

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА И СОСУДОВ

О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко

Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: ангиотензин, ангиотензинпревращающий фермент, химаза, матриксные металлопротеиназы, липиды, атеросклероз, генетические маркеры.

Под термином «ремоделирование» подразумевают весь комплекс макроскопических и биохимических изменений, которые сопровождают процессы гипертрофии левого желудочка и гипертрофии сосудистой стенки. В последнее время произошли существенные изменения в понимании механизмов и причин этих процессов. Развитие представлений о ремоделировании прошло несколько этапов. Первоначально основной и единственной причиной, вызывающей ремоделирование, считалось артериальное давление, которое приводило к адаптивному утолщению стенок левого желудочка и стенок сосудов, направленного на компенсацию нагрузки. Далее установлен ряд нейrogenных и гуморальных факторов, которые обладали свойством индуцировать гипертрофию или влиять на ее развитие. Среди этих факторов важнейшую роль отводили симпатической нервной системе и ренин-ангиотензиновой системе (РАС). Наконец, накопление данных по этиологии сердечно-сосудистого ремоделирования, развитие молекулярно-генетических методов в молекулярной кардиологии привели к формированию концепции о существенной роли генетических факторов в этом процессе [4].

Ангиотензин II — основной эффектор ренин-ангиотензиновой системы

Ангиотензин II (АТ-II) — биологический эффектор ренин-ангиотензиновой системы, участвующий в механизмах гомеостаза сердечно-сосудистой системы, действуя как гемодинамический регулятор и как ростовой фактор. Физиологические эффекты АТ-II заключаются в вазоконстрикции, обеспечении почечного водно-солевого баланса, высвобождении альдостерона. АТ-II также отвечает за клеточную пролиферацию, гипертрофию миокарда, гипертрофию меди сосудов, формирование неоинтимы при атеросклерозе и нефросклерозе. Помимо этих функций, АТ-II вовлечен в патогенез гипертензии и диабетической нефропатии. Действие ангиотензинов на сердце является комплексным, они усиливают сердечные сокраще-

ния в условиях гипоксии у экспериментальных животных и *in vitro* в миокарде человека. С другой стороны, периферическая вазоконстрикция и задержка натрия, стимулированная АТ-II, усугубляет повреждение сердца, что может привести к некрозу миокарда, фиброзу и гипертрофии [8, 42].

Основным местом синтеза АТ-II является печень (гепатоциты). Уровень плазменного ангиотензиногена, в основном, определяется уровнем его синтеза печенью. Помимо этого, достаточно интенсивный его синтез происходит в мозге (гипоталамус), жировой ткани, почках, надпочечниках, сосудах, сердце. Было продемонстрировано, что в сердце АТ-I и АТ-II продуцируются локально, а не поступают из циркулирующей крови. Захват циркулирующего АТ-II составляет лишь 20 % от тканевого. Уровень АТ-II в интерстициальной жидкости, полученной из сердца собаки, в 100 раз превосходил плазменный. Высокий уровень АТ-II был также в интерстициальной жидкости почек [42].

Основной фермент, участвующий в превращении АТ-I в АТ-II, — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Определенное количество АПФ находится в плазме, но значительная его часть связана с клеточной мембраной. Каталитические участки АПФ размещены на внешней поверхности клетки. АПФ относится к Zn^{2+} -зависимой металлопротеиназе с широкой субстратной специфичностью. Помимо ионов цинка, АПФ также активируется моновалентными анионами, в частности, хлоридами. Его активность в значительной степени зависит от субстрата. К предполагаемым субстратам АПФ также относят брадикинин, тахикинин, субстанцию P, нейрокинин A, бомбезин, нейротензин, холицистокенин-8, релизинг-фактор лютеинизирующего гормона, опиоиды: мет-энкефалин, леу-энкефалин, β -эндорфин [9].

Идентифицировано ряд других ферментов, участвующих в образовании АТ-II из его предшественника АТ-I. Основным из них является химаза-хемотрипсиноподобная сериновая протеиназа. Этот фермент резистентен к ингибиторам АПФ, является высокоспецифичным к АТ-I и не действует на

другие вазоконстрикторные пептиды. Химаза продуцируется преимущественно тучными клетками, а также содержится в сердце (миокарде желудочков, фибробластах), сосудах, легких, печени. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в сердце человека АПФ-независимый путь образования АТ-II с участием химазы и некоторых других ферментов (катепсина G, тонина) обеспечивает продукцию более 75 % этого гормона. Было установлено, что только 30—40 % превращения АТ-I в АТ-II зависит от АПФ, но большая часть исследований, доказывающая доминантность химазы в продуцировании АТ-II, проведена на гомогенизированных тканях. Значительная доля активности химазы приходилась на дегранулированные адипоциты, что не отражает ее физиологической активности *in vivo* [15, 16]. В то же время, вазоконстрикция, индуцированная АТ-II, на 70 % подавлялась ингибиторами АПФ, что подтверждало доминирующую роль АПФ в этом процессе. В эксперименте на сердце собаки показано, что ингибитор АПФ каптоприл ингибирует образование АТ-II только на 6 % в гомогенате сердца и на 60 % — в перфузированном неповрежденном сердце. В тучных клетках цитозольные гранулы, содержащие химазу, физиологически неактивны по отношению к АТ-I и поэтому в генерировании АТ-II *in situ* доминирующая роль отводится АПФ [15]. Идентификация других ферментов, опосредующих образование АТ-II из АТ-I и даже непосредственно из ангиотензиногена, послужила предпосылкой для разработки перспективных вазодилататоров — блокаторов рецепторов АТ-II первого типа [39, 43, 46].

