

Несмотря на имеющиеся ограничения, настоящее исследование представляет новые важные данные о назначении антигипертензивных препаратов пациентам с ИБС и "нормальным" уровнем АД. У пациентов с ИБС, получающих "стандартную терапию" с широким использованием статинов и аспирина, дополнительное назначение амлодипина на протяжении 24 мес привело к относительному снижению частоты нежелательных тяжелых исходов на 31% (абсолютное снижение 5,6%). Проведение ВУЗИ выявило взаимосвязь степени снижения уровня АД и замедления прогрессирования атеросклероза. Это дает основание полагать, что оптимальный уровень АД для пациентов с ИБС должен быть еще ниже существующих стандартов. В связи с этим необходимо дальнейшее проведение более масштабных исследований по гипотензивной терапии у пациентов с ИБС и "нормальным" уровнем АД.

Литература

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 116–22.
2. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a meta-analysis [published correction appears in *Lancet*. 2002; 359: 360]. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–64.
4. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
5. Fox KM; European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
6. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation,

- tion, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [published correction appears in *JAMA*. 2003; 290: 197]. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
8. Nissen SE, Tuzcu EM, Brown BG et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
 9. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292–300.
 10. Chambers JM, Cleveland WS, Kleiner B, Tukey PA. *Graphical Methods for Data Analysis*. Boston, Mass: Duxbury Press; 1983.
 11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
 12. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 592–9.
 13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
 14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
 15. MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL. Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships: an overview. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 274–82.
 16. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.
 17. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165: 191–9.
 18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe GH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.

JAMA, November 10, 2004; 292(18): 2217–2226

Перевод Ю. Сыч, О. Колокольниковой

Эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы в патогенезе солечувствительной артериальной гипертензии

О.В.Федорова, А.Я.Багров

Национальный институт здоровья, Балтимор, Мериленд, США

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Более 40 лет назад было высказано предположение о том, что эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы играют важную роль в патогенезе солечувствительных форм артериальной гипертензии. Показано, что дигиталисподобные факторы образуются с адаптивной целью вызвать натрийурез путем угнетения Na⁺/K⁺-АТФазы в почечных канальцах. Чрезмерная продукция этих веществ, однако, приводит к угнетению Na⁺/K⁺-АТФазы в гладкомышечных клетках сосудов, что усугубляет вазоконстрикцию. У млекопитающих описаны эндогенные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы, относящиеся к классам карденолидов (эндогенный оубаин) и буфадиенолидов (маринобуфагенин). При экспериментальной солечувствительной гипертензии эндогенный оубаин в ЦНС путем активации ренин-ангиотензиновой системы стимулирует адренкортикальную продукцию маринобуфагенина (МБГ), являющегося натрийуретиком и вазоконстриктором. Исследование роли эндогенных дигиталисподобных гормонов может открыть новые возможности фармакологической терапии артериальной гипертензии.

Endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors in the pathogenesis of salt-sensitive arterial hypertension

O.V. Fedorova, A.Ya. Bagrov

Summary. More than 40 years ago it was suggested that endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors played an important role in the pathogenesis of salt-sensitive arterial hypertension. Since there has been much evidence for that digitalis-like factors form with the adaptive aim of causing natriuresis through Na⁺/K⁺-ATPase inhibition in the renal tubules. However, the excessive production of these substances leads to the inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase in vascular smooth muscle cells, which in turn enhances vasoconstriction. The mammalian endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors that belong to the classes of cardenolides (endogenous ouabain) and bufadienolides (marinobufagenin) are described. In experimental salt-sensitive hypertension, endogenous ouabain that activates the renin-angiotensin system stimulates in the central nervous system the adrenal cortical production of marinobufagenin that is a natriuretic and a vasoconstrictor. The investigation of a role of endogenous digitalis-like hormones may open up fresh opportunities for pharmacological therapy arterial hypertension.

Концепция натрийуретического гормона

Нарушение способности почек выводить ионы натрия является одной из причин развития солечувствительной артериальной гипертензии [1]. Повышение артериального давления в ответ на увеличение потребления хлорида натрия может опосредоваться различными регуляторными системами, в частности за счет ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы в гладкомышечных клетках сосудов эндогенным ингибитором дигиталисподобной природы.

L.Dahl [2] высказал гипотезу о том, что солечувствительная гипертензия может быть обусловлена повышенной продукцией гуморального фактора, реагирующего на ретенцию натрия и жидкости и вызывающего вазоконстрикцию. Позже H.deWardener [3], основываясь на многочисленных экспериментальных данных, пришел к заключению, что этим гуморальным медиатором солечувствительной гипертонии является эндогенное вещество с натрийуретической активностью. Поскольку транспортный белок и фермент Na^+/K^+ -АТФазы наружной клеточной мембраны клетки являются одной из ключевых систем, отвечающих за транспорт натрия в почках, H.deWardener предположил, что гипотетический натрийуретический гормон является ингибитором Na^+/K^+ -АТФазы по своим свойствам, сходным с дигиталисом [3–5].

