

MEDICINE

ВПЛИВ МОНОТЕРАПІЇ ЛІЗИНОПРІЛОМ НА БАРОРЕЦЕПТОРНУ ЧУТЛИВІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

¹Романчук О. П., професор, д. мед. н.

²Штанько В. А., доцент, к. мед. н.

²Бекало І. С., аспірант

¹Мороз С. В., магістрант

¹Україна, Одеса, Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету

²Україна, Одеса, Одеський національний медичний університет

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31102018/6158

ARTICLE INFO

Received: 09 August 2018

Accepted: 21 October 2018

Published: 31 October 2018

KEYWORDS

primary arterial hypertension,
lisinopril,
monotherapy,
baroreflex sensitivity.

ABSTRACT

Under supervision, there were 9 female patients with primary arterial hypertension aged 51.6 ± 5.3 years. During the month of observation, all patients took a stable dose of the lisinopril: 7 patients – 10 mg per day (twice daily for 5 mg), 2 patients - 5 mg per day. In the beginning and in the dynamics of treatment (weekly), the sensitivity of the arterial baroreflex (BRS) was recorded. In patients with PAH, in comparison with physically healthy persons of the same age, there is a significant decrease in BRS in the low-frequency and high-frequency bands with spontaneous breathing, which, however, responds well to the controlled breathing test. After a week of monotherapy with a lisinopril, there is a significant increase in BRS LF and BRS HF in spontaneous breathing and a significant increase in these parameters with controlled breathing. From the 2nd week of monotherapy, stabilization of BRS LF with spontaneous respiration and reduction of the response to controlled respiration, which reaches a maximum after 3 weeks of treatment, is observed.

Citation: Романчук О. П., Штанько В. А., Бекало І. С., Мороз С. В. (2018) Вплив монотерапії лізинопрілом на барорецепторну чутливість у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією. *International Academy Journal Web of Scholar*. 10(28), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_wos/31102018/6158

Copyright: © 2018 Романчук О. П., Штанько В. А., Бекало І. С., Мороз С. В. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) є одним з основних класів лікарських засобів, що використовуються для лікування серцево-судинних захворювань [1, 15]. Одним з найчастіше застосовуваних в клінічній практиці препаратів цієї групи є лізинопріл [15].

Механізм його дії останнього пов'язаний з блокуванням впливу циркулюючого ангіотензину II і забезпеченням швидкої системної вазодилатації і діуретичного ефекту, що сприяє зниженню АТ, зменшенню задишки і стомлюваності при ХСН [2]. Блокада тканинної активності ангіотензину II, зниження активності симпатичної нервової системи, інгібування дії альдостерону, а також відвертання інактивації брадікініна дозволяють реалізувати довготривалі органопротекторні ефекти препарату, але для цього потрібно його тривале застосування [15].

Підтвердженням даних результатів є дані отримані в дослідженні ALLHAT (Antihypertensive and Lipid - Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [18], в якому брали участь 33357 хворих артеріальною гіпертензією, та які примусили сумніватись у

доцільності застосування інгібіторів АПФ в якості засобів першої лінії у хворих артеріальною гіпертонією, які не відносяться до групи високого ризику і, що не страждають, на серцеву недостатність.

Важливу роль в підтримці системної гемодинаміки організму мають механізми забезпечення зворотного зв'язку в регуляції артеріального тиску, який забезпечує підбудову насосної функції серця до мінливих умов діяльності [3, 4, 5], що має низку опосередкованих периферичною та центральною нервовою системою впливів [12, 13].

Добре відомим є поняття чутливості барорефлексу (ЧБР), яка є величиною рефлекторної відповіді на одиницю відхилення показників АТ від робочої точки барорефлексу [6]. Вона зменшується з віком [7] при палінні, вживанні алкоголю, є пов'язаною із статтю, та зворотно із масою тіла [17].

Артеріальні барорецептори є надзвичайно чутливими, аферентні імпульси від них змінюються при коливаннях АТ менше 1 мм.рт.ст., тобто вони можуть сприймати зміни гемодинаміки, які неможливо виміряти [8]. З урахуванням цього відносно недавно були розроблені комп'ютеризовані методики вимірювання ЧБР, які засновані на аналізі спонтанних коливань АТ і ЧСС [13, 16]. На сьогодні розроблено 2 основних підходи оцінки ЧБР: часовий (time domain) і спектральний (frequency domain) [24].