Биологические эффекты АТ-II опосредуются двумя типами рецепторов — АТ_{1р} и АТ_{2р}. Установлено, что АТ-II вызывает вазорелаксацию через АТ_{2р} и вазоконстрикцию — через АТ_{1р}. Отмечены повышение вазоконстрикции у кроликов в ответ на инфузию АТ-II в условиях предварительного введения специфического антагониста АТ_{2р} и вазодилатация — в ответ на АТ-II у животных, которым предварительно был введен антагонист АТ_{1р} [20, 26].

АТ_{1р} под действием АТ-II генерируют многочисленные сигналы, включая непосредственное функционирование кальцийзависимых ответов, вторичную гипертрофию, провоспалительные и прокоагулятивные ответы [41]. Эти патологические эффекты приводят к генерированию НАДФН-оксидазой кислородных радикалов и активации ядерного фактора каппаВ [45].

Сигнальный путь АТ_{1р} достаточно хорошо изучен. Он включает классический G-белковый каскад, ведущий к стимуляции протеинкиназы С и обмену фосфоинозитола, повышению уровня внутриклеточного Ca²⁺. В дальнейшем были исследованы дополнительные сигнальные механизмы, включающие митогенактивирующие протеинкиназы (МАПК), JAK/STAT путь и Jan-киназную активацию. Большинство из этих сигнальных механизмов могут в итоге привести к активации таких факторов транскрипции, как c-Fos и c-Jun или KROX [44].

Гомология между двумя рецепторами составляет 33—34 %. Обсуждается вопрос о том, является ли АТ_{2р} реальным рецептором или только сайтом связывания. АТ_{1р} и АТ_{2р} отличаются по распределению в тканях. АТ_{1р} экспрессируется в органах, вовлеченных в кардиоваскулярный контроль, в то время как АТ_{2р} представлены скудно. Ранее предполагалось, что АТ_{2р} экспрессируются только в фетальных тканях, но в дальнейшем была установлена их экспрессия в тканях мозга, почках, сосудистой стенки, сердце. В постнатальный период соотношение АТ_{1р}/АТ_{2р} значительно увеличивается, но при ряде патологических состояний, таких как застойная сердечная и почечная недостаточность, инфаркт миокарда (ИМ), повреждение сосудов, ишемия мозга, повреждение тканей и др. иногда происходит значительное локальное повышение экспрессии гена АТ_{2р}. Преимущественная экспрессия АТ_{2р} в период зародышевого развития объясняется тем, что АТ-II может использовать эти рецепторы для процессов развития и дифференциации. Повышение экспрессии АТ_{2р} при определенных патологических состояниях связано с функцией АТ_{2р} в ответ на повреждение, а также адаптационными механизмами. Кроме того, стимулируют АТ_{2р} инсулин, фактор роста нервов, факторы, регулируемые интерфероном-1 и -2, инсулинподобный фактор роста и интерлейкин-1 бета, в то время как основной фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста бета-1 (ТФР-β1) ингибируют экспрессию АТ_{2р}. Стимуляция АТ_{2р} в почках и стенках сосудов вызывает освобождение брадикинина, NO, cGMP, и как следствие происходит вазорелаксация [11, 20].

Сигнальный механизм, опосредованный АТ_{2р}, исследован в меньшей степени по сравнению с АТ_{1р}-опосредованным. На линии мышей с блокированным АТ_{2р} геном показано, что экспрессия АТ_{2р} влияет на зародышевый рост посредством регулирования активности внеклеточной сигнал-регулируемой киназы, известной как ингибитор механизма, связанного с G-протеином. В культуре гладкомышечных клеток (ГМК) с трансфекцией АТ_{2р} показано снижение экспрессии c-Fos, вызванное сверхэкспрессией гена рецептора к АТ-II второго типа. В культуре клеток ВРС12W не было установлено ингибирующего эффекта активации АТ_{2р} на эпидермальный фактор роста, который активизируется при стимуляции c-Fos, и c-Jun генов [40]. Взаимодействие между двумя типами рецепторов основано на так называемом cross-talk (переговорном) механизме. На основании полученных в этих экспериментах данных установлено, что АТ_{2р} являются модуляторами комплекса биологических программ, которые включают дифференциацию, регенерацию тканей и апоптозпрограммированную гибель клеток [1, 11, 12].

В отличие от быстро меняющегося уровня ренина в плазме, изменение ангиотензиногена происходит медленно. Ангиотензиноген не сохраняется в секреторных гранулах и секретруется постоянно. На многих моделях *in vivo* и *in vitro* исследова-

тели неоднократно продемонстрировали, что применение глюкокортикоидов, эстрогенов, АТ-II и тиреоидных гормонов приводит к стимулированию синтеза и секреции ангиотензиногена. Снижение плазменного уровня ангиотензиногена при терапии ингибиторами АПФ является следствием повышения плазменного уровня ренина и снижения синтеза ангиотензиногена [19].

При гипертрофии миокарда активация АПФ ведет к изменению метаболизма не только АТ-II, но и брадикинина, предсердного натрийуретического пептида (ПНУП). ПНУП оказывает мощный прямой и опосредованный ингибированием синтеза альдостерона и вазопрессина, диуретический, натрийуретический и вазодилатирующий эффекты [28].

Повышенный уровень АТ-II активирует матриксные металлопротеиназы (ММП). Фиброз миокарда обнаруживают при гипертензии даже в случае отсутствия гипертрофии миокарда. ММП являются ключевыми ферментами деградации коллагена. Они могут играть роль в гипертрофии сердца при перегрузке давлением и при переходе к сердечной недостаточности (СН). Повышение активности ММП-2 и ММП-9 связывают с развитием гипертрофии левого желудочка, а повышение специфического тканевого ингибитора протеиназ выявлено только при СН. Таким образом, активность ММП повышена на стадии компенсаторной гипертрофии левого желудочка, тогда как повышение активности ингибиторов ММП характерно для периода декомпенсации [33, 40].

