

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов

Э. В. Кулешова¹, Н. В. Кузьменко^{1, 2},
М. Г. Плисс^{1, 2}, В. А. Цырлин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: kuzmenko_nv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
12.01.21 и принята к печати 28.01.21.

Резюме

Настоящая статья представляет собой анализ данных о механизмах антигипертензивного эффекта блокаторов β -адренергических рецепторов. Описывается эффективность кардиотропного действия препаратов для снижения повышенного артериального давления (АД) при кратковременном и длительном назначении соединений, возможность влияния блокаторов на активность ренина плазмы. Рассматривается влияние β -адреноблокаторов на центральные механизмы регуляции кровообращения. Представлены сведения о влиянии β -адреноблокаторов на миогенные механизмы регуляции сосудистого тонуса. Анализируются возможности влияния β -адреноблокаторов на эндотелийзависимую гиперполяризацию гладких мышц резистивных артерий, нарушения NO-цГМФ-пути и блокады токов Ca^{2+} -каналов как факторов, обеспечивающих расширение резистивных сосудов и снижение повышенного АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, эндотелийзависимая гиперполяризация, блокады токов Ca^{2+} -каналов, минутный объем кровообращения

Для цитирования: Кулешова Э. В., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):291–299. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-291-299

Mechanisms of beta-blockers antihypertensive action

E. V. Kuleshova¹, N. V. Kuzmenko^{1,2},
M. G. Pliss^{1,2}, V. A. Tsyrlin¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elvira V. Kuleshova,
Almazov National Medical
Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,
194156 Russia.
E-mail: kuzmenko_nv@almazovcentre.ru

Received 12 January 2021;
accepted 28 January 2021.

Abstract

This article presents an analysis of data on the mechanisms of antihypertensive effect of β -adrenergic receptor blockers. The article describes the effectiveness of cardiotropic action of drugs to reduce high blood pressure (BP) with short-term and long-term action of compounds, the effect of blockers on the activity of plasma renin. The influence of β -blockers on the central mechanisms of blood circulation regulation is considered. Information on the effect of β -blockers on myogenic mechanisms of vascular tone regulation is presented. The possibilities of blockade of β -adrenergic receptors of endothelium-dependent hyperpolarization of smooth muscles of resistive arteries, violation of the NO-cGMP pathway and blockade of Ca^{2+} channel currents as factors providing expansion of resistive vessels and reduction of high BP are analyzed.

Key words: hypertension, β -blockers, endothelium-dependent hyperpolarization, current blockages of Ca^{2+} channels, cardiac output

For citation: Kuleshova EV, Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Mechanisms of beta-blockers antihypertensive action. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):291–299. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-291-299

Классификация β -адренорецепторов

В 1948 году R. P. Ahlquist описал два функционально различных типа адренорецепторов, получивших названия α - и β -рецепторы. В дальнейшем было показано, что существуют два подтипа α -адренорецепторов (α_1 и α_2) и три подтипа β -адренорецепторов [1].

Стимуляция α_1 -рецепторов катехоламинами приводит к активации фосфолипазы C через мембранно-связанный гетеротримерный G-белок Gq/11 с последующей продукцией внутриклеточного посредника инозитолтрифосфата и повышением внутриклеточного высвобождения ионов Ca^{2+} . Совместно с белком кальмодулином Ca^{2+} активирует киназу легкой цепи миозина, что приводит к повышению тонуса гладких мышц за счет фосфорилирования сократительного белка миозина и обеспечивает вазоконстрикцию. α_2 -адренорецепторы также могут вызывать сокра-

щение гладкомышечных клеток путем активации фосфолипазы C через $\beta\gamma$ -субъединицы G-белков.

Структура β -адренорецептора ассоциирована с энзимо-субстратным комплексом системы аденилатциклазы — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Внутриклеточная сигнализация после активации β -адренорецепторов в значительной степени зависит от тримерного белка Gs, связанного с аденилатциклазой (олигомерный аллостерический фермент с выраженной асимметрией по отношению к обеим сторонам мембраны клетки), функция которой заключается в катализе образования цАМФ из АТФ. Взаимодействие катехоламинов с β -адренорецепторами повышает концентрацию внутриклеточного цАМФ, который, в свою очередь, активирует протеинкиназу A. цАМФ ингибирует активацию киназы легкой цепи миозина, что уменьшает тонус гладких мышц. Аденилатциклаза фосфо-

рирует ряд других внутриклеточных ферментов, влияющих на клеточный метаболизм и функции. Субстрат взаимодействия катехоламинов с системой аденилатциклазы в разных тканях специфичен.

