

ТБИЛИСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

УГРЕХЕЛИДЗЕ ДЖАВАРА

Роль эндотельных факторов в развитии солечувствительной  
гипертензии и возможности ее лечения Небивололом

14.00.42 – Клиническая фармакология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИТАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Тбилиси

2006

Работа выполнена на кафедре внутренней медицины №1  
Тбилисского государственного медицинского университета

Научный руководитель: - Симония Гайяне,  
доктор медицинских наук, профессор;

Официальные оппоненты: - Гонгадзе Николоз,  
доктор медицинских наук, профессор (14.00.42);

- Мегреладзе Ираклий,  
доктор медицинских наук, профессор (14.00.06);

Защита диссертации состоится -----1 декабря-----2006 г. в ----  
16<sup>00</sup>---час.

на заседании диссертационного совета m14.06N3 в Тбилисском государственном  
медицинском университете (0177, Тбилиси, пр, Важа-Пшавела, N 33).

Ознакомиться с диссертацией можно в библиотеке Тбилисского государственного  
медицинского университета (0160, Тбилиси, пр, Важа-Пшавела, N29).

Автореферат разослан ----1 ноября-----2006 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**М.Кикнадзе**

## Общая характеристика труда

**Актуальность темы.** Эссенциальная гипертензия – одно из самых распространенных в мире заболеваний и часто является причиной смерти, вызванной сердечно-сосудистыми болезнями. Известно, что терапия АГ  $\beta$ -блокаторами снижает сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость (Mac Mahon NB; 2004). Начиная с 60-х годов прошлого столетия в течение 40 лет происходит постоянное совершенствование  $\beta$ -адреноблокаторов, создание препаратов с новыми свойствами (Конради А.О., 2005). Направления, по которым шло развитие данной группы препаратов, в основном сводятся к повышению селективности в отношении  $\beta_1$ -рецепторов, пролонгирование эффекта, придание препаратам дополнительных эффектов, направленных прежде всего на вазодилататорную активность и нивелирование отрицательных метаболических свойств (уменьшение чувствительности к инсулину, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение массы тела, увеличение риска развития диабета) (Messerli F., Grossman E. и соавт., 2004).

В последние годы в центр внимания ученых попало изучение роли эндотельной функции в целом ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и в патогенезе эссенциальной гипертензии. На сегодняшний день хорошо известно, что интактный эндотелиум вырабатывает целый ряд веществ, регулирующих тонус кровеносных сосудов. Среди последних одна группа (эндотелии, тромбоксан, ангиотензин-II) вызывает вазоконстрикцию кровеносных сосудов, вторая же (оксид азота, простациклин, натриурезный пептид С-типа) вызывает вазодилатацию (Born Y., Rabelnik T., 2000). В физиологических условиях действие факторов обеих этих групп сбалансировано, однако при патологиях кардиоваскулярной системы развивается дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилатационных факторов. Поэтому раннее выявление и коррекция дисфункции эндотелиума при превенции и своевременном лечении эссенциальной гипертензии оказывается особенно актуальным направлением.

Основными детерминантами функции эндотелиума являются фактор релаксации эндотелиума NO и эндотелин. Фактор эндотельной релаксации участвует в осуществлении таких физиологических функций, как эндотелиум зависимая

вазодилатация, агрегация тромбоцитов, адгезия тромбоцитов и лейкоцитов с эндотелиумом, пролиферация гладкомышечных кровеносных клеток ингибция активности адгезии молекул (Cosentino F., Bonetti S, 2002).

В 1988 году Yanagishawa и соавторы обнаружили новый пептид, который назвали эндотелином (ЕТ). Из обнаруженных трех изоформ (ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3) в организме человека подтвердилось существование только ЕТ-1 (Wei C.M., Lerman Ad., 1994). Вазоконстрикционное действие ЕТ-1 обуславливает повышение артериального давления патологическое изменение эндотелина и фактора эндотельной релаксации, как основных детерминант эндотелиума, дает толчок развитию целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Возможно, что эндотельная дисфункция обусловлена генетически, о чем говорит тот факт, что у лиц, имеющих сердечно-сосудистую патологию уже в раннем возрасте, обнаруживается расстройство эндотельной функции (Muehle Y., Krawczak M. и соавторы, 1998).

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что эссенциальная гипертензия – гетерогенная патология. Она объединяет разных варианты комплексно взаимодействующих генетических и экзогенных факторов (Sever P. 1995). Подтверждение этого-рениновый профиль разных типов эссенциальной гипертензии, различная чувствительность больных и гипотензивным препаратам, так называемая солечувствительная гипертензия. Предполагают, что в развитии солечувствительной гипертензии значительную роль должен играть гуморальный дисбаланс и дисфункция клеточных мембран (Weir M.R., Bakris L.L.1996).

Изучение эндотельной функции особенно актуально у больных солезависимой гипертензией, так как известно, что в здоровых популяции отмечается 16-25% солезависимых лиц, а среди больных эссенциальной гипертензией этот показатель достигает 40-55%.

