

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. Князькова, д. мед. н., профессор; А.И. Цыганков, к. мед. н.

/Харьковский национальный медицинский университет/

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в промышленно развитых странах [1]. Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) непрерывна, постоянна и не зависит от других факторов риска. В многочисленных эпидемиологических исследованиях получены убедительные данные, подтверждающие влияние АГ на частоту развития атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта [2]. Продемонстрировано, что частота ИБС в 3,5 раза выше у лиц с АГ, чем у лиц с нормальными цифрами АД [3].

Заболеваемость и распространенность ССЗ и АГ существенно выше у мужчин, чем в сопоставимых по возрасту когортах женщин репродуктивного возраста [4]. У женщин АГ развивается обычно на 10 лет позже, чем у мужчин, и в основном – после менопаузы [5]. Вероятность развития ИБС при высоком систолическом АД (САД) у мужчин в возрасте 40–49 лет в 4 раза, 50–59 лет – в 6 раз выше, чем при низких его значениях. Аналогично для диастолического АД (ДАД): риск развития ИБС при высоких значениях ДАД у мужчин в возрасте 40–49 лет в 3 раза выше, чем при низких его значениях, в возрасте 50–59 лет – выше в 5 раз. Для женщин относительный риск для САД составляет соответственно 2,7 и 5; для ДАД – 2 и 3 [6]. Данные проспективных исследований показали, что у мужчин при уровне САД >160 мм рт.ст. риск смерти от ИБС увеличивается в 4 раза, а от инсульта – почти в 9 раз [7]. Частота сердечно-сосудистых осложнений у женщин обычно ниже, чем у мужчин, однако одни и те же уровни АД могут обуславливать у женщин большую частоту осложнений. Так, повышение САД на 15 мм рт.ст. увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин на 52%, у мужчин – на 34%.

Несмотря на то, что отличия уровней АД у мужчин и женщин не столь значительные (в частности, гендерные различия редко

превышают для САД 10 мм рт.ст. и для ДАД – 5 мм рт.ст.), однако показано, что увеличение САД на 10 мм рт.ст. удваивает риск развития ССЗ. При этом снижение САД на 5 мм рт.ст. приводит к уменьшению смертности от инсульта на 14% и от ИБС – на 9% [8]. Таким образом, более высокое АД у мужчин по сравнению с женщинами, по крайней мере до 50 лет, имеет большое значение с точки зрения патофизиологии АГ.

Механизмы, лежащие в основе гендерных различий относительно распространенности и прогрессирования ССЗ и АГ, окончательно не изучены, однако предполагается ключевая роль половых гормонов в модуляции активности регуляторных систем, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) относится к числу важнейших регуляторных систем организма. Она обеспечивает поддержание водно-солевого гомеостаза, играет решающую роль в контроле уровня АД, отвечает за адаптивные реакции организма, в том числе за оптимизацию центральной гемодинамики при ее острых нарушениях. В нормальных условиях любые изменения, приводящие к подъему АД, стимулируют увеличение почечной экскреции натрия и воды посредством феномена давление–натрийурез. Благодаря этому происходит уменьшение объема внеклеточной жидкости, венозного возврата и сердечного выброса, а АД возвращается к нормальным значениям. Длительная модуляция взаимосвязи давление–натрийурез осуществляется при участии РАС. Ангиотензин II повышает проксимальную реабсорбцию натрия в почках путем стимуляции эпителиального транспорта [9]. Чрезмерное образование ангиотензина II не вызывает значительного увеличения объема внеклеточной жидкости, поскольку повышенное АД нейтрализует задержку натрия, вызванную ангиотензином II.

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что активация РАС ассоциируется с АГ, ги-

пертрофией левого желудочка, ХСН и хронической почечной недостаточностью [10, 11]. Продемонстрировано, что ингибирование РАС с помощью ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ₁-рецепторов) улучшают клинический исход и широко применяются для лечения АГ. В представленном обзоре обсуждаются вопросы гендерных особенностей РААС и их клиническое значение у пациентов с АГ.

Ангиотензиноген – единственный предшественник ангиотензиновых пептидов. Основным местом синтеза ангиотензиногена является печень. Также ангиотензиноген синтезируется в других тканях, включая жировую ткань, мозг, сердце, сосуды, почки и надпочечники [12]. Концентрация ангиотензиногена в крови высокая, превышающая более чем в 1000 раз содержание ангиотензина I и ангиотензина II в плазме крови [13].