В соответствии с концепцией натрийуретического гормона действие эндогенных дигиталисподобных факторов (ЭДПФ) направлено на поддержание водно-солевого баланса. Адаптивный эффект ЭДПФ заключается в увеличении натрийуреза за счет угнетения реабсорбции натрия в почечных проксимальных канальцах. Чрезмерное повышение уровня ЭДПФ в плазме крови приводит к развитию мальадаптивного эффекта – угнетению Na^+/K^+ -АТФазы в гладкомышечных клетках кро-

веносных сосудов, что в свою очередь усиливает вазоконстрикцию за счет активации Na/Ca -обменника вследствие повышения уровня внутриклеточного натрия [6]. В пользу этой точки зрения свидетельствуют данные о том, что у больных и у экспериментальных животных с различными формами артериальной гипертензии концентрация ЭДПФ в плазме крови коррелирует с показателями артериального давления [7].

Эндогенный оубаин

Концепция натрийуретического гормона была основана на предположении о том, что основной функцией ЭДПФ является стимуляция натрийуреза путем ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы в почечных канальцах. Важными этапами в развитии этой теории явились открытие эндогенного оубаинподобного фактора (ЭО) [8] (рис. 1, А) и демонстрация роли этого фактора в развитии и поддержании некоторых экспериментальных форм гипертонии [9]. Однако оубаин имеет высокое сродство к α_2/α_3 -изоформам Na^+/K^+ -АТФазы, в то время как в клетках почечных канальцев млекопитающих этот фермент представлен α_1 -изоформой, которая относительно мало чувствительна к ингибирующему действию оубаина [10]. Кроме того, многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствовали о том, что продукция ЭО не стимулируется при состояниях, сопровождающихся увеличением объема циркулирующей жидкости [11, 12] и почечной ретенцией натрия [13]. Наоборот, уровень ЭО в плазме крови повышается при ограничении потребления хлористого натрия (sodium restriction) [13].

В то же время, несмотря на то что оубаин не стимулируется высокосольевой диетой и скорее всего не является натрийуретическим гормоном в прямом смысле этого термина, существуют указания на важность роли мозго-

SCHWARZ
P H A R M A



Сердце под защитой



SCHWARZ PHARMA AG
Россия, Москва, ул. Усачева 33/2, стр. 5
Тел. +7 095 9330282 • Факс +7 095 9330283
www.schwarzpharma.com
www.medi.ru

вого ЭО в патогенезе солечувствительной гипертензии. H.Takahashi и соавт. [14, 15] показали, что центральное введение небольших доз оубаина повышает артериальное давление и стимулирует натрийурез. Примечательно, что гипертензивный эффект центрального введения оубаина связан с активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в ЦНС [16]. E.Leenen и соавт. [17] показали, что у спонтанно гипертензивных крыс и солечувствительных крыс линии Dahl эндогенный мозговой ЭО повышался в ответ на острую и хроническую солеую нагрузку. Прогипертензивный эффект оубаина, введенного интрацеребровентрикулярно, так же как и увеличение концентрации эндогенного мозгового ЭО при солевой нагрузке, сопровождается активацией РАС в ЦНС и последующей стимуляцией симпатической нервной системы [18, 19]. При солевой нагрузке, параллельно с увеличением концентрации мозгового ЭО, значительно возрастала способность плазмы крови ингибировать почечную Na^+/K^+ -АТФазу [20], при этом оубаинподобная иммунореактивность плазмы не менялась [21]. На основании этих данных можно было заключить, что существуют еще не идентифицированные эндогенные ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы (ЭДПФ).

Эндогенные буфадиенолиды

Одними из претендентов на роль натрийуретического гормона являются буфадиенолиды. Кардиотонические стероиды буфадиенолидной природы отличаются от карденолидов, к которым относится оубаин, наличием дважды ненасыщенного 6-членного лактонного кольца (рис. 1, Б). На протяжении нескольких десятилетий было известно, что некоторые представители класса земноводных, в частности жабы *Bufo Marinus*, могут производить стероиды группы буфадиенолидов. Эндогенный уровень буфадиенолидов у жаб возрастает при миграции из засушливых мест обитания в районы с повышенной влажностью [22]. Принимая во внимание тот факт, что кожа земноводных является важнейшим органом, участвующим в регуляции водно-солевого баланса, было выдвинуто предположение о том, что натриевый насос и буфадиенолиды являются физиологическими регуляторами транспорта натрия через кожу [23]. Было показано, что уровень буфадиенолидов в мозге и коже жаб *Bufo Marinus* меняется в соответствии с изменением содержания натрия в окружающей среде [24]. Таким образом, у земноводных буфадиенолиды действительно представляют собой натрийэкскреторный гормон – эндогенный дигиталисподобный ингибитор Na^+/K^+ -АТФазы, отвечающий за выведение натрия.

