

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА И СОСУДОВ

H. Yokoyama, D.B. Averill, K.B. Brosnihan, R.D. Smith, E.L. Schiffrin, C.M. Ferrario

Центр заболеваний сердечно-сосудистой системы и артериальной гипертензии, Медицинская школа "Wake Forest University", Винстон Салем, Северная Каролина, США; Институт клинических исследований, Монреаль, Квебек, Канада

Резюме

Целью данного исследования было установить, зависит ли предупреждение ремоделирования миокарда и сосудов при подавлении эффектов ангиотензина II от гипотензивного действия блокады ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ-1). Восьминедельным крысам со спонтанной гипертензией в течение 56 дней назначался олмесартан, атенолол либо плацебо, принимавшиеся вместе с питьевой водой. По окончании каждой фазы лечения измерялись уровни артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, вычислялось отношение массы миокарда к массе тела, оценивалось содержание коллагена в ткани сердца (гистохимический анализ с окрашиванием пикросириус красным), а также определялось отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосудов в изолированных мезентериальных артериях. Через 3 недели от начала терапии у крыс, получавших олмесартан, регистрировались более низкие уровни систолического АД по сравнению с принимавшими атенолол либо плацебо животными. По окончании исследования группы олмесартана и атенолола не различались по уровням АД, измеряемого прямым методом у анестезированных крыс. У получавших атенолол животных регистрировалась устойчивая брадикардия. Предотвращение гипертрофии миокарда и отложения коллагена наблюдались лишь у принимавших олмесартан крыс со спонтанной гипертензией. Прием как олмесартана, так и атенолола, уменьшал отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета артериол ($11,5 \pm 0,4\%$ и $13,3 \pm 0,6\%$ соответственно, по сравнению с $18,4 \pm 1,1\%$ в группе плацебо). В то же время этот эффект был более выражен у животных, принимавших блокатор АТ-1 рецепторов. Несмотря на то, что контроль давления играл определенную роль в профилактике гипертрофии миокарда и сосудов, наши результаты свидетельствуют о независимом от снижения АД предупреждении структурных изменений сердца и сосудов при блокаде рецепторов к ангиотензину II.

Ключевые слова: атенолол, гипертрофия миокарда, гипертензия, олмесартан, ремоделирование сосудов.

В выполненных за последнее десятилетие исследованиях было продемонстрировано, что ангиотензин II (АТ II), за счет стимуляции ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ-1), способствует пролиферации миокарда и гладких миоцитов сосудов [1], отложению коллагена [2] и нарушению функции эндотелия вследствие уменьшения биодоступности оксида азота (NO) [3]. По сравнению с лекарственными средствами других классов, блокаторы АТ-1 рецепторов обладают определенными преимуществами в отношении не только снижения артериального давления (АД), но и обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка, нормализации структуры и эндотелиальной функции резистивных артерий, а также уменьшения отложения коллагена [4,5]. Известно, что повышение периферического сосудистого сопротивления при гипертензии преимущественно обусловлено структурными и функциональными изменениями резистивных артерий диаметром менее 350 μm [6-8]. Эндотелиальная дисфункция резистивных артерий также играет важную роль в развитии поражения органов-мишеней при гипертензии [9-11].

Целью настоящего исследования было установить, способен ли новый блокатор АТ-1 рецепторов олмесартан более эффективно, по сравнению с атенололом, подавлять прогрессирование эндотелиальной дисфунк-

кции мезентериальных резистивных артерий и отложение коллагена в миокарде у крыс со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats, SHR).

Методы

Протокол исследования

Исследование было выполнено на 24 крысах-самцах в возрасте 6 недель, полученных из лаборатории Charles River Laboratories (Wilmington, MA). В возрасте 8 недель крысы были рандомизированы в три группы вмешательства: а) прием олмесартана (RNH-6270, Sankyo Pharmaceutical Company, Tokyo, Japan; 10 мг/кг/сут); б) прием атенолола (Sigma, St. Louis, MO; 30 мг/кг/сут); в) либо прием плацебо (водопроводная вода). Во время эксперимента крысы содержались отдельно, в соответствующих требованиям AAALAC условиях, со свободным доступом к пище и питьевой воде и 12-часовым световым днем. Олмесартан и атенолол смешивались с 0,1% раствором NaHCO_3 + KHCO_3 и дистиллированной водой соответственно, после чего назначались животным вместе с питьевой водой. Суточная доза препарата рассчитывалась ежедневно, с учетом объема выпитой за предшествующие сутки воды. Протокол исследования отвечал требованиям National Institute of Health и был одо-

Таблица 1

**Влияние приема плацебо, атенолола и олдесартана
на показатели ремоделирования миокарда и артериального давления**

Признак	Крысы со спонтанной гипертензией		
	Группа плацебо (n=8)	Группа атенолола (n=8)	Группа олдесартана (n=8)
Масса тела (г)	339±6	330±4	349±9
Масса миокарда (мг)	1075±29	1000±18	1006±27
Отношение массы миокарда к массе тела (мг/г)	3,17±0,07	3,03±0,03	2,88±0,05*†
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	201±6	168±8*	155±5*
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	149±6	126±7*	119±6*
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	173±6	146±7*	136±6*
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	383±8	329±10‡	391±12

Примечание: данные представлены в виде “M±m”; *p<0,05 для сравнения с группой плацебо; †p<0,05 для сравнения с группой атенолола; ‡p<0,05 для сравнения с группами плацебо и олдесартана.

