

УДК: 612.12-008.331.1:(577.164.2 + 615.225.2)

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНГИОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ (небилет, аскорбиновая кислота)

**Т.А. Виноградова**

Кафедра факультетской терапии  
Гродненского государственного медицинского университета

*Развитие артериальной гипертонии характеризуется преобладанием стрессреализующих систем над стресслимитирующими. Сочетанное применение модуляторов антистрессорных механизмов (небилет и аскорбиновая кислота) для лечения гипертонии представляется оправданным и патогенетически обоснованным.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, патогенетическая терапия, небилет, аскорбиновая кислота, оксид азота, инсулин.

*Development of arterial hypertension is characterized by prevalence of stress-realising systems over stress-limiting ones. A combined application of antistress mechanism modulators (nebilet and ascorbic acid) to treat hypertension seems to be justified and pathogenetically substantiated.*

**Key words:** arterial hypertension, pathogenetical therapy, nebilet, ascorbic acid, nitrogen oxide, insuline

**Артериальная гипертония.** Известно, что при артериальной гипертонии (АГ) равновесие в системе регуляции артериального давления (АД) между механизмами вазоконстрикции и вазодилатации сильно сдвинуто влево. Среди непосредственных причин, вызывающих артериальную гипертонию, важнейшими считаются: повреждение эндотелия сосудов окислительным стрессом, перманентный стрессобусловленный симпатoadrenalовый вазоспазм и вазоконстрикция, связанная с прогрессирующим дефицитом эндотелиального оксида азота (NO) в результате его недостаточной продукции и (или) ускоренного разрушения супероксидными радикалами. В арсенале кардиолога уже давно имеется большое количество гипотензивных лекарственных средств, устраняющих адренергическую реакцию сосудов ( $\beta$ -блокаторы) и компенсирующих нехватку эндогенного оксида азота (доноры NO). В последнее время в лечебной практике все более широко стали применяться препараты с комбинированным действием. К их числу принадлежит небилет (небиволол), обладающий самой высокой аффинностью к  $\beta$ -рецепторам катехоламинов [39] и способный одновре-

менно стимулировать синтез эндогенного NO в клетках эндотелия [18].

Механизм модулирования системы L-аргинин - оксид азота небилетом пока неясен, однако здесь не исключено и его антиоксидантное влияние на стабилизацию NO [20]. Эффективным антиоксидантом, предохраняющим эндотелий сосудов от повреждающего действия супероксидных радикалов, является аскорбиновая кислота (АК) [36], которая может устранять толерантность к экзогенным донорам NO [10] и способна высвобождать оксид азота из эндогенных депо [3]. Поэтому интересно было выяснить возможность сопряжения механизмов антигипертензивного действия небилета и вазодилатирующей активности аскорбиновой кислоты для оценки целесообразности и перспектив их совместного использования в рамках патогенетически обоснованной гипотензивной терапии больных с АГ.

**Патогенетическая терапия.** Все известные факторы сердечно-сосудистого риска (стресс, гиперлипидемия, инсулинозависимый сахарный диабет\* и др.) рано или поздно, прямо или косвенно вызывают дисфункцию эндотелия, который реали-

\* Гипотеза об этиологической роли инсулиннезависимого сахарного диабета в представленной работе не рассматривается, поскольку имеющиеся экспериментальные и клинические данные о возможной причинной (или патогенетической) связи между инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и АГ достаточно противоречивы [6]. Нет и убедительных доказательств прямого гипертензивного действия инсулина при хронической гиперинсулинемии у человека [16]. Напротив, у больных сахарным диабетом 2-го типа инсулинотерапия улучшает эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию [41]. В то же время известно, что первичная гиперинсулинемия с вторичной инсулинорезистентностью у больных с опухолями островкового аппарата поджелудочной железы (инсулиномами) к АГ не приводит [34], а у больных с первичной АГ без признаков ожирения и не имеющих в семейном анамнезе инсулиннезависимого сахарного диабета, состояние инсулинорезистентности обычно не выявляется [29].

