

УДК 616.12-005.4-092:577.1

**М.І. Демешко**  
**С.В. Білецький**

Буковинська державна медична академія  
м. Чернівці

## РОЛЬ РЕНІН–АНГІОТЕНЗИННОЇ СИСТЕМИ В ПАТОГЕНЕЗІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

**Ключові слова:** ангіотензин-перетворювальний фермент, ангіотензин II, атеросклероз, ремоделювання міокарда.

**Резюме.** Огляд літератури. Аналізується роль ренін-ангіотензинної системи в регуляції змін циркуляторного гомеостазу в патогенезі ішемічної хвороби серця.

Одне з ключових місць у гуморальній біохімічній регуляції тонуусу судин і артеріального тиску, об'єму циркулюючої крові займає ренін – ангіотензинна система (РАС). Регуляція всієї РАС виконується реніном – ферментом, котрий виробляється юксталомерулярними клітинами нирок. Ренін розщеплює ангіотензиноген, який синтезується печінкою з утворенням малоактивного декапептиду ангіотензину I, що не володіє вазопресорною активністю. Останній під впливом ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), або кінінази II, перетворюються в ангіотензин II (АТII) [9, 10]. АТ II – активний вазоконстриктор [21]. Його вазоконстрикторна активність у 40 раз перевищує активність порадреналіну (НА) [3].

АПФ знаходиться, в основному, на мембранах ендотеліальних клітин. Виконуючи функції кінінази II, АПФ призводить також до метаболічного розпаду брадикініну – пептиду, який викликає артеріальну вазодилатацію [3].

Брадикінін є активним стимулятором вивільнення трьох ендотеліальних розслаблювальних факторів: NO, ендотеліального фактору гіперполяризації і простагліцину. У культурі клітин показано, що гальмування активності АПФ супроводжується збільшенням вмісту брадикініну, який через стимулювання  $V_2$ -кінінових рецепторів збільшує вміст кальцію в цитозолі і підсилює утворення NO і простагліцину. Змінюючи функцію ендотелію шляхом стимуляції вивільнення ендотеліальних факторів, інгібітори АПФ можуть покращувати діяльність серцево-судинної системи [2, 11].

АТ II стимулює продукцію альдостерону, сприяє затримці натрію, підвищенню позаклітинного об'єму рідини [21], збільшує утворення і вивільнення НА (тобто підвищує активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи) [35], впливає на синтез простагліцинів [2, 3]. АТ II володіє інтенсивним трофічним впливом на серце і судини, стимулювальним впливом на ріст і проліферацію клітин, що лежить в основі їх патологічних структурних змін, бере

участь у виникненні артеріальної гіпертензії і атеросклерозу, гломерулосклерозу [5]. Зростаюча відповідь на АТ II продемонстрована на клітинах і поляє в стимуляції РНК-синтезу, синтезу білка, експресії ростового фактору клітинної гіпертрофії і проліферації [5].

АТ II викликає дисфункцію клітин ендотелію і стимулює виділення з нього потужного вазоконстриктора ендотеліну [8], а також НА [15]. Локальне утворення ендотеліну, який є активним мітогенним чинником і коронарним вазоконстриктором, підвищує тонуус вінцевих судин серця [15]. АТ II збільшує інтенсивність згортання крові та підвищує плазмовий рівень фібриногену [36], особливо в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) [20]. Встановлено також, що АТ II стимулює макрофагозалежне пероксидне окиснення ліпопротеїдів [32].

Утворений в руслі крові та тканинах АТ II впливає на тканини й органи шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами. Ідентифіковані чотири різні типи рецепторів АТ II, головні з яких –  $AT_1$  і  $AT_2$  [16]. Основні ефекти АТ II – підвищення артеріального тиску – реалізуються через  $AT_1$ -рецептори [10]. Взаємодія АТ II з  $AT_1$ -рецепторами призводить до дисоціації протеїну G, сполученого з гуанітидин-нуклеотидом. У результаті цього відбувається активація фосфоліпази C, утворення діацилгліцеролу й інозитолтрифосфату. Утворення інозитолтрифосфату сприяє вивільненню кальцію з внутрішньоклітинних депо. Кальцій і діацилгліцерол активують ферменти, котрі каталізують фосфорилування білків, що є обов'язковим компонентом регуляції клітинних функцій, на які впливає АТ II [10].

