

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-3-71-82>

ВЛИЯНИЕ ТКАНЕВЫХ АНГИОТЕНЗИНОВ НА ЭЛЕМЕНТЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ (ЛЕКЦИЯ 2)

Гуцол Л.О., Егорова И.Э.

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Одной из основных причин смертности, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются сердечно-сосудистые заболевания. Хорошо известно, что нарушение регуляции и/или гиперэкспрессия элементов ренин-ангиотензиновой системы приводит к множеству негативных сосудистых эффектов, способствуя тем самым развитию сердечно-сосудистых заболеваний и патологических процессов, включая гипертонию, аневризмы, застойную сердечную недостаточность, инсульт, ишемическую болезнь сердца и дисфункцию эндотелия.

Цель. Рассмотреть основные ангиотензины и механизмы их действия на тонус сосудов, функционирование эндотелия, работу миокарда. Продемонстрировать участие ренин-ангиотензиновой системы в формировании основных видов патологии сердечно-сосудистой системы.

Результаты. В лекции рассмотрены кардиогенные и сосудистые эффекты ангиотензинов II, 1–7, 1–9 и роль этих ангиотензинов в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Приводятся основные принципы коррекции нарушения системы ангиотензинов и перспективные направления исследования этой проблемы.

Заключение. Представление о классической ренин-ангиотензиновой системе, регулирующей артериальное давление и тонус сосудов, превратилось в понимание видения этой системы как сложной сети медиаторов-ангиотензинов и их рецепторов, влияющих на множество физиологических путей.

Хотя основные компоненты ренин-ангиотензиновой системы были открыты более полувека назад, она до сих пор привлекает большое количество исследовательских работ в различных областях. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система обладает рядом регуляторных и контррегуляторных осей, оказывающих значимое влияние на течение многих заболеваний. Среди многочисленных вариантов сердечно-сосудистой терапии, используемых для лечения гипертонии и сердечной недостаточности, существенную терапевтическую роль играют препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Ключевые слова: локальная ренин-ангиотензиновая система, ангиотензин II, AT_1 -рецептор, AT_2 -рецептор, ангиотензин (1–7), MasR, ангиотензин (1–9)

Для цитирования: Гуцол Л.О., Егорова И.Э. Влияние тканевых ангиотензинов на элементы кардиоваскулярной системы (лекция 2). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(3): 71–82. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-3-71-82

EFFECT OF TISSUE ANGIOTENSINS ON CARDIOVASCULAR SYSTEM ELEMENTS (LECTURE 2)

Lyudmila O. Gutsol, Irina E. Egorova

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

ABSTRACT

Background. According to the World Health Organization, one of the leading causes of death is cardiovascular disease. It is well known that dysregulation and/or overexpression of elements of the renin-angiotensin system leads to many negative vascular effects, thereby contributing to the development of cardiovascular diseases and pathological processes, including hypertension, aneurysms, congestive heart failure, stroke, coronary heart disease, and endothelial dysfunction.

The aim. To analyze the main angiotensins and the mechanisms of their action on vascular tone, endothelial function, and myocardial function. To demonstrate the involvement of the renin-angiotensin system in the formation of the main types of cardiovascular pathology.

Results. The lecture reviews the cardiogenic and vascular effects of angiotensins II, 1–7, 1–9 and their role in the development of atherosclerosis, coronary heart disease, heart failure, and arterial hypertension, and also presents the main principles of correction of angiotensin system disorders and promising areas of research of this problem.

Conclusion. The concept of the classical renin-angiotensin system regulating arterial pressure and vascular tone has evolved into an understanding of this system as a complex network of anti-angiotensin mediators and their receptors that affect many physiological pathways.

Although the main components of the renin-angiotensin system were discovered more than half a century ago, it is still a subject of various researches. The renin-angiotensin-aldosterone system has a number of regulatory and counter-regulatory axes that have a significant impact on the course of many diseases. Among the numerous cardiovascular therapy options used for the treatment of hypertension and heart failure, drugs that affect the renin-angiotensin-aldosterone system play a significant therapeutic role.

Key words: *local renin-angiotensin system, angiotensin II, ATR1, ATR2, angiotensin (1–7), MasR, angiotensin (1–9)*

For citation: Gutsol L.O., Egorova I.E. Effect of tissue angiotensins on cardiovascular system elements (lecture 2). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(3): 71-82. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-3-71-82

ЭЛЕМЕНТЫ МИОКАРДИАЛЬНОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

На работу миокарда одновременно оказывают влияние как системная ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), так и тканевая ренин-ангиотензиновая система (РАС) [1, 2].

Один из наиболее значимых и изученных эффекторов сердечной РАС – ангиотензин II (АТ II) – образуется под влиянием двух ферментов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и химазы (рис. 1), которые синтезируются в различных типах клеток, включая тучные клетки, сердечные фибробласты и эндотелиальные клетки сосудов. Химаза обнаружена в интерстициальном пространстве сердца и кровеносных сосудов и является элементом тканевой РАС, тогда как АПФ находится главным образом в кровотоке [3]. Предполагают, что 90 % АТ I и 75 % АТ II в сердце являются элементами тканевой РАС, а 10 % и 25 %, соответственно, являются производными ренина плазмы [3].

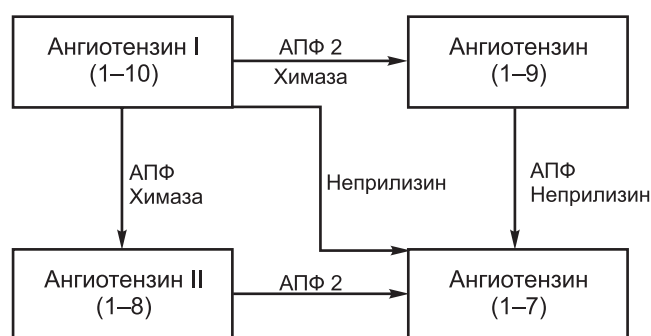


РИС. 1. Пути образования АТ II и его основных антагонистов

Таким образом, две системы, по-видимому, действуют независимо. Показано, например, что изменения системного и тканевого ангиотензина при прогрессировании сердечной недостаточности (СН) не совпадают: концентрация АТ II в сердце примерно в 100 раз выше, чем в плазме [4].

Как показали экспериментальные данные, с возрастом большее значение в синтезе АТ II приобретает химаза, субстратами которой являются как АТ I, так и АТ (1-12) [5].

В сердце экспрессируются оба основных типа рецепторов (R) АТ II: АТ₁-R и АТ₂-R. Рецепторы АТ₁ и АТ₂ всегда присутствуют на кардиомиоцитах, а присутствие этих рецепторов на фибробластах зависит от наличия или отсутствия заболеваний сердца: в физиологических условиях на фибробластах имеются только АТ₁-R, но при патологии сердца они могут также экспрессировать и АТ₂-R [3].

КАРДИОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНА II

Через эти рецепторы АТ II реализует свои основные эффекты в миокарде: активация/торможение синтеза медиаторов воспаления, усиление/уменьшение ударного объема сердца, гипертрофия, ремоделирование и апоптоз (рис. 2).

Воспаление. Активация АТ₁-R увеличивает образование в кардиомиоцитах активных форм кислорода, фактора некроза опухолей β (ФНО-β) и других медиаторов воспаления. Активация АТ₂-R вызывает противоположные эффекты [3].

Инотропные эффекты. В «сверхфизиологических» концентрациях АТ II увеличивает силу сердечных сокращений, стимулируя вход кальция в клетку непосредственно или опосредовано через симпатическую нервную систему. Увеличение кальция в кардиомиоцитах приводит к нарушению процесса расслабления полостей сердца и нарушению стадии диастолы. Исследования на крысах с экспериментальной гипертрофией левого желудочка подтвердили, что локально генерируемый АТ II может нарушать расслабление кардиомиоцитов [3].

Гипертрофия. Через АТ₁-R АТ II опосредует гипертрофию миоцитов в ответ на повышенную нагрузку миокарда. Исследования на модели культуры клеток крысы показали, что этот эффект реализуется трансформирующим фактором роста β и эндотелином-1, синтезируемыми сердечными фибробластами. Исследования на трансгенных мышцах TG1306/1R показали развитие гипертрофии миокарда под влиянием АТ II в отсутствие повышенного артериального давления, что подтверждает участие в этом процессе локальной РАС. Роль АТ₂-R в гипертрофии сердца до конца не изучена [3].

Фиброз. РАС оказывает значительное влияние на ремоделирование миокарда после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), в т. ч. за счёт участия в фиброзировании. Важную роль в этом процессе играет увеличение образования АПФ сердца. Активность АПФ плазмы при этом не изменяется [3].

Y. Sun и K.T. Weber [6] в экспериментах на сердцах крыс показали, что на 1-й и 4-й неделях после ИМ АТ₁-R экспрессируются преимущественно миофибробластами, в то время как фибробласты, макрофаги и сосуды экспрессируют меньше этих рецепторов. При введении лазартана (антагониста АТ₁-R) синтез коллагена в периферических участках инфаркта снижается.

Апоптоз. Апоптоз кардиомиоцитов активируется через АТ₁-R. Этот процесс участвует в ремоделировании сердца после ИМ и при артериальной гипертензии. Апоптоз эффективно блокируется антагонистами АТ₁-R [3].

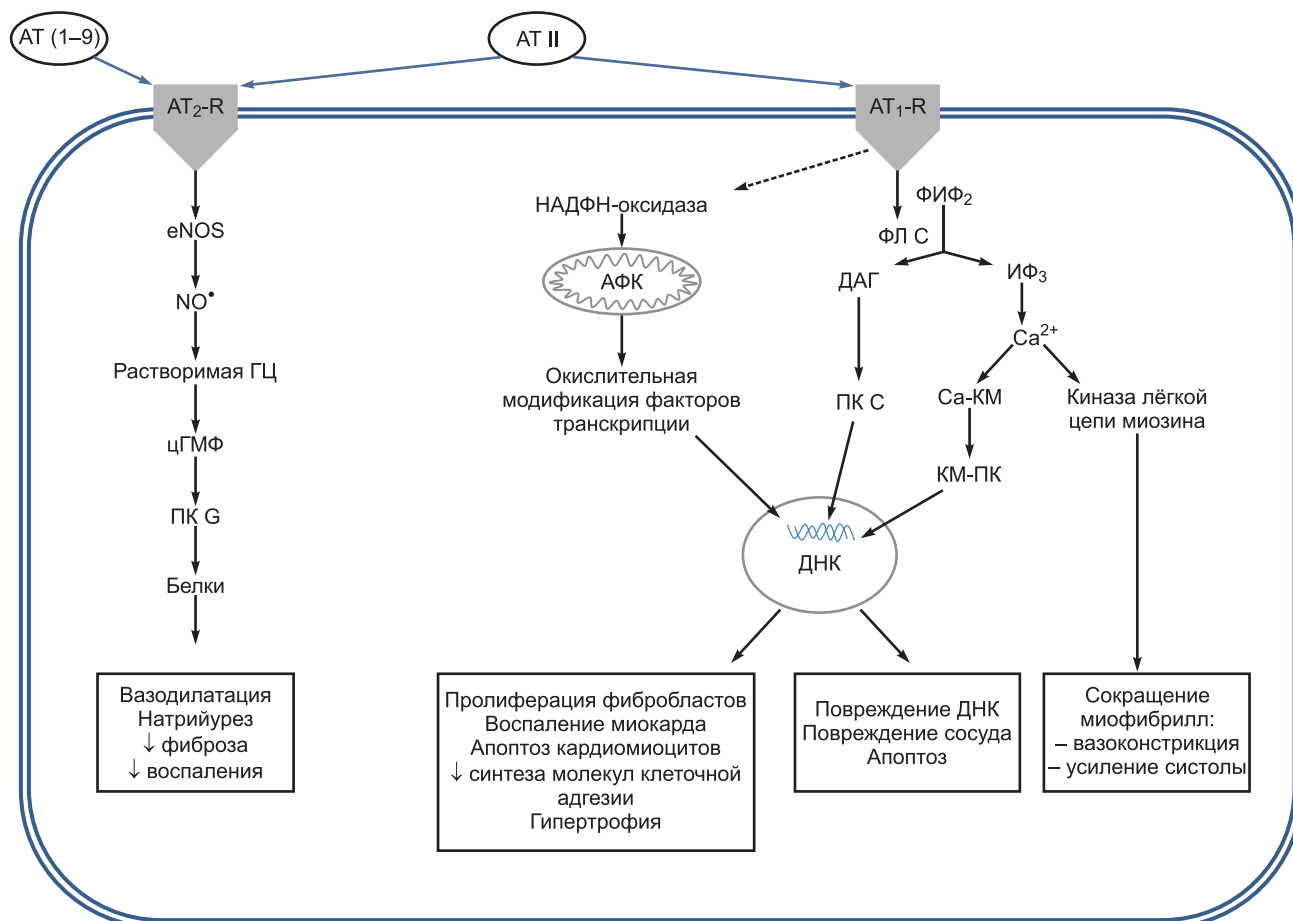


РИС. 2. Эффекты ангиотензинов через AT_{1-R} и AT_{2-R} : eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; $NO^{\bullet}$ – монооксид азота; ГЦ – гуанилилциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ПК G – протеинкиназа G; ФИФ₂ – фосфатидилинозитолбисфосфат; ФЛ С – фосфолипаза С; ДАГ – диацилглицерид; ИФ₃ – инозитол-3-фосфат; ПК С – протеинкиназа С; Ca-КМ – комплекс Ca-кальмодулин; КМ-ПК – кальмодулинзависимая протеинкиназа

КАРДИОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНА (1–9) И АНГИОТЕНЗИНА (1–7)

Деградация АТ I и АТ II ферментом АПФ 2 приводит к образованию их антагонистов – АТ (1–9) и АТ (1–7). Поскольку АПФ 2 играет решающую роль в образовании этих ангиотензинов-антагонистов, в последние годы много исследований посвящено изучению этого фермента и его кардиопротекторному влиянию на миокард [7].

