



УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616.61-002]+615.22

DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-2-151-157

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ  
У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С НАЛИЧИЕМ НЕФРОПАТИИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕБИВОЛОЛОМ**

**ASSESSMENT OF THE STATUS OF THE SYMPATHOADRENAL SYSTEM  
IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH DIABETES  
MELLITUS TYPE 2 AND NEPHROPATHY ON THE BACKGROUND  
OF TREATMENT NEBIVOLOL**

**Н.Ю. Кривонос, В.В. Коломиец  
N.Yu. Kryvonos, V.V. Kolomiyets**

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького  
283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Donetsk National Medical University name M. Gorky,  
16 Illich Ave., Donetsk, 283003

E-mail: voloskova81@mail.ru; vvkolomiyets@i.ua

**Аннотация**

Целью работы было оценить состояние симпато-адреналовой системы у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и возможность коррекции нарушений с помощью включения в лечение небиволола. Обследовано 32 больных ЭГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (основная группа), 30 больных ЭГ (1-я группа сравнения), 30 больных СД 2 типа (2-я группа сравнения) и 30 практически здоровых добровольцев. Пациентам основной группы и 1-й группы сравнения назначали небиволол в дозе 5 мг/сут в течение 12 недель. Активность симпато-адреналовой системы изучали по анализу катехоламинурии и variability сердечного ритма. Синтез оксида азота оценивали по концентрации метаболитов оксида азота в сыворотке крови и их суточной экскреции с мочой. После 12-ти недель приема небиволола больными основной группы мочевая экскреция почками адреналина значима уменьшилась ( $p < 0,05$ ), в 1-й группе сравнения уменьшилась адреналинурия. Во 2-й группе сравнения показатель адреналинурии остался на исходном уровне. Экскреция почками норадреналина у больных ЭГ и больных ЭГ в сочетании с СД 2 типа после 3-х месяцев приема небиволола уменьшилась, концентрация метаболитов оксида азота в плазме крови и их экскреции с мочой значима увеличилась. После 3-х месяцев приема небиволола отмечается достоверное снижение LF-маркера симпатической активации у больных основной и 1-й группы сравнения. Анализ показателей HF, отражающих степень парасимпатического влияния показал, что после 12-ти недель приема небиволола повышение парасимпатической активности было достигнуто только в основной группе. В результате под влиянием небиволола в дозе 5 мг в сутки у больных ЭГ на фоне СД 2 типа происходит снижение симпатического и повышение парасимпатического тонуса, уменьшается экскреция почками катехоламинов и стимулируется синтез NO в центральном и почечном кровотоке.

**Abstract**

Objective: to assess the state of the sympathetic adrenal system and its role in the disturbance of hemodynamics and renal function in patients with EH in combination with type 2 diabetes and the possibility of correcting these disorders by including nebivolol in treatment. We examined 32 patients with essential hypertension stage II in combination with diabetes mellitus type 2 in the compensation. 30 patients with essential hypertension stage II and I-II degree made up 1 comparison group. The the 2<sup>nd</sup>



comparison group consisted on 30 patients with diabetes mellitus type 2. Thirty healthy volunteers were also examined. Patients in the main group (32 patients) and patients with essential hypertension were assigned nebivolol at a dose of 5 mg/day during 12 weeks. The activity of the sympathetic adrenal system was studied by analysis of catecholaminuria and heart rate variability. The synthesis of nitric oxide was evaluated with the serum concentration of nitrogen oxide metabolites and their daily urinary excretion. After 12 weeks of taking nebivolol in patients in the main group, and in the 1<sup>st</sup> comparison group urinary epinephrine excretion significantly ( $p < 0,05$ ) has decreased. Norepinephrine renal excretion in patients with essential hypertension and diabetes type 2 after 3 months of nebivolol intake significantly decreased, the concentration of nitric oxide metabolites in serum and their urinary excretion significantly increased. After 3 months of nebivolol intake, there was a significant decrease in the LF marker of sympathetic activity in patients in the main and the 1<sup>st</sup> comparison groups. Analysis of HF values reflecting the severity of parasympathetic influence showed that after 12 weeks of nebivolol administration a statistically significant increase in parasympathetic activity was achieved only in the main group. The conducted study showed that nebivolol intake in a dose of 5 mg per day in patients with essential hypertension on the background of diabetes mellitus type 2 decreased the sympathetic tone and increased the parasympathetic tone, and activated NO production in central and renal circulation.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, симпато-адреналовая система, небиволол, эссенциальная гипертензия.

