

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ

LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-71-81>

ВЛИЯНИЕ ТКАНЕВЫХ АНГИОТЕНЗИНОВ НА ЭЛЕМЕНТЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ (ЛЕКЦИЯ)

Гуцол Л.О., Егорова И.Э.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ренин-ангиотензиновая система является на сегодняшний день одним из старейших и наиболее изученных пептидных каскадов. Понимание работы этой системы является актуальной задачей для изучения в медицинских высших учебных заведениях. Ренин-ангиотензиновая система является важной регуляторной системой, поддерживающей метаболизм и функционирование многих органов, в том числе сосудов и миокарда. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности, то изучение позитивных и негативных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей на современном этапе.

Цель работы. Рассмотреть современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и её роли в регуляции гомеостаза.

Результаты. В лекции рассмотрены классическая и тканевая ренин-ангиотензиновая система, основные метаболиты-ангиотензины, пути их образования и ферменты, катализирующие эти превращения. Показаны эффекты, реализуемые ангиотензинами через различные рецепторы. Рассмотрена современная точка зрения на уровни организации ренин-ангиотензиновой системы в организме и взаимосвязь различных ангиотензин-антагонистов друг с другом.

Заключение. Ренин-ангиотензиновая система – одна из наиболее сложных систем гормональной регуляции, включающая несколько органов, которые взаимодействуют, регулируя множество функций организма. Эффекты ангиотензинов сложны и часто противоположны. Дисбаланс в регуляции гомеостаза ангиотензинов приводит к нарушениям метаболизма органов и тканей и проявляется при патологиях, в основе которых лежат воспалительные, гипертрофические и фиброзные явления, а также связан с развитием хронических заболеваний, поражающих различные органы и ткани.

Ключевые слова: ангиотензин, ренин, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензинпревращающий фермент 2, тканевая ренин-ангиотензиновая система

Для цитирования: Гуцол Л.О., Егорова И.Э. Влияние тканевых ангиотензинов на элементы кардиоваскулярной системы (лекция). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 71-81. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-71-81

EFFECT OF TISSUE ANGIOTENSINS ON CARDIOVASCULAR SYSTEM ELEMENTS (LECTURE)

Lyudmila O. Gutsol, Irina E. Egorova

Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

Relevance. The renin-angiotensin system is now one of the oldest and most studied peptide cascades. Understanding the operation of this system is an urgent task for study in medical higher education institutions. The renin-angiotensin system is an important regulatory system that supports the metabolism and functioning of many organs, including blood vessels and the myocardium. Since cardiovascular diseases are the main cause of mortality, the study of positive and negative mechanisms of regulation of the cardiovascular system is an urgent task at the present stage.

The aim of the work. To consider modern ideas about the renin-angiotensin system and its role in the regulation of homeostasis.

Results. The lecture discusses the classical and tissue renin-angiotensin system, the main angiotensin metabolites, the pathways of their formation and the enzymes that catalyze these transformations. The effects realized by angiotensins through various receptors are shown. The modern point of view on the levels of organization of the renin-angiotensin system in the body and the relationship between various angiotensin antagonists is considered.

Conclusion. The renin-angiotensin system is one of the most complex systems of hormonal regulation, including several organs that interact to regulate many body functions. The effects of angiotensins are complex and often opposite. An imbalance in the regulation of angiotensin homeostasis leads to metabolic disorders of organs and tissues and manifests itself in pathologies based on inflammatory, hypertrophic and fibrotic phenomena, and is also associated with the development of chronic diseases affecting various organs and tissues.

Key words: *angiotensin, renin, angiotensin converting enzyme, angiotensin converting enzyme 2, tissue renin-angiotensin system*

For citation: Gutsol L.O., Egorova I.E. Effect of tissue angiotensins on cardiovascular system elements (lecture). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 71-81. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-71-81

ВВЕДЕНИЕ

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является на сегодняшний день одним из старейших и наиболее изученных пептидных каскадов. Исследования, посвящённые РАС, начались в 1898 г. в Финляндии, когда Роберт Тигерстедт и Пер Бергман идентифицировали вещество, повышающее почечное артериальное давление – ренин [1].

Со временем представление о РАС как о простом линейном каскаде, включающем только один субстрат-предшественник, две протеазы, два пептида и один рецептор, превратилось в понимание её как сложной системы, состоящей из множества медиаторов, функционально универсальных ферментов и различных рецепторов, которые активируются рядом пептидов-ангиотензинов [1].

В настоящее время принято выделять гуморальную и тканевую РАС. РАС является важной регуляторной системой, поддерживающей метаболизм и функционирование многих органов, в том числе сосудов и миокарда. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности, то изучение позитивных и негативных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей на современном этапе [1].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) в классическом понимании – это гуморальная система, участвующая только в кратковременной и долгосрочной регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса. Однако в настоящее время элементы этой системы локально обнаруживаются в различных органах и тканях. При этом их эффекты разнообразны и связаны с физиологическими особенностями тканей [1].

С современной точки зрения, производные ангиотензиногена имеют несколько уровней организации, повсеместно распространены в организме и взаимосвязаны друг с другом. Метаболиты, образуемые из ангиотензиногена, участвуют в реализации эффектов классической гуморальной РААС и тканевых ренин-ангиотензиновых систем (РАС) различных органов и тканей [1].

ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КЛАССИЧЕСКОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

В классической (гуморальной) РААС выделяют два основных регулятора – ангиотензин (АТ) II и альдостерон [1].

Активация этой системы начинается с синтеза в юкстагломерулярных клетках препроенина, который здесь же превращается в проренин и затем – в ренин. Проренин на N-конце имеет последовательность из 43 аминокислот, которая маскирует активный центр ренина. Ренин, являясь аспартилпротеазой, расщепляет единственный субстрат – ангиотен-

зиноген – и только в одном положении, высвобождая аминоконцевой пептид АТ I. В кровоток поступают и проренин, и ренин. В крови здорового человека содержание проренина в несколько раз превышает содержание ренина. Однако известно, что в крови нет фермента, превращающего проренин в ренин. При этом активность ренина в кровотоке снижается в два раза в течение 10–15 минут [2].