зует многие звенья патогенеза АГ, непосредственно участвуя в повышении АД. Общая масса эндотелиального монослоя сосудов в человеческом организме достигает 2 кг. Эндотелий фактически представляет собой гигантский паракринный орган, вырабатывающий огромное количество важнейших биологически активных веществ. Дисфункция эндотелия – это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (NO, простагландин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполярирующий фактор) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (супероксид-анион, эндотелин, тромбоксан А-2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [40].

Таким образом, изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к пониманию, что он регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции.

Именно поэтому объединяющей стала концепция о эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих сердечно-сосудистые заболевания. Дисфункция эндотелия, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связана, прежде всего, с нарушением базального синтеза NO эндотелиальной NO-синтазой из L-аргинина, лимитирующего нормальный уровень АД и сосудистый тонус. В последней связи несомненный интерес представляют данные о нарушениях в системе L-аргинин - NO у больных эссенциальной гипертензией. Введение норадреналина и ингибитора NO-синтазы (L-NAME) в перфузируемую плечевую артерию здоровых людей вызывало одинаковое по выраженности снижение кровотока. У больных же эссенциальной гипертензией отмеченная реакция на норадреналин была такой же, как в контрольной группе, в то время как на L-NAME - значительно менее выраженной, что свидетельствует о пониженном образовании NO у этих больных [19].

Представление о важной роли NO-недостаточности в развитии АГ подтверждается данными о том, что внутривенная инфузия L-аргинина как у животных с экспериментальной гипертензией, так и у людей с эссенциальной гипертензией, вызывает существенное понижение АД [17]. Оценка дисфункции эндотелия вследствие снижения синтеза NO, в свою очередь, требует пересмотра терапевтических стратегий воздействия на эндотелий с це-

лью профилактики или уменьшения повреждений сосудистой стенки. Следовательно, исходя из современного патогенеза АГ (дисфункция эндотелия, приводящая к нарушению баланса между вазоконстрикторными и вазодилаторными механизмами регуляции АД), принципиально ясно можно наметить и пути ее коррекции - это применение ангиопротекторных средств.

В настоящее время имеется большое количество гипотензивных лекарственных препаратов, в том числе, доноров NO, компенсирующих дефицит эндогенного NO. Однако фармакотерапия при АГ часто носит симптоматический характер и не всегда восстанавливает нормальные эндотелийзависимые реакции, поэтому большой интерес вызывают воздействия, направленные на нормализацию эндогенной продукции NO. Эффективность заместительной терапии L-аргинином (субстрат NO-синтазы), устраняющей дефицит NO и дисфункцию эндотелия [23], свидетельствует о реальной возможности напрямую воздействовать на синтез эндотелиального NO и тем самым напрямую улучшать функцию эндотелия с помощью модуляторов NO-генерирующих ферментов.

Симпатическая нервная система и обмен катехоламинов уже давно являются предметом исследований при различных формах АГ как в силу прямого отношения их к механизму формирования сосудистого тонуса и контролю периферического сопротивления, так и с наличием особого типа гипертензий, прямо обусловленных или гиперпродукцией катехоламинов (феохромочитома), или нарушением адренергической иннервации (гипертония, вызываемая деафферентацией синокаротидной зоны). Вовлеченность симпатической системы в патогенез первичной гипертензии может иллюстрироваться результатами применения широкого спектра фармакологических гипотензивных средств, понижающих адренергическую активность действием на различные уровни организации этой системы - от ее центров до нервных окончаний и рецепторов катехоламинов в эффекторных клетках-мишенях.

**Небилет.** На протяжении многих лет блокаторы адренергических  $\beta$ -рецепторов сохраняют позицию препаратов первой линии в лечении АГ. Как показали длительные клинические исследования,  $\beta$ -блокаторы способны предупреждать осложнения и снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако весьма неблагоприятным свойством, ограничивающим область их потенциального применения, оставался периферический

вазоконстрикторный эффект. Относительно недавно был создан высокоселективный  $\beta$ -блокатор небиволол (небилет), лишенный этого недостатка. В отличие от своих предшественников небилет приводит к немедленному снижению периферического сопротивления и АД, что обеспечивает оптимизацию гемодинамического профиля. Для клиницистов эти свойства сейчас имеют решающее значение в вопросе выбора базового препарата для терапии АГ.