Эти наблюдения привели многих исследователей в этой области к предположению о существовании эндогенных буфадиенолидов у млекопитающих. Первыми продемонстрировали присутствие буфалин-иммунореактивных веществ у человека K.Kieval и соавт. [25] и A.Goto и соавт. [26]. Впоследствии эти данные были подтверждены другими исследователями [27, 28]. D.Lichtstein и соавт. [29] показали присутствие производных буфалина в хрусталике глаза млекопитающих и выдвинули предположение о роли этих веществ в развитии катаракты. V.Sich и соавт. [30] показали, что плазма крови и

надпочечники млекопитающих содержат материал, взаимодействующий с антителами к растительному буфадиенолиду просцилларидину А. В 1996 г. P.Hilton и соавт. [31] масс-спектрометрически идентифицировали вещество буфадиенолидной природы в плаценте человека. Позднее исследователи этой группы обнаружили присутствие буфадиенолидов в плазме крови у пациентов с увеличенным объемом циркулирующей жидкости [32].

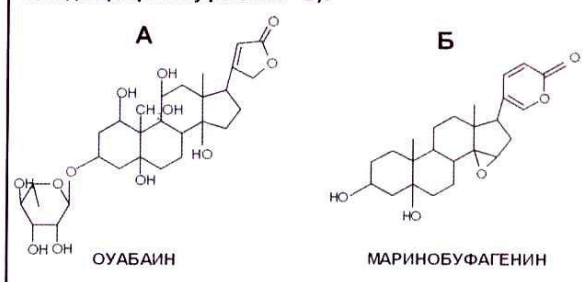
Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что один из циркулирующих ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы млекопитающих представлен маринобуфагенином (МБГ) – стероидом, первоначально обнаруженным у некоторых представителей класса земноводных. Данные о фармакологических свойствах яда жабы *Bufo Marinus*, в состав которого входит МБГ, позволили предположить, что именно этот стероид может претендовать на роль ЭДПФ [33, 34]. В серии исследований было показано, что один из компонентов яда жабы *Bufo Marinus* отвечает требованиям, предъявляемым к ЭДПФ млекопитающих: имея дигоксиноподобную иммунореактивность, это вещество вызывало вазоконстрикцию, ингибировало Na^+/K^+ -АТФазу (натриевый насос) в некоторых сосудах и вызывало положительный инотропный эффект [33]. Позже это дигоксиноподобное вещество было идентифицировано как ранее описанный у жаб буфадиенолид – МБГ [34] (см. рис. 1, Б).

Было показано [12, 35–37], что антитела к МБГ кросс-реагируют с ЭДПФ из плазмы крови и мочи человека и других млекопитающих. Увеличение объема циркулирующей жидкости, а также хроническое высокое потребление хлорида натрия вызывало повышение концентрации МБГ в плазме крови у нормотензивных крыс [37, 38].

Повышенный уровень МБГ-подобной иммунореактивности в плазме был выявлен у больных преэклампсией [39], а также при некоторых состояниях, сопровождающихся увеличением объема циркулирующей жидкости: эссенциальной гипертензии, первичном альдостеронизме и хронической почечной недостаточности [40]. Развитие застойной сердечной недостаточности у пациентов с диастолической артериальной гипертензией сопровождалось прогрессирующим повышением уровня МБГ в плазме крови. Уровень содержания МБГ у этих пациентов коррелировал со степенью тяжести сердечной недостаточности, с показателями систолической функции левого желудочка и с концентрацией предсердного натрийуретического гормона в плазме крови [41]. МБГ-иммунореактивное вещество, выделенное из человеческой мочи, по данным масс-спектрометрического анализа было идентично МБГ, полученному из яда жабы *Bufo Marinus* [42]. Недавно исследователями из группы H.Takahashi [43] было подтверждено присутствие МБГ в плазме крови человека.