β -адренорецепторы до недавнего времени делились на два подтипа — β 1- и β 2-адренорецепторы. Активация β 1-адренорецепторов, локализованных в миокарде и почках, приводит к увеличению частоты и силы сердечных сокращений, усилению атриовентрикулярной проводимости и возбудимости миокарда, увеличению секреции ренина. β 2-адренорецепторы локализованы в бронхах, ряде магистральных кровеносных сосудов, печени, и их активация приводит к расслаблению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, нарушает мобилизацию глюкозы из печени вследствие торможения гликогенолиза и глюконеогенеза и оказания потенцирующего гипогликемизирующего действия инсулина, расслабляет тонус ряда артериальных сосудов (почечных, почек).

Как в фармакологических, так и в молекулярно-генетических исследованиях было показано существование еще одного подтипа β -адренорецепторов — β 3-адренорецепторы. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению липолиза в жировой ткани, повышению теплопродукции, обусловленной расходом бурого жира. Общее содержание β 3-адренорецепторов человека в организме может варьировать — оно меняется при повышении массы тела, развитии инсулинорезистентности и инсулиннезависимого сахарного диабета. Эти рецепторы обладают гораздо более высоким сродством с норадреналином, чем с адреналином, и, в отличие от β 1- и β 2-адренорецепторов, не подвержены десенситизации.

Использование β -адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии

Широкое распространение β -адренорецепторов в организме неизбежно поставило вопрос о возможности их активации или блокады для использования в клинике. Возможности симуляции рецепторов (прежде всего β 2-рецепторов) начали широко использовать для лечения обструкции бронхов. Использование блокаторов β -адренорецепторов началось с 1962 года, когда был синтезирован препарат первого поколения — неселективный β -адреноблокатор пропранолол. В 1964 году B. Pritchard и P. Gillam [2] показали, что препарат обладает гипотензивным и противоаритмическим, а James Whyte Black (Джеймс Уайт Блэк), Gertrude Belle Elion (Гертруда Элайон) и George Hitchings (Джордж Хитчингс) — антиангинальным действием, причем последние авторы в 1988 году за разработку и внедрение в кли-

нику β -адреноблокаторов были удостоены Нобелевской премии, а James Whyte Black (Джеймс Уайт Блэк) английской королевой был удостоен рыцарского звания.

Для большинства соединений, блокирующих β -адренорецепторы, характерно существование оптических изомеров. Специфическое взаимодействие с рецептором проявляют только L-изомеры. D-формы не блокируют β -адренорецепторы. Но и L- и D-формы обладают мембраностабилизирующей активностью, что может иметь отношение к фармакодинамическим эффектам β -адреноблокаторов, в частности, к их антигипертензивному действию [3].

Несмотря на различные мнения о целесообразности использования препаратов, блокирующих β -адренорецепторы, в лечении артериальной гипертензии (АГ), доля пациентов, нуждающихся в их назначении, составляет не менее 20 % [4]. При этом желательными свойствами β -адреноблокатора как антигипертензивного средства следует считать липофильность, отсутствие внутренней симпатомиметической активности, побочных метаболических эффектов и возможное вазодилатирующее действие.

Гипертоническая болезнь характеризуется повышением периферического сопротивления кровотоку, обусловленным утолщением стенки сосудов и уменьшением их просвета. Морфологическим изменениям подвергаются как крупные сосуды, в которых происходит увеличение содержания коллагена в меди и уменьшение эластина, так и артериолы, в которых происходят утолщение стенки за счет гиперплазии мышечных клеток и увеличение соотношения толщина стенки/просвет сосуда. Активация симпатической нервной системы способна ускорять пролиферацию гладкомышечных клеток, что имеет значение для сосудистого ремоделирования при АГ [5]. При этом происходят не только морфологические — гипертрофия и гиперплазия гладких мышц сосудов и соединительнотканного матрикса (то есть ремоделирование сосудов), но и функциональные изменения — уменьшение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. Это обеспечивает изменение вязко-упругих свойств сосудов и снижение их растяжимости.

Уже на первых этапах применения β -адреноблокаторов причину их антигипертензивного действия связывали с блокадой рецепторов миокарда. Это объяснялось тем, что эта блокада вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений (отрицательное хронотропное, брадикардическое действие) и снижение сократительной активности сердца. Два этих фактора должны приводить к уменьшению ударного и минутного объемов кровообращения и, соответ-

ственно, снижению артериального давления (АД). Это, казалось бы, логичное заключение не всегда находит, однако, фактическое подтверждение.

Как указывалось выше, пропранолол был первым β -адреноблокатором, который начал использоваться для лечения АГ. При изучении гемодинамического эффекта пропранолола у больных гипертонической болезнью при его однократном внутривенном введении было обнаружено урежение сердечных сокращений, в максимальной мере выраженное у больных с исходной тахикардией. Незначительно снижалось систолическое АД и значительно уменьшался минутный объем кровообращения [3].

При многократном назначении пропранолола уже через 1–3 дня после начала терапии наблюдался антигипертензивный эффект. Гипотензия возникала у большинства пациентов с гипертонической болезнью и больных с нефроптозом. У больных АГ почечного генеза лечение β -адреноблокатором было менее эффективным [3].

