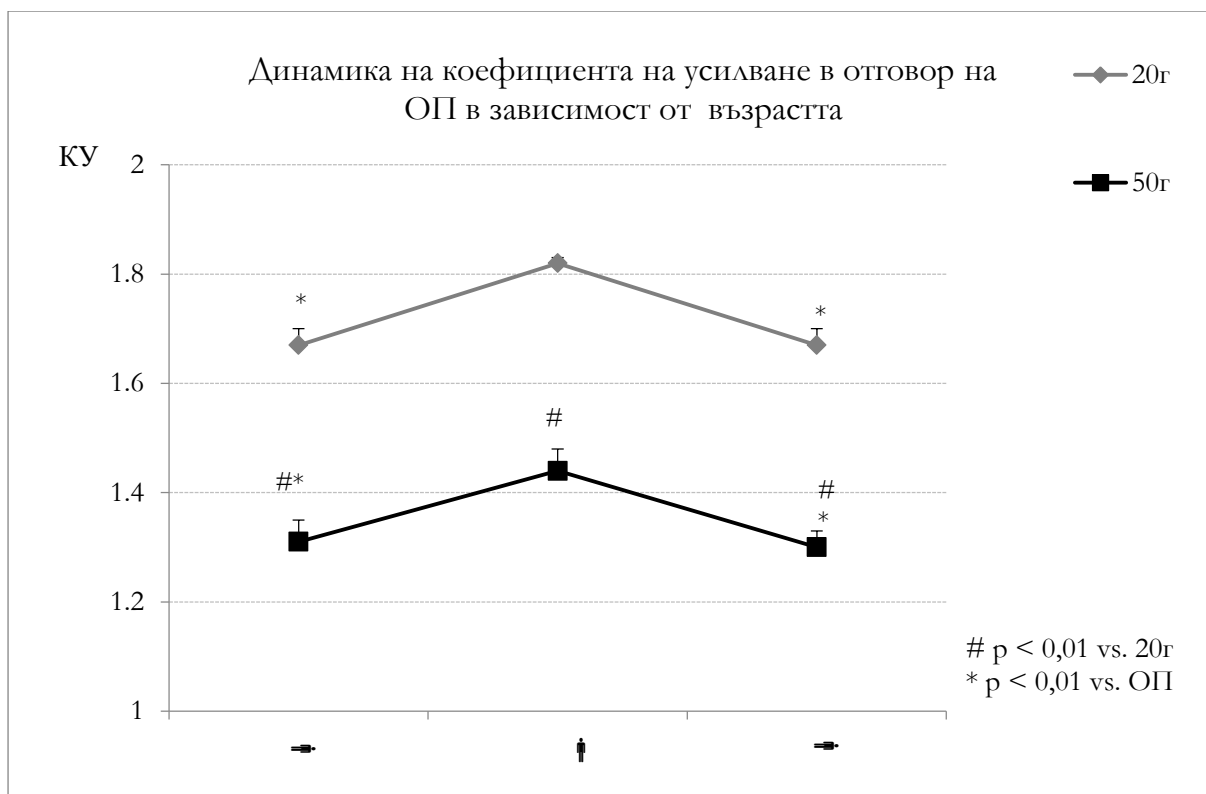
При анализиране на корелацията между коефициента на усилване и коригирания към сърдечна честота 75 уд./мин индекс на усилване се наблюдават интересни зависимости. В групата 50г между  $AIx75$  и коефициента на усилване корелацията е негативна и статистически значима ( $R = -0,69$ ,  $p < 0,0001$ ) (Фиг. 4.19). 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. 4.20). 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

$p < 0,004$  (Фиг. 4.21), у мъжете от групата M50г R също е  $-0,61$ , а  $p < 0,04$  (Фиг. 4.22), у жените от групата Ж20г R =  $-0,43$ , но без статистическа значимост (Фиг. 4.23), а у мъжете от младата възрастова група M20г - R =  $-0,46$ ,  $p < 0,05$  (Фиг. 4.24).

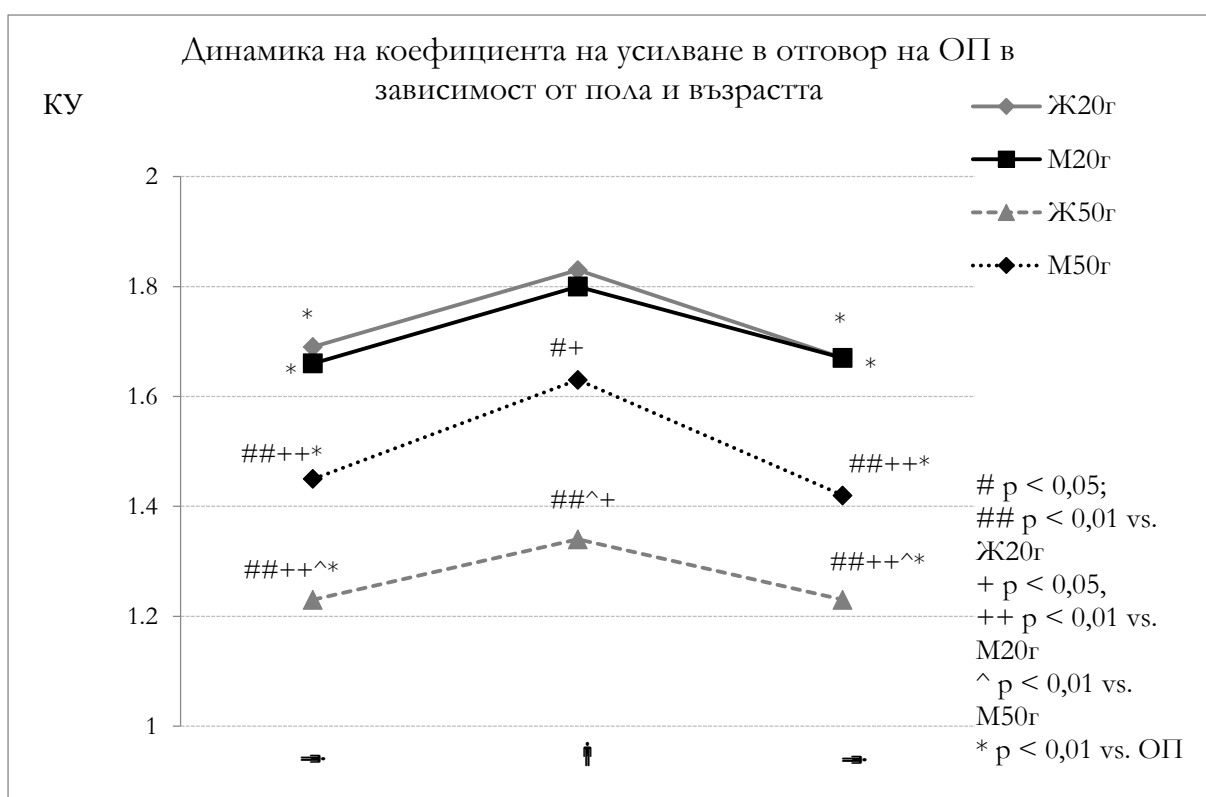
**Време за връщане на отразената от периферията вълна T<sub>r</sub>.** Показателят T<sub>r</sub> е значимо по-нисък у индивидите от възрастната група 50г в сравнение с лицата от младата възраст и през трите изследвани периода. T<sub>r</sub> се скъсява в отговор на активното изправяне и в двете възрастови групи, но разликата остава статистически незначима (Фиг. 4.25). При подразделяне на изследваните лица и според пола картината става по-разнообразна. При младите жени T<sub>r</sub> се скъсява незначително в отговор на ОП и е сигнификантно по-кратко 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<sub>r</sub> 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, M20г и M50г (Фиг. 4.26).

**Корелация между времето за връщане на отразената вълна T<sub>r</sub> и индекса на усилване A<sub>Ix75</sub>.** При анализ на зависимостта между индекса на усилване A<sub>Ix75</sub> и T<sub>r</sub> във всички изследвани групи се наблюдава негативна корелация. Негативната корелация между индекса на усилване A<sub>Ix75</sub> и времето за връщане на отразената вълна T<sub>r</sub> у лицата от възрастовата група 50г е много висока и статистически значима, R е  $-0,77$ , а  $p$  е  $0,00003$  (Фиг. 4.27). У индивидите от младата възрастова група 20г корелацията между тези параметри е много по-ниска и не показва статистическа сигнификантност (Фиг. 4.28). Разликата между корелационните коефициенти на двете възрастови групи показва висока статистическа значимост –  $p < 0,006$ .

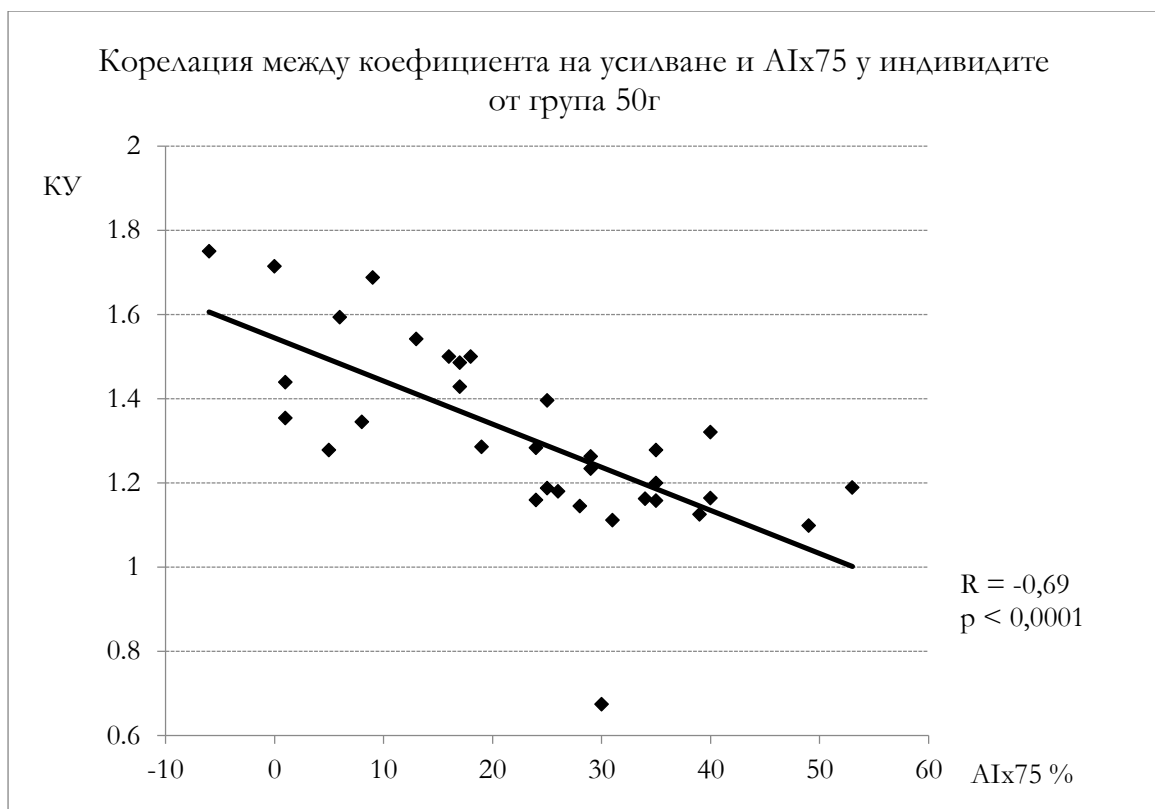
При подразделяне на групите не само по възраст, но и по пол съотношенията остават същите. Не се наблюдават различия по пол в корелацията между лицата от една и съща възраст, но се запазва статистически значимата разлика между корелационните коефициенти на групите по възраст –  $p < 0,05$  (Фиг. 4.29).



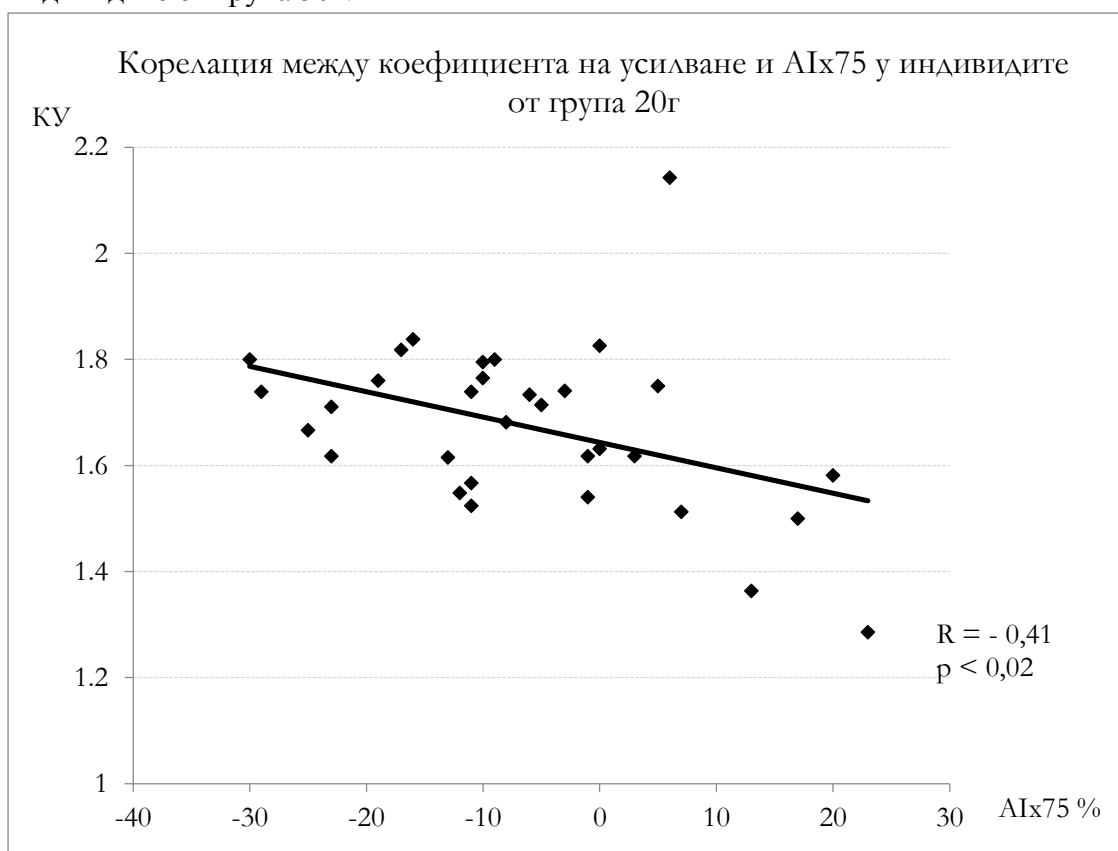
**Фиг. 4.17.** Динамика на коефициента на усилване в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта. КУ – коефициент на усилване.