У цілому вплив АТ II на  $AT_1$ -рецептори різноманітних органів і тканин викликає такі ефекти:

– судини: вазоконстрикція, гіпертрофія, гіперплазія, проліферація гладеньком'язових клітин; гіперпродукція фіброзної тканини в медії; посилення проникнення ліпопротеїнів низької щільності в медію; синтез ендотеліоцитами проагрегантів і вазоконстрикторів [26];

– серце: позитивна ішотропна і хронотропна дія, гіпертрофія кардіоміоцитів, фіброз струми; стимуляція апоптозу; вплив на міокардіальний метаболізм і шлуночкові аритмії при ішемії і реперфузійному ураженні [27];

– наднирники: стимуляція синтезу і вивільнення альдостерону та катехоламінів [21];

– нирки: реабсорбція натрію і води в каналцях, гіпертрофія і проліферація мезангія; калійурез [21];

– центральна нервова система: посилення почуття спраги, стимуляція секреції антидіуретичного гормону і кортикотропіну; підвищення активності симпатико-адреналової системи (САС) [10].

Донедавна РАС розглядали як нейроендокринну систему, яка спроможна утворити АТ II в судинному руслі. Останніми експериментальними й клінічними дослідженнями показано існування локальних (тканинних) РАС і утворення АТ II у тканинах мозку, серця, наднирників, нирок, гіпофіза, репродуктивних органів, моноцитах [24]. Доведено, що ангіотензин може синтезуватися в ізольованих перфузованих препаратах органів [22], у тому числі в судинній стінці [38]. Встановлено, що ангіотензин міститься в трьох шарах стінки артерії, а при прогресуванні ліпоїдозу в аорті та в'язцевих судинах збільшується концентрація АПФ в клітинах ендотелію з максимальною активністю в атеросклеротичній бляшці [13]. При цьому АПФ в циркулюючій крові в порівнянні з його вмістом у судинному ендотелії відносно невеликий, а у веневій крові рівень АПФ вищий, ніж в артеріальній [23]. АТ II, який синтезується безпосередньо в органах і тканинах, регулює діяльність клітин, на мембранах яких він утворився [30].

Наявність автономної РАС серця не викликає сумнівів [40]. З ізольованих тканин серця вдалося виділити всі компоненти РАС [25]. За допомогою специфічних антитіл встановлено, що ізольовані кардіоміоцити містять ренін, ангіотензин та АПФ, виявлені ділянки зв'язування АТ II [9]. Однак біохімічними методами неможливо диференціювати місцевий синтез ангіотензину від його захоплення з циркулюючої крові [18].

Якщо плазмова РАС задіяна в гострій регуляції змін циркуляторного гомеостазу, то тканинний АТ II бере участь у тоничній регуляції функціонування та структурних змін серцево-судинної системи, що визначає її внесок у патофізіологію кардіологічних захворювань [9].

Серцевий ангіотензин може впливати на коронарний кровообіг трьома головними шляхами: впливом на метаболічні потреби міокарда, через нейрогенні адренергічні фактори та шляхом змін біологічно активних речовин [33].

Наприкінці 80-х років ХХ століття встановлено, що в деяких тканинах перетворення АТ I в АТ II відбувається без участі АПФ [19]. Тобто, існують кініназозалежний і кініназозалежний шляхи утворення АТ II [31]. Якщо генерація АТ II при кініназозалежному засобі утворення АТ II здійснюється сериновими протеазами, то в серці перетворення АТ I в АТ II відбувається в основному за участі протеази з класу хімаз [31]. Так, якщо в плазмі крові перетворенню АТ I в АТ II майже цілком можна запобігти за допомогою інгібіторів АПФ, то в серці людини – тільки на 10% [19].

Збільшення синтезу АТ II може здійснюватися також під впливом АПФ, який вивільняється з моноцитів та макрофагів, що призводить до міграції гладеньком'язових клітин у стінку судини, їх гіпертрофії і продукції колагену [28].

АТ II у високих концентраціях забезпечує пряму пошкоджувальну дію на міокард, яка аналогічна при підвищенні активності САС [14]. Локальна внутрішньосерцева генерація АТ II погіршує метаболізм серцевого м'яза і може викликати шлуночкову аритмію при ішемії міокарда [34]. Підвищений рівень АТ II може сприяти зруйнуванню атеросклеротичної бляшки й внутрішньосудинному тромбоутворенню [7]. АТ II стимулює продукцію цитокінів, які індукують міграцію нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів у стінку судини. Як відомо, перетворення моноцитів у піщисті клітини з подальшим запаленням у судинній стінці – основний фактор формування атеросклеротичної бляшки та можливого її розриву [7].

