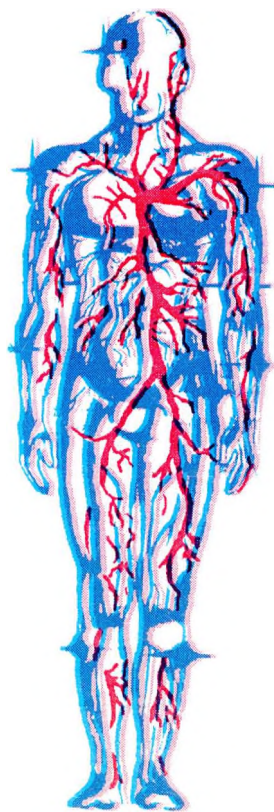


Ю.М. СІРЕНКО, О.І. ПЛИСКА, В.В. ЛАЗОРИШИНЕЦЬ,
Г.В. КНИШОВ

**КРОВОНОСНІ СУДИНИ,
РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА
ТА АРТЕРІАЛЬНІ ГІПЕРТЕНЗІЇ**



Ю.М. СІРЕНКО, О.І. ПЛИСКА, В.В. ЛАЗОРИШИНЕЦЬ,
Г.В. КНИШОВ

**КРОВОНОСНІ СУДИНИ,
РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА ТА
АРТЕРІАЛЬНІ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Київ
«Муар»
2000

ББК 54.10:54.102:56.9

С 40

УДК 616.12-008.331.1:616.13116:616.61

Рецензенти:

Бобров Володимир Олексійович, член-кореспондент НАН України та АМН України, професор, д.м.н., зав.кафедрою кардіології та функціональної діагностики Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Боронков Леонід Георгійович, професор, д.м.н., зав.відділом серцевої недостатності інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України.

Сіренко Ю.М., Плиска О.І., Лазоришинець В.В., Книшов Г.В.
С40 Кровоносні судини, ренін-ангіотензинова система та артеріальні гіпертензії. –К.: Муар, 2000. –144 с.
ISBN 966-95011-4-8

Розглянуті основні фізіологічні механізми функціонування серцево-судинної системи, сучасний стан ренін-ангіотензинової системи взагалі та її локальних підсистем. Усе це подано під кутом розвитку гіпертензивних станів в організмі та сучасних методів їх лікування. Монографія допоможе не тільки зрозуміти усю велич і роль РАС у функціонуванні різних систем організму, розвитку його багатьох патологічних станів, але і поновити свої знання в областях фізіології, патофізіології та фармакології серцево-судинної системи. Вона може бути корисною для студентів старших курсів медичних факультетів, лікарів терапевтичного профілів - особливо для кардіологів та інших.

С $\frac{4108040100 - 001}{2000}$ Без, оголош.

ISBN 966-95011-4-8

© Ю.М.Сіренко, 2000
О.І.Плиска, 2000
В.В.Лазоришинець, 2000
Г.В.Книшов. 2000

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
I. БУДОВА І ФУНКЦІЇ СУДИННОЇ СИСТЕМИ.	6
ФУНКЦІЇ СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ЇЇ ЛАНОК	6
БУДОВА КРОВОНОСНИХ СУДИН	18
БУДОВА ГЛАДЕНЬКОМ'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ	20
ЕЛЕКТРИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ	21
МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ ПОТЕНЦІАЛУ ДІЇ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ	24
МЕХАНІЗМ СКОРОЧЕННЯ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ	26
МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ СУДИННОГО ТОНУСУ ТА КРОВООБИГУ	30
ЛІТЕРАТУРА	41
II. РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА, ПІШІ ГУМОРАЛЬНІ СИСТЕМИ І ФАКТОРИ ТА ЇХ РОЛЬ В РОЗВИТКУ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	44
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА РАС	44
РЕНІН	46
АНГІОТЕНЗИНОГЕН	52
АНГІОТЕНЗИНИ	52
АНГІОТЕНЗИН ПЕРЕТВОРЮЮЧИЙ ФЕРМЕНТ	53
АНГІОТЕНЗИН I	56
АНГІОТЕНЗИН II	60
АНГІОТЕНЗИН III	62
АНГІОТЕНЗИНОВІ РЕЦЕПТОРИ	62
АНТАГОНІСТИ АІФ ТА АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ	64
АГЕНТИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СУДИННИЙ ТОНУС	69
ЛІТЕРАТУРА	73
III. ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ АКТИВАЦІЇ РАС, ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	84
ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	90
РЕНОВАСКУЛЯРНИЙ ТИП АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	92
ЛІТЕРАТУРА	109
IV. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ СТАНІВ	116
ЕНАЛАПРИЛ	130
ПРОПРАНОЛОЛ	133
МЕТОПРОЛОЛ	134
АТЕНОЛОЛ	135
РЕНІТЕК ПРОТИ ГІДРОХЛОРИДАЗИДУ	135
ЛІТЕРАТУРА	136

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ - артеріальна гіпертензія;
АгІ (ІІ,ІІІ) - ангіотензин І (ІІ, ІІІ);
Адр - адреналін;
АДГ - антидіуретичний гормон;
Ан - амінокислота (и);
АНС - автономна (вегетативна) нервова система;
АНФ - атріонатрійуретичний фактор;
АПФ - ангіотензинперетворюючий фермент;
АР - -адренорецептори;
Ас - альдостерон;
АТ - артеріальний тиск;
АТР - ангіотензинові рецептори;
А(Г)ТФ - аденозин (гуанозин) трифосфат;
Ац - аденілатциклаза;
Ах - ацетилхолін;
ГМ - головний мозок;
Гц - гуанілатциклаза;
ГТФ - гуанозинтрифосфат;
ЕПР - ендоплазматичний ретикулум;
ЕДТА - етилендіамінтетраоцтова кислота;
ІГФ - інозитолтрифосфат;
КА - катехоламіни;
ЛС - лімфатична система;
мм Нg - мм рт. ст.;
М-ХР - М-холінорецептори;
МР - механорецептори;
На - норадреналін;
ОЦК - об'єм циркулюючої крові;
ПД - потенціал дії;
ПК - протеїнкіназа (и);
ПНС - парасимпатична нервова система;
РАС - ренін-ангіотензинова система;
СНС - симпатична нервова система;
СР - саркоплазматичний ретикулум;
ССС - серцево-судинна система;
УО - ударний об'єм;
Фл - фосфоліпаза (и);
ФІБФ - фосфоінозитолбіфосфат;
ХмР - хеморецептори;
ХОК - хвилинний об'єм кровообігу;
цА(Г)МФ - циклічний аденозин (гуанозин) монофосфат;
ЦНС - центральна нервова система;
ЧСС - частота серцевих скорочень;
ЧССС - частота і сила серцевих скорочень;
ШКТ - шлунково-кишковий тракт;
ЮГА - юкстагломерулярний апарат.

ВСТУП

Гіпертензія є основною проблемою охорони здоров'я в сучасних промислово розвинутих країнах. Вона зустрічається в різних країнах та серед окремих етнічних популяцій. Біля 15-20 відсотків від дорослого населення страждає підвищеним артеріальним тиском. Серед людей похилого віку - 30-40%.

Високий артеріальний тиск є основним фактором ризику підвищеної смертності та захворюваності від таких причин як інсульт, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева та ниркова недостатність. Тривале протікання хвороби пов'язано з значними стражданнями та великими економічними затратами. Наприклад, у Швеції її витрати, пов'язані тільки з серцево-судинними захворюваннями, становлять 13% від бюджету охорони здоров'я. Причому це тільки затрати обумовлені госпіталізацією з приводу серцевої недостатності та інсультів.

Гіпертензія також часто супроводжується іншими кардіоваскулярними ризик-чинниками. Це цукровий діабет, підвищений рівень холестерину сироватки крові та цигаркове паління. Множинна дія ризик-чинників значно підвищує можливість хронічних захворювань.

На щастя, було показано, що довготривалий контроль АТ різко зменшує ризик, пов'язаний з підвищеним кров'яним тиском. Зниження на 5-6 мм Hg діастолічного тиску на протязі 5 років зменшує ризик розвитку інсульту на 40%, ішемічної хвороби серця - на 15%.

Можливість значного зменшення смертності та захворюваності завдяки антигіпертензивному лікуванню показана у міжнародних посібниках з лікування високого АТ. Обумовлено це великою кількістю сучасних гіпотензивних препаратів. При цьому в останні роки прогрес у розумінні причин розвитку та досягнення успіхів у лікуванні гіпертензивних станів належить інгібіторам ренін-ангіотензинової системи. Місцю, ролі та взаємодії останніх з іншими гіпотензивними засобами у світлі останніх досягнень розвитку есенціальної гіпертензії і присвячена дана робота.

1. БУДОВА І ФУНКЦІЇ СУДИННОЇ СИСТЕМИ

ФУНКЦІЇ СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ЇЇ ПЛАН

Серцево-судинна система включає серце і судини. Серце - це чотирикамерний, порожнистий, м'язовий орган який виконує роль помпи, що накачує кров у судини. Судини являються провідними шляхами для крові, яку виштовхує серцевий м'яз. У організмі вони складають величезну розгалужену сітку трубок різного діаметра. Здатність змінювати свій діаметр у окремих судинних ділянках супроводжується перерозподілом кровообігу та змінами системного артеріального тиску. Усі судини утворюють велике та мале коло кровообігів, функції яких відмінні.

Стінка судин включає наступні основні елементи: ендотелій, еластичні і колагенові волокна, гладенькі м'язи. У судинах різного типу співвідношення цих елементів різне.

Судини організму - це його транспортні шляхи. Розгалужуючись і утворюючи сплетіння вони складають складну систему. Якщо б вони були представлені жорсткими трубками, заповненими водою, то для такої системи були б повністю справедливі усі закони гідродинаміки.

Основний закон гідродинаміки говорить, що головною умовою плинину всякої рідини являється наявність градієнту тисків на початку і в кінці системи, який переборює її гідродинамічний опір. Величина гідродинамічного опору залежить від розмірів трубки і природи рідини - точніше від її в'язкості. Якщо це вода (ідеальна, гомогенна рідина), то її в'язкість рівняється 1. В'язкість ньютонівської рідини (води, розчину електролітів) постійна і залежить в основному від температури. З зростанням температури в'язкість зменшується. Тому об'ємна швидкість течії (Q) дорівнює:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

де ΔP - градієнт тиску;
R - гідродинамічний опір.