По мере продолжения терапии β -адреноблокатором антигипертензивный эффект препаратов усиливался, но гемодинамическая структура сниженного АД изменялась. У одних пациентов после длительного назначения пропранолола снижение минутного объема кровообращения не сопровождалось существенным изменением периферического сопротивления кровотоку, а у ряда больных это сопротивление снижалось. Снижение общего периферического сопротивления кровотоку было доказано у пациентов с многолетним назначением пропранолола. У больных гипертонической болезнью, не получающих антигипертензивную терапию, через 5 лет наблюдения общее периферическое сопротивление кровотоку составляло $2736 \pm 172 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$. У пациентов, которым пропранолол назначался в течение 5 лет, оно соответствовало $1518,2 \pm 121 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ [6]. При этом, если у больных в контрольной группе (без терапии) сердечный индекс через 5 лет наблюдения составлял $2,5 \pm 0,2 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$, то у пациентов, которых пропранололом лечили 5 лет, сердечный индекс не изменялся, и даже имела тенденция к его увеличению — $2,9 \pm 0,4 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$.

О способности β -адреноблокаторов снижать АД без уменьшения минутного объема кровообращения свидетельствуют результаты исследования другого неселективного препарата — тимолола [6]. При этом была отмечена одна интересная особенность фармакодинамики соединения. Через 3 часа после введения тимолола наблюдалось уменьшение минутного объема кровообращения, которое не сопровождалось антигипертензивным эффектом. Снижение АД началось после восстановления сердечного выброса.

В течение 6 недель терапии антигипертензивный эффект тимолола не сопровождался уменьшением минутного объема кровообращения [7].

Неселективный экспериментально используемый β -адреноблокатор дилевалол по своей β -антагонистической активности аналогичен активности пропранолола. В экспериментах у спонтанно гипертензивных крыс дилевалол снижал АД, не влияя на частоту сокращений сердца и минутный объем кровообращения [8].

При длительном назначении лабеталола, который является конкурентным антагонистом α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов, наблюдается снижение АД, частоты сердечных сокращений и периферического сопротивления кровотоку при незначительном изменении (или вообще без снижения) сердечного выброса [9]. Можно было предположить, что снижение АД после применения лабеталола обусловлено в большей степени α -адреноблокирующим эффектом препарата, а не его β -блокирующей активностью. Однако фармакологические характеристики лабеталола не полностью соответствуют этому предположению. Лабеталол обладает примерно одной четвертой β -адреноблокирующей активности пропранолола и половиной α -адреноблокирующей активности фентоламина с соотношением β -адреноблокирующая активность / α -адреноблокирующая активность — 7:1 [10]. По мнению ряда авторов, антигипертензивный эффект лабеталола вообще обеспечен только снижением сосудистого сопротивления, так как при снижении повышенного АД сердечный выброс поддерживается увеличением ударного объема [11]. Снижение периферического сопротивления кровотоку после введения некоторых β -адреноблокаторов вообще начали объяснять возможной активацией сосудистых β -рецепторов [12–14].

Показано, что у пациентов с АГ неселективный β -адреноблокатор тимолол, оказывая антигипертензивное действие, снижает минутный объем кровообращения в начале терапии. В то же время тимолол восстанавливал сердечный выброс через 5 недель использования [15].

Если неселективные β -адреноблокаторы снижают сосудистое сопротивление, то в отношении препаратов второго поколения (кардиоселективных препаратов) данные противоречивы. В ряде исследований показано, что метопролол, который назначался больным АГ в течение года, снижал АД без изменения (или с увеличением) общего периферического сопротивления кровотоку [16–19]. В то же время селективный β -адреноблокатор целипролол (препарат с внутренней симпатомиметической активностью) у больных гипертонической болезнью после 18-недельного применения снижал АД, и этот

эффект был обусловлен уменьшением системного и регионарного периферического сопротивления кровотоку без изменения минутного объема кровообращения [20]. Аналогичный эффект наблюдается и в отношении бисопролола. У 26 пациентов с АГ 6-недельное назначение бисопролола приводило к снижению АД при неизменной фракции сердечного выброса [21].

В клинической практике маркером изменения упруго-вязких свойств сосудов и, соответственно, их жесткости является скорость распространения пульсовой волны [22, 23]. Соответственно, если блокаторы β -адренорецепторов уменьшают скорость распространения пульсовой волны, это свидетельствует об уменьшении жесткости сосудов вследствие их дилатации.

Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований показал, что атенолол наряду со снижением АД уменьшает скорость распространения пульсовой волны [24]. Проведенный метаанализ 27 независимых клинических исследований, описанных в 24 статьях, направленный на оценку влияния различных препаратов на жесткость артерий у больных гипертонической болезнью, определяемую по оценке скорости распространения пульсовой волны, показал, что β -адреноблокаторы снижают жесткость артериальных сосудов, и этот эффект коррелирует с продолжительностью лечения [25].