Не дивлячись на значну кількість публікацій у наукових базах даних з приводу досліджень впливу лізинопрілу (близько 1000), певні механізми його впливу залишаються незрозумілими [9]. Останнє спонукало нас дослідити зміни барорецепторної чутливості у хворих ПАГ за впливу стабільної дози лізинопрілу протягом місячного курсу монотерапії.

Результати дослідження. Під наглядом знаходились 9 пацієнтів жіночої статі з гіпертонічною хворобою II стадії віком $51,6 \pm 5,3$ роки, які проходили стаціонарне та амбулаторне лікування у клінічному центрі Одеського національного медичного університету. Протягом місяця спостережень всі пацієнти приймали стабільну дозу лізинопрілу: 7 пацієнтів – 10 мг на добу (двічі на день по 5 мг), 2 пацієнтів – 5 мг на добу (один в два прийоми та один в один прийом у ранішні години). Перед початком прийому лізинопрілу всі пацієнти лікування не отримували.

На початку лікування було проведено комплексне клінічне обстеження хворих, яке включало використання антропометричних, біохімічних та інструментальних досліджень, та дозволило верифікувати діагноз. На початку та у динаміці лікування (щотижня) зранку натще у стані відносного мязового та психічного спокою проводилась реєстрація параметрів кардіореспіраторної системи з використанням приладу спіроартеріокардіоритмографа (САКР).

Прилад САКР у одночасному режимі реєстрації визначає параметри ЧСС, систолічного (АТС) та діастолічного артеріального (АТД) тиску на кожному серцевому скороченні. За даними виміру послідовностей серцевого ритму (СР), АТС та АТД та показників легеневої вентиляції проводиться спектральний аналіз Фур'є, який дозволяє визначити потужності регуляторних впливів у різних частотних діапазонах, що пов'язують із загальною активністю, активністю надсегментарних структур та парасимпатичної і симпатичної гілок ВНС. Спектральний аналіз проводиться у трьох частотних діапазонах: понаднизькочастотному (VLF, 0-0,04 Гц), низькочастотному (LF, 0,04-0,15 Гц), та високочастотному (HF, 0,15-0,4 Гц), які вимірюються в абсолютних значеннях потужності (мс^2 – для СР, мм рт.ст.^2 – для САТ та ДАТ, $(\text{л/хв})^2$ – для спонтанного дихання). При цьому у програмному забезпеченні САКР реалізовані обидва підходи до оцінки ЧБР [16, 20-22, 25, 26]. Нами у даному повідомленні аналізуються показники розраховані спектральним методом, які називаються α -коефіцієнтом. Окремо α -коефіцієнт розраховувався в діапазонах високих (ЧБР_{HF}) і низьких (ЧБР_{LF}) частот [10, 30].

$$\text{ЧБР}_{\text{LF}} = \sqrt{\frac{\text{LF}_{\text{CP}}}{\text{LF}_{\text{CAT}}}} \quad (1)$$

$$\text{ЧБР}_{\text{HF}} = \sqrt{\frac{\text{HF}_{\text{CP}}}{\text{HF}_{\text{CAT}}}} \quad (2)$$

Показники ударного об'єму серця та хвилинного обсягу кровообігу (ХОК, л) визначались на підставі даних ЕКГ у 1 відведенні за методом двофазної реконструкції, запропонованим Kim Т.Н. [14].

У попередніх дослідженнях були проаналізовані зміни показників центральної

гемодинаміки, серцевої діяльності, артеріального тиску, а також вегетативного забезпечення серцевого ритму, артеріального тиску та спонтанного дихання при різних патологічних процесах та станах організму [11, 27, 29], в тому числі даної групи хворих [31-33]. У даному повідомленні проведений аналіз змін показників ЧБР. Для опрацювання даних використовувався пакет статистичних непараметричних методів аналізу з використанням критерію Вілкоксона.

У табл. 1-3 представлені дані аналізу морфометричних параметрів та даних діяльності серцево-судинної системи на початку лікування, які засвідчують певне збільшення антропометричних показників та надмірну вагу досліджуваної групи пацієнтів (табл.1), які є суттєво більшими, ніж у практично здорових жінок даного віку [28, 35], а також напруження гемодинамічного забезпечення організму, яке характеризується суттєвим збільшенням показників АТС та певним збільшенням АТД (табл. 2), а також параметрів центральної гемодинаміки (табл. 3) і серцево-дихальної синхронізації – індекса Хільдебрандта (ІХ) та відношення серцевого викиду до хвилинного дихального об'єму (ХОК/ХОД) [19], які на рівні з іншими критеріями визначають наявність ПАГ. Достатньо інформативним щодо перебігу ПАГ був показник індекса Кердо (табл. 2), який засвідчив істотне переважання ваготонічних впливів.