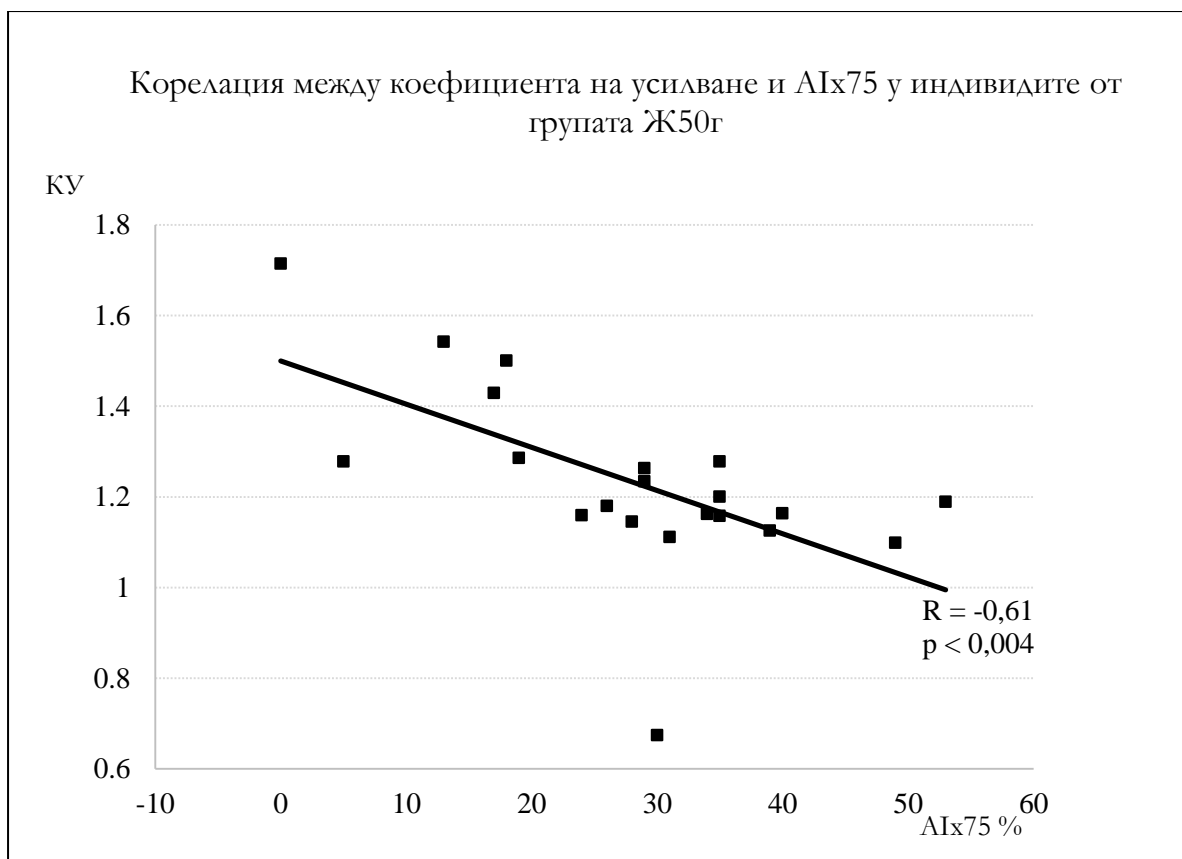
**Фиг. 4.18.** Динамика на коефициента на усилване в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола. КУ – коефициент на усилване.



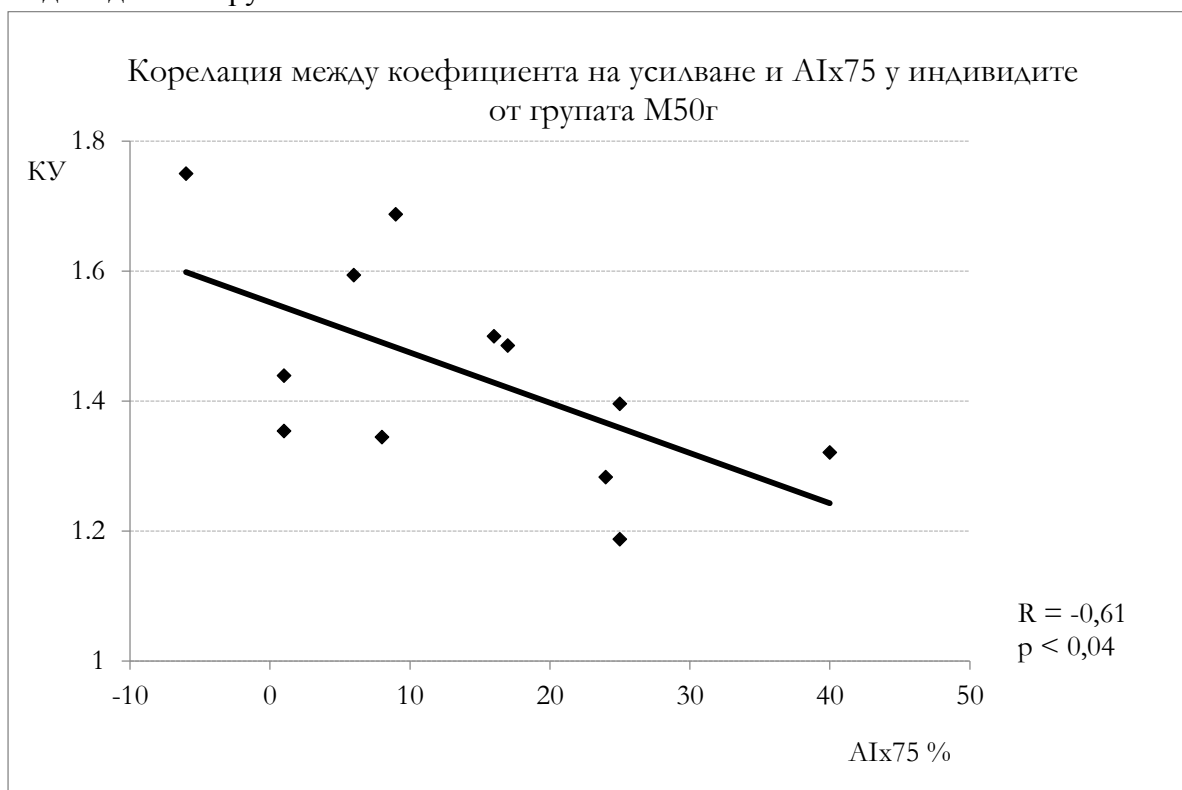
**Фиг. 4.19.** Корелация между коефициента на усилване (КУ) и AIx75 у индивидите от група 50г.



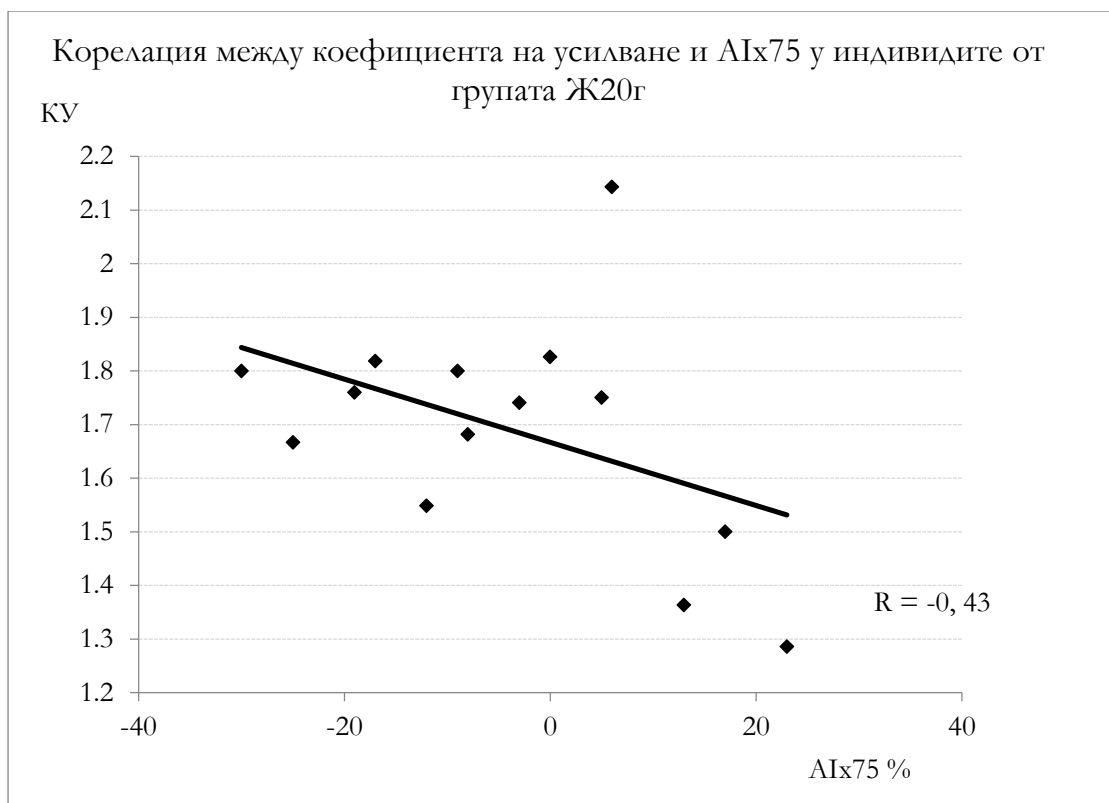
**Фиг. 4.20.** Корелация между коефициента на усилване (КУ) и AIx75 у индивидите от група 20г.



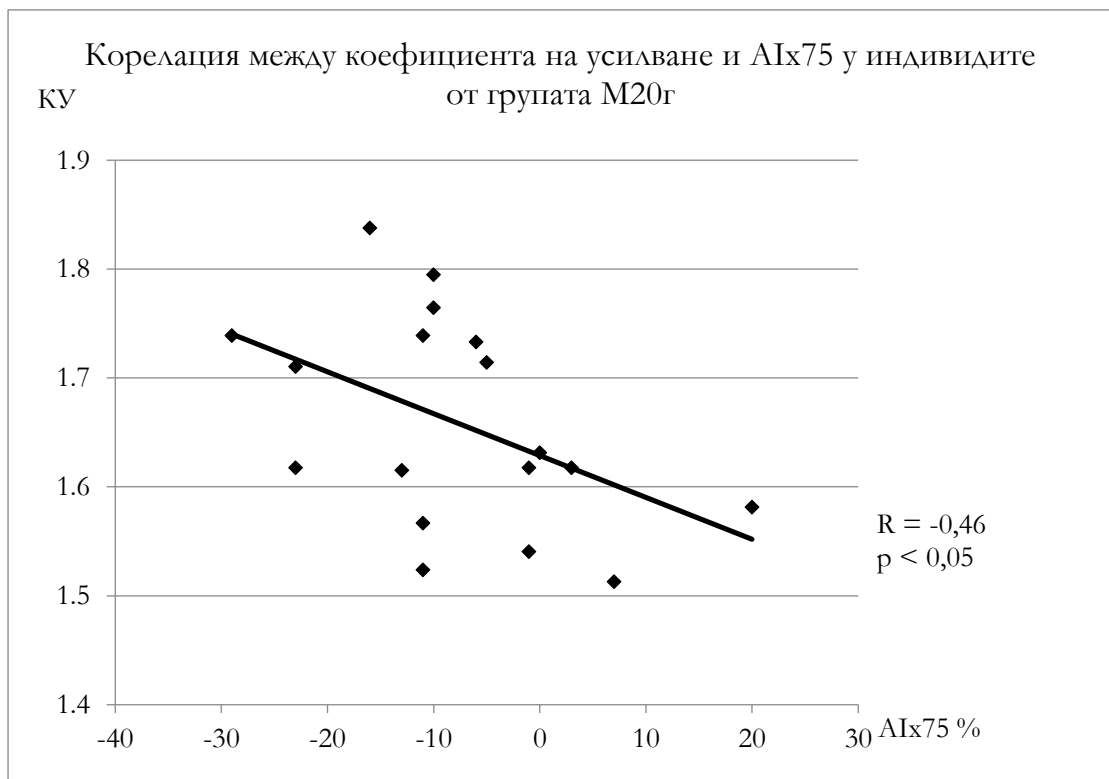
**Фиг. 4.21.** Корелация между коефициента на усилване (КУ) и  $\Delta Ix75$  у индивидите от група Ж50г.



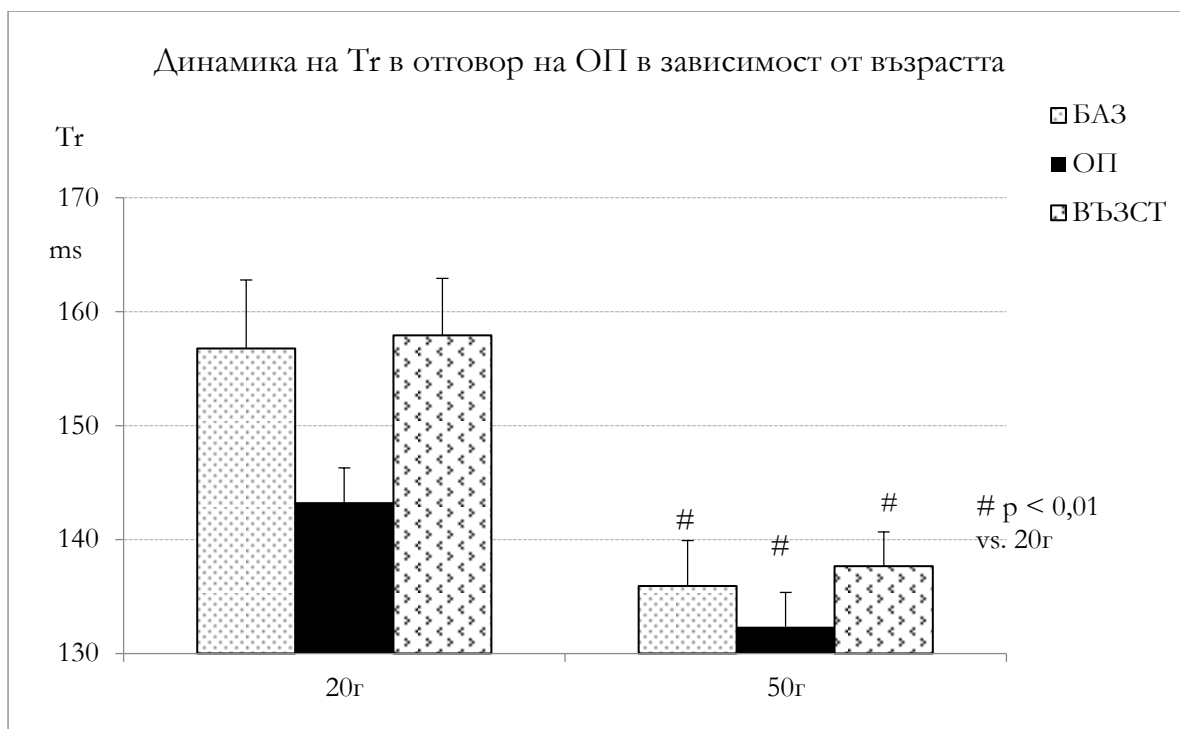
**Фиг. 4.22.** Корелация между коефициента на усилване (КУ) и  $\Delta Ix75$  у индивидите от група М50г.



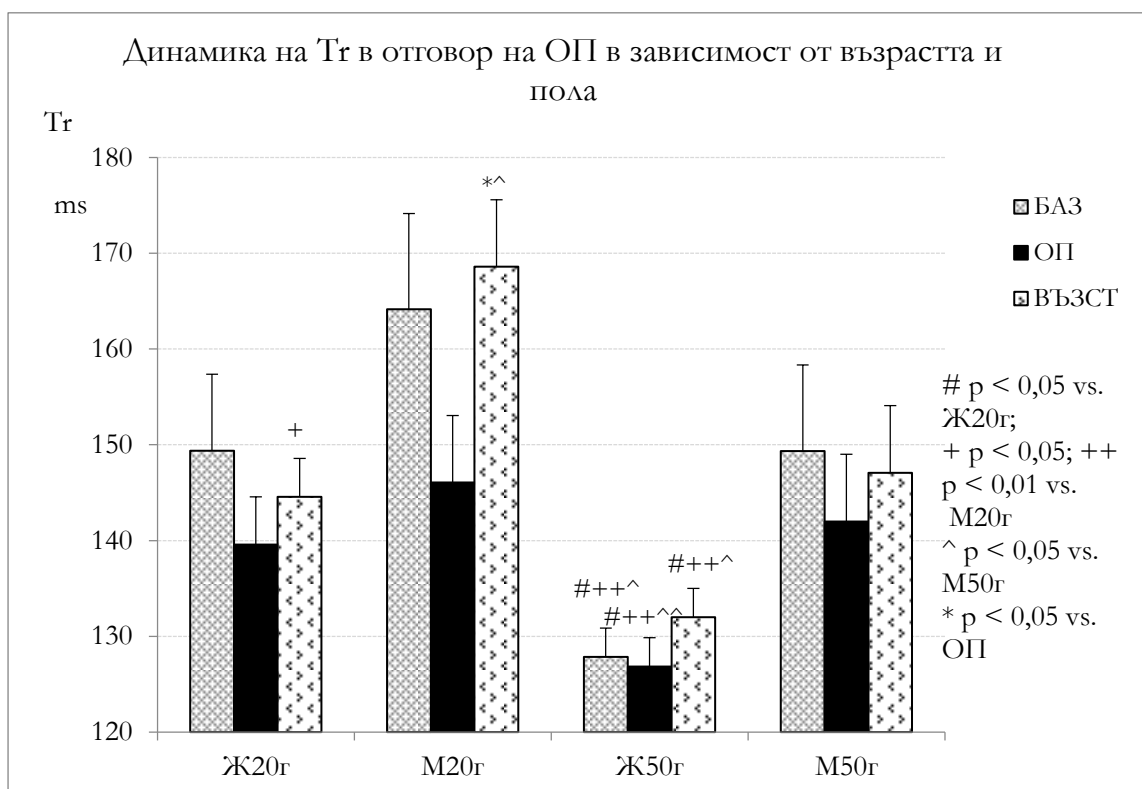
**Фиг. 4.23.** Корелация между коефициента на усилване и AIx75 у индивидите от група Ж20г. КУ – коефициент на усилване.