АТ-II может вызвать гипертрофию миокарда через стимуляцию высвобождения ростовых факторов из фибробластов. На культуре неонатальных кардиомиоцитов, экспрессирующих незначительное количество АТ_{1р}, исследовали стимулирующую роль АТ-II на гипертрофию кардиомиоцитов. Гипертрофические модификации в этом эксперименте были связаны с индукцией ранних генов *c-Fos*, *c-Jun* и экспрессией ПНУП. Процесс также сопровождался активацией МАПК [44]. Идентифицирован еще один посредник, продуцируемый фибробластами при стимуляции АТ-II, который влияет на фиброз миокарда — фактор роста соединительной ткани (ФРСТ). На культуре первичных миокардиальных фибробластов было показано, что АТ-II в концентрации 10^{-7} М индуцирует повышение мРНК гена ФРСТ. Действие АТ-II в этом случае опосредовано АТ_{1р} [25, 27].

При исследовании роли гуанилатциклазы-А (ГЦ-А) в процессах ремоделирования показано, что ГЦ-А ингибирует ремоделирование сердца. Эффект ГЦ-А опосредован АТ_{1(а)р} типом рецепторов. Ингибирование ГЦ-А индуцировало гипертрофию и фиброз. Стимуляция АТ_{1р} экзогенным АТ-II значительно усиливала гипертрофию миокарда и фиброз у трансгенных мышей с заблокированным геном ГЦ-А по сравнению с контролем. Брадикинин блокирует острый гипертрофический ответ кардиомиоцитов в изолированном перфузированном сердце крысы на АТ-II, выход NO из эндотелиальных клеток, повышая сGMP в кардиомиоци-

тах. Повышение внутриклеточного сGMP можно использовать в качестве мишени для предупреждения гипертрофии миокарда [24].

Стимуляция кардиомиоцитов АТ-II приводила к двух-троекратному повышению промоторной активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Ингибирование АТ_{1р} не оказывало эффекта на экспрессию NOS, в то время как ингибирование АТ_{2р} снижало экспрессию eNOS. Таким образом, гипертрофия миокарда, стимулируемая АТ-II, сопровождается повышением экспрессии eNOS. Этот процесс регулируется АТ_{2р}. АТ-II выступает как в роли триггера процесса гипертрофии, так и экспрессии eNOS в миокарде. Генерирование NO в этом случае может быть как следствием гипертрофии, так и механизмом адаптации к гипертрофии [11, 22].

На различных типах клеточных культур было показано, что АТ-II индуцирует провоспалительные медиаторы, включая хемокины и цитокины. Этот процесс сопровождается также активацией ядерного фактора каппаВ. У пациентов с конечной стадией застойной СН активация ядерного фактора каппаВ может отвечать за локальные воспалительные процессы, такие же как при сверхэкспрессии индуцибельной NOS в скелетных мышцах. Патомеханизмы, индуцирующие локальный воспалительный процесс, приводят к снижению мышечной массы при прогрессирующей СН. АТ-II активирует ядерный фактор каппаВ через АТ_{2р}. Эти данные могут иметь важное терапевтическое значение, заключающееся в том, что провоспалительный эффект, опосредованный АТ_{2р}, не всегда можно полностью устранить применением антагонистов АТ_{1р} [45].

Роль PAC в ремоделировании сердца после ИМ подтверждается тем, что в период острого ИМ отмечено значительное повышение АТ_{1р} и АТ_{2р} в миокарде. Уровень мРНК двух типов рецепторов повышается через 30 мин и достигает пика после 24 ч. Временизависимое повышение мРНК было связано с ранним ремоделированием в постинфарктный период. Повышение АТ_{2р}, как известно, связано с апоптозом. Установлена увеличенная экспрессия гена *Bax* через 12 ч после ИМ. Она достигала своего максимума через сутки, и ее уровень превышал исходный в 4,3 раза. Снижение экспрессии этого гена отмечено через 72 ч. Повышение экспрессии *Fas* гена наблюдалось через 12 ч после ИМ. Максимальное повышение отмечено через 72 ч. Апоптоз, опосредованный АТ_{2р}, сопровождается активацией МАПК-фосфатазы-1 с последующим дефосфорилированием фактора апоптоза Bcl-2 или активацией серин/треонин фосфатазы [21].

Роль ангиотензина II в ремоделировании сосудов и атерогенезе

Еще в 1982 году впервые была показана роль структурных изменений сосудистой стенки в повышении периферического сопротивления при артериальной гипертензии. Под ремоделированием сосудов подразумевают адаптивную модифика-

цию функции и морфологии сосудов. Процесс включает две стадии: стадию функциональных изменений сосудов, связанную с вазоконстрикцией в ответ на трансмуральное давление — нейрогуморальная стимуляция, и морфологическую стадию, которая характеризуется структурным уменьшением просвета сосудов в результате утолщения медиального слоя. В основе увеличения медиального слоя как резистивных, так и крупных артерий, лежит процесс увеличения количества гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов [1, 4].

