

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ჯავარა უგრეხელიძე

ენდოთელური ფაქტორების როლი მარილმგრძობიარე ესენციური
ჰიპერტენზიის განვითარებაში
და ნებიოლოლით მისი მკურნალობის შესაძლებლობა

14.00.42 – კლინიკური ფარმაკოლოგია

დისერტაცია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი – მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი გ.სიმონია

თბილისი

2006

ს ა რ ჩ ე ვ ი

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებანი.

შესავალი..

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1. ენდოთელიუმის ფუნქცია ესენციური ჰიპერტენზიის დროს.

1.2. მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზია.

1.3. ენდოთელური დისფუნქციის კორექციის შესაძლებლობა.

1.4. ნეზივოლოლი _ მესამე თაობის კარდიოსელექტიური

ბეტა-ბლოკატორი ვაზოდilatაციური ეფექტით.

თავი 2. კვლევის მეთოდები.

თავი 3. ავადმყოფთა კლინიკური დახასიათება.

თავი 4. მარილმგრძნობელობის გამოკვლევის შედეგები

ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში.

თავი 5. აზოტის ოქსიდის შემცველობა სისხლში მარილ-

მგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს.

თავი 6. ენდოთელინ-1-ის შემცველობა სისხლში მარილ-

მგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს.

თავი 7. აზოტის ოქსიდი და ენდოთელინ-1-ის ურთიერთკავ-

შირი მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს.

თავი 8. ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე ნეზივოლოლის

მაკორიგებელი მოქმედების შეფასება მარილმგრძნობიარე

ესენციური ჰიპერტენზიის დროს.

თავი 9. კვლევის შედეგების განხილვა.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

ლიტერატურა.

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები

- აგფ – ანგიოტენზინ—გარდამქმნელი ფერმენტი
- გცს – გულის ცემის სიხშირე
- ეპრ – ელექტროპარამაგნიტური მეთოდი
- ედმფ – ენდოთელური დიგიტალისისმაგვარი ფაქტორი
- ერფ – ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორი
- რაას –რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა
- საწ – საშუალო არტერიული წნევა
- ცამფ – ციკლური ადენოზინ-მონოფოსფატი
- ცგმფ – ციკლური გუანოზინ-მონოფოსფატი
- Ang II – ანგიოტენზინ II
- CNP - C ტიპის ნატრიურული ჰეპტიდის
- ET – ენდოთელინი
- NO – აზოტის ჟანგი
- ROS - რეაქტიული ჟანგბადის რადიკალი

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

პრობლემის აქტუალობა

ესენციური ჰიპერტენზია მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა და წარმოადგენს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილის ერთ-ერთ უხშირეს მიზეზს (3,4,15).

ბეტა-ბლოკატორებით ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობა მნიშვნელოვნად ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათო-ლოგიით გამოწვეულ სიკვდილიანობას

(124). ამ ჯგუფის მედიკამენტების აღმოჩენიდან (გასული საუკუნის 60-იანი წლებიდან) დღემდე მათი განუწყვეტელი სრულყოფის პროცესი მიმდინარეობს (12). ბეტა-ბლოკატორთა თვისებების გაუმჯობესება პრეპარატის β_1 -რეცეპტორებისადმი სელექტიურობისა და ვაზოდილატაციის ეფექტის გაზრდით, მოქმედების პროლონგირებით, თანმდევი უარყოფითი მეტაბოლური მოქმედების (ინსულინის ულინნრეზისტენტობა, ტრიგლი-ცერიდების დონისა და სხეულის წონის მატება, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების კონცენტრაციის შემცირება, დიაბეტის აღმო-ცენების რისკის ზრდა) შემცირების გზით მიმდინარეობს (47).

ბოლო პერიოდში მეტად აქტუალურია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მთელი რიგი დაავადებების, მათ შორის ესენციური ჰიპერტენზიის პათოგენეზში ენდოთელური ფუნქციის როლის შესწავლა. კარგად არის ცნობილი, რომ ინტაქტური ენდოთელიუმი გამოიმუშავებს სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელ მთელ რიგ ფაქტორებს. ამ უკანასკნელთა ერთი ჯგუფი (ენდოთელინი, თრომბოქსანი, ანგიოტენზინ-II) სისხლძარღვების ვაზოკონსტრიქციას, მეორე ჯგუფი კი (აზოტის ქანგი, პროსტა-ციკლინი, C ტიპის ნატრიურული პეპტიდი) – ვაზოდილატაციას იწვევს (Born G., Rabelnik T., 2000). ფიზიოლოგიურ პირობებში ამ ორივე ჯგუფის ფაქტორების მოქმედება დაბალანსებულია, ხოლო კარდიოვასკულარული სისტემის პათოლოგიის დროს ვითარდება ვაზოკონსტრიქტორული და ვაზოდილატაციური ფაქტორების დისბალანსი. ამდენად, ენდოთელიუმის დისფუნქციის ადრეული გამოვლენა და კორექცია ესენციური ჰიპერტენზიის პრევენციისა და დროული მკურნალობის მეტად აქტუალურ მიმართულებად გვევლინება.

ენდოთელიუმის ფუნქციის ძირითადი დეტერმინანტებია ენდო-თელიუმის რელაქსაციის ფაქტორი (NO) და ენდოთელინი.

ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორი მონაწილეობს ისეთი ფიზიოლოგიური ფუნქციების განხორციელებაში, როგორებიცაა: ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოდილატაცია, თრომბოციტების აგრეგაციის, ენდოთელიუმთან თრომბოციტებისა და ლეიკოციტების ადჰეზიის, სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის, ადჰეზიის მოლეკულების აქტიურობის ინჰიბიცია (24,30,85,144,160). აქედან გამომდინარე, ენდოთელური დისფუნქცია ბიძგს აძლევს კარდიოვასკულური სისტემის მთელი რიგი დაავადებების განვითარებას.

1988 წელს Yanagishawa-ს და თანაავტორების მიერ დადგენილი იქნა ახალი პეპტიდის არსებობა ენდოთელინის სახელწოდებით (ET). აღმოჩენილი 3 იზოფორმიდან (ET-1, ET-2, ET-3) ადამიანის ორგანიზმში მხოლოდ ET-1 აღმოჩნდა (77,207). ET-1 ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება განაპირობებს არტერიული წნევის მომატებას. ენდოთელინისა და ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორის, როგორც ენდოთელიუმის ძირითადი დეტერმინანტების პათოლოგიური ცვლილება, ბიძგს აძლევს კარდიოვასკულური სისტემის მთელი რიგი დაავადებების განვითარებას.

სავარაუდოა, რომ ენდოთელური დისფუნქცია გენეტიკურად არის დეტერმინირებული. ამაზე თუნდაც ის ფაქტი მეტყველებს, რომ ენდოთელიუმის ფუნქციის მოშლა გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის მქონე პირებს ადრეულ ასაკშივე აღენიშნებათ (50,142).

ექვს არ იწვევს ასევე ჰიპოთეზა, რომ ესენციური ჰიპერტენზია ჰეტეროგენული პათოლოგიაა და აერთიანებს გენეტიკური და ეგზოგენური ფაქტორების კომპლექსური ურთიერთქმედების სხვა-დასხვა ვარიანტს (172,212). ამის დამადასტურებელია ესენციური ჰიპერტენზიის სხვადასხვა რენინული პროფილი, ავადმყოფთა განსხვავებული მგრძობელობა ჰიპოტენზიური პრეპარატების მიმართ, ე.წ. მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზია (208, 209). ვარაუდობენ, რომ მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰუმორული დისბალანსი და უჯრედების მემბრანების დისფუნქცია (177).

დღეისათვის განსაკუთრებულად აქტუალურია ენდოთელური ფუნქციის შესწავლა მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიით დაავადებულებში, რადგან ცნობილია, რომ გჯანმრთელი პოპულაციის 16-25% მარილმგრძობიარეა, ხოლო ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში ეს მაჩვენებელი დაახლოებით 40-55%-ს უტოლდება (158,139).

დიდ მნიშვნელობას იძენს ენდოთელური დისფუნქციის კორექციის შესაძლებლობის შესწავლა როგორც არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში, ასევე კლინიკურად ჯანმრთელ კონტიგენტში. ენდოთელიუმის დისფუნქციის მაკორეგირებელი არამედიკამენტური და ფარმაკოლოგიური საშუალებებიდან ყურადღებას იპყრობს ბეტა-ადრენობლოკერების ახალი გენერაციის წარმომადგენელი-ნიებივოლოლი, რომელიც აზოტის ოქსიდის პროდუქციის გაძლიერებას იწვევს. კლინიკურ აპრობაციას

გადის აგრეთვე, ენდოთელინის რეცეპტორების ანტაგონისტები (BQ-123, BQ-788, ბოსენტანი და სხვა).

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე ავადმყოფებში გამოვლენილი ენდოთელური დისფუნქციის ნები-ვოლოლით კორექციის შესაძლებლობა დადგენა; ენდოთელური ფაქტორების – აზოტის ჟანგისა და ენდოთელინის როლის შეფასება მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის ადრეული სტადიის განვითარებაში.

ზემოთ აღნიშნული მიზნიდან გამომდინარე დასახული იყო შემდეგი ამოცანები:

1. მედიკამენტ ნებივოლოლის გამოყენება მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს ენდოთელური დისფუნქციის კორექციისათვის.
2. საკონტროლო ჯანმრთელ და ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფებში მარილმგრძობელობის განსაზღვრა.
3. საკონტროლო, ჯანმრთელ მარილმგრძობიარე, მარილ-მგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის და მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფებში NO-ს კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლში.
4. საკონტროლო, ჯანმრთელ მარილმგრძობიარე, მარილ-მგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის და მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფებში ET-1-ის კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლში.

კვლევის მეცნიერული სიახლე

გამოვლენილია ნებივოლოლის განსაკუთრებული ეფექტურობა მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს, მისი ზემოქმედებით ენდოთელური დისფუნქციის უკუგანვითარების შესაძლებლობა და ამ მიმართულებით დასახულია ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობის ახალი პერსპექტივები.

გამოყენებულია β_1 -სელექტიური ადრენობლოკატორი ნებივო-ლოლი მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს ენდოთელური დისფუნქციის კორექციის მიზნით, L-არგინინ/NO ჯაჭვზე მისი სავარაუდო მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით.

P პირველად არის შეფასებული ენდოთელური ფუნქცია მარლმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის მსუბუქი ფორმის დროს სისხლში NO-სა და ET-1-ის კონცენტრაციის განსაზღვრის გზით. გამოვლენილია ამ ორი ენდოთელური ფაქტორის ცვლილების თავისებურება ესენციური ჰიპერტენზიის მარლმგრძნობიარე ფორმის დროს და მისი როლი ენდოთელური დისფუნქციის პათოგენეზში. კვლევის შედეგად ასევე გამოიკვეთა აზოტის ჟანგისა და ენდოთელინ-1-ის პლაზმური კონცენტრაციების ცვლილებებს შორის ურთიერთკავშირი. შევეცადეთ დაგვედგინა ამ კავშირის თავისებურება მარლმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს.

კვლევის პრაქტიკული ღირებულება

ესენციური ჰიპერტენზიისა და განსაკუთრებით მისი მარლ-მგრძნობიარე ფორმის დროს, ენდოთელური ფუნქციის გაუმჯობესება β_1 -სელექტიური ადრენობლოკატორი - ნეზივოლოლით არის შე-საძლებელი. მედიკამენტის ეფექტურობა NO-ს სინთეზის მექანიზმზე მისი გავლენით უნდა აიხსნას.

ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მარლ-მგრძნობელობის განსაზღვრა მარტივი, ფიზიოლოგიური მეთოდით მიიღწევა. მარლის მოხმარების რეჟიმის შერჩევა – ნატრიუმის მიღების შეზღუდვა, საშუალებას მოგვცემს ენდოთელური დისფუნქციის განვითარება ავიცილოთ თავიდან.

პლაზმაში აზოტის ჟანგისა და ენდოთელინ-1-ის კონცენტრაციის განსაზღვრა ესენციური ჰიპერტენზიის ადრეულ სტადიაზე შესაძლებელს გახდის დროულად გამოვავლინოთ ენდოთელური დისფუნქცია, თავიდან ავიცილოთ მისი შემდგომი გაღრმავება და შესაბამისად – ძირითადი პათოლოგიის გულ-სისხლძარღვთა სხვა დაავადებებით გართულება.

მიღებული შედეგების დანერგვა

დისერტაციაში მოყვანილი ძირითადი დებულებები გამოიყენება თსსუ ცენტრალური კლინიკის თერაპიული დეპარტამენტის კარდიოლოგიურ განყოფილების პრაქტიკაში.

დისერტაციის აპრობაცია

ნაშრომი აპრობირებულია 08.05.2006წ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის შინაგან სწავლებათა №1 კათედრის სხდომაზე.

პუბლიკაციები

დისერტაციის თემის მიხედვით გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო შრომა.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

დისერტაცია შედგება 100 გვერდისგან, შეიცავს შესავალს, 9 თავს, დასკვნებსა და პრაქტიკულ რეკომენდაციებს, ილუსტრირებულია 11 ცხრილით და 13 სურათით. ბიბლიოგრაფია მოიცავს 219 წყაროს.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ენდოთელიუმის ფუნქცია ესენციური ჰიპერტენზიის დროს

ენდოთელიუმის სტრუქტურული მთლიანობა და ადექვატური ფუნქციონირება პირველი რიგის დამცავ მექანიზმს წარმოადგენს იმ პროცესების განვითარებისაგან, რომლებიც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს და მათ შორის მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის პათოგენეზს უდევს საფუძვლად. ენდოთელიუმის როლი პრო- და ანტიკოაგულაციურ, ზრდის მასტიმულირებელ და მინჰიბირებელ, ვაზოკონსტრიქციულ და ვაზორელაქსაციურ ფაქტორებს შორის ბალანსის შენარჩუნებაში მდგომარეობს. ენდოთელიუმი აკონტროლებს არტერიებისა და ვენების დილატაციასა და კონსტრიქციას, გამოიმუშავებს რა მთელ რიგ ვაზოაქტიურ ნივთიერებებს. მათ რიცხვს მიეკუთვნება: პროსტაციკლინი და სხვა პროსტანოიდები, ანგიოტენზინ-II, ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორი, ენდოთელური ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორი, სუპეროქსიდური ანიონები, ენდოპეროქსიდები, ენდოთელინი, თრომბოქსან –A₂. (67,137).

Furchgott-მა და Zawadski-მ 1980წელს კურდღლის აორტის შესწავლისას აღმოაჩინეს, რომ აცეტილქოლინის ზემოქმედებით გამოწვეული გლუვი კუნთის დილატაცია დამოკიდებულია ენდოთელურ უჯრედებზე, რომლებიც სტიმულაციის შედეგად გამოყოფს ადვილად დიფუზირებად ლაბილურ, არაპროსტანოიდულ ნივთიერებას –

ენდო-თელური რელაქსაციის ფაქტორს (ერფ) (67,87), რომელიც ქიმიურად აზოტის ჟანგს-NO-ს წარმოადგენს.

ბიოლოგიური ვაზოდილატატორები: აცეტილქოლინი, ჰისტამინი, ატფ, ბრადიკინინი NO-ს სინთეზის გზით მოქმედებენ, უკავშირდებიან ენდოთელურ უჯრედებზე განლაგებულ რეცეპტორებს და აღებენ კალციუმის არხებს (122,136,137), ენდოთელურ უჯრედებში კალციუმის იონების დონის მომატება ასტიმულირებს NO-სინთეტაზას, რომლის მონაწილეობით ამინომჟავა L-არგინინიდან NO-ს სინთეზი ხდება (148,149,182). აღნიშნული პროცესი სპეციფიკურია მხოლოდ L-არგინინისთვის, ხოლო არგინინის სინთეზური ანალოგები: N^G-ნიტროს არგინინი (L-NA), N^G მონომეთილ-L არგინინი (L-NMMA), N^ε მონომეთილ – L არგინინის მეთილის ეთერი (L-NAME) NO-ს სინთეზის კონკურენტული ინჰიბიტორებია (89,90). აღწერილია NO-ს სინთეზის ორი ფორმა: კონსტიტუციური და ინდუცირებადი. ორივეში მონაწილეობს NADPH-დამოკიდებული დიოქსიგენაზები.

კონსტიტუციური სინთეტაზა გამომუშავდება ენდოთელურ უჯრედებში, ცნს-ნეირონებში, ნეიტროფილებში, თირკმელების ეპითელურ უჯრედებში, თრომბოციტებში, თირკმელზედა უჯრედებში.

კონსტიტუციური სინთეტაზას მეშვეობით გამომუშავებული NO-ს რაოდენობა განისაზღვრება პიკომოლებში, გამოთავისუფლების პროცესი ხანმოკლეა, დამოკიდებულია ინტრაცელულური კალციუმის იონების კონცენტრაციასა და კალმოდულინზე. ენზიმი ითრგუნება L-არგინინის ანალოგებისა და კალმოდულინის ანტაგონისტების მიერ. ინდუცირებადი სინთეტაზა აღმოჩენილია მაკროფაგებში, სისხლ-ძარღვების გლუვ კუნთებში, მეზანგიურ უჯრედებში, ჰეპატოციტებსა და სიმსივნურ უჯრედებში, გამოთავისუფლებელ NO-ს კონცენტრაცია განისაზღვრება ნანომოლებში (182).

გამოთავისუფლების პროცესი ხანმოკლეა, ინჰიბირდება გლუკოკორტიკოიდებით, Ca²⁺/კალმოდულინ-დამოკიდებულია, ინჰიბირდება L-არგინინის ანალოგების მიერ. ინდუცირებად ენზიმს ააქტიურებს ისეთი ფაქტორები, როგორცაა ბაქტერიული ენდოტოქსინი, ციტოკინები, სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორი (136,137). ამგვარად, NO წარმოადგენს მეორე რიგის ინტრაცელულურ მესენჯერს, ლოკალურ ნივთიერებას, რომელიც არეგულირებს მოსაზღვრე უჯრედების (ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი) ფუნქციებს, ნეიროტრანსმიტერს ცენტრალურ და პერიფერიულ ნეირონებში და, შესაძლოა, გააჩნია ჰორმონული ფუნქცია, იმოქმედოს სხვადასხვა

ლოკალიზაციის ორგანოებზე. NO-ს ჰიპერპროდუქცია შეიძლება იყოს დამცავი ან დამაზიანებელი სხვადასხვა პათოლოგიების დროს (58,66). გარდა ინტრაცელულური Ca^{2+} დონის გაზრდისა, ერფ-ს გამოთავისუფლებას ესაჭიროება ჟანგბადი. NO-ს არსებობის ხანგძლივობა 3-5 წამია. ანტიოქსიდანტები (სუპეროქსიდდისმუტაზა, ასკორბინის მჟავა, E ვიტამინი და სხვა) ახანგძლივებენ მის არსებობას, ხოლო სუპეროქსიდური ანიონები შლიან ამ ფაქტორს (199).

სამიზნე უჯრედებში NO ოაქტიურებს ხსნად გუანილატციკლაზას, რომელიც აკატალიზებს მეორე რიგის მესენჯერის – გუანოზინ 3/5/ციკლური მონოფოსფატის (ცგმფ) სინთეზს. ცგმფ ახდენს ფოსფოლირირებული მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფოლირებას, რაც იწვევს რელაქსაციას (137).

დადგენილია, რომ NO-ს ბაზალური სეკრეცია ხელს უწყობს სისხლძარღვების დაბალი ტონუსის შენარჩუნებას. მისი პროდუქციის სტიმულაცია, მაგალითად აცეტილქოლინით იწვევს გამოხატულ ჰიპოტენზიას (30).

NO-ს ვაზიდილიტაციური ეფექტი ბლოკირდება ჰემოგლობინით და მიოგლობინით, რომლებიც იერთებენ NO-ს მოლეკულას რკინის ატომების მეშვეობით (88,150). გარდა ვაზიდილიტაციისა, NO-ს მოქმედების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ეფექტია ენდოთელიუმთან თრომბოციტებისა და ლეიკოციტების ადჰეზიისა და თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიცია (24,160). NO ასტიმულირებს გუანილატციკლაზას თრომბოციტებში, გლუვკუნთოვან უჯრედებში. თრომბო-ციტებში ცგმფ-ის დონის გაზრდა განაპირობებს თრომბოციტების აგრეგაციის შეფერხებას (98,159). ენდოთელური უჯრედები აფერხებს თრომბოციტური სერატონინისა და თრომბოქსან A_2 -ს ვაზოკონსტრიქციულ ეფექტებს. ადგილობრივი აგრეგაციისას გამოთავისუფლებული სეროტონინი, ატფ, თრომბინი ასტიმულირებს NO-ს სინთეზს, რასაც მოჰყვება ვაზოდილატაცია. ეს რეაქცია აფერხებს მიკროაგრეგაციას, აგრეთვე თრომბოციტების ადჰეზიას ენდოთელიუმის ზედაპირზე. ენდოთელური ბარიერი ხელს უშლის ვაზო-კონსტრიქტორებს (მაგ, თრომბოქსან A_2 -ს) მიაღწიონ გლუვ კუნთამდე. თუ ტრავმის შედეგად ენდოთელიუმის მთლიანობა დაირღვა, სეროტონინი და თრომბოქსანი აღწევს გლუვ კუნთამდე, იწყება ვაზოკონსტრიქცია და ჰემოსტაზის სისხლძარღვოვანი ფაზა (199). ერფ თრგუნავს ლეიკოციტების ატჰეზიას სისხლძარღვებს კედელზე, ხელს უწყობს ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის გამოთავისუფლებას, რომელიც ფიბრინოლიზის მნიშვნელოვანი კომპონენტია (96,158).

NO აგრეთვე აინჰიბირებს ადჰეზიის მოლეკულების აქტიურობას (20,24). სისხლძარღვების გლუვი კედლის პროლფერაციის ინჰიბიცია ერფ-მოქმედების კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ეფექტია.

ენდოთელიუმით მედიატორირებული ვასკულარული ტონუსის რეგულაციის დაქვეითება მნიშვნელოვანია ესენციური ჰიპერტენზიის პათოგენეზში. ენდოთელური დისფუნქციის ეს ფორმა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული NO-ს ვასკულარული აქტივობის დაქვეითებაზე, რომელიც, თავის მხრივ, NO-ს სინთეზის შემცირებით, გაძლიერებული დაშლით ან ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ფაქტორების ურთიერთქმედებით შეიძლება იყოს გამოწვეული. NO-ს პროდუქციის შემცირება თავისთავად გამოწვეულია L-არგანინის ქმედითუნარიანობის შემცირებით, G1-პროტეინდამოკიდებული სიგნალის გამტარი გზის დაზიანებით (62,63), eNOS-ის ექსპრესიის ან ტრანსკრიპციის ვარიაციებით ან იმ ერთ-ერთი კოფაქტორის უკმარისობით, როგორცაა, მაგალითად ტეტრაჰიდრობიოფტერინი (BH4) (115).

გამოკვლევებმა აჩვენეს პათოგენეზური კავშირი ენდოთელურ დისფუნქციასა და NO-ს მომატებულ დაშლას შორის. სუპეროქსიდის ანიონი ძირითადი სუბსტანციაა, რომელიც ამ პროცესზე მოქმედებს (157). სუპეროქსიდის ანიონები შეიძლება გენერალიზებული იყვნენ სხვადასხვა ენზიმური და არაენზიმური წყაროებიდან. ქსანტინ-ოქსიდაზას სისტემა არის ერთ-ერთი მთავარი წყარო სუპეროქსიდის ანიონისა (210,33). რიგი გამოკვლევების მიხედვით, ენდოთელური ფუნქციის შესანარჩუნებლად გაცილებით მნიშვნელოვანია გარკვეული ბალანსი NO-სა და სუპეროქსიდის ანიონს შორის, ვიდრე თითოეულის კონცენტრაცია ცალ-ცალკე (131).