Экспериментально установлено, что уровни мРНК ангиотензиногена выше в печени и почках самцов крыс по сравнению с особями женского пола [14, 15]. Показано, что содержание мРНК ангиотензиногена снижается после кастрации и возрастает после инъекции тестостерона [14]. Отмечено, что введение эстрадиола сопровождается повышением количества мРНК ангиотензиногена в печени и концентрации ангиотензиногена в плазме крови. В эксперименте на гепатоцитах крыс введение эстрогена приводило к повышению уровня мРНК ангиотензиногена и содержания ангиотензиногена в крови, тогда как инъекция дигидротестостерона повышала уровень мРНК ангиотензиногена, не влияя на секрецию ангиотензиногена [16].

Продемонстрировано, что у женщин в период постменопаузы содержание ангиотензиногена в плазме крови несколько выше [17] или не отличается от значений у мужчин [18]. Увеличение концентрации ангиотензиногена в плазме крови происходит на фоне заместительной терапии эстрогенами, но только при пероральном приеме препаратов, что может быть связано с эффектом первого про-

хождения через печень, где ангиотензиноген синтезируется [19].

Ренин синтезируется и хранится в гранулах юкстагломерулярных клеток и секретируется в ответ на различные стимулы [20]. Поэтому заметные изменения уровня ренина плазмы могут происходить быстро, приводя к изменениям в образовании ангиотензина I. В то же время, на скорость образования ангиотензина I могут оказывать влияние изменения концентрации субстрата; однако изменения синтеза ангиотензиногена происходят медленно и, по-видимому, в меньшей степени отвечают за регуляцию изменений ангиотензина I и ангиотензина II в крови, чем ренин [20]. При нарушении гомеостаза число клеток, которые экспрессируют и секретируют ренин, возрастает и распространяется за пределы юкстагломерулярной области; результатом чего является повышение уровня циркулирующего ренина и переустановка гомеостаза. Исследования с ингибиторами ренина показали основную роль ренина в генерации циркулирующих ангиотензиновых пептидов, не исключая вклад других ферментов на уровне тканей, особенно в очагах воспаления.

В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано существование гендерных различий в содержании компонентов РАС [21–24]. Продемонстрировано, что в процессе старения активность ренина плазмы крови снижается [25]. Следует отметить, что в то время как эстрогены ингибируют РАС на нескольких сайтах, андрогены, как правило, оказывают стимулирующее влияние [24]. В эксперименте на модели спонтанно-гипертензивных крыс [22] отмечены более высокие уровни активности ренина плазмы крови у особей мужского пола по сравнению с самками. Кроме того, введение тестостерона крысам женского пола с удаленными яичниками вызывает повышение активности ренина плазмы крови и снижение этого показателя у самцов крыс после кастрации [26]. В других исследованиях также показано стимулирующее действие тестостерона на РАС. Важно подчеркнуть, что на секрецию ренина стимулирующее влияние оказывают и катехоламины. Предполагается, что ингибирующий эффект эстрогенов на активность ренина плазмы крови может быть частично обусловлен ингибированием катехоламинов [27].

В популяционном исследовании [28] изучена активность ренина плазмы крови у нормотензивных мужчин и женщин в течение 9-лет-



Толочко В.И. Тайна крымских гор. 2002. Полотно, масло

него периода наблюдения. Установлено, что активность ренина плазмы крови у мужчин на 27% выше, чем у женщин, независимо от возраста и этнической принадлежности. Результаты современных исследований, изучающих состояние РАС у женщин репродуктивного возраста, противоречивы. В исследовании [4] с участием женщин в период инволютивных изменений репродуктивной системы выявлена высокая активность ренина плазмы крови. Показано, что активность ренина плазмы крови у женщин ниже, чем у мужчин, однако она повышается после наступления менопаузы [4]. Наряду с этим имеются данные [18], свидетельствующие о достоверно более низкой активности ренина плазмы крови у здоровых женщин в постменопаузальный период по сравнению с сопоставимыми группами мужчин и женщин репродуктивного возраста. Более того, в исследованиях показано, что частота низкорениновой формы АГ у женщин в период постменопаузы достоверно выше, чем у мужчин [29]. Установлено, что при АГ у женщин в период менопаузы комбинация эстрадиола (17β-эстрадиол) с антагонистом ангиотензиновых рецепторов 1-го типа более эффективна в снижении АД, чем монотерапия [30]. Эти исследования подчеркивают необходимость четкого понимания половых различий в механизмах контроля АД при составлении оптимальных схем лечения мужчин и женщин.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Действие АПФ можно рассматривать как стадию активации в каталитическом каскаде формирования ангиотензина II из ангиотензина I. Несмотря на то, что биосинтез ангиотензина II [31] может осуществляться с участием и других путей, однако предполагается, что АПФ является главным ферментом, отвечающим за образование ангиотензина II в нормальных физиологических условиях. Большая часть АПФ связана с мембраной и локализована на плазматических мембранах различных клеток, включая сосудистые эндотелиальные клетки, клетки эпителия почечных проксимальных трубочек и нейроэпителиальные клетки.

