

мерыны продолжать выполнять рекомендации.

2. В результате немедикаментозных методов лечения ожирения достоверно снизилась масса тела в среднем на 3 кг и уменьшилась выраженность абдоминального ожирения по показателям ОТ/ОБ и ОТ.

3. Снижение массы тела и абдоминального ожирения сопровождалось достоверным снижением в крови уровня глюкозы, ХС ЛПНП и повышением ХС ЛПВП.

4. Применение немедикаментозных мероприятий привело к достоверному снижению уровня систолического и диастолического АД в контрольной группе. 46% пациентов контрольной группы достигли целевого уровня АД.

5. Применение аккупро на фоне немедикаментозных мероприятий вызвало достоверно более выраженное снижение уровня АД по сравнению с контрольной группой.

6. На фоне терапии аккупро у 74% пациентов уровень АД снизился до целевого значения. У 37,6% применение суточной дозы аккупро 20 мг; у 29,6% – 40 мг и у 32,8% – 40 мг аккупро в комбинации с 25 мг гидрохлортиазида позволило достичь целевого уровня АД.

#### Литература

1. Seidell JC, Flegall KM. Accessing Obesity: Classification And Epidemiology. *Br Med Bull* 1997; 53: 238–52.
2. Mikhail N, Golub M, Tuck M. Obesity and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42 (1): 39–58.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
4. Stamler J. Epidemic obesity in the United States. *Arch Intern Med* 1998; 150: 1040–4.
5. Чазова ИЕ, Мычка ВБ, Стукалова ОВ, Сивацян ВЕ. Роль ингибиторов АПФ в лечении сахарного диабета типа 2: фокус на аккупро. *Артериальная гипертензия* 2002; 8 (6): 209–11.

## Влияние терапии на активность $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых $\text{K}^{+}$ -каналов эритроцитов у больных первичной легочной гипертензией

И.Е.Кирюшина, Г.В.Афанасьева, З.Б.Хасанова, А.Ю.Постнов, И.Е.Чазова  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

**Резюме.** Оценивали влияние терапии на активность  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^{+}$ -каналов в эритроцитах у 19 пациентов с первичной легочной гипертензией (ПЛГ). Все пациенты получали либо монотерапию антагонистами кальция, либо комбинированную терапию антагонистами кальция и  $\beta$ -блокаторами. Активность каналов определяли pH-метрически в присутствии кальциевого ионофора ( $\text{A23187}$ ). Показано, что применение комплексной терапии антагонистами кальция и  $\beta$ -блокаторами при ПЛГ тормозит процессы вазоконстрикции, улучшает процессы вазорелаксации, что играет положительную роль при лечении этого заболевания.

**Ключевые слова:** первичная легочная гипертензия, кальцийзависимые калиевые каналы, эритроциты, антагонисты кальция,  $\beta$ -блокаторы.

### Impact of therapy on the activity of erythrocytic $\text{Ca}^{2+}$ -dependent $\text{K}^{+}$ -channels in patients with primary pulmonary hypertension

I.Ye.Kiryushina, G.V. Afanasyeva, Z.B. Khasanova, A.Yu. Postnov, I.Ye. Chazova

**Summary.** The impact of therapy on the activity of erythrocytic  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent  $\text{K}^{+}$ -channels was evaluated in 19 patients with primary pulmonary hypertension (PPH). All the patients received either monotherapy with calcium antagonists or a combined therapy with calcium antagonists and  $\beta$ -blockers. The activity of the channels was determined by pH-metry using a calcium ionophore ( $\text{A23187}$ ). The combined therapy with calcium antagonists and  $\beta$ -blockers for PPH was shown to inhibit vasoconstriction and to improve vasorelaxation, which plays a positive role in the treatment of this disease.

**Key words:** primary pulmonary hypertension, calcium-dependent  $\text{K}^{+}$ -channels, erythrocytes, calcium antagonists,  $\beta$ -blockers.