При некоторых нарушениях гомеостаза число клеток, секретирующих ренин, возрастает и распространяется за пределы области юкстагломерулярного аппарата, что приводит к увеличению циркулирующего в крови ренина и восстановлению гомеостаза организма [2].

Зрелый ренин хранится в гранулах клеток юкстагломерулярного аппарата, и основными стимулами для его высвобождения в кровоток являются уменьшение почечной перфузии, гипонатриемия, гиперкалиемия [3], стимуляция β 2-адренергических рецепторов. К ингибированию же экспрессии гена ренина по принципу отрицательной обратной связи приводят повышенное артериальное давление, избыток АТ II, гипернатриемия, агонисты α 2-адренорецепторов и некоторые цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа) [3].

Субстратом ренина является ангиотензиноген, синтезируемый в печени и постоянно присутствующий в кровотоке, где из него образуется АТ I. Биологическая активность у АТ I не обнаружена. Далее ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) превращает АТ I в октапептид АТ II – один из основных эффекторов РААС. Источником АПФ крови являются эндотелиоциты, преимущественно сосудов лёгких [4]. АТ II интернализуется клетками-мишенями посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, и этот механизм защищает его от быстрой дегградации эндотелиальными пептидазами. Исследования показали, что период полувыведения *in vivo* интактного АТ II в сердце, почках и надпочечниках составляет примерно 15 минут, в то время как в кровотоке – 30 секунд [5].

Непосредственные эффекты АТ II, согласно классическим представлениям, опосредуются через два типа рецепторов: рецептор 1-го типа (АТ₁-R) и рецептор 2-го типа (АТ₂-R), – принадлежащих к классу сопряжённых с G-белком рецепторов и имеющих 7 трансмембранных доменов. Причём через эти рецепторы реализуются различные и часто противоположные физиологические реакции [6].

Большая часть биологических функций гуморального АТ II у человека опосредована через АТ₁-R, которые широко распространены в клетках многих органов, включая сердце, сосудистую систему, почки, надпочечники, гипофиз и центральную нервную систему [7, 8].

АТ II вызывает вазоконстрикцию прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул. Его прямой сосудосуживающий эффект сильнее всего выражен в почках и несколько меньше – в органах брюшной полости. Также АТ II стимулирует освобождение норадреналина из симпатических нейронов, уменьшает его обрат-

ный захват и таким образом усиливает тонус сосудов. Также АТ II вызывает полидипсию, стимулируя центр жажды, и усиливает освобождение антидиуретического гормона из нейрогипофиза. Кроме того, описано прямое влияние низких концентраций АТ II на проксимальную реабсорбцию натрия, хлорида и воды [9].

Второй регулятор системы РААС – альдостерон – синтезируется в клубочковой зоне коры надпочечников. Синтез и секреция этого гормона контролируется АТ II и концентрацией внеклеточных ионов натрия и калия. Классический эффект альдостерона заключается в увеличении транспорта натрия через клетку почечных канальцев в обмен на ионы калия и водорода. Около 50 % альдостерона в крови находится в свободном состоянии, остальная часть альдостерона связана с белками крови. Период полувыведения альдостерона составляет менее 15 минут [10].

Альдостерон опосредует свои эффекты через минералокортикоидные рецепторы на эпителиальных клетках собирательных трубочках коры почек. Натрий реабсорбируется через эпителиальные натриевые каналы на апикальных мембранах клеток собирательных трубочек. Альдостерон приводит к увеличению концентрации эпителиальных натриевых каналов, в результате чего реабсорбция натрия возрастает. Также под действием альдостерона происходит активация Na^+ , K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране апикальных клеток, и транспорт натрия во внеклеточное пространство также возрастает [10].

Стойкое повышение концентрации альдостерона приводит к развитию окислительного стресса и патологического ремоделирования кардиоваскулярной системы [10].

Таким образом, результатом повышенного образования АТ II и альдостерона, согласно классическим представлениям о РААС, является увеличение тонуса сосудов и объёма циркулирующей крови. Этот эффект усугубляется действием АПФ, который разрушает ряд сосудорасширяющих пептидов, включая брадикинин. Также снижается стимулируемый брадикинином синтез других вазодилаторов – монооксида азота (NO^*), простагландинов E_2 , I_2 , а также снижается образование второго посредника циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к усилению натрийуреза [10].

ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ТКАНЕВОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

В последние десятилетия накоплены обширные данные, которые показывают присутствие различных ангиотензинов во многих тканях, включая мышцы, нервную систему, кости, гонады, желудочно-кишечный тракт, иммунную систему, жировую ткань, поджелудочную железу, печень и кровяную ткань. Поскольку эффекты ангиотензинов тканей реализуются без альдостерона, появился термин «тканевая (местная, локальная) ренин-ангиотензиновая систе-

ма» [11]. Местные эффекты РАС разнообразны и зависят от вида тканей и функции органа. Тканевая РАС может действовать локально и полностью или частично независимо от циркулирующего аналога [11].

МЕТАБОЛИЗМ АНГИОТЕНЗИНОВ В ТКАНЯХ

С современной точки зрения, семейство ангиотензинов состоит из нескольких активных элементов, которые являются последовательными производными ангиотензиногена. Эффекты ангиотензинов противоположны и зависят от рецептора, с которым они взаимодействуют. Таким образом компоненты РАС уравновешивают друг друга и осуществляют регуляцию ответной реакции клеток-мишеней. Предшественник всех пептидов-ангиотензинов – ангиотензиноген – синтезируется не только клетками печени, но и клетками других тканей, хотя и в меньшем количестве: клетками миокарда, почек, головного мозга, надпочечников, адипоцитами и эндотелиоцитами. При этом адипоциты являются вторым после гепатоцитов источником ангиотензиногена. Продукция ангиотензиногена в тканях регулируется многими факторами, включая медиаторы воспаления, инсулин, эстрогены, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы и АТ II [11].