Выделенный из яда жабы *Bufo Marinus* МБГ, взятый в концентрации, сопоставимой с уровнем этого гормона в плазме крови млекопитающих, вызывал сокращение изолированных легочных и мезентериальных артерий человека [37, 45]. Способность МБГ и оубаина ингибировать Na^+/K^+ -АТФазу сравнили на двух мембранных фракциях, полученных из грудного отдела аорты крысы [45]. Одна мембранная фракция состояла преимущественно из периваскулярных нервных окончаний и содержала в основном α_1 -изоформу Na^+/K^+ -АТФазы. IC_{50} для оубаина и МБГ в этой мембранной фракции составили 1 нмоль/л и 0,5 мкмоль/л соответственно. Другая мембранная фракция, саркоlemma, была представлена преимущественно α_2 -изоформой Na^+/K^+ -АТФазы. IC_{50} для оубаина и МБГ на этой мембранной фракции были 0,1 мкмоль/л и 10 нмоль/л соответственно [45]. Таким образом, МБГ действовал как селективный ингибитор α_1 -изоформы Na^+/K^+ -АТФазы, той самой изоформы, которой представлен натриевый насос почечных канальцев. В соответствии с этими наблюдениями находят данные экспериментов, показывающих, что МБГ в физиологических концентрациях (1–10 нмоль/л) активно

Рис. 1. Структура карденолидов (оубаин – А) и буфадиенолидов (маринобуфагенин – Б).



угнетает почечную оубаиннечувствительную Na^+/K^+ -АТФазу крысы [46].

Эндогенный дигиталис у крыс линии Dahl при солевых нагрузках

Указания на существование прогипертензивного натрийуретического гормона были получены в экспериментах, проведенных L.Dahl и соавт. [2] на крысах с наследственной предрасположенностью к солечувствительной артериальной гипертензии (линия Dahl-S). У крыс линии Dahl при повышенном потреблении хлорида натрия прогрессивно развивается гипертензия. По мере развития гипертензии у животных в 6 раз возрастает почечная экскреция МБГ [47]. Внутривенное введение антител к МБГ животным на фоне прогрессирующей гипертензии вызвало существенное снижение артериального давления [47]. В то же время введение антиоубаиновых антител подобного эффекта не вызывало [47]. Можно заключить, что повышенное артериальное давление при солечувствительной гипертонии поддерживается повышенной концентрацией МБГ в плазме крови. Из мочи гипертонических крыс линии Dahl был препаративно выделен МБГ-подобный иммунореактивный материал, который, по данным хроматографического анализа, был идентичен выделенному из яда жабы *Bufo Marinus* МБГ и действовал как активный ингибитор почечной Na^+/K^+ -АТФазы [48]. Таким образом, эндогенный МБГ отвечает двум главным требованиям к циркулирующему натрийуретическому гормону: это вещество участвует в повышении артериального давления и действует как селективный ингибитор почечной Na^+/K^+ -АТФазы.

В экспериментах на крысах линии Dahl была исследована динамика изменений центрального и периферического уровня ЭО и МБГ при хронической и острой солевой нагрузке [46, 47]. В обоих экспериментах после кратковременного повышения ЭО в гипофизе, надпочечниках и плазме крови происходит постепенное нарастание концентрации МБГ в плазме крови и его выведение почками [46, 47]. Подобная последовательность событий позволяет предположить существование причинно-следственной связи между быстрым и кратковременным увеличением концентрации ЭО и устойчивым повышением уровня МБГ, т.е. что мозговой ЭО стимулирует выработку МБГ. Эту гипотезу подтверждают данные экспериментов, в которых введение антиМБГ-антител до солевой нагрузки приводило к исчезновению гипертензивного эффекта у крыс линии Dahl, но не повлияло на повышение уровня мозгового ЭО, в то время как антиоубаиновые антитела в тех же условиях существенно снижали экскрецию МБГ почками.

Участие ренин-ангиотензиновой системы во взаимодействии центрального и периферического ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы

В течение многих лет считалось, что при увеличении потребления хлорида натрия активность РАС снижается, вследствие чего объемзависимую солечувствительную гипертензию часто называли "низкорениновой гипертензией". И хотя, действительно, на фоне солевой нагрузки активность ренина в плазме снижается, все большее количество наблюдений свидетельствует об активации тканевой РАС при солечувствительной гипертензии. Так, была неоднократно показана эффективность ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (А-рецепторов) у гипертензивных крыс линии Dahl, при том что активность ренина в плазме у этих животных понижена [49, 50]. На этой же экспериментальной модели солечувствительной гипертензии было показано, что диета с высоким содержанием хлорида натрия приводит к значительному повышению уровня ангиотензиногена и 3,5-кратному увеличению числа A_1 -рецепторов в аорте при отсутствии изменений концентрации ангиотензина II (АII) в плазме крови [51]. В другом исследовании [52]

было показано, что солевая нагрузка вызывает у крыс линии Dahl значительное повышение уровня АII в почках. Наконец, как было показано E.Leezen и соавт. [17], вызванная ЭО активация мозговой РАС при солевой нагрузке приводила к повышению артериального давления как у крыс линии Dahl, так и у спонтанно гипертензивных крыс. Таким образом, угнетение активности ренина в плазме крови может сопровождаться активацией РАС в тканях. Недавние клинические исследования [53] также показывают, что солевая нагрузка активирует РАС в тканях сердечно-сосудистой системы.

