

УДК 616.13-071.6

## **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК КЛЕТОЧНЫЕ ХРОНОБЛОКАТОРЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Шевченко Ю.Ф.<sup>1</sup>, Леликова К.Н.<sup>2</sup>, Багдасарян К.С.<sup>3</sup>, Андреева М.А.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивнянская центральная районная больница», п. Ивня, Ивнянский р-н, Белгородская область*

<sup>2</sup>*Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ново-Таволжанская больница медицинской реабилитации», село Новая Таволжанка, г.о. Шебекинский, Белгородская область*

<sup>3</sup>*Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница имени Е.Н. Павловского», г. Белгород*

<sup>4</sup>*ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород*

В большинстве стран мира болезни сердца и сосудов остаются лидирующей причиной летальных исходов. Ключевым моментом в борьбе с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) служит идентификация пациентов с повышенным риском их возникновения и последующее проведение профилактических мер. Артериальная гипертензия лидирует среди факторов риска развития заболеваний сердца и сосудов, а также смертности, являясь важнейшим фактором, ускоряющим старение сосудов. Стоит отметить, что старение сосудов – это явление, которое не ограничивается пожилым возрастом. Это продолжительный процесс, начинающийся в юности. В данной работе собраны и обобщены данные за последние два десятилетия, касающиеся влияния повышенного артериального давления на преждевременное изнашивание сосудистой системы. Статья фокусируется на анализе результатов клинических испытаний, посвященных воздействию различных групп антигипертензивных лекарственных средств и их роли не только в предотвращении сердечно-сосудистых катастроф, но и в качестве клеточных хроноблокаторов в профилактике кардиального старения.

Ключевые слова: клеточные хроноблокаторы, антигипертензивные препараты, артериальная гипертензия, блокаторов рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы РААС и ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов.

## **THE ANTI-HYPERTENSIVE DRUGS AS CELLULAR CHRONOBLOCKATORS. LITERATURE REVIEW.**

**Shevchenko Yu.F.<sup>1</sup>, Lelikova K.N.<sup>2</sup>, Bagdasaryan K.S.<sup>3</sup>, Andreeva M.A.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Regional State Budgetary Healthcare Institution "Ivnya Central District Hospital", Ivnya, Ivnya District, Belgorod Region, Russia*

<sup>2</sup>*Regional State Budgetary Healthcare Institution "Novo-Tavolzhanskaya Hospital for Medical Rehabilitation", Novaya Tavolzhanka Village, Shebekinsky District, Belgorod Region, Russia*

<sup>3</sup>*Regional State Budgetary Healthcare Institution Pavlovsky Infectious Diseases Clinical Hospital, Belgorod, Russia*

<sup>4</sup>*Belgorod State National Research University, Belgorod*

In most countries around the world, heart and vascular diseases remain the leading cause of death. The key to combating cardiovascular complications (CVCs) is identifying patients at high risk and implementing preventive measures. Arterial hypertension is a leading risk factor for heart and vascular diseases and mortality, and it is a major contributor to accelerated vascular aging. It is important to note that vascular aging is not limited to older individuals. It is a long-term process that begins in youth. This paper collects and summarizes data from the last two decades on the impact of high blood pressure on the premature aging of the vascular system. The article focuses on the analysis of the results of clinical trials on the effects

**of various groups of antihypertensive drugs and their role not only in preventing cardiovascular catastrophes, but also as cellular chronoblockers in the prevention of cardiac aging.**

Key words: cellular chronoblockers, antihypertensive drugs, arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers,  $\beta$ -blockers, RAAS and ACE inhibitors, and calcium channel blockers.

## **Введение**

Болезни сердца и сосудов продолжают лидировать среди причин смертности в большинстве государств. Ключевым элементом в борьбе с сердечно-сосудистыми проблемами является идентификация пациентов с повышенным риском их возникновения и последующее проведение профилактических действий. Своевременные меры по предупреждению сердечно-сосудистых катастроф способствуют улучшению качества жизни, укреплению здоровья населения и снижению финансовых расходов государства на лечение осложнений сердечно-сосудистой системы [9].