Таблиця 1. Антропометричні параметри пацієнтів досліджуваної групи на початку лікування М (Q1; Q3)

Параметр	Значення
Довжина тіла, см	168 (165; 172)
Маса тіла, кг	78 (76; 79)
ІМТ, кг/м ²	27.2 (27.0; 28.6)
Охват грудної клітини, см	85 (84; 92)
Охват талії, см	92 (90; 95)

Таблиця 2. Параметри ЧСС та АТ пацієнтів досліджуваної групи на початку лікування, отримані за даними САКР, М (Q1; Q3)

Параметр	Норматив	Значення
ЧСС, хв. ⁻¹	60-90	65.3 (63.8; 70.7)
АТС, мм рт.ст.	110-130	144.6 (137.7; 154.3)
АТД, мм рт.ст.	65-89	86.7 (80.1; 100.5)
Індекс Кердо	-0.15-0.15	-0.41 (-0.42; -0.39)

Дані показників центральної гемодинаміки вказують на суттєве збільшення ударного об'єму (УО) серця, серцевого викиду (ХОК) та серцевого індексу, які характеризують розвиток ПАГ. Особливої уваги заслуговує показник об'ємної серцево-легеневої синхронізації, значуще збільшення якого вище нормативних значень може засвідчувати певне напруження механізмів регуляції периферичної гемодинаміки.

Таблиця 3. Параметри центральної гемодинаміки пацієнтів досліджуваної групи на початку лікування, отримані за даними САКР, М (Q1; Q3)

Параметр	Норматив	Значення
УО, см ³	47.2-71.8	89.8 (82.7; 93.3)
ХОК, л	4.2-5.7	5.8 (5.6; 6.2)
СІ, л/(хв*м ²)	2.24-3.14	3.13 (2.62; 3.35)
УІ, см ³ /м ²	39.5-54.5	48.0 (43.2; 49.5)
ІХ	3.98-6.20	4.65 (4.52; 4.99)
ХОК/ХОД	0.48-0.75	0.78 (0.55; 0.99)

У табл. 4 представлено зміни показників клініко-біохімічних досліджень групи хворих на ПАГ на початку та наприкінці лікування, з яких можна констатувати, що за місяць монотерапії стабільною дозою лізинопріла відзначається істотні перебудови ліпідного профілю пацієнтів. В першу чергу вони стосуються значущого зменшення рівня тригліцеридів та збільшення рівня ХПВЩ, що може свідчити про зменшення проявів атеросклерозу. З іншого боку відбувається значуще збільшення, печінкових ферментів, що, на нашу думку, характеризує напруження функції печінки.

Таблиця 4. Показники клініко-біохімічного дослідження досліджуваної групи пацієнтів на початку та наприкінці лікування

Показник	На початку	Через місяць лікування
Гемоглобін, г/л	137 (129; 152)	138 (132; 142)
Лейкоцити,	6.3 (5.8; 6.7)	6.5 (5.7; 6.8)
ШОЕ, мм/год	6 (5; 7)	5 (5; 6)
Загальни білок, г/л	79.0 (75.7; 81.6)	78.2 (77.1; 79.8)
Креатинін, мкм/л	54 (50; 61)	55 (54; 57)
Загальний холестерин, ммоль/л	6.16 (5.38; 6.38)	6.20 (4.94; 6.39)
Тригліцериди, ммоль/л	1.40 (1.16; 2.20)	1.00 (0.92; 1.68)*
ХЛПНЦ, ммоль/л	4.14 (3.64; 4.44)	3.90 (3.38; 4.80)
ХПВЦ, ммоль/л	0.96 (0.80; 1.19)	1.12 (0.68; 1.20)*
АЛТ, од./л	26 (20; 29)	32 (25; 38)*
АСТ, од./л	33 (29; 40)	35 (34; 44)*
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5.0 (4.5; 5.6)	4.8 (4.6; 5.2)