брен комитетом Animal Care and Use Committee, Wake Forest University School of Medicine.

Манжеточное измерение систолического АД на хвостовой артерии (Narco Bio-systems, Houston, TX) выполнялось регулярно в течение 3 дней до начала вмешательства, а также еженедельно в течение 8 недель после начала терапии. Частота сердечных сокращений рассчитывалась на основании показателей пульсовой волны, полученных при манжеточном измерении АД на хвостовой артерии. По окончании фазы терапии измерялась масса тела и выполнялась анестезия Инактином (Sigma, St. Louis, MO; 100 мг/кг интраперитонеально). Для прямого измерения АД и частоты сердечных сокращений (Biopac Systems, Goleta, CA) в сонную артерию устанавливался пластиковый катетер (PE-50 Clay Adams; Becton Dickinson, Sparks, MD). После забора артериальной крови с помощью пластикового катетера крысы забивались путем внутривенной инъекции фенобарбитала натрия в дозе 75 мг/кг (Butler, Columbus, OH). Сегмент проксимальной тощей кишки, питаемый ветвями основной мезентериальной артерии, изолировался и помещался в холодный (4°C) физиологический раствор (4,8 ммоль/л KCl, 2,0 ммоль/л CaCl₂, 1,2 ммоль/л K₂HPO₄, 1,2 ммоль/л MgSO₄, 11 ммоль/л декстрозы, 118 ммоль/л NaCl и 25 ммоль/л NaHCO₃). После изоляции и взвешивания сердца (для определения отношения между массой миокарда и массой тела) оно помещалось в 4%-й раствор формалина.

Оценка реактивности мезентериальных артерий мелкого калибра

Мезентериальные артерии с внешним диаметром ~300 мкм выделялись с помощью диссекционного микроскопа. Изолированные артериальные сегменты длиной 2–3 мм помещались в камеру ангиографа (Living System Instrumentation, Burlington, VT). После установки канюль в каждом конце ангиолярного сегмента выполнялась его перфузия теплым (37±0,5°C) буфером с 21% O₂, 5% CO₂ и 74% N₂ (pH 7,4), со скоростью 38 мл/мин. Изучались лишь те образцы, в которых было возможным поддержание

стабильного внутрисосудистого давления 60 мм рт. ст. Камера ангиографа помещалась в поле зрения микроскопа, оснащенного видеокамерой. Изображение одновременно проецировалось на монитор компьютера и телевизионный экран. Измерение внешнего диаметра (external diameter, ED), диаметра просвета сосудов (lumen diameter, LD) и внутрисосудистого давления выполнялось с помощью программного обеспечения SoftEdge (Ion Optix Corp., Milton, MA).

После 30-минутного периода уравнивания измерялись показатели ED и LD с расчетом толщины сосудистой стенки (wall width, WW) как отношения (ED – LD)/2. Отношение W/L выражалось в виде (WW/LD) × 100; площадь поперечного сечения меди (media cross-sectional area, MCSA) рассчитывалась по формуле (π/4) × (ED² – LD²). После расчета этих показателей производилось регулярное измерение LD. Для определения сосудистой реактивности на аблюминальную поверхность изолированного перфузируемого сосуда наносился раствор фенилэфрина в возрастающей концентрации (10⁻¹⁰–10⁻⁵ ммоль/л; Sigma, St. Louis, MO). Для каждой концентрации фенилэфрина контакт с поверхностью сосуда продолжался в течение 5 минут, после чего наносился раствор более высокой концентрации. Для каждого 5-минутного периода определялись средние показатели LD. После этого производилась обработка сосудов раствором ацетилхолина (10⁻⁵; Sigma, St. Louis, MO) для оценки жизнеспособности сосудистого эндотелия. После отмывания сосудов и 30-минутного периода уравнивания выполнялась оценка сосудистой податливости. С этой целью показатели LD измерялись при последовательном увеличении трансмурального давления до 20, 40, 60, 80 и 100 мм рт. ст. Каждый этап увеличения перфузионного давления продолжался в течение 3 минут, с регистрацией максимального значения LD. Сосудистая растяжимость рассчитывалась как относительное изменение диаметра просвета сосудов (ΔLD/LD) при изменении внутрисосудистого давления на одну условную единицу, по методике Intengan и соавторов [12]. Все препара-