В циркуляторном русле превращение ангиотензиногена в АТ I происходит под действием ренина. При этом экспрессия ренина была обнаружена в нескольких внепочечных тканях, включая сосудистую стенку, сердечную, жировую ткань и ткани глаза [11].

Ренин и проренин действуют не только как ферменты, но и как гормоны, поскольку могут связываться с ренин/прорениновым рецептором (R/PR) [12]. Этот рецептор обнаружен в почках, сердце, гладких мышцах сосудов, мозге, жировой ткани, печени, ткани глаза, плаценте и др. [12].

Связывание ренина с этим рецептором увеличивает каталитическую активность ренина примерно в четыре-пять раз [11]. Кроме того, при связывании проренина с R/PR изменяется его конформация и обнажается активный центр, в результате чего проренин, который не проявляет каталитической активности при превращении ангиотензиногена в АТ I, приобретает ферментативную активность, сравнимую с активностью ренина [12].

Параллельно с образованием АТ I комплекс ренин/проренин-рецептор активирует внутриклеточные сигнальные пути рецептора, независимые от РАС, – систему киназ MAPK (митоген-активируемых протеинкиназ), связанных с продукцией провоспалительных цитокинов и процессами клеточной дифференцировки [12].

В тканях ангиотензиноген является субстратом для нескольких ферментов: катепсина D, катепсина G, калликреина, активатора тканевого плазминогена, тонина, которые могут превращать его в АТ I (АТ (1–10), АТ II (АТ (1–8)) или АТ (1–12) (рис. 1) [13].

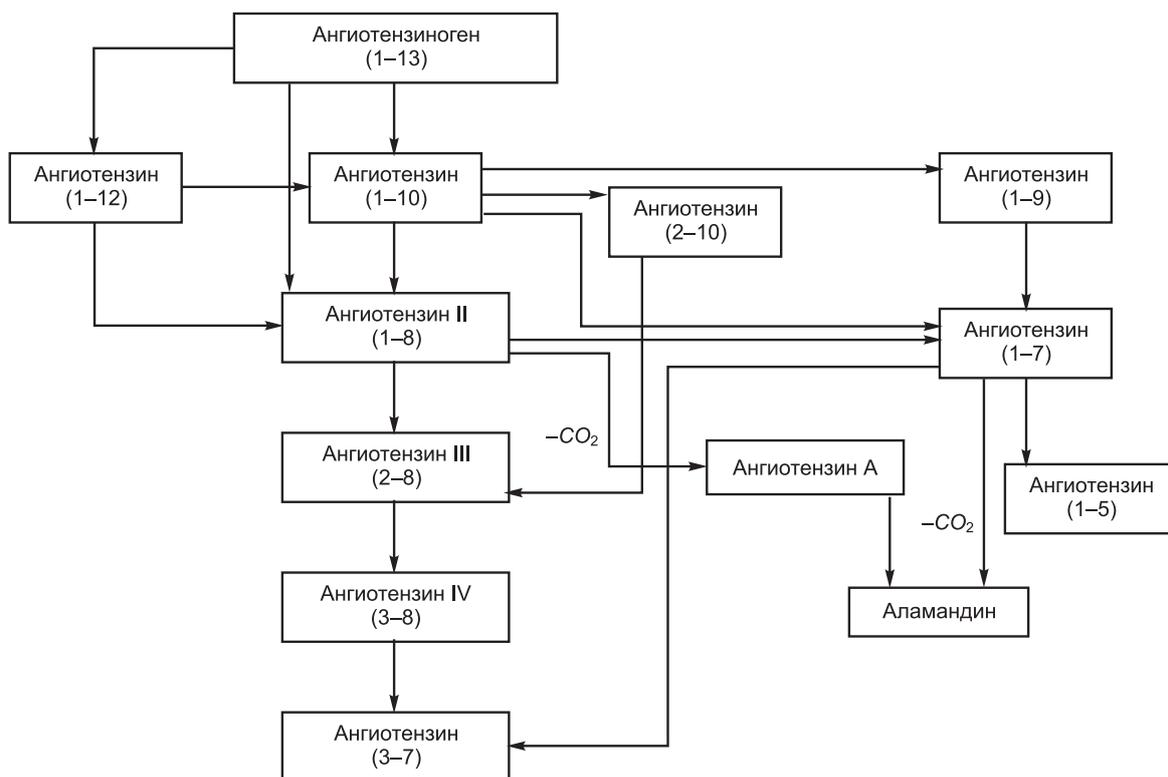


Рис. 1. Метаболизм ангиотензинов в тканях

При этом АТ (1–12) может служить альтернативным предшественником АТ II, образуемого независимо от АТ I [12].

В процессе метаболизма АТ I может превращаться в различные виды ангиотензинов:

- АТ II при участии ферментов АПФ тканей, химазы и других протеаз;
- АТ (2–10) под действием аминопептидазы А;
- АТ (1–9) при участии ферментов АПФ2, катепсина А, химазы, карбоксипептидазы А3 [12];
- АТ (1–7) при участии неприлизина. Особенностью этого пути является то, что АТ (1–7) далее также расщепляется неприлизином на несколько более мелких пептидов [14] (рис. 2), активность которых пока не обнаружена.

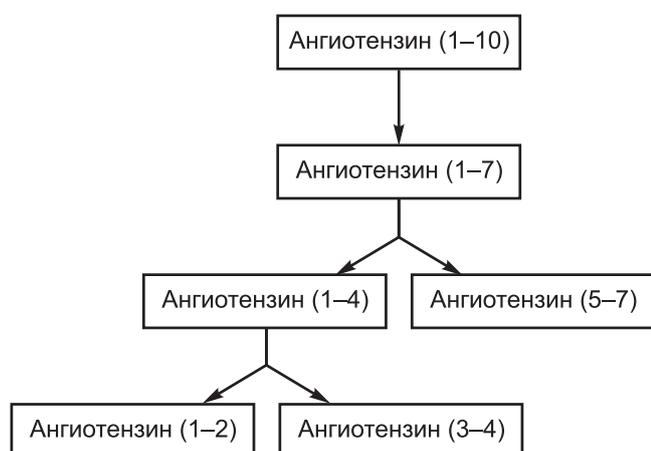


Рис. 2. Участие неприлизина в метаболизме АТ I

Таким образом, ингибирование неприлизина может способствовать сохранению АТ (1–7), даже несмотря на снижение опосредованной неприлизином генерации АТ (1–7) [12].