**Keywords:** diabetic nephropathy, sympatho-adrenal system, nebivolol, essential hypertension.

### Введение

Международная федерация диабета предполагает увеличение больных сахарным диабетом (СД) с 382 млн в 2013 году до 592 млн в 2035 году [Shi et al, 2014].

При СД 2 типа вдвое возрастает риск возникновения артериальной гипертензии и диабетической нефропатией (ДН), приводящей к терминальной уремии. Продолжительное повышение артериального давления (АД) приводит к нарушению регуляции афферентного тонуса, бесконтрольному росту интрагломерулярного гидравлического давления и гиперфилтрации вследствие расстройства ауторегуляции почечного кровотока (ПК), а затем и к необратимому повреждению клубочковой мембраны [Brenner et al, 1982].

У пациентов с АГ и СД 2 типа общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД и без СД [UKPDS 38. BMJ. 1998]. Чрезмерное повышение тонуса симпато-адреналовой системы (САС), являющейся основным механизмом регуляции АД, сопровождается повышением АД и развитием и прогрессированием эссенциальной гипертензии (ЭГ). СД 2 типа, метаболический синдром и абдоминальное ожирение ассоциируются с избыточной активностью САС. Патогенетически это связано с дисбалансом между симпатической вегетативной нервной системой (СВНС) и парасимпатической вегетативной нервной системой (ПВНС) [Конради и др., 2013]. При интенсивной стимуляции почечных нервов, сопровождающейся снижением ПК на 50 % и экскреции натрия, секрецию ренина можно полностью заблокировать сочетанием антагонистов бета- и альфа-адренорецепторов [Zoccali et al, 2002]. Многогранное воздействие САС может сопровождаться как вазоконстрикцией, так и вазодилатацией. При этом вазодилатация, опосредованная адренергическими механизмами и реализуемая через различные подтипы адренорецепторов, контролируется эндогенным вазодилататором, продуцируемым эндотелием сосудов, оксидом азота (NO). Эти данные о роли повышенной стимуляции САС у больных СД обосновывают целесообразность использования  $\beta$ -адреноблокаторов (ББ) при СД, обычно ограничивающем их назначение. Используемые в настоящее время современные высокоселективные ББ (небиволол, бисопролол, метопролол), влияющие только на  $\beta_1$ -адренорецепторы, преимущественно не вызывают нежелательных метаболических нарушений, а ББ, дополнительно обладающие вазодилатирующими свойствами, к которым, в частности, принадлежит небиволол, не вызывают инсулинорезистентности, а напротив, ее уменьшают. Небиволол, отличающийся от всех других ББ вазодилатирующим эффектом



вследствие уникальной способности стимулировать систему L-аргинин-NO и, соответственно, образующий эндотелиальный NO, который, в свою очередь, воздействует на бета-2 и бета-3 адренорецепторы. В то же время стало известно, что вклад бета-2 адренорецепторов значителен в отношении механизма эндотелий-зависимой вазодилатации почечной артерии [Georgescu et al, 2005]. Этот эффект препарата доказывается нивелированием его влияния на тонус ренальных артерий одновременным совместным использованием небиволола и ингибитора NO-синтазы [Feng et al, 2012].

Следует особо подчеркнуть отличие небиволола от других ББ, заключающееся в вазодилатирующем влиянии NO не только на афферентную, но, что особенно важно, на эфферентную артериолу почечной гломерулы, что может обеспечить его нефропротекторные эффекты. При приеме небиволола выявлено увеличение почечного кровотока (ПК), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечной экскреции NaCl.

**Цель исследования.** Оценить состояние симпато-адреналовой системы у больных ЭГ в сочетании с СД 2 типа и возможность коррекции ее нарушений с помощью включения в лечение небиволола.