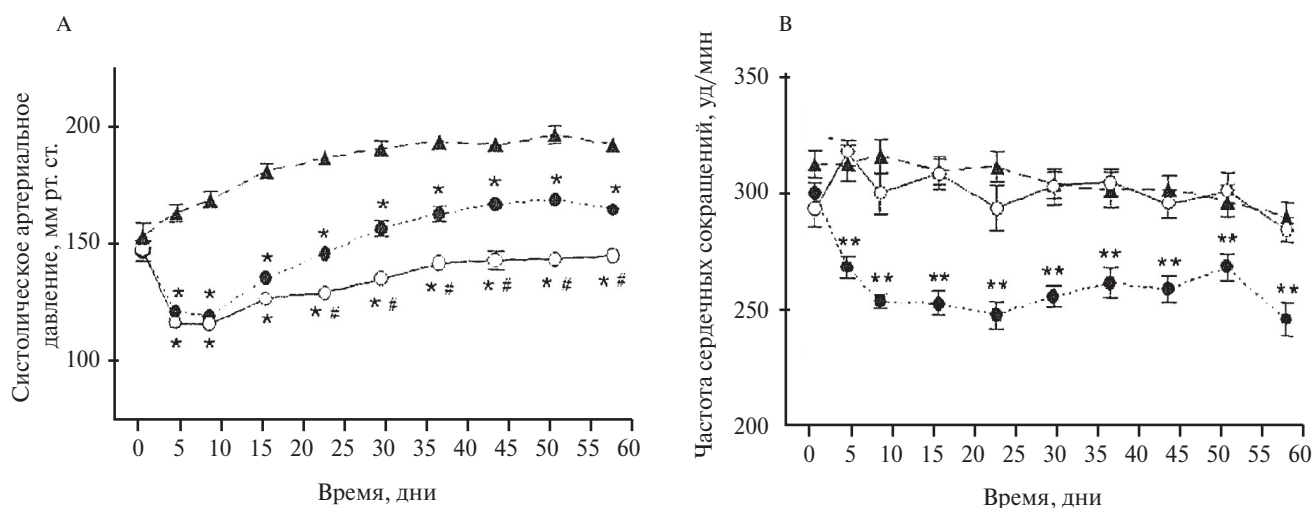


Рис. 1. Динамика уровней манжеточного артериального давления, измеренного на хвостовой артерии (А), и частоты сердечных сокращений (В) у крыс со спонтанной гипертензией, рандомизированных в отношении 8-недельного приема плацебо (▲), атенолола (●) либо олмесартана (○). Данные представлены в виде "M±m"; * $p < 0,01$ для сравнения с группой плацебо; # $p < 0,01$ для сравнения с группой атенолола; ** $p < 0,01$ для сравнения с группой олмесартана и плацебо.

ты добавлялись в буферный резервуар, с последующей рециркуляцией буфера. Дозировки препаратов представлены в виде их конечных кумулятивных молярных концентраций в буферном растворе.

Биохимический анализ

Плазменные концентрации АТ I, АТ II и АТ (1-7) определялись радиоиммунным методом. Образцы крови помещались в охлажденные пробирки, которые содержали смесь 25 ммоль/л этилендиаминтетраацетата (Sigma, St. Louis, MO), 0,44 ммоль/л 1,20-ортофенантролина моногидрата, 1 ммоль/л Na^+ парахлоромеркурибензоата и 3 ммоль/л крысиного ингибитора ренина — ацетил-Гис-Про-Фен-Вал-статин-Лей-Фен (WFLM), по ранее описанной методике [13].

Гистологическое исследование содержания коллагена в ткани сердца

Образцы сердечной ткани заливались парафином с последующим помещением 5 $\mu\text{м}$ срезов на предметные стекла и депарафинизацией, которая производилась путем последовательных отмываний ксиленом, 100% этанолом, 95% этанолом, 75% этанолом и бидистиллированной водой. Затем образцы тканей окрашивались пикросирус красным (0,1% раствор в насыщенной пикриновой кислоте; Sigma Chemical), исследовались под световым микроскопом и фотографировались с использованием цифровой фотокамеры Zeiss AxioCam и программного обеспечения AxioVision (Zeiss, Thornwood, NY). Оцифрованные изображения при 20-кратном увеличении сохранялись в формате JPEG (1300 x 1300 пикселей). Содержание коллагена оценивалось по числу пикселей в зонах окраски пикросирус красным с использованием 7-й версии программного обеспечения Photoshop (Adobe, San Jose, CA), по методи-

ке Averill et al. [14], и последующим определением объемной доли коллагена в ткани левого желудочка.