Изучение фармакологических свойств препарата показало, что небилет представляет собой смесь D- и L-изомеров, первый из которых оказывает  $\beta$ -блокирующее действие, а второй стимулирует высвобождение NO-эндотелийзависимого фактора релаксации, вызывающего расширение сосудов [21]. Назначение небилета у здоровых лиц продемонстрировало снижение сосудистой резистентности (артериальных и венозных сосудов), что не было связано с  $\beta$ -блокирующим эффектом препарата, о чем свидетельствует снижение кровотока [20] после введения этим лицам ингибитора NO-синтазы (L-NMMA). В то же время вазодилатация, вызванная введением нитропрусида натрия (донор NO), не ингибировалась с помощью L-NMMA. Последнее доказывает, что небилет вызывает вазорелаксацию, воздействуя на систему L-аргинин-NO. Механизм активации NO-синтазы небилетом пока неизвестен, однако он не связан с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов, 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов. Не исключено его антиоксидантное действие на стабилизацию NO [20].

**Аскорбиновая кислота.** Главный фактор, инактивирующий NO, ограничивающий его миграцию и снижающий его концентрацию - это супероксидный радикал O<sub>2</sub>. В кровеносной системе увеличение продукции O<sub>2</sub> фагоцитирующими или эндотелиальными клетками (в период перехода от ишемии к реперфузии) провоцирует спазм. Предотвращение инактивации NO супероксидом объясняет способность супероксиддисмутазы улучшать микроциркуляцию при воспалительных процессах и нормализовать кровоток после тромбозов, вазоспазма и других нарушений кровообращения [7]. Поскольку одной из причин снижения продукции эндотелиального NO может быть усиленная генерация свободных радикалов, не исключено, что введение аскорбиновой кислоты, повышая мощность антиоксидантной защиты, также способно предупредить это явление. Прием антиоксидантов (витамин С) способствует восстановлению функции эндотелия и тормозит утолщение интимы сон-

ной артерии, снижает деградацию NO перекисными радикалами у больных с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, курением, ишемической болезнью сердца и АГ [36].

Кроме того, супероксид может влиять на эффективность вазодилаторного действия NO. Двукратное повышение активных форм кислорода обнаружено в аорте кролика с интактным эндотелием при развитии толерантности к экзогенным донорам NO (нитратам) после наложения им пластыря с нитроглицерином [31]. Исходя из значения окислительного стресса в развитии толерантности к нитратам, обращают на себя внимание обнадеживающие результаты применения антиоксидантов для ее профилактики. В экспериментах аскорбиновая кислота полностью предупреждала развитие толерантности к нитратам на уровне эпикардальных отделов коронарных артерий и в венозной системе [30]. При длительном применении нитратов она предупреждает развитие апрегуляции (повышение плотности рецепторов) активности тромбоцитов, проявляющейся повышением содержания внутриклеточного иона калия, стимулированного тромбином, и повышением микровязкости мембран тромбоцитов. А у больных с коронарной болезнью сердца, получавших трансдермальные пластыри с нитроглицерином, витамин С предотвращал повышение содержания в моче нитротирозина, вызываемого продукцией пероксинитрита, который является промежуточным продуктом метаболизма оксида азота [10]. Являясь сильным восстановителем, аскорбиновая кислота *in vitro* дозозависимо усиливает выделение NO из состава NaNO<sub>2</sub>, нитроглицерина и крови больных ишемической болезнью сердца, что зафиксировано с помощью реакции нитрозилирования дезоксигемоглобина, которая сопровождается характерным изменением его спектра поглощения. Это означает, что витамин С может использоваться в клинике для усиления лечебного действия NO-доноров [3].

Известно, что продукты неферментативного гликозилирования белков крови, накапливающиеся при гипергликемии, связывают NO и препятствуют нормальному функционированию механизмов ауторегуляции кровотока [15]. Предполагается, что блокирование этих механизмов окисленными липопротеинами вносит вклад в развитие гемоциркуляторных нарушений при сахарном диабете. К снижению эндотелийзависимой вазодилатации приводит усиленное образование супероксидных радикалов и чрезмерная активность протеинкиназы С, что, по-видимому, также связано с гиперглике-

мией. Реакция периферических артерий у больных инсулинзависимым сахарным диабетом на введение метахолина восстанавливается на фоне инфузии витамина С, что подтверждает роль супероксидных радикалов в нарушении функции эндотелия [38]. Инсулин восстанавливает функцию эндотелия у больных сахарным диабетом [5], причем это может происходить с участием аскорбиновой кислоты.