Гідродинамічний опір поодинокій трубці можна розрахувати з формули Пуазейля:

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

де l - довжина трубки;

η - в'язкість рідини;

r - радіус трубки;

або з попередньої формули:

$$R = \frac{\Delta P}{Q}$$

В'язкість - це величина змінна і являється функцією від швидкості плинущої рідини та від природи самої рідини. Тобто чим більша швидкість течії, тим менша в'язкість і навпаки. На величину в'язкості впливає вид току. В'язкість найменша при ламінарній (коаксиальне або телескопічне переміщення шарів рідини) і найбільша при турбулентній течії. У другому випадку переміщення рідини паралельно і одночасно перпендикулярно довжині судини суттєво збільшує внутрішню тертя. Тип течії залежить від багатьох факторів: діаметра судини, питомої ваги рідини, середньої швидкості току, в'язкості. З розвитком гіалінозу артерій створюються умови для турбулентного плинущої крові.

Якщо в системі трубок багато і вони з'єднані між собою послідовно, то їх сумарний опір рівний арифметичній сумі опорів усіх трубок: $R_0 = R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_n$; якщо трубки з'єднані паралельно, то їх провідність згідно другого закону Кірхгофа рівна: $C_0 = C_1 + C_2 + C_3 + \dots + C_n$. Сама провідність являється оберненою (зворотною) величиною опору. Звідси:

$$\frac{1}{R_0} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \dots + \frac{1}{R_n}$$

Для розрахунку лінійної швидкості течії використовують формулу:

$$V = \frac{Q}{\pi r^2}$$

де V - лінійна швидкість течії.

Для гемодинаміки в цілому справедливі усі закони гідродинаміки з деякими особливостями. Так у гемодинаміці опір окремих судин і цілих судинних ділянок може значно змінюватись. Це обумовлено тим, що в організмі жорсткі трубки замінені судинами еластичного, м'язового або м'язово-еластичного типу, які значно змінюють свій діаметр в залежності від їх наповнення, дії факторів нервової і гуморальної регуляції.

Так як тиск у порожнині правого передсердя (кінець системи) дорівнює нулю, то формула об'ємного кровотоку спрощується і набуває вигляду:

$$Q = \frac{P}{R}$$

На в'язкість гетерогенної (неньютонівської рідини - крові) впливають кількість формених елементів і в меншому ступені вміст білків.

Однак, більш цікавою особливістю системи кровообігу являється те, що в капілярах організму людини при найменшій швидкості кровотоку спостерігається і найменша в'язкість крові. Це обумовлено тим, що форменні елементи, в тому числі і еритроцити, як частинки з найбільшою густиною на одиницю об'єму, вистроюються в центрі судини і рухаються змійкою. Краєва зона судини залишається без клітин і заповнюється плазмою. Плазма утворює шар відносно якого ковзають клітини крові. Це зменшує сили тертя і даний феномен протидіє феномену збільшення в'язкості крові з зменшенням її течії.

Якщо зробити поперечний зріз у будь якій ділянці кровоносного русла, то Q через усі зрізи буде однаковою. У той же час у зв'язку зі збільшенням сумарного поперечного зрізу кровоносного русла, внаслідок розгалуження судин, в напрямку від аорти до капілярів лінійна швидкість буде зменшуватись. Так площа поперечного зрізу в аорті складає біля 4 см^2 , усіх відкритих капілярів - близько 3000 см^2 . Зрозуміло, що найменша лінійна швидкість кровоплину в капілярах. Подальше збільшення лінійної швидкості після капілярів також пов'язано з поступовим зменшенням сумарного поперечного зрізу судинного русла.

Визначення лінійної швидкості кровотоку проводять визначаючи час кровообігу, методом барвників, радіоізотопними і фармакологічними методами та з допомогою оксигемографії. Об'ємну - реографією, термодилуцією, реоплетизмографією та методом Фіка.

На всьому протязі судинного русла спостерігається падіння кров'яного тиску. Чинниками, що визначають величину кров'яного тиску, являються: робота серця або добуток його $УО$ на $ЧСС$, $ОЦК$, величина гематокрита, загальний периферичний опір судин (в тому числі опір певних судин окремих судинних ділянок).

Кров'яний тиск поділяють на артеріальний і венозний. У свою чергу, в першому виділяють: P_c (систоличний) - відображає роботу серця та еластичність великих артерій; P_d (діастоличний) - відображає опір

судин опору; пульсовий - відображає ОЦК; Рсд (середньодинамічний) - тиск, який у відсутності пульсових хвиль забезпечував би той самий гемодинамічний ефект, що і пульсовий тиск (відображає еластичність великих артеріальних судин). Величина нормального Рс в молодих людей коливається в межах 110-149 мм Hg, діастолічного - 60-89 мм Hg. Розрахувати Рсд можна за емпірично підібраними формулами: $R_{cd} = R_d + (P_s - R_d) : 2$ (для великих судин - наприклад аорти), поділивши на 3 - для артерій меншого діаметра.

Критичний тиск закриття (заклинювання) - при падінні АТ у артеріях невеликого діаметра менше певного рівня (частіше - це менше 20-30 мм Hg, у капілярах нирок - менше 60 мм Hg) вони повністю спадаються і кровотік у них припиняється.

Крім того, на кривій АТ визначають хвилі першого порядку - це пульсові коливання, які залежать від частоти і сили скорочень серця; хвилі другого порядку - пов'язані з дихальними рухами - це дихальні хвилі (при вдиху АТ знижується, при видиху - підвищується) і третього порядку хвилі охоплюють кілька хвиль другого порядку за рахунок зміни тонуусу судинно-рухових центрів.

Венозний тиск поділяють на центральний і периферичний. Обидва вони відображають роботу правої половини серця, об'єм крові у венах і опір венозних судин.

Вимірювання кров'яного тиску проводять кривавими і безкрівними методами. У першому випадку в судину вводиться канюля до якої під'єднується манометр. Вимірювання АТ частіше проводять у мм Hg, венозного - у см водного стовпа.

До безкрівних методів вимірювання АТ відносять аускультативний метод Короткова та пальпаторний - Ріва-Роччі. Методом Короткова визначають Рс і Рд, Ріва-Роччі - тільки Рс.

Від діаметру артеріол та венул (точніше від кров'яного тиску в них) залежить і величина обміну в обмінних судинах. Діаметр перших також впливає на величину системного АТ. Дані судини знаходяться під постійним судиннозвужуючим впливом симпатичного відділу АНС. Ослаблення імпульсації викликає розширення цих судин, посилення - звуження. Медіатором у нервових закінченнях у цьому випадку являється На. Однак у судинах, які кровопостачають м'язи, медіатором симпатичних нервів нервово-органних синапсів являється Ах. У цьому випадку активація симпатичних волокон викликає вазодилатацію відповідних судин.

Викидання крові в аорту серцем супроводжується виникненням в її стінці пружних коливань, які отримали назву пульсових хвиль (або

просто - пульс). Останні передаються на периферію з певною швидкістю. Однак до капілярів ці коливання повністю згасають. Швидкість поширення цієї хвилі визначається станом артеріальної стінки. З віком стінка втрачає еластичність, що призводить до зростання швидкості поширення цих хвиль. Досліджують пульс пальпаторно або за допомогою спеціальних датчиків, які перетворюють механічні коливання в електричні. Останні реєструють спеціальними приладами. У цьому випадку зареєстрована крива носить назву сфігмограми (рис. 1).

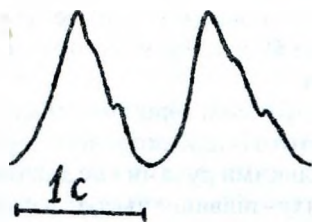


Рис. 1. Сфігмограма.

На сфігмограмі виділяють крутий підйом (анакрота), обумовлений викидом із серця крові в аорту. Це викликає підйом АТ з розтяганням стінки судин. Надалі слідує спад (катакрота) внаслідок падіння тиску в шлуночках (в кінці систоли). Відповідно в судинах тиск також починає знижуватись

утворюючи глибоку виемку (інцизуру). При падінні тиску в шлуночках нижче як в аорті кров прямує до шлуночків, ударяється в напівмісяцеві клапани і спричиняє виникнення вторинної хвилі підвищення тиску з повторним розтяганням артеріальних стінок. На сфігмограмі з'являється так званий вторинний або дикротичний підйом. Сфігмограму можна зареєструвати як на центральних так і на периферичних артеріях. Вони дещо відмінні. У клінічній практиці частіше застосовують пальпаторний метод. У цьому випадку відмічають частоту і ритмічність, напруження і наповненість, твердість і м'якість, швидкість наростання і спадання пульсової хвилі та інші показники пульсу.

Кровотік у венах у стані спокою має постійний характер. Тільки у випадку повного розширення судин опору незначні коливання можуть передаватись на венозне русло. У окремих випадках на характер венозного кровотоку можуть передаватись пульсові коливання близько розміщених магістральних артеріальних судин. У зв'язку з тим, що сумарний поперечний зріз венозних судин більший такого артеріального зрізу, то і середня лінійна швидкість венозного кровоплину менша. На величину венозного кровоплину впливає земна гравітація і відповідно величина гідростатичного стовпа. Однак суттєвий вплив вони здійснюють тільки при зміні положення тіла, коли порушуються лінійні співвідношення між артеріальним, венозним та трансмуральним тисками.

Запис пульсових коливань венозного пульсу має назву флебографії. Флебограма має зубці: а - систола передсердь припиняє приток крові до передсердь і викликає затримку крові в великих венах; с - обумовлений передачею поштовху від сонної артерії, що знаходиться поблизу; х - зміщення атріовентрикулярної перегородки вниз у період вигнання крові з шлуночка і швидкого заповнення передсердя; v - наповнення передсердь припиняє подальше поступлення в їх крові; у - швидке заповнення шлуночка кров'ю (рис. 2).

Однонаправленості кровоплину сприяють клапани серця і самих вен. Крім того, м'язова помпа, негативний тиск у грудній порожнині і зменшення тиску в правому передсерді при скороченні шлуночків сприяють збільшенню швидкості кровоплину у венах.

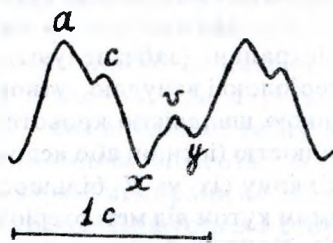


Рис. 2. Флебограма.