#### Введение

Первичная легочная гипертензия (ПЛГ), или легочная гипертензия неизвестной этиологии, – тяжелое, фатальное заболевание, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии выше 25 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, нормальным давлением заклинивания легочной артерии и отсутствием другой патологии, приводящей к развитию легочной гипертензии. Основными патологическими проявлениями болезни являются: сужение просвета мелких легочных сосудов за счет легочной вазоконстрикции, утолщения внутренней и средней сосудистых оболочек и гиперкоагуляция. В результате происходит значительное увеличение периферического сосудистого сопротивления, что приводит к повышению давления в легочной артерии, возникновению и прогрессированию правожелудочковой недостаточности, которая является терминальной стадией заболевания [1, 2].

Важной проблемой при ПЛГ является подбор адекватной дозы препаратов, позволяющих уменьшить общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), поскольку большинство лекарственных средств, снижающих давление в легочной артерии, уменьшают сосудистое сопротивление не только в малом, но и в большом круге кровообращения, вызывая системную гипотонию [3].

Основные группы препаратов, применяемых при лечении ПЛГ, – это антагонисты кальция, аналоги простагланда, антикоагулянты и антагонисты эндотелино-

вых рецепторов. В последнее время в комплексе с антагонистами кальция стали применять также  $\beta$ -блокаторы. Все перечисленные группы препаратов, за исключением антикоагулянтов, снижают давление в легочной артерии, тем или иным путем подавляя вазоконстрикцию. Однако в последнее время все больше внимания уделяется изучению путей воздействия на вазодилатацию, что рассматривается как один из возможных способов лечения гипертензий различной этиологии [4, 5]. Более того, по последним данным, нарушение процессов вазодилатации за счет уменьшения экспрессии потенциалзависимых калиевых каналов является одной из существенных причин развития ПЛГ [6, 7].

Известно, что при реполяризации клеточной мембраны и вазодилатации ведущую роль играют не только потенциалзависимые, но и кальцийзависимые калиевые каналы [8–10]. Поэтому целью нашей работы было изучение действия некоторых видов антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов на  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые  $\text{K}^{+}$ -каналы в эритроцитах. Мы предполагали, что измерение активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^{+}$ -каналов в эритроцитах больных, принимавших перечисленные виды препаратов, позволит нам косвенно оценить их воздействие на каналы в гладкомышечных клетках легочной артерии, а также судить об их побочном действии.

#### Материалы и методы

Обследованы 19 пациентов (7 мужчин и 12 женщин) с ПЛГ в возрасте 14–60 лет (средний возраст  $33,5 \pm 14,7$  го-



да). Обследование проводилось в Институте клинической кардиологии им А.Л.Мясникова. Диагноз устанавливали на основании комплексного клинико-инструментального исследования, включающего общеклиническое обследование, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ФКГ, ЭхоКГ-исследование, электронно-лучевую томографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию сердца, катетеризацию правых отделов сердца.

В группу вошли 2 пациента I функционального класса (ФК), 11 пациентов II ФК, 7 пациентов III ФК и 3 пациента IV ФК (по NYHA) со средним уровнем СДЛА  $106,5 \pm 39,0$  мм рт. ст. и средней продолжительностью заболевания  $142 \pm 117$  мес.

У всех пациентов оценивали активность  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов эритроцитов. Количество измерений у одного пациента проводили от 2 до 4 раз при изменении терапии и уровня СДЛА в период с 1999 по 2001 г. Забор крови проводили из кубитальной вены. В качестве антикоагулянта использовали гепарин в концентрации 10 ед/мл. Эритроциты выделяли по методу, описанному в работе Н.И.Покудина и соавт. [11]. Кровь центрифугировали при 2000 g в течение 10 мин при 4°C, отбрасывали плазму и белые клетки, а эритроциты суспендировали в буфере, содержащем 75 mM NaCl, 75 mM KCl, 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 5 mM D-глюкозы, 5 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,4. Полученную суспензию снова центрифугировали при 2000 g в течение 10 мин при 4°C, а затем дважды отмывали в растворе, содержащем 150 mM NaCl, 1 mM KCl, 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 10 mM D-глюкозы. Осадок упакованных эритроцитов хранили при 4°C и использовали для измерения мембранного потенциала. Кинетику изменения мембранного потенциала регистрировали рН-метрически, по методу, описанному в работе М.Б.Баскакова и соавт., в которой показано, что после добавления протонофора распределение протонов в эритроцитах отражает изменение мембранного потенциала [12]. В качестве среды измерения использовали раствор, в котором проводили последнюю отмывку. После установления постоянного значения рН, в среду, содержащую буфер и эритроциты, добавляли 20 мкМ протонофора карбонил цианид m-хлорфенилгидразона и 25 мкМ  $\text{CaCl}_2$ . Гиперполяризацию плазматической мембраны эритроцитов инициировали добавлением 0,5 мкМ кальциевого ионофора A23187. По величине гиперполяризации плазматической мембраны эритроцитов судили об активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов в этих клетках. Расчет проводили по формуле:  $\text{Em} = \text{RT}/\text{F}(\text{pH}_2 - \text{pH}_1)$ , где  $\text{pH}_1$  – значение рН до добавления кальциевого ионофора,  $\text{pH}_2$  – значение рН в точке максимальной гиперполяризации плазматической мембраны эритроцитов.

Математическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Excell 5.0 и Statistica, для каждого параметра определяли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). Результат выражали как  $M \pm m$ . Достоверность различия между средними определяли по непарному t-критерию Стьюдента.

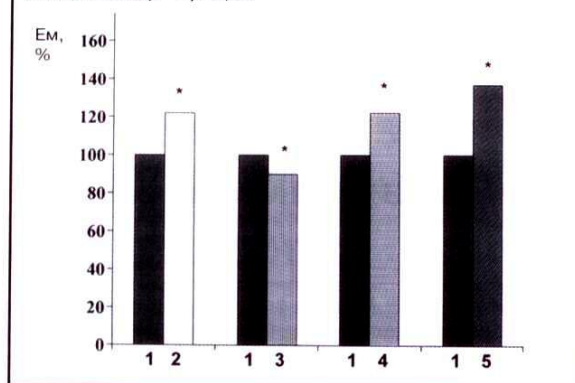
## Результаты

Поскольку в литературе появились данные о патологии потенциалзависимых калиевых каналов при ПЛГ [6, 7], мы сравнили активность  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов эритроцитов в норме и при ПЛГ. Предполагалось, что если при ПЛГ существует генетическая патология  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов, влияющая на вазодилатацию, то она должна проявляться не только в гладкомышечных, но и в других типах клеток, как это происходит, например, при эссенциальной гипертензии у человека. При сравнении пациентов, находящихся без терапии вообще, с группой здоровых добровольцев достоверной разницы в активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов получено не было. Величина гиперполяризации плазматической мембраны составила в норме  $19,8 \pm 5,3$  мВ ( $n=7$ ), а при ПЛГ  $20,8 \pm 5,3$  мВ ( $n=6$ ).

Все пациенты получали терапию либо антагонистами кальция (исрадипином, амлодипином, дилтиаземом, нифедипином пролонгированного действия, верапамилом), либо

**Рис. 1. Влияние терапии на величину гиперполяризации плазматической мембраны эритроцитов в ответ на кальциевый ионофор A23187.**

1 – измерения при поступлении (13 человек с I–II ФК, 7 человек с III–IV ФК),  
2 – измерения после присоединения к терапии антагонистами кальция терапии  $\beta$ -блокаторами (5 человек со II ФК, 4 человека с III ФК),  
3 – измерения после увеличения дозы антагонистов кальция (4 человека с II ФК, 5 человек с III–IV ФК),  
4 – измерения после длительного приема фиксированной дозы антагонистов кальция (3 человека с I–II ФК, 2 человека с III–IV ФК),  
5 – измерения после длительного приема фиксированной дозы антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов (3 человека с I–II ФК, 2 человека с III ФК). \* –  $p < 0,05$ .



комбинацией антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов (карведилолом, атенололом). В зависимости от терапии все измерения активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов были разбиты на группы. У пациентов, находящихся на монотерапии антагонистами кальция, измерения проводили при поступлении, после увеличения дозы антагонистов кальция, после длительного приема фиксированной дозы антагонистов кальция не менее 1 мес. У пациентов, находящихся на комбинированной терапии антагонистами кальция и  $\beta$ -блокаторами, измерения проводили при поступлении, после присоединения к терапии антагонистами кальция терапии  $\beta$ -блокаторами, после длительного приема фиксированной дозы антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов не менее 1 мес.