АТ (1–9) является предшественником АТ (1–7) и также обладает самостоятельной активностью. В эксперименте на крысах с артериальной гипертензией было показано, что АТ (1–9) способствует снижению артериального давления и секреции предсердного натрийуретического пептида [15], уменьшает явления ремоделирования в сердце и сосудах (гипертрофию и фиброз), снижает окислительный стресс и, таким образом, улучшает функцию сердца и эндотелия. Все эти эффекты опосредуются АТ₂-R [12].

Самый распространённый ангиотензин – АТ II (1–8) – вырабатывается во многих тканях, включая надпочечники, головной мозг, сердце, почки, сосудистую сеть, жировую ткань, гонады, поджелудочную железу, простату, ткани глаза и плаценту. В циркуляторной РААС фактором, ограничивающим скорость образования АТ II в плазме, является ренин, синтезируемый в почках. В тканях же образование АТ II также регулируют АПФ, химаза и другие пептидазы. Также локальному образованию АТ II может способствовать рецептор ренина, который связывается с циркулирующими ренином и проренином и активирует их [12].

Ещё один из наиболее значимых ангиотензинов – АТ (1–7) – образуется двумя путями: первый – из АТ II с помощью АПФ2 [16]; второй – из АТ I через промежуточное соединение АТ (1–9), который

образуется при участии АПФ2, с последующим превращением последнего под действием АПФ или неприлизина в АТ (1–7) [12].

Первый механизм более распространён, поскольку сродство АПФ2 к АТ II в 400 раз выше, чем к АТ I. Также АТ (1–7) также может образовываться непосредственно из АТ I с помощью пролилэндопептидазы, тиметологопептидазы 1 и нейролизина [12].

АТ (1–7) присутствует в кровотоке и во многих тканях, включая сердце, кровеносные сосуды, почки и печень. Экспрессия этого пептида связана с ремоделированием сердца, и его синтез возрастает в пограничной зоне при ишемии миокарда [12].

АТ (1–7) оказывает множественные эффекты и уравнивает действие АТ II. Он вызывает противовоспалительный, сосудорасширяющий, антиоксидантный, антигипертензивный и антифиброзный эффекты. Эти эффекты опосредуются рецептором Mas. Период полувыведения циркулирующего АТ (1–7) составляет примерно 10 с из-за быстрого метаболизма пептидазами [13].

Ангиотензин А (АТ А) – ангиотензин, производный АТ II. Этот пептид имеет такое же сродство к АТ₁-R, как и АТ II, и несколько более высокое сродство к АТ₂-R. АТ А отличается от АТ II только наличием в первом положении аланина вместо аспартата вследствие декарбоксации последнего. АТ А вызывает АТ₁-R-зависимые эффекты, такие как вазоконстрикция в изолированной перфузируемой почке крысы, прессорный эффект и почечная вазоконстрикция у анестезированных нормотензивных и гипертензивных крыс. В целом эти АТ₁-R-опосредованные эффекты АТ А менее выражены, чем эффекты, вызываемые самим АТ II [14].

АТ III (гексапептид 2–8) образуется из АТ II аминокпептидазой А. Исследования показали, что АТ III оказывает аналогичное, но менее мощное действие по сравнению с АТ II, воздействуя на АТ₁-R и АТ₂-R с более высоким сродством к первому. Было показано, что АТ III повышает кровяное давление, высвобождение вазопрессина и альдостерона в дополнение к индукции экспрессии генов, участвующих в развитии воспалительных реакций [12].

АТ III в свою очередь может преобразоваться в АТ IV (пентапептид 3–8) под действием аминокпептидазы N и, возможно, аминокпептидазы B [15].

В почках АТ IV увеличивает кровоток в коре почки без изменения системного кровяного давления и снижает транспорт Na⁺ в изолированных проксимальных почечных канальцах. С другой стороны, другие исследования показали, что этот пептид может снижать общий и регионарный почечный кровоток у крыс [16].

На животных моделях экспрессия АТ IV изучалась в коре головного мозга, и было показано, что он участвует в когнитивных процессах. Также он был идентифицирован в других тканях, включая почки, кору надпочечников, лёгкие и сердце, где он способствует вазодилатации и модуляции поглощения глюкозы [17].

АТ (1–7) в результате декарбоксации аспартата преобразуется в аламандин [17]. Аламандин и АТ (1–7) имеют почти идентичные аминокислотные последовательности. Они отличаются только одной аминокислотой: остаток аспартата в аламандине декарбоксирован до аланина. Другой путь образования аламандина – гидролиз АТ А под действием АПФ2 [17]. Сходная структура АТ (1–7) и аламандина объясняет их схожие биологические свойства. Было показано, что аламандин так же, как и АТ (1–7), вызывает вазодилатацию, антифиброзные, антигипертензивные эффекты. В отличие от АТ (1–7), аламандин лишён антипролиферативной активности [12].

Ещё один метаболит ангиотензиногена, функции которого пока не исследованы, – АТ (3–7) – образуется при расщеплении АТ (1–7) или АТ IV аминокпептидазами или карбоксипептидазами [12].

Метаболизм ангиотензиногена прослежен до пептидов, состоящих из 2–4 аминокислотных остатков: АТ (1–4), АТ (5–7), АТ (1–2) и АТ (3–4). Однако функции этих пептидов ещё не известны [18].

РЕЦЕПТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

В настоящий момент известны два основных типа рецепторов, с которыми связывается АТ II: АТ₁-R и АТ₂-R (рис. 3). Эффекты АТ II определяются видом рецептора, через который он действует [19].

Рецептор АТ₂ широко экспрессируется в тканях плода, но его экспрессия резко снижается после рождения и ограничивается несколькими органами, такими как мозг, надпочечники, сердце, почки, миоэпителий, кожа и яичники. АТ₁-R преобладает во взрослом организме, и его экспрессия увеличивается при некоторых патологических состояниях: повреждение сосудов, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ишемия головного мозга [19].