Функціонально усі судини поділяються на судини «котла» або «компресійної камери», прекапілярні судини опору, судини сфінктери, обмінні судини, емкісні судини, шунтуючі судини (1!). Перші представлені судинами еластичного типу, які демфірують, амортизують коливання кровоплину за рахунок здатності до розтягання під час серцевого викиду. Тобто великі артерії мають малий опір і демфірують пульсуючий систолічний викид з лівого шлуночка. Сюди відносять аорту з великими гілками та легеневу артерію. Під час виштовхування крові кінетична енергія скорочення серця переходить у кінетичну енергію руху крові і частково в потенціальну енергію розтягання стінки еластичних судин. Наступне скорочення стінки цих судин супроводжується зворотним процесом. Накопичена потенціальна енергія розтягнутої стінки переходить у кінетичну плинну крові з проштовхуванням її в наступну ділянку судинної системи. Втрата еластичності стінки цих судин з віком, внаслідок хворіб обміну, являється однією з причин зростання пульсового тиску та зростання навантаження на серцевий м'яз.

Прекапілярні судини опору представлені головним чином дрібними артеріями і артеріолами переважно м'язового типу. Для судин даного типу характерний високий базальний тонус, який може значно змінюватись під впливом центральних і місцевих нервових та гуморальних факторів регуляції. Результатом являються зміни

системного АТ, величини регіонарного кровообігу окремих судинних ділянок. Останнє впливає і на обмінні процеси в обмінних судинах.

Обмінні судини представлені капілярами, які формують мікроциркуляторне русло. Довжина усіх капілярів у тілі людини досягає 100000 км, а загальна площа біля 15000 мкм². За рахунок тісного контакту капілярів з тканинами організму, тонкостінкості і фенестрованості їх стінки та постійної зміни крові в цих судинах проходить обмін води, електролітів, газів і різних речовин між кров'ю і тканинами та навпаки. Капіляри поділяються на магістральні (забезпечують прямий найкоротший зв'язок між артеріолою і венулою, утворюючи основний канал) з достатньо великою швидкістю кровотоку і бокові їх відгалуження з меншою швидкістю (істинні або «справжні»). Останні власне і утворюють капілярну сітку. У більшості справжні капіляри відходять під прямим кутом від метартеріол («основні канали»), які переходять у вени. У місцях відходження капілярів гладеньком'язові клітини утворюють прекапілярні сфінктери. Самі капіляри не мають м'язових елементів. Ступінь скорочення капілярних сфінктерів визначає величину кровообігу, а значить і обмінні процеси в мікроциркуляторному руслі (12). Адже саме тут і проходить обмін в основному за пасивними (фільтрації, осмосу, дифузії і полегшеної дифузії) та активними (первинно- і вторинно-активний транспорт, піноцитоз) механізмами (рис. 3).

Дифузія - це перехід речовини через напівпроникливу мембрану (для речовини) з більшої концентрації в сторону меншої. Швидкість дифузії в значній мірі залежить від проникності мембрани. На величину останньої впливають: а) товщина мембрани; б) ліпідна розчинність речовин; в) число білкових каналів; г) температура - дифузія змінюється пропорційно температурі; д) молекулярна маса речовини; е) дифузійна площа мембрани. Коефіцієнт дифузії рівняється: $D = P \times A$; де P - проникність мембрани; A - площа дифузії.

Осмос - процес переходу розчинника через напівпроникливу мембрану для води (розчинника) з місця меншої концентрації речовини в сторону її більшої концентрації.

Фільтрація (ультрафільтрація) - перехід розчинника через напівпроникливу мембрану під впливом гідростатичного тиску: з більшого в сторону меншого.

Полегшена дифузія - речовина переходить через проникливу для неї мембрану з боку більшої концентрації в сторону меншої. У цьому напрямку (мембрана прониклива і для води) рухається і розчинник (вода) під впливом гідростатичного тиску. Так як він (вона) є розчинником для речовини то він захоплює речовину і полегшує її перехід. Можливий також перехід речовини за концентраційним та електричним градієнтами одночасно (вхід Na^+ в клітину). Сюди ж відносять перенос певних речовин за допомогою білків переносників, що значно прискорює реакцію. Це підтверджується конкурентним гальмуванням та максимумом насичення. У цьому випадку, наприклад іон, приєднується до переносника (білка-транспортера), що викликає зміну його просторової конфігурації. Внаслідок комплексу повертається так, що іон опиняється на внутрішній поверхні мембрани клітини. За законом: швидкість усякої хімічної реакції зміщується в сторону більшої концентрації реагентів тепер навпаки переносник буде звільняти іон і повертатись у попереднє положення. Полегшена дифузія залежить від розчинності речовини у ліпідах. Вона характеризується максимумом насичення (всі місця переносника зайняті).

Окремим випадком потрібно вважати пенетрацію мембрани молекулами з великою кінетичною енергією.

Так усмоктується вода, електроліти і окремі речовини простої структури. Однак, необхідно відмітити, що $\text{R}_{\text{осм}}$ плазми крові і міжклітинної рідини будуть визначати напрямок руху води. При зростанні $\text{R}_{\text{осм}}$ крові вода буде рухатись у плазму; при зменшенні - навпаки у інтерстиціальний простір. Подібно і з $\text{R}_{\text{осм}}$ міжклітинної рідини. При зменшенні $\text{R}_{\text{осм}}$ плазми електроліти будуть секретуватись у кров. У зв'язку з наявністю ліпідів у мембрані жиророзчинні речовини (аскорбінова кислота, піридоксин і рибофлавін) також переносяться шляхом дифузії. Фолієва кислота транспортується в кон'югованому вигляді, вітамін B_{12} - активно.

Частина електролітів транспортується за допомогою активного транспорту. Так Na^+ з плазми в ендотеліоцит потрапляє завдяки двох причин: у плазмі крові його концентрація значно перевищує таку в ендотеліоцитові (хімічний градієнт) і в ендотеліоцитові внутрішня поверхня мембрани заряджена негативно і притягує позитивно заряджений Na^+ . Тому останній по електричному і хімічному градієнтах проникає в клітину. Надалі

Na^+ в залежності від $\text{P}_{\text{осм}}$ плазми крові і інтерстиціального простору базальними або латеральними Na^+ - K^+ -насосами взамін на K^+ переноситься відповідно у кров або в міжклітинний простір звідки знову потрапляє в плазму крові. Для транспорту Ca^{++} потрібні вітамін D, білок-переносник, певне співвідношення гормонів кальцитоніна (щитовидної залози) і паратгормона (прищитовидної залози). Подібно транспортуються Mg^{++} , конкуруючи з Ca^{++} . Транспорт Fe^{2+} відбувається завдяки наявності білка-переносника - апоферитина, утворюючи комплекс феритин + Fe^{3+} . Цей металопротеїд являється депо заліза в організмі. Величина транспорту залежить від стану організму, його активності.

У процесах активного транспорту значну роль відіграють білки переносники. Їх молекулярна маса становить від 10 до 70 тисяч дальтон, що оптимальне для процесів переносу. Вони відіграють значну роль у транспорті білків і вуглеводів.

Для активного транспорту властиво: а) енергія, при цьому потрібна постійна t° , достатнє поступлення O_2 , відсутність гальмуючих метаболізм речовин, б) він частіше направлений проти електричного і хімічного градієнтів, в) висока швидкість транспорту, г) характерно «значення насичення», д) пригнічення деякими речовинами по типу конкурентного гальмування.

Транспорт білків проходить у основному у вигляді Ан і олігомерів (ди- і трипептидів). При цьому ди- і тримери переносяться навіть швидше ніж Ан. Кінцевий їх гідроліз відбувається в цитоплазмі під дією пептидаз клітини. У цих випадках в основному переважають активні механізми транспорту над пасивними, так як зовсім незначна частина Ан потрапляє в тканини шляхом простої дифузії. Велике значення мають мітохондрії ендотеліоцитів у постачанні енергією цих механізмів. Вони являють собою рухливі енергетичні структури.

Транспорт відбувається так. До білка переносника, що має два місця зв'язування приєднується Na^+ і Ан. Далі комплекс опиняється на внутрішній поверхні клітини шляхом його занурення в результаті «текучості» ліпідів мембрани, або конформаційних змін. У клітині проходить від'єднання речовин. Доля Na^+ залежить від $\text{P}_{\text{осм}}$ плазми крові і міжклітинної рідини. Швидкість транспорту різних Ан різна. Так L-форми транспортуються швидше, як D-форми. Крім того існує 5 видів переносників для: 1) кислих, 2) лужних, 3) нейтральних, 4) β - і γ -Ан, 5) імінокислот і дикарбонових Ан. Кожен з них переносить лише один тип Ан.

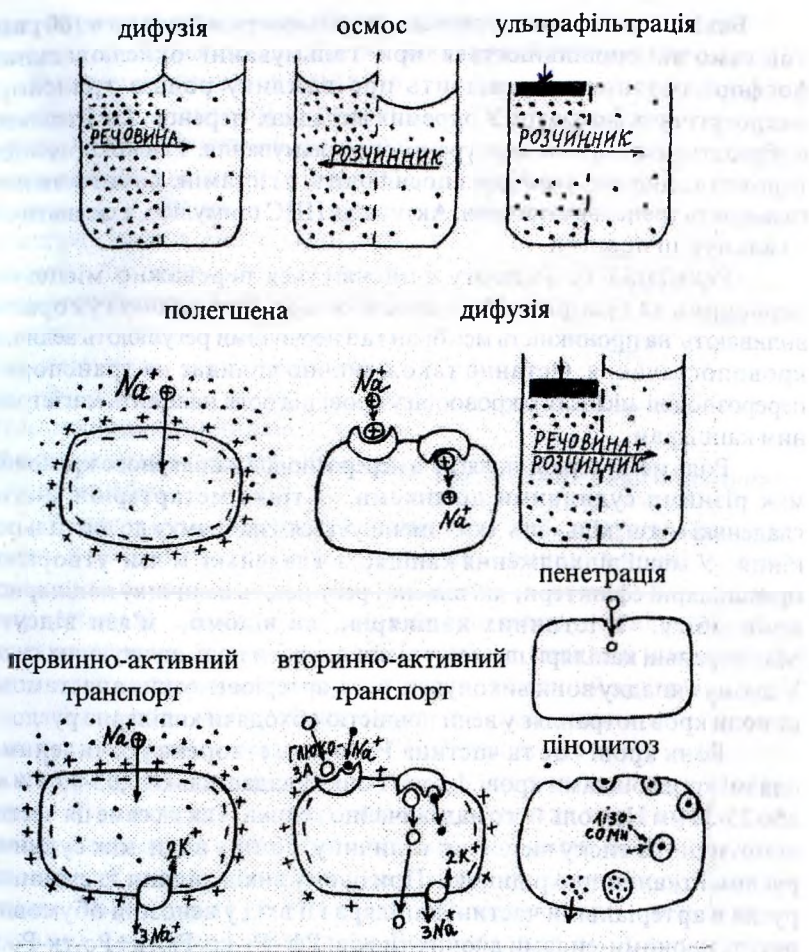


Рис. 3. Механізми транспорту.