У человека АПФ 2 экспрессируется в кардиомиоцитах предсердий и желудочков, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов и фибробластах. Потеря АПФ 2 способствует ремоделированию желудочков после ИМ за счёт усиления эффектов АТ II, реализуемых через AT_{1-R} .

Было показано, что АПФ 2 имеет решающее значение для функционирования сердца, расширения сосудов и баланса жидкости. У мышей с мутацией АПФ 2^{-/-} наблюдаются нарушения сократимости, повышенная экспрессия маркеров гипоксии и повышенные уровни циркулирующего АТ II по сравнению с контрольными мышами. Кроме того, у мутантных

мышей АПФ 2^{-/-} развивается АТ II-опосредованная дилатационная кардиомиопатия, которая характеризуется увеличением маркеров окислительного стресса и воспаления, патологической гипертрофией и нарушением функции левого желудочка [8].

Активность АПФ 2 регулируется сердечными шеддазами: при их активации увеличивается секреция растворимой формы АПФ 2 в кровотоке и снижается активность этого фермента на мембранах клеток миокарда (рис. 3). Повышенная потеря АПФ 2 с поверхности клетки приводит к уменьшению превращения АТ II в АТ (1–7) и накоплению АТ II. Уровни растворимой формы АПФ 2 в плазме повышаются у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса, поэтому циркулирующая растворимая форма АПФ 2 была признана одним из маркеров неблагоприятного прогноза при сердечной недостаточности [9].

АПФ 2 реализует свои эффекты через АТ (1–7), который образуется в сердце тремя путями: из АТ II, АТ I непосредственно или через промежуточный продукт АТ (1–9) (рис. 1). На сегодняшний день на кардиомиоцитах обнаружены два типа рецепторов, лигандами которых является АТ (1–7), – MasR и MrgD. При этом основные эффекты АТ (1–7) ре-

ализуются через MasR, а через MrgD действует его метаболит – аламандин [8].

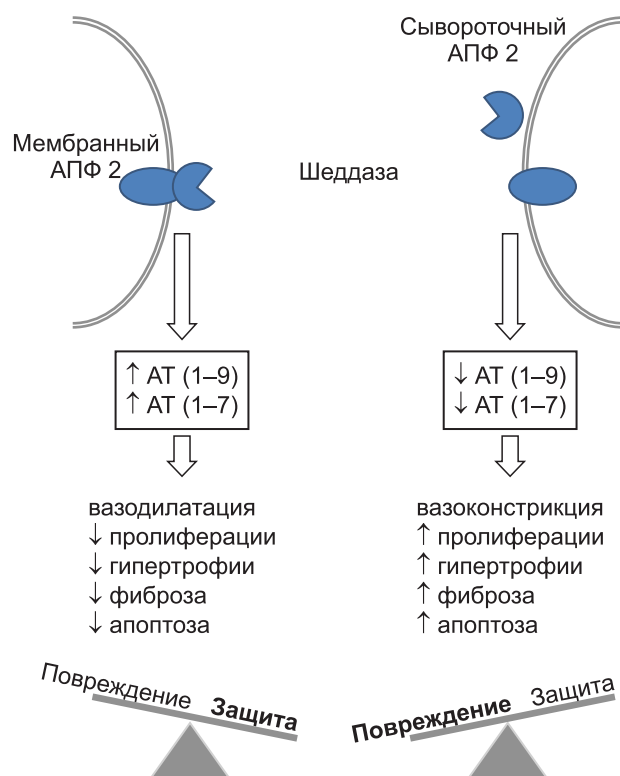


РИС. 3. Роль шеддазы в активации АПФ 2, защите и повреждении сосудистой стенки

Воздействуя на эти рецепторы, АТ (1–7) проявляет кардиопротекторные эффекты: антигипертензивные, антипролиферативные, антифибротические, антиаритмические и противовоспалительные (рис. 3).

Другой метаболит ангиотензинов – АТ (1–9) – может соединяться с AT_2 -R и активировать кардиопротекторные эффекты этого рецептора (рис. 2) [8].

Таким образом, ось АПФ/АТ II/ AT_1 -R и группа осей АПФ/АТ II/ AT_2 -R, АПФ 2/АТ (1–7)/MasR, АПФ 2/АТ (1–9)/ AT_2 -R являются физиологическими антагонистами, уравновешивающими друг друга при формировании эффектов РАС на миокард.

Равновесию эффектов этих осей способствует активность АПФ 2. Снижение активности АПФ 2 приводит к активации оси АТ II/ AT_1 -R и способствует ускорению прогрессирования заболеваний сердца. Повышенная активность АПФ 2 приводит к преобладанию защитных эффектов осей АПФ 2/АТ (1–9) и АПФ 2/АТ (1–7) и, соответственно, к защите сердца (рис. 4) [9].

Потенциальное влияние на миокард других ангиотензинов – компонентов РАС – изучается.

В совокупности эти данные позволяют предположить, что кардиопротекторные эффекты АТ (1–7) и АТ (1–9) могут быть использованы в качестве фармакологических средств при лечении заболеваний миокарда.