ჰიპერტენზიულ პაციენტებში მექანიზმი, რომლითაც ესა თუ ის ფაქტორი მოქმედებს ენდოთელურ დისფუნქციაზე დამოკიდებულია NO-სა და სხვა ენდოთელურ ფაქტორებს შორის ურთიერთქმედებაზე. მაგ; ციკლოქსიგენაზის ბლოკადა ინდომეტაცინით ზრდის აცეტილქოლინის ვაზოდილიტაციურ ეფექტს ჰიპერტენზიულ (და არ ზრდის ნორმოტენზიულ) სუბიექტებში, რაც ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებაში პროსტანოიდების ვაზოკონსტრიქციულ როლზე მიუთითებს, თუმცადა, უკანასკნელი წლების მონაცემებით, ენდოთელ-ლიუმდამოკიდებულ ვაზოდილატაციაზე ინდომეტაცინის ეფექტი აზოტის ჟანგის გაძლიერებული აქტივობით იყო მედიატირებული, რაც, თავის მხრივ, Ach-ზე L-არგინინით პასუხს აძლიერებს, ხოლო L-NMMA-თი _ ამცირებს. უკანასკნელ პერიოდში ენდოთელური დისფუნქციის გამომწვევ

ძირითად ფაქტორად მოლეკულურ დონეზე NO-სა და რეაქტიულ ჟანგბადის რადიკალს (ROS -ს) შორის ურთიერთქმედებას ასახელებენ (195).

სხვადასხვა ენდოთელური ნივთიერებები – ვან-ვილენბრანტის ფაქტორი, თრომბომოდულინი, ქსოვილოვანი პლაზმონოგენის აქტი-ვატორი განიხილებოდნენ როგორც ენდოთელური ფუნქციის მარკერები (21). არცთუ დიდი ხნის წინ ენდოთელური დისფუნქციის მარკერებად E და P სელექტინი, VCAM და ICAM იქნა მიჩნეული, თუმცა დაბალი მგრძნობელობისა და სპეციფიკურობის გამო მათი ფართოდ გამოყენება არ მოხერხდა. ენდოთელური დისფუნქციის მნიშვნელოვან მარკერს NO-ს ქმედუნარიანობის განსაზღვრა წარმოადგენს (23,201). თუმცა საკვებთან ერთად მიღებული ნიტრატის გავლენა NO-ს პლაზმურ კონცენტრაციაზე, მოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი, მნიშვნელოვნად ზღუდავს აზოტის ჟანგის პროდუქციის პირდაპირი განსაზღვრის შესაძლებლობას (196).

ცნობილია NO-ს სინთეზის კვლევის სპეციფიკური მეთოდები - [¹⁵N] არგინინისა და [¹⁵N] ციტრულინის კონვერსიისა და ელექტროქიმიური მიკროსენსორის საშუალებით NO-ს პროდუქციის ლოკალური, პირდაპირი წესით განსაზღვრა (197).

აზოტის ჟანგის ბიოაქტიურობის გამოკვლევისას NO-ს მასტი-მულირებელი აცეტილქოლინისა და სეროტონინის პასუხად ვაზორე-ლაქსაციის განსაზღვრა ყველაზე პრაქტიკული და სარწმუნო მეთოდია. ცნობილია, რომ დაქვეითებული ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზო-დილატაციის განსაზღვრა ვენური ოკლუზირებული პლეთიზმოგ-რაფიითაც არის შესაძლებელი (41,167).

საყურადღებოა არაინვაზიური მეთოდი, რომლითაც რეაქციული ჰიპერემიის განმავლობაში მაღალი შეღწევადობის ულტრაბგერით ვასკულარული დიამეტრის განსაზღვრა ხდება (40, 52).

1988 წ-ს Yanagishawa-ს და თანაავტორების მიერ დადგენილი იქნა ახალი პეპტიდის არსებობა ენდოთელინის სახელწოდებით (ET). აღმოჩენილი 3 იზოფორმიდან (ET-1, ET-2, ET-3) ადამიანის ორგანიზმში მხოლოდ ET-1 აღმოჩნდა (77,207). უკანასკნელ ხანებში წარმოიშვა მოსაზრება მეოთხე იზოფორმის არსებობის შესახებაც (175,191). ET-1 წარმოდგენილია 22 ამინომჟავის პეპტიდით. პროდუცირდება პრო-ჰორმონით (proET-1), რომელიც გადადის შუალედურ ჰეპტიდში Big ET-1. Big ET-1, სულ მცირე, ორი ET-გარდამქმნელი ჰორმონით გადადის ET-1-ში (190,74). ET-1 ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება არტერიული წნევის მომატებას განაპირობებს (215,216). Yanagishava-ს

მონაცემებით, ვირთაგვებში ET-1-ის ბოლუსით შეყვანა გამოხატულ ჰიპერტენზიულ პასუხს იწვევს, ღორის იზოლირებულ, კორონარულ არტერიებში კი – დოზაზე დამოკიდებულ და მდგრად ვაზოკონსტრიქციასთან ერთად, გულის წუთმოცულობის შემცირებასაც აქვს ადგილი (74,134). აღსანიშნავია, რომ არტერიებსა და განსაკუთრებით ვენებში, ET-1-ით გამოწვეული კონსტრიქციის ხარისხს მნიშვნელოვნად აძლიერებს NO-ს კონცენტრაციის დაქვეითება(138).

ET-1-ის ვაზოკონსტრიქციული, არტერიული წნევის რეგულატორის როლი კარგად გამოჩნდა კვლევებში, რომელთა მიხედვითაც ET-1-ის გენი ადენოვირუსული გენის საშუალებით გადატანილი იქნა ნორმალურ ვირთაგვებში (145). ET-1 გენის გადატანამ გამოიწვია არტერიული წნევის მომატება. ლიტერატურის დამუშავებისას, ენდოთელინით განპირობებული ვაზოკონსტრაქცია, ექსპერიმენტული ცხოველების გარდა, ადამიანებშიც შეგვხვდა. სხვადასხვა კვლევის მიხედვით, ET-1-ის ან BigET-1-ის შეყვანა ადამიანის ორგანიზმში ვაზოკონსტრიქციას იწვევდა. აღწერილია, რომ ეგზოგენური ET-ის ინფუზიით განპირობებული კორონარული ვაზოკონსტრიქცია მნიშვნელოვნად მატულობდა NO-ს შემცირების ფონზე (155,112). ამგვარად, ET-1-ის ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება შესაძლებელია ასახავდეს არა მარტივ, პირდაპირ მოქმედებას, არამედ ბალანსის ცვლილებას ორ ენდოთელურ ფაქტორს – ET-1-სა და NO-ს შორის. ეს მოსაზრება შეჯამებული იქნა კვლევებში (in vivo), სადაც NO-ს ინჰიბაცია და ET-1-ის თანმხვედრი ეგზოგენური შეყვანა მნიშვნელოვან კორონარულ ვაზოკონსტრიქციას იწვევდა (111).

ბოლო მონაცემებით დადგენილია, რომ არტერიული ჰიპერტენზიის დროს სისხლძარღვის კედლის გასქელება, ჰიპერტროფია ET-1-ის გავლენით არის განპირობებული. ET-1-ის ვასკულარულ ჰიპერტროფიაზე მოქმედების ეფექტი კარგად ჩანს იზოლირებულ სისხლძარღვის გლუვი კუნთების უჯრედებზე ჩატარებულ კვლევებში, რომლის დროსაც ET-1-მა გაზარდა პროტეინის სინთეზი სისხლძარღვის გლუვი კუნთებში. ენდოთელინის ასეთი გავლენა შეიძლება მოხსნილი იქნას ET რეცეპტორების ბლოკადით ან საპირისპირო მოქმედების ჰუმორალური ფაქტორებით (ატრიული ნატრიურული პეპტიდი) (16). ET-1-ს ასტიმულირებს ანგიოტენზინი, ანტიდიურეზული ჰორმონი, თრომბინი, ციტოკინი, სხვადასხვა რეაქტიული ჟანგბადის რადიკალი. პროსტაციკლინი, ატრიული ნატრიურული პეპტიდი, აზოტის ჟანგი ET-1-ს მაინჰიბირებელი ფაქტორებია. ვაზოკონსტრიქციის გარდა ET-1 მონაწილეობს

ალდოსტერონის სეკრეციის სტიმულაციაში, იწვევს გულზე დადებით ინოტროპულ და ქრონოტროპულ ეფექტს, ამცირებს თირკმლის სისხლძარღვოვან მიდინებას, ჩართულია ჰიპერტენზიის, ვაზოსპაზმის (უკანასკნელი მონაცემებით ET-1-ის 10-11 M კონცენტრაციაც კი საკმარისია სისხლძარღვის გლუვი კუნთის კონსტრიქციისთვის) მექანიზმის განვითარებაში. ექსპერიმენტულ მოდელში ნანახი იქნა მისი მონაწილეობა გულის გაჩერების პათოგენეზში (164).

ET-1-ის საპირისპირო ბიოლოგიური მოქმედებები განპირობებულია 2 ქვეტიპის რეცეპტორით – ET-A და ET-B. ET-A ვასკულარულ გლუვ კუნთებში მოთავსებული ET რეცეპტორების სისტემის ძირითადი რეცეპტორია. ET-A რეცეპტორის აქტივაცია ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივაციისა და ინტრაცელულარული კალციუმის რაოდენობის გაზრდის გზით ვაზოკონსტრიქციას იწვევს (179). ET-B რეცეპტორის არსებობას მხოლოდ ვასკულარულ ენდოთელურ უჯრედებში ვარაუდობენ, იქ, სადაც გამომუშავდება სხვა ვაზოდილიტაციური სუბსტანციები (NO, პროსტაციკლინი და ადრენომედულანი). უახლესმა გამოკვლევებმა ET-B რეცეპტორის მორი ქვეტიპის ET-B1 და ET-B2-ის არსებობა დაადასტურა (24). ET-B ვასკულარულ ქსოვილებშიც გვხვდება, მაგ., აორტაში, პულმონალურ ვასკულატურაში.

არსებობს მთელი რიგი კვლევები, რომლებიც ადასტურებენ ET-B ტიპის რეცეპტორზე ჰუმორული ფაქტორების – ანგიოტენზინ-II-ისა (Ang-II) და C ტიპის ნატრიურული ჰეპტიდის (CNP) მოქმედების ენდოთელიუმ-დამცავ ეფექტს (97,55,203). ეთუ ექსპერიმენტულ მოდელში ET-A-ს სელექტიური ანტაგონისტის (BQ-123) საშუალებით ET-1-ის აქტივობის მხოლოდ ნაწილობრივი ინჰიბიცია ხდებოდა (76), ვაზოკონსტრიქციის სრული ინჰიბირება იყო აღწერილი Fukuroda-სა და სხვათა მიერ წარმოდგენილ შრომაში, სადაც სელექტიური ET-B-სა (BQ788) და ET-A-ს (BQ-123) კომბინაციას იყენებდნენ (64).

ენდოთელინის რეცეპტორებს პირდაპირი და არაპირდაპირი ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება აღენიშნებათ. არაპირდაპირი მოქმედება ET-A-რეცეპტორების აქტივაციით და ET-1-ის სეკრეციის გაზრდით ხორციელდება. ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენეს, თუ როგორ იწვევს ET-1 გენი ენდოთელური და მეზანგიალური უჯრედებიდან, ასევე კარდიომიოციტებიდან ET-B რეცეპტორების ზერეგულაციას ET-1-ის სეკრეციის მომატების გზით. საყურადღებოა, რომ ET-B რეცეპტორებით განპირობებული ვაზოკონსტრაქცია შე-სადლებელია ET-A რეცეპტორების გააქტივებამაც

გამოიწვიოს. ლიტერატურაში არსებობს მონაცემებიც, რომელთა მიხედვითაც ET-B რეცეპტორები კლირენრეცეპტორების მსგავსად მოქმედებენ. მათმა ბლოკადამ ET-1-ის კონცენტრაციის მომატებაც კი შეიძლება გამოიწვიოს (91,168).

გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში სიგნალის ტრანსდუქციის ერთ-ერთი მექანიზმი IP3 „ბილიკია“, სადაც ალფა-1 ადრენორეცეპტორთან და ანგიოტენზინ-II რეცეპტორთან ერთად ენდოთელინ-1-ის რეცეპტორის აქტივაციაც არის ჩართული. სარკოპლაზმის რეტიკულუმზე IP3-ის გაზრდილი კონცენტრაცია Ca^{++} -ის გამომუშავებას ასტიმულირებს, რის შედეგადაც ინოტროპული ეფექტი გამოვლინდება (165).

ET-A და ET-B2 რეცეპტორები ვასკულარულ მუსკულატურაში $[Ca^{2+}]_i$ არხებისა და სხვა მექანიზმებით სისხლძარღვის გლუვკუნთოვანი უჯრედების კონსტრიქციას და ზრდას, ET-B1 რეცეპტორები კი _ვაზოდilatაციური ფაქტორების _პროსტაციკლინის, ენდოთელიუმის ჰიპერპოლარიზაციის ფაქტორის გამომუშავებას ასტიმულირებს. მარილმგრძნობიარე და მარილრეზისტენტული ჰიპერტენზიის ექსპერიმენტულ მოდელებში ნანახი იქნა ენდოთელინის როგორც მაღალი, ასევე ნორმალური კონცენტრაცია, რაც ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მათი სპეციფიკური ბლოკერების სიფრთხილით დანიშვნას საჭიროებს (175).

ექსპერიმენტული კვლევების შედეგად შემოთავაზებულია კონცეფცია ენდოთელინისა და ანგიოტენზინის საერთო რეცეპტორთა ოჯახის არსებობის, ორივე პეპტიდის ორმაგი აქტივაციის ან ერთი სახის ორმაგი რეცეპტორის არსებობის შესახებ. ორმაგი-ET და Ang- II რეცეპტორების შესახებ კონცეფციას საფუძველად უდევს ვარაუდი, პეპტიდური ჰორმონებისა და მათი რეცეპტორების შემაკავშირებელი ადგილები თავიდანვე კოდირებულია დნმ-ში. ET-1/Ang-II რეცეპტორების mRNA-ს არსებობა ტვინის და გულის ქსოვილში ადასტურებს ამ კონცეფციას (51,167).

ვარაუდი, არტერიული ჰიპერტენზიის პათოგენეზში ET-ს მონაწილეობის შესახებ, გაჩნდა მას შემდეგ, რაც ენდოთელინის ვაზოკონსტრიქციული და ზრდის მასტიმულირებელი მოქმედება დადასტურდა (169,29). საყურადღებოა კვლევები, სადაც აღწერილია ET-1-ის ინფუზიის საპასუხოდ (არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე ადამიანის ვენებში) გაძლიერებული ვაზოკონსტრიქციული პასუხი, ასევე ჰემანგიოენდოთელიუმის დროს ET-1-ის პლაზმური კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მატება (217,113).

საკმაოდ არგუმენტირებულია Krum-ისა და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლევა, რომლითაც არტერიული ჰიპერტენზიის პათოფიოლოგიაში ET-ის მონაწილეობას ამტკიცებენ (104). ავტორები ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში ET რეცეპტორის ანტაგონისტის (ET-A და ET-B) – ბოსენტანის მოქმედების ეფექტს აკვირდებოდნენ. მკურნალობა ტარდებოდა 4 კვირის განმავლობაში. ეფექტს ადარებდნენ აგფ-ინჰიბიტორით ნამკურნალებ ავადმყოფებში მიღებულ შედეგს ან პლაცებოს. ბოსენტანი პლაცებოსთან შედარებით, იწვევდა დიასტოლური წნევის მნიშვნელოვან დაქვეითებას. ET რეცეპტორების ბლოკადა, აგფ-ინჰიბიტორის მოქმედების მსგავსად, სისტოლური წნევის აბსოლუტურ შემცირებას იწვევდა, თუმცა გულის რიტმის სიხშირის ცვლილება, სიმპათიკურ-ნერვული სისტემისა (ისაზღვრებოდა პლაზმური ნორეპინეფრინის განსაზღვრით) და რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის გააქტივება არ აღინიშნებოდა. გამოკვლევამ ცხადყო, რომ მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიით დაავადებულებში ET რეცეპტორების ბლოკადა არტერიული წნევის დაქვეითებას იწვევდა, რაც თავისთავად ესენციური ჰიპერტენზიის პათოგენეზში ET-1-ის როლზე მეტყველებს (105).

უკანასკნელი წლების ლიტერატურაში ვაზოკონსტრიქციის მიზეზად ენდოთელური ფაქტორების: NO-სა და ენდოთელინს შორის შესაძლო ურთიერთქმედება გამოიკვეთა. ცნობილია, რომ ET-B რეცეპტორების სტიმულაცია განაპირობებს ვაზოკონსტრაქციას, რაც ამასთან ერთად ენდოთელურ უჯრედებზე NO-ს სინთეზის სტიმულაციას იწვევს. ასევე, NO-მ შეიძლება ენდოთელინის პროდუცირების ინჰიბირება გამოიწვიოს. ექსპერიმენტულ მოდელზე ET-1-ის ვენაში შეყვანისას გარდამავალი ვაზოდილატაციის შემდეგ დაწყებული ხანგრძლივი ვაზოკონსტრიქცია, თავდაპირველად ET-1-ის მიერ NO-ს პროდუქციით და შესაბამისად ვაზოდილატაციით, ხოლო შემდეგ ET-A და ET-B რეცეპტორზე ET-1-ის მოქმედებით და ვაზოკონსტრიქციით უნდა აიხსნას. აღნიშნული მოვლენა ამ ორ ფაქტორს შორის რთულ ურთიერთქმედებაზე მიუთითებს (164).

ინტენსიური კვლევის პროცესშია ლიპიდური სპექტრის ცვლილების როლი ენდოთელური დისფუნქციის პათოგენეზში. არსებობს მონაცემები, რომ ჰიპერქოლესტერინემია ძლიერ ნეგატიურ გავლენას ახდენს ენდოთელიუმის ფუნქციაზე (24). დისლიპიდემია შაქრიანი დიაბეტის დროს ენდოთელური დისფუნქციის მიზეზად ითვლება (206). NO-ს წინამორბედის – L-არგინინის დიეტური

შევსება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ენდოთელიუმდამოკიდებულ დილატაციას ახალგაზრდა ასაკის ჰიპერქოლესტერინემიულ პაციენტებში. ექსპერიმენტულ კვლევაში, “მსუქანი” ვირთაგვების მოდელზე, NO-ს სინთეზის ბლოკადის ფონზე აორტაში და კაროტიდულ არტერიაში აცეტილქოლინზე ენდოთელურდამოკიდებული პასუხი იქნა ნაწილობრივ, რაც ცალსახად ადასტურებდა ენდოთელური დისფუნქციის არსებობას. არსებობს მონაცემები ნორმოტენზიულ „მსუქან“ ვირთაგვებში პროსტაგლანდინის დონის მომატების, ანგიოტენზინ-II-ის შეყვანაზე ენდოთელიუმის მძლავრი ვაზოკონსტრიქციული პასუხის, ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის აქტივაციის, ET-A რეცეპტორით განპირობებული თრომბოქსან A₂-ის, პროსტაგლანდინ-H₂-ის და ET-1-ით სტიმულ-ლირებული თრომბოქსანის წარმოქმნის შესახებ (192). ექსპერიმენტულ ცხოველებში ჰიპერქოლესტერინემიის დროს L-არგინინის შეყვანა არა მხოლოდ NO-ს პროდუქციის გაზრდას, არამედ სუპეროქსიდური ანიონების წარმოქმნასა და ენდოთელიუმის დაზიანებული უბნის ფართის შემცირებასაც იწვევდა (32).

მკვლევართა განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს თამბაქოს მოშწვევის როლი ენდოთელური დისფუნქციის პათოგენეზში. თამბაქოს მწვეველ კლინიკურად ჯანმრთელ პირებს აღენიშნებათ სისხლ-ძარღვების NO-დამოკიდებული რელაქსაციის მოშლა (38,102). დადგენილია, რომ არტერიული ჰიპერტენზიისა და თამბაქოს წვევის კომბინაცია არ ახდენს ისეთ ძლიერ ზეგავლენას ენდოთელურ ფუნქციაზე, როგორც თამბაქოს წვევა ჰიპერქოლესტერინემიასთან ერთად (170).

ასაკთან ერთად ჯანმრთელ პირებში თავს იჩენს პროგრესირებადი ენდოთელური დისფუნქცია, რომელიც მეტად არის გამოხატულია მამაკაცებში. ქალებში ენდოთელური ფუნქცია მკვეთრად უარესდება მენოპაუზის პერიოდში (36,37).

Wesbitt S., Victor RG (2004) არსებული კვლევის შედეგად, შავ-კანიანებში პლაზმური ET-1-ის კონცენტრაციის მკვეთრი მატება გამოვლინდა, რაც ამ რასის ადამიანებში ესენციური ჰიპერტენზიის გავრცელების სიხშირის მიზეზს ნაწილობრივ მაინც ჰფენს ნათელს.

1.2. მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზია

ესენციური ჰიპერტენზიის განვითარებაზე მოქმედი ეგზოაქტიური ფაქტორებიდან გასაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება საკვებში ნატრიუმის შემცველობას. მსოფლიოს განვითარებულ ქვეყნებში, სადაც მოხმარებული სუფრის მარილის რაოდენობა 8-15 გრ შეადგენს, ესენციური ჰიპერტენზია მოსახლეობის 10-15%-ს უწვითარდება (188).

მეორეს მხრივ, ნატრიუმის მიღების შეზღუდვა 10 მმოლ-ამდე დღეში იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითებას (205). აღსანიშნავია, რომ რიგ შემთხვევაში (მაგალითად, კალციუმის ანტაგონისტებით ან თიაზიდური შარდმდენებით მკურნალობის ფონზე) ნატრიუმის მკვეთრმა შეზღუდვამ შეიძლება ავადმყოფების მდგომარეობა გააუარესოს (139). ხანშიშესულები, როგორც წესი, უფრო მაგრძობიარე არიან ნატრიუმის შეზღუდვის მიმართ. სავარაუდოთ, ეს მოვლენა რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ნაკლებად გამოხატული რეაქტიულობით არის გამოწვეული.

ნატრიუმის შეზღუდვა ჰიპოტენზიურ ეფექტს იწვევს უმეტესად დაბალრენინული ესენციური ჰიპერტენზიის დროს, მაშინ როცა მაღალრენინული ჰიპერტენზიისას შეიძლება განვითარდეს არტერიული წნევის პარადოქსული მატება (121).

მარილისადმი მგრძობელობა ხშირია შავკანიანებში და ჭარბი წონის მქონე პირებში (61), ქალებში მეტად, ვიდრე მამაკაცებში (103). არსებობს მონაცემები, რომ ნატრიუმის მიღება მეტად მოქმედებს სისტოლურ წნევაზე, ვიდრე დიასტოლურზე. ამასთანავე ეფექტი მეტადაა გამოხატული ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში (106).

მარილმგრძობელობა წარმოადგენს ანომალური კარდიოვასკულური ადაპტაციის მულტისისტემური სინდრომის შემადგენელ ნაწილს. ზოგიერთი მონაცემით, მარილმგრძობელ პირებს გლუკოზით დატვრთვისას აღენიშნათ ჰიპერინსულინემიური და ჰიპერგლიკემიური რეაქციები (174).

კლინიკური დაკვირვებებისა და ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა, რომ მარილის ჭარბი რაოდენებით მიღება მარილმგრძობელ პირებში, განსაკუთრებით ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში, იწვევს გორგლოვან ჰიპერფილტრაციისა და რენული პათოლოგიის განვითარებას. მარილის შემცირებული მიღების რეჟიმზე გადასვლისას გლომერული ფილტრაცია ნორმალიზდება (181).

ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევებით გამოვლინდა, რომ ნატრიუმის ჭარბი რაოდენობით მიღება ზრდის მარცხენა პარაკუჭის მასას და ცერებრული სისხლის მიმოქცევის დარღვევის რისკს არტერიული წნევის სიდიდისგან დამოუკიდებლად (156).