Білки ще транспортуються шляхом піноцитозу. У цьому випадку мембрана утворює заглиблення навколо дрібних частинок з наступним змиканням країв і утворення травної вакуолі. До травної вакуолі прямують лізосоми, ферментами яких гідролізуються дані частинки. Продукти гідролізу пасивно переходять у кров. Як відомо будова апікальної і базальної мембран різна. Це створює напрямок для транспорту. При активному транспорті напрямок завжди один, навіть проти градієнтів.

Без Na^+ транспорт вуглеводів сповільнюється близько в 100 разів. Так само він сповільнюється при гальмуванні окислювального фосфорилування, що свідчить про важливу роль в транспорті макроергічних фосфатів. У окремих випадках перенос An і глюкози відбувається за рахунок конкурентного гальмування. Глюкокортикоїди, тироксин, інсулін, серотонін посилюють, а гістамін, соматостатин - гальмують транспорт глюкози. Активація ПНС стимулює, а симпатичної - гальмує ці процеси.

Регуляція транспорту здійснюється переважно місцевими нервовими та гуморальними механізмами. При цьому гуморальні впливають на проникність мембран та з нервовими регулюють величину кровопостачання. Останнє також значно впливає на транспорт. У перерозподілі місцевого кровообігу провідна роль належить магістральним капілярам.

Роль метартеріол полягає в перерозподілі капілярного кровообігу між різними судинними ділянками. Стінка метартеріол містить гладенькі м'язи, кількість яких зменшується в напрямку до дистального кінця. У місці відходження капілярів гладенькі м'язи утворюють прекапілярні сфінктери, які власне і регулюють величину капілярного кровообігу. У істинних капілярів, як відомо, м'язи відсутні. Магістральні капіляри ще можуть виконувати роль шунтуючих судин. У цьому випадку вони виконують роль артеріовенозних анастомозів - це коли кров потрапляє у вени повністю обходячи капілярне русло.

Ронк крові - це та частина Росм, яка створена розчиненими в плазмі крові білками крові. І хоча Ронк складає тільки 0,03-0,04% атм або 25-30 мм Нг роль його надзвичайно велика. Так як саме ця частина осмотичного тиску визначає величину обміну води між судинним руслом і тканинною рідиною. При цьому вихід рідини із судинного русла в артеріальній частині капіляра і її вхід у венозній обумовлені результуючими силами діючих тисків: $R_f = P_{г.кр} - P_{г.тк} + P_{о.тк} - P_{о.кр}$; $P_p = P_{о.кр} - P_{г.кр} + P_{г.тк} - P_{о.тк}$. Враховуючи, що $P_{о.тк}$ і $P_{г.тк}$ мають дуже незначні величини та однаково діють у обох кінцях капіляра, то ними можна знехтувати спростивши розрахунки. Наслідок: R_f (фільтраційний тиск) = 35 мм Нг - 25 мм Нг = 10 мм Нг; P_p (реабсорбційний тиск) = 25 мм Нг - 16 мм Нг = 9 мм Нг. Тому під впливом сили в 10 мм Нг на протязі доби в тканини виходить (фільтрується) біля 20 л рідини; під впливом сили в 9 мм Нг біля 18 л з них повертається (реабсорбується) в венозній частині капіляру. 2л повертаються у венозну кров через ЛС, яка починається «сліпими» капілярами в усіх тканинах. $P_{г.кр}$ -

гідростатичний тиск крові; $P_{o.kp}$ - онкотичний тиск крові; $P_{г.тк}$ - гідростатичний тиск тканин; $P_{o.тк}$ - онкотичний тиск тканин.

Однак функція капілярів складніша. Їх ендотелій виробляє ендотелійрозслаблюючий фактор і ендотелін (фактор скорочення), які разом з зміною об'єму фенестрованого ендотеліоцита (плоский і випуклий характер) та можливістю розходження і сходження цих клітин за рахунок скорочення їх міофіламентів (скоротливі мікрофібрили схожі до актоміозинових) впливають як на величину капілярного кровообігу так і на процеси обміну.

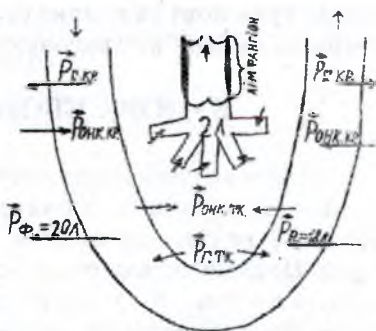


Рис.4. Обмін води в тканинах

До посткапілярних судин опору відносять венули з дрібними венами. Вони являються колекторами для збирання крові з різних мікроциркуляторних судинних ділянок. Їх самостійна роль у перерозподілі загального судинного опору невелика. Але співвідношення між пре- і посткапілярними тисками має великий вплив на гідростатичний тиск у капілярах. Останній відіграє значну роль у обміні води між судинним руслом і тканинним простором і, таким чином, відображається на ОЦК. Здатність до зміни їх діаметра дає їм можливість затримувати (збільшувати тиск) кров у обмінних судинах або, навпаки, полегшувати (зменшувати тиск) відтік, що і впливає на величину обміну в капілярах. Ємкісні (місткі) судини представлені венозними судинами різного калібру: від дрібних до великих. Вони здаті до значного розтягання при незначному зростанні кров'яного тиску та без суттєвих змін параметрів кровоплину. У зв'язку з цим вони вміщують великі об'єми крові та відіграють роль депо крові. При цьому при підвищенні в їх тиску на 2-3 мм Hg вміст крові зростає в 2-3 рази. На кількість депонованої крові впливає не тільки діаметр цих судин, але і їх конфігурація. Наприклад поверхневі вени при низькому тиску мають овальний діаметр. Набуваючи тільки циліндричної форми без додаткового розтягання вони можуть вміщувати додаткову кількість крові. Викид додаткової кількості крові цими судинами (венозне вороття) значно змінює об'єм циркулюючої крові.

Окремо потрібно розглянути шунтуючі судини. Вони представлені артеріо-венозними судинами повне розкриття яких скидає кров повз капілярне русло. Локалізуються вони в шкірних покривах пальців, ніг і виконують переважно терморегуляторну роль.

БУДОВА КРОВОНОСНИХ СУДИН

Стінка капілярів надзвичайно тонка і складається з ендотелію, базальної мембрани та перицитів. Ендотелій вистилає внутрішню поверхню не тільки капілярів, але і усіх інших судин та порожнин серця. Це пласт витягнутих, пласких, полігональної форми з нерівними краями клітин. Клітини містять зплющені дільниці цитоплазми (фенестри) та утворюють щілини покриті зсередини (з боку поверхні до току крові) глікопротеїнами. Базальна мембрана містить колаген, глікозаміноглікани і ліпіди, які утворюють «сито». Вона сприяє фіксації ендотеліальних клітин та створює опірний цитоскелет. У окремих випадках наявні пори.

Зовнішні клітини представлені сполучнотканинними клітинами (перицитами). Наявність у них відростків також сприяє утворенню щілин між окремими клітинами. Фенестри і щілини ендотелію, «сито» базальної мембрани і щілини перицитів утворюють біологічний фільтр. Функціональне значення біологічного фільтра - обмін води, газів і речовин між кров'ю і тканинами. Під впливом певних умов перицити і ядра ендотеліальних клітин можуть набрякати. Внаслідок цього значно змінюється об'єм плазми і формених елементів, які проходять через капілярне русло.

Стінка усіх інших кровоносних судин складається з трьох оболонок: 1) внутрішньої (*tunica intima*); 2) середньої (*tunica media*); 3) зовнішньої (*tunica adventicia*). Товщина, структура, клітинний склад кожної з них залежать від тиску і функції, яку вони виконують (17).

У еластичних артеріях внутрішній шар представлений великими ендотеліальними клітинами різноманітної форми та окремими - поздовжнього напрямку гладеньком'язовими клітинами. Міжклітинний простір аорти містить велику кількість кислих мукополісахаридів і фосфоліпідів. З віком з'являються і наростають холестерин і жирні кислоти. Далі йде густе сплетіння тонких еластичних волокон з переходом у середню оболонку. Остання містить велику кількість еластичних компонентів, які забезпечують її еластичність і опірність тиску крові, що виштовхується серцем.

Пухка волокниста сполучна тканина з великою кількістю товстих колагенових і еластичних волокон утворює зовнішню оболонку. Її роль - це живлення і іннервація.

Втрата еластичності цього відділу судинної системи мало впливає на розвиток есенціальної гіпертензії.

Артерії (м'язового, м'язово-еластичного і еластичного типів) складаються з внутрішнього (витягнуті з малозвивистими краями ендотеліальні клітини) і підендотеліального шарів (пухка неоформлена сполучна тканина з тонкими поздовжніми еластичними і колагеновими волокнами та аморфна речовина і сульфатовані глікозаміноглікани), внутрішньої еластичної мембрани, середнього (спіралевидно розмішені гладеньком'язові клітини і невелика кількість еластичних і колагенових волокон) і зовнішнього (пухка, волокниста, неоформлена сполучна тканина з косим і поздовжнім направленням волокон) шарів. По мірі віддалення від серця із зменшенням калібру артерій спостерігається зменшення відносного вмісту еластичних волокон і зростання кількості м'язових елементів.

Ендотелій дуже уразливий, але і добре регенерує. Його здатність синтезувати фізіологічно-активні речовини і, таким чином, модулювати ступінь скорочення гладеньких м'язів має велике значення в регуляції судинного тонуусу і, значить, у механізмах підвищення системного АТ.