Статистический анализ

Все данные представлены в виде "M±m". Сравнения между группами лечения осуществлялись с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Множественные апостериорные сравнения выполнялись с использованием t -критерия для непарных выборок с поправкой уровней значимости для множественных сравнений. При сравнении показателей манжеточного систолического АД на хвостовой артерии и частоты сердечных сокращений использовались методы двухфакторного вариационного анализа. Для оценки дозозависимых изменений состояния изолированных мезентериальных артерий также применялся двухфакторный вариационный анализ, в котором основными переменными являлись группа вмешательства (плацебо, олмесартан или атенолол) и характер воздействия на мезентериальные сосуды (фенилэфрин либо изменение трансмурального давления). Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Восьминедельный прием олмесартана либо атенолола ассоциировался с достоверным снижением манжеточного систолического АД, измеренного на хвостовой артерии. По сравнению с терапией атенололом, прием олмесартана приводил к более значительному снижению давления (рис. 1А). В группе атенолола снижение уровня систолического АД сочеталось с выраженной брадикардией, в то время как у животных, рандомизированных в группу олмесартана, частота сердечных сокращений не менялась (рис. 1В). В период с 3-й по 8-ю неделю лечения уровни манжеточного систолического АД, изме-

ренного на хвостовой артерии, были достоверно ниже в группе олмесартана. Тем не менее, по данным прямого измерения давления на 8-й неделе, группы атенолола и олмесартана не отличались между собой по показателям систолического, диастолического и среднего АД, несмотря на межгрупповые различия по частоте сердечных сокращений (табл.1). Выраженность гипертрофии миокарда, оценивавшаяся по отношению массы сердца к массе тела, достоверно снизилась лишь у принимавших олмесартан крыс линии SHR (табл.1).

На рис.2 представлена динамика показателей мезентериальных артерий мелкого калибра на фоне 8-недельного приема плацебо, атенолола либо олмесартана. Терапия атенололом ассоциировалась с достоверным снижением показателей WW и отношения W/L при отсутствии изменений со стороны ED, LD и MCSA. Напротив, у принимавших олмесартан животных регистрировалось достоверное увеличение LD и статистически значимое снижение WW и отношения W/L, по сравнению с крысами из группы плацебо. Кроме того, снижение отношения W/L на фоне приема олмесартана было достоверно более выраженным, чем при лечении атенололом ($p < 0,05$).

Выраженность вазоконстрикторного ответа на последовательно нарастающие дозы фенилэфрина была сходной у крыс, получавших плацебо, атенолол и олмесартан (рис. 3). Степень вазоконстрикторного ответа на ацетилхолин также была сопоставимой во всех трех группах вмешательства (рис.3).

На рис.4А отражена динамика значений LD мезентериальных артерий при последовательном повышении внутрисосудистого давления с 20 до 100 мм рт. ст. При давлении 40–100 мм рт. ст. показатели LD были достоверно выше в группе олмесартана, чем в группе плацебо. Напротив, повышение LD у крыс линии SHR, получавших атенолол, было незначительным и не отличалось от такового при приеме плацебо. При внутрисосудистом давлении < 60 мм рт. ст. уровни растяжимости сосудов были достоверно выше в группе олмесартана, по сравнению с группой плацебо (рис. 4В). Прием атенолола ассоциировался с более выраженным, чем в группе плацебо, увеличением сосудистой растяжимости лишь при внутрисосудистом давлении 60 мм рт. ст.

Через 58 дней от начала терапии плазменные уровни АТ I, АТ II и АТ (1-7) повышались у животных, принимавших олмесартан, и не менялись у получавших атенолол крыс линии SHR (рис.5). Объемная доля коллагена в ткани левого желудочка достоверно уменьшилась в группах олмесартана и атенолола по сравнению с группой плацебо (рис.6). При этом отношение массы миокарда к массе тела снизилось лишь у принимавших олмесартан животных (табл.1).

Обсуждение

О важной роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе артериальной гипертензии свидетель-