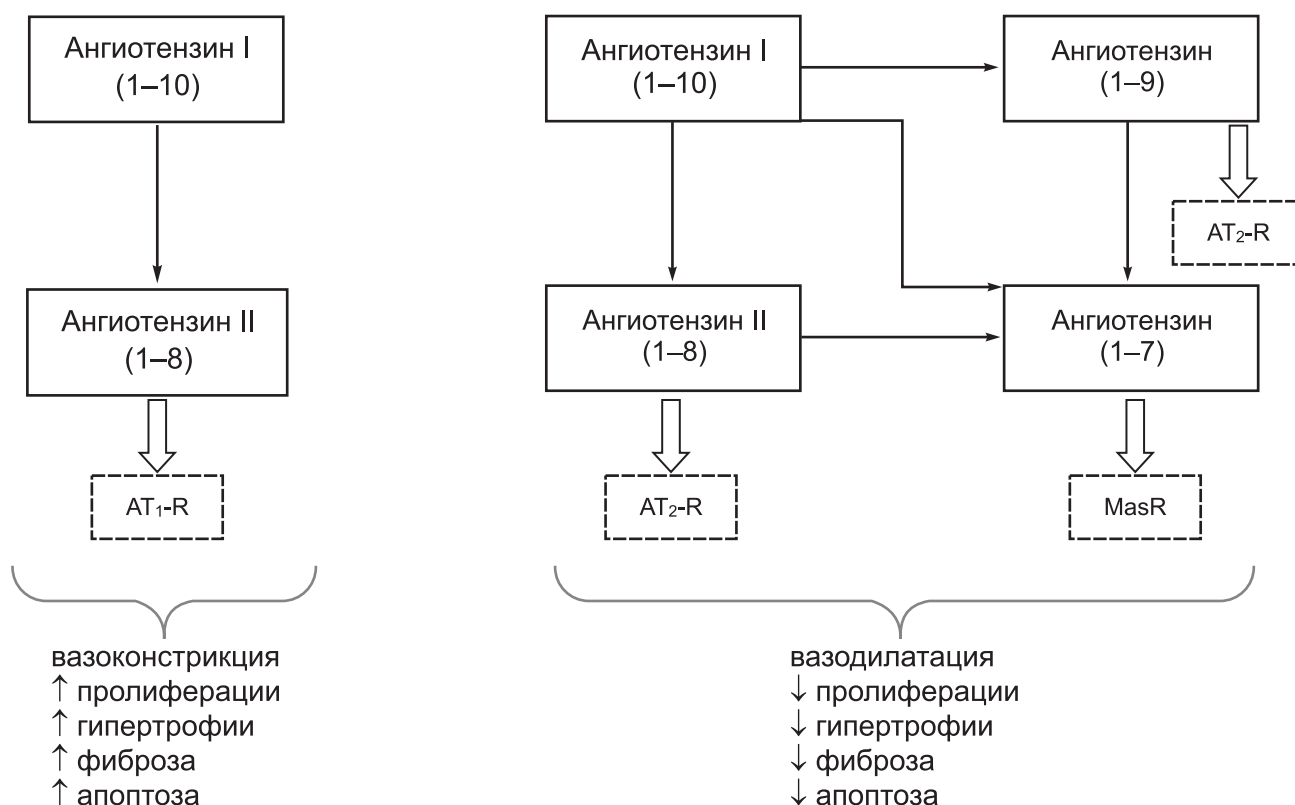


РИС. 4. Основные эффекты производных ангиотензина I

ЭЛЕМЕНТЫ СОСУДИСТОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Элементы РАС обнаруживаются не только в клетках миокарда, но и в клетках сосудистой стенки и распределяются неравномерно в различных слоях.

Предшественник ангиотензинов – ангиотензиноген – секретируется преимущественно адипоцитами адвентиции сосудов и затем диффундирует через сосудистую стенку в кровоток, где и взаимодействует с плазменным ренином. В сосудистой стенке обнаруживаются оба типа ангиотензинпревращающего фермента: АПФ располагается на эндотелиоцитах, а АПФ 2 – не только на эндотелиоцитах, но и на гладкомышечных клетках сосудов, что свидетельствует о том, что в сосудистой стенке могут образовываться два основных компонента локальной РАС – АТ II и АТ (1–7). Разделить эффекты производного ангиотензиногена – АТ II, генерируемого в плазме, и эффекты локального АТ II, генерируемого внутри сосудистой стенки, в исследованиях *in vivo* невозможно. Поэтому локальный синтез АТ II в сосудах был доказан в эксперименте на изолированных перфузируемых задних конечностях крыс [10]. Авторы исследования показали, что примерно 50 % АТ I может быть преобразовано в АТ II при однократном протекании крови через заднюю конечность. При введении ингибиторов АПФ образование АТ II прекращается. Эти данные подтверждают синтез АТ II локальной сосудистой РАС [3, 11].

Известно, что в эндотелиальных клетках экспрессируются как АТ₁-R, так и АТ₂-R. В гладкомышечных клетках сосудов и адвентиции в основном экспрессируются АТ₁-R, причём в адвентиции они образуются в небольшом количестве [11].

На эндотелиоцитах также обнаружены рецепторы Mas и MrgD, и это позволяет предположить, что основные лиганды этих рецепторов – АТ (1–7) и аламандин – играют важную роль в физиологии кровеносных сосудов [12].

АТ (1–7) уменьшает апоптоз и пролиферацию, индуцированные АТ II. Кроме того, АТ (1–7) тормозит новообразование сосудов за счёт уменьшения синтеза гормонов, стимулирующих этот процесс, таких как фактор роста эндотелия сосудов А [3].

Введение АТ (1–7) в аорту крыс предотвращает стимулируемую АТ II выработку активных форм кислорода (АФК) и, таким образом, снижает развитие в эндотелиоцитах окислительного стресса, а также увеличивает высвобождение монооксида азота (NO•), что приводит к усилению вазодилатации.

Синтез и высвобождение NO• также стимулирует аламандин, активируя в эндотелиальных клетках через рецептор MrgD фермент эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) [3].

Таким образом, комбинация АТ (1–7)/аламандин может быть эффективным путём снижения вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, вос-

паления и процессов пролиферации, активированных комплексом АТ II/АТ₁-R.

БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Компоненты РАС принимают участие в патогенезе самых распространённых сердечно-сосудистых заболеваний – атеросклероза, ишемии и инфаркта миокарда, гипертензии и др.

Участие ренин-ангиотензиновой системы в атеросклерозе

Наиболее распространённый патологический процесс в сосудах, в котором важную роль играет РАС, – это атеросклероз.

На начальном этапе атерогенеза под влиянием какого-либо патогенного фактора, например повышенного гидростатического давления, при артериальной гипертензии (АГ) формируется повреждение и/или дисфункция эндотелия. Повышается его проницаемость, и в базальной мембране сосудистой стенки накапливаются липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Эти ЛПНП поглощаются макрофагами, которые впоследствии превращаются в пенистые клетки. При этом эндотелиоциты и макрофаги синтезируют и секретируют большое количество медиаторов воспаления. Далее в интиму сосудистой стенки мигрируют гладкомышечные клетки (ГМК), где они, во-первых, размножаются и так же нерегулируемо, как и макрофаги, поглощают ЛПНП, постепенно превращаясь в пенистые клетки, а во-вторых, продуцируя компоненты внеклеточного матрикса, способствуют образованию фиброзной капсулы, покрывающей бляшку. В совокупности эти процессы приводят как к образованию, так и к росту атеросклеротических бляшек.

