

## РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

*Медведев И.Н.\*, Кумова Т.А., Гамolina О.В.*

Курский институт социального образования – филиал Российского государственного социального университета

Установлено, что повышение активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в кровяном русле и тканях является важным фактором, способствующим развитию артериальной гипертонии (АГ). Высокая активность ренина в плазме крови, отражающая гиперактивность РАС, является прогностическим неблагоприятным показателем при АГ [9].

Известно о существовании циркулирующей и локальных (тканевых, действующих внутри определенных органов) РАС [8]. Эффекторы РАС, взаимодействуя с рецепторами различных типов, выполняют прессорную и депрессорную функции. Циркулирующая РАС представляет собой ферментно-гормональную систему, основными компонентами которой являются ренин, ангиотензиноген, ангиотензиновые пептиды, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и специфические рецепторы для ангиотензиновых пептидов. В кровяном русле главным эффекторным пептидом РАС является ангиотензин II, а в тканях эффекторные функции выполняют и другие пептиды – ангиотензин III, ангиотензин IV, ангиотензин 1-7 [7].

Ангиотензины (от *angio* – сосудистый и *tensio* – напряжение) – пептиды, образующиеся в организме из ангиотензиногена, представляющего собой гликопротеид (альфа-2-глобулин) плазмы крови, синтезирующийся в печени. Под воздействием ренина, синтезируемого в почках в юкстагломерулярном аппарате, а также в проксимальных почечных канальцах, полипептид ангиотензиноген, не обладающий прессорной активностью, гидролизуется, образуя ангиотензин I – биологически неактивный декапептид, легко подвергающийся дальнейшим преобразованиям. Под действием АПФ, представляющего собой цинкосохраняющую дипептидиловую карбоксипептидазу и образующегося в легких, ангиотензин I превращается в октапептид – ангиотензин II.

Многие физиологические (сердечно-сосудистые и нейроэндокринные) эффекты ангиотензина II опосредуются  $AT_1$ -рецепторами. Ангиотензин II быстро метаболизируется (период полураспада – 12 мин) при участии аминопептидазы А с образованием ангиотензина III и далее под влиянием аминопептидазы N – ангиотензина IV, также обладающих биологической активностью. Ангиотензин III стимулирует выработку альдостерона надпочечниками, обладает положительной инотропной активностью. Ангиотензин IV, предположительно, участвует в регуляции гемос-

таза [7]. Тканевая РАС, имеющаяся в различных органах и тканях (сердце, почках, мозге, кровеносных сосудах) обуславливает долговременные эффекты ангиотензина II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов, как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др. [12].

Помимо АПФ – зависимого пути преобразования ангиотензина I в ангиотензин II существуют и альтернативные пути с участием химаз, катепсина G, тонина и др. сериновых протеаз [11]. В сердце, сосудистой стенке и почках главное значение в превращении ангиотензина I в ангиотензин II имеет химаза. В головном мозге ангиотензин II образуется из ангиотензина I под действием ренина и АПФ и непосредственно из ангиотензиногена под действием катепсина G и тонина. В миокардиальном интерстиции, адвентиции и меди сосуды превалирует химазо-зависимое образование ангиотензина II [9]. Ряд авторов полагают, что именно активация альтернативных путей образования ангиотензина II играет большую роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования.

Эффекты ангиотензина II реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы. Существует несколько подтипов ангиотензиновых рецепторов:  $AT_1$ ,  $AT_2$ ,  $AT_3$  и  $AT_4$  и др. Наиболее изучены  $AT_1$  и  $AT_2$  [12].

$AT_1$ -рецепторы локализируются в различных органах и тканях (гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга) [3]. Через  $AT_1$ -рецепторы реализуются неблагоприятные эффекты ангиотензина II: вазоконстрикция, стимуляция синтеза и секреции альдостерона корой надпочечников, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, активация симпатико-адреналовой системы (центральная – на пресинаптическом уровне и периферическая – в надпочечниках), повышение чувствительности барорецепторов, стимуляция высвобождения вазопрессина, высвобождение ренина, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда (пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия и фиброз миокарда), вазоконстрикция приносящих и, в еще большей степени, выносящих артериол почечных клубочков,

сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока [1,2,6].

Вышеприведенные эффекты ангиотензина II вовлечены в регуляцию артериального давления в норме и в поддержании его на патологически высоком уровне у больных АГ.

Избирательная блокада  $AT_1$ -рецепторов позволяет устранить патологически выросший тонус сосудистой стенки при АГ и предупредить патологическое ремоделирование сосудистой стенки и миокарда и даже обеспечивает регрессию гипертрофии и улучшает диастолическую функцию сердца, устраняя ригидность стенки миокарда у больных АГ [3].

В большом количестве  $AT_2$ -рецепторы обнаружены в тканях плода, у взрослого человека их значительно меньше.  $AT_2$ -рецепторы найдены в сердце, сосудах, мозговом веществе надпочечников, почках, некоторых областях мозга, репродуктивных органах, в т.ч. в матке, атрезированных фолликулах яичников, а также в ранах кожи. Установлено увеличение  $AT_2$ -рецепторов при повреждении тканей, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности. Высказано предположение, что эти рецепторы могут быть вовлечены в процессы регенерации тканей и программированной гибели клеток (апоптоз) [1,2].

Кардиоваскулярные эффекты ангиотензина II, опосредованные  $AT_2$ -рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением  $AT_1$ -рецепторов, и являются относительно слабо выраженными. Стимуляция  $AT_2$ -рецепторов сопровождается вазодилатацией и подавлением клеточной пролиферации (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов и др.), торможением гипертрофии кардиомиоцитов [6].