Образование ангиотензина II осуществляется не только благодаря циркулирующему АПФ, но и наличию АПФ в эндотелиальных клетках сосудистого русла, включая легкие [20]. Несмотря на то, что идентифицированы другие пути образования ангиотензина II в некоторых тканях, его концентрация в кровотоке отражает преимущественно следствие действия энзиматического каскада ренина – АПФ на ангиотензиноген [32]. Под действием АПФ пептид ангиотензин (1–7) метаболизируется до функционально неактивного продукта ангиотензин (1–5) [33]. Также АПФ может участвовать в метаболизме других пептидов, включая кинины, вещество P и гематопэтический фрагмент acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro. Так,

АПФ инактивирует два сосудорасширяющих пептида, брадикинин и каллидин [34]. Брадикинин является мощным вазодилататором и ингибитором клеточного роста, который проявляет натрийуретические свойства в почках. При этом вазодилатация осуществляется путем стимуляции оксида азота (NO) и цГМФ, а также высвобождения вазодилаторных простагландин, простагландина E2 и простаглицлина [35]. Брадикинин под влиянием АПФ очень быстро метаболизируется до неактивных фрагментов. Таким образом, АПФ повышает образование потенциального вазоконстриктора ангиотензина II и вызывает деградацию физиологических антагонистов ангиотензина II – брадикинина, NO и вазодилаторных эйкозаноидов.

В эксперименте у обезьян отмечено, что пероральный прием эстрогена или его комбинации с медроксипрогестероном приводит к существенному снижению активности АПФ [36]. Показано, что после овариэктомии у крыс содержание АПФ в почках, легких, сердце, брюшной аорте и надпочечниках увеличивается и реверсируется после введения эстрогена [37].

В популяционных исследованиях продемонстрировано, что активность АПФ у мальчиков повышается и снижается у девочек с возрастом после полового созревания [38]. У здоровых лиц активность АПФ выше у мужчин [39]. В то же время, у женщин репродуктивного возраста [40] и в период постменопаузы [17] содержание АПФ в плазме крови не отличается от таковой мужчин, сопоставимых по возрасту.

В эксперименте на модели крыс с гипертензией активность АПФ выше у самцов, чем у особей женского пола [41]. Отмечено, что у самок после овариэктомии введение эстрогена приводит к снижению содержания АПФ в плазме крови, почках и аорте [36]. Таким образом, несмотря на существование некоторых различий, активность АПФ, по-видимому, под действием эстрогенов снижается и повышается под влиянием андрогенов.

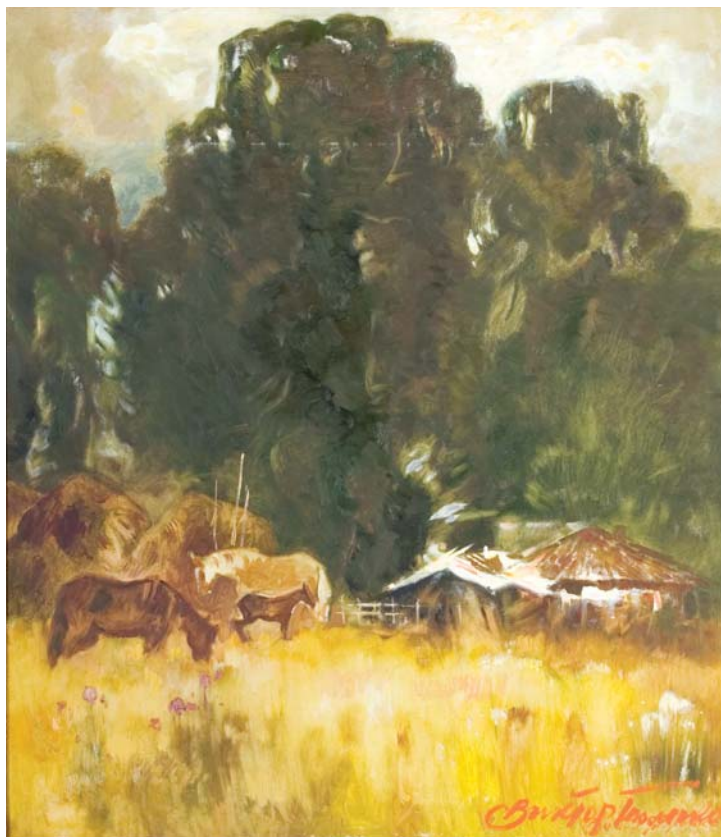
Ангиотензин II. Традиционно ангиотензин II рассматривается как главный биоактивный эффектор РАС-индуцированных гемодинамических и воспалительных изменений в различных органах, включая сердце, почки, мозг и сосуды [42]. Циркулирующий или локально продуцируемый ангиотензин II опосредует