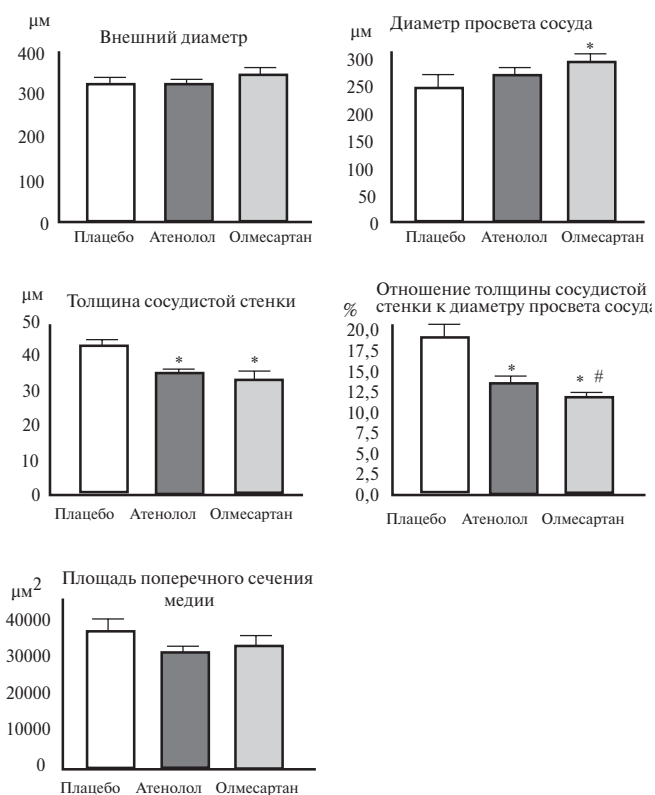


Рис.2. Влияние различных вариантов терапии на структурные показатели мезентериальных резистивных артерий. Данные представлены в виде "M ± m"; * $p < 0,01$ для сравнения с группой плацебо; # $p < 0,05$ для сравнения с группой атенолола.

ствует клиническая эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) у пациентов с гипертензией. Как ингибиторы АПФ, так и БРА, эффективно снижают уровни АД у лабораторных животных с генетически обусловленной и приобретенной гипертензией. Ведущий механизм действия ингибиторов АПФ и БРА, по всей вероятности, заключается в предотвращении множественных отрицательных эффектов АТ II, таких как пролиферация гладких миоцитов, активация провоспалительных факторов и нарушение эндотелиальной функции [3]. Так, у больных с гипертензией годичная терапия лозартаном способствовала нормализации нарушенной структуры и функции резистивных артерий, в то время как атенолол подобным эффектом не обладал, несмотря на сопоставимое гипотензивное действие [15]. Как было показано Brosnan et al.[16], ирбесартан снижал уровни супероксида, повышал биодоступность оксида азота и улучшал эндотелиальную функцию у предрасположенных к развитию инсульта крыс линии SHR. Кроме того, ранее было продемонстрировано, что БРА снижают уровни маркеров воспаления у пациентов с нормальными уровнями АД и стабильным течением коронарной болезни сердца [17], а также предупреждают прогрессирование атеросклероза, нестабильность коронарных бля-

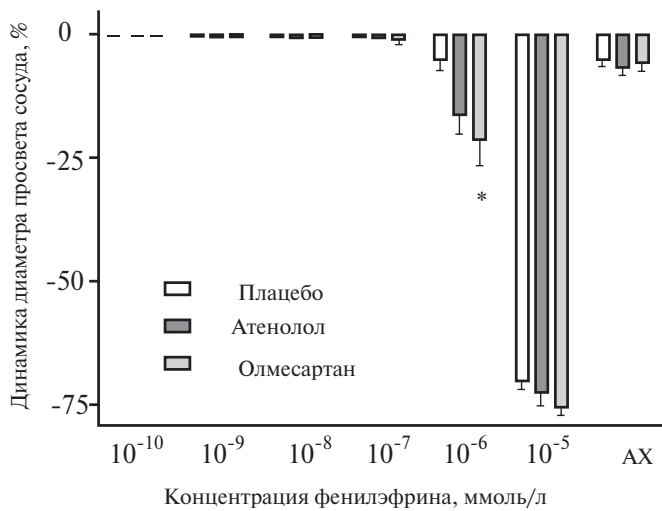


Рис.3. Влияние фенилэфрина и ацетилхолина (АХ) на динамику диаметра просвета мезентериальных резистивных артерий. Данные представлены в виде "M±m"; * $p < 0,05$ для сравнения с группой плацебо.