### Объект и методы исследования

32 больных ЭГ II стадии I и II степени в сочетании с СД 2 типа (в стадии компенсации) в возрасте от 42 до 66 лет (средний возраст  $(56,1 \pm 1,6)$  лет) с давностью заболевания в среднем  $(7,8 \pm 0,7)$  года составили основную группу обследованных. Первую группу сравнения составили 30 больных ЭГ II стадии I и II степени (средний возраст  $(52,3 \pm 1,7)$  лет; давность заболевания  $(7,9 \pm 0,8)$  года), вторую группу сравнения составили 30 больных СД 2 типа (средний возраст  $(53,7 \pm 1,5)$  лет; давность болезни  $(4,5 \pm 0,6)$  года). Критерием исключения были клинические проявления нефропатии. Дополнительно было обследовано 30 практически здоровых добровольцев (средний возраст  $(50,1 \pm 1,2)$  года). Больным основной группы и 1-ой группы сравнения назначали небиволол в дозе 5 мг/сут на протяжении 3-х месяцев.

Обследованные группы сопоставимы по степени нарушения углеводного обмена: в основной группе средний уровень гликемии натощак составляет  $(9,6 \pm 1,2)$  ммоль/л (колебания – 6,0–15,3 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина –  $(8,76 \pm 1,25)$  % (колебания – 6,3–11,2 %); у больных 2-й группы сравнения (СД 2 типа) средний уровень гликемии натощак –  $(9,5 \pm 1,2)$  ммоль/л (колебания – 6,4–15,1 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина –  $(8,57 \pm 1,24)$  % (колебания – 6,2–11,0 %).

Состояние САС оценивали по суточной катехоламинурии и вариабельности сердечного ритма (ВСР). Катехоламины в моче определяли на флюориметре триоксииндоловым методом. ВСР характеризовали при холтеровском суточном мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) на аппарате «Кардиотехника-4000» («Инкарт», Россия). Оценивали общую мощность спектра автономной регуляции (TP), мощность волн высокой частоты в диапазоне 0,150–0,400 Гц (HF), характеризующую парасимпатическое влияние на сердце, мощность волн низкой частоты в диапазоне 0,040–0,150 Гц (LF), характеризующую симпатическое влияние на сердце, мощность волн очень низкой частоты в диапазоне 0,003–0,040 Гц (VLF) как показатель суммарного нейрогуморального влияния на сердце. Кроме того, рассчитывали коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF).

Определяли концентрацию метаболитов оксида азота нитритов ( $\text{NO}_x$ ) в сыворотке крови и их суточную экскрецию с мочой ( $\text{ENO}_x$ , мкмоль/24 ч) для косвенной оценки дисфункции почечных сосудов.

В качестве критериев исключения принимали концентрацию креатинина крови более 0,132 ммоль/л, хронические заболевания почек, цереброваскулярные заболевания, сердечную недостаточность III-IV ФК. Все обследованные лица подписали протокол об информированном согласии на участие в исследовании.



Микроальбуминурию (МАУ) диагностировали, если величина экскреции альбуминов находилась в пределах от 30 до 300 мг/24 час.

Полученные в исследовании результаты обработаны статистически на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel-2010 и «Statistica 6,0». О нормальности распределения судили по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения использовали методы параметрической статистики. Данные представляли как  $(M \pm m)$ . Для сравнения между несвязанными группами использовали однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными множественными сравнениями. В случае оценки эффективности лечения использовали t-критерий Стьюдента для связанных выборок. Вероятность полученных результатов оценивали на уровне значимости не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

Показатели почечной экскреции катехоламинов, вариабельности сердечного ритма, концентрации метаболитов NO (NOx) в плазме крови, их суточной почечной экскреции (ENOx) при исходном обследовании больных основной группы, групп сравнения и практически здоровых добровольцев, а также изменение этих показателей после лечения небивололом в течение трех месяцев представлены в таблице.