Анализ литературных данных, таким образом, показывает, что снижение АД, вызываемое β -адреноблокаторами, во многом связано с влиянием препаратов на сосудистое русло, диаметр которого во многом определяет периферическое сопротивление кровотоку. Причиной снижения этого сопротивления может быть:

1. Влияние препаратов на β -рецепторы юкстагломерулярного аппарата почек;
2. Влияние препаратов на центральные механизмы регуляции кровообращения и снижение нейrogenного сосудистого тонуса;
3. Влияние препаратов на механизмы регуляции миогенного (базального) тонуса сосудов.

Влияние β -адреноблокаторов на юкстагломерулярный аппарат почек

Уже первые исследования применения пропранолола у пациентов с АГ показали, что антигипертензивное действие препарата возникало позднее, чем уменьшение минутного объема кровообращения, и снижение АД имело незначительную связь с изменением активности ренина плазмы [26].

Антигипертензивный эффект внутривенной (однократной) и пероральной (длительной) β -адрено-

блокады пропранололом или пиндололом оценивали у 46 пациентов мужского пола с пограничной (I группа; 23 пациента) или устойчивой (II группа; 23 пациента) эссенциальной АГ. АД, активность ренина и концентрацию альдостерона в плазме крови определяли в течение ночи каждые 30 минут до и после введения препаратов. У пациентов I группы наблюдалась выраженная вариабельность активности ренина с относительно низкими значениями до полуночи и значительным повышением рано утром. Напротив, у пациентов II группы наблюдались низкие значения активности ренина в плазме крови и лишь минимальные колебания ренина. В I группе пациентов после β -блокады дневные и ночные профили ренина были аналогичны тем, которые наблюдались во II группе до лечения. У пациентов I группы однократная, а также длительная блокада β -адренорецепторов устраняла дневно-ночной ритм активности ренина плазмы, но не изменяла концентрации альдостерона в плазме крови [27].

Некоторые β -адреноблокаторы (например, практолол) вообще вызывают антигипертензивный эффект, не влияя на активность ренина плазмы.

В ряде исследований анализ корреляции между изменением системной гемодинамики и активностью ренина крови после применения β -адреноблокаторов не выявил существенной взаимосвязи [3]. Более того, имеются данные, свидетельствующие, что способность β -адреноблокаторов влиять на выделение ренина вызывает большой вопрос. В исследованиях, в которых этот механизм анализировался, было изучено влияние DL-, D-, L-пропранолола и пиндолола на этот процесс. Препараты вводились крысам внутрибрюшинно или *in vitro* в срезы почек. В экспериментах *in vivo* DL-, D- и L-пропранолол значительно ингибировали активность ренина плазмы и содержание ренина в почках у нормальных крыс. Кроме того, в исследовании *in vitro* базальные уровни ренина в почках были значительно ингибированы пропранололом. Пиндолол также подавлял высвобождение ренина, но его эффекты были значительно меньше, чем у других препаратов. Так как D-пропранолол практически не блокирует β -адренорецепторы, а пиндолол, эффективно блокируя β -адренорецепторы, не обладает мембраностабилизирующим эффектом, сделано заключение о том, что ингибирующее влияние β -адреноблокаторов на высвобождение ренина зависит от мембраностабилизирующего действия препаратов, а не их β -блокирующего эффекта [28]. Таким образом, представление о роли подавления выделения ренина в антигипертензивном эффекте β -адреноблокаторов не находит фактического подкрепления.

Центральные эффекты β -адреноблокаторов

β -адреноблокаторы различаются по способности растворяться в жирах или водной среде. Ряд β -адреноблокаторов — липоидотропные препараты. Пропранолол является высоколипофильным соединением, пиндолол и метопролол — умеренно липофильные. Липоидотропность соединений позволяет им проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать центральное действие. Именно с этой способностью связывают ряд побочных эффектов (слабость, сонливость, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации) β -адреноблокаторов. Однако литературные данные не подтверждают предположения о влиянии β -адреноблокаторов на центральные механизмы регуляции кровообращения. Во-первых, различия в эффектах гидрофильных (не проникающих через гематоэнцефалический барьер) и липофильных препаратов на вегетативную регуляцию variability сердечного ритма не выявлено [29]. Во-вторых, регистрация электрической активности симпатических волокон в составе мышечных нервов не показала центрального симпатингибирующего эффекта β -адреноблокаторов [30–32].