стимуляцию синтеза внеклеточного матрикса, гипертрофию, индукцию хемокинов, генерацию активных форм кислорода, апоптоз и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, сопровождаемые ингибированием генерации NO [43]. В последние годы выделены дополнительные члены РАС и их биосинтетические пути, в частности, гептапептид ангиотензин III (Ang III), гексапептид ангиотензин IV и ангиотензин (1–7) [44]. Последний синтезируется с помощью АПФ2, нового члена РАС и гомолога АПФ, нечувствительного к

ингибиторам АПФ [45]. Ангиотензин (1–7) – один из важных биологически активных продуктов РАС, уравновешивающий действия ангиотензина II в сердце, сосудах и почках, возможно – посредством своего собственного рецептора. Пептид ангиотензин (1–7) связывается с рецепторами Mas, которые опосредуют вазодилатацию и антипролиферативные функции, вероятно – через NO-зависимый механизм [46]. Биологические свойства ангиотензина IV изучены мало [47].

В исследовании J.A. Miller и соавторов [40], включавшем нормотензивных мужчин и женщин (средний возраст – 28 ± 1 год), показано, что у женщин уровень АД и содержание альдостерона в крови были ниже, чем у мужчин, однако по концентрации ангиотензина II в плазме крови различий не выявлено. В другом исследовании [48] с участием 38 нормотензивных женщин в постменопаузальный период изучено влияние гормонзаместительной терапии на уровень АД, содержание в плазме крови брадикинина и показателей РААС. Период наблюдения составил 12 месяцев. Установлено, что трансдермальное введение эстрадиола в сочетании с курсами медроксипрогестерона приводило к снижению АД и не влияло на содержание ангиотензина II в плазме крови, тогда как на фоне перорального приема эстрадиола в комбинации с курсами медроксипрогестерона наблюдалось почти двукратное повышение содержания ангиотензина II в плазме крови при отсутствии динамики АД.

В эксперименте на модели гипертензивных крыс Льюиса [41] установлено увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови и в корковом и мозговом веществе почек у самцов по сравнению с особями женского пола, однако при сравнении с контрольными животными половых различий не выявлено. Таким образом, повышение активности РААС у гипертензивных особей мужского пола, по-видимому, способствует более высоким цифрам АД и тканевому повреждению. В другой экспериментальной модели трансгенных гипертензивных крыс женского пола после овариэктомии [36] показано, что введение эстрогенов на протяжении 3 недель сопровождалось снижением содержания ангиотензина II в плазме крови наряду со снижением активности АПФ в плазме крови и тканях (почки, аорта). Кроме того, отмечено увеличение концентрации ангиотензина (1–7) в плазме крови. Эти данные позволили авторам предположить, что протективные свойства



Толочко В.І. Сельский мотив. С. Марьино. Тарханкут. Крым. 1998. Полотно, масло



ва эстрогенов реализуются посредством усиления вазодилатации под действием пептида ангиотензина (1–7) и снижения образования и сосудосуживающего действия ангиотензина II. В то же время, у спонтанно-гипертензивных крыс [49] концентрация ангиотензина II в плазме крови была выше у самок по сравнению с особями мужского пола, однако половых различий содержания ангиотензина II в корковом веществе почек не выявлено. Таким образом, в этом направлении необходимо проведение дальнейших исследований.

Ангиотензиновые рецепторы. Реализация эффектов ангиотензина II осуществляется посредством рецепторов двух типов – AT_1 и AT_2 [47]. У человека большая часть биологических свойств ангиотензина II опосредована рецепторами AT_1 , которые экспрессируются в сосудах, почках (юктагломерулярные и мезангиальные клетки) и сердце. Рецепторы AT_1 отвечают за сокращения гладких мышц сосудов, почечную реабсорбцию натрия, гипертрофию и фиброз миокарда и другие виды тканевого повреждения [51].

В эксперименте на клубочках почек крыс показано, что в нормальных условиях связывание AT_1 -рецепторов существенно снижается у самок в сравнении с особями мужского пола [51]. В другом исследовании у крыс после овариоэктомии наблюдалось повышение плотности AT_1 -рецепторов в сердце, почках и стенке аорты с реверсированием после введения эстрогенов [52]. Экспериментально установлено, что в надпочечниках крыс введение эстрогенов уменьшает количество AT_1 -рецепторов и не влияет на уровни мРНК посредством посттранскрипционных механизмов [53]. Повышение плотности AT_1 -рецепторов в ответ на введение эстрогенов показано только в матке [54]. С другой стороны, после кастрации у самцов крыс связывание AT_1 -рецепторов не изменялось [51].

Отмечено, что у женщин пременопаузального возраста после овариоэктомии подкожное введение эстрогенов приводит к снижению плотности AT_1 -рецепторов в надпочечниках, почках, сердце и печени [55].