Артериальная гипертония занимает первое место в мире среди факторов риска, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности. Артериальная гипертензия – один из главных факторов, ускоряющих процесс старения сосудов. Важно отметить, что старение сосудов не ограничивается пожилым возрастом, а представляет собой продолжительный процесс, который начинается в молодые годы. Концепция раннего старения сосудов, предложенная Р.М. Nilsson в 2009 году, описывает "неудачное" старение, при котором в артериях молодых людей происходят изменения, типичные для более старшего возраста [2, 12].

Клеточные хроноблокаторы – это вещества, обладающие способностью предотвращать процессы преждевременного старения и используемые в комплексных программах профилактики, лечения и реабилитации в рамках превентивной и классической гериатрии. В свою очередь, применение антигипертензивных препаратов в качестве клеточных хроноблокаторов может служить методом не только профилактики сердечно-сосудистых осложнений, но и профилактики преждевременного старения сердечно-сосудистой системы [1, 5, 6].

## **Материалы и методы исследования**

Антигипертензивные препараты рассмотрены, как клеточные хроноблокаторы, не только для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, но и для профилактики преждевременного старения кардиального типа. Исследования ряда ученых указывают на взаимосвязь между ускоренным износом сердечно-сосудистой системы и риском сердечно-сосудистых катастроф, а также на благоприятное воздействие антигипертензивных препаратов на замедление процессов старения. Это связано со сложными патогенетическими механизмами, вызывающими повреждение клеток

сосудов и преждевременное старение, что подчеркивает важность изучения антигипертензивных препаратов в качестве агентов, влияющих на клеточное время.

Следует подчеркнуть, что существует значительный объем научных данных, подтверждающих эффективность антигипертензивных средств в поддержании долголетия у пожилых пациентов с артериальной гипертензией.

Определение препаратов, способных воздействовать на формирование здорового и активного старения на клеточном уровне, основано на новых научных открытиях, объясняющих механизмы старения клеток. Был проведен анализ научной литературы, посвященный перспективным группам антигипертензивных препаратов, выступающих в роли регуляторов клеточного времени [2, 11, 13].

В качестве основы для исследования были использованы результаты обработки объективных данных (сбор жалоб, история болезни пациентов пожилого и старческого возраста) из анализа амбулаторных карт, историй болезни в стационарах, научные публикации из журналов, учебников, а также информация, полученная на конференциях, посвященных проблемам кардиологии и гериатрии.

**Цель исследования:** на основе изученных литературных источников и практических клинических данных изучить современное состояние проблемы применения антигипертензивных препаратов, как клеточных хроноблокаторов, в мультимодальных программах профилактики развития преждевременного старения кардиального типа.

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

Данные, полученные в ходе Амстердамского проспективного исследования "Рост и здоровье", демонстрируют, что у лиц с повышенной ригидностью каротидных артерий в возрасте 36 лет, в юношеском периоде наблюдались повышенные показатели артериального давления и скорости распространения пульсовой волны. В развитии сосудистой дисфункции при артериальной гипертензии у детей играют роль такие факторы, как стимуляция симпатической нервной системы, адипокины, усиление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и оксидативный стресс – процессы, сходные с теми, что лежат в основе физиологического и преждевременного старения сосудистой системы [3, 10, 17].

Обзор научной литературы выявил, что стратегии контроля над процессами сосудистого старения можно разделить на две категории. Влияние на внутренние факторы подразумевает коррекцию образа жизни, включая ограничение потребления калорий и регулярные занятия спортом, что эффективно восстанавливает

антиоксидантную защиту и снижает воспаление. Внешние факторы включают применение клеточных хроноблокаторов, в частности, антигипертензивных препаратов, которые снижают жесткость артерий, тем самым способствуя увеличению продолжительности "здоровья" сосудов [14, 18].