Периферические эффекты β -адреноблокаторов

Уменьшение периферического сопротивления кровотоку обусловлено расширением сосудов большого круга кровообращения. Расширение артериальных сосудов под влиянием блокаторов β -адренорецепторов вызвано, таким образом, снижением миогенного сосудистого тонуса и связано с деятельностью эндотелия. Эндотелий поддерживает гомеостаз сосудов за счет функционирования активных вазодилататоров. Хотя простагландин и оксид азота признаны основными факторами вазодилатации, в последние годы накопилось много доказательств роли другого вазодилатора, известного как эндотелиевый гиперполяризующий фактор. Эндотелийзависимая гиперполяризация способствует расслаблению гладкой мускулатуры, и ее роль в вазорелаксации возрастает, когда биодоступность NO снижается при определенных сосудистых патологиях.

Механизм эндотелиевого гиперполяризующего фактора обусловлен распространением гиперполяризующего тока от эндотелия к гладкой мускулатуре резистивных сосудов. В сосудистой стенке присутствуют три подтипа Ca^{2+} активируемых K канала ($\text{K}(\text{Ca})$) — большой, промежуточной и малой проводимости ($\text{BK}(\text{Ca})$, $\text{IK}(\text{Ca})$ и $\text{SK}(\text{Ca})$). Каналы $\text{BK}(\text{Ca})$ экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов, в то время как $\text{IK}(\text{Ca})$ и $\text{SK}(\text{Ca})$ преимущественно локализируются в эндотелиаль-

ных клетках. Активация этих каналов гиперполяризует эндотелиальные клетки, и выход K^+ через них может действовать как диффузный гиперполяризующий фактор. Гиперполяризация гладкомышечных клеток вызывается либо электрической связью через миоэндотелиальные щелевые соединения, либо ионами калия, которые, накапливаясь в межклеточном пространстве, активируют внутренний выпрямляющий калиевый канал $\text{Kir}2.1$ и/или Na^+/K^+ -АТФазу. Диффузная гиперполяризация вдоль эндотелия артерий и артериол вызывает их последующую вазодилатацию [33–36].

Существует еще один механизм, обуславливающий возможный механизм вазодилатации. В сравнительно недавно проведенных исследованиях было показано, что интерстициальные клетки Кахаля, обеспечивающие генерацию и распространение электрических медленных сигналов к гладким мышцам и деполяризацию этих мышц, локализованы не только в стенках гастродуоденальной системы, но и в кровеносных сосудах. Эти клетки обеспечивают высвобождение Ca^{2+} из эндосаркоплазматического ретикулума и выступают как стимуляторы сокращения гладкомышечных клеток [37]. Соответственно, нарушение функционирования клеток Кахаля может препятствовать деполяризации гладких мышц сосудов.

Показано, что активаторы β -адренорецепторов тормозят эндотелийзависимую гиперполяризацию гладких мышц резистивных артерий [38]. Соответственно, блокаторы β -адренорецепторов оказывают противоположный эффект. В настоящее время синтезировано соединение ICI-118,551 , которое является специфическим избирательным блокатором β_2 -адренергических рецепторов [39]. Доказано, что ICI 118,551 , помимо стимуляции NO-пути в легочной артериальной сосудистой системе, потенцирует эндотелийзависимую вазорелаксацию, облегчая активность калиевых каналов в эндотелии главной брыжечной артерии крыс.

В экспериментальных условиях регистрировался мембранный потенциал гладких мышц мелких артерий брыжейки крыс и эндотелия сосудов при перфузии артерий агонистами β -адренорецепторов. Перфузия приводила к угнетению эндотелийзависимой вазодилатации сосудов. Это ингибирующее действие агонистов β -адренорецепторов имитировалось прямой активацией аденилатциклазы и блокировалось неселективным (пропранолол) и селективным (атенолол) β -адреноблокаторами. Эндотелийзависимая гиперполяризация мембраны, вызываемая ацетилхолином, также угнеталась стимуляцией β -адренорецепторов как в интактных артериях, так и в изолированных эндотели-

альных клетках. Блокирование К-каналов мембраны клеток предотвращало подавление агонистами β -адренорецепторов гиперполяризации мембраны клеток и вазодилатации. На основании проведенных исследований авторы приходят к заключению, что в эндотелиальных клетках резистивных артерий большого круга кровообращения локализованы β_1 -адренорецепторы, и активация рецепторов I подтипа обеспечивает угнетение эндотелийзависимой гиперполяризации и вазодилатации артерий, обусловленной ацетилхолином. Это обусловлено торможением эндотелиальных калиевых каналов [40]. При этом изучение β -блокирующей активности бетаксолола (кардиоселективного β -адреноблокатора) в исследованиях *in vitro* на модели одиночных гладкомышечных клеток брыжеечной артерии и воротной вены морской свинки показало, что бетаксолол ингибирует и Ca^{2+} -каналы в гладкомышечных клетках [41]. Доказано, что сосудорасширяющий эффект бетаксолола, связанный с блокадой Ca^{2+} -каналов, проявляется не только *in vitro*, но и *in vivo* [42]. Высказывается предположение, что способность бетаксолола вызывать вазодилатацию артериальных сосудов обусловлена не β -блокирующей способностью препарата, а другими свойствами соединения. При изучении влияния β -адреноблокатора на Ca^{2+} -зависимые каналы мембраны гладких мышц сосудов было показано, что бетаксолол ингибировал токи Ca^{2+} -каналов в зависимости от дозы как в клетках брыжеечной артерии, так и в клетках воротной вены. Два изомера соединения — (+)-бетаксолол и (–)-бетаксолол (относительная β -антагонистическая эффективность 0,1 и 1 соответственно) — обладали сходной способностью ингибировать токи каналов Ca^{2+} в клетках воротной вены. Пропранолол не подавлял эти токи. Таким образом, ингибирующее действие бетаксолола на токи Ca^{2+} -каналов не зависело от β -адренорецептора. Авторы приходят к заключению, что бетаксолол оказывает прямое ингибирующее действие на зависимые от напряжения Ca^{2+} -каналы в гладкомышечных клетках сосудов [41]. Однако показано, что аналогичный эффект на токи Ca^{2+} в гладких мышцах сосудов оказывает не только бетаксолол, но и тимолол [43].