ტრადიციულად მიჩნეული იყო, რომ მარილის მიღების შეზღუდვა აუმჯობესებდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით შეპყრობილი პაციენტების მდგომარეობას. თუმცა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ნატრიუმის ქლორიდის მიღების შეზღუდვამ დღეში 20 მმოლამდე შეიძლება ათეროგენული ცვლილებები გამოიწვიოს (173). ზოგიერთ შემთხვევაში ნატრიუმის რესტრიქცია იწვევს ესენციური წნევის პარადოქსულ მომატებას. ძალიან მნიშვნელოვანია მარილის მიღების რეჟიმის შერჩევა ჰიპოტენზიური პრეპარატებით მკურნალობის დროს, რადგან ნატრიუმის მიღების მკვეთრი შეზღუდვა ამცირებს კალციუმის არხების ბლოკერების და შარდმდენების კლინიკურ ეფექტს (208).

მარილმგრძნობელობის პოტენციურ მარკერად განიხილება რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სიტემა, კერძოდ, დაბალრენინული ჰიპერტენზია. თუმცა, ზოგიერთი ავტორის აზრით უფრო სპეციფიკური მარკერი შეიძლება იყოს პლაზმაში პრორენინის დონე (154). ტრადიციული ჰიპოტენზიური მკურნალობისადმი რეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზიის შემთხვევაში ხშირად საქმე გვაქვს მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიასთან (83).

მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიის მქონე Dahl-ის მოდელის ვირთაგვებს დაქვეითებული მგრძნობელობა აღმოაჩნდათ ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორის მიმართ. მოგვიანებით ჩატარებულ კვლევებში იგივე დარღვევა გამოუვლინდათ მარილმგრძნობელი ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებსაც (123, 152).

არსებობს მონაცემები იმის თაობაზე, რომ DOCA-მარილმგრძნობელ ვირთაგვებში ენდოთელინის ანტაგონისტები გამოხატულ ჰიპოტენზიურ ეფექტს ახდენენ (147). ნანახი იქნა ET-1-ზე მაქსიმალური ვაზოკონსტრიქციული პასუხი მაღალმარილოვან დიეტაზე ყოფნის დროს, რაც ნატრიუმის მოცემული ენდოთელური ფაქტორის პროდუქციაზე გავლენის შესახებ მიუთითებს (18).

ინტერესს იწვევს ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიის განვითარება მჭიდროდ არის დაკავშირებული ნატრიუმით დატვირთვის საპასუხოდ უჯრედშიდა კალციუმის დონის გაზრდასთან. კალციუმის უჯრედშიდა აკუმულაცია,

თავის მხრივ, განაპირობებს სისხლძარღვის ტონუსის გაძლიერებას (129). მარილით დატვირთვა ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში წნევის მომატების პარალელურად იწვევს ერთროციტებში კალციუმის შემცველობის გაზრდას, რაც ადასტურებს ზემოხსენებულ ჰიპოთეზას (163).

მრავალი წლის განმავლობაში მიჩნეული იყო, რომ სუფრის მარილის ჭარბ მოხმარებასთან ერთად რას-ის აქტივობა კლებულობს. ამის გამო მარილმგრძობელ ჰიპერტენზიას „დაბალრენინულ ჰიპერტენზიასაც“ უწოდებდნენ. მარილმგრძობელი ჰიპერტენზიისას მარილით დატვირთვის პლაზმაში რენინის აქტივობა მცირდება, თუმცა მრავალრიცხოვანი გამოკვლევების თანახმად, ამ დროს ქსოვილოვანი რას-ის აქტივობა მატულობს. Dahl-ის ჰიპერტენზიულ ვირთაგვებში ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიცია და ანგიოტენ-ზინრეცეპტორების (A-რეცეპტორები) ბლოკადა ეფექტურად ხორციელ-დებოდა პლაზმაში რენინის დაქვეითებული აქტივობის ფონზეც (178,218). ახალმა კლინიკურმა გამოკვლევებმა კიდევ ერთხელ დაადასტურა, რომ მარილით დატვირთვა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ქსოვილებში რას-ის აქტივაციას განაპირობებს (22).

მიუხედავად იმისა, რომ მარილით დატვირთვისას უაბინის გამომუშავების სტიმულაცია არ გამოვლინდა, მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიის პათოგენეზში მისი როლი მნიშვნელოვანია. Leenen-ისა და ავტორების კვლევაში ენდოგენური უაბინის კონცენტრაცია Dahl-ის მარილმგრძობიარე ვირთაგვებში მატულობდა მარილით დატვირთვის მწვავე და ქრონიკულ შემთხვევებში (110).

ენდოგენური უაბინის მატებას რას-ისა და ცნს-ს აქტივაცია და სიმპათიკური ნერვული სისტემის შემდგომი სტიმულაცია სდევს თან (86).

Dahl-ის ჰიპოთეზის მიხედვით, მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიას ნატრიუმისა და წყლის რეტენციასა და ვაზოკონსტრიქციაზე მოქმედი ჰუმორული ფაქტორის ჭარბი პროდუქცია განაპირობებს (49). იმის გათვალისწინებით, რომ თირკმელში ნატრიუმის ტრანსპორტს ძირითადად Na^+/K^+ -ატფ-აზა განსაზღვრავს, Warden-ის მიერ ამ ენდოგენურ ფაქტორად ედმფ იქნა მიჩნეული. ედმფ-ს დიგიტა-ლისისმაგვარი მოქმედება გააჩნია და Na^+/K^+ -ატფ-აზას ინჰიბიციას იწვევს (53,28). Na^+/K^+ -ატფ-აზას პროდუქციის დათრგუნვა, თავისთავად, უჯრედშიდა Na/Ca ტუმბოს აქტივაციასა და ვაზოკონსტრიქციას განაპირობებს. ამ მოსაზრებას ექსპერიმენტულ ცხოველებზე ჩატარებული კვლევა ადასტურებს, რომლის მიხედვითაც ჰიპერ-ტენზიულ

ვირთაგვებში ედმუ-ს პლაზმური კონცენტრაცია არტერიული წნევის ციფრებთან კორელირებდა (78).

ინტერესს იწვევს ის ფაქტი, რომ Na, K-ATP-აზას ინჰიბიცია უბაინით აფერხებს აზოტის ჟანგის სინთეზს (214). FFerrari-ს და თანაავტორების მიერ, ექსპერიმენტული ვირთაგვებისათვის შექმნილი იქნა ახალი ტიპის ანტიჰიპერტენზიული საშუალება PST 2238, რომელსაც უბაინის საპირისპირო მოქმედება აქვს, რაც გამოიხატება Na,K-ATP-აზას მექანიზმის რეგულაციაში, ენდოთელიუმის ვაზოდი-ლატაციურ ეფექტში (59).

მნიშვნელოვანია Curruzzis, Brambilla-ს და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგები, რომელთა თანახმადც მარილ-მგრძობელი ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, ჭარბ ნატრიუმთან ერთად კალიუმის შემცირებული მიღება გავლენას ახდენდა არტერიული წნევის დონეზე (44).

მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიისას კალიუმის ანტიჰიპერტენ-ზიული ეფექტი გამოწვეული უნდა იყოს ნატრიურეზული და სიმპათონიჰიბიტორული, ინსულინრეზისტენტულობის შემცირების ეფექტით. ეს ახსნილი იქნა ექსპერიმენტული ცხოველების მოდელზე, სადაც სწავლობდნენ მარილით დატვირთვისას რეაქტიული ჟანგბადის რადიკალის (ROS-ის) ჭარბ წარმოქმნას, რაც თავისთავად პერი-ფერიული და ცენტრალური სიმპათიკური სისტემის ჰიპერაქტივაციას, ინსულინრეზისტენტობის განვითარებას უწყობს ხელს. საკვებში კალიუმის დამატებისას მისი ანტიოქსიდანტური ეფექტი და შესაბამისად, არტერიული წნევის დონეზე გავლენარიგი სხვა კვლევებითაც არის დადგენილი (100).

Kampes-მა და თანაავტორებმა თავის კვლევაში უარყვეს NO-ს როლი მარილმგრძობელი ჰიპერტენზიის განვითარებაში, თუმცა წამოაყენეს ჰიპოთეზა ატრიული ნატრიურეზული პეპტიდის შეცვლილი სეკრეციის გავლენაზე ამ პათოლოგიის განვითარებაში (31).

რიგი კვლევების თანახმად, მარილმგრძობიარე პაციენტების მაღალმარილოვან დიეტაზე გადაყვანა მნიშვნელოვნად ამცირებს თირკმლის ვასკულატურაში აზოტის ჟანგის წარმოქმნას (80).

მარილმგრძობიარე ვირთაგვებში მაღალმარილოვანი დიეტაზე გადასვლისას თირკმლისმიერი პასუხის განვითარებაში აზოტის ჟანგის როლის საწინააღმდეგოდ და ბრადიკინინის სასარგებლოდ მეტყველებს Milatta, Siragu-ს 2001 ჩატარებული კვლევა.

დადასტურებულია ენდოთელინის განსაკუთრებული როლი მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის განვითარების პათო-გენეზში (99). მარილის მოხმარების შემცირება იწვევდა ET-1 კონცენტრაციის შემცირებას სისხლში, რაც საფუძველს იძლევა ენდოთელურ ფუნქციაზე მარილმგრძნობელობის გავლენის შესახებ ვიმსჯელოთ (25,26).

ექსპერიმენტულ ვირთაგვებში მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას ET-1-ზე მაქსიმალური ვაზოკონსტრიქციული პასუხი გამოვლინდა (18).

ენდოთელური დისფუნქციის სქესთან კავშირი გამოვლინდა ჰიპერტონიის ექსპერიმენტულ მოდელში DOCA-მარილოვან ჰიპერ-ტენზიულ ვირთაგვებში. ET-1-ზე სისხლძარღვოვანი პასუხი მდებარეობთან შედარებით მამრ ვირთაგვებში ჭარბობდა (70).

საინტერესოა კვლევა, სადაც ET-A ტიპის რეცეპტორის ბლოკადა მარილმგრძნობიარე პირებში არტერიული წნევის დონის მნიშვნელოვან კლებას იწვევდა, საგულისხმო იყო ET-B რეცეპტორის როლის გამოვლენა წნევის რეგულაციაში მარილის ჭარბი მოხმარებისას (80).

მარილმგრძნობიარე ვირთაგვებში მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას (მარილრეზისტენტულებისგან განსხვავებით), თირკმლის არტერიის ჰიპერტროფია, პლაზმაში ET-1-ის კონცენტრაციის გაზრდა, გლომერულოსკლეროზი აღინიშნებოდა. რენოვასკულური მექანიზმების დისფუნქციის მიზეზი ET-1-ის ჭარბი პროდუქცია და NOS შემცირებული წარმოქმნა აღმოჩნდა (19,189).

ET-A რეცეპტორების ბლოკირებით ET-1-ის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი შემცირება, ენდოთელური ფუნქციის გაუმჯობესება, სისხლძარღვის ჰიპერტროფიის შემცირება მხოლოდ მარილ-მგრძნობიარე ვირთაგვების ექსპერიმენტულ მოდელში იქნა ნანახი (171,131).

მარილმგრძნობელობის განვითარებაში ენდოგენური NO-ს როლზე განსხვავებული მოსაზრებები არსებობს: რიგ კვლევებში ის მარილმგრძნობელობის დეტერმინანტად ითვლება (99), თუმცა საპირისპირო შეხედულებაც მოვიძიეთ, რომლის მიხედვითაც მისი წვლილი აღნიშნული პათოლოგიის განვითარებაში არცთუ დიდია (125).

1.3. ენდოთელური დისფუნქციის კორექციის შესაძლებლობა

ენდოთელური დისფუნქციის ადრეული გამოვლენა და მისი კორექცია კარდიოვასკულური დაავადებების დროული მკურნალობისა და პრევენციის მნიშვნელოვანი წინაპირობაა. მიზანმიმართული თერაპიული ღონისძიებები, ჯანმრთელი ცხოვრების წესი, კეთილ-ლისმყოფელ გავლენას ახდენენ ენდოთელიუმის ფუნქციონირებაზე. მის გაუმჯობესებას მნისვენლოვნად განაპირობებს თამბაქოზე უარის თქმა, ფიზიკური ვარჯიში, სისხლში შაქრის სწორი რეგულირება, დიეტური კვება (39,84).

ენდოთელიუმის ფუნქციის გასაუმჯობესებლად გამოყენებულ თერაპიას ანტიპროლიფერაციული, ანტიათეროსკლეროზული, ანთების-საწინააღმდეგო, ანტითრომბოზული და სხვა პოზიტიური კლინიკური ეფექტები უნდა სდევდეს თან. ენდოთელიუმის დისფუნქციის საწინააღმდეგო სტრატეგიული ღონისძიებები ორ ძირითად მიმართულებად დაიყო: NO-ს სინთეზის სტიმულაცია და მისი დაშლის პრევენცია. მედიკამენტების უმრავლესობა ენდოთელიუმის ფუნქციაზე ზეგავლენას აზოტის ოქსიდის დაშლის ინჰიბიციით, ანტიოქსიდანტური თვისებების მეშვეობით აღწევს (119).

ამ მიმართულებით დღემდე მრავალი კვლევაა ჩატარებული. მაღალკალორიული საკვების მიღება ჯანმრთელ პირებში ენდოთელური ფუნქციის გარდამავალ დაქვეითებას იწვევდა (202). ანტი-ოქსიდანტის_ვიტამინ E-ს მიღება ექსპერიმენტულ ცხოველებში ენდოთელური დისფუნქციის გარკვეულ გაუმჯობესებას განაპირობებდა, თუმცა იგივე ეფექტი ადამიანებში არ აღინიშნებოდა (69,56). მაღალი დოზით C ვიტამინის მიღება კორონარული დაავადების მქონე პაციენტებში ენდოთელურ ფუნქციას აუმჯობესებდა (116).

ენდოთელიუმის დისფუნქციის საწინააღმდეგო თერაპიული ღონისძიებებიდან ინტერესი გამოიწვია კორონარული სისხლძარღვების პათოლოგიის მქონე პირებში ანტილიპიდური მედიკამენტების გამოყენებამ, რის შედეგადაც ენდოთელური ფუნქცია მნიშვნელოვნად უმჯობესდებოდა (186,115,193).

ჰიპერქოლესტეროლემიისა და რეპერფუზიული დაზიანების შემთხვევებში NO-ს სინთეზისთვის აუცილებელი კოფაქტორის - ტეტრაჰიდრობიოპტერონის შეყვანა აღადგენდა ენდოთელის ნორმალურ ფუნქციონირებას (185), პრობუკოლის ან C

ვიტამინის გამოყენება NO-ს დაშლის პრევენციას, ჟანგბადის რადიკალის შენარჩუნებას უწყობდა ხელს (116).

ენდოთელიუმის ფუნქციაზე აფგ-ს ინჰიბიტორების მოქმედების შესწავლა ყოველთვის განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევდა. დღეისათვის მიჩნეულია, რომ აფგ-ს ინჰიბიტორები ენდოთელურ ფუნქციას და NO-ს გამოთავისუფლების პროცესს შემდეგი მექანიზმებით აუმჯობესებენ: 1. ბრადიკინინის დაშლის ინჰიბირება; 2. ქსოვილოვანი ანგიოტენზინ II-ის ინჰიბირების მეშვეობით NO-ს ინაქტივაციის უნარის მქონე სუპეროქსიდური ანიონების წარმოქმნის შემცირება; 3. ენდოთელიუმთან თრომბოციტების ადჰეზიის ინჰიბირება (161).

დადგენილია კალციუმის ანტაგონისტების გავლენა ენდოთელურ ფუნქციაზე (79,204). ჰიპერქოლესტეროლემიურ პაციენტებში, რომელთაც გულის იშემიური დაავადება აღენიშნებოდათ, ენდოთელურ ფუნქციას დიჰიდროპირიდინით მკურნალობა აუმჯობესებდა (101). იმის გათვალისწინებით, რომ ენდოთელური უჯრედები L-ტიპის კალციუმის არხებს არ ფლობენ, ავტორები ამ შემთხვევაში ენდოთელური დისფუნქციის უკუგანვითარებას მედიკამენტის ანტიოქსიდანტური პოტენციალით ხსნიდნენ (114). ენდოთელური ფუნქციის გასა-უმჯობესებლად NO-ს პროდუქციის სტიმულაციაზე უშუალო ზემოქმედება მხოლოდ L-არგინინისა და მესამე თაობის კარდიოსელექტიური ბეტა-ადრენობლოკატორის – ნებივოლოლის შემთხვევაში არის აღწერილი (7).

1.4. ნებივოლოლი – მესამე თაობის კარდიოსელექტიური ბეტა-ბლოკატორი ვაზოდილატაციური ეფექტით

ცნობილია, რომ ბეტა-ბლოკატორებით არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობა გულ-სისხლძარღვთა სისტემით ავადობასა და სიკვდილიანობას მნიშვნელოვნად ამცირებს (124).

გასული საუკუნის 60-იანი წლებიდან ბეტა-ბლოკატორთა ჯგუფის მედიკამენტების დახვეწისა და ახლის შექმნისათვის გამუდმებული მუშაობა მიმდინარეობს. ღონისძიებები, რომელიც აღნიშნული ჯგუფის პრეპარატების გაუმჯობესებას ემსახურება, ძირითადად ბეტა-1-რეცეპტორებთან მიმართებაში სელექტიურობის გაზრდას, მოქმედების ეფექტის პროლონგირებას,

ვაზოდიალაციური აქტივობის შექმნასა და თანმდევი უარყოფითი მეტაბოლური თვისებების ნიველირებას ითვალისწინებს. ზემოაღნიშნული თვისებების გათვალისწინებით, დღეისათვის ბეტა-ბლოკატორთა ჯგუფის ერთ-ერთი პერსპექტიულ წარმომადგენელად ნებივოლოლი ითვლება, რომელიც მაქსიმალური კარდიოსელექტიურობის გარდა ხასიათდება უნარით, ბიძგი მისცეს აზოტის ჟანგის პროდუქციას და ამით ხელი შეუწყოს ენდოთელური ფუნქციის გაუმჯობესებას.

ნებივოლოლი ვაზოდიალაციური ეფექტის მქონე მესამე თაობის კარდიოსელექტიური ბეტა-ადრენობლოკატორია. აქტიურ ნივთიერებას რაცემატი წარმოადგენს, რომელიც ორი ენანტიომერისაგან შედგება: D-ნებივოლოლი და L-ნებივოლოლი. D-ნებივოლოლი კონკურენტული და მაღალსელექტიური ბეტა1-რეცეპტორების ბლოკატორია ($\beta_1/\beta_2 - 293$), ხოლო L-ნებივოლოლი სისხლძარღვთა ენდოთელიუმიდან აზოტის ჟანგის გამოთავისუფლების მოდულატორია (Nuttall S . L . და ავტ. 2003).

Van Peer-ისა და თანაავტორების მიერ შესწავლილი იქნა ნებივოლოლის ფარმაკოკინეტიკა. მედიკამენტი ძლიერ ლიპოფილურია, კარგად შეიწოვება, საკვების მიღება არ მოქმედებს მის შეწოვაზე. მისი ბიოშედწევადობა დამოკიდებულია გენეტიკურად განპირობებულ პრესისტემურ მეტაბოლიზმზე ღვიძლში. ნებივოლოლის ჰიდროქსი-მეტაბოლიტები ფარმაკოლოგიურად აქტიურები არიან, რის გამოც პრეპარატის ეფექტის დამოკიდებულება მეტაბოლიზატორებზე ნაკლებია. ნებივოლოლის მაქსიმალური კონცენტრაცია სისხლში მიღებიდან 0,5-2 სთ-ში მიიღწევა, ნახევარგამოყოფის პერიოდი 10-11 სთ-ს შეადგენს, ხოლო მეტაბოლიტებისა – 20 სთ-ს, რაც მისი დღეში ერთხელ გამოყენების საშუალებას იძლევა. ნებივოლოლი ბალანსირებული გამოყოფით ხასიათდება: 38% არააქტიური მეტაბოლიტის სახით თირკმლის საშუალებით, 48% - ნაწლავების საშუალებით (200).

დღემდე არსებული კლინიკური მონაცემებით, ნებივოლოლი არათუ უარყოფითად მოქმედებს ნახშირწყლოვან და ლიპიდურ ცვლაზე, არამედ რიგი მეტაბოლური პარამეტრის გაუმჯობესებასაც კი იწვევს (27). მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებში ნებივოლოლის გამოყენება ინსულინემიის შემცირებასა და გლუკოზისადმი ტოლერანტობის გაზრდას უწყობს ხელს. აღნიშნული მოვლენა პრეპარატის ვაზოდიალაციური და აზოტის ჟანგის წარმოქმნის მასტიმულირებელი ეფექტით უნდა აიხსნას, მაშინ როცა ნებივოლოლის ლიპიდურ ცვლაზე ნეგატიური

გავლენის არარსებობა მისი მაღალსელექტიურობის შედეგია. ენდოთელურ ფუნქციაზე Pპრეპარატის გავლენის შესახებ მეტყველებს ჩატარებული კვლევა, სადაც მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებში ნეზივოლოლით მკურნალობა ათეროგენოზის კოეფიციენტს ამცირებდა (7).

ნეზივოლოლი, სხვა ბეტა-ადრენობლოკატორების მსგავსად, კარდიომიოციტებს იშემიური დაზიანებისაგან იცავს. აზოტის ჟანგის პროდუქციის სტიმულაციის მეშვეობით კორონარული სისხლძარღვების დილატაციისთვის მას დამატებითი მექანიზმი გააჩნია. ამასთან ერთად, ამცირებს პერიფერიულ წინააღმდეგობას ვაზოდილატაციური მოქმედების ხარჯზე, ამცირებს პრე- და პოსტდატვირთვას, გულის კუმშვად ფუნქციას აძლიერებს, ზრდის დარტყმით მოცულობას, წუთმოცულობას და განდევნის ფრაქციას. ნეზივოლოლი სხვა ბეტა-ადრენობლოკატორების მსგავსად კარდიოპროტექტორული მოქმედებით ხასიათდება, თუმცა მათგან განსხვავებით უარყოფითი ინოტროპული მოქმედება არ გააჩნია (180).

საყურადღებოა Dahli-ს მარილმგრძნობიარე ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევა, რომლის დროსაც როგორც მარილმგრძნობელებში, ასევე მარილრეზისტენტულებში, სუფრის მარილით დატვირთვისას სისტოლური წნევის მომატება, eNOS წარმოქმნის მნიშვნელოვანი შემცირება აღინიშნებოდა. როგორც ნეზივოლოლის, ასევე ათენოლოლის გამოყენებისას სისტოლური წნევის რეგულირება ხერხდებოდა, თუმცა საყურადღებოა, რომ ნეზივოლოლი და არა ატენოლოლი აღადგენდა eNOS-ს პროდუქციას. კვლევა კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ მხოლოდ ნეზივოლოლს აქვს უნარი აღადგინოს ენდოთელური დისფუნქცია, ხელი შეუწყოს NO-თი განპირობებულ ვაზოდილატაციას. აქედან გამომდინარე, ნეზივოლოლს შეუძლია გახდეს ახალი თერაპიული ინსტრუმენტი NO-ს დეფიციტით გამოწვეული დაავადებების პროფილაქტიკისათვის (159).

ნეზივოლოლის ენდოთელიუმით განპირობებული ვაზოდილი-ტაციური ეფექტი დემონსტრირებული იქნა ექსპერიმენტულ მოდელებში, ჯამრთელ პირებში და ჰიპერტენზიულ პაციენტებში.