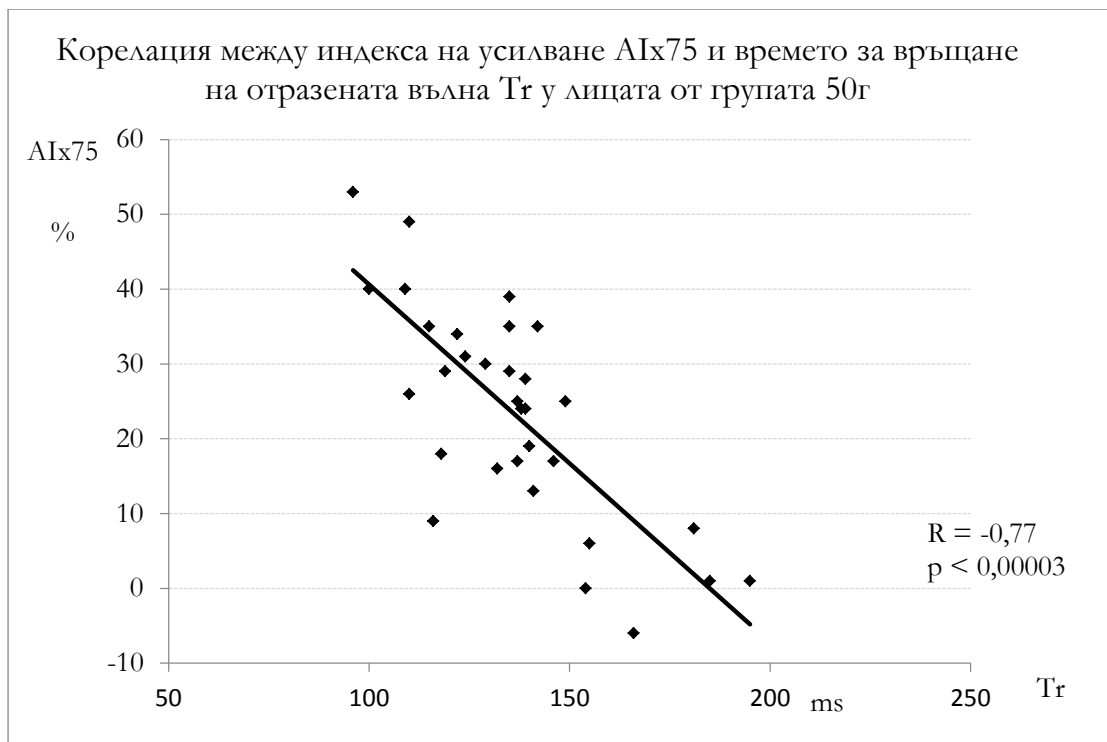
**Фиг. 4.24.** Корелация между коефициента на усилване и AIx75 у индивидите от група М20г. КУ – коефициент на усилване.



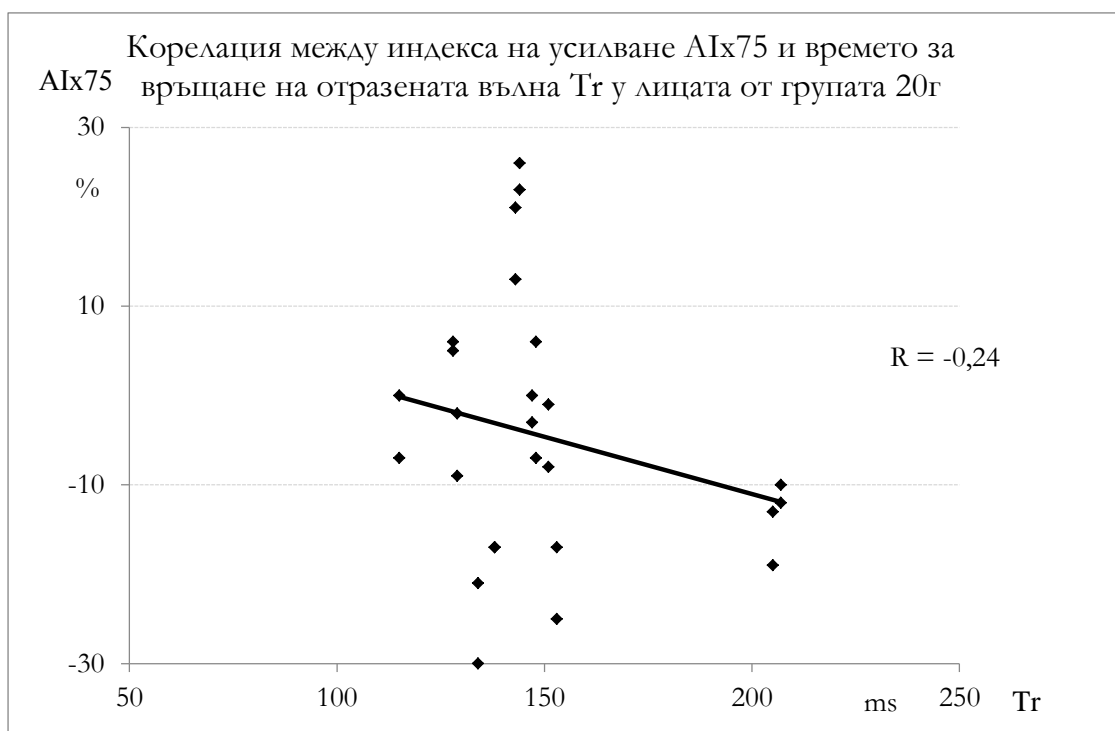
**Фиг. 4.25.** Динамика на времето за връщане на отразената от периферията пулсова вълна  $T_r$  в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта. БАЗ – изходно, ВЪЗСТ – период на възстановяване.



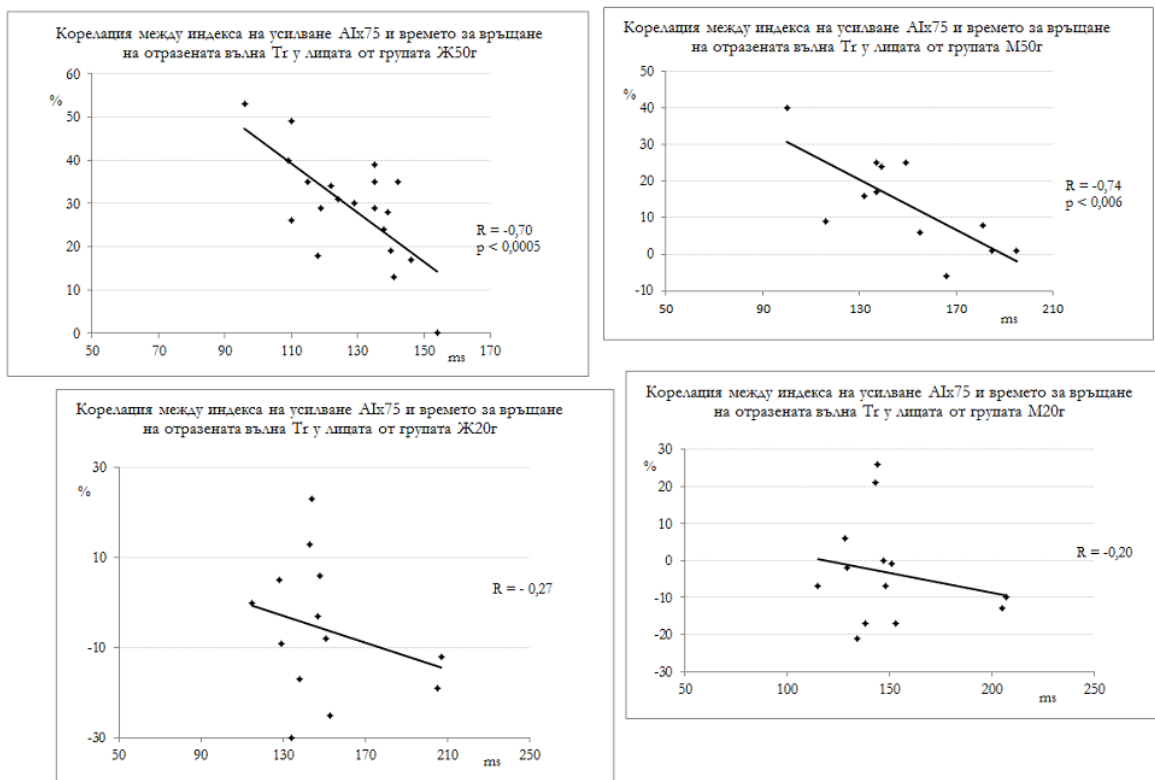
**Фиг. 4.26.** Динамика на времето за връщане на отразената от периферията пулсова вълна  $T_r$  в отговор на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола. БАЗ – изходно, ВЪЗСТ – период на възстановяване.



**Фиг. 4.27.** 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 50г.



**Фиг. 4.28.** 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.



**Фиг. 4.29.** Корелация между индекса на усилване, коригиран за сърдечна честота 75 уд./мин., AIx75 и времето за връщане на отразената вълна Tg у лицата от групите Ж50г, М50г, Ж20г и М20г.

**Вариабилност на сърдечната честота.** Резултатите от промените в показателите на ВСЧ са представени на Таблица 4.3.

**Таблица 4.3.** 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 <sup>2</sup> )	6,4±0,2 <sup>##</sup>	6,6±0,2 <sup>##</sup>	6,8±0,3 <sup>##</sup>	7,6±0,2	7,7±0,1	7,8±0,13
ln HF (ln ms <sup>2</sup> )	6,4±0,3 <sup>##</sup>	5,9±0,3 <sup>#</sup>	6,9±0,3 <sup>##*</sup>	7,6±0,2 <sup>*</sup>	6,7±0,2	8±0,2 <sup>*</sup>
ln TF (ln ms <sup>2</sup> )	7,2±0,2 <sup>##</sup>	7,1±0,2 <sup>##</sup>	7,6±0,3 <sup>##*</sup>	8,4±0,2	8,1±0,2	8,7±0,1 <sup>*</sup>
LF (nu)	48,8±3,3 <sup>*</sup>	63±4	47±3,3 <sup>**</sup>	51,6±3 <sup>**</sup>	70±3,4	47±3 <sup>**</sup>
HF (nu)	51,2±3,3 <sup>*</sup>	37±4	53±3,3 <sup>**</sup>	48,4±3 <sup>**</sup>	30±3,4	53±3 <sup>**</sup>
ln LF/HF	-0,1±0,1	0,7±0,2	-0,13±0,15	0,08±0,1 <sup>**</sup>	0,99±0,2	-0,12±0,13 <sup>**</sup>

Данните са представени като средна стойност ± 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 (Фиг. 4.30, Табл. 4.3). У лицата от групата 20г ортостатичният стимул предизвиква значимо понижаване 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 4.4.** 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 <sup>2</sup> )	Ж6,2±0,3 <sup>###++</sup>	6,2±0,2 <sup>###+^^</sup>	6,2±0,3 <sup>###+^</sup>	Ж7,7±0,3	7,8±0,2	7,8±0,2
ln LF (ln ms <sup>2</sup> )	М6,7±0,4 <sup>#+</sup>	7,3±0,3	7,7±0,3 <sup>\$</sup>	М7,6±0,2	7,6±0,2	7,9±0,2
ln HF (ln ms <sup>2</sup> )	Ж6,2±0,3 <sup>###+</sup>	5,5±0,3 <sup>##</sup>	6,5±0,4 <sup>###*</sup>	Ж7,8±0,4	7,2±0,3	8,1±0,3 <sup>*</sup>
ln HF (ln ms <sup>2</sup> )	М6,8±0,5 <sup>#</sup>	6,7±0,5	7,7±0,5 <sup>*</sup>	М7,4±0,3 <sup>**</sup>	6,3±0,4	7,9±0,2 <sup>**</sup>
ln TF (ln ms <sup>2</sup> )	Ж6,7±0,3 <sup>###++</sup>	6,7±0,2 <sup>###+^^</sup>	7,1±0,4 <sup>###+^</sup>	Ж8,5±0,3	8,3±0,2	8,7±0,3
ln TF (ln ms <sup>2</sup> )	М7,5±0,5 <sup>#</sup>	7,9±0,3	8,5±0,4 <sup>\$</sup>	М8,2±0,2	7,9±0,2	8,6±0,2 <sup>**</sup>
LF (nu)	Ж48,3±4 <sup>**</sup>	64,4±4	44,4±4 <sup>**</sup>	Ж46,7±5 <sup>**</sup>	64±5	44±4 <sup>**</sup>
LF (nu)	М49,6±5	60,3±8	50,7±6	М55,3±4 <sup>**</sup>	74±4	50±4 <sup>**</sup>
HF (nu)	Ж51,7±4 <sup>**</sup>	35,6±4	55,6±4 <sup>**</sup>	Ж53,3±5 <sup>**</sup>	36±5	56±4 <sup>**</sup>
HF (nu)	М51,4±5	39,7±8	49,3±6	М44,7±4 <sup>**</sup>	26±4	50±4 <sup>**</sup>
ln LF/HF	Ж-0,1±0,2 <sup>**</sup>	0,7±0,2	-0,2±0,2 <sup>**</sup>	Ж-0,14±0,2 <sup>**</sup>	0,66±0,2	-0,28±0,2 <sup>**</sup>
ln LF/HF	М-0,03±0,2	0,61±0,4	0,05±0,3	М0,38±0,2 <sup>**</sup>	1,29±0,3	0,21±0,2 <sup>**</sup>