Способность блокаторов β -адренорецепторов расширять резистивные сосуды зависит, по-видимому, и от функционального состояния эндотелия. Для изучения вазодилатирующего эффекта β -адреноблокаторов в опытах *in vitro* изолировались аорта и брыжеечная артерия крыс. Пропранолол (10–100 мкмоль/л) вызывал релаксацию колец аорты и брыжеечной артерии с интактным эндотелием, причем степень релаксации зависела от дозы. Изомеры D- и L-пропранолола также вызывали

аналогичные реакции, сопоставимые с действием DL препарата. Метопролол (10–100 мкмоль/л) вызывал незначительное расслабление полосок аорты и артерии, тогда как атенолол (10–100 мкмоль/л) не влиял на диаметр сосудов. Ингибитор оксида азота N (G)-нитро-L-аргинин метиловый эфир и ингибитор гуанилатциклазы, а также удаление эндотелия значительно снижали релаксационные реакции. Кроме того, DL-пропранолол заметно повышал уровень цГМФ в интактных препаратах эндотелия. На основании проведенных исследований делается заключение, что пропранолол расслабляет гладкие мышцы артерий с помощью механизмов, включающих активацию NO-цГМФ-пути и блокаду притока кальция, независимо от блокады β -адренорецепторов [44].

Локализация β_1 -адренорецепторов в эндотелиоцитах артериальных сосудов объясняет способность β -блокаторов второго поколения (кардиоселективных β -адреноблокаторов) вызывать расширение резистивных сосудов и оказывать антигипертензивное действие. Понятна и целесообразность использования для снижения АД препаратов третьего поколения, так как α -адреноблокирующая способность карведилола и модуляция выделения оксида азота небивололом потенцируют вазодилатирующий эффект блокаторов β -адренорецепторов.

Заключение

Анализ литературных данных, посвященных анализу механизма антигипертензивного действия блокаторов β -адренергических рецепторов, показывает, что снижение повышенного АД под влиянием этих препаратов обусловлено разными причинами. Среди этих причин необходимо выделить кардиотропный эффект препаратов и, прежде всего, урежение частоты сердечных сокращений даже при неизменном ударном объеме кровообращения, и дилатацию сосудов, обусловленную угнетением эндотелийзависимой гиперполяризации вследствие торможения эндотелиальных калиевых каналов, нарушения NO-цГМФ-пути и блокады токов Ca^{2+} -каналов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 1948;153(3):586–600. doi:10.1152/ajplegacy
2. Prichard BN, Gillam PM. Use of propranolol (inalderal) in treatment of hypertension. *Br Med J.* 1964;2(5411):725–727. doi:10.1136/bmj.2.5411.725
3. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Клиническая нейрофармакология гипотензивных средств. М.: Медицина, 1978. 271 с. [Valdman AV, Almazov VA, Tsyrlin VA. Clinical