Физиологические эффекты ангиотензина II, опосредуемые через рецепторы типа  $AT_2$ , выполняют балансирующую, ограничительную роль по отношению к эффектам доминирующих рецепторов —  $AT_1$ . При блокаде рецепторов  $AT_1$  действие ангиотензина II на рецепторы типа  $AT_2$  усиливается, так как его продукция при блокаде рецепторов  $AT_1$  возрастает компенсаторно. Это приводит к активации репаративных процессов в тканях и к угнетению ремоделирования с патологической пролиферацией соединительнотканых структур [5].

При стимуляции  $AT_2$ -рецепторов ангиотензин II частично ослабляет эффекты, связанные со стимуляцией  $AT_1$ -рецепторов.  $AT_1$ -рецепторы на мембранах гепатоцитов и клеток юкстагломерулярного аппарата почек опосредуют механизмы отрицательной обратной связи в РАС. Поэтому в условиях блокады  $AT_1$ -рецепторов в результате нарушений этих механизмов отрицательной обратной связи увеличивается синтез ангиотензиногена в печени и секреция ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Иными словами, при блокаде  $AT_1$ -рецепторов происходит

реактивная активация РАС, которая проявляется повышением уровня ангиотензиногена, ренина, а также ангиотензина I и ангиотензина II. Повышенное образование ангиотензина II в условиях блокады  $AT_1$ -рецепторов приводит к тому, что начинают преобладать эффекты ангиотензина II, опосредуемые  $AT_2$ -рецепторами. Следовательно, последствия блокады  $AT_1$ -рецепторов двойные. Прямые последствия связаны с ослаблением эффектов, опосредуемых  $AT_1$ -рецепторами, что приводит к уменьшению артериальной вазоконстрикции, снижению гидравлического давления в почечных клубочках, уменьшению секреции альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1, норадреналина, обладающих сосудосуживающим и антинатрий-уретическим действием. Косвенные последствия являются результатом стимуляции  $AT_2$ -рецепторов ангиотензином II, который в условиях блокады  $AT_1$ -рецепторов образуется в повышенном количестве [5].

Третий механизм антигипертензивного действия блокаторов  $AT_1$ -рецепторов объясняется повышенным образованием в условиях блокады  $AT_1$ -рецепторов другого эффекторного пептида РАС — ангиотензина I-7, обладающего сосудорасширяющим и антипролиферативным действием. Ангиотензин I-7 образуется из ангиотензина I под действием нейтральной эндопептидазы и из ангиотензина II под действием пролиловой эндопептидазы [4]. В условиях блокады  $AT_1$ -рецепторов повышенный уровень ангиотензина I и ангиотензина II в крови предрасполагает к усиленному превращению их в ангиотензин I-7 [5,7]. Ангиотензин I-7 обладает вазодилатирующим действием и натрий-уретическими свойствами, которые опосредуются простагландином  $I_2$ , кининами и оксидом азота. Эти эффекты ангиотензина I-7 обусловлены его действием на пока неидентифицированные  $AT$ -рецепторы —  $AT_x$ -рецепторы. Ангиотензин I-7, помимо гемодинамических эффектов, может тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [8,10].

Таким образом, антигипертензивное действие блокады  $AT_1$ -рецепторов реализуется через три механизма — один прямой и два косвенных. Прямой механизм связан с ослаблением эффектов ангиотензина II, которые опосредуются  $AT_1$ -рецепторами. Косвенные механизмы связаны с реактивной активацией РАС в условиях блокады  $AT_1$ -рецепторов, которая ведет к повышенному образованию как ангиотензина II, так и ангиотензина I-7. Ангиотензин II оказывает антигипертензивное действие, стимулируя незаблокированные  $AT_2$ -рецепторы, в то время как ангиотензин I-7 оказывает антигипертензивное действие, стимулируя  $AT_x$ -рецепторы, обеспечивая мощную органопroteкцию, способствуя повышению выживаемости больных изолированной АГ и в сочетании с метаболическим синдромом.

**Литература**

1. Кисляк О.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал.-2004.-Т.12.-№15.-С.935-939.
2. Маколкин В.И. Клинические аспекты применения блокаторов рецепторов ангиотензина II // Русский медицинский журнал.-2004.-Т.12.-№5.-С.347-349.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств – 3е изд. переработанное и дополненное / М.: Медиц. и информац. Агенство. 2005. 1528с.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Блокаторы АТ1- ангиотензивных рецепторов при лечении артериальной гипертонии // Consilium provisogum.-2002.-№6.-С.19-21.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.. Блокаторы АТ-ангиотензиновых рецепторов / М.: Информатик, 2001.-198с.
6. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология.-2006.-№12.-С.73-77.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Соколова Ю.В. и др. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы // Кардиология.- 1997.-№11.-С.91-95.
8. Чудновская Е.А., Струтынский А.В.. Применение блокаторов АТ1 – рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал.-2004.-Т.1.-№12.-С.727-731.
9. Alderman M.N., Ooi, S. Madhavan W.L. Plasma renin activity: A risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients // Amer J Hypertens.- 1997.-№10.-P.1-8.
10. Chappell M., Diz D., Yunis C. Differential actions of angiotensin – (1-7) in the kidney // Kidney Int.-1998.-№54.- Suppl.68.-S.3-6.
11. Dzau V. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis // Hypothesion.-2001.- Vol.37.- P.1047-1052.
12. Johnston C.I., Risvanis J. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists // Amer J Hypertens.-1997.-№10.-P.306-310.

Поступила 17/01-2009

© Коллектив авторов, 2009  
 305035, г. Курск, ул. Пирогова, дом 12б  
 [Медведев И.Н. (\*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой адаптивной физкультуры и спорта, Кумова Т.А – сотрудник кафедры, Гамолина О.В.- сотрудник кафедры].

**CARDIO.MEDI.RU – Интернет-сайт для врачей-кардиологов**

