

RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM

A. A. LEBEDEV

The article overviews function of renin-angiotensin system and its participation in the control of blood pressure and body ion balance. Renin-angiotensin system role in arterial hypertension considered also as a way for hypotensive drugs blocking.

Освещены функции системы ренин-ангиотензин и участие ее в регуляции артериального давления и обмена электролитов в организме. Рассмотрена роль системы ренин-ангиотензин в развитии артериальной гипертонии и пути воздействия на эту систему фармакологическими препаратами, которые блокируют ее функции и снижают артериальное давление.

СИСТЕМА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН

А. А. ЛЕБЕДЕВ

Самарский государственный медицинский университет

Организм человека представляет собой сложную саморегулирующуюся систему. Нормальное функционирование клеток организма возможно только при постоянстве состава окружающей их жидкостной среды или, как ее называют, внеклеточной жидкости. Еще в прошлом столетии выдающийся физиолог Клод Бернар сформулировал очень важное положение: “Постоянство внутренней среды организма – основа независимой жизни”. Поддержание постоянства внутренней среды организма и получило название гомеостаза. Особенно важным является гомеостаз физико-химических констант внеклеточной жидкости организма. Системы гомеостаза сложны, к ним прежде всего относятся система выделения, представленная экскреторной функцией почек. Обычно считают, что основной функцией почек является выделение из организма конечных продуктов обмена веществ. Однако почкам принадлежит и другая очень важная функция – гомеостаз физико-химических констант жидкостей организма. Почки могут изменить скорость выделения отдельных ионов независимо друг от друга, также независимо изменяется скорость выделения воды. При этом почки регулируют постоянство ионного состава межклеточной жидкости и крови. Они участвуют в регуляции объема циркулирующей крови за счет изменения объема воды и ионов. Знакомство с функцией почек может представить интерес не только для биологов, но и для специалистов другого профиля, например для математиков и химиков, моделирующих процессы гомеостаза в сложных системах.

Почки обладают и своеобразной эндокринной функцией, которая осуществляется системой ренин-ангиотензин. Анатомической основой этой системы является юкстагломерулярный аппарат (ЮГА)¹, клетки которого выделяют в кровь фермент ренин. Он вызывает превращение одного из белков плазмы в ангиотензин II. Это биологически активное вещество участвует в регуляции функции почек и системы кровообращения.

ЮГА входит в состав каждого нефрона, являющегося структурной единицей почки. Нефрон состоит из гломерулы – сосудистого клубочка, представляющего собой сплетение капилляров, а также из почечного канальца. Гломерулы снабжаются артериальной кровью, которая поступает к ним по мельчайшим сосудам, носящим название “артериол”.

¹ Название “юкстагломерулярный аппарат” означает близко прилегающий к гломеруле.

К гломеруле подходит приносящая кровь артериола, обычно ее называют afferентной, а выходит выносящая, эfferентная, артериола. Она вновь образует сеть капилляров, оплетающих канальцы.

В гломеруле происходит процесс фильтрации. Безбелковый фильтрат крови, не содержащий эритроцитов, переходит в начальную часть почечного канальца и движется по нему, подвергаясь превращениям, важнейшим из которых является реабсорбция. Реабсорбция – это обратное всасывание ионов и воды из канальца в кровь. В почечном канальце в результате процессов реабсорбции и секреции образуется моча, которая по ионному составу значительно отличается от безбелкового фильтрата, поступающего в начальную часть канальца.

Каждый нефрон имеет своеобразную конфигурацию (рис. 1). Обращает на себя внимание то, что гломерула вступает в контакт не только с начальной частью почечного канальца, но и с другим ее отделом. В месте второго контакта и расположен ЮГА. Он включает в себя клетки в стенке afferентной и эfferентной артериол гломерулы, а также клетки почечного канальца, прилегающие к этим артериолам. Уже первые исследователи обратили внимание на это образование и предположили, что оно несет какие-то важные функции. ЮГА всех нефронов занимает всего лишь одну десятитысячную часть веса почки, но его физиологическая роль весьма значительна.