РАС оказывает влияние не только на функционирование ГМК и эндотелиоцитов сосудистой стенки, но также и на ряд звеньев развития атеросклероза: воспаление, окислительный стресс, формирование дефектов межклеточного матрикса и эндотелиальную дисфункцию. Основным ангиотензином, приводящим к развитию этих патологических эффектов, является АТ II [2, 3, 8, 13].

Участие ренин-ангиотензиновой системы в воспалении

АТ II стимулирует синтез ряда факторов транскрипции, в т. ч. ядерный фактор κB (Nf- κB , nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Его индукция приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов – интерлейкина 6 и ФНО- α , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и фактора роста тромбоцитов, которые усугубляют воспаление, повреждение эндотелия, а также миграцию и адгезию моноцитов, что приводит к ещё большему увеличению количества медиаторов воспаления в сосудистой стенке и в дальнейшем – к её

фиброзу. Также NF- κ B способствует экспрессии молекул адгезии, таких как молекула адгезии сосудистых клеток 1, молекула межклеточной адгезии 1, E-селектина и хемоаттрактантных белков, например, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1. Молекулы клеточной адгезии и провоспалительные цитокины привлекают к участку эндотелия с сформировавшейся дисфункцией моноциты, лимфоциты и тромбоциты. Все перечисленные эффекты AT II на NF- κ B опосредуются через AT₁-R, поэтому блокаторы AT₁-R значительно уменьшают воспаление.

Кроме клеток сосудистой стенки, при воспалении элементы тканевой РАС экспрессируют также и лейкоциты: естественные клетки-киллеры секретируют ренин, ангиотензиноген, АПФ и AT₂-R; макрофаги продуцируют АПФ и АПФ 2, а при некоторых условиях – и лиганды противовоспалительного рецептора Mas AT (1–9) и AT (1–7). При отсутствии MasR у мышей в эксперименте после введения бактериальных липополисахаридов воспалительная реакция усиливается по сравнению с мышами дикого типа [2, 8].

Таким образом, интенсивность воспалительного процесса в сосудистой стенке определяется в том числе и соотношением провоспалительных и противовоспалительных ангиотензинов.

Формирование оксидативного стресса под влиянием ренин-ангиотензиновой системы. Одним из механизмов, посредством которых AT II приводит к повреждению сосудов, является стимуляция образования АФК в различных клетках сосудов, включая гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки и адвентициальные фибробласты. AT II, действуя через AT₁-R, стимулирует в клетках экспрессию и активацию НАДФН-оксидазы, что приводит к увеличению образования супероксиданиона (рис. 2).

Основным местом образования АФК являются митохондрии, в которых они образуются вследствие утечки электронов из дыхательной цепи. Умеренное образование АФК необходимо для нормального функционирования клеток. Например, они участвуют в синтезе различных видов эйкозаноидов, оказывающих влияние на тонус ГМК и способствующих таким образом вазодилатации или вазоконстрикции.

При чрезмерной активации путей синтеза АФК их концентрация резко возрастает, и сформировавшийся дисбаланс между АФК и антиоксидантами вызывает инактивацию NO[•], окисление липидов, модификацию ДНК и белков, а также увеличение синтеза молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ. Все эти процессы приводят к формированию оксидативного стресса.

AT II вызывает дисфункцию митохондрий, приводя, с одной стороны, к увеличению синтеза АФК, и с другой стороны – к снижению содержания в митохондриях антиоксиданта глутатиона. При этом АФК в свою очередь вызывают повышенную экспрессию AT₁-R, тем самым модулируя выработку активных форм кислорода и создавая порочный круг.

Оксидативный стресс активирует ряд сигнальных путей, включающих митоген-активируемую протеинкиназу, тирозинкиназу, протеинтирозинфосфатазу, кальциевые каналы и редокс-чувствительные факторы транскрипции. Активация всех этих факторов приводит к усилению миграции и пролиферации клеток, экспрессии провоспалительных генов, повышению синтеза внеклеточного матрикса и апоптозу клеток сосудистой стенки. Все эти процессы являются звеньями эндотелиальной дисфункции и способствуют ремоделированию сосудов.

Кроме того, АФК в стенке сосудов вызывают оксидативную модификацию ЛПНП и образование модифицированных ЛПНП. Такие модифицированные частицы более атерогенны, поскольку они не могут поступать в клетки рецепторно-опосредованным эндоцитозом и поглощаются только макрофагами и гладкомышечными клетками сосудов через низкоспецифичные рецепторы-мусорщики [13–15].

Терапевтическое воздействие на АФК с помощью митохондриально-адресованных антиоксидантов уменьшает эндотелиальную дисфункцию и способствует увеличению синтеза медиаторов-вазодилаторов (например, NO[•]), что приводит к снижению артериального давления при гипертензии.

Дефекты внеклеточного матрикса. Внеклеточный матрикс состоит из макромолекул, включая коллаген, эластин и протеогликаны. Эти молекулы обеспечивают структурную поддержку клеток и тканей и контролируют такие процессы, как адгезия, миграция, пролиферация и дифференцировка клеток, и изменение тонуса сосудов.

Элементы РАС принимают участие в изменении соотношения компонентов межклеточного матрикса в процессе атерогенеза, модифицируя метаболизм ГМК сосудистой стенки. AT II вызывает пролиферацию и миграцию ГМК к наружному слою атеросклеротических бляшек, где они продуцируют факторы роста и белки внеклеточного матрикса: коллаген, фибронектин, ламинин и тенасцин (гликопротеин, который синтезируется при травмах тканей). Синтезируя эти элементы фиброзной капсулы, ГМК способствуют, с одной стороны, стабилизации бляшки, а с другой – её увеличению, что может привести к окклюзии и возникновению острых осложнений. Поэтому ингибирование миграции и пролиферации гладкомышечных клеток может быть полезным для предотвращения острых осложнений, хотя в то же время оно может влиять на стабильность бляшек [13].

Влияние ангиотензина II на формирование эндотелиальной дисфункции. AT II, локально продуцируемый эндотелиальным АПФ, является одним из ключевых веществ, влияющих на функцию эндотелия.

Сосудистый тонус – это результат баланса между осями АПФ/AT II/AT₁-R, вызывающей вазоконстрикцию, и осями АПФ/AT II/AT₂-R, АПФ 2/AT (1–7)/MasR и АПФ 2/AT (1–9)/AT₂-R, приводящими к вазодилатации (рис. 4).

При повышенной активации оси АПФ/АТ II/АТ₁-R и снижении синтеза NO• формируется эндотелиальная дисфункция, инициирующая начало формирования атеросклеротического процесса [13].

Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) развивается при ограничении кровотока в коронарных сосудах. Элементы РАС оказывают влияние на многие звенья патогенеза ИБС.