ჩატარებული გამოკვლევების მიხედვით, ნეზივოლოლის და კარბაქოლის (ენდოთელუმდამოკიდებული ვაზოდილიტატორი) ვაზოდი-ლიტაციური ეფექტი მცირდებოდა L-NMMA-ს (NO-სინთეტაზას ინჰიბიტორის) თანაინფუზიისას და აღსდგებოდა L-არგანინის თანმხვედრი ინფუზიისას. L-NMMA-ს საწინააღმდეგო

ეფექტი ნებივოლილითა და კარბაქოლით გამოწვეულ ვაზოდიალტაციაზე მიუთითებოდა ნებივოლილის მოქმედებაზე L-არგინინ/ NO-ს ჯაჭვზე (150,183).

არსებობს მონაცემები ნებოვოლილის ენდოთელიუმით განპირობებული სვაზოდიალტაციური აქტივობა დემონსტრირებული იქნა ენდოთელიური L-არგინინ/ NO გაღარიბებულ ჯაჭვის მქონე ჰიპერტენზულ პაციენტებში. მხრის არტერიაში ნებივოლილის ინფუზია მზარდი დოზებით 88.5mg/წთ_დან 354mg/წთამდე, წინამხრის სისხლის მოდინების დოზაზედამოკიდებულ მატებას იწვევდა (მაქსიმალური მატებით 60%). საპირისპირო წინამხრის არტერიაში ფიზიოლოგიური ხსნარის გადასხმა არ იწვევდა სისხლის მოდინების ცვლილებას. L-NMMA-ს გადასხმა იწვევდა ნებივოლილის ვაზოდიალტაციური ეფექტის ნიველირებას (151). ორმაგი ბრმა, პლაცებო და ათენოლოლით კონტროლირებადი კვლევა ამტკიცებდა ნებივოლილის NO-ზე დამოკიდებულ ვაზოდიალტაციური ეფექტის არსებობას ხანგრძლივი ორალური მიღების შემთხვევაში. ორკვირიანი საწყისი პლაცებო პერიოდის შემდეგ, ჰიპერტენზიული პაციენტები ჩართული იქნენ ორმაგი-ბრმა, რვაკვირიანი მკურნალობის ციკლში ნებივოლოლით _ 5მგ დღეში ან ათენოლოლით 50მგ დღეში. წინამხრის სისხლის მოდინება ისაზღვრებოდა ვენების პლეთიზმოგრაფიით. აცეტილქო-ლინის, ნატრიუმის ნიტროპრუსიდის და L-NMMA-ს გადასხმა გამოიყენებოდა ენდოთელიუმდამოკიდებული და დამოუკიდებელი ვაზოდიალტაციასა და ვაზოკონსტრქციაზე დაკვირვებისას. ნებივო-ლოლით მკურნალობის შემდეგ წინამხრის სისხლის მოდინების მნიშვნელოვანი პროცენტული ცვლილება (200%-ით), ზრდა აღინიშნა აცეტილქოლინის დაბალი დოზებისას და 435%-ით აცეტილქოლინის მაღალი დოზების შემთხვევაში. ათენოლოლის მოქმედება აცეტილქოლინით განპირობებულ ვაზოდიალტაციაზე არ აღინიშნა. ენდოთელიუმდამოუკიდებელი კავშირი, გამოწვეული ნიტროპრუსიდის ინფუზიით, არ იცვლებოდა არც ნებივოლოლით, არც ათენოლოლით და არც პლაცებოთი. L-NMMA-ზე ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოკონსტრქციული პასუხი უმჯობესდებოდა მხოლოდ ნებივოლილის მიღების შემდეგ, რაც ბაზალურ NO-ს გამოთავისუფლების დამატებით და მნიშვნელოვან მომატებაზე მიუთითებდა (95). გაურთულებელი ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე 20 სუბიექტზე ჯვარედინი კვლევა ჩატარდა. კვლევა ტარდებოდა ერთჯერადი ათენოლოლის (100მგ), ნებოვოლილის (5მგ) დოზით ან პლაცებოთი 2 დღიანი თავისუფალი ინტერვალებით. პრეპარატების ეფექტები თითის არტერიებზე და

კანის მიკროცირკულაციაზე ისწავლებოდა პიეზოელექტრული პლექტიზმოგრაფის მონაცემების მიხედვით. ასევე ტარდებოდა ლაზერულ-დოპლერული კვლევა მოსვენების და იონტოფორეზული აცეტილქოლინის შეყვანის შემდეგ. ათენოლოლისა და პლაცებოსგან განსხვავებით, ნებო-ვოლოლით მკურნალობის შემდეგ აცეტილქოლინის დოზის მრუდის მნიშვნელოვანი მატება ხდებოდა. ზემოთ აღნიშნული შედეგი კიდევ ერთხელ ამტკიცებს ნებივოლოლის მიერ ენდოთელური NO-ს პროდუქციას გაუმჯობესებას (95).

ნებოვოლილით გამოწვეული ენდოთელიუმდამოკიდებული მიკროვასკულარული ვაზოდილატაცია გამოკვლეული იქნა ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულ პაციენტებში. კანის მიკროვასკულარული სისხლის მოდინება ისაზღვრებოდა ლაზერულ-დოპლერულ ფლუ-ომეტრიის მონაცემებით. ნებივოლოლით მკურნალობის დაწყებამდე აცეტილქოლინზე დაბალი მგრძობელობის მქონე ჰიპერტენზიულ პაციენტებს, ნებოვოლოლის მიღების შემდეგ ვაზოდილატაციურ პასუხის მნიშვნელოვანი მომატება აღენიშნებოდათ (თუმცა ეს არ იყო დამოკიდებული სისხლის წნევის შემცირებაზე) (140). ამგვარად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ნებოვოლოლის გადასხმა ან ორალური მიღება იწვევს ენდოთელიუმდამოკიდებულ ვაზოდილატაციას ჯანმრთელ პირებში და ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში. ნებივოლილით გამოწვეული ვაზოდილატაცია ინჰიბირდება L-NMMA-თი (NO სინთეტაზას ინჰიბიტორი), კარბაქოლინით გამოწვეული ვაზოდილატაცია- L-არგანინის შეყვანით. ყოველივე ეს მიუთითებს იმაზე, რომ L-არგანინ/NO ჯაჭვი ჩართულია ნებივოლოლით გამოწვეული ვაზოდილატაციის მექანიზმში (71,213,198,82,159,96).

ნებივოლოლით განპირობებული ბეტა-ადრენობლოკადის ეფექტურობა კიდევ ერთხელ დადასტურდა კვლევით, სადაც სხვა ორგანოებისა და სისტემების ბეტა-ბლოკადასაც სწავლობდნენ. იზოპრენალინით გამოწვეული თითის ტრემორი, რომელიც β_2 -ბლოკატორის აქტივაციით მიიღებოდა, 5 მგ ნებივოლოლით იხსნებოდა, როცა ანალოგიური ეფექტის მიღწევა მხოლოდ 50 მგ ატენოლოლით ან 40 მგ პროპრანოლოლით შეიძლებოდა (93).

Vanhoutte P.M. D და თანაავტორების მიერ (1994 წელი) აღწერილია ნებივოლოლით მკურნალობისას მედიკამენტის ანტიაგრეგანტული, ანტიპროლიფერაციული და

ანტიოქსიდანტური მოქმედება, რაც ამ დროს აზოტის ოქსიდის პროდუქციის ზრდით უნდა იყოს გამოწვეული (180).

Munzel Th. D და თანაავტორების მიერ (2003 წელი) ექსპერიმენტულ მოდელზე, სადაც ნებივოლოლის გავლენით ენდოთელური დისფუნქციის კორექცია და ოქსიდაციური სტრესის გამოვლინების შემცირება აღინიშნებოდა, ცხოველის სისხლძარღვებში სუპეროქსიდის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი კლება დაფიქსირდა. მიღებული ეფექტი ავტორებმა ნებივოლოლით სუპეროქსიდის პროდუქციის დათრგუნვის გარდა, ნეიტროფილებში NADPH-ოქსიდაზის აქტიურობის შემცირებითაც ახსნეს. შესაძლოა, ნებივოლოლის მეშვეობით ათეროსკლეროზის პროგრესირების შეწყვეტა დამატებით ამ მექანიზმითაც იყოს განპირობებული (143).

Trust-ისა და კვლევები ადასტურებს ჰიპოთეზას, რომ ენდოთელური დისფუნქცია ესენციური ჰიპერტენზიისას შეიძლება ოქსიდაციურ სტრესთან იყოს დაკავშირებული. ოქსიდაციური სტრესი თავისთავად NO-ს დაშლის მომატებას განაპირობებს. კვლევით დადგინდა, რომ ნებივოლოლის დღიური, თერაპიული, 5მგ-იანი დოზით 7 დღის განმავლობაში მკურნალობა მნიშვნელოვნად ამცირებდა სისტემურ ოქსიდაციურ სტრესს პლაცებო ეფექტთან შედარებით (194).

ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში Kominachini-მ და სხვებმა აჩვენეს, რომ ნებივოლოლი და არა ათენოლოლი, მნიშვნელოვნად ამცირებს ჰიდროპეროქსიდაზების შემცველობას დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდებში (LDL). ნებივოლოლით ნამკურნალები პაციენტების პლაზმა ხელს უწყობს ენდოთელიუმის უჯრედების კულტივაციას სუპეროქსიდული სტრესის შემდეგ (43).

თავი 2. კვლევის მეთოდები

კვლევებს წინ უძღვოდა ერთკვირიანი საკონტროლო პერიოდი, რომლის განმავლობაში გამოსაკვლევი პირები არ ღებულობდნენ ჰიპოტენზიურ, შარდმდენ, ჰორმონულ პრეპარატებს და აგრეთვე იმ მედიკამენტებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ არტერიულ წნევის ცვლილებაზე. საკონტროლო ჯგუფის ყველა წევრსა და ავადმყოფს გამოკვლევა უტარდებოდა მხოლოდ ინფორმირებული თანხმობის მიღების შემდეგ.

ენდოთელური ფუნქციის ფაქტორის NO-ს განსაზღვრა სისხლში ხდებოდა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდით, რომელიც უკანასკნელ

წლებში წარმატებით გამოიყენება ჟანგვითი მეტაბოლიზმის შესაფასებლად. ამ მეთოდს საფუძვლად უდევს ზემაღალი სიხშირის მიკროტალღური გამოსხივების შთანთქმა არაკომპენსირებული მაგნიტური მომენტის მქონე პარამაგნიტური ნაწილაკების მიერ. ეპრ სპექტროსკოპიული გამოკვლევისათვის აღებულ სისხლს ვათავსებდით პოლიეთილენის მილებში და ვყინავდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$) თავისუფალი რადიკალების შესანარჩუნებლად. თავისუფალი აზოტის ჟანგის რაოდენობის შესაფასებლად ვიყენებდით “სპინ-ხაფანგს”_ ნატრიუმის დიეთილდი-თიოკარბამატს. სისხლის ეპრ სპექტრები რეგისტრირდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე PЭ_1307 (რუსეთი).

სისხლში ვაზოაქტიური ნივთიერების _ ენდოთელინის, შემცვე-ლობას ვსაზღვრავდით იმუნოფერმენტული მეთოდით (IBL, Hamburg, Germany) სტანდარტული ტესტ-სისტემის საშუალებით.

მარილმგრძნობელობის გამოვლენა ხდებოდა Weir-ის მეთოდით (1996წ), რომელიც გულისხმობს დაბალმარილოვანი დიეტიდან _ 40-50 მმოლი დღეში (3 გრ NaCl), მაღალმარილოვან დიეტაზე _ 200 მმოლ ნატრიუმი დღეში (12 გრ NaCl) გადასვლის შემდეგ საშუალო არტერიული წნევის (საწ) ცვლილების განსაზღვრას. ყოველი დიეტის ბოლო დღეს გამოსაკვლევ პირებს ეზომებოდათ არტერიული წნევა, მარილმგრძნობელად ითვლებოდა ის პირი, რომელსაც ზემოთ აღნიშნული ორივე ან რომელიმე დიეტის დაცვის შემდეგ აღნიშნებოდა საშუალო არტერიული წნევის (საწ) ვ.წყ.სვ. 10 მმ-ის ან მეტით ცვლილება საწყის (ბაზალურ) მაჩვენებელთან შედარებით. საწ. განისაზღვრებოდა ფორმულით:

საწ:= [დიასტოლური წნევა+ 0.33 (სისტოლური წნევა _ დიასტოლური წნევა)] .

რეკომენდებული დიეტის დაცვის კონტროლი ხორციელდებოდა 24 საათის განმავლობაში შეგროვილ შარდში ნატრიუმის ექსკრეციის განსაზღვრით.

არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებს მკურნალობა ჩაუ-ტარდათ β_1 -სელექტიური ბლოკატორის ჰიპოტენზიური მონოთერაპიის სახით: 40 ავადმყოფი იღებდა ნებილეტს (Nebivolol, Nebilet, Berlin-chemie, Germani), რომელიც ინიშნებოდა 5-მგ-იანი აბი დღეში ერთხელ.

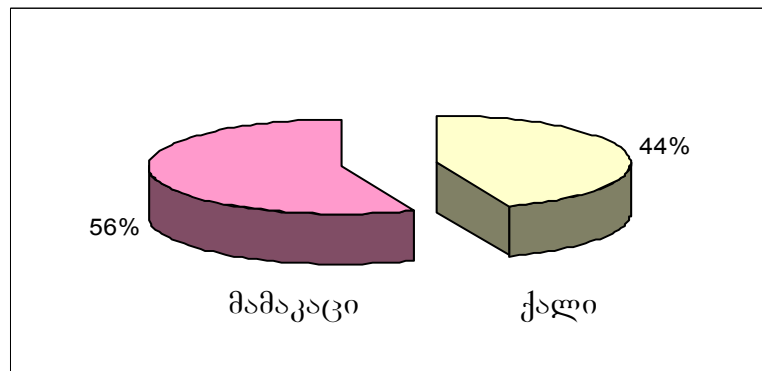
მიღებული მონაცემები დამუშავებული იყო SPSS კომპიუტერული პროგრამის გამოყენებით.

თავი 3. ავადმყოფთა კლინიკური დახასიათება

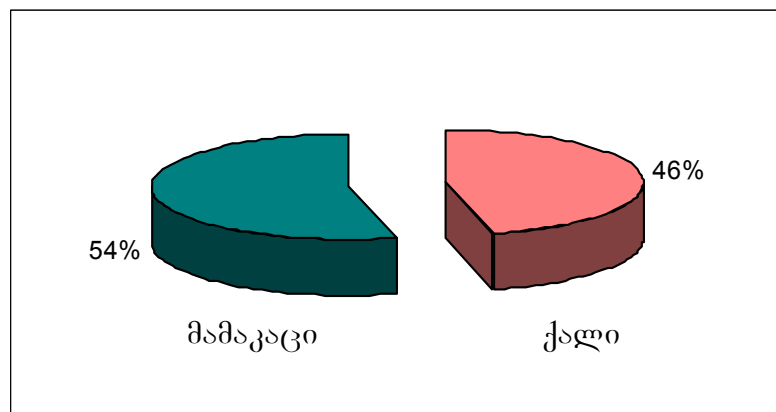
გამოკვლევული იქნა ესენციური ჰიპერტენზიის I სტადიის მქონე (აშშ-ს არტერიული წნევის შემსწავლელი ნაციონალური კომიტეტი 1998წ) 61 ავადმყოფი, რომლებიც სტაციონარულად (25) ან ამბულატორიულად (36) მკურნალობდნენ თსსუ ცენტრალური კლინიკის თერაპიულ დეპარტამენტში. მათ შორის _ 28 ქალი, 33 _ მამაკაცი, საშუალო ასაკი _ $53,5 \pm 5$ წელი.

სურათი 1. სქესის მიხედვით განაწილება საკონტროლო და არტერიული ჰიპერტენზიის ჯგუფში

საკონტროლო ჯგუფი



ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფი



საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა 25 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი, საშუალო ასაკი - 51, $5\pm 3,1$ წელი, 11 – ქალი, 14 – მამაკაცი, რომლებსაც ანამნეზში არ აღენიშნებოდათ არტერიული წნევის მომატების ეპიზოდები. E

ცხრილი 1. გამოკვლეულ პირთა განაწილება სქესის მოხედვით

გამოკვლეულთა ჯგუფები (საშუალო ასაკი- 53 ± 5 წელი)	ქალი	მამაკაცი
საკონტროლო ჯგუფი n=25	11	14
ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფი n=61	28	33

ესენციური ჰიპერტენზიის დიაგნოზს ვადგენდით კომპლექსური კლინიკური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული გამოკვლევების საფუძველზე. გამოკვლეულთა რიცხვში არ შედიოდნენ, გულის იშემიური დაავადებით (დაძაბვის და არასტაბილური სტენოკარდიით, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით), გულის მანკით, გულის უკმარისობით, თირკმლებისა და ღვიძლის პათოლოგიით, II-III ხარისხის სიმსუქნით, ენდოკრინული დაავადებით შეპყრობილი პირები. სიმპტომური ჰიპერტენზია გამოირიცხებოდა სათანადო კლინიკური, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევების საფუძველზე. ავადმყოფები არ ღებულობდნენ ჰორმონულ და აგრეთვე იმ პრეპარატებს, რომლებსაც შეეძლოთ გავლენა მოეხდინათ არტერიული წნევის მაჩვენებლებზე (ტრანკვილიზატორები, ფსიქოტროპული პრეპარატები, ჰიპოტენზიური საშუალებები, პერორალური კონტრა-ცეპტივები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები). ავადმყოფები, რომლებიც მკურნალობდნენ არტერიული ჰიპერტენზიის გამო, წყვეტდნენ ჰიპოტენზიური და შარდმდენი საშუალებების მიღებას.

ესენციური ჰიპერტენზიის I სტადიის კრიტერიუმებად ითვლებოდა დიასტოლური წნევა 90_99 mmHg და /ან სისტოლური წნევა 140_159 mmHg.

არტერიული წნევის გაზომვა ხდებოდა ორჯერ ორწუთიანი ინტერვალით. გარდა ამისა, არტერიული წნევის გაზომვა ხდებოდა ჰორიზონტალურ მდგომარეობაშიც. თუ სხვაობა მიღებულ შედეგებს შორის აღემატებოდა 5 mmHg-ს, არტერიული წნევა იზომებოდა მესამეჯერაც.

ავადმყოფების ნაწილი უჩიოდა თავის ტკივილს, თავბრუსხვევას, სისუსტეს, ადვილად დაღლას, უსიამოვნო შეგრძნებას გულის არეში.

ავადმყოფებს აუსკულტაციური, რენტგენოლოგიური, ეკგ და ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევებით მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის ნიშნები არ აღენიშნებოდათ. თვალის ფსკერის გამოკვლევისას ბადურას არტერიების გენერალიზებული ან ფოკალური შევიწროება არ შეინიშნებოდა. სისხლისა და შარდის ლაბო-რატორიული ანალიზების მონაცემების მიხედვით პროტეინურია ან ჰიპერკრეატინინემია არ გამოვლენილა. თირკმლის პათოლოგია გამოირიცხებოდა აგრეთვე ექოსკოპიური გამოკვლევის მეშვეობით.

რიტმის დარღვევა (სინუსური ტაქიკარდია, პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლები) აღენიშნა 24 ავადმყოფს (39,3 %). 3 ავადმყოფს (4,9%) ჰქონდა ნაღვლ-კენჭოვანი დაავადება, ხოლო 2 ავადმყოფს (3,2%) აღმოაჩნდა კუჭის წყლულოვანი დაავადება.

თავი 4. მარლმგრძნობელობის გამოკვლევის შედეგები ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში

გამოკვლეული 61 ავადმყოფიდან 20_ს (32,7%) გამოუვლინდა მარლმგრძნობელი ესენციური ჰიპერტენზია, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 6 (24%) პირს აღმოაჩნდა მარლის მიმართ მგრძნობელობა. აღსანიშნავია, რომ მარლმგრძნობიარე და მარლის მიმართ რეზისტენტული პირები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ასაკის ან ესენციური წნევის ბაზალური მაჩვენებლების მიხედვით. მარლმგრძნობელების სიხშირე ჭარბობდა მამაკაცებში (ცხრილი 2). როგორც ცხრილიდან ჩანს, გამოკვლეულ ჯგუფებში მარლის მაღალი და დაბალი შემცველობის დიეტაზე ყოფნისას, სარწმუნო სხვაობა ესენციური წნევის მაჩვენებლების საშუალო სიდიდეებს შორის არ გამოვლენილა.

ამავე დროს, არტერიული წნევის მაჩვენებლების სხვაობის შედარებამ გამოავლინა შემდეგი თავისებურებები: მარლმგრძნობიარე ავადმყოფებში მაღალმარლივან

დიეტაზე ყოფნისას დიასტოლური წნევა ბაზალურ მაჩვენებელთან შედარებით მატულობდა ვ.წყ.სვ.6,8±0,32 მმ-ით ($p<0,05$), სისტოლური – ვ.წყ.სვ. 8,7±0,39 მმ-ით ($p<0,01$), ხოლო საშუალო ესენციური წნევა-ვ.წყ.სვ 7,4±0,31 მმ-ით ($p<0,05$). მმეორეს მხრივ, მარილის მიმართ რეზისტენტულ ავადმყოფებში წნევის მაჩვენებლები მარილის ჭარბი მიღების ფონზე ქვეითდებოდა ან არ იცვლებოდა (სურათი 2,3,4). დიასტოლური წნევის სხვაობა შეადგენდა ვ.წყ.სვ.-4,1±0,28მმ-ს ($p>0,05$), სისტოლურის- ვ.წყ.სვ.-4,3±0,25მმ-ს($p>0,05$), ხოლო საშუალო ესენციური წნევის-ვ.წყ.სვ.-3,8 მმ-ს ($p.>0,05$). ანალოგიურ, თუმცა ნაკლებად გამოხატულ ცვლილებებს განიცდიდა საკონტროლო ჯგუფის ესენციური წნევის მაჩვენებლები

ცხრილი 2. მარილმგრძობელი და მარილისადმი რეზისტენტული პირების ზოგიერთი მახასიათებელი (საკ-I-საკონტროლო ჯგუფის მარილმგრძობელები, საკ-II-საკონტროლო ჯგუფის მარილრეზისტენტ-ტულები, ეკ-I-ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებული მარილ-მგრძობელი პირები, ეკ-II-ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებული მარილისადმი რეზისტენტული პირები).