Гладенькі м'язи основний елемент судинного тонуусу, який може значно змінюватись під впливом місцевих (у тому числі ендотеліальних) та центральних гуморальних і нервових чинників. Цьому може сприяти його гіпертрофія та гіперплазія. Імовірно це основна цятка прикладення усіх агентів, стимулюючих проявлення гіпертензивних станів.

Вени - судини які забезпечують венозне вороття крові до серця та її депонування. Загальний план їх будови подібний до артерій з такими особливостями: а) стінки їх тонші як відповідних артерій; б) колагенові елементи у структурі переважають інші елементи, еластичні - розвинуті слабо; в) повністю відсутня зовнішня і майже відсутня внутрішня еластичні мембрани; г) найбільш розвинута зовнішня оболонка на відміну від внутрішньої у артерій; д) у окремих венах наявні клапани. Вени поділяються на безм'язові та м'язові (з слабким, середнім та сильним розвитком м'язових елементів). Розвиток м'язового шару обумовлений гемодинамічними умовами їх функціонування. До перших відносять вени твердої і м'якої мозкових оболонок, сітківки ока, кісток, селезінки і плаценти. Вени мозкових оболонок і сітківки ока легко змінюють свій об'єм під впливом

кров'яного тиску. Кров відтікає від них під впливом сили гравітації. З інших вен відтік також здійснюється легко так як вони щільно зрощені з стінками відповідних органів і не спадаються.

Вени з слабким розвитком м'язових елементів виконують переважно депонуєчу функцію. Це наприклад дрібні вени шлунково-кишкового тракту. Вени нижньої частини тулуба і ніг мають добре розвинуті гладенькі м'язи. Їх напрямок циркулярний у середній і поздовжній - у внутрішній і зовнішній оболонках. Зростання тонузу венозних судин різко збільшує приплив крові до серця і відповідно за «законом серця» зростає УО. Наслідком буде збільшення хвилиного об'єму крові. Це можливо у випадку підвищеного тонузу симпатичної нервової системи, що сприяє гіперкінетичному типу серцево-судинних реакцій і проявляється це підвищенням систоличного та діастолічного АТ.

БУДОВА ГЛАДЕНЬКОМ'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ

Гладенькі м'язи - це той елемент, місцем прикладення до якого являються нервові та гуморальні чинники. Його реакції імовірно відіграють головну роль у кінцевому розвитку есенціальної гіпертензії.

Гладеньком'язові клітини мають витягнуту веретеноподібну форму (довжина біля 200 мкм і діаметр біля 5 мкм) з щільним розміщенням. Це сприяє передачі збудження від однієї клітини до іншої через контактуючі поверхні. Причина цього явища полягає в тому, що тільки окремі клітини утворюють з нервовими закінченнями синапси. Таким чином на нервовий імпульс реагує не одна, а ціла група клітин (8). Вважають, що між окремими клітинами можуть існувати з'єднання типу десмосом (але без злиття тіл гладеньком'язових клітин), нексусів і з'єднання проміжного типу у вигляді відростків. Нексуси контактуючих клітин містять утворення подібні до іонних каналів. Відростки грають роль у передаванні механічної сили між контактами.

Клітини покриті типовою плазматичною мембраною, яка утворює заглиблення (кавеоли). Кавеоли збільшують її поверхню на 70%, що відіграє велику роль в розвитку електричних процесів на мембрані та розвитку скорочення гладеньком'язових клітин. Ззовні протоплазматична мембрана вкрита базальною мембраною. Ще більш ззовні розміщені колагенові волокна, які можуть проникати до плазматичної мембрани. Плазматична і базальна мембрани з колагеновими волокнами утворюють сарколему. Оточуючі клітини - колагенові, ретикулярні і еластичні волокна утворюють сітку -

ендомізій, який об'єднує сусідні міоцити. Групи з 10-12 клітин об'єднуються у пласти, між якими знаходиться сполучна тканина з кровоносними судинами і нервами.

До основних внутрішньоклітинних елементів гладеньком'язової клітини відносять ядро, саркоплазматичний ретикулум, мітохондрії, мікротрубочки, лізосоми і скоротливі білки.

Ядро овальної форми, значно змінює форму при скороченнях. Мітохондрії розкидані по усій цитоплазмі, але розміщені щільніше біля ядра, СР і внутрішньої поверхні плазматичної мембрани.

СР складається з гранулярної і гладенької частин. Цистерни першого і скупчення інших органел розміщуються біля ядра. Так як СР у міоцитах дуже слабо розвинутий то можливо кавеоли збільшують дифузійну поверхню для входу іонів Ca^{2+} .

Скоротливий апарат міоцитів представлений тонкими актиновими і товстими міозиновими міофіламенами поздовжнього розташування, але меншого упорядкування ніж у поперечно-смугастих м'язах. Актинових філаментів більше. Білки - тропоміозин, кальдесмон і кальпонін утворюють об'ємну сітку. Фіксація актинових ниток до цитолемі або між собою здійснюється α -актиніном. Фосфорилування білків регулюється концентрацією внутрішньоклітинного Ca^{2+} . А регуляція концентрації останнього здійснюється кальмодуліном. Кальмодулін + Ca^{2+} активує фермент, який фосфорилує міозин.

ЕЛЕКТРИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ

Наявність між міоцитами контактів (нексусів) з низьким перехідним опором перетворює їх в електричний синцитій. У результаті багато клітин функціонують як безперервна в електричному відношенні одна велика клітина.

Якщо ввести у внутрішнє середовище окремої клітини мікроелектрод з'єднаний з гальванометром, а другий електрод залишиться назовні, то прилад зареєструє різницю потенціалів між внутрішнім і зовнішнім середовищами. Величина цієї різниці потенціалів становитиме -50 - -60 мВ. Це потенціал спокою. Механізм його формування обумовлений наявністю градієнту концентрації іонів між внутрішньоклітинним і зовнішньоклітинним середовищами та вибірковою проникливістю мембрани до них. Так внутрішньоклітинна концентрація іонів K^+ переважає таку зовнішньоклітинної, а зовнішньоклітинна концентрація іонів Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} переважають такі

внутрішньоклітинних. Відносна проникливість мембрани становить:
 $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1:0,16:0,61$ (10).

Припустимо, що мембрана прониклива тільки для іонів K^+ . Тому останні виходячи за градієнтом концентрації (як і у інших збудливих тканинах) виносять позитивні заряди. Вихід вже одного позитивно зарядженого іона (катіона) спричиняє виникнення різниці потенціалів так як усередині залишаються незв'язані аніони. Це SO_4^{2-} , негативно заряджені білки. Причому вихід іонів K^+ буде продовжуватись до тих пір поки утворене електричне поле не зрівноважить вихід іонів K^+ за градієнтом концентрації. Тобто наступить такий момент коли вихід вказаних іонів за градієнтом концентрації зрівняється з тією кількістю яка увійде в клітину за утвореним електричним градієнтом. Адже негативне електричне поле усередині клітини притягає позитивно заряджені іони K^+ . У цьому випадку величина потенціалу спокою дорівнюватиме калієвому рівноважному потенціалові і описується рівнянням Нерста:

$$E_{nc} = E_K = \frac{RT}{F} \times \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

де R - газова постійна, T - абсолютна температура, F - число Фарадея, K^+_o і K^+_i - зовнішньо- і внутрішньоклітинна концентрації іонів калію.

Величина потенціалу спокою у цьому випадку дорівнювала б -90 мв, що значно більше вимірюваного.

Однак мембрана прониклива, як вказувалось вище, і для інших іонів. Тому урахування їх проникливостей описує рівняння Гольдмана (рівняння постійного поля):

$$E_{nc} = \frac{RT}{F} \times \ln \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o}$$

Урахування проникливості мембрани для іонів Na^+ та Cl^- дає величину розрахункового потенціалу спокою біля -70 мв, що також перевищує вимірюваний ще на 20 мв.

Вихід іонів K^+ і вхід іонів Na^+ за концентраційними градієнтами з часом спричинив би зрівноваження внутрішньо- та позаклітинних концентрацій. Цьому протидіє наявність $Na^+ - K^+$ -насоса. Це транспортна АТФ-аза, яка гідролізуючи АТФ, закачує в клітину 2 іони калію в обмін на виведення 3 іонів натрію. Так як кожний раз виводиться на 1 позитивний іон більше ніж закачується, то насос електрогенний.

Тобто його робота створює додаткову різницю потенціалів (біля 5 мВ), яка сумується з мембранним потенціалом спокою. При цьому *in vivo* робота цього насоса також створює і підтримує градієнт концентрації вказаних вище іонів.

Залишкова різниця потенціалів (біля 15-20 мВ), як вважають компенсується електрогенним хлорним насосом. Однак експериментальних підтверджень цьому немає і це залишається припущенням (8).

Пасивний вихід іонів Cl^- здійснюється за електричним градієнтом. Вхід їх відбувається тільки за допомогою активного іонного транспорту (електрогенного хлорного насосу). Тобто їх розподіл, поза- і внутрішньоклітинний, пасивний та обумовлений середнім трансмембранним потенціалом (27). Значить рівноважний хлорний потенціал розрахований за рівнянням Нернста рівний трансмембранному потенціалу спокою.

Для іонів Ca^{2+} мембрана мало прониклива. Але вони впливають на проникливість інших іонів. Так видалення цих іонів з позаклітинного середовища викликає деполяризацію клітинної мембрани та зменшення її опору. Якщо видалити і Na^+ , то вказані зміни не виникають. Тому вважають, що кальцій регулює проникливість для іонів натрію. Іони кальцію ніби екранують входи для іонів натрію, зв'язуючись з негативними зарядами на поверхні мембрани в місцях натрієвих каналів. Зменшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію обумовлено Ca^{2+} -АТФ-азами мембрани саркоплазматичного ретикулума та плазматичної мембрани і Na^+ - Ca^{2+} -обмінником останньої. Na^+ - Ca^{2+} -обмінник використовує енергію електрохімічних градієнтів іонів натрію сформованого Na^+ - K^+ -помпою.