* – $p < 0.05$

У табл. 5 представлено зміни основних параметрів діяльності серцево-судинної системи, які використовуються при контролі за перебігом ПАГ. У даному випадку їх реєстрація проводилась із застосуванням САКР. Через тиждень прийому лізинопрілу відзначалось значуще зменшення АТС ($p < 0.05$), а також згідно даних індексу Кердо зменшення ваготонічних впливів ($p < 0.01$). При цьому ЧСС та АД залишались незмінними. Їх зміна відбулась через 2 тижні лікування та характеризувалась значущим ($p < 0.01$ та $p < 0.05$, відповідно) збільшенням, яке супроводжувалось ще більшим зменшенням ваготонічних ($p < 0.01$) та оптимізацією вегетативних впливів за індексом Кердо на рівні ейтонії. Досягнутий ефект зберігався через 3 тижні монотерапії з використанням стабільної дози лізинопріла. Проте, вже через місяць лікування відзначався зворотній ефект, який супроводжувався значущим зниженням ЧСС ($p < 0.05$), збільшенням АТС ($p < 0.05$) та АД ($p < 0.01$), а також зрушенням індексу Кердо у бік вираженої ваготонії ($p < 0.01$). При цьому значення АТС не відрізнялись від таких на початку терапії, а значення АД їх істотно перевищували. Останнє дозволяє припустити, що прийом стабільної дози лізинопрілу має достатній гіпотензивний ефект тільки протягом першого тижня терапії, у подальшому він стабілізується на рівні певної оптимізації вегетативних впливів, яка досягається через збільшення хронотропної функції серця та підвищення судинного опору, що утримується протягом 2 наступних тижнів терапії. Через місяць лікування можна припустити зниження чутливості організму до стабільної дози лізинопріла.

Таблиця 5. Динаміка основних параметрів діяльності серцево-судинної системи за даними САКР у пацієнтів досліджуваної групи у процесі лікування

Параметр	На початку лікування	Через тиждень лікування	Через 2 тижні лікування	Через 3 тижні лікування	Через місяць лікування
ЧСС, хв. ⁻¹	65.3 (63.8; 70.7)	65.1 (62.6; 71.4)	73.5 (72.4; 78.1)**	74.7 (70.3; 78.9)	71.5 (66.8; 72.7)*
АТС, мм рт.ст	144.6 (137.7; 154.3)	140.7 (124.6; 143.7)*	136.6 (126.8; 148.6)	132.8 (131.1; 141.3)	142.5 (138.8; 151.6)*
АД, мм рт.ст	86.7 (80.1; 100.5)	87.0 (83.8; 97.9)	96.5 (77.3; 108.0)*	93.5 (89.9; 97.7)	104.6 (99.6; 106.8)**
Індекс Кердо	-0.41 (-0.42; -0.39)	-0.23 (-0.29; -0.13)**	-0.06 (-0.13; -0.02)**	-0.05 (-0.18; 0.00)	-0.21 (-0.26; -0.20)**

* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ – відмінності між поточним і попереднім вимірами

Отримані підтверджують доцільність збільшення дози, починаючи з другого тижня лікування, та досягнення цільової дози лізинопріла, яка сягає 30-35 мг на добу, до кінця другого - початку третього тижня лікування ПАГ.

Для досягнення мети даного дослідження був проведений аналіз показників ЧБР_{LF} та ЧБР_{HF}, які характеризують можливості підбудови центральної гемодинаміки. При цьому нами

був використаний тест з керованим диханням (КД₆), який зазвичай характеризує реактивні можливості серцево-судинної та вегетативної нервової системи [23] (рис.1 та рис.2). У попередніх наших дослідженнях були опрацьовані нормативні значення цих показників у практично здорових осіб чоловічої та жіночої статі різного віку, а також показано їх зміни при різних нозологіях і виконанні тестів з керованим диханням [10, 11, 35]. Так, нормативні межі показника ЧБР_{LF} при довільному диханні у 50-ти річних осіб коливаються в діапазоні від 4,0 до 10,7 мс/мм рт. ст, а ЧБР_{HF} від 5,6 до 14,3 мс/мм рт.ст. При виконанні тесту з КД₆ значення цих показників, як правило, суттєво збільшуються.

Істотне зниження показників ЧБР_{LF} та ЧБР_{HF} при спонтанному диханні на початку лікування характеризує поламку механізмів підбудови системного кровообігу у пацієнтів з ПАГ [34]. Проте, їх реактивність засвідчує наявність певного резерву, який більше стосується симпатикотонічних впливів, що відображається більш значущим підвищенням показників ЧБР_{LF} ($p < 0.001$), ніж ЧБР_{HF} ($p < 0.01$) при виконанні тесту КД₆. В той же час монотерапія стабільною дозою лізинопріла через тиждень призводить до значущого підвищення показників ЧБР_{LF} ($p < 0.001$) та ЧБР_{HF} ($p < 0.05$) при довільному диханні, а при виконанні тесту КД₆ відзначається ще більш істотне за значеннями та значуще ($p < 0.01$ та $p < 0.05$, відповідно) підвищення ЧБР. При цьому отримані результати, як при спонтанному диханні, так і при керованому, є найбільш вагомими з усіх точок контролю. Останнє узгоджується з даними, які характеризували зміни абсолютних значень АТС (табл. 5) через тиждень лікування.