В состав ЮГА входят три вида клеток. Во-первых, это миоэпителиальные клетки, расположенные

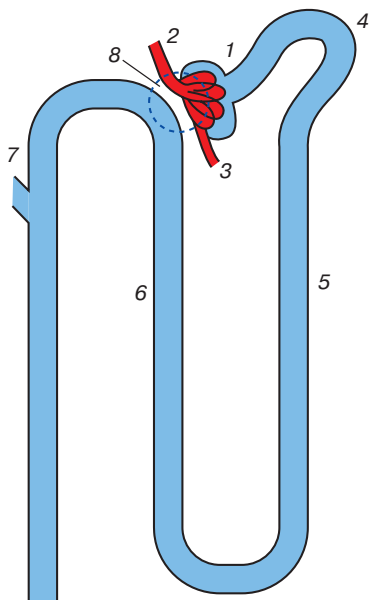


Рис. 1. Расположение юстагломерулярного аппарата (ЮГА) в нефроне: 1 – сосудистый клубочек (гломерула), 2 – afferентная артериола клубочка, 3 – эfferентная артериола, 4 – проксимальный каналец, 5, 6 – нисходящее и восходящее колена петли Генле, 7 – дистальный отдел нефрона и собирательные трубки; 8 – область расположения ЮГА

в толще стенки afferентной артериолы. Небольшое их число присутствует и в стенке эfferентной артериолы. В каждой клетке вырабатывается биологически активное вещество ренин, который накапливается в виде гранул, а затем поступает в ткань почки или общий кровоток. 90% ренина вырабатывается именно в миоэпителиальных клетках. Участки почечной ткани, не содержащие гломерул, практически лишены ренина, то есть исключительным местом его образования является ЮГА. Методом электронной микроскопии показано, что увеличение секреции ренина почечной тканью сопровождается уменьшением числа гранул и даже их полным исчезновением. Повышенное содержание ренина в почке приводит к увеличению количества гранул и их гиперплазии.

Второй разновидностью клеток, содержащихся в ЮГА, являются клетки плотного пятна (*macula densa*) – специализированная часть плотно упакованных канальцевых клеток эпителиальной части канальцев, прилегающих к сосудистой гломеруле. Эти клетки имеют все черты и свойства канальцевых клеток, но содержат меньшее количество цитоплазмы, благодаря чему при микроскопии и представляются плотно упакованными. В этом отделе нефрона межклеточные пространства открыты к базальной стороне почечного эпителия. Клетки плотного пятна выделяют около 5% общего количества ренина.

Наконец, третьей разновидностью является группа клеток, расположенных в пространстве между afferентной и эfferентной артериолами клубочка и прилегающих к плотному пятну. Эта группа клеток выделяет около 3% общего количества ренина. Расположение клеток в ЮГА показано на рис. 2.

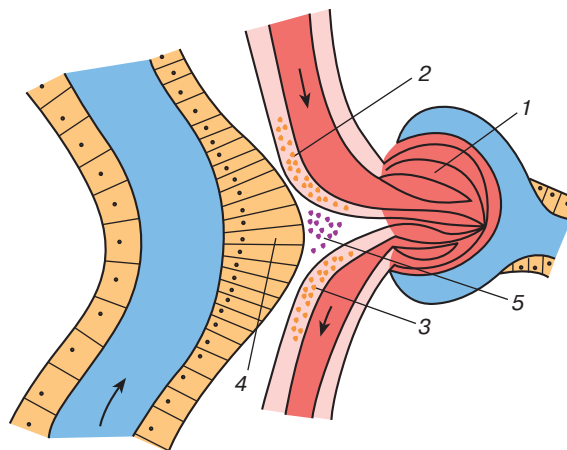


Рис. 2. Схема юстагломерулярного аппарата: 1 – сосудистый клубочек (гломерула), 2 – миоэпителиальные клетки afferентной артериолы, 3 – миоэпителиальные клетки эfferентной артериолы, 4 – клетки плотного пятна конечной части петли Генле, 5 – клетки ЮГА, расположенные между afferентной и эfferентной артериолами

Структура и функция ЮГА представляют собой тесное единство системы кровообращения и выделительной функции почек. Концентрация ренина в клетках ЮГА в 10^{16} раз больше, чем в периферической крови. Это доказывает тот факт, что ренин из ЮГА выделяется в кровь и оказывает действие на ткани организма.

РЕАКЦИИ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ РЕНИНОМ

Главным биологически активным веществом, образующимся в результате активности ренина, является ангиотензин II (рис. 3). Ренин действует на альфа-2-глобулин, который является одним из белков плазмы и называется ангиотензиногеном. В результате образуется пептид — ангиотензин-I, служащий, в свою очередь, субстратом для ангиотензинпревращающего фактора (АПФ), который конвертирует ангиотензин I в ангиотензин II. АПФ содержится в ткани почки и плазме крови. Доказательством того, что в почке находится АПФ, являются результаты опытов с инкубацией изолированного ЮГА с очищенным субстратом ренина. При этом в экспериментальной среде образуется биологически активное вещество ангиотензин II. Свое влияние оно оказывает через ангиотензиновые рецепторы клеток. Существуют два вида рецепторов: AT_1 и AT_2 . Действуя на первый вид рецепторов, ангиотензин вызывает реакции сосудов и сердца, значение AT_2 -рецепторов пока не установлено.