Основываясь на том, что у крыс линии Dahl при солевых нагрузках преходящая стимуляция мозгового ЭО предшествует повышению циркулирующего МБГ [46, 47] и что предварительное введение животным антиоубаиновых антител предотвращало стимуляцию МБГ и гипертензию [47], была выдвинута гипотеза о том, что мозговая РАС может быть фактором, связывающим центральный (ЭО) и периферический (МБГ) ингибиторы натриевого насоса. Известно, что клетки коры надпочечников способны производить МБГ [54]. Было предположено, что активация РАС в мозге и коре надпочечников и, возможно, активация симпатической нервной системы могут являться связующим звеном между центральным ЭО и периферическим МБГ.

Эта гипотеза получила подтверждение в следующем эксперименте. На крысах линии Dahl был исследован эффект острой солевой нагрузки на артериальное давление, уровень центрального и периферического ЭО, содержание АII в гипофизе и надпочечниках, а также на концентрацию норадреналина и МБГ в плазме крови и активность натриевого насоса в мозговом веществе почек [55]. Солевая нагрузка вызвала краткосрочное повышение ЭО в гипокампе и гипофизе с последующим преходящим повышением АII в гипофизе и норадреналина в плазме и увеличением содержания АII в коре надпочечников. Одновременно у животных происходило стойкое повышение экскреции МБГ, активность натриевого насоса в почках была угнетена на 45%, а артериальное давление повышалось на 35 мм рт. ст. Предварительное введение животным антиоубаиновых или антиМБГ-поликлональных антител предотвращало повышение артериального давления и угнетение натриевого насоса в почках [55]. Примечательно, что предварительное введение антиоубаиновых антител также предотвращало повышение АII в гипофизе и в коре надпочечников и приводило к снижению экскреции МБГ. АнтиМБГ-антитела, напротив, не влияли на уровень мозгового ЭО и АII. В дополнительном эксперименте на первичной культуре клеток из коры надпочечников крыс линии Dahl было показано, что АII в низкой концентрации (1 нмоль/л) удваивает продукцию МБГ. Этот эффект АII полностью предотвращался антагонистом A_1 -рецепторов лозартаном. Таким образом, в ответ на острую солевую нагрузку мозговой ЭО стимулирует продукцию МБГ клетками коры надпочечников посредством активации не только мозговой, но и периферической РАС. МБГ ингибирует почечный натриевый насос и Na^+/K^+ -АТФазу гладкомышечных клеток сосудов, таким образом принимая участие в повышении артериального давления, т.е. ведет себя как натрийуретический гормон. Последовательность описанных событий схематично представлена на рис. 2.

Заключение

Исследования эндогенных ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы и развитие концепции натрийуретического гормона как важного фактора в патогенезе гипертензии показало полное соответствие экспериментальных данных первоначальным предположениям L.Dahl, H.DeWarden, M.Blaustein и других исследователей [3, 4]. В действительности ни один, а несколько эндогенных факторов, сложным образом взаимодействуя друг с другом на разных уровнях, опосредуют эффекты, ожидаемые от на-



триуретического гормона, что открывает новые возможности в профилактике и лечении артериальной гипертензии.

Как описано выше, введение животным антител к МБГ предотвращало вызванное солевыми нагрузками повышение артериального давления. В течение последних 25 лет описано более 10 случаев успешного применения аффино-очищенных антител к дигоксину (DIGIBIND) у больных преэклампсией [56, 57]. DIGIBIND был разработан для лечения тяжелых случаев передозировки препаратами наперстянки. При преэклампсии DIGIBIND, связывая циркулирующий ЭДПФ, приводит к снижению артериального давления [56, 57]. Повышение ЭДПФ в плазме крови при преэклампсии опосредовано МБГ в большей степени, чем ЭО [39]. В эксперименте на беременных крысах с гипертензией, вызванной избыточным потреблением соли и сопровождающейся повышением продукции МБГ, введение животным антител к МБГ приводило к стойкому антигипертензивному эффекту [58]. Применение антител к ЭДПФ может стать одним из подходов к лечению не только преэклампсии, но и других состояний, например, гипертонических кризов.

Одним из перспективных направлений в лечении осложненной сахарного диабета является разработка препаратов, угнетающих активность протеинкиназы С. [59]. Известно, что фосфорилирование Na⁺/K⁺-АТФазы протеинкиназой С повышает аффинность фермента к МБГ [60], а угнетение протеинкиназы С, наоборот, снижает чувствительность Na⁺/K⁺-АТФазы к МБГ [61]. Соответственно лечение гипертензивных крыс линии Dahl циклентанином, вызывающим угнетение протеинкиназы С наряду с выраженным антигипертензивным эффектом сопровождалось значительным снижением чувствительности Na⁺/K⁺-АТФазы из сарколеммы левого желудочка к МБГ [62].