Существует гипотеза об определяющей роли витамина С в развитии диабетической ангиопатии [28]. По мнению авторов, инсулин участвует в механизмах, обеспечивающих поступление аскорбиновой кислоты в клетки некоторых тканей. При недостаточности инсулина развивается местный авитаминоз, который обуславливает появление сосудистой патологии. В свою очередь, АК, повышая освобождение оксида азота из тканевых депо (см. выше), восстанавливает за счет устранения дисфункции эндотелия базальный синтез NO, а также предотвращает его последующее разрушение супероксидными радикалами, очевидно, может активировать инсулиногенез в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы по NO-зависимому механизму. Показано, что субстрат (аргинин) и продукт (оксид азота) NO-синтазной реакции являются мощными индукторами биосинтеза инсулина [23]. Отсюда не исключено, что ангиопротекторный механизм действия АК может обуславливать потенцирование NO-составляющей антигипертензивной активности небилета, который как и инсулин фактически является антистрессором: первый блокирует рецепцию катехоламинов [39], а второй - их биосинтез [43].

**Оксид азота.** При оценке влияния различных стрессоров на продукцию NO разные авторы обнаруживали как ее увеличение, так и снижение [9]. Увеличение генерации NO, как правило, имело место при кратковременном или умеренном раздражении, а уменьшение - при хроническом повреждающем стрессе. Поэтому не исключено, что фазовый характер отмеченных сдвигов NO-синтазы отражает соответствующую динамику развития стрессорной реакции, когда в фазу напряжения и резистентности биосинтез NO повышается, а в фазу истощения - снижается [9].

Поскольку развитие сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, где стресс играет важную патогенетическую роль, сопровождается снижением мощности систем генерации NO, сочетанное применение активаторов NO-синтазы (небилет), а также средств, увеличивающих высвобождение

депонированного NO и предохраняющих только что новообразованный и отобилизованный оксид азота от разрушения супероксидными радикалами (аскорбиновая кислота), представляется целесообразным.

Общепринято, что сосудорасширяющее действие оксида азота связано с накоплением цГМФ и активацией растворимой гемсодержащей гуанилатциклазы за счет образования комплекса нитрозил-гем, который является истинным активатором фермента [14]. В процессе расслабления сосуда под действием цГМФ ключевую роль играют цГМФ-зависимая протеинкиназа, а также ингибирование высвобождения  $Ca^{2+}$ , стимуляция обратного захвата клеточного кальция и гиперполяризация мембраны за счет открытия калиевых каналов [4]. Тожественные сдвиги в мышечной ткани вызывает инсулин в физиологических концентрациях. Он увеличивает в клетках-мишенях содержание цГМФ и активирует цГМФ-зависимые реакции [24], блокирует  $Ca^{2+}$ -насос [33] и стимулирует обратный захват кальция митохондриями [8], вызывает гиперполяризацию скелетных мышц [42] и увеличивает транспорт внеклеточного калия в миоциты.

Изменение трансмембранного потенциала под влиянием инсулина происходит очень быстро - уже через 1 с после нанесения гормона на мышечное волокно [42]. В связи с этим предполагается, что гиперполяризация мембран, индуцируемая инсулином, является первым звеном в цепи последовательных сигналов, следующих от гормон-рецепторных комплексов к эффекторным системам и ведущих к монополизации регуляторных механизмов, вследствие чего развивается ареактивность клеток к контринсулярным стрессорным гормонам. Интересны результаты сравнения инсулининдуцируемых сдвигов с действием блокатора  $\beta$ -рецепторов адреналина - анаприлина. Оказалось, что по внешнему эффекту они практически неотличимы: инсулин полностью снимал чувствительность к адреналину, что может быть обусловлено снижением уровня цАМФ и стимуляцией входа кальция в митохондрии. Благодаря этому понижается уровень кальция в цитозоле, а его присутствие необходимо для реализации ионного эффекта при активации аденилатциклазы [8].