У подальшому відзначається певна стабілізація показника ЧБР_{LF} (рис.1) при спонтанному диханні, хоча й він значно варіює і певній кількості спостережень має істотну тенденцію до зниження, особливо через 3 тижні монотерапії лізинопрілом, а його реактивність у відповідь на КД₆ суттєво зменшується, особливо через 3 тижні лікування. Останнє може характеризувати низку механізмів, пов'язаних із звиканням до стабільної дози лізинопрілу. В той же час через місяць прийому препарату ЧБР_{LF}, залишаючись на досягнутому рівні при спонтанному диханні, при КД₆ показує значуще збільшення реактивності. При цьому слід нагадати, що за основними параметрами контролю (табл. 5) відзначається значуще виражена тенденція до повернення значень АТС, ЧСС та індекса Кердо до початкового рівня, а АТД навіть вище початкового. Такі зміни можуть характеризувати збільшення ригідності судин, що відображається збільшенням реактивності ЧБР_{LF} при КД₆.

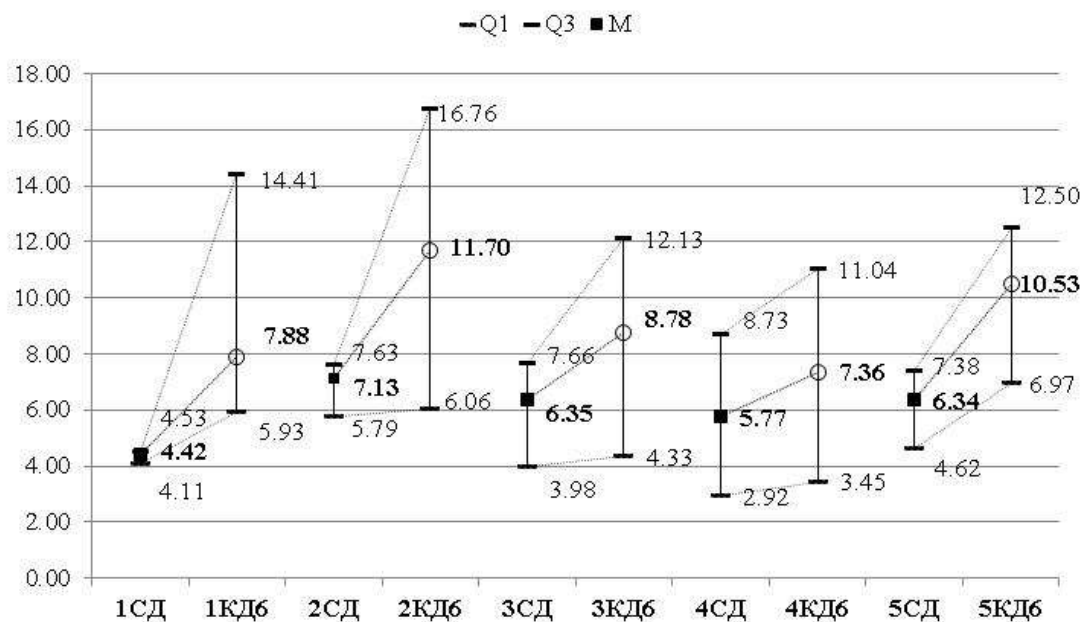


Рис. 1. Потижнева динаміка змін показника ЧБР_{LF} (мс/мм рт.ст) при спонтанному (СД) та керованому (КД₆) диханні у процесі лікування, досліджуваної групи пацієнтів, де: 1 – на початку лікування; 2 – через тиждень лікування; 3 – через 2 тижні лікування; 4 – через 3 тижні лікування; 5 – через місяць лікування.

В той же час, починаючи з 2 тижня лікування, показник ЧБР_{HF} значуще варіює при спонтанному диханні та істотно знижується через 3 тижні та місяць лікування у порівнянні з початковим станом. При цьому реактивність даного показника при КД_6 має значну індивідуальну варіативність, яка у низки осіб характеризується навіть зменшенням у порівнянні зі спонтанним диханням. Хоча в цілому по групі відзначається значуще ($p < 0.05$) його збільшення у відповідь на КД_6 .