АТ II через АТ₂-R активирует эндотелиальную NO[•]-синтазу (eNOS), при участии которой образуется NO[•]. Он в свою очередь активирует растворимую гуанилилциклазу (ГЦ), при участии которой из ГТФ образуется цГМФ. Образовавшаяся цГМФ активирует протеинкиназу G (ПК G). При её участии происходит фосфорилирование белков, которые будут реализовывать эффекты АТ II. Эффекты, реализуемые через АТ₁-R, связаны с активацией фосфолипазы C (ФЛ C), при участии которой фосфатидилинозитолбисфосфат (ФИФ₂) расщепляется до диацилглицерида (ДАГ) и инозитол-3-фосфата (ИФ₃). ДАГ активирует протеинкиназу C (ПК C), фосфорилирующую белки, которые будут реализовывать эффекты АТ II. ИФ₃ мобилизует Ca²⁺ из эндоплазматической сети и открывает медленные кальциевые каналы в плазматической мембране, благодаря

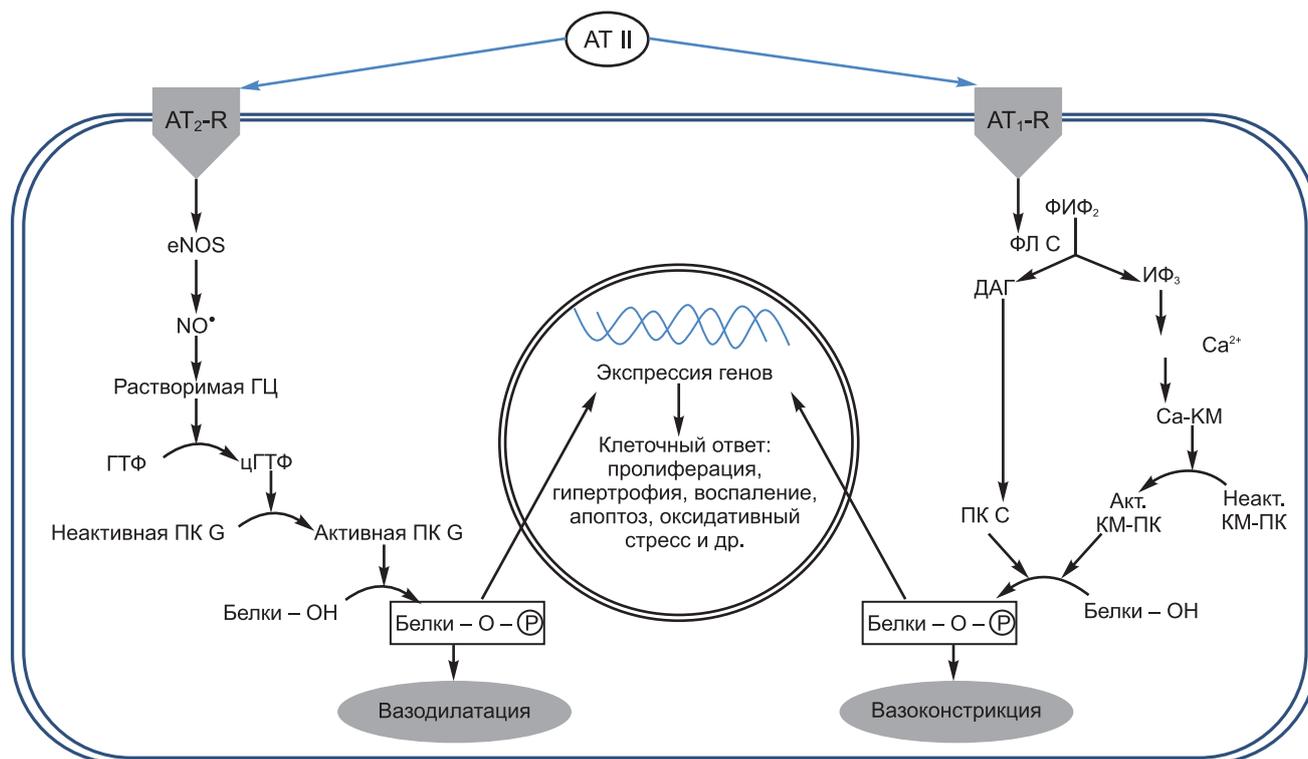


Рис. 3. Эффекты, реализуемые AT II через рецепторы AT1 и AT2

чему в клетку входит межклеточный Ca^{2+} . Мобилизованный кальций связывается со своим эффекторным белком – кальмодулином (КМ), – образуя комплекс Ca^{2+} -КМ, который активирует КМ-зависимую протеинкиназу (КМ-ПК); при её участии происходит фосфорилирование белков, которые будут реализовывать эффекты [19].

AT₁-R, активируемый системно или локально генерируемым AT II, опосредует сократительный ответ через фосфолипазу С-зависимые механизмы [20], что приводит к увеличению внутриклеточного кальция (рис. 3). Кроме того, он стимулирует синтез других вазоконстрикторов, например, эндотелина-1. Эффекты, реализуемые через AT₁-R, включают: генерализованную вазоконстрикцию [21]; повышенное высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний, усиливающее вазоконстрикцию и увеличивающее скорость и силу сокращений сердца; стимуляцию проксимальной канальцевой реабсорбции ионов натрия; секрецию альдостерона корой надпочечников; рост клеток в левом желудочке сердца и в артериальной стенке. AT II сужает прекапиллярные артериолы и в меньшей степени – посткапиллярные венулы – путём активации AT₁-R, расположенных на гладкомышечных клетках сосудов. Прямая вазоконстрикция наиболее сильна в почках и значительно меньше в сосудах головного мозга, лёгких и скелетных мышцах. Это действие может быть обусловлено циркулирующим AT II, а также AT II, вырабатываемым в тканях. Экспрессия эндотелина-1 в ответ на AT II также может способствовать сосудосуживающему эффекту

AT II. Аномальная активация рецептора AT₁ приводит к ряду патофизиологических процессов, включая ремоделирование и гипертрофию сердечно-сосудистой системы, воспаление сосудов и атеросклероз [22], дисфункцию эндотелия [19], окислительный стресс [23], повышенный синтез внеклеточного матрикса, резистентность к инсулину, ангиогенез и рак, а также злокачественную гипертензию [19].