Современные научные работы подчеркивают важность антигипертензивных средств как регуляторов клеточных часов, препятствующих возрастным изменениям в сердечно-сосудистой системы. Анализ тематических исследований показал, что сартаны (антагонисты рецепторов ангиотензина II) способны предотвращать "кардиальное" старение благодаря комплексному воздействию на сердечно-сосудистую систему и жизненно важные органы. Они снижают кровяное давление, защищают миокард, почки и сосуды, а также потенциально замедляют процессы, связанные с возрастными изменениями, в том числе воспаление [4, 15].

Эксперименты на грызунах углубляют понимание влияния блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на старение сосудов, показывая, что подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) связано с увеличением продолжительности жизни и замедлением возрастных структурных и функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе. Накапливаются сведения о роли активации тканевой РААС в старении сосудов, способствующей утолщению интимы артерий и микрокровоизлияниям в мозге. Исследования показывают, что БРА улучшают состояние артериальной стенки, повышая экспрессию теломеразы и уменьшая воспаление.

Анализ научной литературы также выявил воздействие антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на процессы старения сосудов. Ключевую роль в РААС играет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Именно он отвечает за синтез ангиотензина II, который, взаимодействуя с рецепторами ангиотензина 1-го типа (AT1), запускает разнообразные сигнальные пути. Эти пути, помимо стимуляции артериальной гипертензии (АГ), приводят к развитию окислительного стресса, воспалительных реакций, атеросклеротических изменений и дисфункции эндотелия, что в конечном итоге приводит к перестройке сердечно-сосудистой системы. Благоприятное действие ИАПФ на сосудистую стенку в основном связано с увеличением концентрации брадикинина в тканях, так как АПФ идентичен киназе II, ферменту, разрушающему брадикинин [5, 9, 19].

Исходя из этого, можно утверждать, что ИАПФ представляют собой одну из наиболее многообещающих групп антигипертензивных средств для управления

механизмами старения сосудистой системы. Периндоприл является наиболее изученным препаратом с точки зрения геропротекторного действия. Кроме того, существуют отдельные сведения о положительном влиянии других ИАПФ на параметры, характеризующие старение сосудов.

В научных публикациях можно найти информацию о воздействии разных вазотропных средств, в частности, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК), на процессы старения сосудистой стенки. Несмотря на недостаточную изученность данного аспекта, влияние дигидропиридиновых БКК в основном связано с антиоксидантными свойствами отдельных представителей этого класса антигипертензивных препаратов.

Уменьшая интенсивность перекисного окисления липидов и, как следствие, снижая выработку аденозинфосфаткиназы, эти лекарственные средства обеспечивают защиту эндотелиальных клеток сосудистой стенки, которые играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и процессов, связанных с возрастными изменениями сосудов.

Анализ научной литературы продемонстрировал, что бета-адреноблокаторы представляют собой критически важный класс лекарственных средств в кардиологии, успешно применяемый на протяжении многих лет для терапии ключевых кардиоваскулярных заболеваний. Широкое использование данных препаратов объясняется их основными терапевтическими эффектами, в частности антиангинальным, гипотензивным, антиагрегантным и антиаритмическим воздействием. Кроме того, существует ряд работ, посвященных изучению влияния бета-блокаторов на состояние эндотелия, которое является одним из ключевых индикаторов старения сосудистой стенки [6, 16].

Воздействие бета-блокаторов на эндотелиальную функцию, вероятно, реализуется посредством повышения синтеза оксида азота (NO) и снижения протромботических концентраций в крови таких веществ, как фибриноген, гомоцистеин и ингибитор активатора плазминогена-1. Эти изменения проявляются на клеточном уровне и могут рассматриваться как механизмы клеточной защиты от старения [7, 8].

Таким образом, клеточными хроноблокаторами, замедляющими «кардиальное» старение, являются антигипертензивные препараты.

### **Выводы**

На состояние сосудов, определяемое как сосудистый возраст, влияет артериальная гипертензия. Своевременная и адекватная терапия АГ позволяет избежать серьезных осложнений.