Динамика показателей состояния симпато-адреналовой системы и синтеза NO при приеме небиволола у больных ЭГ и СД 2 типа ( $M \pm m$ )  
Dynamics of indexes of sympathetic adrenal system condition and NO synthesis during nebivolol intake in the patients with EH and DM type 2 ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы обследованных			
	Здоровые (n=30)	ЭГ (n=30) (1-я группа сравнения)	СД 2 типа (n=30) (2-я группа сравнения)	ЭГ+СД 2 типа (n=32) (основная группа)
Адреналин, мкг/24 ч	10,8±1,3	15,1±1,2 <sup>‡</sup>	13,0±1,2	21,4±1,5 <sup>‡§†</sup>
Адреналин, мкг/24 ч после лечения		11,6±1,2*		17,1±1,5*
Норадреналин, мкг/24 ч	24,2±2,6	30,8±2,5	31,5±2,5	44,7±2,9 <sup>‡§†</sup>
Норадреналин, мкг/24 ч после лечения		23,7±2,5		35,2±2,7*
NOx, мкмоль/л	52,3±1,8	31,1±1,5 <sup>‡</sup>	33,1±1,4 <sup>‡</sup>	20,2±1,3 <sup>‡§†</sup>
NOx, мкмоль/л после лечения		47,3±2,2*		41,6±1,7*
ENOx, мкмоль/24 ч	78,1±2,0	55,5±1,9 <sup>‡</sup>	72,4±1,8 <sup>§</sup>	43,0±1,7 <sup>‡§†</sup>
ENOx, мкмоль/24 ч после лечения		68,6±1,9*		57,0±1,7*
LF, ln мс <sup>2</sup>	4,99±0,15	5,40±0,11 <sup>‡</sup>	5,19±0,14	5,68±0,17 <sup>‡§†</sup>
LF, ln мс <sup>2</sup> после лечения		5,05±0,10*		5,12±0,18*
HF, ln мс <sup>2</sup>	5,43±0,15	5,49±0,18	5,08±0,12 <sup>§</sup>	5,21±0,13
HF, ln мс <sup>2</sup> после лечения		5,9±0,17		5,63±0,15*
LF/HF, усл. ед.	0,91±0,02	0,97±0,02 <sup>‡</sup>	1,05±0,03 <sup>§†</sup>	1,09±0,03 <sup>§</sup>
LF/HF, усл. ед. мс <sup>2</sup> после лечения		0,91±0,02*		1,01±0,02*

Примечания: <sup>‡</sup> – отличие достоверно при сопоставлении с соответствующим значением у здоровых лиц, <sup>§</sup> – у больных ЭГ, <sup>†</sup> – у больных СД 2 типа, \* – с показателем до лечения ( $p < 0,05$ ).



Из таблицы видно умеренное повышение почечной экскреции адреналина у больных ЭГ (1-я группа сравнения) по сравнению со здоровыми людьми. При этом у больных СД 2 типа (2-я группа сравнения) значимого изменения мочевой экскреции адреналина не наблюдалось. Выделение почками норадреналина у больных 1-й и 2-й групп сравнения не отличалось от значений у здоровых людей. У пациентов основной группы с сочетанной патологией выявлено повышение (почти вдвое) выделения почками катехоламинов, как адреналина, так и норадреналина. Ренальная экскреция обоих катехоламинов в основной группе была достоверно выше также и по сравнению с ее уровнями у больных 1-й группы сравнения.

Трехмесячная терапия небивололом сопровождалась снижением выделения почками адреналина на 23,2 % ( $p < 0,05$ ) у больных 1-й группы сравнения и на 20,9 % ( $p < 0,05$ ) в основной группе. Экскреция почками норадреналина в основной группе у больных с сочетанием ЭГ и СД 2 типа после 3-х месяцев приема небиволола также уменьшилась на 21,2 % ( $p < 0,05$ ), как и у больных 1-й группы сравнения с ЭГ – на 23,0 %, у которых однако это снижение не достигло достоверного значения ( $p > 0,05$ ).

Изменение концентрации в плазме крови  $\text{NO}_x$  и их экскреции с мочой было выявлено у больных с сочетанной патологией, а также у больных, составивших 1-ю и 2-ю группу сравнения. Концентрация  $\text{NO}_x$  в сыворотке крови у больных ЭГ в сочетании с СД 2 типа была значимо ниже по сравнению с таковой в 1-й и 2-й группах сравнения. Следовательно, у больных всех трех групп можно предполагать дисфункцию эндотелия, выраженную в большей мере у больных ЭГ в сочетании с СД 2 типа. Показатели почечной экскреции метаболитов  $\text{NO}$  также могут косвенно отражать дисфункцию почечного эндотелия, которая является одной из наиболее важных факторов развития и прогрессирования нефропатии [Raij et al, 2008]. Как видно из представленных в таблице данных,  $\text{ENO}_x$  у больных 1-й группы сравнения заметно не достигает нормальных показателей у здоровых обследованных, а у больных основной группы ее величина еще ниже. У больных 2-й группы сравнения не выявлено уменьшения  $\text{ENO}_x$ , параллельного плазменному снижению  $\text{NO}_x$ , что позволяет оценивать  $\text{ENO}_x$  как суммарный показатель продукции  $\text{NO}$  в центральном и почечном кровотоке. Вероятно, сочетание ЭГ и СД сопровождается угнетением эндотелиального синтеза  $\text{NO}$  в почечных сосудах.