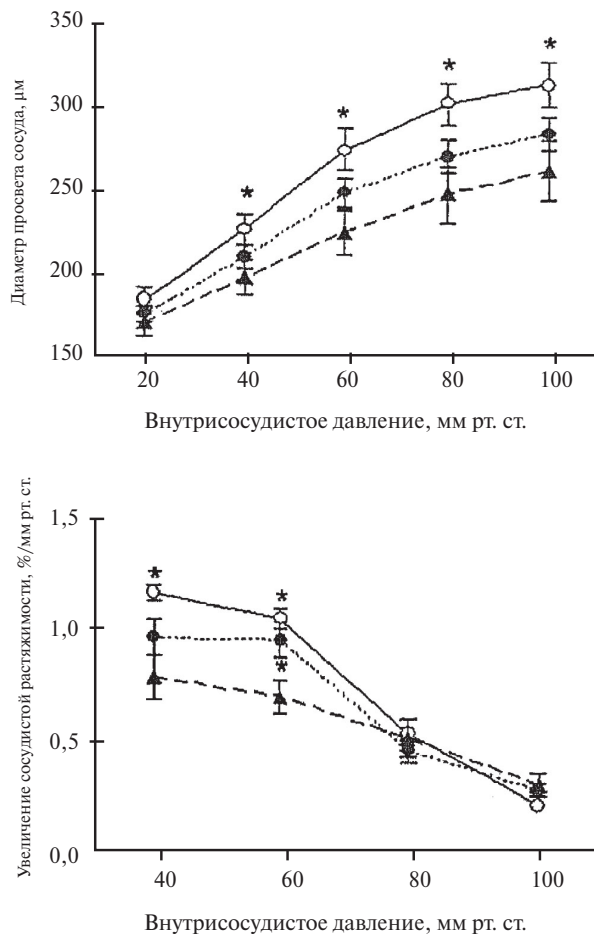


Рис.4. Кривые диаметра просвета сосуда и внутрисосудистого давления (А), а также кривые увеличения сосудистой растяжимости и внутрисосудистого давления (В) для мезентериальных резистивных артерий у крыс со спонтанной гипертензией, рандомизированных в отношении 8-недельного приема олмесартана (○), атенолола (●) либо плацебо (▲). Данные представлены в виде "M±m"; * $p < 0,05$ для сравнения с группой плацебо.

шек и развитие тромбоза за счет активации фибринолиза [18].

В соответствии с ранее полученными данными, нами было показано, что гипотензивный эффект селективного блокатора АТ-1 рецепторов олмесартана не сопровождался изменением частоты сердечных сокращений, в то время как степень снижения среднего АД была сопоставимой для олмесартана и атенолола. Гипотензивное действие атенолола, оценивавшееся путем еженедельного измерения манжеточного систолического давления на хвостовой артерии, было слабее, чем для олмесартана. Тем не менее, по окончании исследования группы атенолола и олмесартана не отличались по показателям среднего АД, измеренного прямым методом. Кроме того, по окончании исследования в группе атенолола не менялась исходная выраженность гипертрофии миокарда по сравнению с группами плацебо либо олмесартана. Подобное несоответствие между динамикой двух показателей давления может объясняться тем, что манжеточный метод измеряет систолическое АД на хвостовой артерии, а при прямом методе уровни систолического и среднего давления определяются на уровне дуги аорты. Различия показателей, полученных этими двумя методами, также могут быть обусловлены тем, что манжеточное давление измеряется без анестезии, а прямое определение АД выполняется у анестезированных крыс.

Изменение гемодинамики на фоне терапии олмесартаном и атенололом приводило к сопоставимому улучшению параметров сосудистого сопротивления мезентериальных артерий мелкого калибра, что выражалось в достоверном уменьшении толщины сосудистой стенки и отношения толщины стенки к диаметру просвета сосуда. В то же время, лишь терапия олмесартаном приводила к достоверному уменьшению показателей LD для резистивных сосудов мелкого калибра. Эти данные позволяют предположить важную роль контроля АД в прогрессировании и обратном развитии сосудистого ремоделирования у крыс линии SHR, несмотря на то, что для ремоделирования миокарда этот механизм, по-видимому, не является ведущим. Известно, что при артериальной гипертензии наблюдается эуτροφическое и гипертрофическое ремоделирование сосудов [19]. При эуτροφическом ремоделировании происходит перераспределение ткани сосудистой стенки вокруг уменьшенного просвета сосуда, без видимого утолщения меди. При гипертрофическом ремоделировании увеличение площади поперечного сечения меди приводит к уменьшению просвета сосуда [19]. Различное влияние терапии атенололом и олмесартаном на показатели LD свидетельствует о том, что олмесартан обладает более выраженным эффектом в отношении профилактики эуτροφического ремоделирования.

В нашем исследовании показатели сосудистой реактивности, которые оценивались по вазоконстрикторному и вазодилаторному ответу сосудов на возрастающие дозы фенилэфрина и ацетилхолина, не различались

между группами плацебо, атенолола и олдесартана. В соответствии с этими данными, ранее было показано дифференцированное влияние артериальной гипертензии на процессы структурного ремоделирования сосудов и эндотелиальной дисфункции как на животных моделях гипертензии [20], так и у пациентов с эссенциальной гипертензией [21]. В то же время, в нашем исследовании динамика исходных значений LD и растяжимости резистивных артерий мелкого калибра была статистически значимой лишь у принимавших олдесартан крыс линии SHR. Это позволяет предположить, что нормализация структурных и функциональных показателей артериальной стенки при блокаде АТ-1 рецепторов лишь частично объясняется протективным эффектом контроля АД.