Одна из главных причин ишемии – формирование атеросклеротических бляшек, которые уменьшают просвет сосудов и снижают доставку кислорода к кардиомиоцитам. Гиперактивация РАС усугубляет такие звенья развития атеросклероза, как воспаление, повреждение эндотелия, миграцию и адгезию моноцитов. В свою очередь ишемия усугубляет процесс атерогенеза. В клетках сосудистой стенки увеличивается экспрессия генов различных факторов роста, что приводит к пролиферации клеток, повышенному синтезу фибрина и коллагена и, соответственно, к росту бляшек и утолщению сосудов [2].

Не менее важную роль в развитии ИБС играет тромбообразование в месте атеросклеротического поражения сосуда. При этом активное участие в инициации процессов тромбообразования принимают компоненты РАС. Например, АТ II опосредованно через АФК увеличивает синтез эндотелиоцитами молекул клеточной адгезии (рис. 2) и активирует тромбоцитарный гемостаз. Хроническая инфузия АТ II индуцирует адгезию тромбоцитов к эндотелиальным клеткам и ускоряет образование тромбов как в крупных артериях, так и в артериолах. С другой стороны, АТ II непосредственно активирует тканевой фактор, который совместно с фактором VII запускает внешний механизм коагуляционного гемостаза. Также АТ II стимулирует экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 через АТ₁-R в почках и печени, тем самым снижая фибринолитическую активность крови. Все эти механизмы увеличивают вероятность тромбообразования, приводящего к ещё большей ишемии миокарда [2, 16].

Ангиотензины – антагонисты АТ II (АТ (1–7) и АТ (1–9)) – оказывают в развитии ИМ кардиопротекторные эффекты. Введение крысам с ИМ АТ (1–7) уменьшало очаг некроза на 50 % и улучшало сердечную сократимость.

Усиление экспрессии генов, участвующих в образовании АТ (1–7), уменьшает повреждение миокарда, вызванное длительной ишемией и последующей реперфузией у крыс. У трансгенных крыс с избыточным уровнем АТ (1–7) реже формируются постреперфузионные аритмии. Однако потеря АПФ 2 ещё больше усугубляет повреждение сердца [17].

Определённую защитную функцию в постинфарктном ремоделировании сердца выполняет АТ₂-R. У мышей, лишённых этого рецептора, наблюдается более тяжёлое развитие сердечной недостаточности после ИМ. Соответственно, у трансгенных

мышей со сверхэкспрессией АТ₂-R функция левого желудочка после инфаркта миокарда улучшалась.

Доказано положительное влияние АТ (1–9) на течение ИМ у мышей. Доставка этого ангиотензина с помощью вектора мышам с ИМ приводила к снижению частоты смерти и улучшению функции левого желудочка по сравнению с контрольными мышами [17].

Схожий результат был получен в эксперименте с изолированными сердцами крыс, подвергнутыми ишемии и реперфузии. Инфузия АТ (1–9) уменьшала размер инфаркта, апоптотическую и некротическую гибель кардиомиоцитов [17].

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность – это серьёзное заболевание, которое характеризуется снижением функциональной активности миокарда. Одним из включающихся компенсаторных механизмов, является гиперактивация симпатoadреналовой системы. Выделившиеся катехоламины вызывают вазоконстрикцию и уменьшают перфузию почек. Это приводит к активации РАС и выделению ренина. В итоге длительный повышенный уровень АТ II способствует развитию гипертрофии миокарда и других патологических изменений в сердечной ткани. У пациентов с выраженной СН уровни ренина и альдостерона в плазме постоянно повышены. В ремоделировании миокарда принимают участие компоненты РАС с противоположными эффектами [2].

Согласно современным представлениям, локальная и гуморальная РАС оказывают влияние на сердце и кровеносные сосуды, действуя независимо друг от друга. Например, как уже говорилось выше, при развитии СН в сердце резко возрастает концентрация АТ II. Основным ферментом, отвечающим за образование АТ II в сердце и сосудах, является химаза.

При сердечной недостаточности активируются оба пути образования АТ II тканевой РАС: АПФ-зависимый и химазозависимый, что приводит к увеличению продукции этого ангиотензина.

Исследования по уменьшению негативного ремоделирования миокарда при СН проводятся по нескольким направлениям. Например, было показано, что ингибирование химазы совместно с ингибированием АПФ приводит к улучшению функции сердца и уменьшению ремоделирования миокарда. Введение же специфического ингибитора химазы показало положительный эффект в лечении ИМ и СН у человека и животных [4]. Таким образом, понимание взаимодействия системной и тканевой РАС играет важную роль в понимании патологических процессов в сердце и сосудах [2, 9].

Другие исследования направлены на изучение ангиотензинов с защитным действием. Введение мышам дикого типа АТ II приводило к повышению уровня артериального давления, гипертрофии миокарда, фиброзу и диастолической дисфункции, и эти эффекты усугублялись у мышей с дефицитом

АПФ 2. И наоборот, введение мышам дикого типа человеческого рекомбинантного АПФ 2 снижало индуцированное АТ II образование супероксида и тормозило процесс гипертрофии сердца, что подчёркивает защитную роль этого фермента в развитии СН [18].

Введение АТ (1–7) и аламандина также может оказывать благоприятное воздействие на сердечную ткань и сосуды, предотвращая их ремоделирование. У мышей с дефицитом рецептора MrgD, через который реализуют эффекты аламандина и АТ (1–7), наблюдаются ремоделирование и дисфункция левого желудочка, приводящие к дилатационной кардиомиопатии [7, 12].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) затрагивает более четверти взрослого населения в развитых странах, что представляет собой серьёзную проблему для здоровья. Гипертензия приводит к ряду патологических состояний, включая почечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, инсульт и инфаркт миокарда. Одним из основных регуляторов давления крови является система ангиотензинов. Участие РАС в развитии гипертензии проявляется в увеличении объёма циркулирующей крови (ОЦК) и повышении тонуса сосудов на ранних этапах развития процесса и их ремоделировании на более поздних этапах. Повышение ОЦК опосредовано увеличением секреции альдостерона клубочковой зоны коры надпочечников, который действует на почки и увеличивает реабсорбцию натрия, хлора и воды.

Влияние РАС на сосудистый тонус и функцию эндотелия осуществляется за счёт противоположных эффектов, реализуемых ангиотензинами-антагонистами через разные виды рецепторов.

Вазоконстрикция развивается под влиянием АТ II, действующего через AT_1 -R. При этом включаются фосфолипаза С-зависимые механизмы, в результате активации которых образуются инозитол-3-фосфат (ИФ₃) и диацилглицерин (ДАГ). ИФ₃ мобилизует кальций в саркоплазму, что приводит в краткосрочной перспективе к сокращению миофибрилл мышечных клеток (рис. 2).