Способность АТ-II стимулировать гипертрофию и гиперплазию ГМК сосудов продемонстрирована на культуре клеток и на экспериментальных животных. Помимо этого, АТ-II может выступать в роли паракринного регулятора продукции некоторых факторов роста клетками сосудистой стенки и клетками крови. К факторам, уровень которых повышается под действием АТ-II, относится ТФР- β 1 [1, 27]. Этот фактор влияет на модификацию гипертрофического эффекта АТ-II на ГМК сосудов. Также фактор оказывает действие на пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Процесс ремоделирования сосудов происходит не только за счет увеличения количества клеток или массы медиального слоя, но и при изменении соотношения скорости клеточной пролиферации и апоптоза, скорости синтеза компонентов соединительной ткани и скорости ее деградации. Проблемы апоптоза ГМК тесно связаны с межклеточным фиброзом, повышением жесткости сосудистой стенки. В ряде работ установлено усиление экспрессии генов коллагена I, III, IV типов в аорте, артериях у спонтанно-гипертензивных крыс [36]. Кардиоваскулярный фиброз является преимущественно гуморальнозависимым событием, центральную роль в котором играет АТ-II, наряду с эндотелином I и минералокортикоидами. Подтверждением роли РАС в этом процессе служит тот факт, что под влиянием ингибиторов АПФ, антагонистов альдостерона снижается уровень коллагена. Стимуляция АТ-II синтеза коллагена ГМК опосредована МАПК-сигнальным механизмом. Этот процесс вызывает пассивное вовлечение ростовых факторов (основной из них — ТФР- β 1), модифицирующих действие АТ-II. Доказана связь между экспрессией АТ-II, ТФР- β 1 и синтезом коллагена ГМК сосудов в условиях растяжения. ГМК сосудов обычно экспрессируют один тип рецепторов АТ-II — АТ_{1r}. При трансекции гена рецептора второго типа и сверхэкспрессии мРНК этого гена установлено сопряженное повышение экспрессии брадикинина и iNO при наличии и в отсутствие АТ-II. Сверхэкспрессия АТ_{2r} в культуре ГМК приводит к угнетению экспрессии АТ_{1r}(a) и этот процесс опосредуется системой брадикинин/NO, что может служить еще одним механизмом, посредством которого АТ_{2r} регулируют рост и метаболизм ГМК сосудов.

АТ-II отвечает за многие эффекты, способные вызывать атеросклероз. Эти эффекты, главным образом, опосредованы АТ_{1r}. При атеросклерозе отмечено повышение уровня АТ-II. Механизмы,

повреждающие сосуды при участии АТ-II, включают потенцирование известных факторов риска, таких как гипертензия, гиперлипидемия, диабет, инсулинорезистентность, воспаление. АТ-II оказывает основной эффект на клеточную пролиферацию, гипертрофию, апоптоз, синтез/деградацию ММП и коллагена, что приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза и оказывает влияние на стабильность атеросклеротической бляшки. Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса зависит от деградации фибриллярного коллагена ММП и активности их тканевых ингибиторов-ТИМП. Повышенный уровень АТ-II может вызывать дестабилизацию атеросклеротической бляшки путем активации ММП, что в итоге может привести к развитию острого коронарного синдрома. Антагонисты АТ-II не только снижают прогрессирование атеросклероза, но и стабилизируют бляшки, вызывают регрессию заболевания [13]. Эффект применения антагонистов рецепторов первого типа заключался в стабилизации атеросклеротической бляшки, предотвращении ИМ и инсульта.

Гиперхолестеринемия и диабет существенно повышают риск микро- и макроваскулярных осложнений. Установлено, что взаимодействие между холестерином липопротеидов низкой плотности и АТ-II потенциально важно в развитии сердечно-сосудистой патологии. Более того, есть данные о повышении экспрессии гена рецептора АТ-II холестерином липопротеидов низкой плотности. В случае гиперхолестеринемии отмечается повышенная чувствительность сосудов к АТ-II. Холестерин липопротеидов низкой плотности охарактеризован как строгий предиктор чувствительности сосудов к АТ-II: гиперхолестеринемия усиливает вазоконстрикцию, стимулированную АТ-II. Атерогенность АТ-II также заключается в способности ингибировать выход холестерина из клеток, в частности моноцитов, что ведет к его аккумуляции [13]. АТ-II повышал уровень неэстерифицированного холестерина в плазменной мембране моноцитов. Процесс был опосредован АТ_{1r}. Лозартан блокировал эффект АТ-II. Установлена значимая роль АТ-II в окислительном стрессе при гипергликемия- и гиперхолестеринемияссоциированной эндотелиальной дисфункции. Проатеросклеротический окислительный стресс, вызванный образованием супероксиданионов, в эндотелиальных клетках может индуцироваться путем активации НАДФН-оксидазы, стимулированной АТ-II. Фермент НАДФН-оксидаза признан основным источником супероксид-анионов в эндотелиальных клетках. Молекулярные механизмы стимуляции этого фермента АТ-II неизвестны. Установлено только, что экспрессия мРНК НАДФН-оксидазы под действием АТ-II в концентрации 100 нмоль/л увеличивается в 2—6 раз. Эффект был опосредован рецепторами первого типа. В то же время высокие дозы АТ-II значительно снижают экспрессию оксидазы. Этот эффект АТ-II отменялся применением антагонистов рецепторов второго типа.

Таким образом, была отмечена дозозависимая регуляция АТ-II экспрессии НАДФН-оксидазы. Модулирующий эффект АТ-II, вероятно, связан с известным cross-talk (переговорным) механизмом взаимной регуляции активности рецепторов [39].

Механизм, увеличивающий продукцию реактивного кислорода, опосредованный АТ-II, может служить связующим звеном между гипергликемией и гиперхолестеринемией, а также являться основным механизмом, отвечающим за атерогенные и диабетические нарушения. Помимо связи с гиперлипидемией, окислительным стрессом, АТ-II вовлечен в атерогенез посредством стимуляции процессов транскрипции и трансляции мРНК факторов адгезии.