РАС відіграє важливу роль у регуляції фібринолітичної рівноваги судин. Дисфункція ендотелію при атеросклерозі сприяє зсуву фібринолітичної рівноваги в бік інгібіторів фібринолізу, запускаючи протромботичний процес. АПФ включається в підтримку тромболітичної, фібринолітичної і тонусної рівноваги. З одного боку, шляхом утворення АТ II він сприяє продукуванню інгібітору активатора плазміногена I, з іншого, АПФ інактивує брадикінін, що призводить до втрати його спроможності стимулювати звільнення NO і тканинний активатор плазміногена [11]. Таким чином, гіперпродукція АТ II може супроводжуватися гальмуванням фібринолізу [7].

Експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено підвищення активності плазмової і тканинної РАС, АПФ при гострих коронарних синдромах [6,37], а також у післяінфарктному періоді [39]. При активації РАС високим є ризик розвитку повторного ІМ [4]. Концентрація АПФ, яка суттєво збільшена на

краю рубця інфаркту міокарда, вказує на те, що місцевий АПФ має значення в ремоделюванні міокарда після ІМ [29].

У фізіологічних умовах низький рівень тканинного АТ II підтримує структуру і тонус судин. При атеросклеротичному процесі активується РАС: підвищується активність тканинного АПФ, збільшується утворення АТ II та деградація брадикініну. Підвищення рівня тканинного АПФ і АТ II відзначається як при ранніх, так і пізніх стадіях атеросклеротичного ушкодження, що дає підставу розглядати АТ II як патогенетичний чинник атерогенезу. Згідно з сучасними поглядами АТ II вважають антагоністом NO [11].

Система РАС (тканинний АТ II) відіграє важливу роль у ремоделюванні міокарда, особливо після інфаркту [1]. В основі цього ефекту лежить потужний трофічний вплив АТ II на серце і судини – стимуляція росту і проліферації клітин. Крім вогнища некрозу, що виникає внаслідок перетворення кровотоку по одній з коронарних артерій, відбувається так звана інфарктна експансія. У патологічний процес втягуються відділи серця, що не були ушкоджені некрозом під час припинення коронарного кровотоку [12].

Чільна роль у постінфарктному ремоделюванні приділяється трьом системам – це САС, РАС і окисний стрес. Вони взаємозалежні між собою та індукують одна одну. Відзначено експресію АПФ у тканині серця як у зоні інфаркту, так і в пері-інфарктній зоні [29], збільшення утримання АТ II в міокарді, експресію рецепторів АТ II в пері-інфарктній зоні [17].

У процесі ремоделювання міокарда розрізняють декілька етапів. Спочатку збільшується довжина міоцитів як реакція на АТ II. Об'єм лівого шлуночка збільшується, що є компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримку серцевого викиду. У подальшому – це призводить до зменшення товщини стінки лівого шлуночка, збільшення тиску крові на стінку, а це, у свою чергу, призводить до компенсаторної гіпертрофії клітин міокарда, потовщення стінки та його маси. Ця реакція, хоча і компенсаторна, проте патологічна. АТ II сприяє тому, що розриваються колагенові містки, які зв'язують міоцити між собою в скорочувальні пучки, що забезпечують нормальне скорочення. Розрив цих містків призводить до того, що міоцити починають зміщуватися один щодо іншого, порушується процес скорочення, відбувається ще більша дилатація порожнини лівого шлуночка. Компенсаторна реакція на ушкодження колагенової тканини – це ще більше вироблення колагену. Відбувається фіброз, втрата еластичності міокарда, що викли-

кає виражену діастолічну дисфункцію зі зменшенням серцевого викиду. РАС може передчасно запускати процес апоптозу – запрограмованої клітинної смерті. У цих умовах гинуть скорочувальні елементи та знижується скорочувальна спроможність міокарда [12].

Таким чином, у фізіологічних умовах плазмовий АТ II, незалежно від походження, забезпечує гостру регуляцію змін циркуляторного гомеостазу, а тканинний АТ II бере участь у тонічній регуляції функціонування і структурних змінах серцево-судинної системи. Гіперпродукція АТ II може підвищити АТ, коронарний вазоспазм і погіршення метаболізму міокарда, дисфункцію клітин ендотелію з виділенням вазоконстрикторів (ендотеліну), сприяти розриву атеросклеротичної бляшки та внутрішньосудинному тромбоутворенню, збільшенню інтенсивності згортання крові, гальмуванню фібринолізу.