Возможность антагонизма ЭДПФ также открывает использование блокаторов "дигиталисных рецепторов". Таким препаратом является PST2238, проходящий в настоящее время клинические испытания [63]. Также определенной способностью к конкуренции с ЭДПФ за рецепторный участок Na⁺/K⁺-АТФазы обладают антагонисты альдостерона [64].

Литература

- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1992; 62: 347–504.
- Dahl IK, Knudsen KD, Iwai J. Humoral transmission of hypertension: Evidence from parabiosis. *Circ Res* 1969; 24: 21–33.
- DeWardener HE, Clarkson EM. Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 1985; 65: 658–759.
- Buckalew VM Jr. Endogenous digitalis-like factors. An historical overview. *Front Biosci* 2005; 10: 2325–34.
- Gruber KA, Whitaker JM, Buckalew VM. Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature* 1980; 287: 743–5.

- Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: 167–73.
- Hamlyn JM, Ringel R, Schaeffer J, Levinson PD, Hamilton BP, Kovarski AA, Blaustein MP. A circulating inhibitor of Na⁺/K⁺-ATPase associated with essential hypertension. *Nature* 1982; 300: 650–2.
- Hamlyn JM, Blaustein MP, Bova S, DuCharme DW, Harris DW, Mandel F, Mathews WR, Ludens JH. Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 6259–63.
- Hamlyn JM, Mammita P. Ouabain, digitalis-like factors and hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 (7): 99–111.
- Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na⁺/K⁺-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *Am J Physiol* 1988; 275: 633–50.
- Ludens JH, Clark MA, Kolbasa KP, Hamlyn JM. Digitalis-like factor and ouabain-like compound in plasma of volume-expanded dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (2): 38–41.
- Bagrov AY, Fedorova OV, Dmitrieva RI, French AW, Anderson DE. Plasma marinobufagenin-like and ouabain-like immunoreactivity during saline volume expansion in anesthetized dogs. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 296–305.
- Mammita P, Messaggio E, Ballabeni E, Sciarone MT, Lanzani C, Ferrandi M, Hamlyn JM, Cusi D, Galletti F, Bianchi G. Salt Sensitivity Study Group of the Italian Society of Hypertension. Plasma ouabain-like factor during acute and chronic changes in sodium balance in essential hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 198–203.
- Takabashi H, Iyoda I, Takeda K, Okajima H, Sasaki S, Yoshimura M, Nakagawa M, Ijichi H. Centrally-induced vasopressor responses to ouabain are augmented in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1984; A6: 1499–515.
- Iyoda I, Takabashi H, Lee LC, Okajima H, Inoue A, Sasaki S, Takeda K, Yoshimura M, Ijichi H. Cardiovascular and sympathetic responses to ouabain injected into the hypothalamus in rats. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 294–8.
- Takabashi H, Matsusawa M, Ikegaki I, Nishimura M, Yoshimura M, Yamada Y, Sato Y. Brain renin-angiotensin system and the hypothalamic, digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitor in rats. *Clin Exp Hypertens* 1988; A10: 1285–7.
- Leenen FHJ, Ruzicka M, Huang BS. The brain and salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 129–35.
- Huang BS, Leenen FHJ. Sympathoexcitatory and pressor responses to increased brain sodium and ouabain are mediated via brain ANGII. *Am J Physiol* 1996; 270: 275–80.
- Huang BS, Leenen FH. Both brain angiotensin II and "ouabain" contribute to sympathoexcitation and hypertension in Dahl S rats on high salt intake. *Hypertension* 1998; 32: 1028–33.
- Leenen FHJ, Harmsen E, Yu H. Dietary sodium and central vs. peripheral ouabain-like activity in Dahl salt-sensitive vs. salt-resistant rats. *Am J Physiol* 1994; 267: 1969–20.
- Wang H, Leenen FHJ. Brain sodium channels and central sodium-induced increases in brain ouabain-like compound and blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 1519–24.
- Flier JS, Maratos-Flier E, Palloja JA, Melsaac D. Endogenous digitalis-like activity in the plasma of the toad *Bufo marinus*. *Nature* 1979; 279: 341–3.
- Flier JS, Edwards MW, Daly JW, Myers CW. Widespread occurrence in frogs and toads of skin compounds interacting with the ouabain site of Na⁺/K⁺-ATPase. *Science* 1980; 208: 503–5.
- Lichtstein D, Gati I, Babila T, Katz U. Effect of salt acclimation on digitalis-like compounds in the toad. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1073: 65–8.
- Kieral RS, Butler VP, Derguini F, Bruening RC, Rosen MR. Cellular electrophysiological effects of vertebrate digitalis-like substances. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 637–43.
- Goto A, Yamada K, Ishii M, Sugimoto T, Yoshioka M. Immunoreactivity of endogenous digitalis-like factors. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 1261–3.
- Panesar NS. Bufalin radioimmunoassays: in search of the endogenous digitalis-like substance. *J Immunoassay* 1994; 15: 371–91.
- Oda M, Kurosawa M, Numazawa S, Tanaka S, Akizawa T, Ito K, Maeda M, Yoshida T. Determination of bufalin-like immunoreactivity in serum of humans and rats by time-resolved fluoroimmunoassay for using a monoclonal antibody. *Life Sci* 2001; 68: 1107–17.
- Lichtstein D, Gati I, Samuclor S, Berson D, Rosenman Y, Landau L, Deutsch J. Identification of digitalis-like compounds in human cataract lenses. *Eur J Biochem* 1993; 216: 261–8.
- Sich B, Kirch U, Töpel M, Zidek W, Schoner W. Pulse pressure correlates in humans with a proscillaridin-A immunoreactive compound. *Hypertension* 1996; 27: 1073–7.
- Hilton PJ, White RW, Lord GA, Garner GV, Gordon DB, Hilton MJ, Forni LG, McKinnon W, Ismail FM, Keenan M, Jones K, Morden WE. An inhibitor of the sodium pump obtained from human placenta. *Lancet* 1996; 348: 303–5.
- McKinnon W, Lord GA, Forni LG, Hilton PJ. Circulating sodium pump inhibitors in five volume-expanded humans. *J Hypertens* 2003; 21: 2315–21.
- Bagrov AY, Fedorova OV, Roukoyatkina NI, Urbanova MV, Zhabko EP. Digitalis-like and vasoconstrictor properties of endogenous digoxin-like factor from *Bufo marinus* toad. *Eur J Pharmacol* 1993; 234: 165–72.