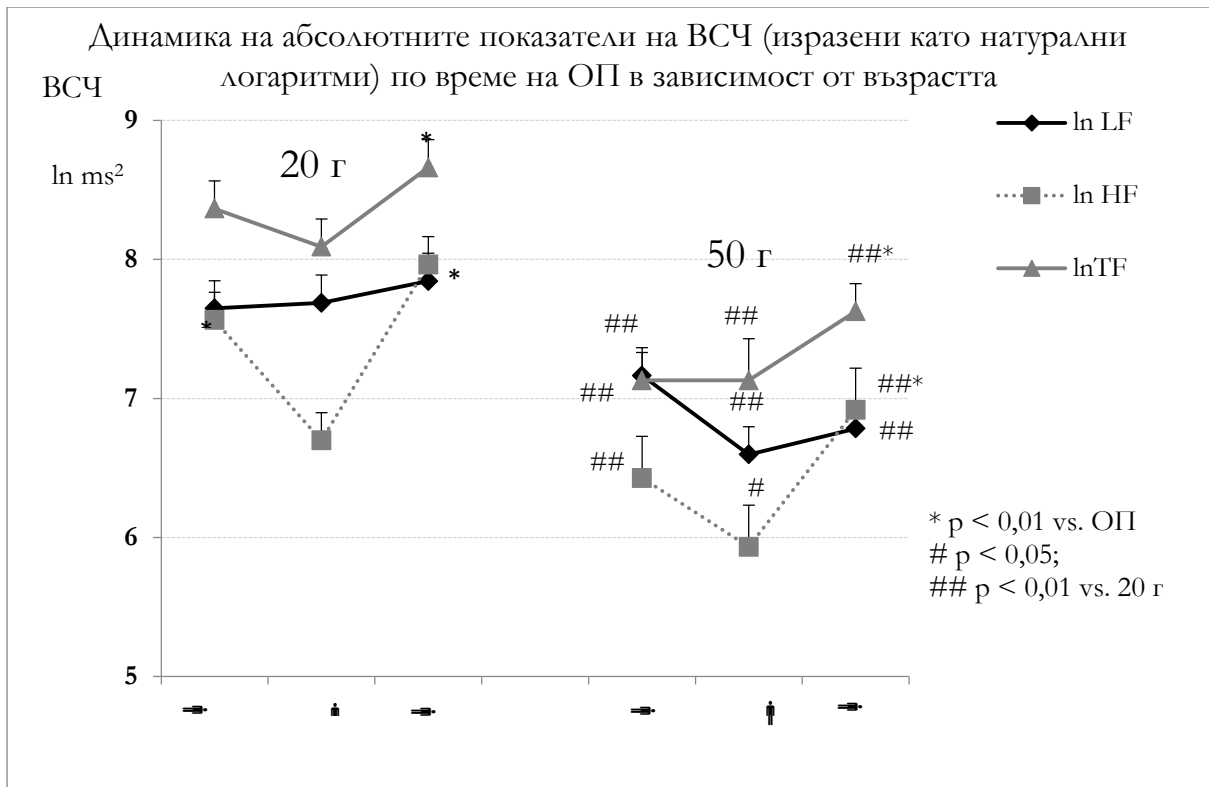
Данните са представени като средна стойност ± SEM. БАЗ – изходно, ОП – активно изправяне, ВЪЗСТ – Възстановяване, # p < 0,05, ## p < 0,01 vs, Ж20г; + p < 0,05; ++ p < 0,01 vs, М20г; ^p < 0,05; ^^p < 0,01 vs, М50г; \* p < 0,05; \*\* p < 0,01 vs, ОП; \$ p < 0,05 vs. БАЗ

Данните за ВСЧ в зависимост от възрастта и пола са представени в Таблица 4.4 и на Фиг. 4.31. Изходно жените от възрастовата група 50 г 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

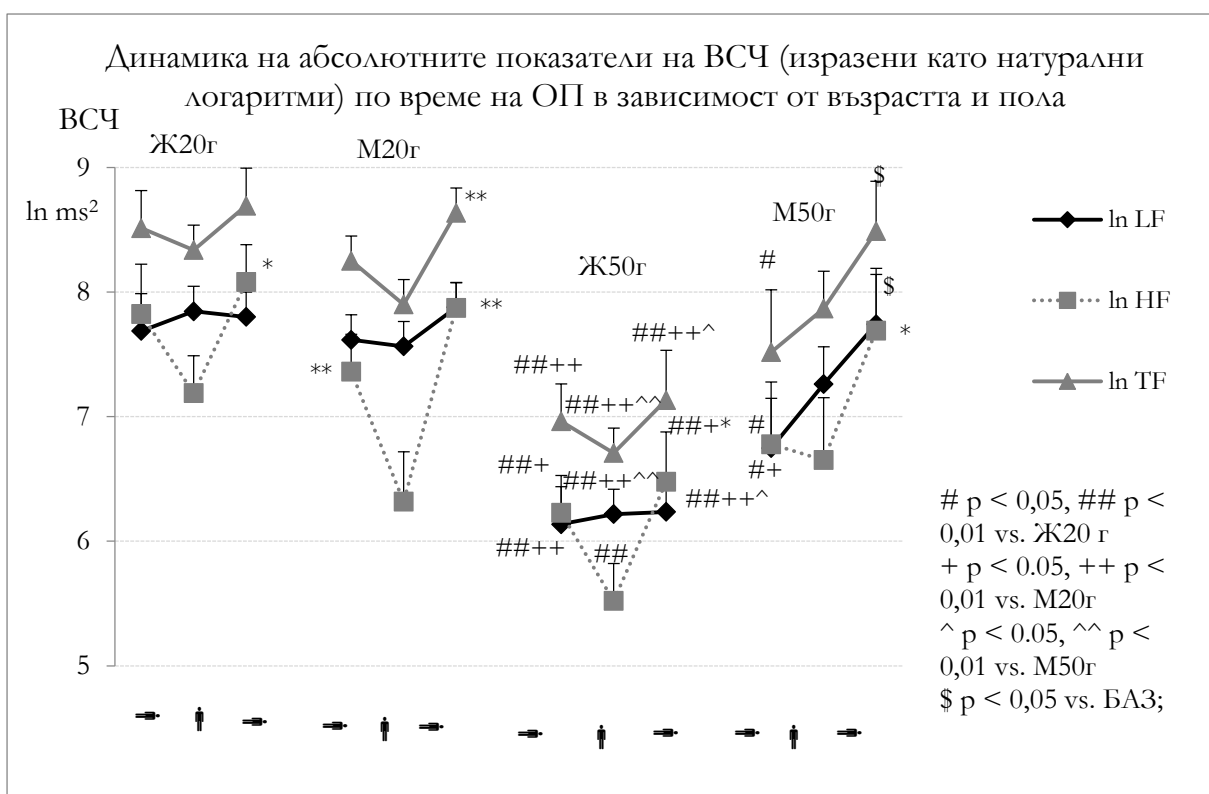
жените от групата 50г показват значимо по-ниска ВСЧ във всички спектрални области в сравнение с Ж20г. По време на ОП нискочестотната и общата вариабилност са значимо по-ниски у жените от Ж50г в сравнение с М50г, а общата ВСЧ – в сравнение с М20г. Във възстановителния период всички абсолютни показатели 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 понижаване 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 понижаване 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. Високочестотната ВСЧ също се покачва значимо по време на периода на възстановяването у М50г.

Ортостатичният стимул причинява значимо намаляване на нормализирания показател на високочестотната вариабилност HF (nu) и съответно повишаване на нормализирания нискочестотен показател LF (nu) (статистическата достоверност е  $p < 0,05$  за групата 50г и  $p < 0,01$  за групата 20г) (Фиг. 4.32). У лицата от мъжки пол и възраст 50г промяната на нормализираните показатели на ВСЧ в отговор на активно изправяне не е достоверна статистически, докато индивидите от останалите три групи показват статистически сигнификантна промяна в LF (nu) и HF (nu) (Фиг. 4.33).

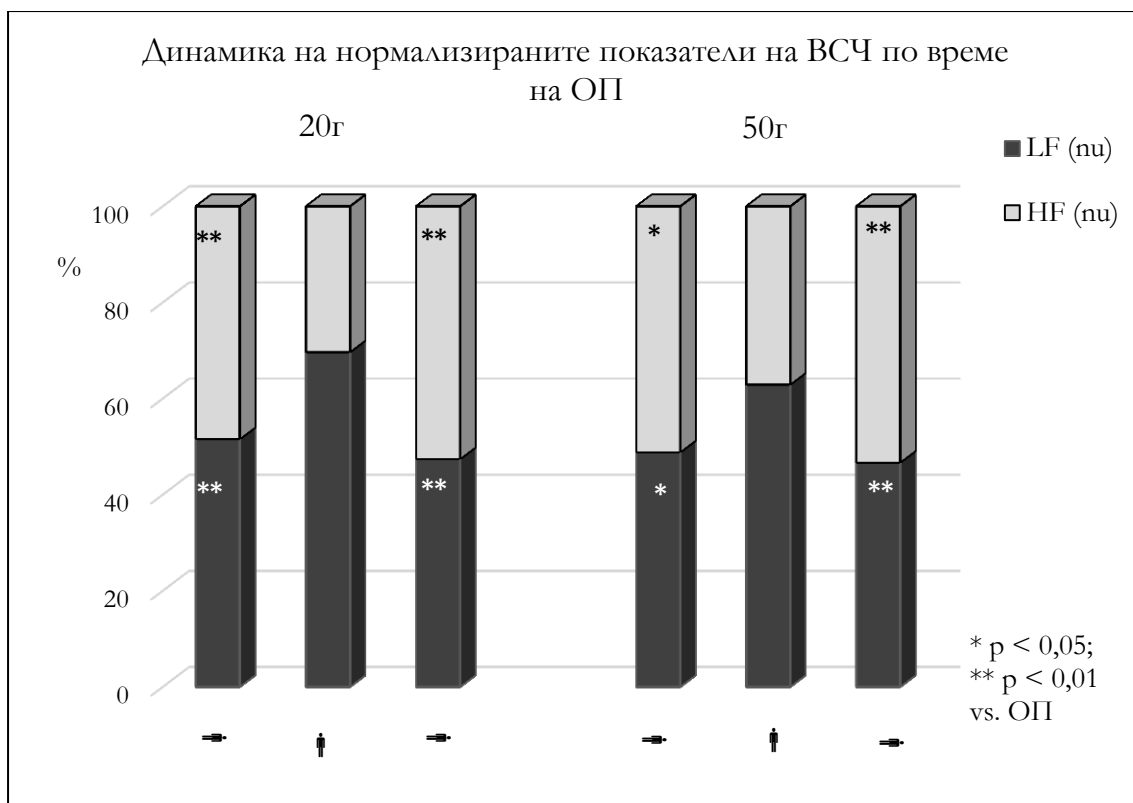
В отговор на ортостатичната стимулация отношението  $\ln LF/HF$  значимо се повишава и в двете групи 50г и 20г (Фиг. 4.34). Активното изправяне предизвиква статистически достоверно покачване на  $\ln LF/HF$  в трите групи М20г Ж20г и Ж50г, докато у М50г промяната е по-малка и статистически незначима (Фиг. 4.35).



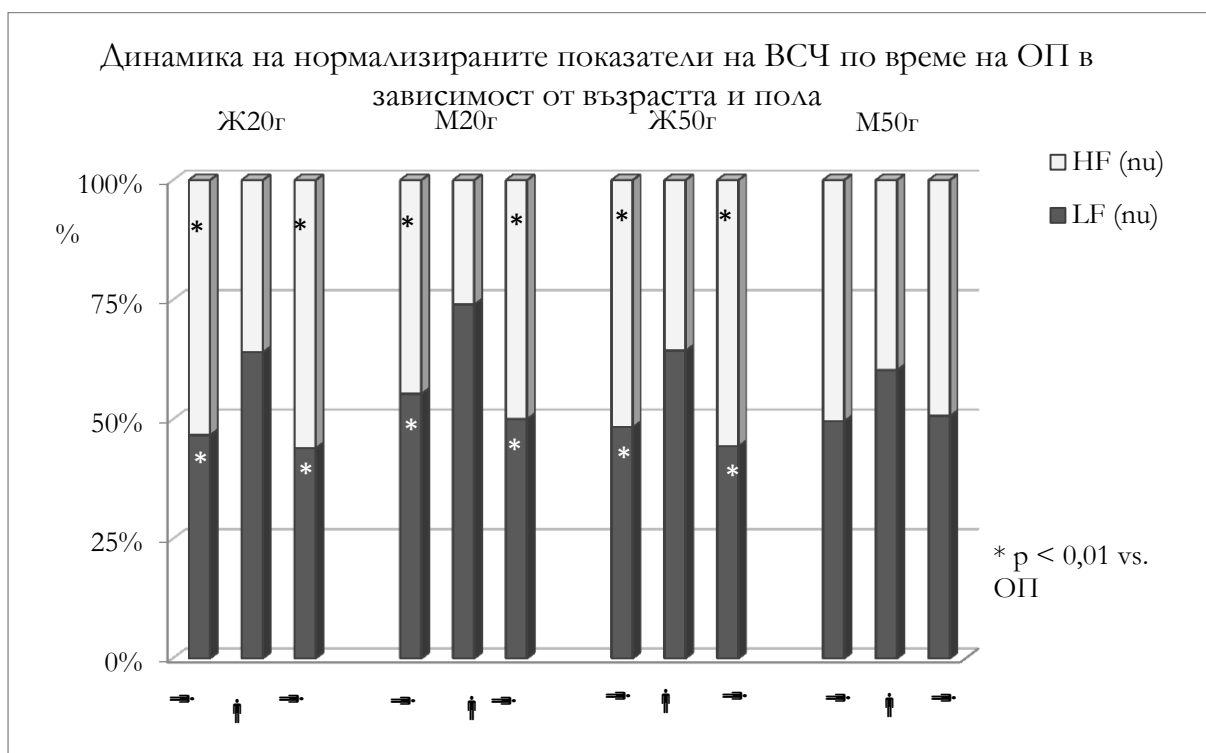
**Фиг. 4.30.** Динамика на абсолютните показатели на ВСЧ (изразени като натурални логаритми) по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта.



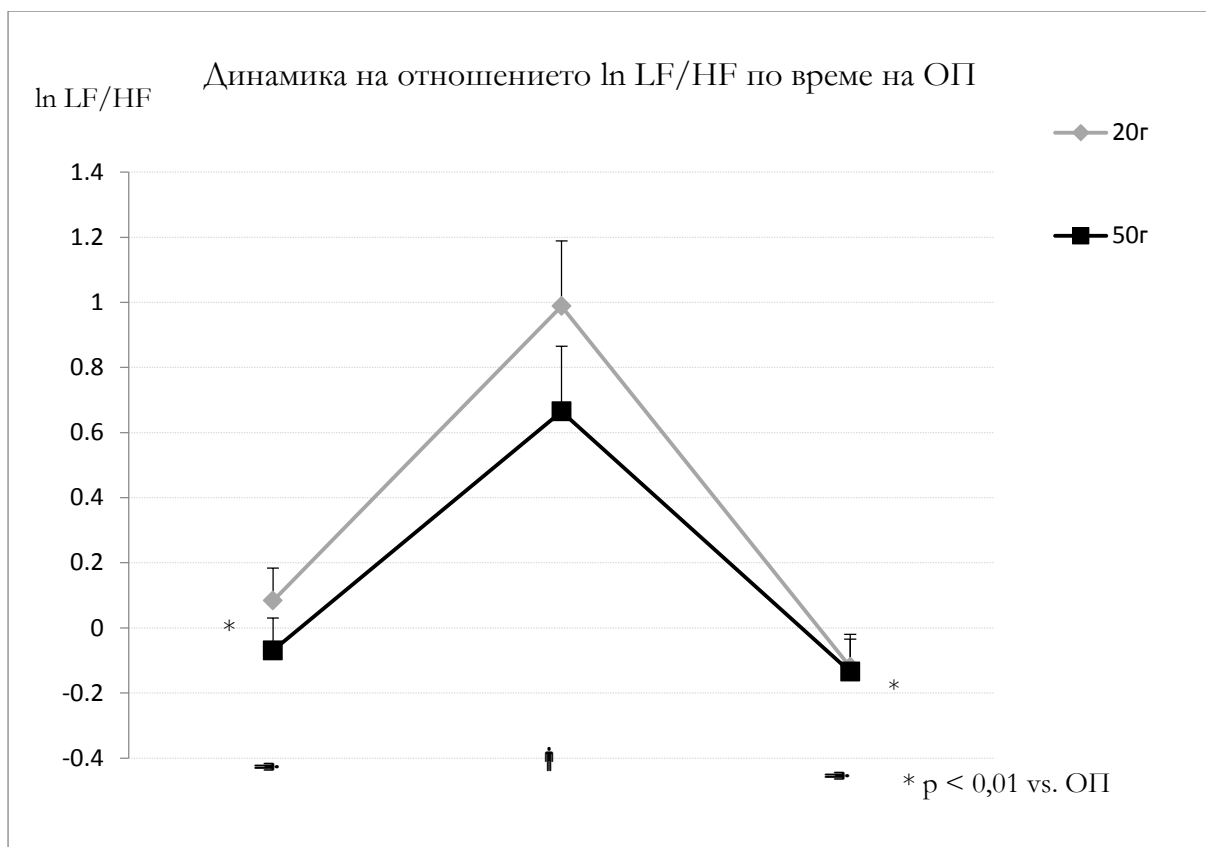
**Фиг. 4.31.** Динамика на абсолютните показатели на ВСЧ (изразени като натурални логаритми) по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.