**Література.** 1. *Вакалюк І.П.* Клініко-функціональні парадемі гострого інфаркту міокарда і постінфарктного серця // Гал. лікар. вісник. – 1995. – Т.2, №1. – С.11–12. 2. *Вакулюк П.М.* Ендотелієзависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента: Обзор // Кардиология. – 1996. – Т.36, №11. – С.71–79. 3. *Застосування інгібіторів ангиотензин-перетворювальних ферментів при серцево-судинних захворюваннях: Методичні рекомендації* // Лутай М.І., Свіщенко С.П., Воронов Л.Г. та ін. – Київ, 1994. – 12 с. 4. *Коагуляционные факторы, связанные с развитием повторного инфаркта миокарда* / Каган-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б., Старовров И.И. и др. // Кардиология. – 1994. – Т.34, №2. – С.118–121. 5. *Красникова Т.Л.* Лозартан – блокатор ангиотензин II-рецепторов: новое направление в сердечно-сосудистой фармакотерапии // Клини. мед. – 1996. – Т.74, №3. – С.17–21. 6. *Кухарчук О.Л., Сухотник Р.Г.* Влияние лозартана на тканинный фибринолиз при ишемии-реперфузии изолированного сердца // Бук. мед. вісник. – 1999. – Т.3, № 2. – С.178–182. 7. *Лутай М.И.* Течение и прогноз ишемической болезни сердца по данным пятилетнего проспективного наблюдения // Укр. кардіол. ж. – 1994. – №1. – С.31–35. 8. *Малая Л.Т., Балковская Л.Б., Корж А.П.* Роль эндотелина-1 в патогенезе ИБС и хронической недостаточности кровообращения: специфика фармакотерапии (обзор литературы и собственных исследований) // Ж. Акад. мед. наук. України. – 2000. – Т.6, №1. – С.39–53. 9. *Метелица В.И.* Блокаторы рецепторов ангиотензина II // Тер. арх. – 1996. – Т.68, №8. – С.64–67. 10. *Налетов С.В., Налетова Е.Н., Валитова И.А.* Ирбесартан: новые перспективы снижения активности ренин-ангиотензиновой системы // Арх. клин. и эксперим. мед. – 1999. – Т.8, №1. – С.123–125. 11. *Несукай Е.Г.* Эндотелий – новая мишень для терапевтического воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Укр. кардіол. ж. – 1999. – №6. – С.82–89. 12. *Новый взгляд на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: Матер. круглого стола* / Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. // Кардиология. – 2000. – Т.40, №6. – С.91–104. 13. *Чумаченко П.В., Черпаченко Н.М., Жданов В.С.* Ангиотензинпревращающий фермент в моноцито/макрофагах сосудистой стенки человека при атеросклерозе: Матер. V конгр. кардиологов Украины. – К., 1997. – С.148. 14. *Angiotensin II – induced proliferation of aortic myocytes in spontaneously hypertensive rats* / Paguet J.L., Baudouin L.M., Brunelle G., Meyer P. // J. Hypertens. – 1990. – V.8. – P.565–572. 15. *Angiotensin II partly mediates mechanical stress-induced hypertrophy* / Yamazaki T., Komura I., Kudoh S. et al. // Circ. Res. – 1995. – V.77, №29. – P.258–265. 16. *Asano K.* Selective down regulation of the angiotensin II AT1-receptor subtype in failing in human myocardium // Circulation. – 1997. – V.95. – P.1193–1200. 17. *Blaufarb I.S., Sonnenblick E.H.* The renin-angiotensin system in left ventricular remodeling // Amer. J. Cardiol. – 1996. – V.77, №13. – P.8–16. 18. *Cardiac renin and*