АТ-II известен как ингибитор сигнального пути инсулина. С другой стороны, инсулин активирует РАС в миоцитах, ГМК и эндотелиальных клетках сосудов. На культуре клеток было продемонстрировано, что АТ-II и гипергликемия стимулируют ядерный фактор каппаВ. Последующая инкубация таких клеток с инсулином удваивала этот эффект. Эти данные указывают на существование потенциального cross-talk механизма между РАС и гипергликемией. Активация ядерного фактора каппаВ, в свою очередь, вызывает активацию процессов, опосредованных АТ_{1р}. Этот же тип рецепторов связан и с другими эффектами АТ-II при атеросклерозе [23].

Ингибирование РАС ингибиторами АПФ или блокаторами АТ_{1р} значительно снижает случаи сахарного диабета 2 типа у пациентов с гипертензией и застойной СН [23, 30, 31, 37, 38]. Механизм такого действия комплексный и заключается в повышении чувствительности к инсулину и модуляции его секреции. Вазодилатация, вызванная ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов, улучшает циркуляцию крови в скелетных мышцах, тем самым улучшая действие инсулина не только на периферии, но и в поджелудочной железе, что приводит к повышению секреции инсулина. Сохранение внутриклеточного пула Mg и P блокированием альдостерона также улучшает действие инсулина и его секрецию. Основываясь на этих классических эффектах, были исследованы новые механизмы влияния РАС на такие процессы. Главные эффекты ингибирования АТ-II или повышение брадикинина влияют на сигнальный каскад инсулина и вызывают повышение транспорта глюкозы — GLUT-4.

Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в процессах ремоделирования сердца и сосудов

Предпосылками к поиску генетических маркеров гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ремоделирования сосудов послужили данные клинических и экспериментальных исследований. Было установлено, что ГЛЖ распространена среди лиц, у которых нет гемодинамических причин к ее развитию, а в линиях экспериментальных животных с генетической предрасположенностью к артери-

альной гипертензии (АГ) ремоделирование сердца и сосудов опережает развитие АГ. Данные, полученные при исследовании близнецов показали, что масса сердца более чем на 60 % генетически детерминирована [4]. Кроме того, сделано заключение, что характер ремоделирования миокарда в определенной степени обусловлен наследственными факторами. Одним из наследуемых типов гипертрофий является семейная гипертрофическая кардиомиопатия, но при целом ряде других патологий, таких как атаксия Фридрейха, синдром Фарби, синдром Ульрих—Нунан также возможна гипертрофия миокарда. Помимо этого, часто бывает сложно провести грань между гипертрофической кардиомиопатией и неадекватной гипертрофией миокарда, нередко наблюдаемой при гипертонической болезни. Внимание исследователей к генетическим маркерам ремоделирования сердечно-сосудистой системы обусловлено также тем, что степень выраженности структурных изменений лишь частично можно объяснить с позиции повышения гемодинамической нагрузки. Было признано, что наследование ГЛЖ носит полигенный характер. Формирование патологии сопровождается изменением экспрессии нескольких групп генов. Для некоторых популяций определена ассоциация отдельных типов полиморфизма генов ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) с ГЛЖ (таблица).

Роль РААС в процессах ремоделирования с позиции молекулярной генетики может определяться уровнем продукции АТ-II, который потенциально зависит от функционирования генов ренина, АПФ, а также плотностью и афинностью рецепторов к АТ-II [18, 34].

В 1992 году установлена связь M235T полиморфизма ангиотензиногена с гипертонической болезнью [32]. Этот эффект обеспечивался тем, что при ТТ генотипе концентрация ангиотензиногена в плазме крови была выше по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами ММ [7]. В настоящее время описано несколько полиморфных локусов этого гена [9]. Мутацию T174M связывают с повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме. Выявлен полиморфизм в промоторной области гена ангиотензиногена, влияющий на уровень его экспрессии. Установлено сцепление этой мутации, которая заключается в замене гуанина на аденин в позиции -6. В ряде исследований предприняты попытки установить связь полиморфизма ангиотензиногена с ГЛЖ и поражением артерий. Результаты оказались весьма противоречивыми. Некоторые авторы установили связь между ТТ генотипом у гипертоников и большим индексом массы левого желудочка. По данным других исследователей, этот тип полиморфизма существенно не влиял на выраженность ГЛЖ при гипертрофической кардиомиопатии. В целом, сегодня нет однозначного ответа на причастность этого типа полиморфизма ангиотензиногена к процессам ремоделирования, но его роль не исключается и представляет особый интерес в плане исследования ген-генных взаимодействий.

Таблица. Полиморфизм генов РААС, участвующих в процессах ремоделирования сердца и сосудов

| Ген | Тип полиморфизма | Функции и роль в развитии моделирования сердца и сосудов |
|---|-------------------------------------|---|
| Ангиотензиногена | M235T T174M | Увеличение продукции ангиотензиногена. Т-аллель ассоциирован с ГЛЖ и поражением сосудов Увеличение продукции ангиотензиногена. М-аллель ассоциирован с ГЛЖ и поражением сосудов в случае сочетания с полиморфизмом в промоторной области гена (-6) |
| Ангиотензинпревращающего фермента | I/D (интрон16) A2350G (экзон 17) | Повышение активности АПФ. DD генотип ассоциирован с ГЛЖ, поражением сонных артерий, микроальбуминурией. Повышение активности АПФ. GG генотип связывают с ГЛЖ |
| Рецептора к ангиотензину II первого типа AT _{1p} | A1166 C | Увеличение активности рецептора. С-аллель связывают с ГЛЖ |
| Рецептора к ангиотензину II второго типа AT _{2p} | G1675A G(-1332)A | Снижение активности рецептора. А-аллель ассоциирует с увеличением левого желудочка у мужчин. Снижение активности рецептора. А-аллель связан с ИБС у мужчин |
| Альдостеронсинтазы | T(-344)C | Нарушение связывания фактора транскрипции, возможно изменяется уровень экспрессии гена. Данных о связи с уровнем альдостерона нет. Связан с увеличением размеров левого желудочка |