Результаты измерения активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов, проведенные во всех группах, представлены на рис. 1. Чтобы исключить влияние индивидуальных особенностей пациентов, величину активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов рассчитывали в процентах от первоначального измерения при поступлении, принятом за 100%. Из рис. 1 видно, что при увеличении дозы антагонистов кальция произошло уменьшение активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов эритроцитов до  $90 \pm 12\%$ , очевидно из-за того, что эти препараты блокируют вход кальция не только в гладкомышечные, но и в другие типы клеток.

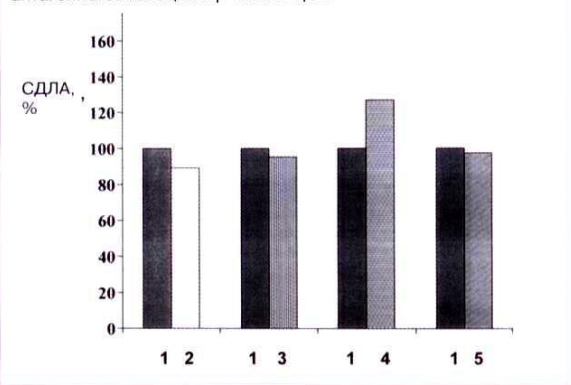
Методика позволяет полностью исключить рецепторное влияние на величину гиперполяризации мембраны эритроцитов. Известно, что кальциевый ионофор A23187 вызывает вход кальция в клетку нереперторным путем. Поэтому изначально предполагалось, что блокада  $\beta$ -адренорецепторов не должна отражаться на активности  $\text{K}^+$ -каналов эритроцитов. Однако при добавлении к терапии антагонистами кальция  $\beta$ -блокаторов произошло увеличение активности каналов до  $122 \pm 14\%$  от первоначального уровня (см. рис. 1).

Из рис. 1 также видно, что длительный прием фиксированной дозы антагонистов кальция не менее 1 мес или длительный прием фиксированной дозы антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов не менее 1 мес приводит к увеличению активности каналов до  $122 \pm 14$  и  $137 \pm 25\%$  соответственно. Причем у пациентов, длительно принимающих антагонисты кальция и  $\beta$ -блокаторы, уровень активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов был достоверно выше, чем у пациентов, длительно принимающих только антагонисты кальция ( $p=0,05$ ).



**Рис. 2. Влияние терапии на СДЛА, в процентах от уровня при поступлении.**

1 – измерения при поступлении,  
2 – измерения после присоединения к терапии антагонистами кальция терапии  $\beta$ -блокаторами,  
3 – измерения после увеличения дозы антагонистов кальция,  
4 – измерения после длительного приема фиксированной дозы антагонистов кальция,  
5 – измерения после длительного приема фиксированной дозы антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов.



В тех же группах подсчитывали уровень СДЛА (рис. 2). Из рис. 2 видно, что введение  $\beta$ -блокаторов и увеличение дозы антагонистов кальция сопровождалось снижением уровня СДЛА ( $89 \pm 19\%$ ,  $p=0,1$ , и  $96 \pm 9\%$ ,  $p=0,6$ , от первоначального уровня соответственно). В группе пациентов, длительно принимающих фиксированные дозы антагонистов кальция, отмечена тенденция к увеличению уровня СДЛА ( $127 \pm 35\%$ ,  $p=0,09$ , от первоначального уровня), а в группе пациентов, длительно принимающих антагонисты кальция и  $\beta$ -блокаторы в фиксированной дозе, уровень СДЛА практически не изменялся ( $97 \pm 9\%$ ,  $p=0,6$ ). Изменение уровня СДЛА было недостоверным, возможно, из-за малочисленности группы обследованных больных.

Также наблюдали ухудшение ФК у 3 пациентов, находящихся на терапии антагонистами кальция со II ФК на III ФК и со II ФК на IV ФК. Улучшение ФК наблюдали у 1 пациента при присоединении к терапии антагонистами кальция  $\beta$ -блокаторов (карведилола) с III ФК на II ФК.

### Обсуждение

Согласно полученным данным терапия антагонистами кальция и  $\beta$ -блокаторами оказывает существенное влияние на активность  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов эритроцитов. Можно предполагать, что аналогичные эффекты наблюдаются и в гладкомышечных клетках сосудов. Используемая в работе методика позволяет полностью исключить влияние каких-либо рецепторов на величину гиперполяризации мембраны, поскольку кальциевый ионофор A23187 вызывает вход кальция в клетку нерепепторным путем. Поэтому можно утверждать, что наблюдаемые эффекты не являются специфичными для какого-то определенного типа клеток.