Кальмодулин-зависимая протеникиназа может воздействовать на ядро и изменять экспрессию генов, участвующих в развитии гипертрофии. Образовавшийся ДАГ активирует протеинкиназу С, в результате чего активируются процессы воспаления миокарда: оксидативный стресс, синтез молекул клеточной адгезии, пролиферация фибробластов. Кроме того, при связывании АТ II с AT_1 -R происходит активация НАДФН-оксидазы и увеличение образования АФК, что приводит к увеличению экспрессии генов, результатом чего являются гипертрофия, повреждение ДНК, повреждение сосудов и смерть клеток [2, 3, 8, 15].

Параллельно активация AT_1 -R снижает парасимпатический тонус, чувствительность барорецепторов и выработку вазодилататора NO•.

Эффекту оси АТ II/ AT_1 -R противодействуют эффекты осей АТ II/ AT_2 -R, АТ (1–7)/MasR, АТ (1–9)/ AT_2 -R. Активация AT_2 -R и MasR вызывает снижение артериального давления, фиброза и воспаления, увеличивает вазодилатацию, продукцию NO•, чувствительность барорецепторов и натрийурез [8, 11].

Ещё один ангиотензин с антигипертензивным действием – АТ IV – через AT_4 -R увеличивает почечный кровоток, вазодилатацию, продукцию NO• и натрийурез [18].

Коррекция нарушений ренин-ангиотензиновой системы

С фармакологической точки зрения, РААС является одной из часто используемых систем для лечения АГ, СН, ИМ. Фармакологические вмешательства в РААС в основном включают ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1 -R, вещества, опосредованно снижающие синтез ренина (блокаторы β_1 -адренорецепторов (β_1 -AR)) и прямые ингибиторы активности ренина (рис. 5).

Ингибиторы АПФ напрямую ингибируют суживающие и пролиферативные эффекты уже известной оси АПФ/АТ II/ AT_1 -R и опосредованно стимулируют продукцию вазопротективного и антипролиферативного пептида АТ (1–7) [19, 20]. Важно учитывать, что ингибиторы АПФ полностью не блокируют синтез АТ II, поскольку не затрагивают химазозависимый путь образования этого АТ. Поэтому для более комплексного снижения активности РАС используют селективные блокаторы AT_1 -R. Их основным эффектом является торможение вазоконстрикции, т. е. снижение периферического сосудистого сопротивления без существенного влияния на частоту сердечных сокращений [19].

Блокаторы β_1 -AR нарушают передачу импульсов на уровне пресинаптических окончаний адренергических нейронов, уменьшая тонус приносящих артериол, что приводит к снижению уровня ренина в плазме и, соответственно, к снижению образования АТ II. Также эти препараты уменьшают превращение проренина в ренин [19].

Снижение активности ренина как первого этапа каскада РААС стало возможным в 2007 г. с одобрением алискирена, первого перорально активного прямого ингибитора ренина, доступного для клинического применения. Этот препарат показал антигипертензивную и органопротекторную (кардиопротекторную, ренопротекторную), а также антифибротическую активность. Кроме того, ингибитор ренина снижает его антидиуретический эффект [21, 22].

Поскольку образование АТ II в миокарде во многом зависит от химазы – фермента, активность которого увеличивается при СН [6], – перспективным направлением является поиск его ингибитора. На животных показано, что ингибиторы химазы предотвращают пролиферацию сосудов, фиброз миокарда после ИМ [5].

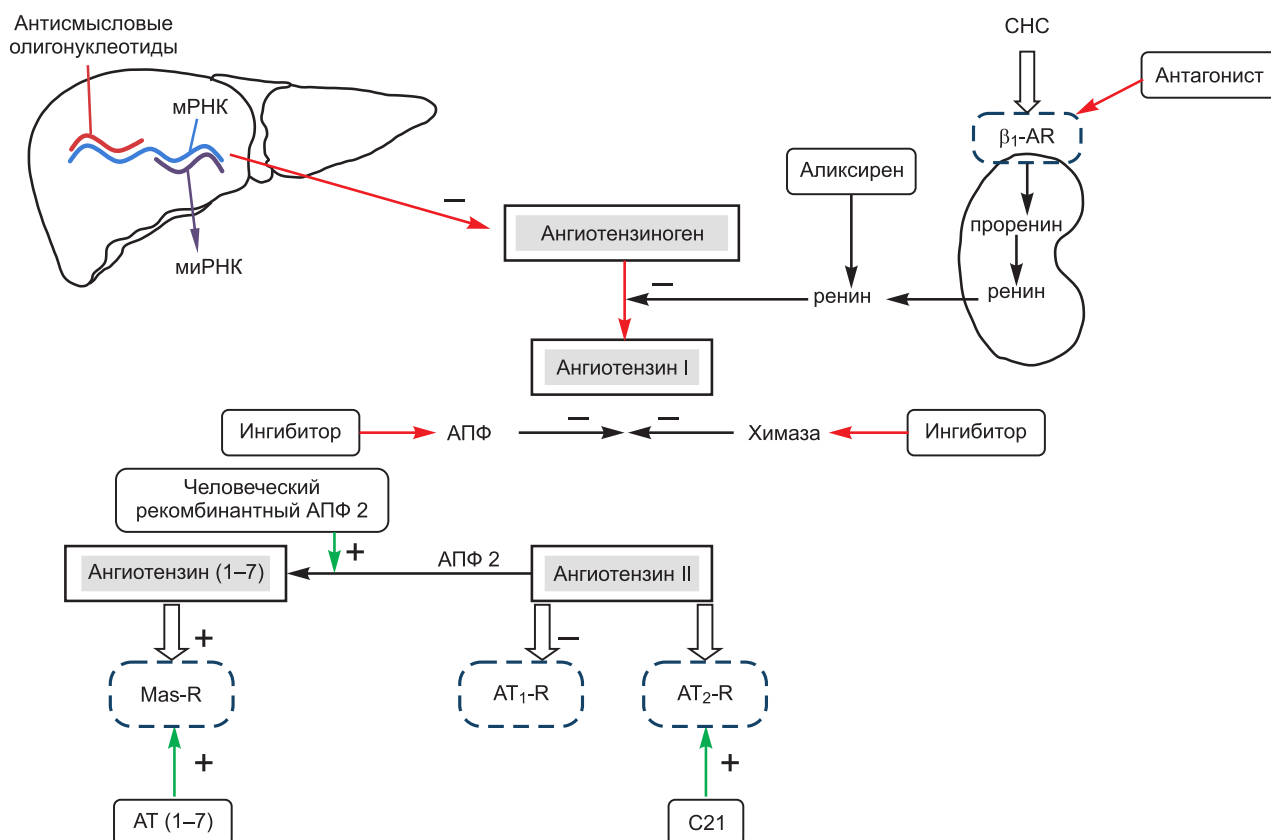


РИС. 5. Мишени лекарственных препаратов, действующих на РАС: *миРНК* – микро-РНК; *мРНК* – матричная РНК; «+» – стимуляция эффекта; «-» – торможение эффекта

Получены положительные результаты стимуляции AT_2 -R. Его агонист C21 (Buloxibutid) в эксперименте на животной модели показал органопротекторное, противовоспалительное, антитромботическое, антифиброзное и антиапоптотическое действие [4].