Уровень АТ-II в плазме в значительной степени зависит от полиморфизма инсерция/делеция (I/D) в 16 интроне гена АПФ. Предполагают, что I/D полиморфизм гена АПФ также вовлечен в процесс гипертрофии миокарда [2, 3]. Отмечена связь этого типа полиморфизма с уровнем АПФ как в плазме, так и в миокарде. Повышенный уровень АПФ, обнаруженный при DD генотипе, ведет к хроническому повышению циркулирующего и тканевого АТ-II. Полиморфизм гена АПФ наиболее изучаем при гипертрофии миокарда. Результаты исследований противоречивы. Некоторые исследователи отмечали связь между полиморфизмом I/D гена АПФ с ГЛЖ, в то время как другие такой взаимосвязи не выявляли. Была подтверждена роль I/D полиморфизма в физической выносливости. Высказано предположение о том, что влияние этого типа полиморфизма на развитие патологии более выражено при стрессорных факторах, а также при активации ренин-ангиотензивной системы, вызванной другими причинами [6, 14, 29, 47]. Таким образом, влияние I/D полиморфизма гена АПФ на развитие патологического состояния может проявляться только при особых условиях, которые предполагают взаимодействие генотипа с физическими и гемодинамическими перегрузками или другими факторами.

Исследованиями ЕСТИМ установлена связь между полиморфизмом A1166C гена рецептора АТ-II первого типа — АТ_{1p} и артериальным давлением. Аллель С ассоциировал с повышением риска раз-

вития ИМ в случае сочетания с DD генотипом гена АПФ. Японские исследователи не обнаружили корреляции между аллелями полиморфного гена рецептора к АТ-II первого типа и гипертонической болезнью, но выявлена взаимосвязь С-аллеля с индексом массы миокарда у нормотензивных лиц. Другими исследованиями была установлена достоверная корреляция С-аллеля гена рецептора с индексом массы миокарда и толщиной межжелудочковой перегородки при гипертрофической кардиомиопатии. Сочетание полиморфизма гена АПФ в экзоне 17, вызванного заменой аденина на гуанин в позиции 235 с полиморфизмом A1166C, который влияет на активность рецептора, признано предиктором ГЛЖ у гипертензивных пациентов [17]. В отношении полиморфизма гена рецептора A1166C получены интересные данные относительно ген-генных взаимодействий. При гипертрофической кардиомиопатии присутствие только этого типа полиморфизма не сказывалось на параметрах сердца, в то время как сочетание С-аллеля этого гена и Т-аллеля гена ангиотензиногена в 4 раза увеличивало риск ГЛЖ [9]. Но эти данные являются результатом единичных исследований. Роль СС генотипа при A1166C полиморфизме гена рецептора первого типа заключается в усилении вазоконстрикции, что, вероятно, связано с повышенной чувствительностью сосудов к АТ-II [19].

Полиморфизм гена рецептора второго типа, расположенного в X хромосоме, АТ-II -1332Г/А и

Г1675А связывают с ишемической болезнью сердца у мужчин [5].

Физиологическая роль альдостерона в регуляции артериального давления достаточно хорошо изучена. Прежде всего, она заключается в контроле баланса натрия в организме и объема циркулирующей крови. Выявлена корреляция между уровнем альдостерона и толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. У пациентов с альдостеронсинтезирующими аденомами отмечено ГЛЖ, которая исчезала после резекции опухоли. Альдостерон образуется из дезоксикортикостерона при участии фермента альдостеронсинтазы (CYP11B2). Этот ген картирован в хромосоме 8q22. Идентифицировано несколько мутаций гена. Наиболее исследован полиморфизм 5' участка гена, который заключается в замене цитозина на тимин в позиции -334, отвечающий за связывание с SF-1 фактором транскрипции [35]. У молодых здоровых лиц гомо-

зиготы по С-аллелю имели достоверно большую массу миокарда, конечный систолический и диастолический размер по сравнению с гомозиготами по Т-аллелю. Однако у большего количества пациентов с АГ такой взаимосвязи не установлено [10].

Часто при исследуемых патологиях отмечается патологический эффект при сочетанном влиянии двух и более мутаций, то есть патология носит полигенный характер или проявляется при сочетанных генетических и средовых факторов. Например, отмечен усиливающий эффект DD генотипа гена АПФ на ГЛЖ у тяжелоатлетов и при курении.