Основные эффекты ангиотензина II разделяют на два вида: внепочечные и внутрпочечные. Ангиотензин II является сильнейшим сосудосуживающим агентом. При введении в организм он суживает артериолы и вызывает прессорный эффект, то есть повышает артериальное давление. Считают, что ангиотензин II играет роль в патогенезе артериальной гипертензии, так как увеличивает периферическое сосудистое сопротивление и вызывает гипертрофию левого желудочка сердца при гипертензии. Под

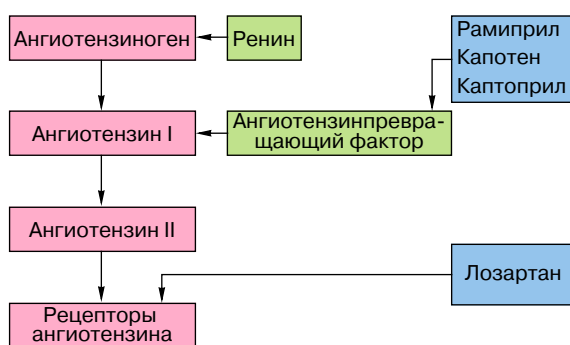


Рис. 3. Основные эффекты ренина, приводящие к образованию ангиотензина II, ангиотензинпревращающий фактор, фармакологические препараты, блокирующие функции ренин-ангиотензиновой системы

действием ангиотензина II увеличивается выработка одного из гормонов надпочечников — альдостерона, что приводит к усиленной реабсорбции натрия в почечных канальцах.

Таким образом, ангиотензин II является не только мощным сосудосуживающим агентом, но и биологически активным веществом, повышающим выработку альдостерона и активирующим симпатическую нервную систему. Его действие направлено на изменение функции почек — задержку выделения натрия из организма. Однако нельзя забывать, что ЮГА находится в почке и выделяемый им ренин и образовавшийся ангиотензин II будут непосредственно влиять на функцию почек, поскольку в них создаются высокие концентрации обоих веществ. Поэтому роль ЮГА непосредственно в функциях почки заслуживает специального описания.

СИСТЕМА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН В ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЯХ ПОЧЕК

Как указывалось выше, почки выполняют не только функцию выведения продуктов обмена из организма, но и имеют гомеостатическую функцию, направленную на поддержание важнейших констант организма, прежде всего постоянство объема циркулирующей крови и межклеточной жидкости, осмотического давления крови и рН крови. Вот почему роль ЮГА трудно переоценить в гомеостатических реакциях систем кровообращения и выделения.

Прежде всего участие ЮГА в гомеостазе определяется его анатомическим расположением. Клетки ЮГА находятся в толще эфферентной и афферентной артериол клубочка. Их ренинсекретирующая функция может определяться величиной артериального давления, а также тонусом гладких мышц афферентной артериолы. Изменение артериального давления и величина растяжения стенки артериолы — факторы, определяющие секрецию ренина. Кроме того, область плотного пятна дистального отдела канальца является рецепторной зоной, улавливающей изменения концентрации электролитов в жидкости, протекающей по канальцу. Изменение концентрации хлорида натрия в канальце сказывается на функции клеток плотного пятна, продуцирующих ренин, а также на функции других клеток ЮГА. Таким образом, ренинсекретирующие клетки ЮГА находятся под влиянием не только таких внутрпочечных факторов, как тонус афферентной артериолы или изменение концентрации натрия и хлора в дистальном канальце, но и системных факторов, одним из которых является артериальное давление.

Роль секретируемого почкой ренина еще не до конца ясна. Не вызывает сомнения, что ренин, усиливая образование ангиотензина II, может играть роль регулятора системной гемодинамики. Предполагается также влияние образовавшегося в почке ангиотензина II на функцию клубочков и канальцев.

Считают, что секретирующийся ЮГА ренин может вызвать появление в почке дополнительных количеств ангиотензина II, который и изменяет функцию того же клубочка и канальца [1]. Благодаря этому системные изменения артериального давления и тонуса сосудов через барорецепторный механизм могут реализовать свои эффекты на почку через изменение функции ЮГА. Система ренин—ангиотензин II приобретает роль посредника в осуществлении гомеостатических реакций почек при изменении гемодинамики.