На модели гипертензивных крыс продемонстрировано, что в корковом веществе почек экспрессия белка AT_1 рецепторов возрастает у самцов в сравнении с особями женского пола [57] и не изменяется после кастрации [56]. Отмечено, что в аорте и мезентериальных микрососудах спонтанно-гипертензивных крыс уровни мРНК AT_1 -рецепторов снижаются у самок. Однако после овариоэктомии уровни

мРНК AT_1 -рецепторов возрастают до соответствующего самцам уровня [57]. В изолированных гладкомышечных клетках сосудов крыс уровни мРНК AT_1 -рецепторов и плотность AT_1 -рецепторов снижается при введении эстрогенов и возрастает в ответ на введение прогестерона [58]. Таким образом, плотность AT_1 -рецепторов почти всегда снижается под влиянием эстрогенов, но, предполагается, не изменяются под влиянием андрогенов. Прогестерон может увеличить плотность AT_1 -рецепторов.

В исследовании М. Okumura и соавторов [59] изучена взаимосвязь между экспрессией AT_2 -рецепторов и ремоделированием сосудов, индуцированным повреждением бедренной артерии у мышей дикого типа ($Agtr2+$) и мышей с отсутствием гена рецептора AT_2 ($Agtr2^-$). Установлено, что экспрессия ангиотензиновых рецепторов 2-го типа усиливается в поврежденной артерии мышей линии $Agtr2+$, причем в большей степени – у особей женского пола. При этом половых различий в экспрессии AT_1 -рецепторов у мышей $Agtr2+$ не отмечено. Показано, что степень повреждения сосудов, о чем свидетельствовало увеличение образования неоинтимы, синтез ДНК, экспрессия протеина-1-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), продукция супероксид аниона и активности НАДФН оксидазы в поврежденной артерии, была больше у самцов, чем у особей женского пола, и более выражена – у мышей линии $Agtr2^-$, чем в группе сравнения. Введение антагониста AT_1 -рецепторов валсартана (1 мг/кг в сутки) снижает степень повреждения сосудов в большей степени у самок, чем у особей мужского типа мышей дикого типа. Также отмечено, что половые различия защитных эффектов валсартана менее выражены у мышей линии $Agtr2^-$. Таким образом, доказано существование гендерных различий в степени повреждения сосудов, в частности, более выраженные у самцов, ассоциирующиеся с выраженностью локальной экспрессии ангиотензиновых рецепторов 2-го типа. Кроме того, продемонстрированы протективные эффекты AT_2 -рецепторов при сосудистом повреждении, особенно у особей женского пола.

Концепция о протективных свойствах AT_2 -рецепторов при ССЗ и АГ высказывалась и в более ранних работах [60]. Так, антипролиферативные, антифибротические и АД-снижающие эффекты AT_2 -рецепторов оказывают благоприятное влияние при ССЗ и АГ. Кроме того, предполагается, что этот тип рецепторов

обуславливает гендерные различия ССЗ и АГ. Полиморфизм AT_2 -рецепторов ассоциируется с ранним развитием ИБС у мужчин [61]. Экспериментально установлено, что после овариоэктомии повышается экспрессия AT_1 -рецепторов в брыжеечных сосудах у крыс со спонтанной гипертензией [57] и снижается экспрессия AT_2 -рецепторов в почках крыс линии Wistar Hannover [62]. Продемонстрировано, что введение эстрадиола уменьшает экспрессию AT_1 -рецепторов и увеличивает экспрессию AT_2 -рецепторов. Гораздо меньше известно о влиянии тестостерона на регуляцию экспрессии AT_1 - и AT_2 -рецепторов. Показано, что у крыс после кастрации в придатках яичек выявляется снижение экспрессии AT_1 -рецепторов [63], тогда как в проксимальных почечных канальцах, извлеченных у крыс, которым вводился дигидротестостерон, количество AT_1 -рецепторов не отличается от группы контроля [64]. Отмеченные изменения указывают на существование взаимодействия между половыми гормонами и PAC, однако в этом направлении необходимы дальнейшие исследования для более точного определения их физиологического значения.

Альдостерон. Главным стимулятором секреции альдостерона является ангиотензин II. Кроме того, выброс альдостерона из надпочечников также стимулируют адренокортикотропный гормон (АКТГ) и гиперкалиемия. Продемонстрировано, что ингибирование АПФ или рецептора AT_1 в клетках клубочковой зоны блокирует стимуляцию альдостерона ионами калия или АКТГ [35], причем ингибирование АПФ снижает продукцию ангиотензина II и альдостерона [65]. Классические эффекты альдостерона обусловлены его взаимодействием с минералокортикоидными рецепторами (MR) эпителия почечных канальцев и направлены на регуляцию водного и электролитного обмена. Достижения последних лет позволили установить наличие MR в головном мозге, миокарде, гладких мышцах сосудов, почках и других тканях [66]. Установлен целый ряд неблагоприятных эффектов альдостерона на сердечно-сосудистую систему, включая некроз и фиброз сердца и стенок сосудов, снижение эластичности сосудов и фибринолиза, повышение высвобождения катехоламинов и провоцирование сердечных аритмий и др. Продемонстрировано, что активация MR миокарда и крупных сосудов во многом обеспечивает развитие ХСН.