Исходя из того, что гормонообразование в инсулоцитах лимитируется синтезом дисульфидных связей, а NO является мощным катализатором образования дисульфидных мостиков, становятся понятными причины его инсулинотропности [7].

Сопоставляя эти факты с вышеизложенным, можно допустить, что инсулин, очевидно, способен «взять на себя» реализацию значительной доли спектра биологической активности оксида азота и в части обеспечения вазодилатации и стресслимитирующей функции NO. Характерно, что гормонозависимая релаксация сосудов может быть осуществлена и с уровня эндотелия, где инсулин лимитирует базальный синтез эндотелина-1, который в физиологических концентрациях действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации. Вазоактивность и антигипертензионные свойства инсулина подчеркиваются тем обстоятельством, что инсулинозависимый сахарный диабет является важнейшим этиопатогенетическим фактором развития АГ [25]. При первичной гипертензии крыс (SHR) еще в начале 70-х годов была обнаружена редукция островков Лангерганса с морфологическими проявлениями снижения секреторной активности  $\beta$ -клеток [11]. Позже эти результаты были подтверждены в опытах с использованием абсолютного генетического контроля к SHR – нормотензивных крыс линии WKY. Согласно Вагановой М.У. [1], морфологическая характеристика эндокринной части поджелудочной железы у крыс SHR позволяет сделать заключение о наличии у них атрофии или, возможно, гипоплазии островкового аппарата. Основанием для такого заключения служат данные о почти 50% уменьшении массы островковой ткани и почти 40% уменьшении числа островков у крыс SHR по сравнению с крысами WKY. Кроме того, у крыс SHR сами  $\beta$ -клетки обладают сниженной способностью к секреции инсулина.

Отсюда применение небилета, модулирующего генерацию NO, а через него и синтез инсулина, получает еще одно патогенетическое обоснование. То же самое относится и к АК. В экспериментах на аллоксандиабетических крысах показано, что двухнедельное применение АК в больших дозах (1-1,5 г/кг) нормализует нарушения углеводного и липидного обмена, обусловленные дефицитом инсулина [35]. Защитное действие АК, очевидно, связано с реабилитацией инсулиногенеза через восстановление SH-групп в островках Лангерганса поджелудочной железы, заблокированных аллоксаном. Инсулинотропная активность АК широко используется в терапии сосудистых нарушений, обусловленных инсулярной недостаточностью. Реакция периферических артерий у больных инсулинзависимым сахарным диабетом на введение метахолина восстанавливается на фоне инфузии

витамина С, что подчеркивает, во-первых, роль супероксидных радикалов в нарушении функции эндотелия, а, во-вторых, инсулиногенную составляющую в действии АК, поскольку инсулин также восстанавливает функцию эндотелия у этих больных [5].

Антиагрегационные свойства оксида азота связывают с активацией растворимой гуанилатциклазы, новообразованием цГМФ и цГМФ-зависимым торможением накопления  $Ca^{2+}$  в тромбоцитах [22]. Однако, учитывая, что все циркулирующие клетки крови, в том числе тромбоциты, содержат рецепторы инсулина, легко допустить его участие и в дезагрегационном процессе, поскольку тромбоциты больных сахарным диабетом обоих типов характеризуются повышенной способностью к агрегации [14].