- neuropharmacology of hypotensive agents. M.: Medicine, 1978. 271 p. In Russian].
4. Перепеч Н. Б., Шурыгина В. Д. Место β -адреноблокаторов в фармакотерапии артериальной гипертензии. Обзор литературы. Вестник СПбГУ. 2014;11(1):76–86. [Perepetch NB, Shurygina VD. The place of β -blockers in the pharmacotherapy of arterial hypertension. Literature review. Vestnik SPbGU. 2014;11(1):76–86. In Russian].
5. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008. 312 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. Autonomic nervous system and arterial hypertension. St Petersburg: Medical Publishing house, 2008. 312 p. In Russian].
6. Алмазов В. А., Цырлин В. А., Шляхто Е. В., Маслова Н. П. Антигипертензивные препараты. СПб.: Издательство СПбГМУ, 1997. 232 с. [Almazov VA, Tsyrlin VA, Shlyakhto EV, Maslova NP. Antihypertensive drugs. St Petersburg: SPbGMU publishing house, 1997. 232 p. In Russian].
7. Franciosa JA, Freis ED. Normal cardiac output during β blockade with timolol in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther. 1975;18(2):158–164.
8. Colfer HT, Cottier C, Sanchez R, Julius S. Role of cardiac factors in the initial hypotensive action by β -adrenoreceptor blocking agents. Hypertension. 1984;6(2 Pt 1):145–151.
9. Sybertz EJ, Watkins RW. Preclinical pharmacologic properties of dilevalol, an antihypertensive agent possessing selective β -2 agonist-mediated vasodilation and β antagonism. Am J Cardiol. 1989;63(1):31–61. doi:10.1016/0002-9149(89)90120-3
10. Carter BL. Labetolol. Drug Intell. Clin Pharm. 1983;17(10):704–712.
11. Kanto JH. Current status of labetalol, the first α - and β -blocking agent. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1985;23(11):617–628.
12. Louis WL, McNei JJ, Drummer OH. Pharmacology of combined α - β -blockade. Drugs. 1984;28(Suppl 2):16–34. doi:10.2165/00003495-198400282-00003
13. Sybertz EJ, Baum T, Pula KK, Nelson S, Eynon E, Sabin S. Studies on the mechanism of the acute antihypertensive and vasodilator actions of several β adrenoreceptor. J Cardiovasc Pharmacol. 1982;4(5):749–758. doi:10.1097/00005344-198209000-00009
14. MacCarthy EP, Bloomfield SS. Labetolol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. Pharmacotherapy. 1983;3(4):193–219. doi:10.1002/j.1875-9114.1983.tb03252
15. Franciosa JA, Freis ED. Normal cardiac output during β blockade with timolol in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther. 1975;18(2):158–164. doi:10.1002/cpt.1975182158
16. Lund-Johansen P, Ohm OJ. Haemodynamic long-term effects of metoprolol at rest and during exercise in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol. 1977;4(2):147–151. doi:10.1111/j.1365-2125
17. Morgan T, Snowden R, Butcher L. Effect of carvedilol and metoprolol on blood pressure, blood flow, and vascular resistance. J Cardiovasc Pharmacol. 1987;11:124–129.
18. Trimarco B, Lembo G, DeLuca N, Ricciardelli B, Rosiello G, Volpe M et al. Long-term reduction of peripheral resistance with celiprolol and effects on left ventricular mass. J Int Med Res. 1988;16(1):62A–72A.
19. Prisant LM, Carr AA, Desnoyers M, Westcott RJ, Zinny MA, O'Donnell DM et al. Multicenter evaluation of the hemodynamic effects of bisoprolol in patients with mild to moderate hypertension. J Clin Pharmacol. 1990;30(12):1096–1111. doi:10.1002/j.1552-4604
20. Trimarco B, Lembo G, DeLuca N, Ricciardelli B, Rosiello G, Volpe M et al. Long-term reduction of peripheral resistance with celiprolol and effects on left ventricular mass. J Int Med Res. 1988;16(1):62A–72A.
21. Prisant LM, Carr AA, Desnoyers M, Westcott RJ, Zinny MA, O'Donnell DM et al. Multicenter evaluation of the hemodynamic effects of bisoprolol in patients with mild to moderate hypertension. J Clin Pharmacol. 1990;30(12):1096–1111. doi:10.1002/j.1552-4604
22. Педли Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. М.: Мир, 1983. 400 с. [Pedley T. The fluid mechanics of large blood vessels. M.: Mir, 1983. 400 p. In Russian].
23. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваск. тер. и профил. 2016;15(2). doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Mishin VA, Oleynikov VE et al. The agreed opinion of russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2). doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].
24. Xie H, Luo G, Zheng Y, Peng F, Xie L. A meta-analytical comparison of atenolol with angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate in hypertensive patients. Clin Exp Hypertens. 2017;39(5):421–426. doi:10.1080/10641963.2016.1267188
25. Niu W, Qi Y. A meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of β -blockers on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate. Int J Cardiol. 2016;218:109–117. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.017
26. Stokes GS, Graham RM, Weber MA. The role of renin in the antihypertensive action of β adrenoreceptor blocking agents. Drugs. 1976;11(1):150–156. doi:10.2165/00003495-197600111-00031
27. Stumpe KO, Kolloch R, Vetter H, Gramann W, Krück F, Ressel C et al. Acute and long-term studies of the mechanisms of action of β -blocking drugs in lowering blood pressure. Am J Med. 1976;60(6):853–865. doi:10.1016/0002-9343(76)90905-0
28. Saruta T, Eguchi T, Nakamura R, Misumi J, Kondo K, Oka M. Mechanism of renin inhibition by β adrenergic blocking agents. Effects of dl-, d-, l-propranolol and pindolol on renin release. Jap Heart J. 1980;21(1):103–109. doi:10.1536/ihj.21.103
29. Vaile JC, Fletcher J, Al-Ani M, Ross HF, Littler WA, Coote JH et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic β -blockers on human cardiac vagal control. Clin Sci (Lond). 1999;97(5):585–593.
30. Wallin BG, Sundlöf G, Strömberg E, Aberg H. Sympathetic outflow to muscles during treatment of hypertension with metoprolol. Hypertension. 1984;6(4):557–562. doi:10.1161/01.hyp.6.4.557
31. Tank J, Diedrich A, Schroeder C, Stoffels M, Franke G, Sharma AM et al. Limited effect of systemic β -blockade on sympathetic outflow. J Hypertens. 2001;38(6):1377–1381. doi:10.1161/hy1201.096120
32. Burns J, David AS, Mary G, Mackintosh A, Stephen F, Ball G et al. Arterial pressure lowering effect of chronic atenolol therapy in hypertension and vasoconstrictor sympathetic drive. Hypertension. 2004;44(4):454–458. doi:10.1161/01.HYP.0000141411.94596
33. Coleman HA, Tare M, Parkington HC. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004;31(9):641–649. doi:10.1111/j.1440-1681
34. Dora KA, Gallagher NT, McNeish A, Garland CJ. Modulation of endothelial cell $\text{KCa}_{3.1}$ channels during endothelium-derived hyperpolarizing factor signaling in mesenteric resistance arteries. Circ Res. 2008;102(10):1247–1255. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.172379