Таким образом, роль основного эффектора РААС заключается в процессах ремоделирования, вызванных стимуляцией ростовых факторов, в том числе ТФР-β1, и ММП. Несмотря на то что роль генетических факторов РААС в процессе ремоделирования несомненна, имеющиеся данные о связи генетических факторов с клиническими фенотипами носят противоречивый характер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я., Немцова В.Д., Шапошникова Ю.Н. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, современное состояние вопроса // Укр. тер. журн.— 2004.— № 2.— С. 4—11.
2. Кремень Л.Н., Кравченко Н.А. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с застойной сердечной недостаточностью // Проблемы медицинской науки і освіти.— 2003.— № 3.— С. 41—42.
3. Целуйко В.И., Кравченко Н.А., Ляшенко А.М., Львова А.М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика.— 2002.— Т. 36, № 5.— С. 30—33.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия.— Т. 4, № 3.— 2002.— С. 22—29.
5. Alfakih K., Lawrance R.A., Maqbool A. et al. The clinical significance of a common, functional, X-linked angiotensin II type 2-receptor gene polymorphism (-1332G/A) in a cohort of 509 families with premature coronary artery disease // Eur. Heart J.— 2004.— N 1.— P. 1234—1245.
6. Andrikopoulos GK, Richter D.J, Needham E.W. et al. The paradoxical association of common polymorphisms of the renin-angiotensin system genes with risk of myocardial infarction // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.— 2004.— Vol. 6.— P. 477—483.
7. Bettinaglio P., Galbusera A., Caprioli J. et al. Single strand conformation polymorphism (SSCP) as a quick and reliable method to genotype M235T polymorphism of angiotensinogen gene // Clin. Biochem.— 2002.— Vol. 5, N 35.— P. 363—370.
8. Botterton J.I.S., Nicholis M.G. The renin angiotensin system, biochemistry-physiology // Gower Medical Publishing.— 1993.— P. 14.1—14.8.
9. Cambiev F., Soubrier F. The angiotensin-converting enzyme: molecular biology and implication of the gene polymorphism in cardiovascular diseases // Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and management, edited by J.H. Laragh J.H., Brenner B.M.— New-York, 1995.— P. 1667—1681.
10. Chen A., Zhang W., Tang X., Li Z., Lu Q. Qian. The relationship of aldosterone synthase gene polymorphism with

hypertension and left ventricular hypertrophy // X Zhonghua Nei Ke Za Zhi.— 2002.— Vol. 5, N 41.— P. 298—301.

11. Godoy M.A., de Olivera A.M. Cross-talk between AT(1) and AT(2) angiotensin receptors in rat aortic smooth muscle // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2002.— Vol. 303, N 1.— P. 333—339.

12. Gonzalez A., Lopez B., Ravassa S. et al. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II // Hypertension.— 2002.— Vol. 2, N 39.— P. 75—80.

13. Ferrario C.M., Smith R., Levy P., Strawn W. The hypertension-lipid connection: insights into the relation between angiotensin II and cholesterol in atherogenesis // Am. J. Med. Sci.— 2002.— Vol. 1, N 323.— P. 17—24.

14. Fernandez-Sola J., Nicolas J.M., Oriola J. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy // Ann. Intern. Med.— 2002.— Vol. 3, N 137 (5 Part 1).— P. 321—326.

15. Ferrario C.M., Chappell M.C. A new myocardial conversion of angiotensin I // Curr. Opin. Cardiol.— 1994.— Vol. 9, N 5.— P. 520—526.

16. Fielitz J., Dendorfer A., Pregla R., Hien S. et al. Elevated NEP and ACE activity and enhanced ACE and NEP mRNA in patients with aortic stenosis // Eur. Heart J.— 2001 — XXIII Congress of the European Society of Cardiology, P. 38.

17. Fradin S., Goulet-Salmon B., Charntelie M. et al. Relationship between polymorphisms in the renin-Angiotensin system and nephropathy in type 2 diabetic patients // Diabetes Metab.— 2002.— Vol. 28.— N 1.— P. 27—32.

18. Hernandez Ortega E., Medina Fernandez-Aceituno A., Rodriguez Esparragon F.J. et al. The involvement of the Renin-Angiotensin system gene polymorphisms in coronary heart disease // Rev. Esp. Cardiol.— 2002.— Vol. 2, N 5.— P. 592—929.

19. Ishanov S.C., Okamoto H., Watanabe M. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in patients with cardiac hypertrophy // Jpn Heart. J.— 1998.— Vol. 39.— N1.— P. 87—96.

20. Jin X.Q., Fukuda N., Su J.Z. et al. Angiotensin II type 2 receptor gene transfer downregulates angiotensin II type 1a receptor in vascular smooth muscle cells // Hypertension.— 2002.— Vol. 39, N 5.— P. 27—28.

21. John Sutton M, Ferrari V.A. Prevention of Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction // MMW Fortschr Med.— 2002.— Vol. 144, N 3—4.— P. 62.