Очень актуально изучение того, насколько возможна коррекция эндотельной дисфункции как у больных эссенциальной гипертензией, так и у клинически здоровых лиц, что представляет качественно новый подход к превенции сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы происходит поиск и создание немедикаментозных и фармакологических средства, корригирующих эндотельную дисфункцию. Из них

привлекает внимание представитель новой генерации бета-адреноблокаторов – небиволол, который вызывает усиление продукции оксида азота. Проходят клиническую апробацию также антагонисты рецепторов эндотелина (BQ 123, BQ 788, босентан и др.).

### ***Цель исследования***

Целью исследования было установление возможности коррекции небивололом выявленной дисфункции у больных имеющих эту патологию, выяснение роли эндотелиальных факторов – оксида азота и эндотелина в развитии солечувствительной эссенциальной гипертензии ранней стадии.

### ***Задачи исследования.***

1. Использование медикамента небиволола во время солечувствительной эссенциальной гипертензии для коррекции эндотелиальной дисфункции.
2. Определение солечувствительности в контрольной группе, группе здоровых и больных эссенциальной гипертензией.
3. Определение ET-1 в крови контрольной группы, здоровых солечувствительных и больных гипертензией солечувствительных групп.
4. Определение NO контрольной, здоровых солечувствительных и больных гипертензией солечувствительных групп.

### ***Научная новизна исследования***

$\beta_1$ -селективный адреноблокатор небиволол мы использовали во время солечувствительной эссенциальной гипертензии с целью коррекции эндотелиальной дисфункции, учитывая механизм его возможного действия на цепь L-аргинин/NO.

Выявили особую эффективность небиволола во время солезависимой эссенциальной гипертензии, возможность предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и обозначили новые перспективы лечения артериальной гипертензии в этом направлении.

В нашем труде оценена эндотелиальная функция при легкой форме солечувствительной эссенциальной гипертензии путем определения NO и ET-1 в плазме крови.

Выявлено своеобразие изменения этих двух эндотельных факторов во время солечувствительной формы эссенциальной гипертензии и их роль в патогенезе эндотельной дисфункции.

В результате исследования также выявлена взаимосвязь между плазменными концентрациями оксида азота и эндотелина и своеобразие этой связи при солезависимый эссенциальной гипертензии.

### ***Практическая ценность труда***

Во время эссенциальной гипертензии и особенно ее солечувствительной формы, для коррекции эндотельной дисфункции эффективен  $\beta_1$ -селективный адrenoблокатор небиволол. Медикамент с усилением синтеза NO вызывает рост концентрации оксида азота в плазме.

У больных эссенциальной гипертензией определение солечувствительности можно простым, физиологическим методом. Желательно выбор режима потребления соли, так как потребление большого количество натрия усиливает эндотельную дисфункцию в плазме путем уменьшения продукции NO.

С целью своевременного выявления эндотельной дисфункции, предотвращение осложнения другими кардиоваскулярными заболеваниями при легкой формы эссенциальной гипертензии, целесообразно разграничение в плазме концентрации оксида азота и эндотелина -1.

### ***Апробация труда***

Труд рассмотрен на заседании кафедры внутренних болезней №1 ТГМУ 8 мая 2006 года (протокол №17).

### ***Объем и структура диссертации***

Диссертация содержит 109 печатных страниц и состоит из введения, 9-х глав (обзор литературы, описания материала исследований и их анализа, выводов и практических рекомендаций; список использованной литературы содержит 219 наименования. Диссертация иллюстрирована 13 диаграммами и 11 таблицами.

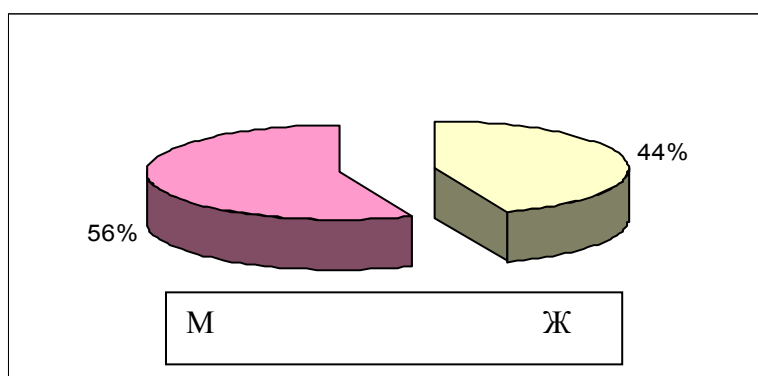
### ***Публикации***

По теме диссертации опубликовано 3 научных труда.

### ***Материал и методы исследования***

Были исследованы 61 больной эссенциальной гипертензией I-й стадии (классификация Национального комитета по изучению артериального давления, США, 1998), которые стационарно (25) или амбулаторно (36) лечились в департаменте терапии Центральной клиники ТГМУ в 2001-2006 годах. Среди них 28 женщин, 33 мужчины, средний возраст –  $53,5 \pm 5$  лет.