С уровня цГМФ, независимо от того как был образован его избыток - с помощью ли активации NO растворимой гуанилатциклазы по гемзависимому механизму или опосредованным инсулином способом (за счет ингибирования фосфодиэстеразы), антиагрегационные процессы могут реализовываться по гипотетической схеме, предложенной И.С. Севериной [14]. Несмотря на то, что при спонтанной генетической гипертензии у SHR крыс не было зафиксировано колебаний уровня циклических нуклеотидов в тромбоцитах [13], автор, тем не менее, наслаивает друг на друга целый ряд допущений, связанных с накоплением цГМФ. Во-первых, предполагается, что цГМФ, ингибируя освобождение арахидоновой кислоты, предупреждает образование тромбоксанов  $A_2$  и  $B_2$ , стимулирующих накопление  $Ca^{2+}$ , активацию тромбоцитов и их агрегацию. Во-вторых, предполагается, что цГМФ тормозит образование 1,2-диацилглицерина и инозитолтрифосфата, предотвращая активацию фосфолипазы С, которая фосфорилирует белки тромбоцитов, вызывает их активацию и агрегацию. В-третьих, предполагается, что цГМФ тормозит также образование фосфатидовой кислоты, легко образующейся в тромбоцитах под действием киназы фосфорилазы 1,2-диацилглицерина, которая действует как ионофор, способствуя высвобождению внутриклеточного кальция и вызывая активацию тромбоцитов и их агрегацию. Другими словами, цГМФ предотвращает распад фосфолипидов (в том числе фосфолипидов инозитола) и ингибирует агрегацию через общий механизм торможения накопления  $Ca^{2+}$  [14].

Итак, считается, что антигипертензивные и антиагрегационные свойства оксида азота обуслов-

лены в конечном итоге транзиторной цГМФ-зависимой «декальцификацией» миоцитов и тромбоцитов. Однако не исключено, что последняя в значительной степени может быть опосредована также прямым действием инсулина, способного снижать концентрацию  $Ca^{2+}$  в цитозоле эффекторных клеток за счет повышения его захвата митохондриями [10], а также через увеличение обмена внутриклеточного  $Ca^{2+}$  на внеклеточный  $Na^+$  [32].

**Гормональное опосредование.** Роль гормонального опосредования становится более очевидной, если принять во внимание факты, противоречащие цГМФ-зависимому механизму антигипертензивного действия NO. Дело в том, что не все авторы разделяют мнение об цГМФ как медиаторе расслабления гладкомышечных клеток. Есть и такие, кто придерживается прямо противоположных взглядов на цГМФ как на фактор их сокращения. Первые указания на изменения в системе циклических нуклеотидов при спонтанной генетической гипертонии были получены в опытах на полосках гладкомышечных клетках сосудов, где было выявлено уменьшение содержания цАМФ в гомогенате аорты крыс SHR. В дальнейшем было показано, что у крыс SHR и у животных со стрессформой генетической гипертонии, наряду с уменьшением содержания цАМФ в гомогенате аорты наблюдается увеличение концентрации цГМФ [13]. На основании полученных данных была сформулирована гипотеза о ведущей роли нарушений системы циклических нуклеотидов (уменьшение соотношения цАМФ/цГМФ) в становлении нарушений контрактильности, реактивности и чувствительности клеток гладкой мускулатуры сосудов при артериальной гипертонии. При этом исходили из того, что в ряде случаев агенты, увеличивающие содержание цАМФ, приводят к расслаблению гладкой мускулатуры, а увеличивающие уровень цГМФ, напротив, к ее сокращению.

Аналогичная гипотеза существует и в отношении сердечной мышцы, где цГМФ рассматривается как локальный медиатор возбуждения (сокращения), а цАМФ - расслабления (покоя) [26]. Ее экспериментальное подтверждение тоже не заставило ждать. Был обнаружен антагонизм в действии цГМФ и цАМФ на сердце. Было показано сокращающее действие цГМФ (дибутирильной формы, легко проникающей через мембрану) на мышцу подвздошной кишки [37] и препятствующее сокращению или расслабляющее действие цАМФ на мышечные препараты аорты или прямой кишки [27].

Не все ясно и в вопросе о влиянии цГМФ на функционирование  $Ca^{2+}$ -насоса в мышцах, поскольку одни авторы считают, что «накапливающийся цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, а также  $Ca^{2+}$ -АТФазу, участвующую в дефосфорилировании легких цепей миозина, что приводит к выходу  $Ca^{2+}$  из мышечных клеток и в конечном счете к вазодилатации» [14]. Другие, наоборот, утверждают, что цГМФ блокирует  $Ca^{2+}$ -АТФазу: «в процессе расслабления сосуда под действием цГМФ ключевую роль играют цГМФ-зависимая протеинкиназа, а также ингибирование высвобождения кальция» [4].