В цілому аналізуючи показник ЧБР_{HF} можна констатувати, що починаючи з 2 тижня монотерапії стабільною дозою лізинопріла, відзначається погіршення чутливості ваготонічних барорецепторів при спонтанному диханні при збереженні їх реактивності на КД_6 , яка доречі, є суто індивідуальною.

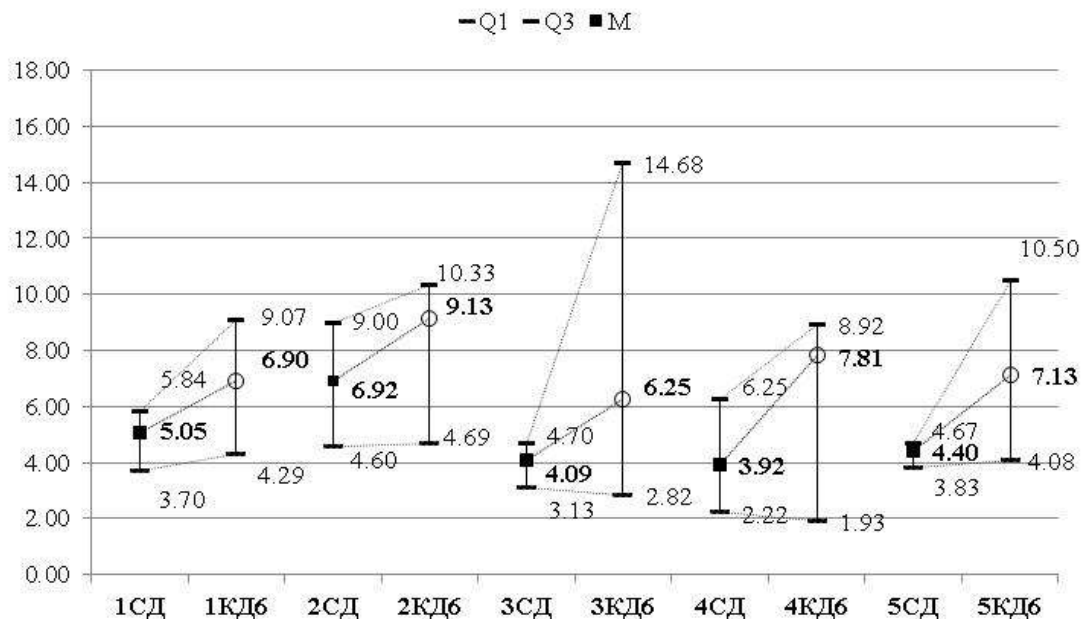


Рис. 2. Потижнева динаміка змін ЧБР_{HF} (мс/мм рт.ст) при спонтанному (СД) та керованому (КД_6) диханні у процесі лікування, досліджуваної групи пацієнтів, де: 1 – на початку лікування; 2 – через тиждень лікування; 3 – через 2 тижні лікування; 4 – через 3 тижні лікування; 5 – через місяць лікування..

Отже, підсумовуючи отримані у даному дослідженні результати можна зробити декілька висновків, які стосуються змін барорецепторної чутливості у пацієнтів з ПАГ при застосуванні монотерапії із використанням стандартної дози лізинопрілу.

Висновки. По-перше, з урахуванням даних, які засвідчують зміни основних параметрів діяльності серцево-судинної системи дозволяють констатувати, що прийом стабільної дози лізинопрілу має достатній гіпотензивний ефект тільки протягом першого тижня терапії, який через 2 тижні терапії характеризується збільшенням хронотропної функції серця та підвищенням судинного опору, що утримується протягом 2 наступних тижнів терапії, а через місяць повертається до початкового рівня.

По-друге, за результатами аналізу змін показників чутливості артеріального барорефлексу при спонтанному та керованому диханні можна констатувати, що у пацієнтів з ПАГ, у порівнянні з практично здоровими особами аналогічного віку, відзначається істотне зниження ЧБР у низькочастотному та високочастотному діапазонах, яка, проте, добре реагує на тест з керованим диханням. Прийом стабільної дози лізинопрілу (10 мг/добу) через тиждень монотерапії приводить до значущого збільшення ЧБР_{LF} та ЧБР_{HF} при спонтанному диханні та істотного підвищення цих показників при керованому диханні. Починаючи з 2 тижня прийому стабільної дози лізинопріла, відзначається стабілізація ЧБР_{LF} при спонтанному диханні та зменшення реакції на кероване дихання, яке сягає максимуму через 3 тижні лікування. По іншому, починаючи з 2 тижня, змінюється показник ЧБР_{HF} , який до 4 тижня монотерапії лізинопрілом значуще зменшується при спонтанному диханні нижче початкових значень, а при керованому диханні має суто індивідуальну варіативність.