#### ***Контрольная группа***



#### ***Группа больных эссенциальной гипертензией***

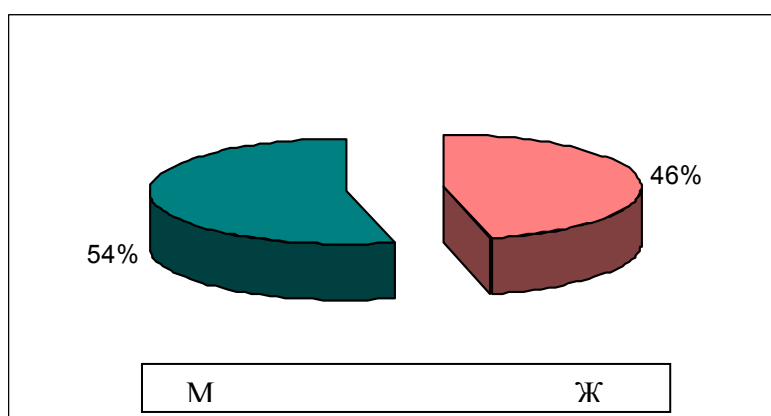


Рис 1. Распределение лиц контрольной группы и группы больных эссенциальной

гипертензией в соответствии с полом

В контрольной группе было 25 практически здоровых лиц, их средний возраст –  $51,5 \pm 3,1$  лет, 11 женщин, 14 мужчин, в анамнезе которых не отмечалось эпизодов повышения артериального давления. Диагноз эссенциальной гипертензии мы устанавливаем на основании комплексных клинических, инструментальных и лабораторных исследований. В число исследованных не входили ИБС (с напряжением и нестабильной стенокардией, с острым инфарктом миокарда), с пороком сердца, с сердечной недостаточностью, с патологиями почек и печени, с ожирением II-III степени, с эндокринными заболеваниями. Симптоматическая гипертензия исключалась соответственно на основе клинических лабораторных и инструментальных исследований. Больные не принимали гормональных препаратов, ни тех, которые могли оказать влияние на показатели артериального давления (транквилизаторы, психотропные препараты, гипотензивные средства, пероральные контрацептивы, нестероидные средства против воспаления).

За 7 дней до начала исследования больные, которые лечились от артериальной гипертензии, прекращали прием гипотензивных и мочегонных средств.

Исследования всех обследуемых проводились только после принятия ими информированного согласия.

Определение фактора NO эндотельной функции проводилось методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР), который в последние годы с успехом применяется для оценки кислородного метаболизма. В основе этого метода лежит поглощение сверхбыстрого микроволнового излучения парамагнитными частицами, имеющими некомпенсированный магнитный момент. Кровь, взятую для ЭПР спектроскопического исследования, помещали в полиэтиленовые трубки и замораживали при температуре жидкого азота ( $-196^{\circ}\text{C}$ ) для сохранения свободных радикалов. Для оценки количества свободного оксида азота использовали «спинхапанг» - натриевый диэтилдитиокарбомат. ЭПР-спектры крови регистрировались на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия).



Состав в крови вазоактивных веществ – заменяющих эндотелин, определяли иммуноферментным методом IBL (Hamburg, Germany) с помощью стандартной тест-система.

Выявление солечувствительности происходило методом Weir-a, который подразумевает переход с низкосолевой диеты 40-50 ммоль натрия в день (3 гр Na Cl) на высокосолевою диету 200 ммоль натрия в день (12 гр Na Cl) и определение изменения артериального давления после этого в последний день каждой диеты мы измеряли артериальное давление исследуемым лицам. солечувствительным считалось то лицо, у которого после соблюдения обеих или какой-либо из этих диет отмечалось изменение среднего артериального давления (САД) на 10 или больше мм рт. ст. по сравнению с начальным базовым показателем.

$$\text{САД} = [\text{диастолическое давление} + 0,33 (\text{систолическое давление} - \text{диастолическое давление})]$$

Контроль за соблюдением рекомендуемой диеты осуществлялся определением экскреции натрия в моче собранной в течение 24 часов.

Лечение больных артериальной гипертензией проводили В<sub>1</sub>-селективным блокатором на фоне гипотензивной монотерапии: 40 больным назначили небилей (Nebicel, Berlin-chemie, Germany). Один раз в пять дней в течение 2-х недель.

Результаты исследований были обработаны методами математической статистики (SPSS, версия 11,0) с учетом t критерия Стьюдента. Оценка считалась статически достоверной, если  $p < 0,05$ .

### ***Результаты исследования и их обсуждение***

Согласно результаты исследования, солечувствительная эссенциальной гипертензия выявилась у 33% больных, солечувствительность же была установлена у 24% здоровых лиц, что соответствует результатам, полученным другими авторами (Weir M. R., Hengel O. R., 1991). Диапазон изменений артериального давления, в ответ на изменение количества соли, был значительно больше выражен у солечувствительных больных, чем у здоровых лиц. Изменение принятого количества соли особенно влияло на увеличение систолического давления (рис. 2, 3, 4). Это же последнее является одним из значительных факторов риска развития осложнения эссенциальной гипертензии. Исходя из

отмеченного, ограничение приема натрия для солечувствительных больных в определенной степени уменьшит возможность развития этого осложнения.