У женщин репродуктивного возраста плазменные уровни альдостерона ниже, чем

у мужчин [40], но после наступления менопаузы эти различия исчезают [17, 18]. В исследованиях по применению заместительной терапии эстрогенами у женщин в период постменопаузы отмечено, что концентрация альдостерона в плазме крови может быть неустойчивой [18], что, как предполагается, ассоциировано с наличием в схеме лечения прогестерона. Так, в эксперименте у животных после овариэктомии отмечено, что введение эстрогена приводит к снижению концентрации альдостерона в крови [55]. Показано, что в надпочечниках крыс после овариэктомии инъекция эстрогена уменьшает и содержание альдостерона и ангиотензин II-индуцированную секрецию альдостерона [52, 53]. Установлено, что в изолированных клетках почечных клубочков крыс введение прогестерона увеличивает секрецию альдостерона [67].

У самок крыс линии Wistar после овариэктомии альдостерон индуцирует гипертензию, гипертрофию сердца, сосудистой фиброз и повышенную экспрессию остеопонтина, а активация рецепторов эстрогена- α или β – защищает от этих патологических изменений [68].

В исследовании В.И. Подзолкова и соавторов [69] изучена взаимосвязь состояния РААС с уровнем женских половых гормонов и маркерами поражения органов-мишеней при АГ. Обследовано 20 мужчин и 39 женщин с АГ 1–3-й степени. У всех женщин – период постменопаузы. Установлено, что у женщин наблюдается достоверно более высокая концентрация альдостерона, чем у мужчин: $212,5 \pm 123,9$ пг/мл и $148,9 \pm 82,5$ пг/м соответственно ($p=0,03$). У женщин обнаружена отрицательная связь между концентрацией альдостерона и уровнем эстрадиола ($r=-0,3$; $p=0,04$) и 17-гидроксипрогестерона ($r=-0,318$; $p=0,04$), а также положительная связь между концентрацией альдостерона и активностью ренина плазмы крови ($r=0,555$; $p=0,04$). Кроме того, у женщин установлена корреляция между концентрацией женских половых гормонов, альдостерона и показателями почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, индексом массы миокарда левого желудочка. У мужчин данных корреляций не установлено. На основании полученных результатов было сделано заключение, что у больных АГ выявлены гендерные различия состояния РААС с более высокой концентрацией альдостерона у женщин в период постменопаузы. Также у женщин с АГ выявлена взаимосвязь между АРП, уровнем альдостерона,

половых гормонов, показателями почечной гемодинамики и индексом массы миокарда левого желудочка.

Предполагается, что эстроген уменьшает секрецию альдостерона в ответ на ангиотензин II, а так же может также ингибировать АКГГ – другой альдостерон-стимулирующий фактор. Отмечено, что эстроген ослабляет альдостерон-индуцированное повреждение тканей [70].

Потенциальные вазопрессорные эффекты некоторых синтетических прогестагенов могут быть связаны с повышением активности ренина плазмы. Эндогенный прогестерон действует как антагонист рецепторов альдостерона и обладает натрийуретическим эффектом, благодаря которому нейтрализует минералокортикоидный эффект эндогенных эстрогенов в лютеиновую фазу нормального менструального цикла [71]. Так, прогестагены нейтрализуют эффекты альдостерона, а значит – повышают выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение АД, увеличение массы тела, появление отеков, болезненности молочных желез и других симптомов, связанных с задержкой жидкости [72]. К потенциальным благоприятным антиальдостероновым эффектам следует отнести предупреждение сосудистого и миокардиального фиброза посредством уменьшения толщины и повышения эластичности сосудистой стенки, улучшения функции эндотелия и синтеза NO, а значит – и функции миокарда в целом [73].

Прогестагены в зависимости от химической структуры и дозы обладают не только собственно прогестагенной активностью, необходимой для «защиты» эндометрия от пролиферативного воздействия эстрогенов, но и другими биологическими эффектами, так называемыми «частичными» или «остаточными» (антиэстрогенным, андрогенным, глюкокортикоидным и др.), обусловленными их взаимодействием с другими стероидными рецепторами [74]. Установлено, что дроспиренон в сочетании с пероральным эстрогеном снижает АД в большей степени, чем один эстроген [75].