Ещё одним направлением исследования воздействия на различные звенья РАС является поиск путей подавления в печени экспрессии гена ангиотензиногена. Эти исследования ведутся в двух направлениях: изучаются возможности применения антисмысловых олигонуклеотидов и малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (мРНК). Антисмысловые олигонуклеотиды связываются с целевой РНК и, активируя эндогенную РНКазу, разрушают мРНК ангиотензиногена. Второй путь – разрушение мРНК ангиотензиногена с помощью процесса РНК-интерференции (деградации мРНК после связывания с малой интерферирующей РНК). Предполагается, что эти методы воздействия на РАС будут более специфичны и будут иметь меньшее количество побочных эффектов [23].

Открытие в последние десятилетия новых компонентов РАС, оказывающих защитное действие, позволило начать разрабатывать новые направления лечения сердечно-сосудистых заболеваний. С использованием протекторного действия оси АПФ 2/AT (1–7)/MasR в настоящее время изучается тера-

певтическое значение комплексного воздействия на неё различных лигандов.

Активация защитной оси РАС АПФ 2/AT (1–7)/MasR обеспечивает благоприятные сосудистые эффекты. Целью этой терапевтической мишени является усиление эффекта АПФ 2, снижение уровня циркулирующего AT II и перенаправление метаболизма ангиотензинов в сторону повышенного образования AT (1–7), который, воздействуя на AT_2 -R и Mas-рецепторы, достигает своего защитного эффекта. Известно, что введение человеческого рекомбинантного АПФ 2 оказывает антигипертензивный эффект. Вирус-опосредованная экспрессия гена АПФ 2, то есть генная терапия, продемонстрировала кардиопротекторный и антигипертензивный эффекты на животных моделях [2].

Хотя аналог AT (1–7) и является очень привлекательной терапевтической мишенью, сегодня количество исследований по его применению очень ограничено из-за короткой продолжительности жизни этого гормона. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов AT II своим действием косвенно перенаправляют метаболический путь РАС в сторону формирования повышенного уровня AT (1–7) [2].

Осознание того, что внутри РАС существует защитная ось, привело к тому, что фармакотерапия и генная терапия всё больше фокусируются на активации защитных компонентов РАС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru> [date of access: 17.06.2024].
2. Cardiovascular diseases. URL: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 [date of access: 17.06.2024].
3. Capric V., Priyan Chandrakumar H., 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.96415
4. 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
5. Ahmad S., Ferrario C.M. Chymase inhibitors for the treatment of cardiac diseases: A patent review (2010–2018). *Expert Opin Ther Pat*. 2018; 28(11): 755-764. doi: 10.1080/13543776.2018.1531848
6. Froogh G., Pinto J.T., Le Y., Kandhi S., Aleligne Y., Huang A., et al. Chymase-dependent production of angiotensin II: An old enzyme in old hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017; 312(2): H223-H231. doi: 10.1152/ajp-heart.00534.2016
7. Sun Y., Weber K.T. Angiotensin-converting enzyme and wound healing in diverse tissues of the rat. *J Lab Clin Med*. 1996; 127(1): 94-101. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90170-5
8. Martyniak A., Tomasik P.J. A new perspective on the renin-angiotensin system. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 13(1): 16. doi: 10.3390/diagnostics13010016
9. 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
10. Turner A.J., Nalivaeva N.N. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): Two decades of revelations and re-evaluation. *Peptides*. 2022; 151: 170766. doi: 10.1016/j.peptides.2022.170766
11. Hilgers K.F., Kuczera M., Wilhelm M.J., Wiecek A., Ritz E., Ganten D., Mann J.F. Angiotensin formation in the isolated rat hindlimb. *J Hypertens*. 1989; 7(10): 789-798. doi: 10.1097/00004872-198910000-00004
12. Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: Regulation, signalling and function. *Blood Press*. 2003; 12(2): 70-88. doi: 10.1080/08037050310001057
13. Hrenak J., Paulis L., Simko F. Angiotensin A/aldosterone/MrgD axis: Another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(7): 1098. doi: 10.3390/ijms17071098
14. van Thiel B.S., van der Pluijm I., te Riet L., Essers J., Danser A.H. 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
15. Le N.A. Lipoprotein-associated oxidative stress: A new twist to the postprandial hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2014; 16(1): 401-419. doi: 10.3390/ijms16010401
16. Romero J.C., Reckelhoff J.F. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 34(4): 943-949. doi: 10.1161/01.HYP.34.4.943
17. Fang C., Schmaier A.H. Novel anti-thrombotic mechanisms mediated by Mas receptor as result of balanced activities between the kallikrein/kinin and the renin-angiotensin systems. *Pharmacol Res*. 2020; 160: 105096. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105096
18. Flores-Monroy J., Lezama-Martínez D., Martínez-Aguilar L. Function of renin angiotensin system on heart failure. *J Integrat Cardiol*. 2016; 2(5): 380-386. doi: 10.15761/JIC.1000180
19. Zhong J., Basu R., Guo D., Chow F.L., Byrns S., Schuster M., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation*. 2010; 122(7): 717-728. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955369
20. Kibel A (ed.). *Renin-angiotensin system*. IntechOpen; 2020. URL: 10.5772/intechopen.77666
21. Cruz-López E.O., Ye D., Wu C., Lu H.S., Uijl E., Mirabito Colafella K.M., et al. Angiotensinogen suppression: A new tool to treat cardiovascular and renal disease. *Hypertension*. 2022; 79(10): 2115-2126. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18731
22. Pantzaris N.D., Karanikolas E., Tsiotsios K., Velissaris D. Renin inhibition with aliskiren: A decade of clinical experience. *J Clin Med*. 2017; 6(6): 61. doi: 10.3390/jcm6060061
23. Харкевич Д.А. *Фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Kharkevich D.A. *Pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)].

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.

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.

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. Красного 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. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0001-7504-4938

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, gutzol@list.ru

Получена 11.06.2024
Принята 26.06.2024
Опубликована 10.09.2024

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 11.06.2024
Accepted 26.06.2024
Published 10.09.2024