Заслуживающим внимания было выявление солечувствительности у определенной части контрольной группы (24%). Считаем целесообразным определение солечувствительности и в здоровой популяции, особенно у лиц, имеющих нормальное высокое давление (Национальный комитет СГИ по изучению артериального давления 130-139 / 85-89 мм. рт. ст) с целью превенции солечувствительной эссенциальной гипертензии.

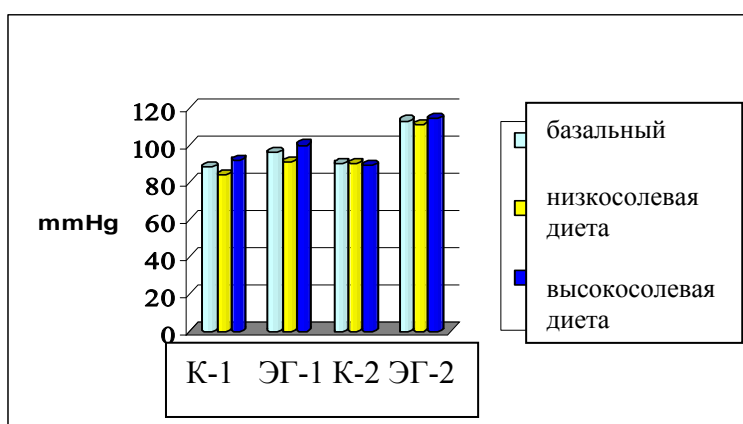


Рис. 2. Изменение систолического давления при переходе от низкосолевой к высокосолевой диете у солезависимой, солерезистентной контрольных групп и у группы больных эссенциальной гипертензией [K-1 солезависимая контрольная, ЭГ-1 солезависимая эссенциальная гипертензия K-2 солерезистентная контрольная, ЭГ-2 солерезистентная эссенциальная гипертензия].

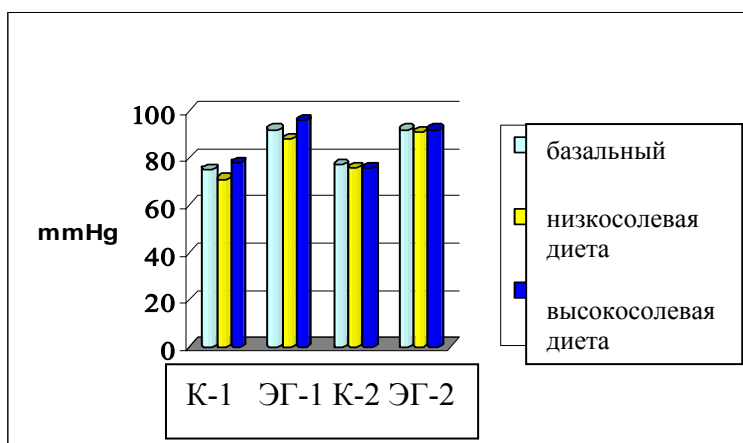


Рис. 3. Изменение диастолического давления при переходе от низкосолевой к высокосолевой диете у солезависимой, солерезистентной контрольных групп и у группы больных эссенциальной гипертензией [К-1 солезависимая контрольная, ЕГ-1 солезависимая эссенциальная гипертензия К-2 солерезистентная контрольная, ЕГ-2 солерезистентная эссенциальная гипертензия].

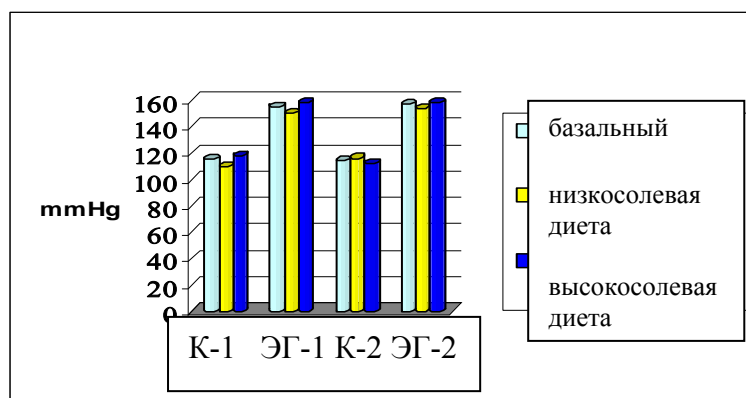


Рис. 4. Изменение среднего артериального давления при переходе от низкосолевой к высокосолевой диете у солезависимой, солерезистентной контрольных групп и у группы больных эссенциальной гипертензией [К-1 солезависимая контрольная, ЕГ-1 солезависимая эссенциальная гипертензия, К-2 солерезистентная контрольная, ЕГ-2 солерезистентная эссенциальная гипертензия].