Рецептор AT₂ оказывает защитное действие при чрезмерной стимуляции AT₁-R, противодействуя эффектам, опосредованным через этот рецептор. Например, в то время как AT II, действуя через AT₁-R, стимулирует пролиферацию клеток, через AT₂-R он оказывает антипролиферативное действие и способствует дифференцировке клеток. Кроме того, активация AT₂-R ингибирует симпатическую активность и способствует противовоспалительному действию [19].

AT II, действуя через AT₂-R, запускает несколько сигнальных путей, таких как активация NO/цГМФ, ингибирование MAPK протеинфосфатазами, что приводит к дефосфорилированию белков и, таким образом, к торможению эффектов, опосредуемых AT II, через AT₁-R [21].

AT II, действуя через AT₂-R, стимулирует продукцию NO* [24] и впоследствии второго посредника цГМФ, который, в свою очередь, активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу G, вызывая вазодилатацию [21], натрийурез.

Кроме того, антиростовые, антифибротические и противовоспалительные свойства этого рецептора могут способствовать снижению артериального

давления и предотвращать ремоделирование при гипертонии. В то время как острая сосудорасширяющая роль рецептора AT_2 хорошо описана, длительная стимуляция этого рецептора приводит к минимальному снижению артериального давления [22].

AT_1 -R и AT_2 -R могут действовать и синергически, вызывая адипогенез и накопление липидов в жировой ткани, где через AT_1 -R ингибируется липолиз, а через AT_2 -R индуцируется экспрессия ферментов, участвующих в биосинтезе жира [23].

AT II играет важную роль в поддержании гомеостаза сосудистой стенки, увеличивая или уменьшая биодоступность NO^{*} в зависимости от активации AT_1 -R или AT_2 -R [12, 24].

Эффекты, реализуемые через AT_2 -R, позволяют ему играть роль контррегулятора, предотвращающего патологические изменения в сосудах [25].

Поскольку AT_1 -R и AT_2 -R оказывают противоположное действие, окончательные локальные эффекты AT II определяются комбинированным результатом, полученным от активации обоих рецепторов [25].

Рецепторы Mas представляют собой трансмембранные белки, связанные с G-белками и кодируемые протоонкогеном MAS1. Этот протоонкоген индуцирует развитие опухолей у животных. Основным лигандом этого рецептора является AT (1–7). Связываясь с MasR [26], AT (1–7) может вызывать эффекты, противоположные эффектам AT II через AT_1 -R: вазодилатацию, ингибирование роста клеток, антитромбические и антиаритмические эффекты. Также этот рецептор может соединяться с аламандином, AT III, AT IV (рис. 4) [25].

Также рецептор Mas, связанный с AT (1–7) и G-белком, может гетероолигомеризоваться с AT_1 -R и тем самым ингибировать действие AT II. Предполагают, что протективное воздействие ингибиторов АПФ при заболеваниях сердца и почек связано в том числе и с повышением синтеза AT (1–7) [26].

AT IV действует через свой рецептор ангиотензина типа 4 (AT_4 -R) [28]. Рецептор AT_4 , помимо AT IV, связывает также и его производное – AT (3–7).

Эффекты аламандина опосредованы через активацию специфического MrgD рецептора [19, 27], который также является альтернативным рецептором для AT (1–7). Экспрессия этого рецептора обнаружена в нервной системе, особенно в ноцицептивных нейронах, мышцах, сердце и семенниках [27].

НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЕ ФЕРМЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

У человека существуют две формы АПФ – соматическая и зародышевая. Обе формы кодируются одним и тем же геном посредством транскрипции с альтернативных промоторов. Соматический АПФ имеет два рядом расположенных активных центра с различными каталитическими свойствами, тогда как зародышевый АПФ, функция которого в значительной степени неизвестна, имеет только один активный сайт [27].

На экспрессию АПФ эндотелиоцитами влияют разнообразные стимулы: стероиды, йодтиронины, уровень внутриклеточного кальция и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), ингибиторы АПФ и др. [27].

АПФ экспрессируется во многих тканях, включая эндотелий сосудов, сердца, лёгких, тонкого и толстого кишечника, активированные макрофаги и некоторые области мозга, где физиологические эффекты АПФ являются результатом ткани, а не циркулирующей активности АПФ. Наибольшее количество АПФ обнаружено в лёгких. В почках не обнаружено присутствия АПФ на эндотелиоцитах. Сниженное содержания АПФ в почечной сосудистой сети защищает почечный кровоток от избыточно-