Рассмотрим прежде всего значение локализованного в стенке афферентной артериолы барорецепторного механизма, контролирующего артериальное давление. Перфузионное давление в почечной артерии, а также тонус гладких мышц афферентной артериолы играют роль в изменении секреции ЮГА. Имеется обратная зависимость между величиной артериального давления и секреции ренина почками. Так, например, при перфузии изолированной почки крысы большее количество ренина освобождается этой почкой при давлении 60 мм рт. ст., чем при давлении 110 мм рт. ст. При более высоком давлении ренина освобождается еще меньше. Очевидно, что ренин-ангиотензиновая система активизируется при падении артериального давления.

Тонус гладких мышц артериол также может быть фактором, стимулирующим или угнетающим систему ренин—ангиотензин. Высвобождение ренина наблюдается при сужении афферентной артериолы, а снижение — при расширении. В целом организме могут наблюдаться сложные взаимоотношения при одновременном изменении тонуса афферентной артериолы и артериального давления. Если во время повышения артериального давления происходит спазм, то есть резкое сужение афферентной артериолы, вполне возможно противоположное влияние этих факторов на секрецию ренина. Считают, что клетки ЮГА контролируются эластичностью афферентной артериолы, внутренним и внешним давлением в ней и соотношением наружного и внутреннего диаметра.

Третьим фактором, изменяющим секрецию ЮГА, может быть концентрация ионов натрия и хлора в области плотного пятна в дистальном отделе нефрона. Как уже указывалось, область плотного пятна находится в конце петли Генле, где может образовываться канальцевая жидкость с различным содержанием натрия. Поэтому ионы натрия и хлора, не подвергшиеся реабсорбции в восходящем отделе петли Генле, могут влиять на область плотного пятна и увеличивать секрецию ренина.

Хорошо известно, что под влиянием диуретиков, то есть мочегонных средств, таких, как фуросемид, этикриновая кислота, гипотиазид, увеличиваются активность ренина в плазме крови, оттекающей от почки, а также содержание ренина в плазме крови во всем организме. Введенный в вену раствор фуросе-

семида существенно повышает содержание ренина в плазме крови [2]. Этот факт понятен, так как фуросемид значительно повышает содержание натрия и хлора в области плотного пятна нефрона. Очевидно, в области плотного пятна также существует гомеостатический механизм. В ответ на повышение выделения натрия с мочой активизируется ренин-ангиотензиновая система и повышается содержание ангиотензина II в почке. Ангиотензин II путем изменения сосудистого тонуса афферентной артериолы или увеличения канальцевой реабсорбции натрия может уменьшить потерю натрия и хлора организмом.

Внутриклеточная РНК кодирует подтип ангиотензинового рецептора. Натриевые рецепторы дифференцировано регулируют гены, кодирующие подтип рецепторов. Избыточное количество натрия во всем организме может снижать образование ангиотензина I и ангиотензина II.

Образование в почках ангиотензина II влияет на функцию нефрона. Образованный в почке ангиотензин II может вызывать сужение афферентной артериолы и участвовать в снижении клубочковой фильтрации при введении в почечный каналец избыточного количества натрия, избежавшего реабсорбции в петле Генле. Кроме того, ангиотензин влияет на реабсорбцию натрия в канальцах почек, усиливая его в малых концентрациях и снижая в больших [3].

Регуляция образования ренина в почке осуществляется симпатно-адреналовой системой и катехоламинами. Известно, что раздражение адренергических нервов, то есть нервов, передающих возбуждение норадреналином, способствует сужению афферентной артериолы клубочков и тем самым усиливает секрецию ренина. Однако это еще не доказывает прямого эффекта адренергических нервов на секрецию ренина ЮГА, так как в таких опытах нельзя исключить эффекта на выделение ренина через изменение тонуса сосудов [3]. Более четкие результаты, доказывающие влияние адренергических нервов на выделение ренина почкой, получены на срезах коры почек или даже на изолированных фрагментах ЮГА почки. При добавлении в инкубационную среду норадреналина возрастает секреция ренина инкубированной тканью. Освобождение ренина полностью блокируется бета-блокаторами — веществами, блокирующими особый вид рецепторов, чувствительных к адреналину. По-видимому, наблюдающееся при действии катехоламинов увеличение выделения ренина не зависит от изменения тонуса сосудов и связано с воздействием катехоламинов на бета-адренорецепторы клеток, продуцирующих ренин.