ЖИТЕПАТҮПА

1. Brown, N. J., Vaughan, D.E. (1998). Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 97:1411-20.
2. Cheng, W. H., Lu, P. J., Ho, W. Y., Tung, C. S., Cheng, P. W., Hsiao, M., Tseng, C. J. (2010). Angiotensin II inhibits neuronal nitric oxide synthase activation through the ERK1/2-RSK signaling pathway to modulate central control of blood pressure. *Circ. Res.*, 106(4):788-795.
3. Cohen M. A., Taylor J. A. (2002). Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J. Physiol.*, 542(3):669- 683.
4. Cooper, V. L., Pearson, S. B., Bowker, C. M., Elliot, M. W., Hainsworth, R. (2005). Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia - a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea. *J. Physiol.*, 568(2):677-687.
5. Cottin, F., Medigue, C., Papelier, Y. (2008). Effect of heavy exercise on spectral baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in well-trained humans. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.*, 295(3):H1150- H1155.
6. Davies, L. C., Colhoun, H., Coats, A. J., Piepol, M., Francis, D. P. (2002). A noninvasive measure of baroreflex sensitivity without blood pressure measurement. *Am. Heart J.*, 143(3):441-447.
7. Eckberg, D. L., & Sleight, P. (1992). Human baroreflexes in health and disease. Gloucestershire: Clarendon Press. 50.
8. Geerts, B. F., Aarts, L. P., Jansen, J. R. (2011). Methods in pharmacology: measurement of cardiac output. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 71(3):316-330.
9. Giannettasio, C., Grassi, G., Seravalle, G. (1989). Investigation of reflexes from volume and baroreceptors during converting-enzyme inhibition in humans. *Am Heart J.*, 117:740-5.
10. Guzii, O. V., Romanchuk, A. P. (2016). *Chutlyvist arterialnoho barorefleksu pry vidnovlenni orhanizmu pislia trenuvalnoho navantazhennia* [Sensitivity of arterial baroreflex in the terms of body recovery after training load]. *Zaporozhye Medical Journal*. 3: 24-29. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2016.3.76922.
11. Guzii, O. V., Romanchuk, A. P. (2018). Determinants of the functional state of sportsmen using heart rate variability measurements in tests with controlled respiration. *Journal of Physical Education and Sport*. 18(2):715–724 doi:10.7752/jpes.2018.02105
12. Karemaker, J. M. (2017). An introduction into autonomic nervous function. *J Physiol*. 595(6): 2197–8. doi: 10.1088/1361-6579/aa6782.
13. Karemaker, J. M., Wesseling, K. H. (2008). Variability in cardiovascular control: the baroreflex reconsidered. *Cardiovascular Eng.*, 8:23–9
14. Kim, T. H., Hur, J., Kim, S. J., Kim, H. S., Choi, B. W., Yoon, Y. W., Kwon, H. M. (2015) Two-phase reconstruction for the assessment of left ventricular volume and function using retrospective ECG-gated MDCT: comparison with echocardiography. *AJR Am. J Roentgenol*. 185(2):319-25.
15. Kozhanova, I. N., Romanova, I. S. (2016). Lizinopril v klinicheskoy praktike. [Lisinopril in clinical practice]. *International Reviews: Clinical Practice and Health*, 1: 44-57.
16. La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Raczak, G. (2008). Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 13(2):191-207.
17. Laitinen, T., Hartikainen, J., Vanninen, E., Niskanen, L., Geelen, G., Länsimies, E. (1998). Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 84(2):576-83.
18. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002;288:2981-97.
19. Noskin, L. A., Rubinsky, A. V., Romanchuk, A. P. (2018). Indications of the Level Individual Cardiovascular and Respiratory Homeostasis Using Continuous Spiroarteriocardiorhythmography. *Biomed J Sci&Tech Res* 6(1). BJSTR. MS.ID.001309. doi: 10.26717/bjstr.2018.06.001309.
20. Panenko, A. V., Romanchuk, O. P. (2004). *Do pitannya doslidzhennya vikovih osoblivostej variabel'nosti dihannya* [To the question of age-related characteristics of breathability variability]. *Odesa medical journal*. 5: 63-6. [in Ukrainian].
21. Panenko, A. V., Romanchuk, A. P. (2003). *Do pitannya normuvannya rezultativ doslidzhennya variabelnosti arterialnogo tisku* [To the question of normalization of research results of blood pressure variability]. *Odesa medical journal*, 2:66-67. [in Ukrainian]. doi:10.5281/zenodo.18054
22. Panenko, A. V., Romanchuk, A. P. (2003). *Vikovi osoblivosti variabelnosti arterialnogo tisku u praktichno zdorovih osib* [Age features of blood pressure variability in healthy individuals]. *Herald of Marine Medicine*, 1:59-62. [in Ukrainian].
23. Pankova, N. B. (2013). Funkcional'nye proby dlja ocenki sostojanija zdorovyh ljudej po variabel'nosti serdechnogo ritma [Functional tests to assess the state of healthy people for heart rate variability]. *Russian physiological journal*. 99 (6):682-696. [in Russian].
24. Parati, G. (2005). Arterial baroreflex control of heart rate: determining factors and methods to assess its spontaneous modulation. *J. Physiol*. 565(3):706-707.