Исследования демонстрируют, что применение лекарственных средств, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, не только снижают артериальное давление и риск сердечно-сосудистых катастроф, но и препятствует изменениям в структуре сосудистой стенки. Это приводит к улучшению функции эндотелия и уменьшению жесткости сосудов. Эти же препараты эффективно используются для снижения вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний и профилактики преждевременного старения сосудов, что позволяет рассматривать их как средства, замедляющие процессы старения на клеточном уровне.

Сделав заключение, можно отнести антигипертензивные препараты к группе клеточных хроноблокаторов, которые замедляют старение по кардиальному типу.

#### **Список литературы:**

1. Гашимова У.Ф. Клеточные хроноблокаторы в мультимодальных программах профилактики развития когнитивного дефицита // Врач. 2018; 9: 43–7.
2. Горелик С.Г. Основные клинические синдромы в гериатрической практике / С.Г. Горелик, А.Н. Ильницкий, Я.В. Журавлева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2011; 16 (1): 102-106.
3. Деев А.И. Проблема определения темпа старения человека / А.И. Деев, Е.В. Бухарова // Проблемы старения и долголетия. 2009; 18 (1): 8–19
4. Дудинская Е.Н. Влияние различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения / Е.Н. Дудинская, Л.В. Мачехина, К.А. Ерусланова, О.А. Доготарь, Л.П. Рыльцева, Н.Ю. Лызлова, Н.А. Щепин, Ю.В. Котовская // Артериальная гипертензия. 2021;27(2):133–145.
5. Ильницкий А.Н. Клеточные хроноблокаторы и старения головного мозга / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Е.И. Коршун // Геронтология. - 2017. - №1.
6. Ильницкий А.Н. Клеточные хроноблокаторы в клинической практике: Монография / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Т.Л. Петрище Т.Л. // М.: Триумф, 2019: 180.
7. Карева Е.Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? // Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25(3): 11-21.
8. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода, Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Е.И. Баранова и др. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786.

9. Леонова М.В. Гипотензивная, органопротективная и метаболическая эффективность спираприла у больных артериальной гипертензией / М.В. Леонова, М.А. Демидова, А.В. Тарасов, Ю.Б. Белоусов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005;1(2):4–8.
10. Недогода С.В. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / С.В. Недогода, Р.В. Палашкин, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачек, В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева // Доктор. Ру. 2016;11(128):5–9.
11. Олейников В.Э. Влияние ингибитора АПФ квадроприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии / В.Э. Олейников, И.Б. Матророва, Ю.А. Томашевская, А.С. Герасимова // Российский кардиологический журнал. 2006;58(2):36–41.
12. Сиренко Ю.Н. Сравнительная эффективность эналаприла и периндоприла по влиянию на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Ю.Н. Сиренко, О.Л. Рековец, С.Н. Кушнир, Е. Торбас // Артериальная гипертензия. 2016;2(46):101–112.
13. Смоленская О.Г. Сартаны в кардиологической практике: новые возможности в терапии сердечно-сосудистой патологии // Кардиология. 2009; 2: 34–38.
14. Стуров Н.В. Применение лозартана в кардиологической практике // Трудн. пациент. 2007; 11.
15. Стражеско И.Д. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально-метаболическим статусом и биологией теломер // Дис. д-ра мед. наук. М., 2019.
16. Dukas L. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fallrelated fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis / L. Dukas, E. Schacht, M. Runge // Osteoporos. Int. 2010; 21(7): 1237–1245.
17. Eastell R. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk / R. Eastell, R.A. Hannon // Proc. Nutr. Soc. 2008; 67 (2): 157–162.
18. Feber J. Hypertension in children: new trends and challenges / J. Feber, M. Ahmed // Clin Sci (Lond). 2010;119(4):151–161.
19. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history // Pediatr Nephrol. 2010;25(7):1219– 1224.