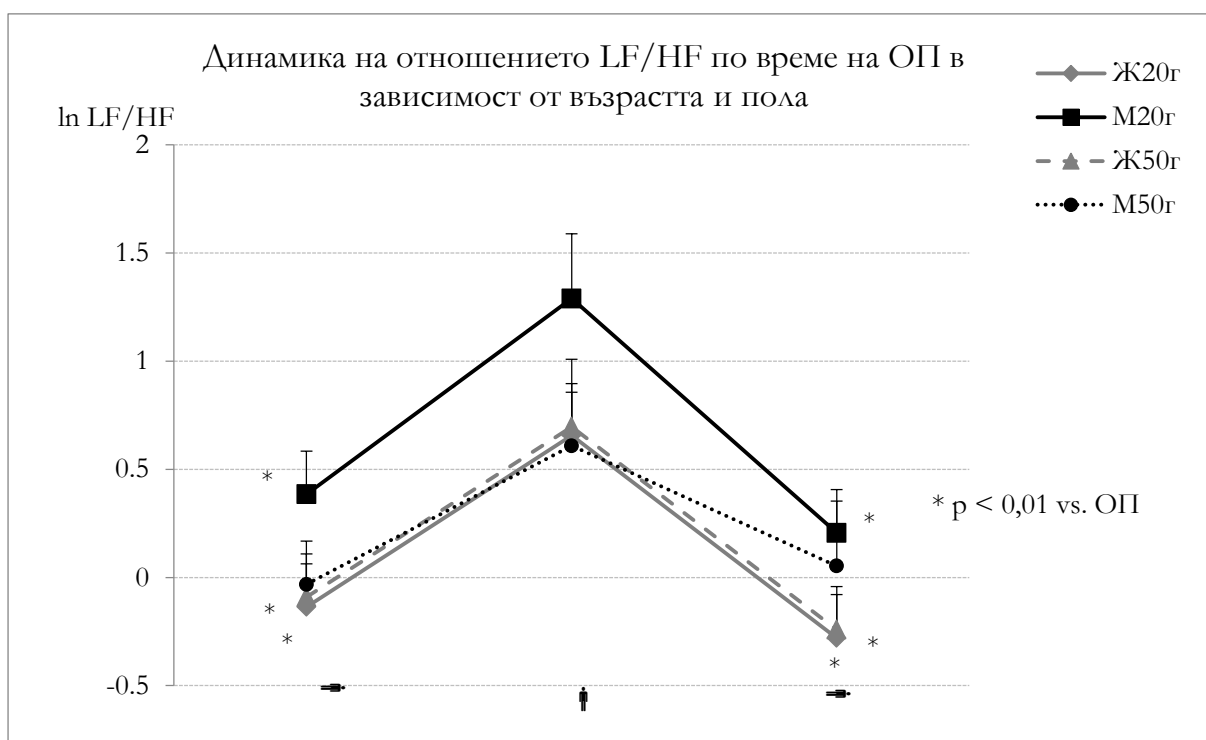
**Фиг. 4.32.** Динамика на нормализираните показатели на ВСЧ по време на ортостатична проба (ОП).



**Фиг. 4.33.** Динамика на нормализираните показатели на ВСЧ по време на ортостатична проба (ОП) в зависимост от възрастта и пола.



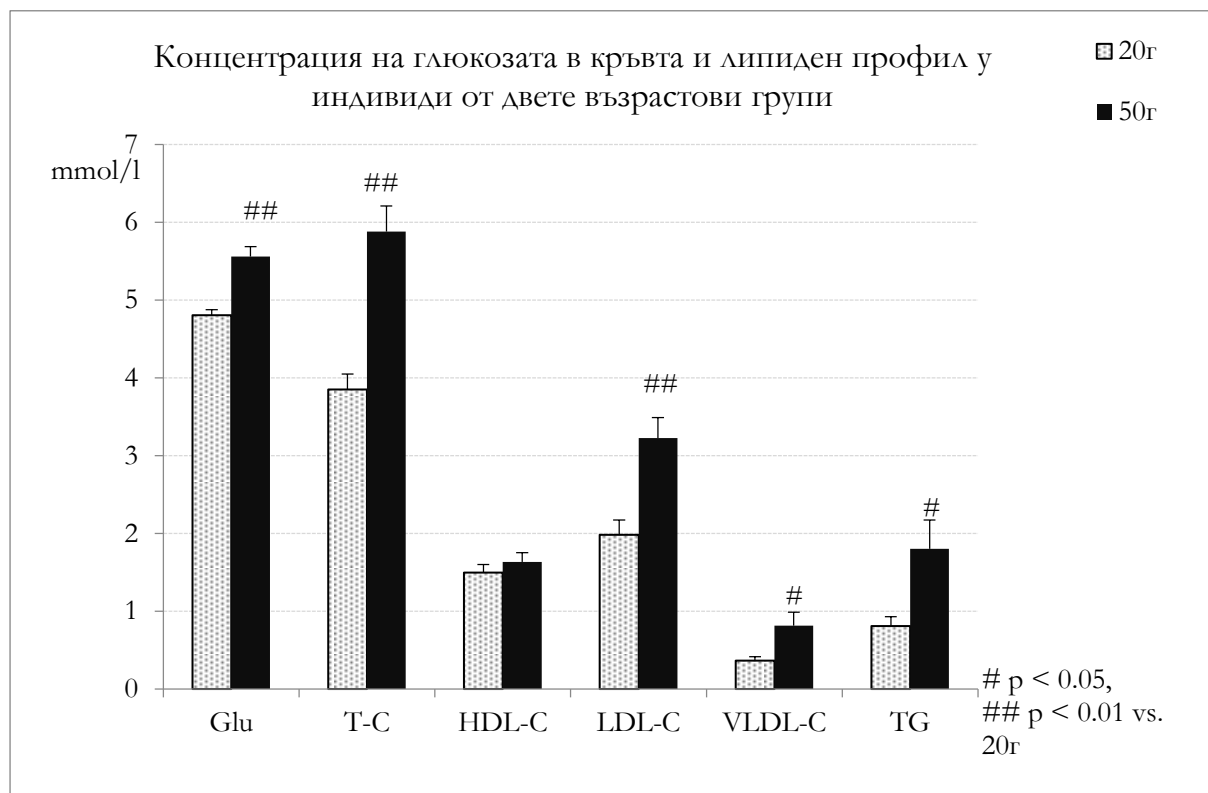
**Фиг. 4.34.** Динамика на отношението  $\ln LF/HF$  по време на ортостатична проба (ОП). \*  $p < 0,01$  vs. ОП.



**Фиг. 4.35.** Динамика на отношението  $LF/HF$  по време на ортостатична проба в зависимост от възрастта и пола.

**Биохимични показатели.** Данните за изследваните биохимични показатели за двете групи според възрастта са представени на Таблица 4.5 и Фиг. 4.36. Концентрацията на глюкозата в кръвта, на общия холестерол (Т-С), на LDL-C, VLDL-C 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 4.6 и Фиг. 4.37. 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



**Фиг. 4.36.** Различия в концентрацията на глюкозата и на показателите на липидния профил в кръвта у лица от двете възрастови групи.

зависимостта между индекса на усилване AIX75 и кръвно-захарното ниво (но без статистическа достоверност) единствено за групата M50г (Фиг. 4.38).

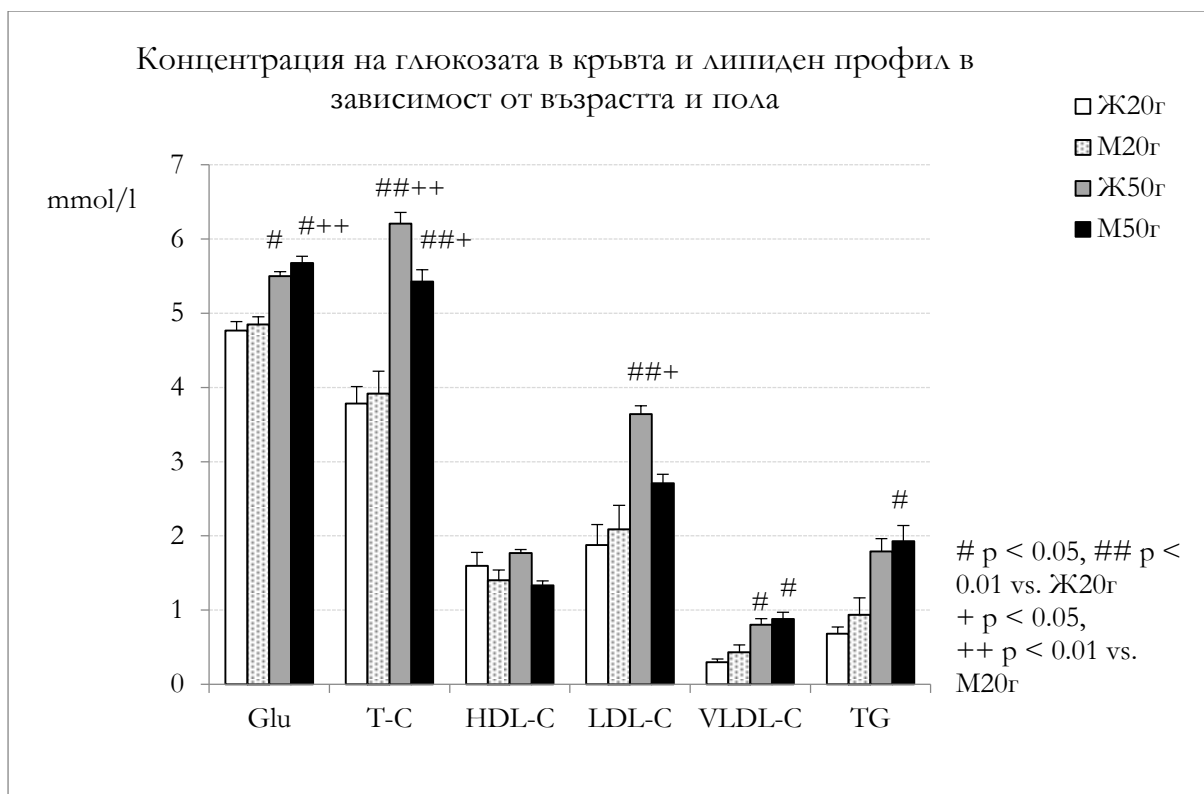
При анализ на зависимостта между основния показател на артериалната ригидност и липидния профил се наблюдава висока степен на положителна корелация между индекса на усилване AIX75 в условия на покой и концентрацията на LDL-C в плазмата ( $R=0,51$ ,  $p < 0,03$ ) у лицата от възрастовата група 50г (Фиг. 4.39). При разделяне на групите и по пол се установява висока корелация между AIX75 и LDL-C само у лицата от групата Ж50г ( $R = 0,50$ , но без статистическа значимост) (Фиг. 4.40). В останалите групи (Ж20г, M20г и M50г) липсва изразена корелация между индексите на усилване и LDL-C.

**Таблица 4.5.** Концентрация на глюкозата и липиден профил у индивиди от двете възрастови групи. #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$  vs. 20г.

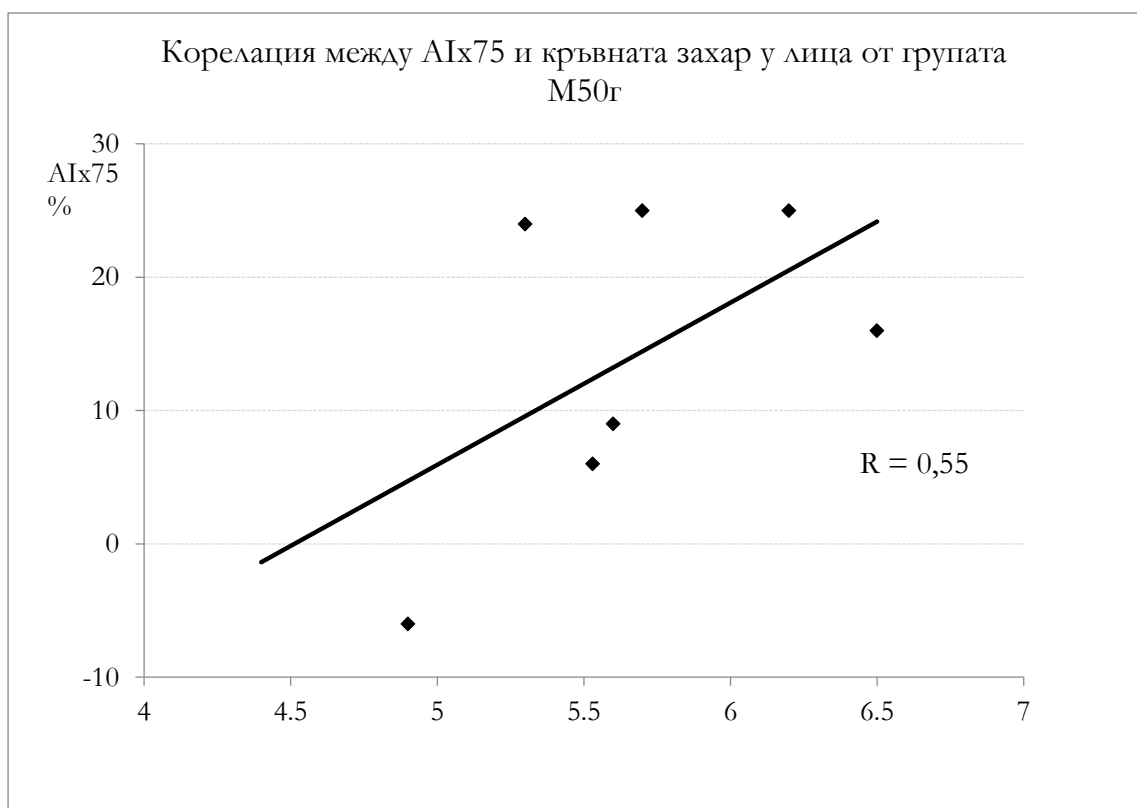
Показател/Групи	50г n=18	20г n=12
Кръвна глюкоза (mmol/l)	5,6±0,1 <sup>##</sup>	4,8±0,1
Общ холестерол (mmol/l)	5,9±0,3 <sup>##</sup>	3,8±0,2
HDL-холестерол (mmol/l)	1,6±0,1	1,5±0,1
LDL-холестерол (mmol/l)	3,3±0,3 <sup>##</sup>	2±0,2
VLDL-холестерол (mmol/l)	1,0±0,3 <sup>#</sup>	0,4±0,05
Триглицериди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