Таким образом, если прямые влияния на функцию ЮГА определены, то косвенные, включающие влияние со стороны некоторых систем организма достаточно сложны. Три основных вида влияний

установлены. Во-первых, влияние через тонус афферентной артериолы и системное артериальное давление, во-вторых, влияние повышенной концентрации солей в области плотного пятна, в-третьих, влияние адренергических нервов на функцию ЮГА. Однако и изменение параметров гомеостаза организма — гипернатриемия, гипонатриемия, объем межклеточной жидкости и циркулирующей крови — более сложно и представляет собой сложение многих первично действующих факторов, часто не предсказывающих заранее характера изменения ЮГА.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ФУНКЦИЯ ЮГА

Уже первые исследования показали, что ЮГА имеет отношение к регуляции артериального давления. В опытах со сдавливанием почки у животных наблюдается повышение артериального давления и одновременно происходит пролиферация клеток ЮГА [4]. Гипотеза, согласно которой эндокринная функция ЮГА является существенным фактором в регуляции артериального давления, сделала ЮГА ответственным за развитие артериальной гипертензии, хотя и не единственным фактором. Было показано, что миоэпителиальные клетки становятся более многочисленными и богатыми гранулами, содержащими ренин, при ограничении приема натрия хлорида и, наоборот, содержат меньше гранул при избыточном введении в организм натрия хлорида [3]. Таким образом, ЮГА влияет не только на системное артериальное давление, но и на регуляцию обмена электролитов. Оба эти фактора тесно связаны. Общеизвестно, что при лечении гипертензии важную роль играет диета с пониженным содержанием солей натрия. Назначение диуретиков, удаляющих из организма натрия хлорид, также способствует снижению артериального давления. Поэтому и появилось большое количество исследований, посвященных изучению патогенеза гипертензии в зависимости от функции ЮГА и содержания электролитов в организме.

У 47% больных гипертонической болезнью отмечается повышенный уровень ренина в крови. Показано, что гипертензия, протекающая с высоким уровнем ренина в крови, сопровождается большим числом осложнений типа инфаркта миокарда и мозговых нарушений [5]. Кроме того, при повышенном образовании в крови ренина увеличивается также образование ангиотензина II, что является дополнительным фактором, повышающим артериальное давление. Гиперпродукция ангиотензина II стимулирует выработку гормона альдостерона в корковом слое надпочечников, что ведет к повышению реабсорбции натрия в канальцах почек и к задержке этого иона в организме. Последнее обстоятельство способствует еще большему подъему артериального давления. Поэтому поиск лекарственных препаратов, блокирующих либо образование ренина, либо действие ангиотензина на рецепторы,

имеет существенное значение как для снижения артериального давления, так и для предотвращения осложнений гипертензии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Многие антигипертензивные средства оказывают влияние на ренин-ангиотензиновую систему. Прежде всего это бета-адреноблокаторы (пропранолол и его аналоги, анаприлин, обзидан). Одной из причин снижения артериального давления является уменьшение выброса ренина клетками ЮГА под действием этих препаратов. Другие вещества, влияющие на симпатическую нервную систему, также могут угнетать выброс ренина, в частности симпатолитики. Нами испытаны некоторые вещества по их способности блокировать выброс ренина под влиянием диуретика фуросемида. Если фуросемид увеличивает индекс активности ренина в 4,4 раза, то этот диуретик в сочетании с анаприлином — всего лишь в 1,05 раза, на фоне изобарина — в 1,44 раза, а на фоне метилдофы — в 1,43 раза [6]. Таким образом, изученные нами симпатолитики и бета-адреноблокатор снижают активность ренина, стимулированную диуретиками. Однако эти препараты не всегда эффективны при гипертензии. Возможно, это происходит потому, что симпатолитики и бета-адреноблокаторы являются неполными ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы, то есть затрагивают не все механизмы образования этих веществ. Следует отметить, что основной гипотензивный эффект препаратов заключается в их специфическом действии на сосуды и сердце как симпатолитиков и бета-адреноблокаторов.