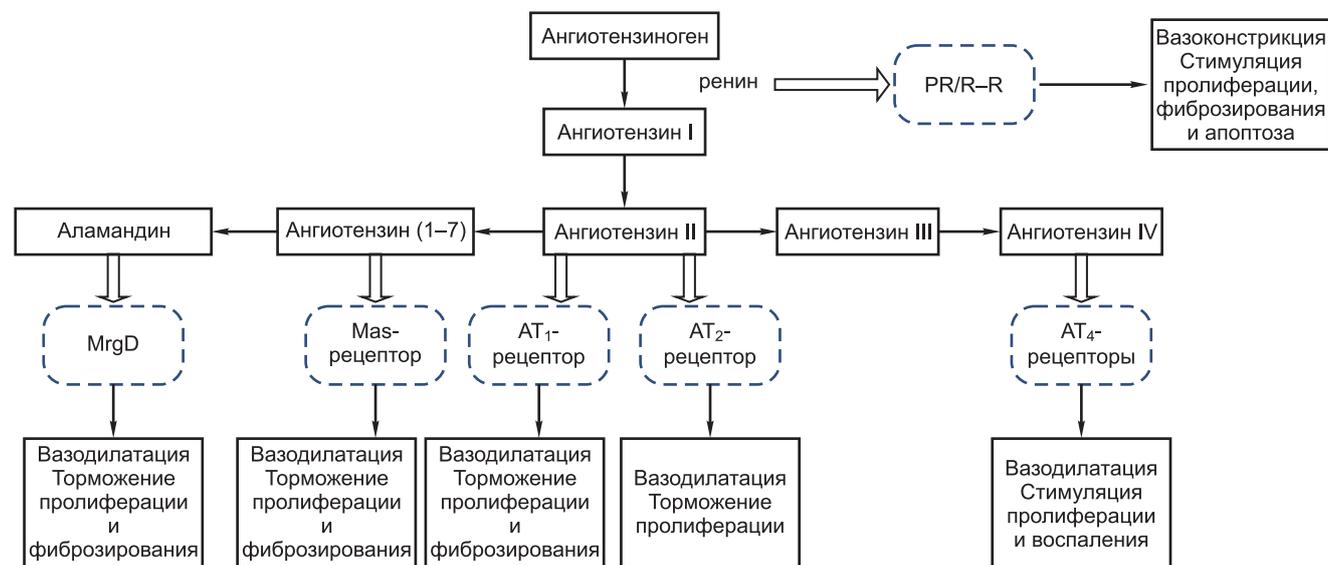


РИС. 4. Рецепторы ангиотензинов и эффекты, реализуемые через эти рецепторы

го образования АТ II и истощения кининов, а также поддерживает высокий почечный кровоток [27].

Выделяют две формы АПФ: фиксированную на мембранах клеток и растворимую (сывороточную). Кровь, семенная жидкость и другие биологические жидкости содержат различное количество растворимого АПФ. Сывороточный АПФ попадает в кровоток после протеолитического отщепления от клеточной поверхности под действием мембраносвязанной шеддазы (фермент, разрезающий внеклеточные участки трансмембранных белков, расположенных рядом с АПФ в клеточной мембране) [27].

Сывороточный альбумин связывает и почти полностью ингибирует активность циркулирующего АПФ в его физиологических концентрациях.

Хорошо известной функцией АПФ является преобразование АТ I в АТ II и деградация вазодилаторов, включая АТ (1–7) и брадикинин. Таким образом, АПФ является важным вазопрессорным ферментом [27].

Поскольку АПФ является относительно неспецифической пептидазой, она способна расщеплять широкий спектр субстратов. Имеются исследования, показывающие участие АПФ в кроветворении, репродукции, развитии почек, функции почек и иммунном ответе [27].

АПФ2 – мембранная экзопептидаза, которая удаляет гидрофобные или основные аминокислоты с С-конца [28] и катализирует превращение АТ I в АТ (1–9) и АТ II в АТ (1–7).

АПФ и АПФ2 имеют схожие биохимические белковые последовательности, но действуют на разные субстраты [27].

АПФ2 экспрессируется во многих тканях. Первоначально этот фермент был выявлен на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитах, эндотелиоцитах, а также гладкомышечных клетках. Позднее экспрессия мРНК АПФ2 была выявлена практически во всех органах и тканях человека. Помимо активации продукции АТ (1–7), АПФ2 участвует в поглощении нейтральных аминокислот эпителиальными клетками кишечника [27].

АПФ2, как и АПФ, также имеет две формы: связанную с клеточной мембраной и растворимую. Вторая форма является продуктом первой, которая расщепляется ферментом шеддазой АПФ2. Повышение активности шеддазы АПФ2 приводит к избыточной потере АПФ2 с поверхности клетки и уменьшению превращения АТ II в АТ (1–7), что вызывает накопление АТ II. Растворимый циркулирующий АПФ2 может служить биомаркером при гипертонии и сердечной недостаточности [29]. Важно, что классические ингибиторы АПФ на активность АПФ2 не влияют [30].

Химаза представляет собой химотрипсиноподобную сериновую протеазу, секретируемую тучными клетками. Химазы млекопитающих подразделяются на две подгруппы (α и β) в зависимости от структуры и субстратной специфичности; химаза человека представляет собой α -химазу. Важным

действием химазы является независимое от АПФ превращение АТ I в АТ II, но химаза также разрушает внеклеточный матрикс, активирует трансформирующий фактор роста (TGF- β 1, transforming growth factor β 1) и интерлейкин- β 1, образует эндотелины из 31 аминокислоты и участвует в метаболизме липидов. В физиологических условиях роль химазы в кровеносных сосудах неясна. Однако в патологических ситуациях химаза может иметь важное значение [31].

Химаза также может ферментативно расщеплять проматриксную металлопротеиназу и латентный TGF- β 1 до их активных форм [32]. Эти два фактора тесно участвуют в ремоделировании сердца, которое происходит после инфаркте миокарда [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РААС в первую очередь развивалась как эндокринная система, обеспечивающая гомеостаз водно-солевого обмена и контроль тонуса сосудов, которые являются центральными звеньями регуляции артериального давления. Исследования последних лет расширили список известных ангиотензинов в тканях, которые модифицируют и настраивают эффекты классической РААС. Местные и циркулирующая РАС взаимодействуют со множеством других регуляторных и сигнальных механизмов в различных тканях и органах. Таким образом, они участвуют в ряде клинических расстройств со сложными патофизиологическими механизмами. Влияние на звенья РАС в настоящее время является предметом исследований для терапевтического воздействия [27].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fyhrquist F., Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 2008; 264(3): 224-236. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x
2. Fountain J.H., Kaur J., Lappin S.L. *Physiology, renin angiotensin system.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К. Антагонисты АТ1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010; 9(2): 115-124. [Maksimov M.L., Dralova O.V., Starodubtsev A.K. Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE inhibitors in the regulation of hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system activity: Focus on the organ protection. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010; 9(2): 115-124. (In Russ.)].