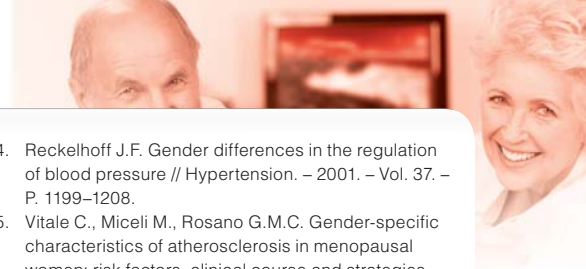
В двух исследованиях по изучению эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов: RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study for Congestive Heart Failure) [75] – у пациентов с ХСН, получавших спиронолактон, и EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [76], включавшее пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным

сердечной недостаточностью, с применением эплеренона – продемонстрировано улучшение прогноза. Установлено большее снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии спиронолактоном в сравнении с эплереноном, несмотря на различие клинических характеристик пациентов в исследованиях. Показано, что спиронолактон – неселективный антагонист MR, который также блокирует рецепторы андрогенов и стимулирует рецепторы прогестерона, в то время как эплеренон является селективным антагонистом MR. Благоприятные эффекты спиронолактона могут развиваться, в частности, с помощью ингибирования или активации рецепторов половых гормонов. Однако дополнительный анализ исследования RALES показал, что положительные эффекты спиронолактона были идентичны у мужчин и женщин.

Артериальная гипертензия

В эксперименте на модели АГ, индуцированной инфузией ангиотензина II [52], установлено, что в ответ на введение ангиотензина II беспородным мышам среднее АД у самцов было на 20–30 мм рт.ст. выше по сравнению с особями женского пола. Установлено, что в указанных группах животных одни и те же дозы ангиотензина II вызывают повышение АД у самцов (среднее АД ≥ 135 мм рт.ст.), а женские особи остаются нормотензивными. В другой экспериментальной модели АГ, индуцированной инфузией альдостерона, также показано увеличение среднего АД у самцов крыс ($\Delta 26$ мм рт.ст.) при отсутствии существенных изменений у самок [54]. Пролить свет на гендерные различия повышения АД на моделях животных с ангиотензин II- и альдостерон-индуцированной АГ могли бы исследования доза-ответ, но с увеличением тяжести АГ значительно увеличится частота инсультов и летальность животных.

Важно подчеркнуть фундаментальную роль NO в контроле АД [56]. Показано, что ингибирование синтеза NO при длительном введении N ω -нитрометилового эфира L-аргинина (L-NAME) приводит к развитию АГ [57]. Так, при введении нормотензивным крысам Wistar L-NAME среднее АД у самцов было выше на 27 мм рт.ст. в сравнении с особями женского пола. Подобно экспериментальным моделям АГ, индуцированной инфузией ангиотензина II и альдостерона, АГ, стимулированная ингибированием синтеза NO, может быть ослаблена антагонистами AT $_1$ -рецепторов [77] или ингибиторами АПФ [78]. Экспериментально



установлено реверсирование АГ посредством ингибирования синтеза ангиотензина II [79]. Таким образом, в экспериментальных моделях АГ гендерные различия регуляции РАС влияют на контроль АД.

Постулируется, что меньшее АД у самок в РАС-зависимых моделях АГ обусловлено тем, что у них, в отличие от особей мужского пола, достигаются более низкие плазменные и тканевые уровни ангиотензина II (в частности, вследствие увеличения катаболизма ангиотензина II [80]) и/или поддерживается меньшее количество функциональных АТ₁-рецепторов на мембране ключевых тканей-мишеней, таких как почки [81], сопровождающееся менее выраженным сосудосуживающим действием, опосредованным АТ₁-рецепторами у особей женского пола в сравнении с самцами [82]. Отмечено, что у самок спонтанно-гипертензивных крыс АД ниже, чем у самцов, но после овариэктомии АД повышается. Установлено наличие корреляционной связи между АД и экспрессией мРНК АТ₁ и АТ₂-рецепторов [57]. В эксперименте у самок крыс линии Спрег-Доули после овариэктомии отмечено увеличение уровня АД и последующее реверсирование после подкожного введения эстрогена [84]. На модели реноваскулярной АГ «две почки – один зажим» АГ развивалась чаще у самцов, чем у крыс женского пола. Однако после овариэктомии частота реноваскулярной АГ у самок не отличалась от самцов [95].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что у мужчин активность показателей РААС выше в сравнении с женщинами репродуктивного возраста. Более низкая активность РААС у женщин в период менопаузы ассоциируется с более низким уровнем АД по сравнению с мужчинами [86]. На фоне комбинации трансдермального эстрогена и перорального приема медроксипрогестерона уменьшается среднее АД без изменения содержания ангиотензина II в плазме крови, указывая на то, что эстроген модулирует АТ₁-рецептор или передачу сигналов из клетки [86]. Более низкая активность РААС у женщин предполагает меньшую эффективность у них препаратов – ингибиторов РААС. Однако в большинстве исследований гендерных различий эффективности ингибиторов РАС не обнаружено, хотя в нескольких работах таковые отмечены. Так, у пациентов африканского происхождения установлен более выраженный ответ АД на ингибиторы АПФ у мужчин (средний возраст – 46 лет) в сравне-