После 3-х месяцев приема небиволола больными основной и 1-й группы сравнения концентрация метаболитов  $\text{NO}$  в плазме крови и их экскреции с мочой значима увеличилась (см. табл.). Получены данные о том, что указанный эффект связан со стимуляцией пуринорецептора  $\text{P2Y}$ , ведущего к высвобождению  $\text{NO}$  из эндотелия почечных клубочков, под воздействием небиволола [Feng et al, 2012]. Также установлено, что формирование нефропротекторного эффекта у небиволола происходит за счет подавления в почках оксидативного стресса, которое обусловлено угнетением активности НАДФ(Н)-оксидазы и генерации продуктов свободнорадикального окисления кислорода, а также других признаков окислительного повреждения клеток клубочков, проксимальных канальцев [Бучнева и др., 2012].

Результаты исследования катехоламинурии подтверждаются и поясняются спектральным анализом ВСП. При сравнении величины LF-маркера симпатической активации у здоровых обследованных с другими группами видно ее достоверное повышение у больных ЭГ и у больных с сочетанной патологией. У обследованных больных СД 2 типа повышение симпатической активности не достигает статистически достоверного уровня. Следовательно, повышение симпатического тонуса у больных с сочетанием ЭГ и СД 2 типа преимущественно обусловлено именно ЭГ. При этом вклад СД 2 типа, по-видимому, меньший, хотя СД 2 типа ассоциируется с высокой активностью симпатической нервной системы, которой отводится немалая роль в нарушении метаболических процессов, в частности, в развитии инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. После 3-х месяцев приема небиволола отмечается значимое снижение



LF-маркера симпатической активации у больных основной и 1-й групп на 10 и 6,5 % соответственно, при этом всё равно не достигая показателей в группе здоровых лиц.

Анализ показателей HF, описывающих состояние парасимпатической нервной системы и ее вклада в регуляцию сердечного ритма, выявил снижение степени участия парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в изучаемом процессе у больных СД 2 типа. У больных ЭГ парасимпатический тонус не отличался от такового у здоровых людей, а у больных с сочетанием ЭГ и СД 2 типа его снижение не достигало статистической значимости. После 12 недель приема небиволола статистически значимое повышение парасимпатической активности на 8,0 % было достигнуто только в основной группе, у больных ЭГ некоторое повышение парасимпатического тонуса не было значимым.

Поскольку симпатическая активность преобладала над парасимпатической, у больных ЭГ именно за счет повышения симпатического тонуса, а у больных СД 2 типа за счет снижения парасимпатического тонуса средние показатели коэффициента вагосимпатического баланса LF/HF были повышены во всех группах больных, при этом увеличиваясь от среднего показателя в группе больных ЭГ к показателю в группе больных СД 2 типа и еще в большей степени к среднему показателю в основной группе больных. Таким образом, у больных всех обследованных групп отмечался гипертонический тип автономного баланса, обусловленный избыточной продукцией катехоламинов, более значительной у пациентов с сочетанной патологией.

Через 3 месяца на фоне приёма небиволола коэффициент вагосимпатического баланса LF/HF снизился как в основной, так и в 1-й группе сравнения, достигнув статистически значимых величин, а у больных ЭГ даже сравнялся с показателем у здоровых людей. Подобные изменения, очевидно, связаны с блокадой бета-рецепторов. На фоне повышенной активности САС небиволол вызывает в почках определенный функциональный сдвиг, проявляющийся в увеличении клубочковой фильтрации, ПК, диуреза, выделении с мочой натрия и других электролитов.

### Заключение

У больных с сочетанием ЭГ и СД 2 типа имеется выраженная симпатикотония, обусловленная чрезмерной продукцией катехоламинов, сочетающаяся с недостаточной продукцией NO как в центральном, так и в почечном кровотоке, способная обуславливать нарушения почечной гемодинамики. Проведенное исследование показало, что под влиянием небиволола в дозе 5 мг в сутки у больных ЭГ на фоне СД 2 типа происходит снижение симпатического и активация парасимпатического тонуса, что способствует восстановлению баланса вегетативной нервной системы, активация синтеза NO, в том числе в эндотелии почечных сосудов, что позволяет надеяться на нефропротекторный эффект небиволола.