Статистически недостоверное различие выявлено между средними значениями NO соответственно полу: у мужчин его было больше по сравнению с женщинами ( $p > 0,05$ ). Заслуживает внимания, что существуют литературные данные о схожих тенденциях (Celermajer O. S., Sorensen K. E., Spiegelhalter D.J. 1994).

В контрольной группе достоверно менялась концентрация эндотельных факторов плазмы: в частности, при повышении возраста замечалась тенденция уменьшения концентрации NO и прибавления ET-1 (рис. 5). С учетом того, что оксид азота и

эндотелин считаются основными детерминантами эндотельной функции (Richard E., Klabunde Ph.D. 2002). Возможно, установление их изменений в эндотельной функции в группе здоровых лиц будет считаться важной предпосылкой для превенции эссенциальной гипертензии.

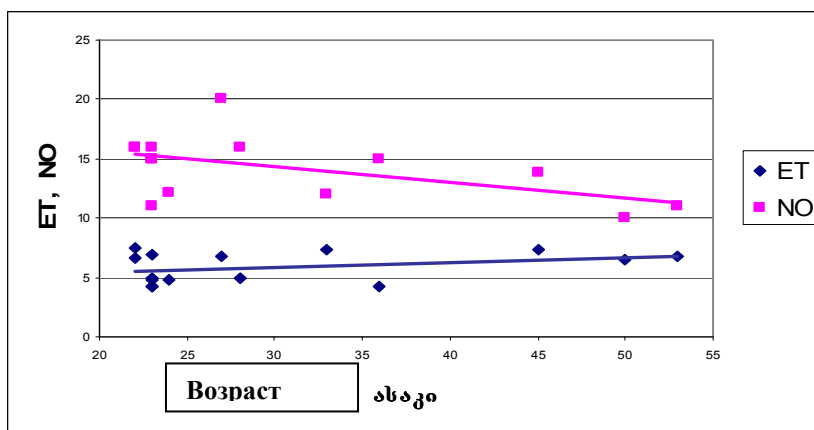


Рис 5. Корреляция между возрастом и эндотельными факторами.

В группе эссенциальной гипертензии выявлено достоверное уменьшение NO и прибавления ET-1 по сравнению с контрольной группой, что говорит о развитии эндотельной дисфункции на 1-й стадии гипертензии. Отмеченные изменения были более выражены при солечувствительной форме эссенциальной гипертензии (концентрация ET-1 у солечувствительных возрастала в двое) (таб.1,2). Аналогичные результаты были получены в экспериментальной модели солечувствительных крыс во время перевода их на высокосолевою диету.

группа	контрольная	Эссенциальная гипертензия	Эссенциальная гипертензия
		солерезистентная	солечувствительная
NO(мм/мг)	14.29±2.35	14.01±0.94 p>0.05	10.25±0.88 p<0.0001

Таблица 1. Концентрация NO в контрольной группе и в группе больных эссенциальной гипертензией в соответствии с солечувствительностью.

группа	контрольная	Эссенциальная гипертензия	Эссенциальная гипертензия
		солерезистентная	солечувствительная
ЕТ1(пг/мл)	5,78±1,22	12,5±4,6 p<0,01	25,4±5,24 p<0,01

Таблица 2. Концентрация ЕТ-1 в контрольной группе и в группе больных эссенциальной гипертензией в соответствии с солечувствительностью.

Исходя из вышеупомянутого, возможно заключить, что солечувствительность является одним из значительных факторов углубления эндотельной дисфункции (Bragulat E., Sierra A., 2001). Определения и оценка концентрации в плазме NO и ЕТ-1 даст нам возможность выявить дисфункцию эндотелиума на ранней стадии артериальной гипертензии. Вызывает интерес гипотеза о том, что развитие солечувствительной гипертензии тесно связано с тем, что в ответ на натриевую нагрузку увеличивается уровень внутриклеточного кальция. Внутриклеточная аккумуляция кальция, в свою очередь обуславливает усиление тонуса кровеносных сосудов (Кровоносного тонуса). У больных артериальной гипертензией нагрузка солью параллельно с повышением давления вызывает изменение состава кальция в эритроцитах. Вместе с уменьшением концентрации NO в плазме выявляется положительная реакция по отношению к фактору эндотельной релаксации у больных артериальной гипертензией. Все это еще раз подтверждает вышеупомянутую гипотезу (Resnick L. M., Luhta P. K., 1994).

Тенденция к увеличению ЕТ-1 в плазме отмечалась у солерезистентных и солечувствительных больных артериальной гипертензией при переходе на высокосолевою диету, однако результат не был статистически достоверен ( $p > 0,05$ ).