34. Bagrov AY, Roukoyatkina NI, Dmitrieva RI, Pinaev AG, Fedorova OV. Effects of two endogenous digitalis-like factors, ouabain and marinobufagenin in isolated rat aorta. *Eur J Pharmacol* 1995; 274: 151–8.
35. Bagrov AY, Fedorova OV, Austin JL, Dmitrieva RI, Anderson DE. Endogenous marinobufagenin-like immunoreactive factor and Na⁺/K⁺-ATPase inhibition during voluntary hyperventilation. *Hypertension* 1995; 26: 781–8.
36. Bagrov AY, Dmitrieva RI, Fedorova OV, Kazakov GP, Roukoyatkina NI, Shpen VM. Endogenous marinobufagenin-like immunoreactive substance: A possible endogenous Na⁺/K⁺-ATPase inhibitor with vasoconstrictor activity. *Am J Hypertens* 1996; 9: 982–90.
37. Fedorova OV, Doris PA, Bagrov AY. Endogenous marinobufagenin-like factor in acute plasma volume expansion. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20: 581–91.
38. Fedorova OV, Anderson DE, Lakatta EG, Bagrov AY. Interaction of high sodium chloride intake and psychosocial stress on endogenous ligands of the sodium pump and blood pressure in normotensive rats. *Am J Physiol* 2001; 281: 352–8.
39. Lopatin DA, Ailamazian EK, Dmitrieva RI, Shpen VM, Fedorova OV, Doris PA, Bagrov AY. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J Hypertens* 1999; 17: 1179–87.
40. Gonick HC, Ding Y, Vaziri ND, Bagrov AY, Fedorova OV. Simultaneous measurement of marinobufagenin, ouabain and hypertension-associated protein in various disease states. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20: 617–27.
41. Fridman AI, Matveev SA, Agalakova NI, Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Marinobufagenin, an endogenous ligand of α_1 Na⁺/K⁺-ATPase, is a marker of congestive heart failure severity. *J Hypertens* 2002; 20: 1189–94.
42. Bagrov AY, Fedorova OV, Dmitrieva RI, Howald WN, Hunter AP, Kuznetsova EA, Shpen VM. Bufodienolide nature of endogenous inhibitor of Na⁺/K⁺-ATPase in the urine from patients with acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998; 31: 1097–103.
43. Komiya Y, Dong XH, Nishimura N, Masaki H, Yoshika M, Masuda M, Takahashi H. A novel endogenous digitalis, telocinobufagin, exhibits elevated plasma levels in patients with terminal renal failure. *Clin Biochem* 2005; 38: 36–45.
44. Bagrov AY, Fedorova OV. Effects of two putative endogenous digitalis-like factors, marinobufagenin and ouabain, on the Na⁺/K⁺ pump in human mesenteric arteries. *J Hypertens* 1998; 16: 1953–8.
45. Fedorova OV, Bagrov AY. Inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase from rat aorta by two endogenous Na⁺/K⁺ pump inhibitors, ouabain and marinobufagenin. Evidence of interaction with different alpha-subunit isoforms. *Am J Hypertens* 1997; 10: 929–35.
46. Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Endogenous Na⁺/K⁺ pump ligands are differentially regulated during acute NaCl loading of Dahl rats. *Circulation* 2000; 102: 3009–14.
47. Fedorova OV, Talan MI, Agalakova NI, Lakatta EG, Bagrov AY. An endogenous ligand of α_1 sodium pump, marinobufagenin, is a novel mediator of sodium chloride dependent hypertension. *Circulation* 2002; 105: 1122–7.
48. Fedorova OV, Kolodkin NI, Agalakova NI, Lakatta EG, Bagrov AY. Marinobufagenin, an endogenous α_1 sodium pump ligand, in hypertensive Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2001; 37 (2): 462–6.