**Таблица 4.6.** 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. M20г.

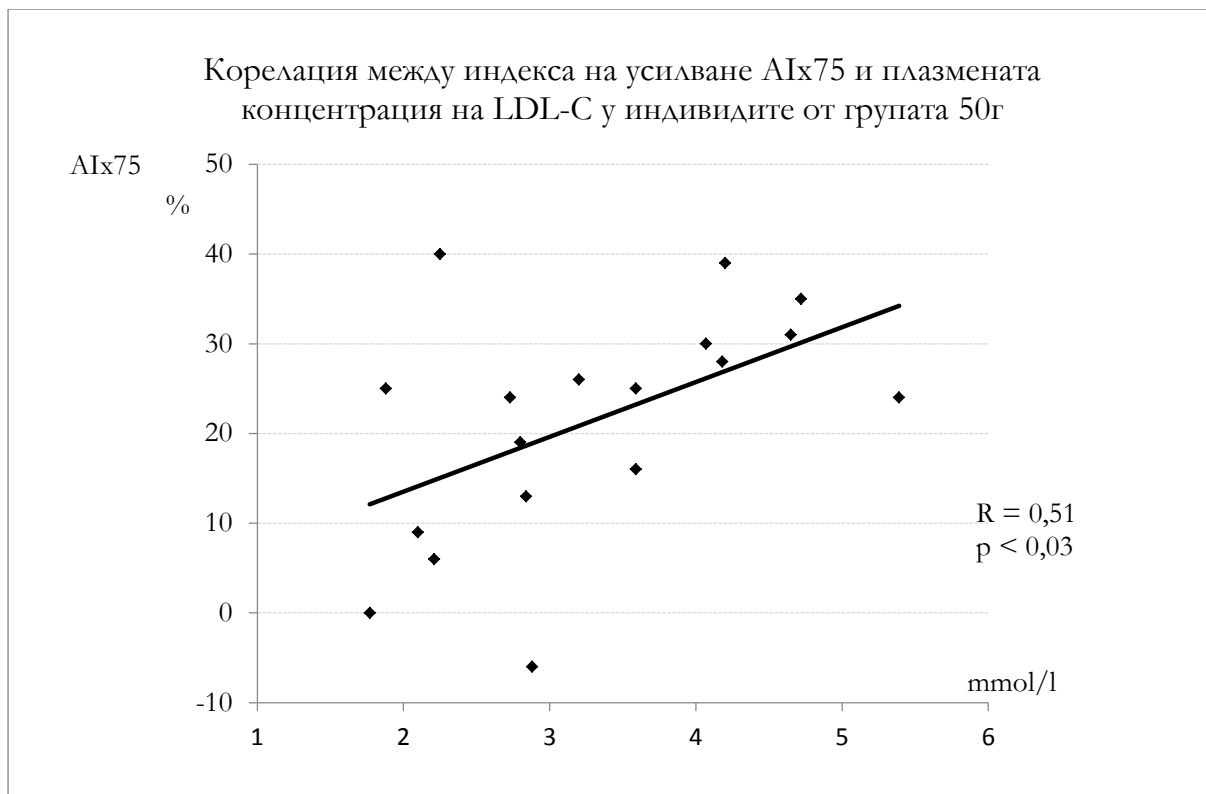
Показател/Групи	Ж50г n=11	M50г n=7	Ж20г n=6	M20г n=6
Кръвна глюкоза (mmol/l)	5,5±0,05 <sup>#</sup>	5,7±0,1 <sup>###</sup>	4,8±0,1	4,8±0,1
Общ холестерол (mmol/l)	6,2±0,1 <sup>###++</sup>	5,4±0,2 <sup>###</sup>	3,8±0,2	3,9±0,3
HDL-холестерол (mmol/l)	1,8±0,05	1,3±0,06	1,6±0,2	1,4±0,1
LDL-холестерол (mmol/l)	3,6±0,1 <sup>###</sup>	2,7±0,1	1,9±0,3	2,1±0,3
VLDL-холестерол (mmol/l)	0,8±0,1 <sup>#</sup>	1,4±0,2 <sup>#</sup>	0,3±0,04	0,4±0,1
Триглицериди	1,8±0,2	4,3±1 <sup>#</sup>	0,7±0,1	0,9±0,2
LDL-C/HDL-C	2,4±0,1	2,1±0,1	1,3±0,4	1,6±0,4



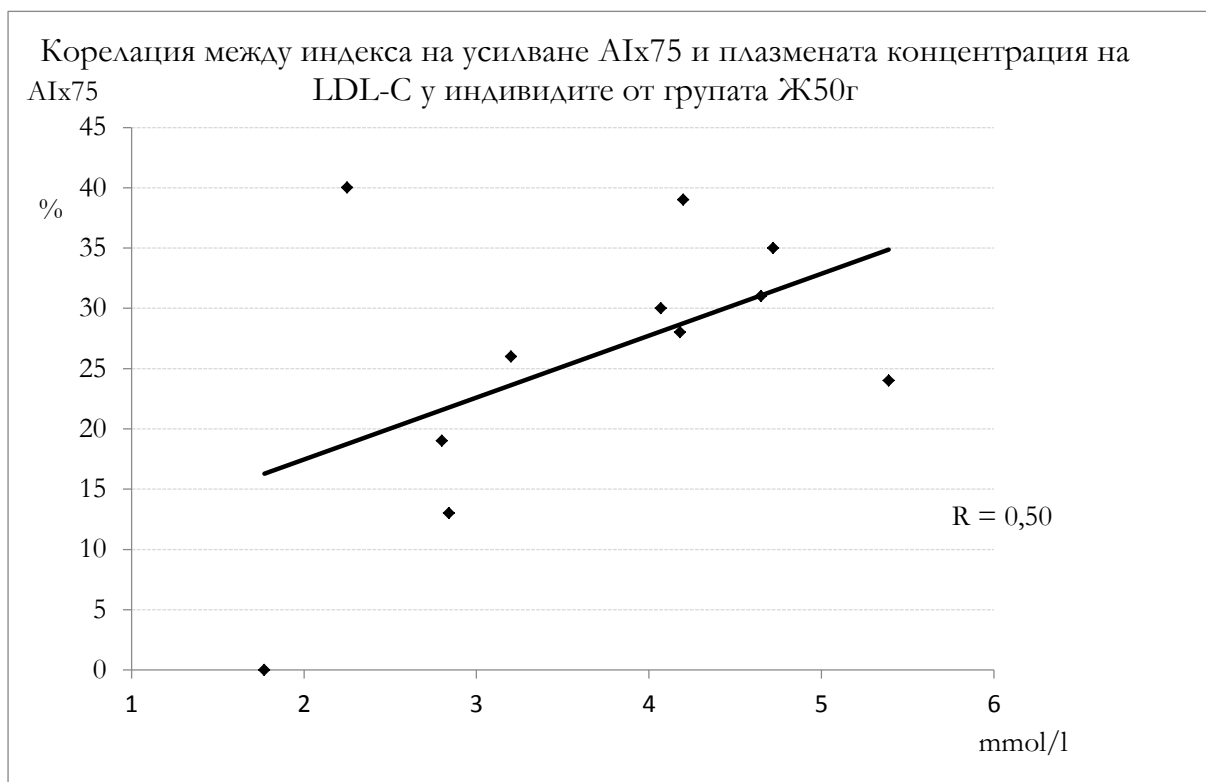
**Фиг. 4.37.** Различия в концентрацията на глюкозата и на показателите на липидния профил в кръвта в зависимост от пола и възрастта на изследваните лица.



**Фиг. 4.38.** Корелация между индекса на усилване  $A_{Ix75}$  и кръвната захар у лицата от групата М50г.



**Фиг. 4.39.** Корелация между индекса на усилване, коригиран за сърдечна честота 75 уд./мин. AIX75 и LDL-C у лицата от възрастовата група 50г.



**Фиг. 4.40.** Корелация между индекса на усилване, коригиран за сърдечна честота 75 уд./мин. AIX75 и плазмената концентрация на LDL-C у индивидите от възрастовата група Ж50г.

## 5. 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  $53 \pm 2$  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) –  $27 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$  у по-възрастните лица срещу  $22,8 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$  у младите, като най-отчетливи са различията между ИТМ във възрастните групи Ж50г и М50г от една страна и групата на младите жени (Табл. 4.1 и 4.2). 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. Активната ортостатична проба е подобен стимул, който предизвиква значителни промени в разпределението на кръвта в системното кръвообращение в резултат на действието на силите на земното притегляне и на много по-големия комплайънс на венозните съдове в сравнение с артериалните. 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 (McCrorry 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 (Фиг. 4.1). Тази разлика може да се интерпретира като резултат от настъпили с възрастта промени във вътреклетъчните 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) съобщава за редуцирани рефлексни промени в продължителността на сърдечния цикъл в отговор на намаляване на артериалното налягане. Възможните причини авторът търси в промените в морфо-функционалните характеристики на артериалната стена, развитието на артериална ригидност, както и в нарастващия с възрастта оксидативен стрес и намалената холинергична реактивност на миокарда.

При допълнителния анализ на подгрупите по възраст и по пол се разкрива интересен феномен (Фиг. 4.2). Най-малко е повишението на сърдечната честота в резултат на ортостатичния стимул у жените от групата Ж50г, което 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).

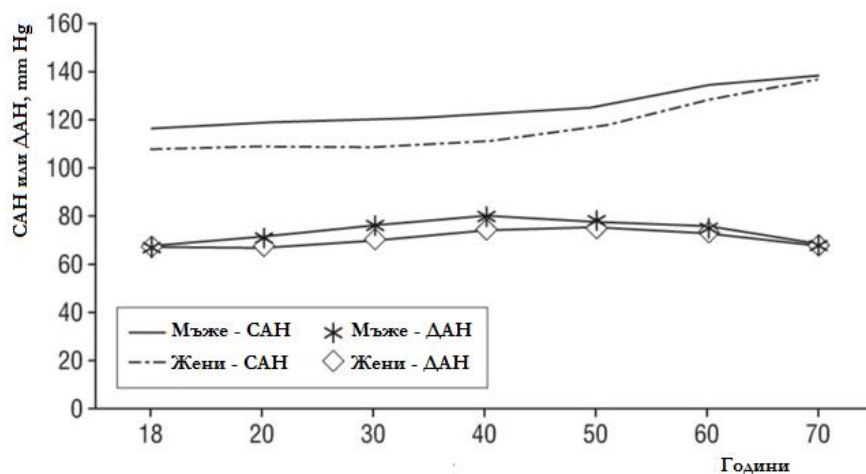
**Промени в периферното артериално налягане.** Значителни различия между изследваните групи се наблюдават и по отношение на стойностите на артериалното налягане. За извеждане на нашите заключения от особено значение са намерените специфични разлики в стойностите на периферното (радиално) и централното (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 (Табл. 4.1, Фиг. 4.9). Тази разлика у нашите изследвани лица напълно съответства на литературните данни (Фиг. 5.1) 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).

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 М20г 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).



**Фиг. 5.1.** Възрастови промени в стойностите на артериалното налягане. САН – систолно артериално налягане; ДАН – диастолно артериално налягане. Модифицирана по Wang & Wang (2004).

Изходното периферно систолно налягане е значимо по-високо у мъжете от групата 20г, както и у индивидите от групите Ж50г и М50г в сравнение с групата Ж20г (Табл. 4.2, Фиг. 4.10). 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 (Opiril & 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 това значително спадане на налягането у възрастните лица се дължи на несъвършенството 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 (Табл. 4.1, Фиг. 4.11). 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 възрастните. При анализ на промените в групите, разпределени по пол и възраст, се открива интересна закономерност (Табл. 4.2, Фиг. 4.12). 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 (Табл. 4.1, Фиг. 4.13). 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 (Табл. 4.2, Фиг. 4.14). 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 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 (Табл. 4.1, Фиг. 4.3). 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 (Фиг. 4.7). 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-несъвършения компенсаторен механизъм у тях (Mileva-Popova et al., 2017). 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 (Табл. 4.1, Фиг. 4.5). 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 (Табл. 4.2, Фиг. 4.4, Фиг. 4.8). 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 (Фиг. 4.6). 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 (Tsujii 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 (Табл. 4.3, Фиг. 4.30) (Agelink et al., 2001; Zulfiqar et al., 2010; Nicolini et al., 2012; Mileva-Popova et al., 2017). 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 се задържа 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 (Фиг. 4.32). 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 (Фиг. 4.34).

При допълнителния анализ на ВСЧ според пола и възрастта се установяват някои специфични различия между подгрупите (Табл. 4.4, Фиг. 4.31). 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 анализираниите 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) (Фиг. 4.33).

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 M20г се наблюдава и най-изразеното покачване на отношението LF/HF – от 0,38 до 1,29, което подкрепя по-горните данни (Фиг. 4.35).

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 M50г. 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 (Табл. 4.1, Фиг. 4.15). 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 (Табл. 4.2, Фиг. 4.16). 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 (Barracough 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 елегантна методика – високо чувствителен магнитен резонанс, който позволява да се определи локалния размер, разтегливост и аортен кръвен поток - 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 резултати от изследвания върху 461 възрастни индивиди без сърдечна недостатъчност докладва и група от клиниката Mayo (Coutinho et al., 2013), с 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 (Фиг. 4.17). 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 (Фиг. 4.18).

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 (Фиг. 4.19), сравнително висока негативна и статистически достоверна корелация у младите индивиди (Фиг. 4.20). Подобни бяха зависимостите у лицата от групите Ж50г, М50г и М20г (Фиг. 4.21, 4.22, 4.24). Единствено у жените от младата възрастова група регресионният анализ не показва статистическа достоверност на корелацията (Фиг. 4.23). 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 (Фиг. 4.25). 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 (Фиг. 4.26). 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 (Фиг. 4.27). У младите индивиди от групата 20г корелацията е много малка и статистически недостоверна (Фиг. 4.28), 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 (Фиг. 4.29). 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 (Mileva-Popova&Belova, in press; Wang et al., 2016).

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 е в рамките на високите нормални стойности. Кръвната глюкоза е значимо по-висока у лицата от групата 50г в сравнение с младите индивиди (Табл. 4.5, Фиг. 4.36). 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 (живеещи в Хонгконг) 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 (Табл. 4.6, Фиг. 4.37), 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 връзка между кръвно-захарното ниво и състоянието на артериалната стена единствено за лицата от групата М50г беше намерена по-висока положителна корелация, макар и без статистическа значимост (Фиг. 4.38). 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 (Табл. 4.5, Фиг. 4.36). 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. У младите лица LDL-C е оптимален. 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 (Табл. 4.6, Фиг. 4.37).

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-холестерола 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 М50г, 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 липидния профил и артериалната ригидност се намира значима положителна зависимост между индекса на усилване и концентрацията на LDL-C у групата на възрастните индивиди и у лицата от групата Ж50г (Фиг. 4.39 и 4.40). 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).

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

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 у 65 клинично здрави лица, разпределени в две групи според възрастта (20 години и 50 години) и в четири подгрупи според пола. Проведените изследвания бяха неинвазивни и безопасни за здравето, съобразени с Декларацията от Хелзинки на Световната медицинска асоциация.

Експерименталният протокол включваше провеждане на активна ортостатична проба, състояща се от три петминутни периоди – изходен в легнало положение, активно изправяне и възстановяване в легнало положение. По време на всеки от периодите беше регистрирана електрокардиограма с помощта на аналогово-цифровия преобразувател iCardio и впоследствие бяха анализирани честотните показатели на краткотрайната вариабилност на сърдечната честота за оценка на вегетативната функция. След всеки от периодите беше проведена регистрация на налягането в радиалната артерия с помощта на апланационния тонометър SphygmoCor (AtCor Medical, Sidney, Australia). Софтуерът на апарата дава възможност да се получат стойностите на аортното (централното) налягане (систолично, диастолично и пулсово) с помощта на валидирана трансферна функция, както и някои важни производни индекси (индекс на усилване, коефициент на усилване) и времена.

Резултатите показаха предимствата на апланационната тонометрия пред конвенционалната сфигмоманометрия при оценката на промените в хемодинамиката у индивидите от различните възрастови групи и пол в отговор на ортостатичната стимулация с помощта на активната ортостатична проба. Данните за аортното (централното) систолично и пулсово налягане, както и получените индекси на усилване и коефициенти на усилване показват възникването на морфо-функционални промени в стената на големите артерии, които са причина и за недостатъчно ефективния компенсаторен отговор у тези индивиди по време на активното изправяне. Резултатите от апланационната тонометрия са подкрепени и от данните за краткотрайната вариабилност на сърдечната честота.

Приложена е декларация за оригиналността на проведените изследвания и представените публикации.