35. Félétou M. Calcium-activated potassium channels and endothelial dysfunction: therapeutic options? *Br J Pharmacol.* 2009;156(4):545–562. doi:10.1111/j.1476-5381

36. Garland CJ, Dora KA. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. *Acta Physiol. (Oxf).* 2017;219(1):152–161. doi:10.1111/apha.12649

37. Harhun MI, Pucovsky V, Povstyan OV, Gordienko DV, Bolton TB. Interstitial cells in the vasculature. *J Cell Mol Med.* 2005;9(2):232–243. doi:10.1111/j.1582-4934

38. Yarova PL, Smirnov SV, Dora KA, Garland CJ. β_1 -Adrenoceptor associated dilatation in resistance arteries. *Br J Pharmacol.* 2013;169(4):875–886. doi:10.1111/bph.12160

39. Cuesta AM, Albiñana V, Gallardo-Vara E, Recio-Poveda L, de Rojas PI, de Las Heras KVG et al. The β_2 -adrenergic receptor antagonist ICI-118,551 blocks the constitutively activated HIF signalling in hemangioblastomas from von Hippel-Lindau disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):10062. doi:10.1038/s41598-019-46448-6

40. Yarova PL, Smirnov SV, Dora KA, Garland CJ. β_1 -Adrenoceptor stimulation suppresses endothelial IK(Ca)-channel hyperpolarization and associated dilatation in resistance arteries. *Br J Pharmacol.* 2013;169(4):875–886. doi:10.1111/bph.12160

41. Setoguchi M, Ohya Y, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of betaxolol, a β_1 -selective adrenoceptor antagonist, on voltage-dependent calcium channels in guinea-pig artery and vein. *Br J Pharmacol.* 1995;115(1):198–202. doi:10.1111/j.1476-5381

42. Yu DY, Su EN, Cringle SJ, Alder VA, Yu PK, DeSantis L. Systemic and ocular vascular roles of the antiglaucoma agents β -adrenergic antagonists and Ca^{2+} entry blockers. *Surv Ophthalmol.* 1999;43(1): S214–S222. doi:10.1016/s0039-6257(99)00042-9

43. Dong Y, Ishikawa H, Wu Y, Shimizu K, Goseki T, Yoshitomi T. Effect and mechanism of betaxolol and timolol on vascular relaxation in isolated rabbit ciliary artery. *Jap J Ophthalmol.* 2006;50(6):504–508. doi:10.1007/s10384-006-0377-2

44. Priviero FB, Teixeira CE, Toque HA, Claudino MA, Webb RC, De Nucci G et al. Vasorelaxing effects of propranolol in rat aorta and mesenteric artery: a role for nitric oxide and calcium entry blockade. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(5–6):448–455. doi:10.1111/j.1440-1681

Информация об авторах

Кулешова Эльвира Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kuleshova@yandex.ru;

Кузьменко Наталия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: kuzmenko_nv@almazovcentre.ru;

Плисс Михаил Геннадиевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: tsyrlnva@mail.ru.

Author information

Elvira V. Kuleshova, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Institute of Cardiovascular Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kuleshova@yandex.ru;

Natalia V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher of Blood Circulation Biophysics Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: kuzmenko_nv@almazovcentre.ru;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Head, Biophysics of Blood Circulation Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Vitaliy A. Tsyrln, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: tsyrlnva@mail.ru.