В литературе мы нашли исследования в соответствии с которыми при солечувствительной и солерезистентной гипертензии во время перехода экспериментальной модели на высокосолевою диету концентрация эндотелина в плазме не менялась или уменьшалась (Sheree M. и соавторы, 2005). При нагрузке солью уменьшение концентрации эндотелина в плазме объясняется двумя вероятными механизмами: продукция эндотелина вытесняется образующимся в это время избытком пептида или возросший объем плазмы вытесняет клетки эндотелиума и соответственно продукцию эндотелина (Bragulat E., Sierra A., 2001). Думаем, что данные выводы

соответствуют полученным нами результатам. Существуют и противоположные данные у больных артериальной гипертензией максимальный вазостриктивный ответ ET-1 произошел при переходе на высокосолевою диету, что указывает на влияние натрия на продукцию ET-1 (Ballew J. R., Watts S. W., 2001). Участие ET-1 в патогенезе солечувствительности подтверждает выявление достоверной корреляции между адреномедулином и микроальбуминурией (Deng YB., Wang XF. и соавторы, 2001г.).

При переходе на высокосолевою диету было отмечено статистически достоверное уменьшение NO в плазме по сравнению с контрольной группой продукции в обеих группах солечувствительной и солерезистентной артериальной гипертензии, хотя эта разница была особенно значительна при солечувствительной форме гипертензии (рис. 6).

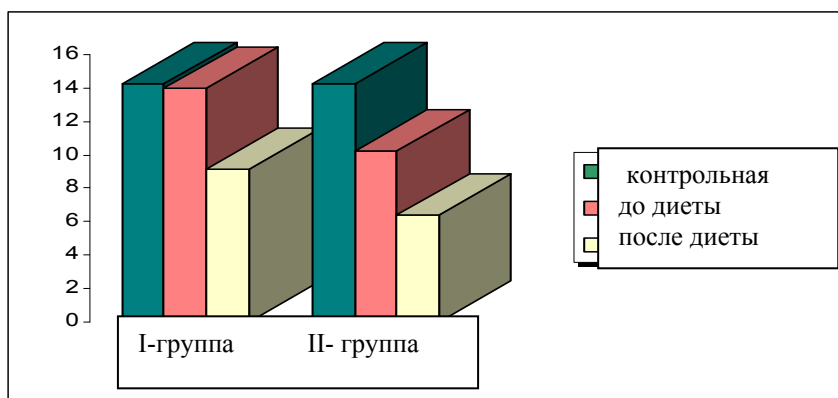


Рис. 6. Концентрация NO в плазме после перехода на высокосолевою диету в контрольной группе и в группе больных эссенциальной гипертензией в соответствии с солечувствительностью (I – группа – солечувствительная эссенциальная гипертензия, II группа – солерезистентная эссенциальная гипертензия.  $P < 0,01$  сравнено с контрольной группой).

С точки зрения Bragulatì и соавторов, при солечувствительной гипертензии повреждается цепь L-аргинин/NO путь синтеза оксида азота. При переходе на высокосолевою диету уменьшается продукция оксида азота, а это последнее, как известно, играет значительную в гемодинамике почек, в гомеостазе натрия, в механизме натриуреза [Bragulat E., Sierra A., 2001].

Уменьшение концентрации NO независимо от количества полученной соли и активацию ренин-ангиотензиновой системы отметили, Kataoka H., Otsuka F. и соавторы

(2001) в экспериментальной модели солечувствительной эссенциальной гипертензии. На основании данного исследования эндогенный NO был посчитан одним из детерминантов солечувствительности. В литературе существует диаметрально противоположное мнение о том, что в патогенезе солечувствительной формы эссенциальной гипертензии роль NO не так уж велика (Manning RD., Hu L., Tan DY. и соавторы, 2001).

На основании результатов проведенных исследований рекомендовано определение солечувствительности у больных эссенциальной гипертензией и выбор режима потребления соли, т. к. прием лишнего натрия углубляет эндотелиную дисфункцию путем уменьшения продукции NO.

Между NO и эндотелином выявлено существование взаимодействия разного типа, что приводит к увеличению вазоконстрикторного тонуса. Например, рецепторы ET-B направляют вазоконстрикцию, но вместе с тем обуславливают стимуляцию синтеза NO на эндотелиальных клетках, а также NO может ингибировать продуцирование эндотелина (Richard E., Klabunde Ph., D., 2002). ET-1 и NO и не простое прямое действие этих факторов обуславливает вазодилатационный эффект (Moreland S., McMullen DM., 1992).

Существующие в литературе данные еще раз подтверждаются результатами проведенных нами исследований: в группе эссенциальной гипертензии выявилось достоверное уменьшение оксида азота в плазме и увеличение эндотелина. Особенно важным было установление достоверной отрицательной корреляции между изменением концентрации NO и ET-1 в плазме, что было особо выделяющимся показателем в группе солечувствительной эссенциальной гипертензии (где особенно ярко вырисовывалась эндотелиная дисфункция) ( $r = -0,32$ ,  $r = -0,62$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 7).