4. Vargas Vargas R.A., Varela Millán J.M., Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects – A general perspective. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022; (1): 52-62. doi: 10.1016/j.endien.2022.01.005
5. van Kats J.P., de Lannoy L.M., Jan Danser A.H., van Meegen J.R., Verdouw P.D., Schalekamp M.A. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor-mediated accumulation of angiotensin II in tissues and its intracellular half-life *in vivo*. *Hypertension*. 1997; 30(1 Pt 1): 42-49. doi: 10.1161/01.hyp.30.1.42
6. Carey R.M., Wang Z.Q., Siragy H.M. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*. 2000; 35(1 Pt 2): 155-163. doi: 10.1161/01.hyp.35.1.155
7. Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: Regulation, signalling and function. *Blood Press*. 2003; 12(2): 70-88. doi: 10.1080/08037050310001057
8. Eguchi S., Kawai T., Scalia R., Rizzo V. Understanding angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular pathophysiology. *Hypertension*. 2018; 71(5): 804-810. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266
9. Capric V., Chandrakumar H.P., Celenza-Salvatore J.N., Makaryus A. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease: Pathogenetic insights and clinical implications. *Renin-Angiotensin Aldosterone System*. IntechOpen; 2021. doi: 10.5772/intechopen
10. Holst J.P., Soldin O.P., Guo T., Soldin S.J. Steroid hormones: Relevance and measurement in the clinical laboratory. *Clin Lab Med*. 2004; 24(1): 105-118. doi: 10.1016/j.cll.2004.01.004
11. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006; 86(3): 747-803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005
12. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflamm*. 2014; 2014: 689360. doi: 10.1155/2014/689360
13. Ahmad S., Varagic J., Groban L., Dell'Italia L.J., Nagata S., Kon N.D., et al. Angiotensin (1-12): A chymase-mediated cellular angiotensin II substrate. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(5): 429. doi: 10.1007/s11906-014-0429-9
14. Esser N., Zraika S. Neprilysin inhibitors and angiotensin (1-7) in COVID-19. *Br J Cardiol*. 2020; 27(4): 109-111. doi: 10.5837/bjc.2020.031
15. Yu L., Yuan K., Phuong H.T., Park B.M., Kim S.H. Angiotensin (1-5), an active mediator of renin-angiotensin system, stimulates ANP secretion via Mas receptor. *Peptides*. 2016; 86: 33-41. doi: 10.1016/j.peptides.2016.09.009
16. Varagic J., Ahmad S., Nagata S., Ferrario C.M. ACE2: Angiotensin II/angiotensin (1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(3): 420. doi: 10.1007/s11906-014-0420-5
17. Martyniak A., Tomasik P.J. A new perspective on the renin-angiotensin system. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 13(1): 16. doi: 10.3390/diagnostics13010016
18. Januzzi J.L. Jr, Ibrahim N.E. Renin-angiotensin system blockade in heart failure: More to the picture than meets the eye. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 820-822. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.083
19. Paz Ocaranza M., Riquelme J.A., García L., Jalil J.E., Chiong M., Santos R.A.S, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(2): 116-129. doi: 10.1038/s41569-019-0244-8
20. Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: Regulation, signalling and function. *Blood Pressure*. 2009; 12(2): 70-88. doi: 10.1080/08037050310001057
21. van Thiel BS, van der Pluijm I, te Riet L, Essers J, Danser AH. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2015; 763(Pt A): 3-14. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.090
22. Verma K., Pant M., Paliwal S., Dwivedi J., Sharma S. An insight on multicentric signaling of angiotensin II in cardiovascular system: A recent update. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 734917. doi: 10.3389/fphar.2021.734917
23. Beyazit Y., Purnak T., Guven G.S., Haznedaroglu I.C. Local bone marrow renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Cardiol Res Pract*. 2010; 2011: 714515. doi: 10.4061/2011/714515
24. Flores-Monroy J., Lezama-Martínez D., Martínez-Aguilar L. Function of renin angiotensin system on heart failure. *J Integr Cardiol*. 2016; 2(5): 380386. doi: 10.15761/JIC.1000180
25. Padia S.H., Carey R.M. AT2 receptors: Beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function. *Pflugers Arch*. 2013; 465(1): 99-110. doi: 10.1007/s00424-012-1146-3
26. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1–7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res*. 2016; 118(8): 1313-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708
27. Suzuki S., Iida M., Hiroaki Y., Tanaka K., Kawamoto A., Kato T., et al. Structural insight into the activation mechanism of MrgD with heterotrimeric Gi-protein revealed by cryo-EM. *Commun Biol*. 2022; 5(1): 707. doi: 10.1038/s42003-022-03668-3
28. Poznyak A.V., Bharadwaj D., Prasad G., Grechko A.V., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13): 6702. doi: 10.3390/ijms22136702
29. Mehta J.K., Kaur G., Buttar H.S., Bagabir H.A., Bagabir R.A., Bagabir S.A., et al. Role of the renin-angiotensin system in the pathophysiology of coronary heart disease and heart failure: Diagnostic biomarkers and therapy with drugs and natural products. *Front Physiol*. 2023; 14: 1034170. doi: 10.3389/fphys.2023.1034170
30. Turner A.J. ACE2 cell biology, regulation, and physiological functions. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS)*. 2015: 185-189. doi: 10.1016/B978-0-12-801364-9.00025-0
31. Doggrel S.A., Wanstall J.C. Vascular chymase: Pathophysiological role and therapeutic potential of inhibition. *Cardiovasc Res*. 2004; 61(4): 653-662. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.029
32. Tchougounova E., Lundequist A., Fajardo I., Winberg J.O., Abrink M., Pejler G. A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloprotease-9 and pro-matrix metalloprotease-2. *J Biol Chem*. 2005; 280(10): 9291-9296. doi: 10.1074/jbc.M410396200

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Информация об авторах

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красногo Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0003-4217-0617

Егорова Ирина Эдуардовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры химии и биохимии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красногo Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0001-7504-4938

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, gutzol@list.ru

Получена 27.05.2024
Принята 01.06.2024
Опубликована 10.06.2024

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. The authors participated equally in the preparation of the publication: obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Information about the authors

Lyudmila O. Gutzol – Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-4217-0617

Irina E. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Chemistry and Biochemistry, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-7504-4938

Corresponding author

Lyudmila O. Gutzol, gutzol@list.ru

Received 27.05.2024
Accepted 01.06.2024
Published 10.06.2024