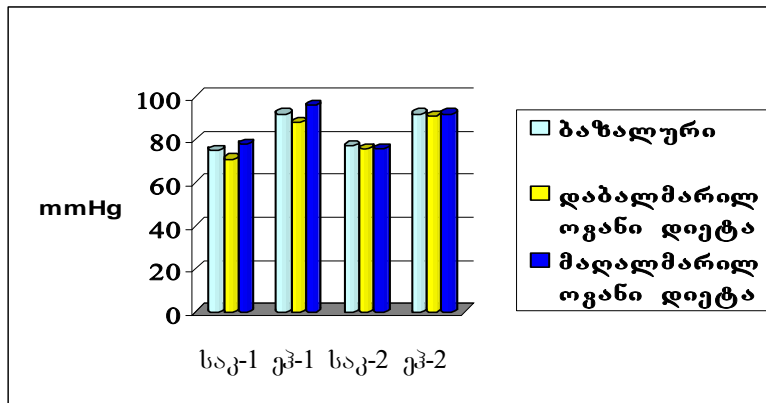
მახასიათებლები		მარილმგრძობელი პირები		მარილრეზისტენტული პირები	
		საკ_I	ეკ-I	საკ_II	ეკ_II
ჯგუფი		საკ_I	ეკ-I	საკ_II	ეკ_II
რაოდენობა		n=6	n=20	n=17	n=41
ასაკი		50.2±3	53.5± 3	48.8±2	52.5±2
სქესი	ქალი	2	10	7	14
	მამაკაცი	4	10	10	27
დიასტოლური	ბაზალური	75±1	92±2	77±1	92±2
	დაბალმარილოვანი დიეტა	71±2 $p>0.05$	88±3 $p>0.05$	76±1 $p>0.05$	91±2 $p>0.05$
	მაღალმარილოვანი დიეტა	78±2 $p>0.05$	96±3 $p>0.05$	76±1 $p>0.05$	92±2 $p>0.05$
სისტოლური	ბაზალური	115±2	155±3	114±2	157±2
	დაბალმარილოვანი დიეტა	110+/-2 $p<0,05$	150+/-4 $p>0,05$	116+/-2 $p>0,05$	154+/-3 $p>0,05$
	მაღალმარილოვანი	118±2	158±3	112±2	158±4

	დიეტა	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
საშ.არტ.წნევა	ბაზალური	88±2	96±2	90±2	113±2
	დაბალმარილოვანი დიეტა	84±2 p>0,05	91±2 p>0,05	90±2 p>0,05	111±2 p>0,05
	მაღალმარილოვანი დიეტა	92±2 p>0,05	100±2 p>0,05	89±2 p>0,05	114±2 p>0,05

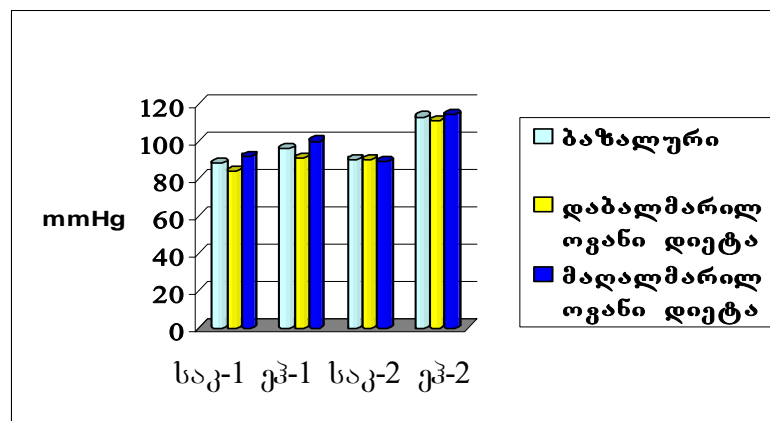
ამრიგად, ჩატარებული გამოკვლევის საფუძველზე დადგენილი იქნა, რომ მარილის ჭარბი ან მცირე რაოდენობით მიღება მარილმგრძნობელ პირებში უფრო მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს სისტოლურ წნევაზე. ამასთან, არტერიული წნევის ცვლილებები მეტად არის გამოხატული არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულ მარილმგრძნობელ ავადმყოფებში ჯანმრთელ პირებთან შედარებით.

ზემოხსენებულიდან გამომდინარე, ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებისთვის მნიშვნელოვანია მარილმგრძნობელობის განსაზღვრა საკვებში მარილის მიღების რეჟიმისა და მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევისათვის. ლიტერატურაში აღწერილია შემთხვევები, როცა მარილისადმი რეზისტენტულ პირებში მარილის დეფიციტი იწვევდა არტერიული წნევის (განსაკუთრებით სისტოლური წნევის) პარადოქსულ მომატებას (106,126).

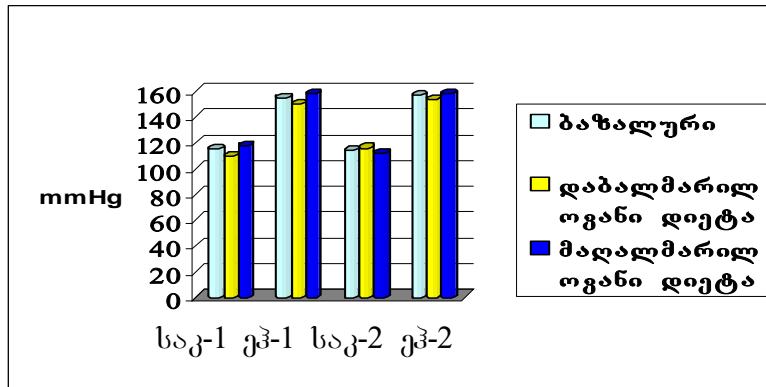
სურათი 2. დიასტოლური წნევის ცვლილება დაბალმარილოვან და მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს მარილმგრძნობიარე, მარილრეზისტენტულ საკონტროლო და არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში (საკ-1-მარილმგრძნობიარე საკონტროლო, ეკ-1-მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზია, საკ-2-მარილრეზისტენტული საკონტროლო, ეკ-2-მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია).



სურათი 3. სისტოლური წნევის ცვლილება დაბალმარილოვან და მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს მარილმგრძნობელ მარილრეზისტენტულ საკონტროლო და არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში (საკ-1_მარილმგრძნობიარე საკონტროლო, ეპ-1-მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზია, საკ-2-მარილრეზისტენტული საკონტროლო, ეპ-2-მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია).



სურათი 4. საშუალო არტერიული წნევის ცვლილება დაბალ-მარილოვან და მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს მარილმგრძნობელ, მარილრეზისტენტულ საკონტროლო და არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში (საკ-1_მარილმგრძნობიარე საკონტროლო, ეპ-1-მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზია, საკ-2-მარილრეზისტენტული საკონტროლო, ეპ-2-მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია).



თავი 5. აზოტის ოქსიდის შემცველობა სისხლში მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს.

ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორი, რომელიც ქიმიურად წარმოადგენს აზოტის ჟანგს (NO), გამომუშავდება ენდოთელურ უჯრედებში და წამყვან როლს თამაშობს სისხლძარღვების ენდოთელიუმდამოკიდებული ტონუსის განხორციელებაში (23,57,58). ერგ ს აქტიურობის შესასწავლად მსოფლიოში მრავალი მეთოდია შემუშავებული. NO-ს განსაზღვრა სისხლში ხორციელდებოდა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდით, რომელიც უკანასკნელ წლებში წარმატებით გამოიყენება ჟანგვითი მეტაბოლიზმის შესაფასებლად.

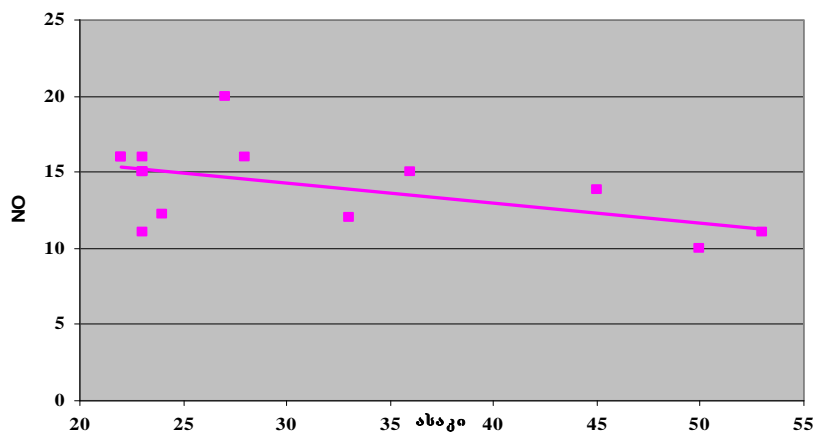
გამოკვლევული იქნა სამი ძირითადი ჯგუფი: საკონტროლო ჯგუფი, მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზიით, მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულები.

მიღებული შედეგების თანახმად, საკონტროლო ჯგუფში NO-ს საშუალო მნიშვნელობა შეადგენდა $14,29 \pm 2,35$ მ/მგ (ნორმა 16მმ/მგ). სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა NO-ს საშუალო მნიშვნელობებს შორის სქესის მიხედვით (მამაკაცები – $14,55 \pm 1,64$ მმ/მგ vs ქალები- $14,16 \pm 2,96$ მმ/მგ $p > 0,05$). თუმცა ლიტერატურაში ამ საკითხთან დაკავშირებით მონაცემები ვერ მოვიპოვეთ (33,34).

ჯანმრთელ პირებში პლასმის აზოტის ჟანგის დონე მარილმგრძნობიარელობის მიხედვით, მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა მარილმგრძნობიარეებში ($14,23 \pm 1,84$ მმ/მგ) და მარილრეზისტენტულელებში ($14,29 \pm 2,35$ მმ/მგ, $p > 0,05$).

საკონტროლო ჯგუფში გამოვლინდა სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია ასაკსა და აზოტის ჟანგს შორის ($r=-0,51$, $p<0,01$). მიღებული მონაცემი ემთხვევა ლიტერატურული მიმოხილვისას ჩვენს მიერ აღნიშნული რიგი კვლევების შედეგებს, სადაც ასაკის მატებასთან ერთად, ჯანმრთელ პირებში თავს იჩენდა პროგრესირებადი ენდოთელური დისფუნქცია (33,34), აზოტის ჟანგი კი მისი ერთ-ერთი დეტერმინანტია (სურათი 5).

სურათი 5. საკონტროლო ჯგუფში კორელაციური კავშირი ასაკსა და NO-ს კონცენტრაციას შორის პლაზმაში

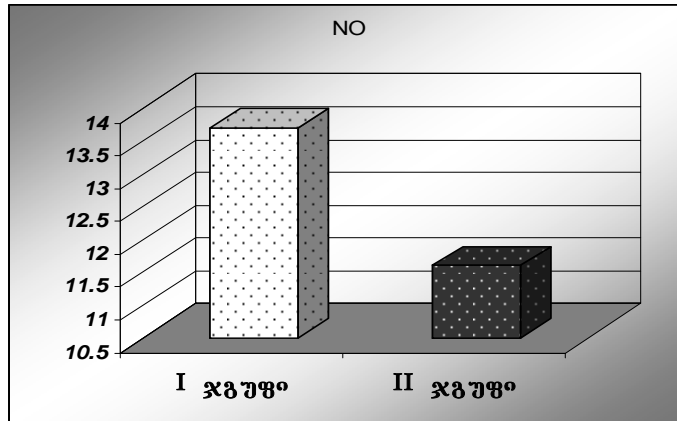


ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გამოვლინდა NO-ს სტატისტიკურად სარწმუნო კლება (ცხრილი 3, სურათი 6).

ცხრილი 3. NO-ს მაჩვენებლები საკონტროლო და ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში

ჯგუფი	NO (მმ/მგ)
საკონტროლო	14,27±2,25
არტერიული ჰიპერტენზია	12,0±2,25
	p<0.0001

სურათი 6. NO-ს მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფში და ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში (I ჯგუფი-საკონტროლო ჯგუფი, II-ჯგუფი ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფი)



NO-ს პლაზმური კონცენტრაციის საშუალო მნიშვნელობები განსხვავდებოდა ესენციური ჰიპერტენზიის ორ ქვეჯგუფშიც: მარილრეზისტენტულებში მეტი იყო მარილმგრძობელებთან შედარებით და მხოლოდ ამ უკანასკნელ შემთხვევაში იძლეოდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას (ცხრილი 4).

ცხრილი 4. NO-ს მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფში, მარილრეზისტენტულ და მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში

ჯგუფი	საკონტროლო	ესენციური ჰიპერტენზია	ესენციური ჰიპერტენზია
		მარილრეზისტენტული	მარილმგრძობიარე
NO(მმ/მგ)	14.29±2.35	14.01±0.94 p>0.05	10.25±0.88 p<0.0001

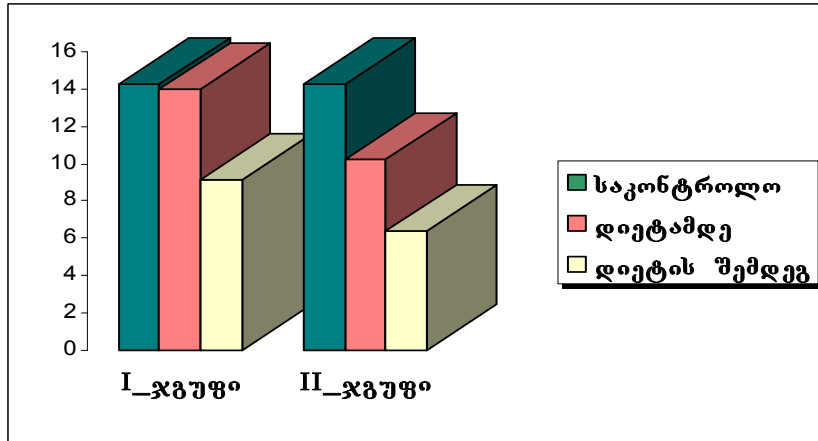
მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს შეფასდა NO-ს კონცენტრაციის ცვლილებები მარილრეზისტენტულ, მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში და საკონტროლო ჯგუფში. ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულთა ორივე ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა პლაზმაში NO-ს საშუალო მნიშვნელობის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება, თუმცა ეს განსხვავება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი მარილ-მგრძობიარე ჯგუფში იყო (ცხრილი 5, სურათი 7).

ცხრილი 5. NO-ს პლაზმური კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფში და ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მარილმგრძობელობის მიხედვით მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს

NO(მმ/მგ)	მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია	მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზია
საკონტროლო	14,29±2,35	14,23±1,84
მაღალმარილოვან დიეტამდე	14,01±0,94	10,25±0,88 p<0,01
მაღალმარილოვანი დიეტის შემდეგ	9,13±0,98	6,41±0,57 p<0,01

გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ესენციური ჰიპერტენზიის I სტადიის დროს თავს იჩენს ენდოთელური დისფუნქცია, რომელიც NO-ს პლაზმური დონის სარწმუნო შემცირებით ვლინდება. NO-ს დაქვეითება განსაკუთრებით მკვეთრად გამოვლინდა მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიით დაავადებულებში, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს არსებულ ლიტერატურულ მონაცემებს იმის შესახებ, რომ მარილმგრძობელობა ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავების მნიშვნელოვანი ფაქტორია (24,25,68,158).

სურათი 7. მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის შემდეგ NO-ს პლაზმაში კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფში და ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მარილმგრძობელობის მიხედვით (I ჯგუფი - მარილმგრძობელი ესენციური ჰიპერტენზია, II ჯგუფი - მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია. p<0,01; შედარებულია შესაბამის საკონტროლო ჯგუფთან).

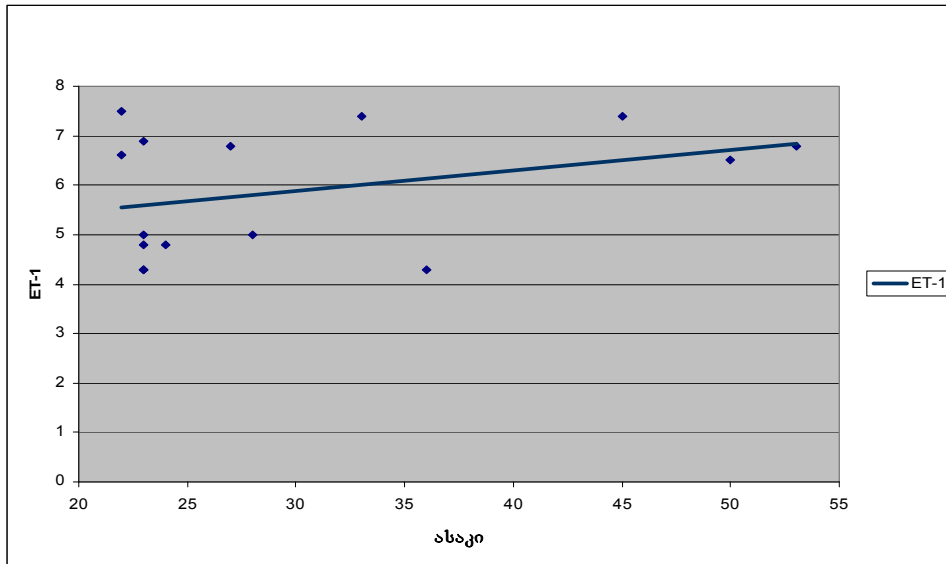


თავი 6. ენდოთელინ-1-ის შემცველობა სისხლში
მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს

ენდოთელინი ერთ-ერთი ის ვაზოაქტიური ნივთიერებაა, რომელსაც ენდოთელიუმი გამოიმუშავებს და რომლის საშუალებითაც სისხლძარღვების კონსტრიქციას აკონტროლებს (191,192). ჩვენ შევისწავლეთ ET-1-ის შემცველობა პლაზმაში იმუნოფერმენტული მეთოდით, IBL (Hamburg, Germany) სტანდარტული ტესტ-სისტემის საშუალებით.

გამოკვლევული იქნა სამი ძირითადი ჯგუფი: საკონტროლო ჯგუფი, მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზიით და მარილ-მგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულები. გამოკვლევის თანახმად, საკონტროლო ჯგუფში ET-1-ის საშუალო მნიშვნელობა შეადგენდა $5,8 \pm 91,27$ პგ/მლ-ს (ნორმა 4-7,5 პგ/მლ). საკონტროლო ჯგუფში გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო დადებითი კორელაცია ასაკსა და ET-1-ის პლაზმურ კონცენტრაციას შორის ($r=0,35$ $p<0,05$ სურათი 8).

სურათი 8. კორელაცია საკონტროლო ჯგუფში ასაკსა და ET-1-ს შორის

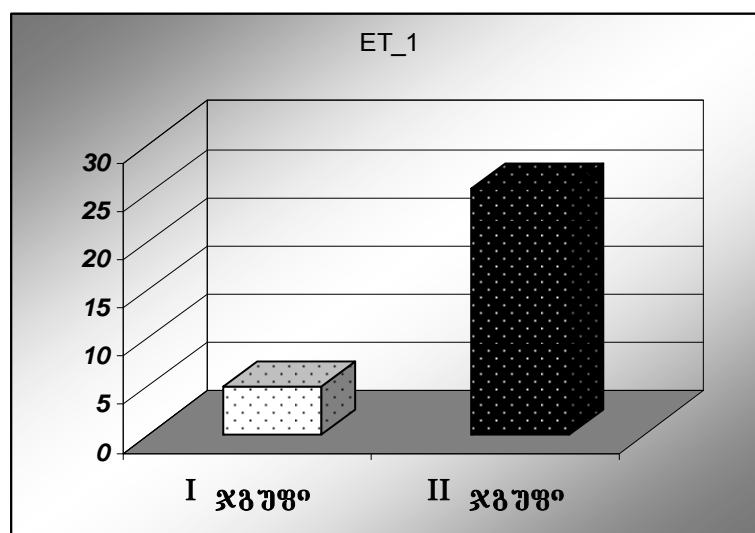


ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში პლაზმაში ET-1-ის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მონაცემებს (ცხრილი 6 და სურათი 9).

ცხრილი 6. პლაზმაში ET-1-ის კონცენტრაცია საკონტროლო და ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში

ჯგუფი	ET-1(პგ/მლ)
საკონტროლო	5.89±1.27
ესენციური ჰიპერტენზია	32.68±17.97
NO	p<0.001

სურათი 9. პლაზმაში ET-1-ის კონცენტრაცია საკონტროლო და ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფებში (I ჯგუფი – საკონტროლო ჯგუფი, II ჯგუფი – ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფი).



მარილმგრძობელობის გათვალისწინებით, ესენციური ჰიპერ-ტენზიის ჯგუფში გამოვლინდა: საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით როგორც I – მარილრეზისტენტულ, ასევე II-მარილმგრძობიარე ჯგუფში ET-1-ის პლაზმური კონცენტრაციის მკვეთრი, სარწმუნო მატება. საყურადღებო იყო, რომ ენდოთელური ფაქტორის პლაზმური კონცენტრაცია II ჯგუფში თითქმის 2-ჯერ აღემატებოდა I ჯგუფის მონაცემს (ცხრილი 7).

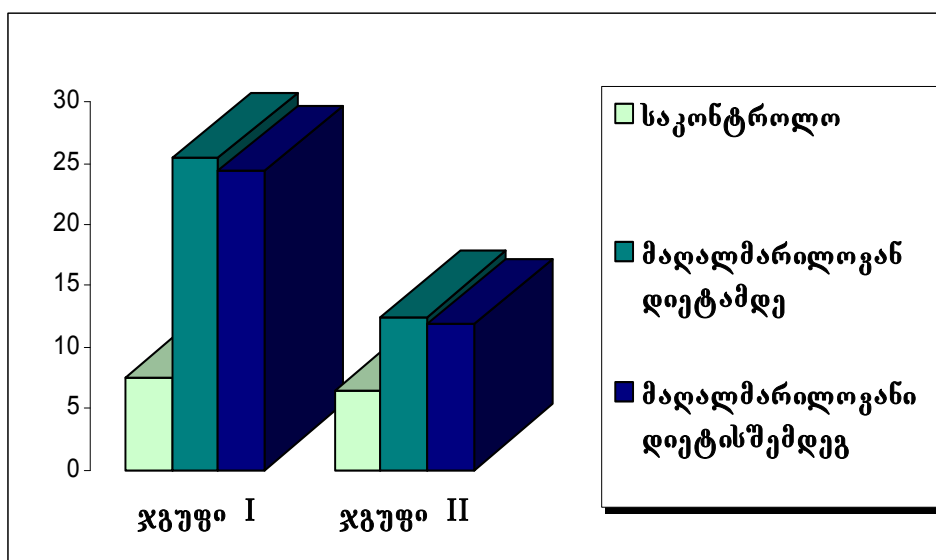
ცხრილი 7. პლაზმაში ET-1-ის კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფში, მარილრეზისტენტული და მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში

ჯგუფი	საკონტროლო	მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზია	მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზია
ET1(პგ/მლ)	5,78±1,22	12,5±4,6 p<0,01	25,4±5,24 p<0,01

შეფასდა პლაზმაში ET-1-ის კონცენტრაციის ცვლილებები მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის შემდეგ მარილრეზისტენტული და მარილმგრძობელი ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში. სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილება არ გამოვლენილა. აღი-ნიშნებოდა ET-1-ის მატების ტენდენცია ორივე ჯგუფში ($p>0,05$) (სურათი 10). ჩატარებულმა გამოკვლევამ გამოავლინა ET-1-ის მონაწილეობა ესენციური

ჰიპერტენზიის, კერძოდ კი მარილ-მგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის პათოგენეზში. ვაზო-კონსტრიქტორული ფაქტორის მკვეთრი მატება მსუბუქი ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობიარე ფორმის დროს, ჩვენი აზრით, სწორედ ამაზე მეტყველებს. როგორც ლიტერატურულ მიმოხილვაში ავღნიშნეთ, ენდოთელინის განსაკუთრებული როლი მარილ-მგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის განვითარების პათოგენეზში მთელი რიგი კვლევებითაც არის დადასტურებული (24,25,97).

სურათი 10. მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის შემდეგ პლაზმაში ET-1-ის კონცენტრაცია მარილმგრძნობიარე (I ჯგუფი) და მარირეზისტენტული (II ჯგუფი) ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში და საკონტროლო ჯგუფში.