49. de Simone G, Devereux RB, Camargo MJ, Wallerson DC, Sealey JE, Laragh JH. Reduction of development of left ventricular hypertrophy in salt-loaded Dahl salt-sensitive rats by angiotensin II receptor inhibition. *Am J Hypertens* 1996; 9: 216–22.
50. Yoneda H, Toriumi W, Obmachi Y, Okumura F, Fujimura H, Nishiyama S. Involvement of angiotensin II in development of spontaneous nephrosis in Dahl salt-sensitive rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 362: 213–9.
51. Tamura K, Chiba E, Yokoyama N, Sumida Y, Yabana M, Tamura N, Takasaki I, Takagi N, Ishii M, Horuchi M, Umemura S. Renin-angiotensin system and fibronectin gene expression in Dahl low salt-sensitive and salt-resistant rats. *J Hypertens* 1999; 17: 81–9.
52. Kobori H, Nishiyama A, Abe Y, Navar LG. Enhancement of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats on high salt diet. *Hypertension* 2003; 41: 592–7.
53. Boddi M, Poggessi L, Coppo M, Zarone M, Sacchi S, Tamia C, Neri Serneri NG. Human vascular renin-angiotensin system and its functional changes in relation to different sodium intakes. *Hypertension* 1998; 31: 836–42.
54. Dmitrieva RI, Bagrov AY, Lalli E, Sassone-Corsi P, Stocco D, Doris PA. Mammalian bufodienolide is synthesized from cholesterol in the adrenal cortex by a pathway which is independent of cholesterol side-chain cleavage. *Hypertension* 2000; 36: 442–8.
55. Fedorova OV, Agalakova NI, Zhuravin IA, Talan MI, Lakatta EG, Bagrov AY. Angiotensin II (ATII) mediated cross-talk between central and peripheral sodium pump inhibitors in NaCl loaded Dahl-S rats. *J Hypertens* 2004; 22 (2): 64.
56. Adair D, Hinsbaw A, Russell G, Rose J, Veille J, Buckalew V. Effects of Fab digoxin-specific antibodies on mean arterial pressure in severe preeclampsia. *Am J Hypertens* 1997; 10: 11A.
57. Goodlin RC. Antidigoxin antibodies in eclampsia. *New Engl J Med* 1988; 318: 518–9.
58. Fedorova OV, Kolodkin NI, Agalakova NI, Namikas AR, Bzbylansky A, St-Louis J, Lakatta EG, Bagrov AY. Antibody to marinobufagenin lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake. *J Hypertens* 2005; 23: 835–42.
59. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Creager MA. Inhibition of protein kinase C beta prevents impaired endothelium-dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans. *Circ Res* 2002; 90: 107–11.
60. Fedorova OV, Dorofeeva NA, Lopatin DA, Lakatta EG, Bagrov AY. Piborhol diacetate potentiates Na⁺/K⁺-ATPase inhibition by a putative endogenous ligand, marinobufagenin. *Hypertension* 2002; 39: 298–302.
61. Bagrov AY, Dorofeeva NA, Lopatin DA, Fedorova OV, Lakatta EG, Droy-Lefaix M-T. Cicletanine reverses vasoconstriction induced by a putative endogenous Na⁺/K⁺ ATPase ligand, marinobufagenin, via protein kinase C dependent mechanism. *J Hypertens*. 2000; 18: 209–15.
62. Fedorova OV, Talan MI, Agalakova NI, Droy-Lefaix M-T, Lakatta EG, Bagrov AY. Reduction in myocardial PKC β_2 , Na⁺/K⁺-ATPase sensitivity to marinobufagenin and blood pressure in response to cicletanine. *Hypertension* 2003; 41: 505–11.
63. Ferrari P, Ferrandi M, Tripodi G, Torielli L, Padoani G, Minotti E, Melloni P, Bianchi G. PST 2238: A new antihypertensive compound that modulates Na⁺, K⁺-ATPase in genetic hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1074–83.
64. Semplicini A, Serena L, Valle R, Ceolotto G, Felice M, Fontebasso A, Pessina AC. Ouabain-inhibiting activity of aldosterone antagonists. *Steroids*. 1995; 60: 110–3.