Об'єм саркоплазматичного ретикулума малий. Тому вважають, що роль депо для іонів кальцію у міоцитах можуть відігравати мітохондрії. Робота кальцієвого насоса плазматичної мембрани активується кальмодуліном. Скорочення міоцитів починається у випадку зростання внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+} в міоплазмі з 10^{-7} М до 10^{-5} М і навіть при 10^{-6} М (18,23,26,35). У

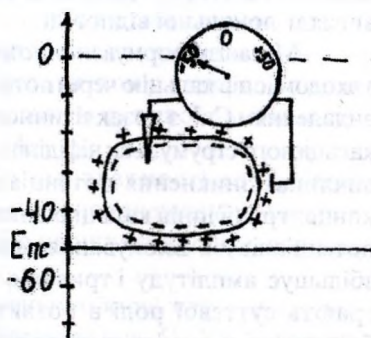


Рис.5. Потенціал спокою

результаті збільшується його зв'язування з кальмодуліном. Це активує його активний транспорт → зменшується внутрішньоклітинна концентрація іонів кальцію → міоцити розслабляються → комплекс Ca^{2+} +кальмодулін дисоціює → активність помпи знижується → зменшується виведення іонів кальцію з міоцитів.

МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ ПОТЕНЦІАЛУ ДІЇ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ

Гладенькі м'язи за своєю функцією поділяються на фазні і тонічні. У багатьох випадках спостерігається коливання потенціалу спокою гладеньких м'язів у вигляді повільних хвиль деполяризації. При досягненні певного порогу виникають потенціали дії. Повноцінні потенціали дії (спайки), для яких характерне правило «все або нічого», спостерігаються у фазних м'язах, у тонічних вони зустрічається у вигляді локальної відповіді.

Механізм формування потенціалу дії (фази деполяризації) пов'язаний з входом іонів кальцію через потенціалзалежні канали. Це підтверджується видаленням Ca^{2+} з позаклітинного простору, або додаванням інгібіторів кальцієвого струму. Так ніфідипін, органічний блокатор кальцієвих каналів, викликає зникнення потенціалів дії (9). Збільшення позаклітинної концентрації іонів кальцію викликає зростання амплітуди і тривалості потенціалів дії. Блокування калієвих каналів тетраетиламонієм також збільшує амплітуду і тривалість потенціалів дії. Те що іони натрію не грають суттєвої ролі в розвитку потенціалів дії підтверджується з блокуванням натрієвих каналів тетродотоксином. Так тетродотоксин не впливає на овершут (зміна знаку мембранного потенціалу на протилежний - усередині - «+» - назовні - «-») (4). Правда овершуту у гладеньком'язових клітинах спостерігаються дуже рідко. Сама ж амплітуда потенціалів дії становить 25-50 мВ, тривалість 60-70 мс.

Реполяризація обумовлена інактивацією кальцієвих каналів через негативний зворотний зв'язок з внутрішньоклітинною концентрацією іонів кальцію. Тобто вхід даних іонів регулює інтенсивність збудження і їх же поступлення в клітину. У окремих випадках робота частини каналів пов'язана з хеморецепторами і тому модулюється біологічно активними речовинами та медіаторами. Це змінює параметри потенціалів дії. Друга причина реполяризації - це зростання вихідного калієвого струму. У той же час необхідно відмітити, що потенціалзалежна кальцієва проникливість мембрани інактивується

повільно і неповністю. Тому вхідний кальцієвий струм має місце навіть під час нисхідної частини потенціалів дії, хоча сумарний струм має вихідний напрямок за рахунок збільшеної калієвої провідності.

Для фазних гладеньких м'язів характерні повільні хвилі деполяризації з появою на їх вершині розрядів - потенціалів дії та повторних потенціалів дії без попередньої тривалої стійкої деполяризації. При цьому, чим більший інтервал між повторними потенціалами дії, тим більша амплітуда та тривалість другого збудження. Вважають, що повторний потенціал дії виникає в сусідній клітині і передається на першу кателектротонічно.

Повільні хвилі деполяризації також обумовлені входом іонів кальцію. При цьому показано, що поріг активації кальцієвих каналів знаходиться біля -50 мВ, тобто поблизу від потенціалу спокою.

Форми потенціалів дії гладеньком'язових клітин у різних судинах та при різних умовах значно різняться між собою. Однак і в другому випадку (у тонічних м'язах) спостерігаються хвилі повільної деполяризації. При досягненні ними порога деполяризації також виникають потенціали дії. Називаються вони генераторними потенціалами. Обумовлені вони зменшенням калієвої провідності і збільшенням кальцієвої та (або) натрієвої.

Серед усіх судин, у залежності від здатності генерувати потенціали дії, існують 2 типи судин: спонтанно генеруючі потенціали дії і в нормі не генеруючі (29,38,39). До перших відносять воротну вену, до других - великі артерії.

Так, як навіть у стані спокою у гладеньком'язові клітини входять іони кальцію, то існують і механізми їх відкачування. Це Mg^{2+} -залежна- Ca^{2+} -активуєча АТФ-аза мембрани і $Na^{+}-Ca^{2+}$ -обмін (9).

Розтягання гладеньких м'язів збільшує деполяризацію, що можливо обумовлено додатковим механічним відкриттям кальцієвих каналів. При цьому спостерігається зростання сили скорочень за рахунок збільшення динамічної зони контакту, скоротливих білків.

Механізм поширення збудження пов'язаний з локальними струмами. Якщо збудження виникає в одній ділянці то воно поширюється і на сусідні за таким механізмом: між збудженою і незбудженою ділянками виникає різниця потенціалів, яка генерує місцеві струми; досягнення в сусідній незбудженій ділянці критичного

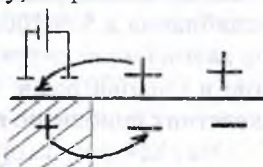


Рис.6. Поширення збудження по мембрані.

рівня деполаризації супроводжується в ній генерацією збудження і так далі (рис. 6).

Поширення збудження по мембрані гладеньком'язових клітин викликає їх скорочення. Цей процес отримав назву спряження збудження зі скороченням.

МЕХАНІЗМ СКОРОЧЕННЯ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

Скорочувальний апарат гладеньких м'язів складається з товстих міозинових і тонких актинових протофібрил (міофіламентів). Кількість актинових значно перевищує кількість міозинових. Міозинові протофібрили гладеньких м'язів відрізняються від скелетних меншою молекулярною масою, амінокислотним складом, розчинністю, чутливістю до ферментів, солей і денатурації.

Актинові нитки складаються з актина, тропоміозина і кальдесмона. Тропоміозина в гладеньких м'язах менше як у скелетних і він відрізняється за складом. Актинові нитки містять додаткові («мінорні» і «модуючі») білки. Це філамін і вінкулін. Вони прикріплюють тонкі нитки до щільних тілець мембрани та активують актоміозинові АТФ-ази.

Збудження, яке поширюється по мембрані викликає ланцюг таких реакцій: збільшується концентрація іонізованого Ca^{2+} в міоплазмі (за рахунок поступлення зовні і з СР) → кальцій зв'язується з кальмодуліном → утворений комплекс взаємодіє з каталітичною субодиницею легкої нитки міозина → фосфорилуються протеїн-кіназою легкі нитки міозина → активуються актинактивуючі Mg^{2+} -АТФ-ази міозина → скорочення (17).

Скорочення гладеньких м'язів тривале, тонічне, часто тетаноподібне. При цьому сповільнення процесів розслаблення обумовлено слабко розвинутим СР. Швидкість скорочення і швидкість розслаблення в 500-1000 разів менші як такі у скелетних. Само ж напруження може перевищувати таке у скелетних. Потреби в АТФ менші в 100-1000 разів. Швидкість гідролізу АТФ також менша ніж у скелетних приблизно в 200 разів.

На величину скорочення впливає ступінь фосфорилування білків і внутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+} . Крім того вона визначається агентом, що викликає скорочувальну активність, його концентрацією і початковою довжиною м'яза.

Усі кровоносні судини включно до метартеріол отримують симпатичну постгангліонарну іннервацію. Щільність її у різних ділянках різна. Найбільша вона у дрібних і великих артеріях, найменша (поодинокі нервові волокна) - метартеріолах.

При сумачії достатнього числа збуджуючих постсинаптичних потенціалів, які розвиваються у відповідь на звільнення нейромедіаторів, виникають потенціали дії гладеньком'язових клітин з наступним їх скороченням. Це можливо також, якщо заблокувати калієві канали тетраетиламонієм або Ba^{2+} (28), так як відомо, що навіть у спокою існує вхідний кальцієвий струм.

Підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію можливо при взаємодії агоніста з рецептором. Це викликає активацію мембранного фермента фосфоліпази С, яка гідролізує мембранний фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат з утворенням внутрішньоклітинних посередників – діацилгліцерола та інозитолтрифосфата. Останній викликає викид кальцію з СР (19,21,32).

Звільнення кальцію з СР можливо під впливом кофеїну, що блокується прокаїном і інозитолтрифосфату (прокаїном не блокується). У другому випадку воно в 2 рази більше. Таким чином, існують 2 системи звільнення кальцію з СР: перша - інозитолтрифосфатом, друга - кофеїном і кальцієм (8).

Нервово-м'язові синапси у гладеньких м'язах хоча і мають односторонній план будови з такими у скелетних м'язах, але у них менша чіткість постсинаптичної мембрани. У результаті виділений медіатор з варикозного розширення пресинаптичної мембрани діє на групу клітин розміщених поряд. Тому частина їх знаходиться під прямим впливом медіатора. На інші клітини збудження передається через нексуси (низькоомні контакти). Ширина синаптичної щілини коливається від 20-120 нм (артеріоли і невеликі артерії) до 1000-2000 нм (великі еластичні артерії). Медіатором являється норадреналін. Виділений медіатор знову захоплюється нервовим закінченням. Норадреналін викликає вхід кальцію через потенціалзалежні повільні кальцієві канали, які активуються деполяризацією при збуджуючих постсинаптичних потенціалах (ЗПСП) і через хемочутливі неспецифічні (менш специфічні для кальцію) канали. Верапаміл блокує перший тип каналів. Наявність другого типу каналів підтверджується норадреналіновим скороченням легеневої артерії кролика (3,6) в такій концентрації, яка ще не викликає зміни потенціалу спокою. Деполяризацію викликає і ангіотензин II в концентраціях 10^{-6} М (інколи

вона переходить у спайки). При цьому обов'язковим являється наявність у розчині іонів натрію. Це свідчить про прямий вплив ангіотензину II на гладеньком'язові клітини (43).