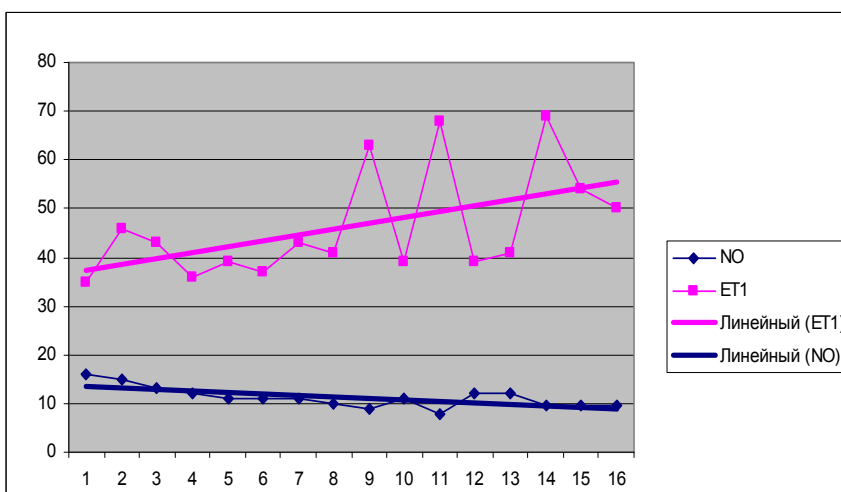


Рис 7. Корреляция между NO и ET-1 у солечувствительных больных артериальной гипертензией.

Можно сказать вывод, что своеобразие эндотельной дисфункции на 1-й стадии эссенциальной гипертензии представляет существование отрицательной корреляции между изменениями концентрации NO и ET-1 в плазме. Исходя из свойств NO стратегические мероприятия против эндотельной дисфункции NO и превенция его распада. Как было отмечено в обзоре литературы, небиволол является антагонистом  $I_1$ -селективного адренергического рецептора с прямым вазорелаксационным эффектом, который предположительно активизирует цепь L-аргинин/NO. С учетом этого последнего механизма, на фоне лечения небивололом (Nebilet, Berlin-chemie, Germany), мы изучили особенности изменения основных детерминантов эндотельной функции NO и эндотелина-1 у солечувствительных и солерезистентных больных эссенциальной гипертензией I степени.

Лечение небивололом вывило значительное уменьшение артериального давления ( $8,5\% \pm 2,3$ ) и частоты сердцебиения ( $3,5\% \pm 1,2$ ),  $p < 0,05$ .

После лечения было замечено достоверное увеличение оксида азота, что особенно четко было выражено в группе солечувствительной гипертензии ( $p < 0,01$ ). После лечения концентрация ET-1 в плазме достоверным изменением не подвергалась, хотя была выражена незначительная тенденция к уменьшению ( $p > 0,05$ ) (рис. 8,9).

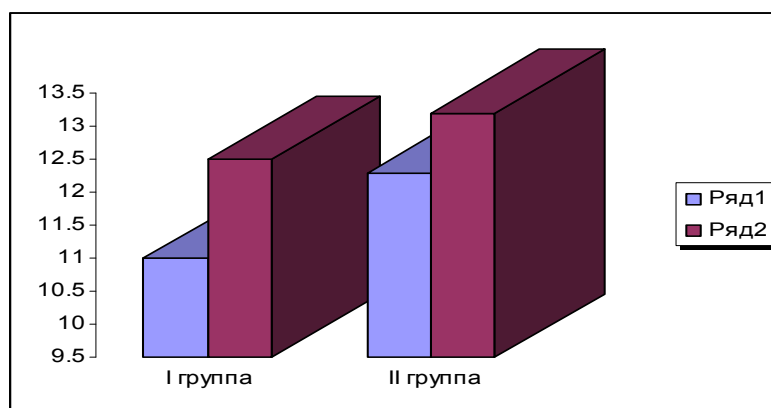




Рис. 8. Концентрация NO в плазме у больных гипертонией сочувствительных (I группа) и солерезистентных (II группа) пациентов до и после лечения.

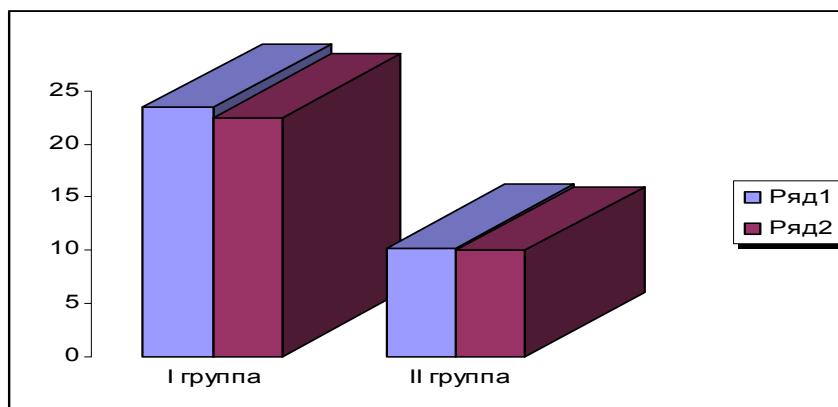


Рис. 9. Концентрация ET-1 в плазме у больных гипертонией сочувствительных (I группа) и солерезистентных (II группа) пациентов до и после лечения.