25. Parati, G., Valentini, M. (2006). Prognostic Relevance of Blood Pressure Variability. *Hypertension*, 47:137-138.
26. Pivovarov, V.V. (2011). Information-measuring system for functional diagnostics of nervous regulation of blood circulation. Part II. The implementation. *Automation and remote control*. 72(3):671-676. doi: 10.1134/S0005117911030192
27. Romanchuk, O. P., Bazhora, Ya.I. (2018). Regulatory peculiar features of uncontrolled bronchial asthma. *J. Education, Health and Sport*. 8(1):330-46. doi:10.5281/zenodo.1408134.
28. Romanchuk, A. P., Dolgier, E. V. (2017). Effects of long-term training experience of aerobic exercises on middle-aged women. *Journal of Physical Education and Sport*. 17(2):680-687. doi: 10.7752/jpes.2017.02102
29. Romanchuk, O. P., Panenko, A. V. (2006). *Sanotypuvannia u vyznachenni morfofunktsionalnykh determinant vehetatyvnykh rozladiv* [Sanotyping in the determination of morphofunctional determinants of vegetative disorders]. *Medychna reabilitatsiia, kurortolohiia, fizioterapiia*. 4:26-30. [in Ukrainian]
30. Rydlewska, A., Ponikowska, B., Borodulin-Nadziejka, L. Banasiak, W., Jankowska, E.A., Ponikowski, P. (2010). Assessment of the functioning of autonomic nervous system in the context of cardiorespiratory reflex control. *Kardiologia Polska*, 68(8):951-957.
31. Shtanko, V. A., Bekalo, I. S., Romanchuk, A. P. (2010). *Vyznachennia spiroarteriokardiorytmohrafichnykh oznak tiazhkosti perebilu pervynnoyi arterialnoi hipertenzii* [Estimation of spiroarteriocardiorhythmographic signs of primary arterial hypertension clinical course severity]. *Odesa medical journal*, 2:68-72. [in Ukrainian]. doi: 10.5281/zenodo.17227
32. Shtanko, V. A., Bekalo, I. S., Romanchuk, A. P. (2012). *Potyzhneva dynamika zmin pokaznykiv kardiointervalohrafii, arterialnoho tysku pid chas rehuliarnoho pryiomu stabilnoi dozy lizynoprilu* [Weekly dynamics of changes in the parameters of cardiointervalography, arterial pressure during regular reception of a stable dose of lisinopril]. *Herald of Marine Medicine*, 1:58-62. [in Ukrainian].
33. Shtanko, V. A., Bekalo, I. S., Romanchuk, A. P. (2011). *Potyzhneva dynamika zmin parametriv vehetatyvnoho zabezpechennia sertsevoho rytmu, arterialnoho tysku pid chas rehuliarnoho pryiomu stabilnoi dozy lizynoprilu* [Weekly dynamics of changes in parameters of vegetative heart rate, blood pressure during regular reception of stable dose of lisinopril]. *Herald of Marine Medicine*, 4:103-106. [in Ukrainian].
34. Timmers, H. J. L. M., Wieling, W., Karemaker, J. M., Lenders, J.W.M. (2004). Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension. *Neth. J. Med*. 62(5):151-155.
35. Zaporozhan VN. (2014). *Faktory i mehanizmy sanogeneza* [Factors and mechanisms sanogenesis]. Odessa: ONMU [in Russian]. doi:10.13140/RG.2.1.3233.7126.