нии с женщинами (средний возраст – 52 года) [87]. В другом исследовании с участием пациентов пожилого возраста с АГ (средний возраст – 72 года) ингибиторы АПФ превосходили эффективность диуретиков относительно снижения всех сердечно-сосудистых событий и общей смертности среди мужчин, однако у женщин различий между данными классами препаратов не выявлено [88]. При введении ингибиторов АПФ спонтанно-гипертензивным крысам снижение АД отмечалось в большей степени, чем у самцов [89].

Известно, что гипертрофия левого желудочка является компенсаторным механизмом в ответ на нагрузку давлением. Установлено, что ингибиторы АПФ уменьшают гипертрофию левого желудочка независимо от гипотензивного эффекта [90]. Отмечено, что у женщин с АГ в период менопаузы масса левого желудочка была меньше по сравнению с мужчинами, сопоставимыми по уровню АД, возрасту и расе. Однако различие нивелировалось после наступления менопаузы [91]. Продемонстрировано, что трансдермальное введение эстрогенов женщинам в период постменопаузы приводит к уменьшению массы миокарда левого желудочка независимо от уровня АД [92].

Итак, несмотря на существование множества вариаций, в целом, эстрогены повышают образование ангиотензиногена и снижают активность ренина и содержание АПФ в крови. В ответ на пероральное введение эстрогенов активируется печеночный синтез ангиотензиногена. Не отмечено прямого влияния эстрогенов на концентрацию ангиотензина II в крови, однако выявлено уменьшение плотности АТ₁-рецепторов. Кроме того, под влиянием эстрогенов снижается продукция альдостерона. Менее изучено влияние андрогенов на РААС, однако андрогены повышают активность ренина и содержание АПФ в крови. Расшифровка механизмов, лежащих в основе гендерных различий АГ, будет способствовать появлению новых подходов и улучшению антигипертензивной терапии у мужчин и женщин.

Литература

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. – Geneva: World Health Organization, 2011
2. Waeber B., de la Sierra A., Ruilope L.M. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? // J. Hypertens. Suppl. – 2009. – Vol. 27. – P. S13–18.
3. Горбась І.М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії // УКЖ. – 2010. – №5.

4. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1199–1208.
5. Vitale C., Miceli M., Rosano G.M.C. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention // Climacteric. – 2007. – Vol. 10 (Suppl. 2). – P. 16–20.
6. Кваша О.О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2008. – 40 с.
7. De Baker G. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Task Force of European and Other Societies on cardiovascular disease prevention // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
8. Jones D.W., Hall J.E. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials // Hypertension. – 2004. – Vol. 43 (1). – P. 1–3.
9. Hall J.E., Brands M.J., Henegar J.R. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol. 10. – P. S258–S265.
10. Bombardieri A.S., Klemmer P.J. Interaction of Aldosterone and Extracellular Volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney Disease: A narrative Review // Am. J. Nephrol. – 2009. – Vol. 30 (2). – P. 140–146.
11. Whaley-Connell A., Habibi J., Wei Y. et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonism Attenuates glomerular Filtration barrier Remodeling in the transgenic Ren2 rat // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2009. – Vol. 296 (5). – P. F1013–F1022.
12. Morgan L., Broughton P.F., Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 1996. – Vol. 28. – P. 1211–1222.
13. Navar L.G., Kobori H., Prieto M.C., Gonzalez-Villalobos R.A. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 355–362.
14. Chen Y.F., Naftilan A.J., Oparil S. Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats // Hypertension. – 1992. – Vol. 19. – P. 456–463.
15. Yanes L.L., Sartori-Valinotti J.C., Iliescu R. et al. Testosterone-dependent hypertension and upregulation of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. F771–F779.
16. Klett C., Ganten D., Hellmann W. et al. Regulation of hepatic angiotensinogen synthesis and secretion by steroid hormones // Endocrinology. – 1992. – Vol. 130. – P. 3660–3668.
17. Danser A.H., Derckx F.H., Schalekamp M.A. et al. Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 853–862.
18. Schunkert H., Danser A.H., Hense H.W. et al. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 39–45.
19. Harvey P.J., Morris B.L., Miller J.A., Floras J.S. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostasis in healthy postmenopausal women // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 399–405.
20. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86. – P. 747–803.