Калиевые каналы принимают активное участие в регуляции сосудистого тонуса. Открытие калиевых каналов в клеточной мембране гладкомышечных клеток артерий увеличивает калиевые токи внутрь клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны. Происходит закрытие потенциалзависимых кальциевых каналов, уменьшается кальциевый ток внутрь клетки, что приводит к вазодилатации. Считается, что именно  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые  $\text{K}^+$ -каналы вносят основной вклад в процессы вазодилатации, так как активация их происходит уже при небольшом значении мембранного потенциала. Дефект функции калиевых каналов в гладкомышечных клетках артерий может приводить к вазоконстрикции и вазоспазму [13].

Антагонисты кальция являются одной из главных групп препаратов в лечении легочной гипертензии. Основной механизм их действия связан с расслаблением гладких мышц сосудов вследствие уменьшения внутриклеточного движения ионов кальция во время сокраще-

ния, т.е. уменьшения вазоконстрикции, что приводит к достоверному снижению давления в легочной артерии и ОЛСС [3]. Перегрузка клеток кальцием не только запускает и поддерживает вазоспазм, но и стимулирует процессы клеточной пролиферации (через повышение внутриклеточной концентрации кальция), что приводит к ремоделированию легочных сосудов [6].

На основании полученных в нашей работе данных можно предполагать, что антагонисты кальция не улучшают процессы вазодилатации, у больных ПЛГ, так как активность  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов подавлена и основная нагрузка в процессах реполяризации ложится на другие типы калиевых каналов. В то же время при ПЛГ наблюдается угнетение активности и потенциалзависимых калиевых каналов [6]. Есть данные, что причина угнетения активности потенциалзависимых  $\text{K}^+$ -каналов гладкомышечных клеток при ПЛГ связана с уменьшением их численности вследствие нарушенной генной транскрипции и экспрессии генов [7]. Патология  $\text{Kv}1.5$ -каналов является предрасполагающим фактором для развития ПЛГ [14].

Нужно отметить, что при длительном приеме фиксированной дозы антагонистов кальция активность  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов возрастает (см. рис. 1). Очевидно, этот эффект связан с процессами адаптации пациентов к препарату, что в данном вопросе можно рассматривать как положительную тенденцию.

В последнее время в терапии ПЛГ стали применяться  $\beta$ -блокаторы, в частности неселективный  $\beta$ - $\alpha_1$ -адреноблокатор с антиоксидантными свойствами – карведилол (дилатренд) [15]. Карведилол обладает выраженным вазодилатирующим действием, уменьшая ОЛСС и увеличивая скорость выдоха. Механизм этого эффекта до сих пор до конца не ясен. Наряду с этим имеются данные, что назначение неселективного  $\beta$ -блокатора без дополнительных свойств пропранолола как в экспериментальных, так и в клинических работах приводило к снижению ОЛСС, соответственно СДЛА и повышению сердечного выброса.

В нашей работе показано, что присоединение к стандартной терапии таких  $\beta$ -блокаторов, как карведилол и атенолол, приводило к достоверному увеличению активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов эритроцитов и сопровождалось тенденцией к снижению СДЛА. На наш взгляд, этот эффект нельзя объяснить только адаптацией пациентов к антагонистам кальция, поскольку при приеме фиксированной дозы антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов активность каналов возрастает достоверно быстрее.

Мы исключили рецепторный путь передачи сигнала через  $\beta$ -адренорецепторы, измеряя активность каналов в ответ на  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофор. Таким образом, наши данные дают основание предполагать, что  $\beta$ -блокаторы не только тормозят вазоконстрикцию, но и улучшают вазорелаксацию гладкомышечных клеток легочной артерии у пациентов с ПЛГ. Механизм этого явления неясен, но, возможно, связан с прямым влиянием  $\beta$ -блокаторов на  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые  $\text{K}^+$ -каналы.