Нашите резултати ни позволяват да направим следните изводи:

### 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

## 5. БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Грозева Г. Клинично приложение на определянето на крайните продукти на гликирането при пациенти със захарен диабет. Наука Ендокринология 1, 2010, 10-13.
2. London GM. Сърдечно-съдово ремоделиране. Големите артерии. 2001. Наука Кардиология / Брой 6.
3. Acierno L. The History of Cardiology. 1 ed. Taylor and Francis:1994:758.
4. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. Clin Auton Res. 2001; 11: 99-108.
5. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science. 1981; 213: 220-222.
6. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldson H, et al. Reykjavik Cohort Study. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. Eur Heart J 2002, 23:1655-63.
7. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial Stiffness: A New Cardiovascular Risk Factor? Amer J Epidemiol 1994; 140: 669-682
8. Aubert AE, Ramaekers D. Neurocardiology: the benefits of irregularity. The basis of methodology, physiology and clinical applications. Acta Cardiol. 1999; 54: 107-120.
9. Avolio A, Jones D, Tafazzoli- Shadpour M. Quantification of Alterations in Structure and Function of Elastin in the Arterial media. Hypertension 1998; 32: 170-175
10. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation 1983;68:50-8.
11. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, Roman MJ, Safar ME, Segers P, Smulyan H. Role of Pulse Pressure Amplification in Arterial Hypertension Experts' Opinion and Review of the Data. Hypertension. 2009; 54: 375-383.
12. Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammass R, Kubo SH. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. Circulation. 1996; 94:3263-3270.

13. Barraclough JY, Garden FL, Toelle B, O'Meagher S, Marks GB, Cowell CT, Celermajer DS, Ayer JG. Sex differences in aortic augmentation index in adolescents. *J Hypertens*. 2017; 35: 2016-2024.
14. Basu R, Breda E, Oberg AL, Powell CC, Dalla Man C, Basu A, Vittone JL, Klee GG, Arora P, Jensen MD, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003; 52: 1738-1748.
15. Belova NY, Mihaylov SV, Piryova BG. Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability. *Auton Neurosci* 2007;131:107-122.
16. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, Salvi P, Smulyan H, Safar ME. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *JACC*. 2010; 55: 1032-1037.
17. Benetos A, Levy BI, Lacolley P, Taillard F, Duriez M, Safar ME. Role of angiotensin II and bradykinin on aortic collagen following converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 3196-3201.
18. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Cardiovascular and Renal Disease on Arterial Stiffness: Clinical Applications. *Amer J Hypertens*. 2002; 15: 1101–1108.
19. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-771.
20. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd XJ, Joeks AP, Safar ME. Opposing effects of ageing on distal and proximal large areteries in hypertensives. *J Hypertens* 1992; Suppl 6: S87-S91.
21. Boutourie P, Bezie Y. Lacolley P, Chalande P, Chamiot-Clere P, Benetos A. de la Faverie JF, Safar M, Laurent S. In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity: influence on endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1346-1355.
22. Boutouyrie P, Brriet M, Collin C, Vermeersch S, Pannier B. Assessment of pulse wave velocity. *Artery Research* 2009: doi:10.1016/j.artres.2008.11.002.
23. Boutouyrie P, Vermeersch S J, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values" *Eur Heart J*. 2010; 31: 2338-2350.
24. Breasted JH. *The Edwin Smith Surgical Papyrus Vol I*. Chicago. IL University of Chicago Press; 1930: 105.

25. Brodde OE, Leineweber K. Autonomic receptor systems in the failing and aging human heart: similarities and differences. *Eur J Pharmacol.* 2004; 500: 167–176.
26. Brooke BS, Karnik SK, Li DY. Extracellular matrix in vascular morphogenesis and disease: structure versus signal. *Trends in Cell Biology* 2003; 13: 51-56.
27. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
28. Brownlee M. The pathophysiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-25.
29. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 318-325.
30. Bucolo G, David H. Quantative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973; 19: 476-482.
31. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A. Aortic Stiffness Current Understanding and Futuure Directions. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011; 57: 1511-1522.
32. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak Ph, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation.* 1997; 95: 1827-1836.
33. Cheng KS, Baker CR, Hamilton G, Hoeks APG, Seifalian AM. Arterial Elastic Properties and Cardiovascular Risk/ Event. *Eur j Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 383-397.
34. Christensen KL, Mulvany MJ. Location of resistance arteries. *J Vasc Res* 2001;38:1-12
35. Cohn JN, Quyyumi AA, Holenberg NK, Jamerson KA. Surrogate Markers for cardiovascular Disease: Functional Markers. *Circulation* 2004: 109: IV-31-IV-46.
36. Connelly PW, Petrasovits A, Stachenko S, MacLean DR, Little JA, Chockalingam A. Prevalence of high plasma triglyceride combined with low HDL-C levels and its association with smoking, hypertension, obesity, diabetes, sedentariness and LDL-C levels in the Canadian population. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can J Cardiol.* 1999; 15: 428-433.
37. Cooper ME, Bonet F, Oldfield M, Jandeleit\_Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 475-486.
38. Cooper VL, Hainsworth R. Carotid baroreceptor reflexes in humans during orthostatic stress. *Exp Physiol* 2001; 86: 677-681.
39. Cournand A, Ranges HA. Catheterization of the right auricle in man. *Proc. Soc. Exp Biol Med.* 1941; 46: 462.

40. Coutinho T, Borlaug BA, Pellikka PA, Turner ST, Kullo IJ. Sex Differences in Arterial Stiffness and Ventricular-Arterial Interactions. *JACC*. 2013; 61: 96-103.
41. Cowley AW, Liard JF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res*. 1973; 32: 564-576.
42. Cuadros JL, M. Fernandez-Alonso AM, Cuadros AM, Chedraui P, Perez-Lopez F. Body mass index and its correlation to metabolic and hormone parameters in postmenopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27: 678-684.
43. Davis SC, Westerhof BE, van den Bogaard B, Bogert LW, Truijien J, Kim YS, Westerhof N, van Lieshout JJ. Active standing reduces wave reflection in the presence of increased peripheral resistance in young and old healthy individuals. *J Hypertens*. 2011; 29: 682-689.
44. Delacretaz E, Hayoz D, Hutter D, Allemann Y. Radial artery compliance in response to mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Clin Exp Hypertens*. 2001; 23: 545-553.
45. Drzewiecki G M, Melbin J, Noordergraaf A. Arterial tonometry: review and analysis. *J. Biomech*. 1983; 16: 141-52.
46. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*. 1997; 96: 3224-3232.
47. Eckberg DL. Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann Med*. 2000; 32: 341-349.
48. Ericsson S, Ericsson M, Vitols S, einarsson K, Berglund L, Angelin B. Influence of age on the metabolism of plasma low density lipoproteins in healthy males. *J Clin Invest*. 1991; 87: 591-96.
49. Faury G. Function-structure relationship of elastic arteries in evolution: from microfibrils to elastin and elastic fibres. *Pathol Biol* 2001; 49: 310-25.
50. Ferro G , Duilio C, Spinelli L, et al. Relationship between diastolic perfusion pressure time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:342-7.
51. Fonck E, Prod hom G,Roy S, Augsburg L, R?fenacht DA. Stergiopoulos N.Effect of elastin degradation on carotid wall mechanics as assessed by constituent-based biomechanical model, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007: 292: H2754-H2763.
52. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-315.

53. Franklin SS. Beyond blood pressure: Arterial stiffness as a new biomarker of cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Hypertension* 2(3) (2008) 140-151.
54. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117: 716-730.
55. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011; 21: 69-72.
56. Friedewald WF, Levi RI, Frederickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in plasma, Without Use of the Preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-502.
57. Fu Q, Shook RP, Okazaki K, Hastings JL, Shibata S, Conner CL et al. Vasomotor sympathetic neural control is maintained during sustained upright posture in humans. *J Physiol* 2006; 577: 679-687.
58. Fuster V. Global Burden of cardiovascular disease time to implement feasible strategies and to monitor results. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 520-522.
59. Gallagher D, Adji A and O'Rourke MF. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 1059-1067.
60. Gardner CD, Winkleby MA, Fortmann Sp. Population frequency distribution of non-high-density lipoprotein cholesterol (Thurd National Health and Nutrition Examination Survey NHANESIII, (1988-1994). *Am J Cardiol.* 2000; 86: 299-304.
61. Gavish B, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Linear relationship between systolic and diastolic blood pressure monitored over 24 h: assessment and correlates. *J Hypertens.* 2008; 26: 199-209.
62. Giris J, Ert AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM, Robertson D. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 1998; 84: 914-921.
63. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (suppl): 217S-22S.

64. Glasser SP. And Dubenbostel T. The Global Burden of Cardiovascular Disease: The Role of Endothelial Function and Arterial Elasticity in Cardiovascular Disease as Novel and emerging Biomarkers. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011 April 1; 5 (2): 187-195. Doi: 10.1007/s12170-010-0151-3.)
65. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson p, Brownlee M, Draznin B. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. 2000; *Circ Res.* 87: 746-752.
66. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29: 839-847.
67. Greenfield JC, Patel DJ. Relation between pressure and diameter in the ascending aorta of man. *Circ Res.* 1962; 10:778-781.
68. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol* 2007; 211: 157-172
69. Hales, S., 1733. *Statistical essays concerning haemastaticks.* Printed for W. Innys & R. Manby, London.
70. Hallock P, Benson IC. Studies on the elastic properties of human isolated aorta. *J Clin Invest.* 1937;16:595-602.
71. Hanai K, Babazono T, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, Bouchi R, Tanaka N, Ishii A, Iwamoto Y. Gender differences in the association between HDL cholesterol and the progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1070-1075.
72. Hashimoto, J., Aikawa, T. and Imai, Y. Large artery stiffening as a link between cerebral lacunar infarction and renal albuminuria. *Am J Hypertens.* 2008; 21: 1304-1309.
73. Hashimoto J, Ito S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. *Ther Adv Cardiovas Dis* ( 2009) 3(5) 367-378.
74. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1863–1871.
75. Hoffman JI. A critical review of coronary reserve. *Circulation* 1987; 75: I6-I11.
76. Homma H, Kurachi H, Nishio Y, et al. Estrogen suppresses transcription of lipoprotein lipase gene. Existence of a unique estrogen response element on the lipoprotein lipase promoter. *J Biol Chem* 2000; 275: 11404-11.
77. Hughes WE, Casey DP. Aortic Wave Reflection During Orthostatic Challenges: Influence of Body Position and Venous Pooling. *Amer J Hypertens.* 2017; 30: 166-172.

78. Huikuri HV, Stein PK. Clinical Application of Heart Rate Variability after Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol.* 2012; 3: 41.
79. Iketani T, Takazawa K, Ibukiyama C. The influence of changes in loading patterns on left ventricular relaxation in humans. *Jpn Circ J* 1998;62: 581-585.
80. Iverius PH, Brunzell JD. Relationship between lipoproteinlipase activity and plasma sex steroid level in obese women. *J Clin Invest* 1988; 82: 1106-12.
81. Jaccoud L, Rotaru C, Heim A, Liaudet L, Waeber B, Hohlfeld P et al. Major impact of body position on arterial stiffness indices derived from radial applanation tonometry in pregnant and nonpregnant women. *J Hypertens* 2012; 30: 1161-1168.
82. James MA, Tullett J, Hemsley AG, Shore A. Shore A. Effects of aging and hypertension in the microcirculation. *Hypertension in the microcirculation.* *Hypertension* 2006; 47: 968-74.
83. Jardine DL, Wieling W, Brignole M, Lenders JWM, Sutton R, Stewart J. The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm.* 2018; doi: 10.1016/j.hrthm.2017.12.013.
84. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Lazarova Z, Javorkova J, Javorka K. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008; 28: 326–331.
85. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease. *Circulation.* 1999; 99:1165-1172.
86. Kalra L, Rambaran C, Iveson E, Chowienczyk PH, Hambleton I, Ritter JM, Shah A, Wilks R, Forester T. The role of inheritance and environment in predisposition to vascular disease in people of African descent. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1126-1133.
87. Kamran H, Salciccioli L, Gusenburg J, Kazmi H, Ko EH, Qureshi G et al. The relation between blood pressure changes induced by passive leg raising and arterial stiffness. *J Amer Soc Hypertens* 2010; 4: 284-289.
88. Kang JJ-E, Bodary PF. How Old are Your Arteries? Exercise-Mediated Protection From Age-Associated Vascular Stiffness. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e000941.
89. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J.* 1993; 14: 160-167.
90. Kato H, Suzuki H, Tajima S, Ogata Y, Tominaga T, Sato A, Saruta T. AngiotensinII stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 1991;9:17-22.

91. Katz A. Cardiomyopathy of overload. *N Engl J Med* 1990; 96:308-15.
92. Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, Rajzer M, Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002; 16: 509-516.
93. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989; 80: 1652-1659.
94. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, Ganz P. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension*. 2001; 38:1049-1053.
95. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-262.
96. Knopp RH, Zhu X, Bonet B. Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. *Atherosclerosis*. 1994; 110, Suppl: S83-91.
97. Ko GTC, Wai HPS, Tang JSF. Effects of Age on Plasma Glucose Levels in Non-diabetic Hong Kong Chinese. *Croat Med J*. 2006; 47: 709–713.
98. Kobayashi H. Inter- and intra-individual variations of heart rate variability in Japanese males. *J Physiol Anthropol*. 2007; 26: 173-177.
99. Kobayashi Y, Fujikawa T, Kobayashi H, Sumida K, Suzuki S, Kagimoto K et al. Relationship between arterial stiffness and blood pressure drop during the Sit-to-stand test in patients with diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2016; [Epub ahead of print].
100. Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL. Increased binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17 alpha-ethinyl estradiol. *J Biol Chem* 1979; 254: 11367-73.
101. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of Simultaneously Recorded Central and Peripheral Arterial Pressure Pulses During Rest, Exercise and Tilted Position in Man. *Circ Res* 1955; 3: 623-632.
102. Kroeker EJ, Wood EH. Beat-to-beat alterations in relationship of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during Valsalva maneuver and prolonged expiration in man. *J Appl Physiol* 1956; 8: 483-494.
103. Kushwaha RS, Hazzard WR. Effect of exogenous estrogens on catabolism of VLDL in cholesterol-fed rabbits. *Am J Physiol* 1981; 241: E372-77.
104. Lacolley P, Chalande P, Osborne-Pellegrin M, Regnault V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 637-648.

105. Lakatta EG, Mitchell JH, Pomerance A, Rowe GG. Human aging: changes in structure and function. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 42A-47A.
106. Lakatta EG. Cardiovascular aging in health. *Clin Geriatr Med*, 2000; 16: 419-44.
107. Lambert E, Sari CI, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, Chopra R, Wong C, Chatzivlastou K, Head G, Straznicky N, Esler M, Schlaich M, Lambert G. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension* 2010; 56: 351-358.
108. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-1055.
109. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2588–2605.
110. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Chandler WL, Boyko EJ, Brunzell JD. Adipokines, Inflammation, and Visceral Adiposity across the Menopausal Transition: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1104–1110.
111. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG: Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol*. 1993; 19: 683–710.
112. Levy BI, Benessiano J, Poitevin P, Safar ME. Endotelium-dependent mechanical properties of the carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin converting enzyme inhibition. *Circ Res*. 1990;66:321-328.
113. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002; 360: 1903-1913.
114. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874
115. Linden RJ. Atrial Receptors and Heart Volumes. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 381: 125-134.
116. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 3815–3823.
117. Lopes-Vicente WRP, Rodrigues S, Cepeda FX, Jordão CP, Costa-Hong V, Dutra-Marques ACB, Carvalho JC, Alves MJNN, Bortolotto LA, Trombetta IC. Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9: 87-95.