თავი 7. აზოტის ოქსიდი და ენდოთელინ-1-ის ურთიერთკავშირი მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს

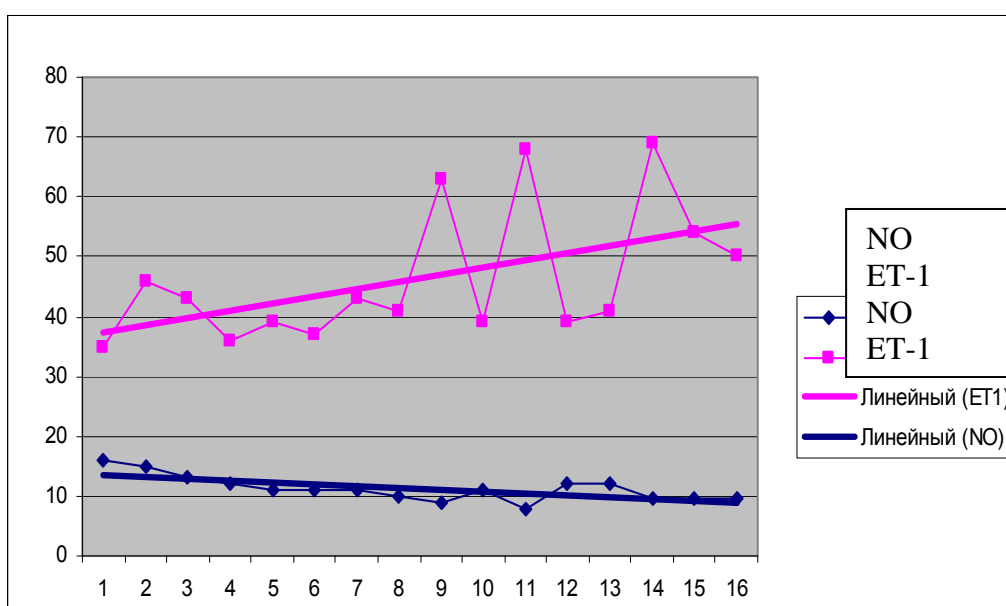
უკანასკნელ ხანებში ჩატარებულ კვლევების შედეგად NO-სა და ენდოთელინის შორის მრავალი ისეთი შესაძლო ურთიერთქმედების არსებობა გამოიკვეთა, რომელსაც ვაზოკონსტრიქტორული ტონუსის მომატებამდე მივყავართ. მაგ: ET-B რეცეპტორები განაპირობებს ვაზოკონსტრაქციას, მაგრამ ამასთან ენდოთელურ უჯრედებზე NO-ს

სინთეზის სტიმულაციას უწყობენ ხელს. ასევე NO-მ შეიძლება დააინჰიბიროს ენდოთელინის პროდუქცია (147).

როგორც წინა თავებში ავღნიშნეთ, პლაზმაში აზოტის ჟანგისა და ენდოთელინ-1-ის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილება გამოვავლინეთ ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. აზოტის ჟანგის შემთხვევაში სტატისტიკურად სარწმუნო კლება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მხოლოდ მარილ-მგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულთა ჯგუფში გამოვლინდა. პლაზმაში ენდოთელინ-1-ის კონცენტრაცია იმატებდა როგორც მარილრეზისტენტულ, ასევე მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიით დაავადებულებში. ამავე დროს, მარილმგრძნობიარეებში პლაზმური კონცენტრაციის საშუალო მნიშვნელობა ორჯერ აღემატებოდა მარილრეზისტენტულეებისას.

პლაზმაში NO-სადა ET1-ის კონცენტრაციებს შორის უარყოფითი, სარწმუნო კორელაცია გამოვლინდა ($r=-0,62$, $p<0,05$) როგორც მარილრეზისტენტულ, ასევე მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიით დაავადებულებში (სურათი 11). თუმცა, მარილმგრძნობიარეებში კორელაციის ხარისხი მეტად იყო გამოხატული მარილ-რეზისტენტულეებთან შედარებით ($r=-0.62$ II ჯგუფში, ხოლო $r=-0.32$ I ჯგუფში $p<0,05$).

სურათი 11. პლაზმაში NO-სა და ET-1-ს კონცენტრაციებს შორის კორელაცია მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში



შეიძლება დავასკვნათ, რომ მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს გამოხატულია ენდოთელური დისფუნქცია, რომელიც პლაზმაში აზოტის ჟანგის შემცირებით, ენდოთელინ-1-ის გაზრდით და ამ ფაქტორებს შორის უარყოფითი კორელაციით ვლინდება. სავარაუდოთ, მარილმგრძობიარობა NO-ს პროდუქციის დაქვეითების და ET-1-ის მომატების გზით ხელს უწყობს ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავებას.

თავი 8. ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე ნეზივოლოლის მაკორეგი-რეზელი მოქმედების შეფასება მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერ-ტენზიის დროს

ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა ენდოთელური ფუნქციის ძირითადი დეტერმინანტების: NO-სა და ენდოთელინ-1-ის ცვლილების თავი-სებურება მარილმგრძობიარე და მარილრეზისტენტული მსუბუქი (I ხარისხის) ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში ნეზივოლოლით მკურნალობის ფონზე. როგორც ლიტერატურის მიმოხილვაში იყო აღნიშნული, ნეზივოლოლი β 1-სელექტიური ადრენერგული რეცეპტორის ანტაგონისტია პირდაპირი ვაზორელაქსაციური ეფექტით, რომელიც სავარაუდოთ ააქტივებს L-არგინინ-NO ბილიკს (132,162).

კვლევის პერიოდში ნეზივოლოლს იღებდა 40 პაციენტი. პაციენტები დაყოფილი იყო 2 ძირითად ჯგუფად: I ჯგუფი _ 16 მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებული, II ჯგუფი _ 24 მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებული. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა 15 ჯანმრთელი პირი. ნეზივოლოლი პაციენტებს ეძლეოდათ სადღეღამისო დოზით 5 მგ. შედეგები ფასდებოდა 2 კვირის შემდეგ.

პაციენტების საშუალო არტერიული წნევა იყო $104 \pm 3,4$ მმ/ჰგ. ნეზივოლოლით მკურნალობა იწვევდა არტერიული წნევისა და გულისცემის სიხშირის მნიშვნელოვან შემცირებას. საშუალო არტერიული წნევა იკლებდა $8,2 \pm 1,6$ მმ-ით (8,5%-ით), გულისცემის სიხშირე _ $5,2 \pm 1,6$ (3,5%-ით). წნევის კლების ეს მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნო იყო ($p < 0,05$) (ცხრილი 8).

ცხრილი 8. საწ, გცს მაჩვენებლები ნებივოლოლით მკურნალო-ბამდე და მკურნალობის შემდეგ

მახასიათებლები	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ
საწ (mm Hg)	104±3,4	96±3,12 (p<0,01)
გცს (წთ)	84±2,11	79±1,81 (p>0,05)

გამოკვლევის შედეგების თანახმად, I ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციის სარწმუნოდ დაბალი მაჩვენებელი იყო (p<0,05) (ცხრილი 9), ნებივოლოლით მკურნალობის შემდეგ აზოტის ჟანგის შემცველობა პლაზმაში სარწმუნოდ მატულობდა (ცხრილი 10, სურათი 12).

ცხრილი 9. ენდოთელური ფაქტორები ნებივოლოლით მკურნა-ლობამდე მარილმგრძნობიარე და მარილრეზისტენტული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში * p<0,05 ; ** p<0,01 საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით

ჯგუფი	NO(მმ/3გ)	ET_1(პგ/მლ)
საკონტროლო	16,27±1,13	7,32±1,48
ჯგუფი-I (n=16)	11,24±2,13*	25,4±5,24**
ჯგუფი-II (n=24)	12,50±2,23	12,5±3,72

ენდოთელინ_1-ის კონცენტრაცია პლაზმაში, რომელიც I და II ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მნიშვნელოვნად მეტი იყო და მარილმგრძნობელებში თითქმის ორჯერ აღემატებოდა მარილრეზისტენტული ჰიპერტენზიით დაავადებულების კონცენტრაციას (ცხრილი 11), ნებივოლოლით მკურნალობის შემდეგ სტატისტიკურად არასარწმუნოდ მცირდებოდა; p>0,05). (ცხრილი 11, სურათი 13).

ცხრილი 10. NO-ს მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნა-ლობის შემდეგ მარილმგრძნობიარე და მარილრეზისტენტული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში

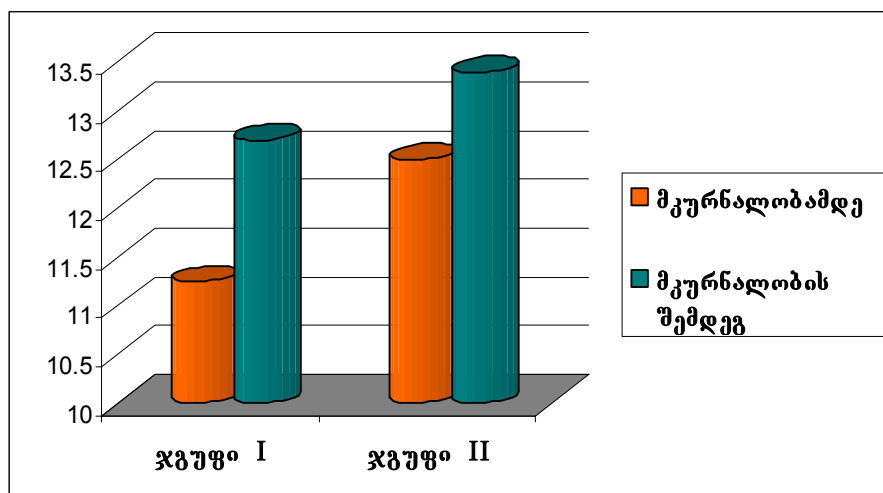
ჯგუფი	მკურნალობამდე NO(მმ/მგ)	მკურნალობის შემდეგ NO(მმ/მგ)
ჯგუფი I	11.24±2,13	12.7±2,1 (p<0,01)
ჯგუფი II	12.50±2,23	13.4±2,2 (p>0,05)

ცხრილი 11. პლაზმაში ენდოთელინ_1-ის კონცენტრაციის მაჩვენებლები მარილმგრძნობიარე (I ჯგუფი) და მარილრეზისტენტულ (II ჯგუფი) ჰიპერტენზიულ პაციენტებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

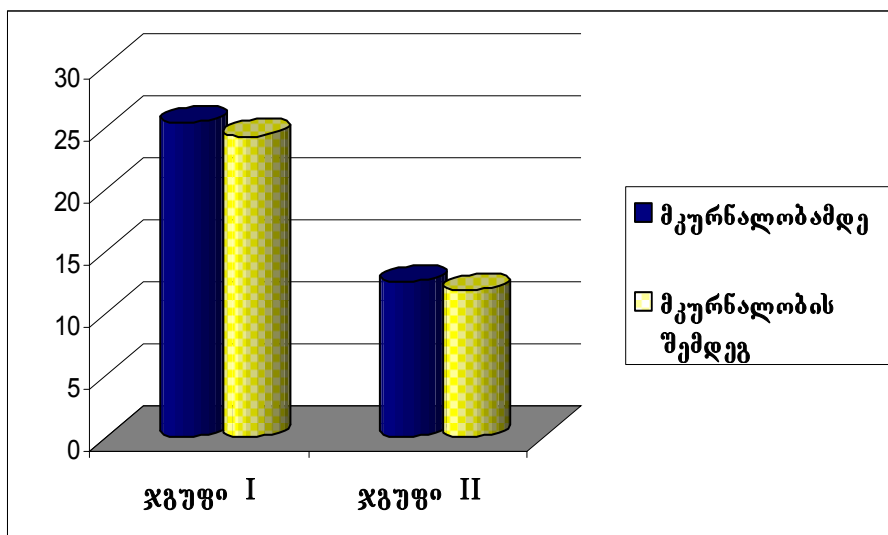
ჯგუფი	მკურნალობამდე EET-1(პგ/მლ)	მკურნალობის შემდეგ ET-1(პგ/მლ)
ჯგუფი I	25,4±5,24	24,3±4,9 (p>0,05)
ჯგუფი II	12,5±3,72	11,8±3,64 p>0,05)

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ნეივოლოლით მკურნალობა აუმჯობესებდა ენდოთელური ფუნქციას, რაც ჰიპერტენზიით დაავადებულთა პლაზმაში NO-ს შემცველობის მატებით ვლინდებოდა. ამრიგად, ნეივოლოლის საშუალებით შესაძლებელია ენდოთელიუმის დისფუნქციის კორექცია და ის ეფექტურია განსაკუთრებით მარილმგრძნობელი ესენციური ჰიპერტენზიის დროს. ეს კი ახალ პერსპექტივას სახავს ამ პათოლოგიის მკურნალობის საქმეში (სურათი 12,13).

სურათი 12. NONO-ს კონცენტრაცია პლაზმაში მარილმგრძნობიარე (I ჯგუფი) და მარილრეზისტენტულ (II ჯგუფი) ჰიპერტენზიულ პაციენტებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ



სურათი 13. ET-1-ის კონცენტრაცია პლაზმაში მარილმგრძნობიარე (I ჯგუფი) და მარილრეზისტენტულ (II ჯგუფი) ჰიპერტენზიულ პაციენტებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ



თავი 9. კვლევის შედეგების განხილვა

ესენციური ჰიპერტენზია მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით გამოწვეული სიკვდილის უხშირეს მიზეზს წარმოადგენს (3,4,15).

ენდოთელური ფუნქციის როლის შესწავლა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მთელი რიგი დაავადებების, მათ შორის ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობიარე ფორმის დროს უკანასკნელ წლებში განსაკუთრებით აქტუალური გახდა. მიუხედავად ჩატარებული ინტენსიური კვლევისა, მარილმგრძნობელობის მექანიზმი ბოლომდე გარკვეული არ არის, რაც, ცხადია, ამ ფორმის ჰიპერტენზიის მკურნალობის არასრულფასოვნებაზე აისახა (208,209). შეიძლება ითქვას, რომ დღემდე არ არსებობს მარილმგრძნობიარე და მარილისადმი რეზისტენტული ჰიპერტენზიისადმი დიფერენცირებული მიდგომა. ამ ფორმის ჰიპერტენზიის პრევენციისა და მკურნალობის პათოგენეზური მეთოდების შემუშავება აქტუალური ამოცანაა, თუ გავითვალისწინებთ, რომ მარილმგრძნობელობა არტერიული ჰიპერტენზიით

დაავადებულთა 40-55%-ს და ჯანმრთელი მოსახლეობის დაახლოებით 25%-ს აღენიშნება (61,158,209).

ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოკვლევების თანახმად, ენდოთელური დისფუნქცია ადრეულ ფუნქციურ ცვლილებას წარმოადგენს ესენციური ჰიპერტენზიის დროს (112).

ენდოთელური დისფუნქციის მნიშვნელოვანი მარკერი NO-ს ქმედუნარიანობის განსაზღვრაა (21,201). თუმცა ხანმოკლე ნახევარ-დაშლის პერიოდი ზღუდავს NO-ს პროდუცირების პირდაპირი განსაზღვრის შესაძლებლობას (196).

NO-ს ფიზიოლოგიური შესწავლის ერთ-ერთი ინფორმაციული მეთოდია მისი სინთეზის ინჰიბიტორების - N^g -ნიტრო-არგინინის (L-NA), NN^g მონომეთილ-L არგინინის (L-NMMA), NN^g მონომეთილ-L არგინინის მეთილის ეთერის (L-NAME), გამოყენება და მათ შეყვანაზე ვაზოკონსტრიქციული პასუხის შეფასება. ამ მეთოდის გამოყენებას ძირითადად ექსპერიმენტულ მოდელებში ვხვდებით (32).

შესწავლის სტადიაშია სისხლძარღვოვანი და ინტერსტიციული უჯრედების ადჰეზიის მოლეკულების კონცენტრაციის განსაზღვრა (20,24).

ერგ-ის სინთეზის ინტენსიურობის განსაზღვრის კიდევ ერთი მეთოდია შარდით NO₃⁻-ისა და ცმგფ-ის ექსკრეციის განსაზღვრა, თუმცა ეს მეთოდი არაპირდაპირი და საკმაოდ არაზუსტია (196). ცნობილია NO-ს სინთეზის კვლევის სპეციფიკური მეთოდი: [¹⁵N]არგინინის და [¹⁵N] ციტრულინის კონვერსიის განსაზღვრა. ასევე მოწოდებულია NO-ს პროდუქციის ლოკალური პირდაპირი წესით განსაზღვრა ელექტროქიმიური მიკროსენსორის საშუალებით (35,197).

ჩვენს მიერ ენდოთელური ფუნქციის ფაქტორის _ NO-ს განსაზღვრა სისხლში ხდებოდა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდით, რომელიც უკანასკნელ წლებში წარმატებით გამოიყენება ჟანგვითი მეტაბოლიზმის შესაფასებლად. ამ მეთოდს საფუძვლად უდევს ზემალაღი სიხშირის მიკროტალღური გამოსხივების შთანთქმა არაკომპენსირებული მაგნიტური მომენტის მქონე პარა-მაგნიტური ნაწილაკების მიერ. ეპრ სპექტროსკოპიული გა-მოკვლევისათვის აღებულ სისხლს ვათავსებდით პოლიეთილენის მილებში და ვყინავდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე (_196 C) თავისუფალი რადიკალების შესანარჩუნებლად. თავისუფალი აზოტის ჟანგის რაოდენობის შესაფასებლად ვიყენებდით “სპინ-ხაფანგს”_ ნატრიუმის

დიეთილდითიოკარბამატს. სისხლის ეკრ სპექტრები რეგისტრირდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე PЭ_1307 (რუსეთი).

კვლევის მიზნად დავისახეთ დაგვედგინა: β₁-სელექტიური ადრენერგული რეცეპტორის ანტაგონისტის – ნეზივოლოლის ეფექტურობა მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის პათო-გენეზური მკურნალობის დროს, ენდოთელური ფუნქციის ძირითადი დეტერმინანტების – აზოტის ოქსიდისა და ენდოთელინ-1-ის როლი მარილმგრძნობელი ესენციური ჰიპერტენზიის პათოგენეზში.

იმის გამო, რომ მარილმგრძნობელობის დასადგენი სპეციფიკური მარკერი დღემდე არ არსებობს, მისი გამოვლენა მარილით დატვირთვისა და მისი შეზღუდვის ტესტის საშუალებით ხორცი-ელდება. კვლევის დროს გამოყენებული იქნა M.R. Weir-ისა და თანაავტორების (208) მიერ მოწოდებული მეთოდი, რომელიც ჩვენი აზრით, ყველაზე ფიზიოლოგიურია და ადვილად გამოსაყენებელი სტაციონარისა და ამბულატორიის პირობებში.

გამოკვლევის შედეგების თანახმად, მარილმგრძნობიარე ჰიპერ-ტენზია აღმოაჩნდა ავადმყოფების 33%-ს, მარილმგრძნობელობა კი დაუდგინდა ჯანმრთელი პირების 24%-ს, რაც სავსებით შეესაბამება სხვა ავტორების მიერ მიღებულ შედეგებს (209,139). არტერიული წნევის მერყეობის დიაპაზონი მარილის შეზღუდვის საპასუხოდ მარილმგრძნობელ ავადმყოფებში ჯანმრთელ პირებთან შედარებით გაცილებით მეტად იყო გამოხატული. მიღებული მარილის რაოდენობის ცვლილება მეტად მოქმედებდა სისტოლური წნევის სიდიდეზე. ეს უკანასკნელი კი ესენციური ჰიპერტენზიის გართულების განვი-თარებისათვის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ნატრიუმის მიღების შეზღუდვა მარილმგრძნობელ ავადმყოფებში გარკვეულად შეამცირებს ამ გართულებათა განვი-თარების შესაძლებლობას.

საყურადღებო იყო მარილმგრძნობელობის გამოვლენა საკონტრო-ლო ჯგუფის გარკვეულ ნაწილში (24%). მიზანშეწონილად მიგვაჩნია მარილმგრძნობელობის განსაზღვრა ჯანმრთელ პოპულაციაშიც, განსაკუთრებით “მაღალი ნორმალური” არტერიული წნევის (აშშ არტერიული წნევის შემსწავლელი ნაციონალური კომიტეტი, 130-139/85-89 mmHg) მქონე პირებში მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის პრევენციის მიზნით.

სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა NO-ს საშუალო მნიშვნელობას შორის სქესის მიხედვით (მამაკაცები – $14,55 \pm 1,64$ მმ/მგ vs ქალები – $14,16 \pm 2,96$ მმ/მგ, $p > 0,05$). საყურადღებოა, რომ არსებობს ლიტერატურული მონაცემები მსგავსი ტენდენციის შესახებ (36,37).

ენდოთელური ფაქტორების კონცენტრაცია პლაზმაში სარწმუნოდ იცვლებოდა საკონტროლო ჯგუფში ასაკის მატებასთან ერთად. კერძოდ, აღინიშნებოდა NO-ს კონცენტრაციის კლებისა და ET-1-ის მატების ტენდენცია (სურათი 5,8). იმის გათვალისწინებით, რომ აზოტის ჟანგი და ენდოთელინი ენდოთელური ფუნქციის ძირითად დეტერმინანტებად ითვლება (164), ჯანმრთელ პოპულაციაში მათი ცვლილების აღმოჩენა ენდოთელური ფუნქციისა და შესაბამისად, ესენციური ჰიპერტენზიის პრევენციის მნიშვნელოვან წინაპირობად უნდა იქნეს მიჩნეული.

NO-ს სარწმუნო კლება და ET_1-ის მატება გამოვლინდა პლაზმაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში, რაც ჰიპერტენზიის პირველ სტადიაზე ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებაზე მეტყველებს. აღნიშნული ცვლილებები მეტად იყო გამოხატული ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობელი ფორმის დროს (ET_1-ის კონცენტრაცია ორჯერ აღემატებოდა მარილმგრძნობელებში). ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული ექსპერიმენტულ მოდელში მარილმგრძნობიარე ვირთაგვების მაღალ-მარილოვან დიეტაზე გადაყვანის დროს. რენოვასკულური მექანიზმების დისფუნქციის მიზეზი ET-1-ის ჭარბი პროდუქცია და NO-ს შემცირებული წარმოქმნა აღმოჩნდა (19,189).

შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მარილმგრძნობელობა ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავების მნიშვნელოვანი ფაქტორია (25,26,80,176). პლაზმაში NO-სა და ET_1-ის კონცენტრაციების განსაზღვრა და შეფასება კი საშუალებას მოგვცემს ენდოთელური დისფუნქცია ესენციური ჰიპერტენზიის ადრეულ სტადიაზე გამოვავლინოთ. ინტერესს იწვევს ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიის განვითარება მჭიდროდ არის დაკავშირებული ნატრიუმით დატვირთვის საპასუხოდ უჯრედშიდა კალციუმის დონის გაზრდასთან. კალციუმის უჯრედშიდა აკუმულაცია თავის მხრივ სისხლძარღვის ტონუსის მომატებას განაპირობებს. ჩატარებული კვლევის მიხედვით, მარილი დატვირთვა ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში წნევის მატების პარალელურად ერთროციტებში კალციუმის შემცველობის მატებასა

და პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციის შემცირებას იწვევდა, რასაც თან ენდოთელური რელაქსაციის ფაქტორის მიმართ დაქვეითებული რეაქციაც ერთვოდა (123, 147, 152, 163).

ჩვენი მასალის მიხედვით, მარილრეზისტენტული და მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას ET-1-ის პლაზმური კონცენტრაციის მატების ტენდენცია აღინიშნებოდა. შედეგი სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო ($p > 0,05$).

ლიტერატურაში მოვიძიეთ მარილმგრძობიარე და მარილ-რეზისტენტული ჰიპერტენზიის ექსპერიმენტულ მოდელზე ჩატარებული კვლევები, რომელთა მიხედვითაც მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლის დროს ენდოთელინის კონცენტრაცია პლაზმაში იკლებდა, ან არ იცვლებოდა (175). მარილით დატვირთვისას პლაზმაში ენდოთელინის კონცენტრაციის შემცირება ორი სავარაუდო მექანიზმით არის ახსნილი: ენდოთელინის პროდუქცია ითრგუნება ამ დროს გამოყოფილი ჭარბი ატრიული ნატრიურეზული პეპტიდით ან გაზრდილი პლაზმური მოცულობა ითრგუნავს ენდოთელიუმის უჯრედებს და შესაბამისად – ენდოთელინის პროდუქციას (25). ვფიქრობთ, რომ აღნიშნული დასკვნები შეესაბამება ჩვენს მიერ მიღებულ შედეგს.

არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც. ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას ET-1-ის მაქსიმალური ვაზოკონსტრიქციული პასუხი გამოვლინდა, რაც ET-1-ის პროდუქციაზე ნატრიუმის გავლენის შესახებ მიუთითებს (18). მარილ-მგრძობელობის პათოგენეზში ET-1-ის მონაწილეობას ადასტურებს კვლევა, სადაც ექსპერიმენტულ მოდელში ენდოთელინისა და ადრენომედულინის კონცენტრაციებს და მიკროალბუმინურიას შორის სარწმუნო კორელაცია გამოვლინდა (52).

მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას პლაზმაში NO-ს საშუალო მნიშვნელობის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება აღინიშნა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ორივე – მარილ-მგრძობიარე და მარილრეზისტენტული ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში, თუმცა ეს განსხვავება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძობიარე ფორმის დროს იყო.

Bragulati-სა და თანაავტორების თვალსაზრისით, მარილ-მგრძობელი ჰიპერტენზიისას ზიანდება L-არგინინ / NO-ს ჯაჭვი – აზოტის ჟანგის სინთეზის გზა (26). მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლისას მცირდება აზოტის ჟანგის პროდუქცია, ეს

უკანასკნელი კი, როგორც ცნობილია, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს თირკმლის ჰემოდინამიკაში, ნატრიუმის ჰომეოსტაზში, ნატრიურეზის მექანიზმში.

Kataoka H., Otsuka F. და თანაავტორების მიერ (2001) მარილმგრძნობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის ექსპერიმენტულ მოდელში პლაზმური NO-ს კონცენტრაციის შემცირება და რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის აქტივაცია გამოვლინდა. აღნიშნული ცვლილებები მიღებული მარილის რაოდენობაზე არ იყო დამოკიდებული. კვლევის შედეგების საფუძველზე ენდოგენური NO მარილმგრძნობელობის ერთ-ერთი დეტერმინანტადაა ჩათვლილი. გასათვალისწინებელია რადიკალურად განსხვავებული მოსაზრების არსებობაც იმის შესახებ, რომ NO-ს როლი ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძნობელი ფორმის პათოგენეზში არცთუ დიდია (125).

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგების საფუძველზე რეკომენდებულია ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში მარილ-მგრძნობელობის განსაზღვრა და მარილის მოხმარების რეჟიმის შერჩევა, რადგან ჭარბი ნატრიუმის მიღება აღრმავებს ენდოთელურ დისფუნქციას NO-ს პროდუქციის შემცირების გზით.

ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, NO-სა და ენდოთელინს შორის სხვადასხვა სახის ურთიერთქმედებას ვაზოკონსტრიქტორული ტონუსის მომატებამდე მივყავართ. მაგ: ET-B რეცეპტორები განაპირობებენ ვაზოკონსტრაქციას, მაგრამ ამასთანავე ენდოთელურ უჯრედებზე NO-ს სინთეზის სტიმულაციას იწვევენ. ასევე შესაძლებელია NO-მ დააინჰიბიროს ენდოთელინის პროდუქცია (164). არსებობს მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ET-1-სა და NO-ს შორის ბალანსის ცვლილება და არა ამ ფაქტორების მხოლოდ მარტივი პირდაპირი მოქმედებაა ვაზოკონსტრიქციული ეფექტის განმსაზღვრელი (112,138).

ლიტერატურაში არსებულ დებულებებს კიდევ ერთხელ ადასტურებს ჩვენს მიერ მიღებული კვლევის შედეგები: პლაზმაში აზოტის ჟანგის სარწმუნო კლებისა და ენდოთელინის მატების ტენდენცია გამოვლინდა ესენციური ჰიპერტენზიის ჯგუფში. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი იყო პლაზმაში NO-სა და ET-1-ს კონცენტრაციების ცვლილებებს შორის უარყოფითი სარწმუნო კორელაციის დადგენა. კორელაციის კოეფიციენტი მარილ-მგრძნობიარე ჰიპერტენზიის ჯგუფში გაცილებით მეტი იყო მარილრეზისტენტულელებთან შედარებით (შესაბამისად ამ ჯგუფში ენდოთელური დისფუნქცია მეტად იყო გამოხატული) ($r=-0,32$ და $r=-0,62$ $p,<0,05$).

შეიძლება დავასკვნათ, რომ ესენციური ჰიპერტენზიის პირველი სტადიისთვის ენდოთელური დისფუნქციის თავისებურებას პლაზმაში NO-სა და ET-1-ის კონცენტრაციების ცვლილებებს შორის უარყოფითი კორელაციის არსებობა წარმოადგენს.

NO-ს თვისებებიდან გამომდინარე, ენდოთელიუმის დისფუნქციის კორექციის სტრატეგიული ღონისძიებები ორ ძირითად მიმართულებად უნდა დაიყოს: NO-ს სინთეზის გაუმჯობესება და მისი დაშლის პრევენცია. როგორც ლიტერატურის მიმოხილვაში იყო აღნიშნული, ნეზივოლოლი β_1 -სელექტიური ადრენერგული რეცეპტორის ანტაგონისტია პირდაპირი ვაზოორელაქსაციური ეფექტით, რომელიც სავა-რაუდოდ ააქტივებს L-არგინინ/NO ჯაჭვს (150,183). ამ უკანასკნელი მექანიზმის გათვალისწინებით ნეზივოლოლით (Nebilet, Berlin-chemie, Germany) მკურნალობის ფონზე შევისწავლეთ ენდოთელური ფუნქციის ძირითადი დეტერმინანტების, NO-სა და ენდოთელინ_1 ცვლილებების თავისებურება მარილმგრძნობიარე და მარილრეზისტენტული (I ხა-რისხის) ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში.

ნეზივოლოლით მკურნალობა იწვევდა არტერიული წნევისა (8,5%-ით) და გულისცემის სიხშირის მნიშვნელოვან შემცირებას (3,5%-ით; $p < 0,05$).

მკურნალობის შემდეგ აღინიშნებოდა პლაზმაში აზოტის ჟანგის შემცველობის სარწმუნო ზრდა, რომელიც მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიის ჯგუფში განსაკუთრებით მკვეთრად იყო გამოხატული ($p < 0,01$). მკურნალობის შემდეგ ET-1-ის კონცენტრაცია პლაზმაში სარწმუნო ცვლილებას არ განიცდიდა, თუმცა გამოხატული იყო კლების უმნიშვნელო ტენდენცია ($p > 0,05$).

ლიტერატურაში მოვიძიეთ კვლევა, სადაც ნეზივოლოლის და კარბაქოლის (ენდოთელუმდამოკიდებული ვაზოდილიტატორი) ვაზოდი-ლიტაციური ეფექტი მცირდებოდა L-NMMA-ს (NO-სინთეტაზას ინჰიბიტორის) შეყვანისას და აღდგებოდა L-არგინინის ერთდროული ინფუზიისას. ნეზივოლილითა და კარბაქოლით გამოწვეულ ვაზოდილატაციაზე L-NMMA-ს საწინააღმდეგო მოქმედება იმაზე მეტყველებს, რომ ნეზივოლილის ფარმაკოლოგიური ეფექტი სწორედ NO-ს სინთეზის მექანიზმზე მოქმედებით არის განპირობებული (150,183).

როგორც ავღნიშნეთ, ენდოგენური NO მარილმგრძნობელობის ერთ-ერთ დეტერმინანტადაა მიჩნეული, მარილმგრძნობიარე ჰიპერტენზიისას ზიანდება აზოტის ჟანგის სინთეზის გზა (51,125). ჩვენი აზრით, სწორედ ამით უნდა აიხსნას

ნებივლოლოლის განსაკუთრებული ეფექტურობა ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძობელი ფორმის დროს.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ნებივლოლოლით მკურნალობის შედეგად ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში უმჯობესდება ენდოთელური ფუნქცია, რაც პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციის მატებით ვლინდება. ნებივლოლოლით ენდოთელიუმის დისფუნქციის კორექცია ეფექტურია ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძობიარე ფორმის დროს. აქედან გა-მომდინარე, რეკომენდებულია მისი გამოყენება ზემოთ აღნიშნული პათოლოგიის დროს.

ენდოთელური დისფუნქციის მედიკამენტური კორექციის შესაძლებლობის გამოვლენა კლინიკურად ძალზე მნიშვნელოვანია, ვინაიდან აფერხებს ესენციური ჰიპერტენზიის ჩამოყალიბებასა და შემდგომ პროგრესირებას, თავიდან აგვაცილებს სამიზნე ორგანოების დაზიანებას, შეამცირებს ათეროსკლეროზული პროცესების განვითარების რისკს.

აზოტის ჟანგი არის არა მხოლოდ მძლავრი ბიოლოგიური ვაზოდილატატორი, არამედ თრომბოციტების აგრეგაციის, ლეიკო-ციტების ადჰეზიის, გლუკუკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის, ადჰეზიის მოლეკულების აქტიურობის ინჰიბიტორი. ენდოთელური დისფუნქცია იწვევს ყველა ამ ფუნქციის მოშლას, რაც ბიძგს აძლევს კარდიოვასკულური სისტემის მთელი რიგი დაავადებების განვითარებას.

იმ ფაქტის გათვალისწინებით, რომ ენდოთელური დისფუნქცია მარილმგრძობელი ჰიპერტენზიის დროს მარილრეზისტენტულ ფორ-მასთან შედარებით მეტად არის გამოხატული, მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროული პრევენცია, გამოვლინება და მკურნალობა განსაკუთრებით მნიშვნელოვნად მიგვაჩნია. ასევე აქტუალურია ნებივლოლოლის, როგორც ენდოთელური დისფუნქციის განვითარების ერთ-ერთ საკვანძო მექანიზმზე – NO-ს სინთეზზე მოქმედი მედიკამენტის შემდგომი კვლევა და გამოცდა.

დასკვნები

1. ნებივლოლოლით მკურნალობის შედეგად ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში უმჯობესდება ენდოთელური ფუნქცია, რაც პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციის მატებით ვლინდება. ნებივლოლოლით ენდოთელიუმის დისფუნქციის

კორექციის ეფექტი უპირატესად მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიის დროს ვლინდება.

2. ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულთა 33%-ს და ჯანმრთელი პირების 24%-ს მარილმგრძობელობა დაუდგინდა. მიღებული მარილის რაოდენობის ცვლილება მეტად მოქმედებს სისტოლური წნევის დონეზე.
3. ჯანმრთელ პირებში ასაკის მატებასთან ერთად ცვლილებას განიცდის ენდოთელური ფაქტორების შემცველობა სისხლში: აღნიშნება აზოტის ჟანგის კლებისა და ენდოთელინ-1-ის მატების ტენდენცია, რაც ენდოთელიუმის დისფუნქციის განვითარების წინაპირობას წარმოადგენს.
4. ესენციური ჰიპერტენზიის პირველი ხარისხის დროს ენდოთელური დისფუნქცია პლაზმაში აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის დაქვეითებით და ენდოთელინ-1-ის კონცენტრაციის მატებით ვლინდება. აღნიშნული ცვლილებები მეტად არის გამოხატული ესენციური ჰიპერტენზიის მარილმგრძობიარე ფორმის დროს.
5. მაღალმარილოვან დიეტაზე გადასვლა ამცირებს პლაზმაში NO-ს კონცენტრაციას და შესაბამისად, აღრმავებს ენდოთელურ დისფუნქციას ესენციური ჰიპერტენზიით, განსაკუთრებით კი მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში.
6. ესენციური ჰიპერტენზიის პირველი ხარისხის დროს ენდოთელური დისფუნქციის თავისებურებას სისხლის პლაზმაში აზოტის ჟანგსა და ენდოთელინ-1-ის კონცენტრაციებს შორის უარყოფითი კორელაციის არსებობა წარმოადგენს.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. მარილმგრძობიარე ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში ენდოთელური დისფუნქციის კორექციის მიზნით რეკომენდებულია ნეზივოლოლის გამოყენება.
2. ესენციური ჰიპერტენზიით დაავადებულებში რეკომენდებულია მარილმგრძობელობის განსაზღვრა და მარილის მოხმარების რეჟიმის შეზღვევა, რადგან ჭარბი ნატრიუმის მიღება აღრმავებს ენდოთელურ დისფუნქციას NO-ს პროდუქციის შემცირების გზით.

3. პლაზმაში NO-სა და ET-1-ის კონცენტრაციების განსაზღვრა საშუალებას იძლევა გამოვავლინოთ ენდოთელური დისფუნქცია ესენციური ჰიპერტენზიის ადრეულ სტადიაზე.

ლიტერატურა

- 1 კიკნაძე გ., ტატიშვილი ნ., ჯავაშვილი გ., ბრეგვაძე მ. არტერიული ჰიპერტენზია: დიაგნოზი, მკურნალობა //თბილისი 1992.
- 2 ტატიშვილი ნ. გულის უკმარისობის მკურნალობა //თბილისი 1992, გვ. 109-114.
- 3 ტატიშვილი ნ., სიმონია გ. შინაგანი სნეულებები // თბილისი 1998, გვ. 57-108.
- 4 ტვილდიანი დ. კლინიკური კარდიოლოგია // თბილისი 1982, გვ. 123-158.
- 5 შელია დ. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების თავისებურებანი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს და მისი კორექციის შესაძლებლობები //დისერტაციის ავტორეფერატი, 1996.
- 6 Бергельскон Л. Д, Мембраны, молекулы, клетки // М. Наука, 1982, с. 85-87.
- 7 Бернгардт Э.Р., Конради А.О., Смирнова Е.В., Панов А.В. Влияние β -адреноблокаторов с вазодилатирующими и без вазодилатирующих свойств на показатели липидного, углеводного обмена и инсулинорезистентность. Открытое рандомизированное сравнительное исследование терапии небивололом и надололом больных гипертонической болезнью и избыточной массой тела. Артериальн. гипертензия. 2001;9:78–85.
- 8 Болдырев А. А. Биохимические аспекты электромеханического сопряжения // М., МГУ, 1977, с. 208.
- 9 Каган В. Е., Архипенко Ю. В. Биофизика клеточных мембран, М. Медицина, 1981, с. 88-95.
- 10 Казеннов А. М., Маслова М. И. Особенности активации дегенерации Na^+ , K^+

- аденозинтрифосфатазы головного мозга позвоночных // Ж. Эвол. Биохимии и физиологии, 1980, Т. 5, с. 430-435.
- 11 Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия // Минск, 1982.
- 12 Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е. Н. Бета-Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия, Артериальная Гипертензия, Том 11/н 1/2005
- 13 Постнов Ю. В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран // М. Медицина, 1987, с. 188.
- 14 Фрид М., Гаинс С. Кардиология в таблицах и схемах // М., Практика, 1996.
- 15 Ajayi A.A., Campbell B.C., Howie C.A., Reid J.L. Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive men//J.Hypertens.1985,V.-3,p.47-53.
- 16 Alberts GF, Peifley KA, Johns A, et al. Constitutive endothelin-1 over expression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop. J Biol Chem 269:10112-10118, 1994.
- 17 Aviv A., Lasker N. Proposed defects in membrane transport and intracellular ions as pathogenic factors in essential hypertension//In: Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management. J.H. Laragh B.M. Brenner. Raven Press, New York. 1990. V.-1, p.923-938.
- 18 Ballew JR, Watts SW, Fink GD. Effects of salt intake and angiotensin II on vascular reactivity to endothelin-1. J Pharmacol Exp Ther. 2001 Feb; 296(2):345-50.
- 19 Barton M, Vos I, Shaw S, Boer P, D'Uscio LV, Grone HJ, Rabelink TJ, Lattmann T, Moreau P, Luscher TF. Dysfunctional renal nitric oxide synthase as a determinant of salt-sensitive hypertension: mechanisms of renal artery endothelial dysfunction and role of endothelin for vascular hypertrophy and glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol. 2000 May; 11 (5): 835-45.
- 20 Blann A.D., Taberner D.A. A reliable marker of endothelial cell dysfunction:

- Does it exist? // Br. J. Haematol .1995; V.-90 p.244-248.
- 21 Blann AD, Dobrotova M, Kubisz P, McCollum CN, von Willebrand factor, soluble P-selectin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1995;74:626-630.
- Boddi M, Poggesi L, Coppo M, Zarone M, Sacchi S, Tania C, Neri Serneri NG.
- 22 Human vascular renin-angiotensin system and its functional changes in relation to different sodium intakes. *Hypertension* 1998; 31: 836–42.
- 23 Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: Does it exist? *Br J Haematol* 1995; 90: 244-248.
- 24 Born G., Rabelink T., Smith T. Endothelium and cardiovascular disease // *Clintian's Manual On*, Science Press, London 1998.
- 25 Bragulat E, de la Sierra A, Antonio MT, Jimenez W, Urbano-Marquez A, Coca A. Effect of salt intake on endothelium-derived factors in a group of patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jul;101 (1): 101.
- 26 Bragulat E, de la Sierra A. Salt intake, endothelial dysfunction, and salt-sensitive hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jul;101 (1):101-2.
- 27 Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta (2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 2000;102 (Suppl.6):677–84.
- 28 Buckalew VMJr. Endogenous digitalis-like factors. An historical overview. *Front Biosci* 2005; 10: 2325–34.
- 29 Cacoub P, Dorent R, Maistre G. et al. Endothelin-1 in primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 72:448-450, 1993.
- Cairns H.S., Rogerson M., Fairbanks L., et al. Endothelin and cyclosporine nephrotoxicity//*Lancet* 1988,V.-2 p.1496-1497.
- 30
- 31 Campese VM, Tawadrous M, Bigazzi R, Bianchi S, Mann AS, Oparil S, Raij L. Salt intake and plasma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension. *Hypertension*. 1996 Sep; 28(3): 335-40.

- 32 Candipan R., Wang B.Y., Buirtiago R., et al. Regression and progression dependency upon vascular nitric oxide // *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1996, V.- 6, p.44-50.
- 33 Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO, Quyyumi AA, Panza JA. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30:57-63.
- 34 Carins H. S., Rogerson M., Fairbanks L., et al. Endothelin and cyclosporin nephrotoxicity // *Lancet* 1988, V.-2, p. 1496-1497.
- 35 Castillo L., Beaumier L., Ajami A.M., Young V.R. Whole body nitric oxide synthesis in healthy men determined from [N]arginine to-[N]citrulline labeling *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; V.-93 p. 11460-11465.
- 36 Celermajer D.S., Sorensen K.E., Goch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; V.- 340 p.1 111-1115.
- 37 Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before age- decline in women // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994, V.-24, p. 471-476.
- 38 Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D., et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // *Circulation* 1993, V.- 88 p. 2149-2155.
- 39 Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;S3: 2149-2155.
- 40 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooiuh VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
- 41 Clancy RM, Leszczynska Pizak J, Abramson SB, Nitric oxide, an endothelial cells

relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J Clin Invest* 1992;90:1116-1121

42 Coban E, Timuragaoglu A, Ozdogan M. Endothelial dysfunction in patients with white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2004; 18: 71-72.

43 Cominacini L: Evaluation of antioxidant activity of nebivolol: in vitro studies. MR report on file, July 2002.

44 Corruzi P., Brambila L., Brambila V., Gualerzi M., Rossi M., Parati G., Drienzo M., Tadonio J., Novarini A.. Potassium Depletion and salt Sensitivity in essential hypertension. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001, Volume 86. Number 6.

45 Cosentino F, Bonetti S, Rehorik R, Eto M, Werner-Felmayer G, Volpe M, Luscher TF. Nitric-oxide-mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta1-selective receptor blockade. *J Hypertens*. 2002 Mar; 20(3):357.- 362.

46 Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90:1248-1253. Grossman E, Messerli F, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1845-7.

47 Cuzzola F, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Cataliotti A, Stancanelli B, Malatino L, Bellanuova I, Ferri C, Galletti F, Filigheddu F, Glorioso N, Strazzullo P, Zoccali C. Urinary adrenomedullin is related to ET-1 and salt intake in patients with mild essential hypertension. Salt Sensitivity Group of Italian Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2001 Mar;14(3):224-30.

49 Dahl LK, Knudsen KD, Iwai J. Humoral transmission of hypertension: Evidence from parabiosis. *Circ Res* 1969; 24: 21-33..

Darius H., Veit K., Hombach A., et al Successful nitric oxide synthase II gene transfection of human endothelial cells of augmented thromboresistance // *European Heart Journal* 1998, V.-19, p.580.

50

- 51 Dascal D, Nirula V, Lawus K, et al. Shared determinants of receptor binding for subtype selective, and dual endothelin-angiotensin antagonists on the AT₁ angiotensin II receptor. *FEBS Lett* 1998;423:15-18.
- 52 Deng YB, Wang XF, Li CL. A new noninvasive method for evaluation of coronary endothelial function in hypertensive patients based on change in diameter of the left main coronary artery induced by cold pressor test using echocardiography. *Clin Cardiol*. 2001 Apr; 24(4): 291-6.
- DeWardener HE, Clarkson EM. Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 1985; 65: 658-759.
- 53
- 54 Dimsdale J. E., Zigler M., Mills P. et al. Prediction of salt sensitivity // *Amer. J. Hypertens*. 1990. V.-3, p. 429-435.
- 55 Eguchi S, Hirata Y, Imai T, Marumo F. C-type natriuretic peptide upregulates vascular endothelin type B receptors. *Hypertension* 1994;23:936-940.
- 56 Elliott TG, Barth JD, Mancini GB. Effects of vitamin E on endothelial function in men after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:1188-1190.
- Felmeden D, Nadar SK, Lip GY. Aspirin and endothelial function in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005; 19: 663-665.
- 57
- 58 Ferid Murad, Signal transduction using nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate // *JAMA* 1996, V.-276, p. 1189-1192.
- 59 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 Mar; 288 (3):1074-83.
- 60 Ferri C, Bellini C, Desideri G, Mazzocchi C, De Sisti L, Santucci A. Elevated plasma and urinary endothelin-I levels in human salt-sensitive hypertension. 1: *Clin Sci (Lond)*. 1997 Jul; 93(1):35-41.
- 61 Flack J. M., Ensud K. E., Mascioli S. et al. Racial and ethnic modifiers of saltblood response // *Hypertension*. 1991. V.-17 (Suppl. I), p. 1115-1121.

- 62 Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am J Hypertens* 1995; 8:2SS-41S.
- 63 Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 5: 1927-1938.
- 64 Fukuroda T, Ozaki S, Ihara M, et al. Synergistic inhibition by BQ-123 and BQ-788 of endothelin-1-induced contractions of the rabbit pulmonary artery. *Br. J Pharmacol* 113:336-339, 1994.
- 65 Fujiwara, N., Osanai, T., Kamada, T., Katoh, T., Takahashi, K. and Okumura, K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension. *Circulation*. 2000; 101: 856-86.
- 66 Furchgott R. F. Introduction to EDRF research // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993, V.-22 (suppl 7), p. 1-2.
- 67 Furchgott R. F., Zawadski J.V., The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. 1980, V.-288, p. 373-376.
- 68 Furchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by ace-tylcholine. *Nature* 1980;299:373-376.
- 69 Gilligan DM, Sack MN, Guetta V, et al. Effect of antioxidant vitamins on low density Hpoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with hyper-choleaterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1611-1617.
- 70 Giulumian AD, Molero MM, Reddy VB, Pollock JS, Pollock DM, Fuchs LC. Role of ET-1 receptor binding and $[Ca^{2+}]_i$ in contraction of coronary arteries from DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1944-H1949.
- 71 Goldstein M. Vincent G L, De Smets J M et al; Administration of nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function. *J*

Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (2): 253-58.