22. Kalinowski L., Matys T., Chabielska E. et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release // *Hypertension*.— 2002.— Vol. 40, N 4.— P. 521—527.
23. Kurtz T.W. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system // *Hypertension*.— 2004.— Vol. 12, N 22.— P. 2253—2261.
24. Li Y., Kishimoto I., Saito Y., Harada M. et al. Guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type 1A receptor-mediated cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart // *Circulation*.— 2002.— Vol. 106, N 13.— P. 1722—1728.
25. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H. Angiotensin II-induced stimulation of collagen secretion and production in cardiac fibroblasts is mediated via angiotensin II subtype 1 receptors // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 200.— Vol. 2, N 2.— P. 117—122.
26. Moudgil R., Musat-Marcu S., Xu Y. et al. Increased AT2R protein expression but not increased apoptosis during cardioprotection induced by AT1R blockade // *Can. J. Cardiol.*— 2002.— Vol. 18, N 8.— P. 873—883.
27. Nadal J.A., Scicli G.M., Carbini L.A., Scicli A.G. Angiotensin II stimulates migration of retinal microvascular pericytes: involvement of TGF-beta and PDGF-BB // *Am. J. Physiol.— Heart Circ. Physiol.*— 2002.— Vol. 282, N2.— P. H739—48.
28. Nakamura T., Sakamoto K., Yamano T. et al. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 15, N 39 (10).— P. 1657—1663.
29. Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E. et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes // *Eur. J. Hum. Genet.*— 2001.— Vol. 9, N 10.— P. 797—801.
30. Ortlepp J.R., Breuer J., Eitner F. et al. Inhibition of the renin-angiotensin system ameliorates genetically determined hyperinsulinemia // *Eur. J. Pharmacol.*— 2002.— Vol. 436, N 1—2.— P. 145—150.
31. Park S.H., Han H.J. The mechanism of angiotensin II binding downregulation by high glucose in primary renal proximal tubule cells // *Am. J. Physiol.— Renal. Physiol.*— 2002.— Vol. 282, N 2.— P. F228—237.
32. Procopciuc L., Popescu T., Jebeleanu G. et al. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene // *J. Cell. Mol. Med.*— 2002.— Vol. 6, N 2.— P. 245—250.
33. Reinhardt D., Sigusch H.H., Hensse J. et al. Cardiac remodeling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP // *Heart*.— 2002.— Vol. 88, N 5.— P. 525—530.
34. Ryu S.K., Cho E.Y., Park H.Y. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphism as a risk factor of coronary intimal restenosis // *Yonsei Med. J.*— 2002.— Vol. 43, N 4.— P. 461—472.
35. Sareli P., Norton G.R. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy // *Cardiovasc. Res.*— 2002.— Vol. 54, N 3.— P. 584—589.
36. Sartore S. Aortic smooth muscle cell phenotypic modulation and fibrillar collagen deposition in angiotensin II-dependent hypertension // *Cardiovasc. Res.*— 2002.— Vol. 55, N 1.— P. 178—189.
37. Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms // *Diabetes Metab.*— 2004.— Vol. 30, N 6.— P. 498—505.
38. Scheen A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system // *Drugs*.— 2004.— Vol. 64, N 22.— P. 253725—65.
39. Spieker L.E., Luscher T.F., Noll G. Current strategies and perspectives for correcting endothelial dysfunction in atherosclerosis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2001.— Vol. 38 (Suppl.).— P. S35-41.
40. Tamarat R., Silvestre J.S., Durie M., Levy B.I. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways // *Lab. Invest.*— 2002.— Vol. 82, N 6.— P. 747—562.
41. Thomas W.G., Brandenburger Y., Autelitano D.J. et al. Adenoviral-directed expression of the type 1A angiotensin receptor promotes cardiomyocyte hypertrophy via transactivation of the epidermal growth factor receptor // *Publication Circ Res.*— 2002.— Vol. 8, N 2.— P. 135—421.
42. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— Vol. 24, N 89 (2A).— P. 3A—9A.
43. Wassmann S., Hilgers S., Laufs U. et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction // *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.*— 2002.— Vol. 1, N 22 (7).— P. 1208—1212.
44. Wei C., Cardarelli M.G., Downing S.W., McLaughlin J.S. The effect of angiotensin II on mitogen-activated protein kinase in human cardiomyocytes // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2000.— Vol. 1, N 4.— P. 379—384.
45. Wolf G., Wenzel U., Burns K.D. et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kappaB through AT1 and AT2 receptors // *Kidney Int.*— 2002.— Vol. 61, N 6.— P. 1986—1995.
46. Wu L., Iwai M., Nakagami H. et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*— 2002.— Vol. 22, N 1.— P. 49—54.
47. Zee R.Y., Solomon S.D., Ajani U.A. et al. Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme D/I polymorphism and left ventricular remodeling in the 'Healing and Early Afterload Reducing Therapy' study // *Clin. Genet.*— 2002.— Vol. 61, N1.— P. 21—25.

РОЛЬ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ В РЕМОДЕЛЮВАННІ СЕРЦЯ ТА СУДИН

О.Я. Бабак, Н.О.Кравченко

Ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє центральну роль у розвитку серцево-судинних захворювань. В клітинах-мішенях взаємодія ангіотензину II/AT₁_R викликає різноманітні сигнали, які включають кальційзалежну відповідь, вторинну гіпертрофію, а пізніше — прозапальну та прокоагулятивну відповідь. Ці наступні патологічні ефекти здійснюються за допомогою генерації НАДФН, вільних радикалів кисню та шляхом активації ядерного фактора каппаВ. Основними клітинами-мішенями ангіотензину II є гладеньком'язові клітини судин та фібробласти. При діабеті, як і при інших фібротичних кардіоваскулярних патологіях, тканинний ефект ангіотензину II ґрунтується на властивості викликати експресію трансформуючого фактора росту бета-1. Механізм пошкоджуючої дії ангіотензину II полягає у потенціюванні таких факторів ризику як гіпертензія, гіперліпідемія, інсулінорезистентність і запалення. До того ж, ангіотензин II бере участь у проліферації клітин, гіпертрофії, апоптозі та синтезі/деградації білків матриксу та колагену, що впливає, як на розвиток і прогресування атеросклерозу, так і на стабільність атеросклеротичної бляшки.

THE ROLE OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN HEART AND VASCULAR REMODELING

O.Ya. Babak, N.A. Kravchenko

The renin-angiotensin system (RAS) plays central role in cardiovascular disease. In the target cells, angiotensin II/AT₁_R receptor interaction generates different signals including an immediate functional calcium-dependent response, secondary hypertrophy and a late proinflammatory and procoagulant response. These late pathological effects are mediated by NADPH oxidase-generated free oxygen radicals and NFκB activation. The target cells of angiotensin II are mainly the vascular smooth muscle cells and fibroblasts. In diabetes, as in other localized fibrotic cardiovascular diseases, the tissue effects of angiotensin II are mainly dependent on its ability to induce TGF-β expression. The mechanism for angiotensin II injury includes potentiation of damage by known risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes and insulin resistance and inflammation. In addition, angiotensin II has direct effects on cellular proliferation, hypertrophy, apoptosis, and synthesis/degradation of matrix proteins and collagen that underlie development and progression of atherosclerosis as well as stability of the plaque.