

ВОВЛЕЧЕНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ (РААС) В СТИМУЛЯЦИЮ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Родионов Ю. Я.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Беларусь, yu_rodionov@mail.ru

Первые экспериментальные и клинические исследования структуры и функции РААС в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы (КВС), а также в патогенезе позднего токсикоза беременных были начаты в Республике Беларусь (в то время БССР) в 1961 г. на кафедре патофизиологии Витебского медицинского института [1]. Был выделен и очищен ренин из почек собак, крыс, кроликов, крупного рогатого скота, свиней и человека. Степень чистоты и активности ренина человека практически соответствовала международному стандарту (Code 68/356, WHO/BS Document 74.1089, 0,1 IU/amproule). Препарат проверялся и в Лаборатории патофизиологии Института педиатрии АМН СССР профессором Пинелисом В. Г. Проведены уникальные исследования кинетики реакции ренина с ангиотензиногеном и сделаны следующие выводы, имеющие мировой приоритет. Доказано, что не только хроническая ишемия почек (по Гольдблатту) вызывает развитие устойчивой артериальной гипертензии, но и острая кратковременная ишемия и венозная гиперемия почек, что в 1969 г. подтверждено McCabe в США [1]; впервые установлено, что ренин и ангиотензин II могут активировать систему свертывания крови, фибринолиз и динамические свойства тромбоцитов; что РААС участвует в мобилизации иммунной системы через активацию альтернативного пути комплемента [1]; что РААС участвует в патогенезе позднего токсикоза беременных, взаимодействуя с системой простагландиногенеза. Теоретически нами доказано, что эссенциальная гипертензия и токсемия беременных (поздний токсикоз беременных) могут быть следствием истощения депрессорных реакций, в частности на уровне простагландиногенеза [1]. Отсюда впервые в мировой клинической практике именно в нашей республике было рекомендовано включение в схемы комплексного лечения позднего токсикоза беременных предшественников простагландинов депрессорного действия, входящих в состав льняного масла и его производного – линетола [4]. Почти через 40 лет после этого в США, Китае, Индии, Японии, в Европейских странах начали интенсивно экспериментально и клинически исследовать значение льняного масла в лечении артериальной гипертензии и других форм патологии КВС. Наряду с эффективной прогипертензивной функцией РААС в последние десятилетия обнаружены сложные альтернативные пути и механизмы активации этой системы. Оказалось, что наряду с генерализованной РААС существует местная РААС, локализованная в самых разных органах и тканях. Конечные продукты активации РААС, ангиотензины, взаимодействуя

со своими рецепторами, например, АТ1 и АТ2, играют главную роль в осуществлении функций РААС на уровне КВС, почек, сердца, эндотелия, мозга и других тканей и клеток. Мультифункциональные компоненты РААС пополняются новыми фрагментами ангиотензинов, энзимов, их образующих, рецепторов к этим фрагментам. Это не только ангиотензин I (АнгI), АнгII, но и Анг(1-12), Анг(1-7), АнгIII, АнгIV, Анг(1-9); аламандин и рецептор аламандина MrgD; Mas-рецептор Анг(1-7); рецептор АнгIV - AT4/IRAP; прорениновый рецептор – PRR; ангиотензин-конвертирующий энзим 2 - ACE2, и многие другие энзимы. Так, связь АнгII с АТ1-рецептором активирует NAD(P)H-оксидазу и вызывает продукцию реактивных форм кислорода (РФК или АФК). В состав NAD(P)H-оксидазы входят компоненты клеточных мембран типа p22^{phox}, gp91^{phox} (Nox2), а также внутриклеточные компоненты p47^{phox}, p40^{phox}, p67^{phox}; Rac, G-белок с малой молекулярной массой. АнгII может стимулировать двухфазную реакцию продукции РФК: 1) активация протеинкиназы C; 2) мобилизация фосфатидилинозитол3'-киназы, Rac, эпидермального фактора роста (EGF) и c-Src-киназы. Под влиянием РФК возрастает активность NAD(P)H-оксидазы и активируется Rho/Rho-киназа, что приводит к сокращению гладких мышц сосудов.

Окислительный стресс, стимулированный активностью РААС, играет важную роль в патофизиологии почечного фиброза [2, 3]. Следует ожидать, что антиоксидантные препараты и средства, снижающие активность РААС, будут способствовать антифибротическому действию, замедляющему скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности. В доклинических и клинических испытаниях, например, известную полезность показали такие антиоксиданты, как битартрат цистеамина, эпоксиэйкозатриеновые кислоты и цитоглобин [3].

Кстати, лизиноприл и сартаны (лозартан, тельмисартан) подавляют продукцию РФК (например супероксид-аниона). Поэтому смягчаются отрицательные эффекты РААС, опосредствованные продукцией РФК, тормозится скорость и распространённость развития атеросклеротических бляшек и подавляется активность NAD(P)H-оксидазы.

Литература

1. Родионов Ю.Я. Многофункциональная роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. – 2014. – С. 166-172.
2. Murakami K. New components of the renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. 1-6.
3. Lv Wenshan, Booz G.W., Fan Fan et al. Oxidative stress and renal fibrosis: recent insights for the development of novel therapeutic strategies // Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 9, № 105. – P. 1-11.
4. Лызиков Н.Ф., Мацуганова Т.Н. Комплексное лечение больных поздним токсикозом беременных с применением средств стимуляции образования простагландинов депрессорного действия: методические рекомендации / Министерство здравоохранения БССР, Управление лечебно-профилактической помощи детям и матерям. – Минск, 1979.