- 72 [Gomez-Fernandez, P](#); [Moreno, VG](#); [Cornejo, M](#); [Vargas, JC](#); [Garcia-Barroso, C](#); [Velasco, G](#); [Almaraz, M](#). Hormonal profile and role of nitric oxide in salt-sensitive and salt-resistant essential hypertension Nefrologia fascicolo: 5, volume: 20, anno: 2000, pagine: 415 – 423.
- Gray GA, Battistini B & Webb DJ Endothelins are potent vasoconstrictors and much more besides. Trends in Pharmacol Sciences , 2000 21: 38-40.
- 73
- 74 Grantham JA, Schirger JA, Williamson E, et al. Enhanced endothelin-converting enzyme immunoreactivity in early atherosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol , 1998,31:S22-S26.
- 75 Habib JB, Bossaller C, Wells S, Williams C, Morrisett JD, Henry PD. Preservation of endothelium-dependent vascular relaxation in cholesterol-fed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110. Circ Res 1986;58:305-309.
- 76 Haynes WF, Strachan FE, Webb DJ. Endothelin ET-A and ET-B receptors mediate vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. Circulation, 1995 92:357-363.
- 77 Haynes WG, Webb DJ. The endothelin family of peptides: Local hormones with diverse roles in health and disease? Clin Sci (Colch) 84:485. 1993.
- Hamlyn JM, Ringel R, Schaeffer J, Levinson PD, Hamilton BP, Kowarski AA, Blaustein MP. A circulating inhibitor of Na⁺/K⁺-ATPase associated with essential hypertension. Nature 1982; 300: 650-2.
- 78
- 79 Henry PD, Bentley KI. Suppression of atherogenesis in cholesterol-fed rabbit treated with nifedipine. J Clin Invest 1981; 68:1366-1369.
- 80 Higashi Y, Chayama K. Renal endothelial dysfunction and hypertension. J Diabetes Complications. 2002 Jan-Feb; 16(1): 103-7.
- 81 Higman D. J., Strachan A. M., Buttery L., et al. Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996, V.-1996, V.-16, p. 546-552.

- 82 Hilmmeiman A, Hedner T, Snoeck E et al: Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral d- and l- nebivolol in hypertensive patients. *Eur. Pharmacol* 1996; 51: 259-64.
- 83 Hollenberg N. K., Moore T., Shoback D. et al. Abnormal renal sodium handling in essential hypertension. Relation to failure of adrenal and renal modulation or responses to angiotensin II // *Amer. J. Med.* 1986. V.-81, p. 412-418.
- 84 Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93:210-214.
- 85 Hrafnkelsdottir Th., Wall U., Jern C., et al. Markedly impaired capacity for acute release of tissue plasminogen activator from vascular endothelium in essential hypertension (abstract) // *European Heart Journal* 1998, V.-19, p. 157.
- Huang BS, Leenen FH. Both brain angiotensin II and "ouabain" contribute to sympathoexcitation and hypertension in Dahl S rats on high salt intake.
86 *Hypertension* 1998;32: 1028-33.
- 87 Ignarro L. J., Byrns E., Buga G. M., et al., Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: Use of pyrogallol and superoxide-dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, V.-244, p. 181-189.
- 88 Ignarro L. J., Byrns P. Y., Wood K. S. Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical. // In: Vanhoutte P. M. (Ed.) *Vasodilatation*, New-York, Raven Press, 1988, p. 427-436.
- 89 Ignarro L. J., Ross G., Tbilisch J., Pharmacology of endothelium-derived nitric oxide and nitrovasodilators // *West J, Med*, 1991, V.-154, p. 51-62.
- 90 Ishii K., Chang B., Kerwin J. F. Jr., et al, N^w Nitro-L-arginine, A potent inhibitor of endothelium-derived relaxing factor formation // *Eur. J. Pharmacol* 1990, V.-197, p. 219-223.
- 91 Iwasaki S, Homma T, Matsuda Y, Kon V. Endothelin receptor subtype-B mediates autoinduction of endothelin-1 in rat mesangial cells. *J Biol Chem* 1995,270:6997-7003.

- 92 Jamieson I. D., Palade G.E. Specific granules in atrial muscle cells // *J. Cell Biol.* 1964. V.-23, p.-151-172 .
- 93 Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol a review of existing data up 1994,- V.-7.-p.-156-158.
- 94 Jennings G, Esler M, Dart A et al: Effects of nebivolol on haemodynamic cardiac dimension and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal subjects. *Drug Invest* 1991; 3(1): 51-9.
- 95 Joannides R, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery calibre in humans. *Hypertension* 1995; 26: 327-31.
- 96 Kamp O: Effects on ventricular function of nebivolol in comparison to atenolol in patients with essential hypertension. Data on file 2002.
- 97 Kanno K, Kiiata Y, Tsujino M, et al. Up-regulation of ETB receptor subtype mRNA by angiotensin II in rat cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* , 1993, 194:1282-1287.
- 98 Karlberg K. E. Dose-dependent effect of intravenous nitroglycerin on platelet aggregation and correlation with plasma glyceryl dinitrate concentration in healthy men. // *Am. J. Cardiol.* 1992, V.-62, p. 804.
- 99 Kataoka H, Otsuka F, Ogura T, Yamauchi T, Kishida M, Takahashi M, Mimura Y, Makino H. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats. *Am J Hypertens.* 2001 Mar; 14(3):276-85.
- 100 Katsuyuki Ando and Toshiro Fujita. Role of Salt and Potassium in Hypertension and the Associated Organ Current Hypertension Reviews, 2005 Volume 1, No. 2, 183-187.
- 101 Kiowski W, Bracht C, Yan XW, Sutsch G, Poget P, Brunner H. Isradipine improves endothelium-mediated vasodilation in patients with hyperlipidemia independent of changes in cholesterol. *Am J Hypertens* 1997; 10:24.
- 102 Kiowski W., Linder L., Stoschitski K., et al Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers //

- Circulation 1994, V.-90, p. 27-34.
- 103 Kojima S., Kauzo M., Kimura G. et al. A gender difference in the association between salt sensitivity and family history of hypertension // Amer. J. Hypertension. 1992. V.-5, p. 1-7.
- 104 Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, et al for the Bosentan Hypertension Investigators. The effect of an endothelin receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1998, 338:784-790.
- 105 Krum H., Viskoper RJ., Lacourcier Y., et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med 1998,338:784-790.
- 106 Kumanyika S. K., Herbert P. R., Culter J. A. et al. Feasibility and efficacy of sodium reduction in the trials of hypertension prevention, Phase I Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. // Hypertension 1993. V.-22, p. 502-512.
- Laragh J.H.,Sealey I.E.,Niarchos A.P.,Pickering T.G. The vasoconstriction-
107 volume spectrum in normotension and pathogenesis of hypertension//Fed.Proc.1982.V.-41,p.-2415-2423.
- 108 Larrousse M, Bragulat E, Segarra M, Sierra C, Coca A, de La Sierra A. Increased levels of atherosclerosis markers in salt-sensitive hypertension. Am J Hypertens. 2006 Jan; 19 (1):87-93.
- 109 Lazurova I, Kramer HJ. [Endothelins--physiology, pathophysiology and importance in arterial hypertension] Vnitr Lek. 2000 Oct;46(10):719-23.
- Leenen FHH, Ruzicka M, Huang BS. The brain and salt-sensitive hypertension.
110 Curr Hypertens Rep 2002; 4: 129-35.
- 111 Lerman A, Sandok EK, Hildebrand FL Jr, Burnett JC Jr. Inhibition of endothelium-derived relaxing factor enhances endothelin-mediated vasoconstriction. Circulation 1992,85:1894-1898.
- 112 Lerman A. Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin

- immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 325:997-1011, 1991.
- 113 Lerman A, Click RL, Narr BJ, et al. Elevation of plasma endothelin associated with systemic hypertension in humans following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:646-650
- 114 Lesnik P, Dachet C, Petit L, Moreau M, Griglio S, Brudi P, Chapman MJ. Impact of a combination of a calcium antagonist and a beta-blocker on cell-and copper-mediated oxidation of LDL and on the accumulation and efflux of cholesterol in human macrophages and murine J774 cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 979-988.
- 115 Leung W, Lau C, Wong C. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993;341: 1496-1500.
- 116 Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Jr., Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93:1107-1113.
- 117 Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, Hecker H, Kost S, Deckers JW. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet* 1980;315: 1109-1113.
- 118 Lichtor T, Davis HR, Vesselinovitch D, Wissler RW, Mullan S. Suppression of atherosclerosis by nifedipine in the cholesterol-fed rhesus monkey. *Appl Pathol* 1989; 7:8-18.
- 119 Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial N-Monomethyl-L-Arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994;12:1047-52.
- 120 Lynch FM, Austin C, Heagerty AM, Izzard AS. Adenosine and hypoxic dilation of rat coronary small arteries: role of the ATP-sensitive potassium channel, endothelium and nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2122-2123.
- 121 Longworth D. L., Drayer J. I. M., Weber M. A., Laragh J. H. Divergent blood

- pressure responses during short-term sodium restriction in hypertension //Clin. Pharmacol. Ther. 180. V.-27, p. 544-546.
- 122 Luckhroff A., Pohl U., Mulsch A., et al., Different role of extra- and intracellular calcium in the release of EDRF and prostacyclin from cultured endothelial cells// Br. J. Pharmacol. 1988, V.-95, p. 189-196.
- 123 Luscher T. F., Vanhaitte P. M. Endothelium-depentend responses in normotensive and hyertensive Dahl rats // Hypertension. 1987. V.-9, p. 157-163.
- 124 Mac Mahon NB, Cauman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. BPLTCT. Lancet2004;345:1076-78.
- 125 Manning RD Jr, Hu L, Tan DY, Meng S. Role of abnormal nitric oxide systems in salt-sensitive hypertension. 1: Am J Hypertens. 2001 Jun;14(6 Pt 2):68S-73.
- 126 Marietta MA. Nitric oxide synthase: Aspects concerning structure and catalysis. Cell 1994; 78:927-930.
- 127 Matthew R. Weir; Pamela Sue Hall; M. Theresa Behrens; John M. Flack. Salt and Blood Pressure Responses to Calcium Antagonism in Hypertensive Patients. Hypertension, 1995; 25:1339-1344.
- 128 Mayer B, Werner ER. In search of a function for tetrahydro-biopterin in the biosynthesis of nitric oxide. Nauiyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1995;351:453-463.
- 129 McCarron D. A. Is calcium more important than sodium, in the pathogenesis of essential hypertension // Hypertension. 1985. V.-7, p. 607-627.
- 130 McEwan PE, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ & Gray GA . Regulation of the myocardial ET system by angiotensin II and losartan. J CV Pharmacol in press ,2000 – V.-4.-p.305-309
- 131 McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. Hypertension. 1999 Oct; 34 (4 Pt 1): 539-45.

- 132 McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension*. 1999 Oct; 34 (4 Pt 1): 539-45.
- 133 Metra M, Nodari S, Dei Cass L: Beta blocker treatment of the patients with arterial hypertension and diastolic heart failure. A prospective, randomized, comparison of the long term effects of atenolol versus nebivolol. Data on File 2001.
- 134 Miller WL, Redfield MM, Burnett JC Jr. Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 1989;83:317.
- 135 Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-142.
- 136 Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for regulation of cell function and communication. // *Biochem. Pharmacol.*, 1980, V.-38, p. 1709-1715.
- 137 Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A., Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* 1991, V.-43, p. 109-142.
- 138 Moreland S, McMullen DM, Delaney CL, et al. Venous smooth muscle contains vasoconstrictor ET-B-like receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:100-106.
- 139 Morgan T., Nousef C. Comparative studies of reduced sodium and high potassium diet in hypertension // *Nephrol.* 1987.V.-47, Suppl.-1, p. 21-26.
- 140 Morizzo C, Vittone F, Morales MA et al: Nebivolol selectively improves endothelium-dependent vasodilation at peripheral microcirculatory level in hypertensive patients with basally depressed response to acetylcholine. 7th European Meeting on Hypertension, June 2001; S 156.
- 141 Moromizato H., Miyagi H., Nakayama M. et al. Enhancement of vascular contractility by plasma substances obtained from pregnancy-induced hypertension // *Gen. Pharmacol.* 1992. V.-23, p. 285-289.
- Muehle G., Krawzak M., Brownlee M. et al Endothelial dysfunctions is strongly

- 142 heritable //European Heart Journal 1998,V.-19,p.-575.
Munzel Th.. Bohm M, Meinertz T, Increased NADH-oxidase mediated superoxide
143 production Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2003, 23:2090.
- 144 Newby D. E., Wright R. A., Damson P., et al. L-arginine: Nitric oxide pathway
contributes to the acute release of tissue plasminogen activator in vivo in man
(abstract) // European Heart Journal, V.-19, p. 157.
- 145 Niranjana V, Telcmaque S, deWit D, et al. Systemic hypertension induced by
hepatic overexpression of human preproendothelin-1 in rats. J Clin Invest
146 1996,98:2364-2372.
- Nishikimi T., Matsuoka H., Adrenomedullin in Hypertension
Current Hypertension Reviews, 2005 Volume 1, No. 2,104-158.
- 147 Noll G., Weurel R. R., Luscher T. F. Endothelin and endothelin antagonists:
Potential role in cardiovascular and renal disease // Mol. Cell. Biochem. 1996.
V.-157, p. 259-267.
- 148 Palmer R. M. J., Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in
the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells //Biochem, Biophys.
Commun. 1989, V.-158, p. 348-352.
- 149 Palmer R. M. J., Rees D. D., Ashton D.S., et al, L-Arginine as the physiological
precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation
// Biochem, Biophys. Commun. 1988, V.-153, p. 1251-1256.
- 150 Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the
biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:
524-6.
- 151 Palmer RMJ, et al. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-argi-
nine. Nature 1988; 333: 664-6.
- 152 Panza J. A., Ouymi A. A., Brush J. E., Epstein S. E. Abnormal endothelin-
dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // New
Engl. J. Med. 1990. V.-323, p. 22-27.

- 153 Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-27.
- 154 Pecker M. S., James G. D., Sealey J. E. et al. Predictors of sodium sensitivity in mild hypertension // *Amer J. Hypertension*. 1989. V.-2, p. 85.
- 155 Pernow J, Kaijser J, Lennurt L, et al. Comparable potent coronary constrictor effects of endothelin-1 and big endothelin-1 in humans. *Circulation* 94:2077-2082, 1996.
- 156 Perry I. J., Beevers D. G. Salt intake and stroke: A possible direct effect // *J. Hum. Hypertension*. 1992. V.-6, p. 23-25.
- 157 Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, et al. Native lowdensity lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ Res* 1995; 77:510-518.
- 158 Puppert M., Overback A., Kolloch R., et al. Effects of severe and moderate salt restriction on serum lipids in nonobese normotensive adults// *Amer.J. Med. Sci.*1994, V.-207, Suppl.-1,p.127-134.
- 159 Randomski M., Palmer RMJ., Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets // *Br. J. Pharmacol.*, 1987, V.-92, p. 181-187.
- 160 Randomski M., Palmer RMJ., Moncada S. The anti-agregating properties of vascular endothelium; Interactions between prostacyclin and nitric oxideS in *Br.J Pharmacol* 1987; 92: p.639-646.
- 161 Rajagopalan S, Harrison DG. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new TREND? *Circulation* 1996; 94:240-243.
- 162 Reymaekers L., Hoffmann F., Casteels R. Cyklik GMP-dependent protein-kinase phosphorilates phospholamban in isolated sarcoplazmic reticulum from cardiac and smooth muscle// *Biochem.J.* 1988, V.-252, p.269-273 .
- 163 Resnick L. M. Lupta P. K., Di Fabio. et al. Intarcelluar ione consequences of dietary salt loading in essential hypertension. Relation to blood pressure and effects of calcium channel blockade. // *J. Clin. Invest.* 1994. V.-94, p. 1269-1276.

- 164 Richard E. Klabunde, Ph. D. Cardiovascular Physiology Concepts. Anatomical charts and models, PDA programs, and textbooks from Lippincott Williams & Wilkins . J Hypertens. 2002 Mar; 20(3):428-4.
- 165 Richard E. Klabunde, Ph. D. Signal Transduction Mechanisms (G-Protein and IP₃-Linked) J Hypertens. 2002 Mar; 20(3): 421-8.
- 166 Robert S. Danziger and Corbin D. Jones, The Use of the Dahl Rat to Understand the Genetics of Human Hypertension: 35 Years of Data 97-99 Current Hypertension Reviews, 2005 Volume 1, No. 2, 101-113 .
- 167 Ruiz-Opazo N, Hirayama K, Akimoto K, Herrera VLM. Molecular characterization of a dual endothelin-1/angiotensin II receptor. Mol Med 1998, 4:96-108.
- 168 Saijonmaa O, Nyman T, Fryhrquist F. Endothelin-1 stimulates its own synthesis in human endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1992, 188:286-291.
- 169 Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990,322:205.
- 170 Scachinger V., Britten M., Walter D. H., et al. Additive effects of coronary risk factors on endothelial vasodilator function of epicardial arteries in vivo (abstract) // European Heart Journal 1998, V.-19, p. 384.
- 171 Schiffrin EL, Lariviere R, Li JS, Sventek P, Touyz RM. Endothelin-1 gene expression and vascular hypertrophy in DOCA-salt hypertension compared to spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl. 1995 Dec;22(1):S188-90.
- 172 Sever P. The heterogeneity of hypertension , Why doesn't every patient respond to every antihypertensive drug? // J. Human Hypert. 1995. V.-9, Suppl.-2, p.533-536.
- 173 Sharma A. A., Arntz H. R., Kribben A. et al. Dietary sodium restriction; Adverse effect on plasma lipids // Klin. Wochenschr. 1990. V.-68, p. 664-668.
- 174 Sharma A. A., Ruland K., Spies K. B. et al. Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with a hyperinsulinemic response to oral glucose // J. Hypertens. 1991. V.-9, p. 329-335.

- 175 Sheree M. Beane and Raouf A. Khalil 101-113. *Current Hypertension Reviews*, 2005, Volume 1, No. 2.
- 176 Shultz, P. J. and Tolins, J. P. Adaptation to increased dietary salt intake in the rat. Role of endogenous nitric oxide. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 642-650.
- 177 Simpson F.O. Blood pressure and sodium intake // in: *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Ed. J.H. Laragh, B.M. Brenner (Eds). Raven Press, New York, 1990. V. 1, p. 205-216.
- 178 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.
- 179 Simonson MS, Herman WH. Protein kinase C and protein tyrosine kinase activity contribute to mitogenic signaling by endothelin-1: Cross-talk between G protein-coupled receptors and pp60^{c-src}. *J Biol Chem* 1993; 268:9347-9357.
- 180 Scott - Burden T., Vanhoutte P. M., 1994; V. 23, p. 394-401
- 181 Skou J. C. The influence of some cations on and adenosinetriphosphatase from peripheral nerves // *Biochim. Biophys. Acta* 1957. V. 23, p. 394-401.
- 182 Smith P.D., Steeds R., Channer K., et al. Constitutive endothelial nitric oxide synthase polymorphism and risk of myocardial infarction (abstract) // *European Heart Journal* 1998, V. 19, p. 368.
- 183 Stamler JS, Singer DJ, Loscalzo J. biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992; 258: 1898-902.
- 184 Storelly L et al: Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic functions: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 183-90.
- 185 Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1997; 99:41-46.
- 186 Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TWA, Rabeling TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication.

- Lancet 1995; 346: 467-471.
- 187 Sumner MJ, Cannon TR, Mundin JW, et al. Endomelin ETA and ETB receptors mediate vascular smooth muscle cell contraction. *Br J Pharmacol* 107:358, 1992.
- 188 Susaki N. Epidemiological studies on hypertension in the north-eastern part in Japan // *Japan Circulat. J.* 1977. V.-4, p. 1139-1142.
- 189 Szentivanyi M Jr, Zou AP, Mattson DL, Soares P, Moreno C, Roman RJ, Cowley AW Jr. Renal medullary nitric oxide deficit of Dahl S rats enhances hypertensive actions of angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Jul;283(1):R266-72.
- 190 Takahashi M, Fukuda K, Shimada K, et al. Localization of rat endothelin-converting enzyme to vascular endothelial cells and some secretory cells. *Biochem J* 1995, 311:657-665.
- 191 Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: roles in cardiovascular health and disease. *Am Heart J.* 1995 Sep;130(3 Pt 1):601-10. Review. PMID: 7661079 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- 192 Traupe T., D'uscio V., Muentner K., Moravietz H., Vetter W., Barton M. Effects of obesity on endothelium-dependent reactivity during acute nitric oxide synthase inhibition: modulatory role of endothelin. *Clinical Science* 2002, 103, S13-15.
- 193 Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332:481-487.
- 194 Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S et al: Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 50: 377-79.
- Ulvi A, Bayraktutan C, Reactive Oxygen Species, Nitric Oxide and Hypertensive Endothelial Dysfunction *Current Hypertension Reviews.* Volume 1, Number 3, November 2005, S-201.
- 195
- 196 Umans JG. Less nitric oxide, more pressure, or the converse? *Lancet* 1997;

- 349:816-817.
- 197 Vallance P, Patton S, Bhagat K, MacAllister R, Radomski M, Moncada S, Malinski T. Direct measurement of nitric oxide in human beings. *Lancet* 1995;346:153-154.
- 198 Van de Water A, Janssen W, Van Neuten J et al: Pharmacological and haemodynamic profile of nebivolol a chemically novel, potent and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 2 (5): 89-100.
- 199 Vanhoutte P. M. Endothelium and control of vascular function // *Hypertension* 1989, V.-13, p. 658-667.
- 200 Van Peer A. et al. Clinical pharmacokinetics of Nebivolol: a review. *Drug Invest* 1991;Suppl 1:25-30.
- 201 Verhaar MC, Beutler JJ, Gaillard CA, Koomans HA, Fijnheer R, Rabelink TJ. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. *J Hypertens* 1998;16:45-50.
- 202 Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350-354.
- 203 Wang X, Feuerstein GZ, Ohlstein EH. Temporal expression of ECE-1, ET-1, ET-3, ETA and ETB receptor mRNAs after balloon angioplasty in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995 ,26:S22-S25.
- 204 Waters D, Lesperance J, Francetich M, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;82:1940-1953.
- 205 Watkins D.M., Froeb H. F., Hatch F. T., Gutman A.B. Effect of diet in essential hypertension. II results with unmodified Kempner rice diet in fifty hospitalized patients // *Amer. J. Med.* 1970. V.-9, p. 441-499.
- 206 Watts G.F., O'Brien S.F., Silvester W., Millar J.A. Impaired endothelium-dependent and endothelium-independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes: role of dyslipidemia? *Clin.Sci.(Colch)* 1996, V.-91, p. 567-573.
- 207 Wei C-M, Lerman A, Rodeheffer R, et al. Endothelin in human congestive heart

- failure. *Circulation* 89:1580-1586, 1994.
- 208 Weir M. R., Bakris L. L, Toto R. D. et al. Hypertension // In: *Current Nephrology*. H. C. Gonick (Ed). 1996. V-19, p. 203-241.
- 209 Weir M. R.,Dengel D.R.,Behrens M.T.,Goldberg A.P.,Salt-induced increases in systolic blood pressure affects renal hemodynamics and proteinuria//*Hypertension*.1991.V.-25,p.1339-1344.
- 210 White CR, Darley-Usmar V, Berrington WR, et al. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolaemic rabbits. *Proc Natl Acad Set USA* 1996; 93: 8745-8749.
- 211 Willis AL, Nagel B, Churchill V, Whyte MA, Smith DL, Mahmud I, Puppione D. Antiatherosclerotic effects of nicardipine and nifedipine in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1985; 5:250-255.
- 212 Wincupp P.H., Perry I.Y.,Shaper A.G.Blood pressure in other populations regional differences in blood pressure in developed countries//In; SwalesJ. D. *Textbookof Hypertension*, Blackwell. Oxford. 1994, p.-36-45.
- 213 Wisenbaugh T et al: Long term (3 months) effect of a new β -blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1094-1100.
- 214 Woolfson R. G., Poston L., De Wardener H. E. Digoxin-like inhibitors of active sodium transport and blood pressure: The current status // *Kidney Intern*, 1994. V.46, p. 297-309.
- 215 Yanagisawa M, Kunhara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelia cells. *Nature* 332:41M15, 1988.
- 216 Yokokawa K, Kohno M, Yasunari K, et al. Endothelin-3 regulates endothelin-1 production in cultured human endothelial cells. *Hypertension* 18:304-315, 1991.
- 217 Yokokawa K. Tahara H. Kohno M. et al. Hypertension associated with endothelin secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann. Int Med* 114:213-215. 1991.
- 218 Yoneda H, Toriumi W, Ohmachi 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.

- 219 Zou AP, Cowley AW Jr. Role of nitric oxide in the control of renal function and salt sensitivity. *Curr Hypertens Rep.* 1999 Apr-May; 1(2):178-86.