В соответствии с более выраженным влиянием олдесартана на структурные показатели сосудов, податливость резистивных артерий в группе олдесартана была выше, чем в группе атенолола. Эти данные свидетельствуют о том, что блокатор АТ-1 рецепторов олдесартан более эффективно, чем атенолол, предупреждает либо приостанавливает поражение сосудов при гипертензии и ремоделирование резистивных артерий мелкого калибра. Различное влияние атенолола и олдесартана на процессы сосудистого ремоделирования согласовывалось с более выраженным эффектом олдесартана в отношении обратного развития гипертрофии миокарда. Эти результаты также подтверждались данными ранее выполненных исследований при экспериментальной гипертензии [12, 21, 22] и не так давно продемонстрированным более выраженным обратным развитием гипертрофии миокарда у пациентов с эссенциальной гипертензией на фоне 5-летней терапии лозартаном, по сравнению с приемом атенолола [23].

Изменение активности симпатической нервной системы может влиять на процессы сосудистого ремоделирования. Известно, что норадреналин стимулирует пролиферацию гладких миоцитов *in vitro*, и что атенолол способен подавлять этот эффект [24]. На сегодняшний день остается неясным, приводит ли блокада β -адренорецепторов к компенсаторной α -адренергической стимуляции. Как продемонстрировали Burns et al., антигипертензивное действие атенолола не приводит к повышению периферической активности симпатической нервной системы и сосудистого сопротивления [25]. В то же время было показано, что периферическая и центральная блокада АТ-1 рецепторов при приеме лозартана предупреждает повышение АД и активацию симпатической нервной системы после внутривенного введения фенола [26]. Кроме того, Uresin et al. обнаружили, что лозартан, не повышая плазменные уровни катехоламинов, уменьшает выраженность гиперактивации симпатической нервной системы под воздействием различных стрессоров [27]. Можно предположить, что на фоне блокады АТ-1 рецепторов АТ II действует на АТ-2 рецепторы и предупреждает развитие и прогрессирование сосудистого ремоделирования [3]. Тем

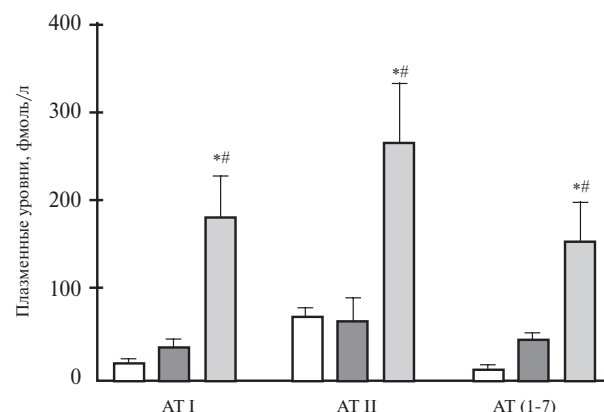


Рис. 5. Достоверное повышение плазменных уровней ангиотензинов (АТ I, АТ II, АТ (1-7)) по окончании периода терапии (56-й день) у крыс со спонтанной гипертензией в группах плацебо (белые столбцы), атенолола (серые столбцы) и олдесартана (черные столбцы). Данные представлены в виде "M $\pm$ m".

не менее, ранее нами было показано отсутствие эффекта блокады АТ-2 рецепторов на гемодинамические и нейрогормональные показатели у получавших лозартан лабораторных крыс [28, 29].

Один из неожиданных результатов нашего исследования заключался в более низких уровнях манжеточного АД, измеренного на хвостовой артерии, с 3-й по 8-ю неделю терапии в группе олдесартана по сравнению с группой атенолола. При этом по окончании исследования уровни давления, измеренные прямым методом у анестезированных животных, не отличались между этими двумя группами терапии. Более того, в группе атенолола не менялась выраженность гипертрофии левого желудочка, в то время как у получавших олдесартан крыс линии SHR наблюдалось

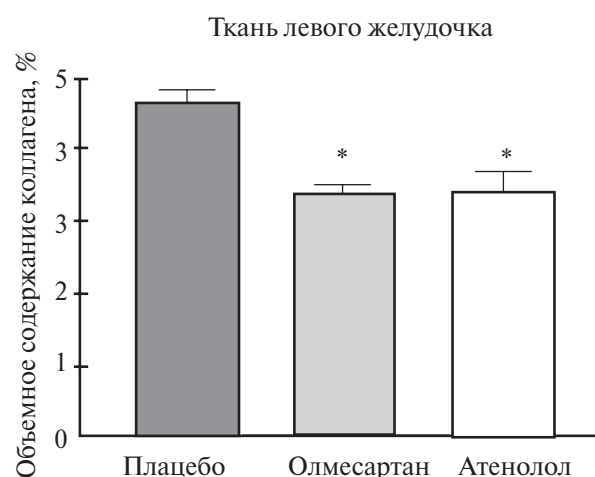


Рис. 6. Объемное содержание коллагена в ткани левого желудочка сердца у крыс линии SHR, получавших плацебо, олдесартан, либо атенолол в течение 8 недель. Данные представлены в виде "M $\pm$ m". * $p < 0,05$ для сравнения с группой плацебо.