На этом фоне «разнобоя» мнений предпочтительнее выглядит представление о том, что антигипертензивное действие NO *in vivo* в значительной степени может быть опосредовано инсулином, стимулирующим транспорт  $Ca^{2+}$  в митохондрии [8], которые, являясь мощными депонентами цитозольного катиона, способны лимитировать процесс расслабления гладких мышц. Благодаря антистрессорному действию инсулина [2] и способности этого гормона оптимизировать внутриклеточный гомеостаз  $Ca^{2+}$ , его антигипертензивная активность может быть объяснена исходя из мембранной концепции патогенеза АГ. Известно, что в ее основе лежит представление о нарушении структуры и ионтранспортной функции клеточных мембран, проявляющееся снижением их способности (недостаточности) поддерживать в цитоплазме клеток нормальные величины градиента концентраций важнейших ионов ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) по отношению к внеклеточной среде. Ключевым по значимости следствием мембранного дефекта является кальциевая перегрузка клетки, которая для сохранения своей функции вынуждена работать в новом режиме клеточно-гормональных отношений, названном «перенастройкой», или ресетингом клетки. Вследствие этого вся совокупность перенастроенных клеток, составляющих ткани, воздействует на системы нейрогормональной интеграции как бы изнутри - со стороны клеточной мишени, изменяя активность симпатической нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и вызывая инволюцию инсулярного аппарата [12]. Поскольку развитие АГ характеризуется преобладанием стрессреализующих систем над стресслимитирующими, сочетанное применение модуляторов антистрессорных механизмов (небилет и АК) для лечения гипертонии представляется оправданным и патогенетически обоснованным.