В литературе мы нашли исследование, где вазодилатационный эффект небиволола и карбакола (эндотельнозависимый вазодилататор) вазодилатационный эффект уменьшался при введении L-NMMA (ингибитора синтеза NO) и восстанавливался при сопутствующей инфузии L-аргинина. Противоположное действие L-NMMA на вызванную небивололом и карбаколом вазодилатацию указывало на воздействие небиволола на механизм синтеза NO (Palmer RM., Ferrige AG., Moncada S., 1997).

Как мы уже отметили эндогенный NO считается одной из основных детерминант сочувствительности, при сочувствительной гипертонии нарушается путь синтеза оксида азота (Manning RD. Jr., Hu L., Tan DY. 2001). По нашему мнению, именно этим должна объясняться особая эффективность небиволола при сочувствительной форме эссенциальной гипертонии.

Опираясь на результаты исследования, можем сделать вывод, что в результате лечения небивололом улучшается эндотельная функция у больных эссенциальной гипертонией, что выявляется увеличением концентрации NO в плазме. Коррекция небивололом дисфункции эндотелиума эффективна при сочувствительной форме

эссенциальной гипертензии I-й степени. Исходя из этого, рекомендуется использование его при вышеуказанной патологии.

Выявление возможности медикаментозной коррекции эндотельной дисфункции очень важно, т.к. это препятствует формированию и прогрессированию эссенциальной гипертензии, с самого начала не даст возможности повреждения отмеченных органов, уменьшит риск развития атеросклеротических процессов.

Оксид азота является не только сильный биологический вазодиллятор, но и ингибитор агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток, адгезии активности молекул. Эндотельная дисфункция вызывает расстройство, разлад всех этих функций, это даст толчок развитию целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. С учетом того факта, что эндотельная дисфункция во время солечувствительной эссенциальной гипертензии более выражена с солерезистентной формой, своевременная профилактика, выявление и лечение солечувствительной артериальной гипертензии мы считаем особенно важным. Также актуально дальнейшее исследование и испытание небивалола, как одного из медикаментов, действующих на узловую механизм синтеза NO при развитии эндотельной дисфункции.

### ***Выводы***

1. В результате лечения небивалолом среди больных эссенциальной гипертензией улучшается эндотельная функция, что проявляется увеличением концентрации NO в плазме эффект коррекции эндотелиальной дисфункции небивалолом встречается преимущественно во время солечувствительной эссенциальной гипертензии.
2. Среди 33% больных эссенциальной гипертензией и 24% здоровых лиц была выявлена солечувствительность. Изменение количества принятой соли особенно влияет на уровень систолического давления.
3. У здоровых лиц с увеличением возраста изменяется состав эндотелиальных факторов в крови: выявляется тенденция уменьшения оксида азота и увеличения эндотелина-1, что является предпосылкой для развития эндотельной дисфункции.
4. Переход на высокосолевою диету уменьшает концентрацию оксида азота в плазме и соответственно, углубляет эндотельную дисфункцию при эссенциальной гипертензии.

5. Эндотелиальная дисфункция при 1-ой степени эссенциальной гипертензии проявляется уменьшением концентрации оксида азота и увеличением концентрации эндотелина-1 в плазме. Указанные изменения особенно проявляются при солечувствительной форме эссенциальной гипертензии.

6. На первой степени эссенциальной гипертензии своеобразием эндотелиальной дисфункции в плазме является существование отрицательной корреляции между концентрациями оксида азота и эндотелина -1.

### *Практические рекомендации*

1. Исходя из коррекции эндотелиальной функции у солечувствительных больных эссенциальной гипертензией под влиянием небивалола, рекомендуется применение данного препарата при солечувствительной форме эссенциальной гипертензии.

2. Для больных эссенциальной гипертензией рекомендовано определение солечувствительности и выбор режима потребления соли, т.к. прием лишнего натрия эндотелиальную дисфункцию путем уменьшения продукции NO.

3. Определение концентрации NO и ET-1 в плазме дает возможность выявить эндотелиальную дисфункцию на ранней стадии эссенциальной гипертензии.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Endothelial Dysfunction in Patients with Salt-Sensitive Essential Hypertension  
G.Simonia, J.Ugrekheldze, I.Andronikashvili, M.Kutateladze // Annals of biomedical research and education-2005-V.-5, issue-4,S.-236-239.
2. Роль окиси азота и эндотелина-1 в патогенезе эссенциальной гипертензии Г.Симония, Дж.Угрехелидзе, И.Андроникашвили, М.Кутателадзе //Сакартвелოს სამედიცინო მოამბე - 2006. - 1.- С.-24-27///( на грузинском языке)ю
3. Influence of Nebivolol on Endothelial Dysfunction in Salt-sensitive Hypertenzion.  
Ugrekheldze J., Simonia G., Andronikashvili I., Kutateladze M. // Georgien Medical News-2006-V.4 (133)-S.-56-58.