118. Lund T, Svindland A, Pepaj M, Jensen AB, Berg JP, Kilhovd B, Hanssen KF. Fibrin(ogen) may be an important target for methylglyoxal-derived AGE modification in elastic arteries of humans. *Diab Vasc Dis Res.* 2011; 8: 284-294.
119. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension.* 2005; 46: 1118-22.
120. Mäki-Petäjä KM, Barrett SML, Evans SV, Cheriyan J, McEniery CM, Wilkinson IB. The Role of the Autonomic Nervous System in the Regulation of Aortic Stiffness. *Hypertension.* 2016; 68: 1290-1297.
121. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34: 2159-2219.
122. Marais AD. Familial Hypercholesterolaemia. *The Clinical Biochemist Reviews.* 2004; 25: 49-68.
123. Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity is attenuated in the elderly. *J Auton Nerv Syst.* 1998; 73: 182–185.
124. Mattace-Raso FUS, van den Meiracker AH, Bosc WJ, van der Cammen TJM, B. E. Westerhof BE, Elias-Smale S, Reneman RS, Hoeks AP, Hofman A, Witteman JC. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: The Rotterdam Study. *J Hypertens.* 2007; 25: 1421–1426.
125. Matthys K S, Kalmar A F, Struys M M, Mortier E P, Avolio A P, Segers P, Verdonck P R.. Long-term pressure monitoring with arterial applanation tonometry: a non-invasive alternative during clinical intervention? *Technol. Health Care.* 2008; 16: 183-93.
126. Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22: 24-33.
127. McCrory C, Berkman LF, Nolan H, O’Leary N, Foley M, Kenny RA. Speed of Heart Rate Recovery in Response to Orthostatic Challenge. *Circ Res.* 2016; 119: 666-675.
128. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1719-1725.
129. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension.* 2008; 51: 1476-1482.

130. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008; 51: 1476-1482.
131. Meerwaldt R, Thera Links, Clark Zeebregts, Rene Tio, Jan-Luuk Hillebrands, Andries Smi. The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2008; 7: 29.
132. Mendelsohn ME, Karas RH. The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System *N Engl J Med*. 1999; 340: 1801-1811.
133. Mileva-Popova R, Belova N. Metabolic profile and heart rate variability as an indicator of the cardiovascular sympathetic influences in female individuals of two age groups. *Science& Research*, in press.
134. 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.
135. Mileva-Popova R, Stoynev N, Belova N. Amplification of peripheral arterial pressure in young normotensive individuals. *Sci&Technol*. 2016; VI: 333-339.
136. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, Benjamin EJ, Chen MH, Vasan RS, Vita JA, Levy D. Heritability and a genome-wide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 194-199.
137. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293: R3–R12.
138. Monnier L, Mas E, Ginet C Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295: 1681-7.
139. Murgu J, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Input Impedance in Normal Man: Relationship to Pressure Wave Forms. *Circulation*. 1980; 62: 105-116.
140. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Lipid Parameters are Independently Associated with Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Healthy Japanese Subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2018; doi: 10.5551/jat.42291.
141. National Cholesterol Education Program . Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) NIH Publication № .93-3095 1995.
142. Nelson MR, MD, MS; Stepanek J, MD, MPH; Cevette M, PhD; Covalciuc MR, MD, MPH; Hurst RT, MD; Tajik AJ, MD. Noninvasive Measurement of central Vascular

- Pressures With Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 :460-472.
143. Nestel PJ, Hirsch EZ, Couzens EA. The effect of Chloro-phenoxyisobutyric acid and Ethinyl estradiol on cholesterol turnover. *J Clin Invest.* 1965; 44: 891-96.
144. Nethononda RM, Lewandowski AJ, Stewart R, Kylinterias I, Whitworth P, Francis J, Leeson P, Watkins H, Neubauer, Rider OJ. Gender specific patterns of age-related decline in aortic stiffness: a cardiovascular magnetic resonance study including normal ranges. *J Cardiovasc Magnetic Resonance.* 2015; 17: 20-29.
145. Nichols WW and O'Rourke M F. McDonald s Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th edition. London: Hodder Arnold, 2005.
146. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, Magrini F, Brugada P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35: 622-638.
147. Nijdam ME, Plantinga Y, Hulsen HT, Bos WJ, Grobbee DE, van der Schouw YT, Bots ML. Pulse pressure amplification and risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2008; 21: 388-392.
148. Nilsson PM, Nilsson J-Å, Berglund G. Family burden of cardiovascular mortality-risk implications for offspring in a national register linkage study based upon the Malmø Preventive Project. *J Intern Med* 2004, 255:229-35.
149. Nilsson PM. Early vascular aging ( EVA ): consequences and prevention. *Vascular Health And Risk Management* 2008; 4: 547-552.
150. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*; 2009; 54: 3-10.
151. Nordkamp LRAO, van Dijk N., Wieling W. Orthostatic Challenge Tests: Active Standing and Head-Up Tilt. In: Gussak I, Antzelevitch C. (eds) *Electrical Diseases of the Heart.* 2013, Springer, London.
152. North BJ, Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2012; 110: 1097-1108.
153. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *PACE.* 2010; 33: 1407-1427.
154. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. *Vascular Medicine* 2010 XX(X) 1-8. DOI: 10.1177/1358863x103382946.

155. O'Rourke M F, Blazek JV, Morreels CI., et al. Pressure wave transmission along the human aorta: changes with age and in arterial degenerative disease. *Circ. Res.* 1968; 23:567-79.
156. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens.* 1996; 14: 147-157.
157. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med.* 2000; 5: 141-145
158. O'Rourke M F, Pauka A & Jiang X-J. Pulse wave analysis. Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol*, 2001 51, 507-522.
159. O'Rourke M. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vascular medicine* 2007; 12: 329-341.
160. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical Factors in Arterial Aging. *JACC.* 2007. 50: 1-13.
161. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. 2010. *Vascular Medicine* 15(6) 461-468.
162. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, Vongpatanasin W, Levine BD, Fu Q. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension.* 2012; 59: 98–104.
163. Oliver JJ, Web DJ. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:554-566
164. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q.* 1971; 49: 509-538.
165. Oparil S, Miller AP. Gender and Blood Pressure. *J Clin Hypertens.* 2005; 7: 300-309.
166. Pagidipati N J, Gaziano TA. Estimating Deaths From Cardiovascular Disease: A Review of Global Methodologies of Mortality Measurement. *Circulation.* 2013;127:749-756.
167. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stefanadis MD. What to anticipate from pulse pressure amplification. *JACC.* 2010; 55: 1038-1040.
168. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension.* 1995; 25: 1276-1286.
169. Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA, Katzenellen-bogen JA, Richelsen B. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implication for the female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1869-78.

170. Pelazza BB, Rosa CAS, Ferreira Filho SR. Comparison between the central and brachial blood pressure values in patients with hypertension undergoing cineangiography. *J. Bras. Nefrol.* 2012; 34(3): 266-271.
171. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33:1635–701.
172. Pezet M, Mariko B, Jacob MP, Faury G., Les fibres élastiques: un régulateur du vieillissement normal ou pathologique des vaisseaux sanguins élastiques. *Medicine & Longevité* 2009; 1: 64-75.
173. Pierce GL, Harris SA, Seals DR, Casey DP, Barlow PB, Stauss HM. Estimated aortic stiffness is independently associated with cardiac baroreflex sensitivity in humans: Role of ageing and habitual endurance exercise. *J Hum Hypertens.* 2016; 30: 513–520.
174. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Amer J Physiol.* 1985; 248: H151-H153.
175. Pressman G L, Newgard PM. A transducer for the continuous external measurement of arterial blood pressure. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1963; 10: 73-81.
176. Pressman G L, Newgard P M. Development of a blood-pressure transducer for the temporal artery NASA. Contract Report NASA 1965; CR-293: 1-63.
177. Price TM, O'Brien SN, Welter BH, George R, Anandjiwala J, Kilgore M. Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase- possible mechanism of body fat distribution. *Am J obstet Gynecol.* 1998; 178:101-107.
178. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis L. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302: H1219- H1230.
179. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012; 1 pii: cvd.2012.012024.
180. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, Mehra R, Christophidis N, Komesaroff PA, McGrath B, Jennings GL, Sudhir K, Dart AM. Hormonal Therapy Increases Arterial Compliance in Postmenopausal Women. *Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 350-356.

181. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *JACC*. 2015; 66: 848-860.
182. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-1565.
183. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol* 1957; 35(8): 681-690
184. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005;46:194-9
185. Rosano G M, Fini M, “ Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy”. *Cardiol Rev*. 2002; 10: 51-60.
186. Rosano G, Vitale C, Fini M. Hypertension in postmenopausal women. *European Endocrine Disease* 2006, doi:10.17925/EE.2006.00.01.li.
187. Rotaru C, Liaudet L, Waeber B, Feihl F. Impact of body tilt on the central aortic pressure pulse. *Physiol Rep* 2015; 3: e12360.
188. Rubinow KB, Page ST. Testosterone, HDL and cardiovascular risk in men: the jury is still out. *Clin Lipidol*. 2012; 7: 363–365.
189. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Cucinotta D. Gender differences in lipoprotein metabolism. *Ital J Gender-Specific Med*. 2015; 1: 58-65.
190. Safar ME, London G M, Asmar R, Fronlich E. Recent Advances on Large Arteries in Hypertension. 1998;32:156-161
191. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994; 35: 779-92.
192. Shadwick RA. Mechanical design in arteries. *J Exper Biol* 1999; 202: 3305-3313.
193. Sharman JE, Stowasser M, Fassett RG, Marwick TH, Franklin SS. Central blood pressure measurement may improve risk stratification. *J Hum Hypertens*. 2008;22:838-844.
194. Sharon W , McEniery CM, Dakham Z, Pusalkar P, Maki-Petaja K, Ashby MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and Serum Elastase Activity Are Associated With Systolic Hypertension and Arterial Stiffness, Arterioscler Thromb Vac Biol 2005;25: 372-378.

195. Shoemaker KJ, Hogeman CS, Khan M, Kimmerly DS, Sinoway LI. Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281: H2028–H2035.
196. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014; 18: 1-14.
197. Siragy HM, Huang J. Renal (pro)renin receptor upregulation in diabetic rats through enhanced angiotensin AT1 receptor and NADPH oxidase activity. *Exp Physiol.* 2008; 93: 709-714.
198. Skarborough P, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Smolina K, Mitchell C, Rayner M. Coronary heart disease statistics, 2010. Edn. British Heart Foundation: London. ([www.heartstats.org](http://www.heartstats.org))
199. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol.* 1999; 519 (Pt 1): 1-10.
200. Smith OA. Reflex and Central Mechanisms involved in the Control of the Heart and Circulation. *Annl Rev Physiol.* 1974; 36: 93-123.
201. Smulyan H, Siddiqui DS, Carlson RJ, London GM, Safar ME. Clinical Utility of Aortic Pulses and Pressures Calculated From Applanated radial-Artery Pulses. *Hypertension.* 2003; 42: 150-155.
202. Snellen HA. E.J. Marey and Cardiology: Physiologist and Pioneer of Technology (1830-1904). Rotterdam. The Netherlands: Kooyker Scientific Publications; 1980.
203. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Ann. Rev. Med.* 1999; 50: 249-261.
204. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System. *Cardiol Res Pract.* 2011; Article ID 263585, 8 pages.
205. Stewart JM. Update on the theory and management of orthostatic intolerance and related syndromes in adolescents and children. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10: 1387-1399.
206. Stoner L, Bonner C, Credeur D, Lambrick D, Faulkner J, Wadsworth D, Williams MA. Reliability of oscillometric central hemodynamic responses to an orthostatic challenge. *Atherosclerosis.* 2015; 241: 761-765.
207. Straznicky NE, Lambert GW, Masuo K, Dawood T, eikelis N, Nestel PJ, McGrane MT, Mariani JA, Socratous F, Chopra R, Esler MD, Schlaich MP, Lambert EA. Blunted

- sympathetic neural response to oral glucose in obese subjects with the insulin-resistant metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 27-36
208. Sundquist K, Li X. 2006. Differences in maternal and paternal transmission of coronary heart disease. *Am J Prev Med.* 2006 30:480-6..
209. Tahvanainen A, Koskela J, Tikkakoski A, Lahtela J, Leskinen M, Kahonen M, Nieminen T, Koobi T, Mustonen J, Porsti I. Analysis of cardiovascular responses to passive head-up tilt using continuous pulse wave analysis and impedance cardiography. *Scand J Clin&Lab Invest.* 2009; 69: 128–137.
210. Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, Tanaka N, Yamashina A. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res.* 2007; 30: 219-228.
211. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996; 93: 1043-1065.
212. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143-3421.
213. Tietz NW. Ed. *Clinical Guide to laboratory Tests*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2006; 444-451.
214. Tietz NW. *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6th ed. Saunders Elsevier 2008; 389.
215. Truthmann J, Busch MA, Scheidt-Nave C, Mensink GBM, Gößwald A, Endres M, Neuhauser H. Modifiable cardiovascular risk factors in adults aged 40–79 years in Germany with and without prior coronary heart disease or stroke. *BMC Public Health* (2015) 15:701.
216. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994; 90: 878-883.
217. Upadhyay RK. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *J Lipids.* 2015; 2015: 971453.
218. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445-448.

219. Van den Bogaard B, Westerhof BE, Best H, Davis SC, Secher NH, van den Born BJ, van Lieshout JJ. Arterial wave reflection decreases gradually from supine to upright. *Blood Press*. 2011; 20: 370-375.
220. Vasan, RS., Larson, M.G. and Levy, D. ( 1995 ) Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation* 91: 734-740.
221. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, De Backer G, Van Bortel LM, Gillebert TC, Verdonck PR, Segers P. Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population. *J Hypertens*. 2008; 26: 1411–1419.
222. Victor RG, Mark AL. Interaction of Cardiopulmonary and Carotid Baroreflex Control of Vascular Resistance in Humans. *J Clin Invest*. 1985; 76: 1592-1598.
223. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in population with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis . *Am J Pathol* 1991;139:1119-29.
224. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1865-1871.
225. Wahlefeld AW, Bergmeyer HU, eds. *Methods of Ezymatic Analysis*. 2nd English ed. New York, NY: Academic Press Inc 1974; 1831.
226. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest*. 1993; 23: 466-473.
227. Wang Y, Wang QJ. The Prevalence of Prehypertension and Hypertension Among US Adults According to the New Joint National Committee Guidelines. *New Challenges of the Old Problem*. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2126-2134.
228. Wang A, Su Z, Liu X, Yang Y, Chen S, Wang S, Luo Y, Guo X, Zhao X, Wu S. Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in general population: the APAC study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 228.
229. Weiss A, Boaz M, Beloosesky Y, Kornowski R, Grossman E. Pulse Pressure Predicts Mortality in Elderly Patients. *J Gen Intern Med*. 2009; 24: 893-896.
230. Westerhof BE, Westerhof N. Magnitude and return time of the reflected wave: the effects of large artery stiffness and aortic geometry. *J Hypertens*. 2012; 30: 932-939.
231. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 157- 165.

232. Wieling W, de Lange FJ, Jardine DL. The heart cannot pump blood that it does not receive. *Front Physiol.* 2014; 5: Article 360.
233. Wieling W, van Dijk N, Thijs RD, de Lange FJ, Krediet CT, Halliwill JR. Physical countermeasures to increase orthostatic tolerance. *J Intern Med.* 2015; 277: 69-82.
234. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure. *J Physiol* 2000; 525: 263-270.
235. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension.* 2001; 38: 1461-1466.
236. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 24-30.
237. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation.* 2002; 105:213-217.
238. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric Oxide and the Regulation of Large Artery Stiffness. *Hypertension.* 2004; 44: 112-116.
239. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, Lipids and Arterial Stiffness. Safar ME, Frohlich ED (eds): *Atherosclerosis, Large Arteries and Cardiovascular Risk.* Adv Cardiol. Basel, Karger. 2007; 44: 261–277.
240. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Arteriosclerosis and Atherosclerosis: Guilty by Association. *Hypertension* 2009; 54:1213-1215.
241. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (7<sup>th</sup> Revision, 2013).
242. Wolinski H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 1967; 20: 99-111.
243. Yaniv Y, Ahmet I, Tsutsui K, Behar J, Moen JM, Okamoto Y, Guiriba TR, Liu J, Bychkov R, Lakatta EG. Deterioration of autonomic neuronal receptor signaling and mechanisms intrinsic to heart pacemaker cells contribute to age-associated alterations in heart rate variability in vivo. *Aging Cell.* 2016; 15: 716–724.
244. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 1181-1185.