- angiotensins: uptake from plasma versus in situ synthesis / Danser A.H.J., Kats J.P., Admiral P.J.J. et al. // *Hypertension*.— 1994.— V.24, №1.— P.37–48. 19. *Comparisons in vitro, ex vivo and in vivo of the action of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE)* / Cushman D.W., Wang F.L., Fung W.C. et al. // *Amer. J. Clin.Pharmacol.*— 1989.— №2.— P.113–191. 20. *Conzales R., Vicente V., Alegre A.* Protein C and antithrombin III in acute myocardial infarction // *Thromb. Res.*— 1989.— V.43.— P.681–685. 21. *Dahlof B.* Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: A review // *J. Hum. Hypertension*.— 1995.— V.9, Suppl.S.— P.37–44. 22. *Distribution of angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts and myocytes.* / Kim N., Villareal F.J., Dillman W.H., Printz M.P. // *Hypertension*.— 1993.— V.21, №4.— P.559. 23. *Dzau V.J.* Cardiac renin-angiotensin system // *Amer. J. Med.*— 1988.— V.84, №3A.— P.22–27. 24. *Dzau V.J.* Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure // *Arch. Intern. Med.*— 1993.— V.153.— P.937–942. 25. *Dzau V.J., Mukoyama M., Pratt R.E.* Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research? // *J. Hypertension*.— 1994.— V.12, №2.— P.1–5. 26. *Effect of angiotensin II infusion and inhibition of nitric-oxide synthase on the rat aorta* / Kato H., Hou J., Chobanian A.V., Brecher A.R. // *Hypertension*.— 1996.— V.28, №2.— P.153–158. 27. *Effects of angiotensin II on intracellular Ca<sup>2+</sup> and pH in isolated beating rabbit hearts and myocytes loaded with the indicator indo-1* / Ikenouchi H., Barry W.H., Bridge J.H.B. et al. // *J. Physiol.*— 1994.— V.480, №2.— P.203–215. 28. *Evidence that angiotensin II is present in human monocytes* / Takanary K., Richard C., Padgen M.D. et al. // *Circulation*.— 1995.— V.91.— P.1129–1134. 29. *Hokimoto S., Yasue (REP).* Expression of angiotensin-converting enzyme in remaining viable myocytes of human ventricles after myocardial infarction // *Circulation*.— 1996.— V.94, №7.— P.1513–1518. 30. *Ibarra-Rubio, Maria Elena, Pedrasa Ch.* El concepto actual del sistema renin-angiotensina // *Rev.Invest.Clin.*— 1993.— V.45, №2.— P.163–167. 31. *Increased ACE and chymase-like activity in cardiac tissue of dogs with chronic mitral regurgitation* / Louis J., Mongoin C., Balcells F. et al. // *Amer.J.Physiol.*— 1995.— V.269, №6, Pt.2.— P.2065–2073. 32. *Induction angiotensin-converting enzyme in the neointima after vascular injury* / Hiroimi Racudi, Duk-Kyung, Jose B. et al. // *J.Clin.Invest.*— 1994.— V.93.— P.339–346. 33. *Lindpaintner K., Garten G.* The cardiac renin-angiotensin system: a symposium of current experimental and clinical data // *Acta Endocrinol.*— 1991.— V.44, №3.— P.385–397. 34. *Morita H., Kimura J., Endoh M.* Angiotensin II of a chloride current in rabbit cardiac myocytes // *J. Physiol.*— 1995.— V.483, №1.— P.119–130. 35. *Murakami H., Liu J.L., Zucker I.H.* Angiotensin II enhances baroreflex control of sympathetic outflow in hart failure // *Hypertension*.— 1997.— V.29, №2.— P.564–569. 36. *Myocardial infarction.* Prothrombotic role of angiotensin II / Spillert C.R., Braimbridge S.P., Sabido S. et al. // *Thromb. And Haemost.*— 1993.— V.69.— P.1082. 37. *Poux S.P., Clozel L.P., Kunh H.* Cilazapril inhibiting wall thickening of bypass graft in the rat // *Hypertension*.— 1991.— V.18, №4.— P.43–46. 38. *Prostaglandins in severe heart failure:* Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia / Dzau V. J., Packcr M., Cille C.S. et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1984.— V.310.— P.347. 39. *Schelling P., Fisher H., Garten G.* Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy // *J. Hypertens.*— 1991.— №9.— P.3–15. 40. *Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes* / Ginten D., Wagner J., Zeh K. et al. // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.*— 1992.— V.89.— P.780–781.

## РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

М.И. Демешко, С.В. Билецкий

**Резюме.** Обзор литературы. Анализируется роль ренин-ангиотензиновой системы в регуляции изменений циркуляторного гомеостаза в патогенезе ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин II, атеросклероз, ремоделирование миокарда.

## THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

M.I. Demeshko, S.V. Biletskyi

**Abstract.** The role of the renin-angiotensin system in the regulation of changes of circulatory homeostasis and pathogenesis of ischemic heart disease is analyzed on the basis of bibliographical findings.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, atherosclerosis, myocardial remodelling.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol.*— 2002.— Vol.1, №2.— P.65–68.

Надійшла до редакції 07.12.2002