В последнее время в арсенале врачей появился новый класс лекарственных препаратов. Это блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), под действием которого происходит превращение ангиотензина I в ангиотензин II. В результате действия этих препаратов значительно понижается количество ангиотензина II в организме и в первую очередь снижается артериальное давление. Кроме того, препараты этой группы — каптоприл, рамиприл — дают и другие благоприятные для течения гипертензии эффекты. В частности, они уменьшают степень гипертрофии левого желудочка, неизбежно сопутствующей гипертензии. Они уменьшают поражения сосудов и благоприятно влияют на течение атеросклероза [7]. Однако у этих препаратов есть и нежелательные эффекты, которые ограничивают их применение в клинике. Они могут влиять на состав крови, понижая количество тромбоцитов и нейтрофилов, вызывать анемию. Их применение может неблагоприятно отразиться на функции почек. Под действием этих препаратов в тканях организма повышается содержание биологически активного вещества брадикинина,

который расширяет сосуды и способствует развитию аллергических реакций.

В настоящее время появились более совершенные препараты, чем каптоген (каптоприл). Одним из них является рамиприл, который обладает более длительным действием (24 часа). Однако и он у некоторых больных вызывает нежелательные побочные реакции. Ингибиторы АПФ прочно вошли в клиническую практику, однако они не всегда дают достаточный гипотензивный эффект, поскольку влияние ангиотензина II на рецепторы все же остается. Нельзя считать, что образование ангиотензина II на фоне приема этих препаратов полностью прекращается.

Поэтому особое значение приобретает поиск лекарственных препаратов, блокирующих ангиотензиновые рецепторы и устраняющих все основные эффекты ангиотензина II. Полагают, что такие лекарственные вещества должны оказывать наиболее специфическое действие на ренин-ангиотензиновую систему и не иметь побочных эффектов, присущих блокаторам АПФ.

Первым таким препаратом стал саралазин, представляющий собой пептид, который обладает сходным строением с ангиотензином II. Он взаимодействует с рецепторами ангиотензина II и выступает как его конкурентный ингибитор. Саралазин соединяется с рецептором не вызывая его возбуждения. Ангиотензин II уже не может присоединиться к рецептору и не проявляет активности. Это пример конкурентного (структурного) антагонизма, который широко известен в фармакологии и используется при создании антагонистов биологически активных веществ. Однако саралазин и подобные пептиды не нашли широкого применения из-за кратковременного действия, но проложили путь другим более совершенным лекарственным средствам.

Первым непептидным антагонистом рецепторов ангиотензина II стал лозартан. В организме он превращается в активное соединение, которое обладает большей активностью и длительностью действия, чем сам лозартан. При этом блокируются все основные эффекты ангиотензина II. Препарат снижает артериальное давление у больных гипертонией в дозе 50 мг в сутки и по эффекту сравним с другими гипотензивными препаратами [8].

Таким образом, в настоящее время появились не только блокаторы конвертирующего энзима, но и селективные антагонисты рецепторов ангиотензина II. Такая селективность характеризует препарат как избирательно действующий на ренин-ангиотензиновую систему и обладающий меньшими побочными эффектами. Морфологические, физиологические, биохимические данные о роли ЮГА позволили говорить о существовании особого механизма в нефроне, направленного на осуществление гомеостатической функции почек и регуляции деятельности каждого нефрона. ЮГА почки объединяет функцию кровообращения и выделения. Его роль в патогенезе многих форм артериальной гипертонии несомненна. Появление в последние годы многих лекарственных соединений, избирательно действующих на биохимизм продуктов ЮГА, позволяет целенаправленно корректировать нарушения системы ренин-ангиотензин при гипертонической болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев А.А., Кузьмин О.Б. // Фармакология и токсикология. 1979. № 3. С. 311–317.
2. Симерзина Л.В. // Там же. 1978. № 3. С. 583–586.
3. Thurán K. In: *Kidney and Urinary Tract Physiology*. L.; Baltimore, 1976. P. 357–391.
4. Goldblatt H., Lynch J., Hansol R.F., Summerwille J. // *J. Exp. Med.* 1934. Vol. 59. P. 327–380.
5. Laragh J.H., Seatey J.E. В кн.: Артериальная гипертония. М.: Медицина, 1980. С. 215–244.
6. Лебедев А.А. Диуретики и кровообращение. М.: Медицина, 1984. 207 с.
7. Каган-Пономарев В.А., Добровольский А.Б. // Кардиология. 1996. № 5. С. 40–43.
8. Моисеев С.В. // Клин. фармакология и терапия. 1995. № 4. С. 62–64.

* * *

Алексей Александрович Лебедев, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии Самарского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ. Область научных интересов – фармакология почек. Автор 230 научных работ и изобретений, среди которых четыре монографии.