В настоящее время идет активный поиск синтетических открывателей калиевых каналов, улучшающих процессы реполяризации и вазорелаксации. Они представляют новый класс соединений, обладающих мощным вазодилатирующим действием. Эффективность этих препаратов была показана в терапии ряда кардиоваскулярных заболеваний, таких как гипертония, стенокардия, острый коронарный синдром [16].

Поиски путей воздействия на вазодилатацию идут также в области заместительной генной терапии [14]. В исследованиях, проведенных в эксперименте и у пациентов, страдающих легочной гипертензией, показано, что использование метаболических модуляторов и перенос генов позволили восстановить экспрессию и увеличить функцию  $\text{Kv}2.1$ -каналов при легочной гипертензии, что приводило к уменьшению гипертрофии правого желудочка и ремоделированию легочных сосудов [17].

Таким образом, в нашем исследовании показано, что применение комплексной терапии (антагонисты каль-



ция в сочетании с  $\beta$ -блокаторами) при ПЛГ не только тормозит процессы вазоконстрикции, но и улучшает процессы вазодилатации и играет положительную роль в лечении этого тяжелого заболевания.

#### Литература

1. Белевков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М., 1999.
2. Миронова И.А., Чазова И.Е., Белевков Ю.Н., Лазуткина В.К. Факторы, определяющие прогноз у больных с первичной легочной гипертензией. Практикующий врач. 1999; 15 (2): 13–4.
3. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению легочного сердца. Рус. мед. журн. 2000; 8 (2): 83–6.
4. Максимова Н.В., Чижевская С.Ю., Карпов Ю.А., Постнов Ю.В. Оценка активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов в эритроцитах при артериальной гипертензии: диагностические возможности метода. Кардиология 1999; 5: 45–9.
5. Афанасьева Г.В., Абдоган Н.В. Повышенная активность  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов в клетках крыс со спонтанной гипертензией. Кардиология 1999; 39 (7): 29–33.
6. Jason Xiao-Jian Yuan, MD, PhD; Ann M. Aldinger, BS; Magdalena Jubbazova, PhD et al. Dysfunctional voltage-gated  $\text{K}^+$ -channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 1998; 98: 1400–6.
7. Xiao-Jian Yuan, Jian Wang, Magdalena Jubbazova et al. Attenuated  $\text{K}^+$  channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 351 (7): 726–7.
8. Nelson, Mark T, John M. Quayle. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. Am J Physiological 1995; 268 (37): 799–822.
9. Brayden JE. Potassium channels in vascular smooth muscle. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23 (12): 1069–76.
10. Julie Tseng-Crank, Nathalie Godinot, Teit E. Jobsen et al. Cloning, expression, and distribution of a  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$ -channel B-subunit from human brain. Neurobiology 1996; 93: 9200–5.
11. Покудыни Н.И., Орлов С.П., Котелевцев Ю.В., Постнов Ю.В. Транспорт одновалентных катионов и кальция в эритроцитах крыс со спонтанной гипертензией: исследование фракций, обогащенных молодыми и старыми клетками. Кардиология 1989; 29: 83–8.
12. Баскаков М.Б., Ситожевский А.В., Азнаев В.М. и др. Высокоэффективный хелатор кальция (каин-2) подавляет активацию кальцием  $\text{K}^+$ -каналов. Биол. мембраны 1989; 6: 167–86.
13. Nelson, Mark T, John M. Quayle. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. Am J Physiol 1995; 268 (Cell Physiol. 37): C799–809.
14. Michelakis ED, Weir EK. The pathobiology of pulmonary hypertension. Smooth muscle cell and ion channels. Clin Chest Med 2001, Sep; 22 (3): 419–32.
15. Пронова Н.Л., Красникова Т.Л., Мосенко В.П., Кошечов А.Г., Чазова И.Е. Кардиолог в лечении больных первичной легочной гипертензией: влияние на тяжесть сердечной недостаточности, степень легочной гипертензии, концентрацию катехоламинов в плазме крови и зависимость от  $\beta$ -адрено-рецепторного синтеза цАМФ в лимфоцитах. Тер. арх. 2002; 74 (8): 30–5.
16. Gionna AH, Purcell HJ, Fox KM. Potassium channel openers in myocardial ischemia: therapeutic potential of nicorandil. Drugs 2001; 61 (12): 1705–10.
17. Michelakis ED, Dyck JR, McMurtry MS et al. Gene transfer and metabolic modulators as new therapies for pulmonary hypertension. Increasing expression and activity of potassium channels in rat and human models. Adv Exp Med Biol 2001; 502: 401–18. Abstract.

## Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни

О.М.Моисеева<sup>1</sup>, Л.А.Александрова<sup>1</sup>, И.В.Емельянов<sup>2</sup>, Е.А.Лясникова<sup>2</sup>, Н.К.Меркулова<sup>2</sup>, Т.Г.Иванова<sup>2</sup>, А.А.Жлоба<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,  
<sup>2</sup>НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Изучено влияние оксида азота и его метаболитов на сосудистый тонус при изометрических нагрузках и пробе с реактивной гиперемией у больных гипертонической болезнью (ГБ). Подъем артериального давления в условиях статической нагрузки сопровождается развитием вазоспастических реакций, повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, ослаблением парасимпатических влияний, снижением активности супероксиддисмутазы и концентрации нитритов/нитратов в плазме крови, активацией перекисного окисления липидов и увеличением содержания S-нитрозотиолов. Для пробы с реактивной гиперемией характерно увеличение продукции оксида азота и развитие вазодилаторных реакций. Общим для этих стресс-тестов является активация перекисного окисления липидов. Однако в условиях снижения СОД-подобной активности у больных ГБ образование пероксинитритов и S-нитрозотиолов усугубляет дефицит оксида азота и потенцирует развитие вазоконстрикторных реакций.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, функция эндотелия, изометрическая нагрузка.

### Role of nitric oxide and its metabolites in the regulation of vascular tone in hypertensive disease

O.M. Moiseyeva, L.A. Aleksandrova, I.V. Yemelyanov, Ye.A. Lysnikova, N.K. Merkulova, T.G. Ivanova, A.A. Zhlobo

**Summary.** The effects of nitric oxide and its metabolites on vascular tone were studied in patients with hypertensive disease (HD) during isometric exercise and reactive hyperemia tests. During the static loading tests, blood pressure increases were followed by the development of vasospastic reactions, by the higher activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system, by a reduction in parasympathetic effects, by a decrease in the activity of superoxide dismutase and in the concentrations of nitrites/nitrates in the plasma, by the activation of lipid peroxidation, and by an increase in the levels of S-nitrosothiols. The reactive hyperemia test showed a higher production of nitric oxide and developed vasodilator reactions. The activation of lipid peroxidation is common to these stress tests. However, the formation of peroxynitrites and S-nitrosothiols aggravates nitric oxide deficiency and potentiates the development of vasoconstrictive reactions in patients with HD under decreased SOD-like activity.

**Key words:** hypertensive disease, endothelial function, isometric exercise.

В патогенезе ГБ ведущее место занимает нарушение функционального состояния эндотелия. Под эндотелиальной дисфункцией понимают снижение синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличение продукции и/или повышение чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитие резистентности к эндотелийзависимым вазодилаторам [1]. Для оценки функционального состояния эндотелия в клинической практике широко используется проба с реактивной гиперемией, основанная на активации синтеза вазодилатирующих субстанций эндотелиоцитами в ответ на увеличение кровотока после кратковременной ишемии [2]. По данным О.В.Ивановой и соавт. [3], R.Weber и соавт. [4], величина ЭЗВД лучевой и плечевой артерий у больных ГБ не отличается от средних значений данного показателя в группе практически здоровых лиц. Однако в работах М.Вarenbrock и соавт. [5], Н.Monobe и соавт. [6] акцен-

тируется внимание на развитии парадоксальных вазоконстрикторных реакций при проведении пробы с реактивной гиперемией и снижении величины поток-связанной ЭЗВД при ГБ. Высокая вариабельность данного показателя, вероятно, связана с морфофункциональными особенностями изучаемых артерий, различием методических подходов в проведении пробы с реактивной гиперемией, а также с особенностями метаболизма оксида азота.

Работы, посвященные исследованию обмена оксида азота у больных ГБ в базальных условиях, достаточно многочисленны [7–9]. Однако роль его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса в условиях провокационных проб (пробы с реактивной гиперемией и изометрической нагрузкой) представляет несомненный интерес. Выбор теста с изометрической нагрузкой для сравнительного анализа не случаен. Это исследование является классическим методом, воспроизводящим вазоконст-