## Литература

1. Ваганова М.У. Редукция инсулинообразующей ткани у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) // Кардиология. - 1995. - № 10. - С. 42-45.
2. Виноградов В.В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма. - Мн., 1989.
3. Водоевич В.П., Виноградова Т.А., Серафимович И.А. и др. Повышение клинической эффективности нитратов пролонгированного действия с помощью аскорбиновой кислоты. // Клиническая медицина. - 2002. - № 11. - С. 55-59.
4. Волин М.С., Дэвидсон К.А., Камински П.М. и др. Механизмы передачи сигнала оксидант-оксид азота в сосудистой ткани. // Биохимия. - 1998. - № 7. - С. 958-965.
5. Затеищикова А., Затеишиков Д. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. // Кардиология. - 1998. - № 9. - С. 68-79.
6. Зимин Ю.В. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертензия. // Кардиология. - 1996. - № 11. - С. 80-91.
7. Ивашкин В., Драпкина О. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000. - № 4. - С.16-20.
8. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И. Взаимодействие гормональных и митохондриальной регуляций. // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. - М., 1978. - С. 217-229.
9. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. // Биохимия. - 1998. - № 7. - С. 992-1006.
10. Метелица В., Марцевич С., Козырева М. и др. Толерантность к нитритам: новые данные о механизмах развития и возможностях коррекции. // Кардиология. - 1998. - № 12. - С. 56-63.
11. Постнов Ю.В. К патогенезу первичной гипертензии: ресетинг на клеточном, органном и системном уровнях. // Кардиология. - 1995. - № 10. - С. 4-13.
12. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит). // Кардиология. - 2000. - № 10. - С. 4-12.
13. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. - М., 1987.
14. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота. // Биохимия. - 1998. - № 7. - С. 939-947.
15. Степура И., Чайковская Н., Водоевич В. и др. Исследование взаимодействия гликозилированных аминокислот и белков с нитритом. // Региональная медицина. Труды РЭНПЦ. - 1997. - № 1-2. - С. 85-92.
16. Berger M. Is hyperinsulinemia a risk factor for atherosclerosis? // Advan Diabet. - 1992. - V. 324. - P. 43-48.
17. Bowlby H., Elanjian S. Necrosis caused by extravasation of arginine hydrochloride. // Ann. Pharmacol. - Fr. 1992. - V. 26. - P. 263-264.
18. Bowman A. et al. Nitric oxide mediated venodilatator effects of nebivolol. // Br. J. Clin. Pharm. - 1994. - V. 38. - P. 199-204.
19. Calvar A., Collier J., Moncada S. et al. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilatator mechanism appears abnormal. // J. Hypertens. - 1992. - V. 20. - P. 1025-1031.
20. Cocroft J., Chowienzyk P., Chen C. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginin/NO-dependent mechanism. // J. Pharmacol. Exper. Therap. - 1995. - V. 274. - P. 1067-1071.
21. Dawes M., Brett S., Chowienzyk P. et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1999. - V. 48. - P. 460-463.
22. De Graaf J., Banga J., Moncada S. et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. // Circulation. 1992. V. 85. P. 2284-2290.
23. Drexler H., Zeiher A., Meinzer K. et al. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. // Lancet. - 1991. - V. 338. - P. 1546-1550.
24. Jimenez de Asua L., Clingan D., Rudland P. Role of cyclic GMP in insuline action. // Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.). - 1975. - V. 72. - P. 2724-2728.
25. Johnstone M., Creager S., Scales K. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. // Circulation. - 1993. - V. 88. - P. 2510-2516.
26. Kolata G. Cyclic GMP: cellular regulatory agent? // Science. - 1973. - V. 182. - P. 149-153.
27. Lugmer C., Bertrand J., Stoclet L. Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibition and vascular smooth muscle relaxation. // Europ. J. Pharmacol. - 1972. - V. 19. - P. 134-141.
28. Mann G. Hypothesis: the role of vitamin C in diabetic angiopathy. // Perspect. Biol. Med. - 1974. - V. 17. - № 2. - P. 210-217.
29. Manya J., Thomas T., Wilkinson R. et al. Hypertension and hyperinsulinemia: a relation in diabetes but not in essential hypertension. Lancet. - 1988. - V. 1. - P. 733-734.
30. Munzel T., Heitzer T., Brockhoff C. Neurohumoral activation and nitrate tolerance: implications for concomitant therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. // Am. J. Cardiol. - 1998. - V. 81. - P. 30-40.
31. Munzel T., Sayegh H., Freeman B. et al. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. // J. Clin. Invest. - 1995. - V. 95. - P. 187-194.
32. Owen N., Villereal M. Efflux of  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  from human fibroblasts in response to serum or growth factors. // J. Cell. Physiol. - 1983. - V. 117. - № 1. - P. 23-29.
33. Pershadsingh H., McDonald J. Direct addition of insulin inhibits a high affinity  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase in insoluble adipocyte plasma membranes. // Nature. 1979. V.281. P. 495-497.
34. Sawicki P., Heineman L., Starke A. et al. Hyperinsulinemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinoma. // Diabetologia. - 1992. - V. 35. - P. 199-209.
35. Sharaf A., Kheir E., Din A. et al. Effect ascorbic acid on oxygen consumption, glucolysis and lipid metabolism of diabetic rat testis. // J. Klin. Chem. Klin. Biochem. - 1978. - Bd. 16, № 12. - S. 651-655.
36. Solzbach U., Hornig B., Jeserich M. et al. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patient. // Circulation. - 1997. - V. 96. - P. 1513-1519.
37. Takayanagi L., Takagi K. The action of dibutylryl Cyclic GMP on the ileum of guinea pig. // Jap. J. Pharmacol. - 1973. - V. 23. - P. 573-578.
38. Timimi F., Ting H., Haley F. et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - V. 31. - P.552-557.
39. Van de Water A. et al. Pharmacological and hemodynamic profile of Nebivolol, a chemical novel, potent and selective  $\beta_1$ -adrenergic antagonist. // J. Cardiovasc. Pharm. - 1998. - V. 11. - P. 552-563.
40. Vanhoutte P., Mombouli J. Vascular endothelium: vasoactive mediators. // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1996. - V. 39. - P. 229-238.
41. Vehkavaara S., Makimattila S., Schlenzka A. et al. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. // Arteriosclerosis. Thrombosis and Vasc. Biol. - 2000. - V. 20, № 2. - P. 545-550.
42. Zierler K. Increase in resting membrane potential of skeletal muscle produced by insulin. // Science. - 1957. - V. 126. - P. 1067-1068.
43. Weil-Malherbe H., Bone A. The effect of insulin on levels of adrenaline and noradrenaline in human blood. // J. Endocrinol. - 1954. - № 3. - P. 285-287.