**The list of references:**

1. Gashimova U.F. Cellular chronoblockers in multimodal programs for the prevention of cognitive deficit development // Vrach. 2018; 9: 43–7.
2. Gorelik S. G. Scientific Bulletin of the Belgorod state University / S.G. Gorelik, A.N. Ilnitsky, Y.V. Zhuravleva // Medicine Series. Pharmacy. 2011; 16 (1): 102-106.
3. Deev A. I. The problem of determining the rate of human aging / A.I. Deev, E.V. Bukharova // Problems of aging and longevity. 2009; 18 (1): 8-19.
4. Dudinskaya E.N. Influence of Various Antihypertensive Drugs on Vascular Aging Processes / E.N. Dudinskaya, L.V. Machekhina, K.A. Eruslanova, O.A. Dogotar, L.P. Ryltseva, N.Yu. Lyzlova, N.A. Shchepin, Yu.V. Kotovskaya // Arterial Hypertension. 2021;27(2):133–145.
5. Ilnitsky, A.N. Cellular Chrono-Blockers and Brain Aging / A.N. Ilnitsky, K.I. Proshchaev, and E.I. Korshun // Gerontology. - 2017. - No. 1.
6. Ilnitsky, A.N. Cellular Chronoblockers in Clinical Practice: Monograph / A.N. Ilnitsky, K.I. Proshchaev, T.L. Petrishche // Moscow: Triumf, 2019: 180.
7. Kareva E.N. Evolution of sartans or are all sartans the same? // Clinical pharmacology and therapy. 2016; 25(3): 11-21.
8. Kobalava Z.D. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020 / Z.D. Kobalava, A.O. Konradi, S.V. Nedogoda, E.V. Shlyakhto, G.P. Arutyunov, E.I. Baranova et al. // Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786.
9. Leonova M.V. Antihypertensive, organoprotective and metabolic efficacy of Spirapril in hypertensive patients / M.V. Leonova, M.A. Demidova, A.V. Tarasov, Ju.B. Belousov // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2005;1(2):4–8.
10. Nedogoda S.V. Preventing early vascular aging in obese patients who are receiving angiotensin converting enzyme inhibitors / S.V. Nedogoda, R.V. Palashkin, A.A. Ledjaeva, E.V. Chumachyok, V.O. Smirnova, V.Yu. Khripaeva // Doctor.Ru. 2016;11(128):5–9.
11. Olejnikov V.Je. The impact of ACE inhibitor Quadropril on structural and functional properties of vascular wall in metabolic syndrome and essential hypertension / V.Je. Olejnikov, I.B. Matrosova, Ju.A. Tomashevskaja, A.S. Gerasimova // Russian Journal of Cardiology. 2006;58(2):36–41.
12. Sirenko Ju.N. Comparative efficiency of enalapril and perindopril in terms of the effect on central blood pressure and elastic properties of arteries in patients with mild to moderate hypertension / Ju.N. Sirenko, O.L. Rekovec, S.N. Kushnir, E. Torbas // Arterial Hypertension. 2016;2(46):101–112.



13. Smolenskaya O.G. Sartans in cardiological practice: new opportunities in the treatment of cardiovascular pathology // Kardiologiya. 2009; 2: 34-38.
14. Sturov N.V. The use of losartan in cardiological practice // Trudn. a patient. 2007; 11.
15. Strazhesko I.D. Age-associated changes in the arterial wall: relationship with hormonal-metabolic status and telomere biology // [PhD thesis]. M., 2019. URL: <https://www.dissercat.com/content/vozrast-assotsiirovannye-izmeneniyaarterialnoi-stenki-vzaimosvyaz-s-gormonalno-metaboliches>
16. Dukas L. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fallrelated fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis / L. Dukas, E. Schacht, M. Runge // Osteoporos. Int. 2010; 21(7): 1237–1245.
17. Eastell R. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk / R. Eastell, R.A. Hannon // Proc. Nutr. Soc. 2008; 67 (2): 157-162.
18. Feber J. Hypertension in children: new trends and challenges / J. Feber, M. Ahmed // Clin Sci (Lond). 2010;119(4):151–161.
19. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history // Pediatr Nephrol. 2010;25(7):1219– 1224.