Рецептори гладеньких м'язів судин поділяються на α - і β -адренорецептори. Перші - у свою чергу на α_1 - і α_2 -адренорецептори. α_1 -АР розміщені переважно на постсинаптичній мембрані і їх активація викликає звуження судин. α_2 -АР розташовані переважно на пресинаптичній мембрані. Їх активація через негативний зворотний зв'язок зменшує виділення медіатора. Новий тип внутрішньосинаптичних γ -АР також контролює ефекти норадреналіна. β_1 -АР розміщені в серці, β_2 -АР - у судинах і бронхах. Пресинаптичні β -АР - через негативний зворотний зв'язок посилюють виділення медіатора. Активація β_2 -АР - викликає вазодилатацію коронарних судин. α -АР більш чутливі до адреналіна і норадреналіна як до ізопреналіна. β -АР - до ізопреналіна (синтетичного похідного На). Перші блокуються фентоламіном і аміназином, другі - обзиданом. При цьому α_1 -АР більш чутливі до фенілефрину та метаксаміна, α_2 -АР - до клонідіна. Перші блокуються переважно празозином, другі - іохімбіном (18).

Дія α_1 -АР реалізується (як і серотонінових, мускаринових, гістамінових та ангіотензинових) через обмін фосфатиділінозитидів, α_2 -АР - через гальмування Ац і зменшення цАМФ, та залежить від ГТФ. β -АР - також пов'язані з аденілатциклазною системою і цАМФ.

Необхідно вказати адренорецепторну взаємодію з гуморальними речовинами у крові. Наприклад Ах через М-ХР гальмує звільнення На з нервових терміналей, інгібуючи вхід іонів кальцію в них. Модулюючу дію мають аденілові нуклеотиди, пептидні гормони, простагландини, гістамін, ангіотензин II.

Розслаблення гладеньких м'язів під впливом прямої дії Ах і гістаміна спостерігають при значно більших концентраціях як гальмування ними адренергічної нервово-м'язової передачі з подібним ефектом (33,41).

Прямий вплив на судини гістаміна здійснюється через H_1 -гістамінові рецептори, пресинаптична дія - через H_2 -гістамінові рецептори.

Збільшення спонтанної деполяризації норадреналіном в одних судинах пов'язано з зростанням натрієвої і хлорної провідності мембрани (1,16), в інших - викликає активацію α_1 -АР (1).

Пресинаптичне гальмування на адренергічні волокна, прямий вплив на постсинаптичну мембрану міоцитів і непрямий через ендотелій здійснюється через М-ХР. Так ацетилхолінова дилатація змінюється

констрикцією при злуценні ендотелію. Остання блокується атропіном. Ах з ендотелію викликає звільнення ендотелійрозслаблюючого чинника (24,25).

Джерело іонів кальцію гладеньком'язових клітин це: а) вільний позаклітинний; б) зв'язаний з поверхневою мембраною; в) внутрішньоклітинний - саркоплазматичного ретикулума, мітохондрій і зв'язаний з внутрішньою поверхнею мембрани. Найважливіший - це позаклітинний і саркоплазматичний кальцій.

Кальцій зовнішньої мембрани зв'язаний з її фосфоліпідами, сіаловими групами. Скорочення, як вже говорилося вище, відбувається при підвищенні внутрішньоклітинної концентрації даних іонів з 10^{-7} М до 10^{-5} М.

Наближена схема активації скорочення гладеньких м'язів при подразненнях симпатичних волокон, що їх іннервують, або під впливом циркулюючих гуморальних агентів така: по-перше - норадреналін відкриває хемочутливі потенціалзалежні кальцієві канали, що викликає вхід кальцію; по-друге - відкриваються потенціалзалежні кальцієві канали. Тут також можливі два варіанти: а) відкриваються повільні потенціалзалежні кальцієві канали, з входом кальцію, які не інактивуються; і б) відкриваються швидкі потенціалзалежні кальцієві канали, що інактивуються з генерацією потенцілів дії. Перший і 2а варіанти супроводжуються розвитком повільних фазних і тонічних скорочень. У 2б варіанті вхід іонів кальцію викликає активацію швидких фазних скорочень.

Дія інших гуморальних агентів за механізмами впливів подібна. Так серотонін звільняється при агрегації тромбоцитів і впливає на S_1 - і S_2 -рецептори. Їх агоністом також являється метизергид. Кофеїн звільняє кальцій з СР в міоплазму. Однак як На і Адр він більш ефективний. Прокаїн звільняє кальцій з СР в міоплазму під впливом кофеїну (22).

АТФ може впливати, як прямо на потенціалзалежні кальцієві канали (2,3,31,37), так і через виділення ендотелійрозслаблюючого чинника ендотеліальними клітинами (42).

Медіатори викликають збуджуючі і гальмівні постсинаптичні мембранні потенціали (ЗПСР і ГПСР) (34). ЗПСР підвищує ступінь скорочення гладеньком'язових клітин і викликає спайкову електричну активність із збільшенням сили скорочень. ГПСР викликають гіперполяризацію з зворотними впливами на електричну і скоротливу активність. Спайки викликають фазні скорочення на фоні тонічних

скорочень базального тонусу. Сам базальний тонус обумовлений стаціонарно відкритими потенціалзалежними кальцієвими каналами, що неінактивуються і хемочутливими кальцієвими каналами (4-7, 13-15).

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ СУДИННОГО ТОНУСУ ТА КРОВООБІГУ

Для розуміння регуляції руху крові по судинах нам потрібно ввести поняття базального і судинного тонусу судин.

Тонус судин - це напруження стінки судини, яке визначає її діаметр (просвіт). Судинний тонус різних ділянок судинного русла неодинаковий. Його величина регулюється різноманітними механізмами.

Базальний тонус - це тонус судин у відсутності всяких позасудинних нервових та гуморальних впливів. Це тонус спокою. Його наявність дає можливість регулювати величину діаметра судин як в сторону збільшення, так і в сторону зменшення, що значно розширює пристосувальні реакції судинного русла. У нормі базальний тонус судин - це гіпотетичне поняття. Базальний тонус можливий лише в експерименті.

Регуляція судинного тонусу здійснюється міогенними, гуморальними і нервовими механізмами. Міогенні механізми являються місцевими. Нервові та гуморальні можуть бути як місцевими так і центральними. Центральні визначають величину системного АТ, ємкість венозної системи та венозне вороття крові до серця; місцеві - величину регіонарного кровообігу. У певній мірі вони взаємопов'язані і впливають один на одиний.

Міогенна регуляція пов'язана з тим, що гладенькі м'язи судин володіють автоматією, або здатністю до самовільного генерування збудження. З розтяганням судин автоматія збільшується, з зменшенням розтягання зменшується і автоматія. Відповідно зростає або зменшується і сила скорочень гладеньких м'язів та змінюється діаметр судин (зменшується або зростає). Це забезпечує постійність об'ємного кровоплину в певних судинних ділянках. Так об'ємний кровотік у ЦНС та нирках залишається постійним навіть при значних змінах системного АТ. Даний ефект отримав назву ефекту Бейліса. Автоматія гладеньких м'язів пов'язана з стаціонарно відкритими повільними кальцієвими каналами, через які дані іони постійно проходять удитоплазму клітин, викликаючи їх збудження і скорочення (17). Механічне розтягання судин

збільшує кількість відкритих кальцієвих каналів, розслаблення - зменшує. Відповідно змінюється і сила скорочення гладеньких м'язів. Вважають, що на силу скорочення може також впливати збільшення динамічної зони контакту актинових та міозинових протофібрил. Раніше існуюча гіпотеза про наявність нервових центрів автоматії в гладеньких м'язах виявилась безпідставною.

Нервова регуляція стосується в основному центральної нервової регуляції. Однак потрібно розглянути сам принцип іннервації.

Як вже вказувалось вище нервово-м'язові синапси у гладеньких м'язах мають відмінності від таких у скелетних. Варикозне розширення нервового закінчення рідко утворює справжні синапси з гладенькими м'язами. Частіше воно підходить до групи клітин розмішених по сусідству. Медіатор у цьому випадку має на них пряму дію, впливаючи на усі рецептори мембрани та діючи на виділення медіаторів сусідніми нервовими закінченнями. Таким чином може спостерігатись звільнення кількох медіаторів, як синергістів так і антагоністів. Ефект буде визначатись сумарною їх дією. Збудження від іннервованих клітин до сусідніх передається через низькоомні контакти (нексуси). Ширина щілини коливається в межах 20-200 нм.

Основними механізмами регуляції судинного тонуусу і значить руху крові по судинах є центральні нервові. При цьому вони мають постійний судиннозвужуючий ефект на переважну більшість судин через еферентні симпатичні нерви. Це було встановлено дослідями Вальтера в 1842 р на жабі і Бернара (1852) на вухові кролика. Так перерізка з одного боку симпатичних шийних нервів викликала почервоніння і потепління вуха з цього ж боку. Подразнення симпатичних нервів супроводжувалось зворотними змінами. Виявилось, що основні симпатичні волокна мають вазоконстрикторну дію на переважну більшість судин за рахунок виділення в їх терміналях медіатора На. Останній взаємодіє з α -АР. Як наслідок виникає судиннозвужуюча реакція. Крім α -АР у судинах існують і β -АР. Подразнення в цьому випадку еферентних симпатичних волокон викликає розширення судин. Однак достатня щільність, а значить вазодилаторні ефекти з β -АР виникають лише в певних судинних ділянках, це наприклад коронарні судини. Ця регуляція являється регіонарною. Частина симпатичних волокон (артеріо-венозні анастомози у м'язах) виділяє Ах (симпатичні холінергічні волокна). Зрозуміло, що в цьому випадку також буде спостерігатись вазодилатація судин. Симпатичні холінергічні впливи здійснюються через М-ХР, підвищуючи рівень цГМФ з зменшенням внутрішньоклітинного Ca^{2+} і наступним

розслабленням гладеньких м'язів. ПНС також через М-ХР розширяє судини язика, слинних залоз та органів малої миски.

Місцеві нервові механізми - це аксон рефлексії. Вони мають незначне значення: наприклад розширення судин ділянки шкірних покривів на їх механічне або хімічне подразнення. Їх фізіологічне значення - регіонарна регуляція кровообігу.

Фактори гуморальної регуляції також поділяються на центральні і місцеві.