обратное развитие гипертрофии миокарда. Эти данные позволяют предварительно предположить, что механизм, лежащий в основе предупреждения сосудистой гипертрофии при блокаде АТ-1 рецепторов, лишь частично связан со снижением АД. Данная гипотеза подтверждается результатами ранее выполненных исследований человека и животных, которые продемонстрировали большую эффективность блокаторов АТ-1 рецепторов, по сравнению с атенололом, в отношении профилактики и/или обратного развития нарушений структуры сосудов и функции сердца [3, 15, 21, 30, 31]. Атенолол может влиять на сосудистое ремоделирование за счет снижения АД и частичной блокады ренин-ангиотензиновой системы. Так, Malmqvist et al. был продемонстрирован слабо выраженный, но статистически значимый эффект атенолола на плазменную концентрацию АТ II у человека [31]. В нашем экспериментальном исследовании плазменные уровни АТ II

не различались в группах плацебо и атенолола. Тем не менее, следует отметить, что среднее снижение плазменной концентрации АТ II, наблюдавшееся Malmqvist et al., достигало $-0,2$ пмоль/л на 48-й неделе лечения [31]. По нашему мнению, столь слабо выраженный эффект атенолола на плазменную концентрацию АТ II свидетельствует о том, что предотвращение гипертрофии миокарда на фоне приема этого препарата вряд ли опосредовано действием АТ II.

Таким образом, нами было показано, что снижение АД на фоне терапии олмесартаном либо атенололом сопровождается обратным развитием гипертрофии и ремоделирования сосудов. При этом олмесартан обладал более выраженным благоприятным эффектом в отношении характерных для гипертензии структурных нарушений миокарда и мезентериальных резистивных сосудов. Это благоприятное действие лишь частично объяснялось контролем АД.

Литература

- Freeman EJ, Ferrario CM, Tallant EA: Angiotensin differentially activate phospholipase D in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Am J Hypertens* 1995;8:1105-1111.
- Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J: Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38:1222-1226.
- Schiffrin EL: Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002;113:409-418.
- Li JS, Shnirfi AM, Schiffrin EL: Effect of AT1 angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:75-83.
- Varo N, Etayo JC, Zalba G, Beaumont J, Iraburu MJ, Montiel C, Gil MJ, Monreal I, Diez J: Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type I and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999;17:107-114.
- Bohlen HG: Localization of vascular resistance changes during hypertension. *Hypertension* 1986;8:181-183.
- Mulvany MJ, Aalkjaer C: Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990;70:921-961.
- Schiffrin EL: Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. *State of the art lecture. Hypertension* 1992;19(2 Suppl): II1-II9.
- Hasdai D, Gibbons RI, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A: Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390-3395.
- Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL: Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl): S85-S90. II.

С остальными литературными источниками (11-31) можно ознакомиться – cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

We investigated whether prevention of cardiac and vascular remodelling associated with inhibition of angiotensin II is independent of the blood pressure (BP) lowering action of angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade. Spontaneously hypertensive rats, 8 weeks old, were treated with olmesartan, atenolol, or vehicle in their drinking water for 56 days. At the end of each treatment, arterial pressure and heart rate were measured, the ratio of heart weight to body weight was calculated, collagen deposition in the heart was determined histochemically using picosirius red staining, and wall-to-lumen ratio in isolated mesenteric arteries was measured by a video graphic approach. At 3 weeks after the initiation of treatment, rats medicated with olmesartan showed lower values of systolic BP compared with rats given atenolol or vehicle, whereas no difference in directly measured BP were observed at the end of study in anesthetized rats given olmesartan or atenolol. Rats given atenolol showed sustained bradycardia, whereas cardiac hypertrophy and collagen deposition was prevented only in spontaneously hypertensive rats given olmesartan. Olmesartan or atenolol reduced arteriolar wall-to-lumen ratio (olmesartan: $11,5 \pm 0,4\%$; atenolol: $13,3 \pm 0,6\%$; vehicle: $18,4\% \pm 1,1$); however, this effect was greatest in rats medicated with the angiotensin II type 1 antagonist. Although control of BP is a factor in the prevention of cardiac and vascular hypertrophy, our studies suggest that blockade of angiotensin II receptors may attenuate the structural changes in the heart and blood vessels of hypertensive animals independent of a reduction in BP.

Key words: Atenolol, cardiac hypertrophy, hypertension, olmesartan, vascular remodelling.

Поступила 12/07 – 2011