### Список литературы

#### References

1. Конради А.О. 2013. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. Рос. Кардиол. журн. 102 (4): 52–63.

Konradi A.O. 2013. Vegetativnaja nervnaja sistema pri arterial'noj gipertenzii i serdechnoj nedostatochnosti: sovremennoe ponimanie patofiziologicheskoy roli i novye podhody k lecheniju [The autonomic nervous system with arterial hypertension and heart failure: a modern understanding of the pathophysiological role and new approaches to treatment]. Ros. Kardiolog. zhurn. 102 (4): 52–63 (in Russian)

2. Бучнева Н.В. Кузьмин О.В. 2012. Влияние бета-адреноблокаторов третьего поколения на ионорегулирующую функцию почек крыс с моделью сердечной недостаточности. Экспериментальная и клиническая фармакология. 75 (11): 7–9.

Buchneva N.V. Kuz'min O.V. 2012. Vlijanie beta-adrenoblokatorov tret'ego pokolenija na ion-



oregulirujushhuju funkciju pochek krys s model'ju serdechnoj nedostatochnosti [The effect of beta-adrenoblockers of the third generation on the ion regulation of kidneys in rats with a model of heart failure]. *Jekspiremental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 75 (11): 7–9. (in Russian)

3. Коломиец В.В., Кривонос Н.Ю. 2017. Регуляция почечной гемодинамики при гипертензивной и диабетической нефропатии. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. 19 (268): 75–89.

Kolomiyets V.V., Kryvonos N.Yu. 2017. Reguljacija pochechnoj gemodinamiki pri gipertenzivnoj i diabeticheskoj nefropatii [The regulation of renal hemodynamics in hypertensive and diabetic nephropathy]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmaciya*. 19 (268): 75–89. (in Russian).

4. Недогода С.В. 2011. Нефропротекция при сахарном диабете II: уроки исследования ADVANSE. *ФАРМАТЕКА*, 14: 40–43.

Nedogoda S.V. 2011. Nefroproteksiya pri sakharnom diabete 2 tipa: uroki issledovaniya ADVANSE [Nefroproteksiya with type 2 diabetes: lessons from research ADVANSE]. *FARMATEKA*, 14: 40–43. (in Russian).

5. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. 2007. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs*; 67 (8): 1097–107

6. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. 1982. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 307: 652–659.

7. DiBona G.F. 2004. Dynamic analysis of patterns of renal sympathetic nerve activity: implications for renal function. *Exp. Physiol.* 90 (2): 159–161.

8. Feng M.G., Prieto M.C., Navar L.G. 2012. Nebivolol-induced vasodilation of renal afferent arterioles involves  $\beta_3$ -adrenergic receptor and nitric oxide synthase activation. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 303: 775–782.

9. Georgescu A., Pluteanu F., Flonta M.L., Badila E, Dorobantu M, Popov D. 2005. The cellular mechanisms involved in the vasodilator effect of nebivolol on the renal artery. *Eur. J. Pharmacol.* 508 (1–3): 159–166.

10. Poirier L, Cl  roux J, Nadeau A, Lacourci  re Y. 2001. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens.* Aug;19 (8): 1429–35

11. Prisant L.M. 2008. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilating  $\beta_1$ -blocker. *J. Clin. Pharmacol.* 478: 225–239.

12. Rajj L. 2008. Nitric oxide and cardiovascular and renal effects. *Osteoarthritis Cartilage*. 16 (2): 21–26.

13. Shi Y.F.B. 2014. Hu The global implications of diabetes and cancer. *Lancet*. 383, (9933): 1947–1948.

14. UK Prospective Diabetes Study Group. 1998. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 317: 703–713.

15. Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, Bonanno G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Seminara G, Cataliotti A, Stancanelli B, Malatino LS. 2002. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 105: 1354–1359.

### Ссылка для цитирования статьи

#### Reference to article

Кривонос Н.Ю., Коломиец В.В. 2019. Оценка состояния симпато-адреналовой системы у больных эссенциальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с наличием нефропатии при лечении небивололом assessment of the status of the sympathoadrenal system. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 42 (2): 151–157. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-2-151-157

Kryvonos N.Yu., Kolomiyets V.V. 2019. In patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type 2 and nephropathy on the background of treatment nebivolol. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series*. 42 (2): 151–157 (in Russian). DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-2-151-157