До факторів центральної гуморальної регуляції відносять КА, АгII, АДГ. Усі вони проявляють переважно судиннозвужуючу дію. Як вже вказувалось вище у судинах містяться α - і β -АР в різному співвідношенні. І тому їх дія обумовлена типом рецепторів з якими зв'язується даний гормон. Взаємодія гормону з α -АР гальмує Ац, зменшує кількість внутрішньоклітинного цАМФ з збільшенням Ca^{2+} . Це викликає скорочення гладеньких м'язів і звуження судин. Взаємодія з β -АР супроводжується протилежними реакціями. При цьому зростання цАМФ через активацію протеїнкінази гальмує фосфорилування і як наслідок скорочення. Якщо На взаємодіє з α -АР, то Адр у малих концентраціях з β - і у великих з α -АР. Збудження рецепторів обох видів проявляється збудженням α -АР. Співвідношення рецепторів у різних судинах різне і воно може змінюватись. Так у прекапілярних судинах опору переважають α -, у коронарних - β -АР. Збудження останніх впливає переважно на регіонарний кровообіг.

Ренін гідролізує ангіотензиноген (α_2 -глобулін крові, який синтезується в печінці) з утворенням АгI (декапептид) і надалі під впливом дипептидкарбоксіпептидази (ангіотензинконвертуючого фермента) утворюється АгII (октапептид). Останній виявляє сильну і тривалу судиннозвужуючу дію на судини. АгII гідролізується ангіотензиназами до АгIII (гептапептид) і далі до неактивних фрагментів.

АДГ звужує артеріоли та підвищує реабсорбцію води в збиральних трубках нирок. Він також сприяє секреції Ас який у свою чергу збільшує каналцеву реабсорбцію Na^+ , сприяє секреції нирками K^+ і H^+ та підвищує збудливість гладеньких м'язів. Останнє посилює вазоконстрикторний ефект АгII. Необхідно підкреслити, що АДГ і АгII мають пряму і непряму дію. Пряма реалізується через звуження судин і регуляцію системного АТ; непряма - це регуляція ОЦК.

Усі місцеві гуморальні фактори, за виключенням ендотеліна, і серотоніна являються вазодилаторами. До них відносять метаболічні

фактори, які викликають робочу гіперемію (підвищення кровопостачання): зниження pO_2 і pH , підвищення pCO_2 , венозної крові, зростання концентрації молочної і інших кислот, гіперосмія (K^+), АМФ, простагландин Е та інші. Особливістю їх являється те, що в різних органах і тканинах головним фактором дилатації виступають різні речовини. Так, у серці основним судиннорозширюючим фактором являється аденозин; у шлунково-кишковому тракті, легенях і потових залозах - кініні. Коротко про механізм синтезу останніх можна сказати так. Клітини залоз секретують у зовнішнє середовище фермент калікреїн. Цей фермент гідролізує α_2 -глобулін плазми крові (кініноген) з утворенням поліпептида калідіна (декапептид). Останній швидко гідролізується з утворенням брадикініна (нонапептид). Калідін і брадикінін не тільки розширяють судини, але і підвищують їх проникливість. Можливо розширення судин у слинних залозах також є результатом виділення кінінів при стимуляції їх роботи блукаючим нервом. У такому випадку дія на судини останнього являється непрямою. Відносно H_1 - і H_2 -рецепторів активація їх гістаміном зменшує силу скорочень і розслабляє гладенькі м'язи та прекапілярні сфінктери з збільшенням притоку крові в обмінні судини.

У останній час важливу роль у вазодилаторних реакціях відводять ендотелійрозслаблюючому фактору. Встановлено, що підвищення тиску в судині супроводжується збільшенням утворення в його ендотелію сполуки NO. NO утворюється при переході L-аргініна в L-цитрулін під впливом кальмодулін-залежної NO-синтетази та в присутності O_2 і NADPH та має паракринну дію (30,40). При цьому утворюються численні біоактивні похідні NO кожний з специфічними і фармакокінетичними властивостями. NO дифундує до гладеньких м'язів і викликає їх розслаблення. Інгібітор утворення NO - метиленовий синій. Однак його дія дуже короткотривала внаслідок швидкого руйнування. Деякі речовини (АТФ, АДФ, аденозин, Ах) також проявляють свою дію через оксид азоту.

Приблизна схема реакцій наприклад при дії Ах така. Ах діє на мембранний циторецептор, що викликає утворення NO. Останній активує внутрішньоклітинну Гц з утворенням цГМФ з ГТФ. цГМФ активує протеїнкінази G, які в свою чергу фосфорилують певні білки. Ті у свою чергу викликають гальмування входу Ca^{2+} через кальцієві канали та активують його видалення в позаклітинний простір. Крім того вони фосфорилують калієві канали з посиленням виходу іонів калію. Останнє шунтує вхід кальцієвих іонів через повільні кальцієві

канали. Зменшується вхід кальцію, падає його внутрішньоклітинна концентрація, гладенький м'яз розслабляється. Вважають, що у кардіоміоцитах Ах або NO через подібний механізм активують калієві та хлорні канали, викликаючи розслаблення.

Це підтверджується тим, що інгібітори NO викликали гальмування утворення цАМФ та зменшували хлорний струм в кардіоміоцитах щурів (30).

Підвищення кількості утворення NO викликають і речовина Р, брадикінін. Подібний ефект супроводжується і введенням нітроприсида натрія. Однак існує також думка, що NO впливає і на енергетику, гальмуючи мітохондріальне дихання і ензими втягнуті в гліколіз. Про це свідчить, що NO прямо гальмує мітохондріальний електронний транспорт (36).

NO та його донори, брадикінін ведуть до зменшення споживання O_2 in vitro.

Злушення епітелію з поверхні судин викликає спотворення багатьох судинних реакцій. Наприклад Ах починає викликати скорочення гладеньких м'язів замість їх розслаблення.

Окремо потрібно розглянути вплив підвищеного тиску O_2 на тканини. Підвищений тиск O_2 сприяє утворенню перекисних радикалів які в великих концентраціях пошкоджують тканини організму. Крім того сам O_2 у великих концентраціях може підвищувати проникливість клітин з виникненням набряку тканин.

Таким чином фізіологічне значення центральних і місцевих механізмів регуляції різне. Це обумовлено тим, що ХОК при найбільшому навантаженні може зрости всього з 5 л до 25 л. Це було б недостатньо для пропорційного збільшення кровопостачання в усіх тканинах. Тому центральні механізми забезпечують централізацію гемодинаміки для підтримання постійності кровообігу таких важливих органів як ГМ та нирки.

Значення місцевої регуляції полягає в адекватному кровопостачанню певних органів і тканин (кровообіг органів змінюється відповідно до їх потреб) для виконання ними специфічних функцій. Так кровотік у нирках забезпечує процеси виділення і він мало залежить від впливів різних факторів.

Регуляція системного кровообігу здійснюється переважно центральними нервовими і гуморальними механізмами регуляції. Місцеві, як гуморальні так і нервові відіграють у цих процесах незначну роль.

Центральні механізми регуляції системного кровообігу обумовлені симпатичними і парасимпатичними рефlekсами АНС. Здійснюються вони гемодинамічним центром і направлені на забезпечення об'ємного кровообігу. Це досягається підтриманням необхідного градієнту тиску та регуляції периферичного опору за рахунок регуляції ХОК. Регуляція периферичного опору розглядалась раніше.

Судинноруховий центр знаходиться в довгастому мозку на дні ІV шлуночка. Він складається з нейронів дорсолатерального (пресорна зона - П) і вентромедіального (депресорна зона - Д) ядер та знаходиться в стані постійної тонічної активності (11). Подразнення пресорної частини супроводжується звуженням артерій і підвищенням АТ; депресорного - зворотними реакціями. Обумовлено це тим, що імпульсація від довгастого мозку йде у бокові роги спинного мозку де знаходяться нижчі судиннорухові центри, регулюючі тонус судин відповідних ділянок тіла.

Тонічна активність пресорної зони регулюється впливами депресорної, яка отримує інформацію від рецепторів самих судин - це дуги аорти, ділянки розгалуження сонної артерії. Тут знаходяться механорецептори (пресо-, барорецептори), які збуджуються при розтяганні цих судин на збільшення АТ. Далі збудження по синокаротидному нерву потрапляє в депресорний відділ з його активацією. Депресорний відділ спряжено гальмує пресорний. У випадку зменшення АТ - усе навпаки. Однак активація тонічної активності пресорної зони можлива і прямим шляхом через хеморецептори, які розміщені в тих самих місцях, що і механорецептори. Збуджуються вони при підвищенні концентрації вуглекислого газу, зменшенні рН та напруження кисню в крові. Це має значення у випадку стресової ситуації та важкого і тривалого м'язового навантаження.

Вищі судиннорухові центри знаходяться в гіпоталамусі. Вони забезпечують пристосування судинних реакцій відповідно руховим реакціям організму.

Гемодинамічний центр .- це складне нервово утворення, розміщене від спинного мозку до кори головного мозку. Його частинами являються судиннорухові центри спинного і заднього мозку, нервові центри проміжного мозку і кори великих півкуль. Разом вони складають інтегральний нервовий центр.

Найпростіші судиннорухові рефлекси замикаються на рівні СМ. Але ці реакції недостатні для забезпечення підтримання такого

системного АТ який може забезпечити життєдіяльність організму на мінімальному рівні хоча б у стані спокою. Судинноруховий центр довгастого мозку, який розміщений у ретикулярній формації на дні четвертого шлуночка знаходиться в стані постійної тонічної активності. Судиннорухові рефлекси, які замикаються на цьому рівні (локальний нервовий центр), забезпечують пристосувальні гемодинамічні реакції судин, що забезпечують життєдіяльність організму в стані спокою, тобто його мінімальні потреби в кровопостачанні. Вищі відділи інтегрального нервового центру регулюють кровопостачання окремих судинних ділянок організму, пристосовуючи їх кровообіг до різних рухових реакцій. Передусім - це центри середнього мозку (узгоджують окремі вегетативні реакції з руховими - судинні при морській хитавиці) і гіпоталамуса (забезпечують узгодження різних судинних реакцій між собою і з соматичними); ділянки моторної кори головного мозку (запускають і коректують вегетативні реакції при поведінкових реакціях, тобто соматичні або рухові і вегетативні компоненти запускаються одночасно). Останнє обумовлено тим, що в складі нисхідних кортикоспінальних шляхів частина з них йде до мотонейронів спинного мозку, інша - до вегетативних (автономних) центрів.

Регуляція системної гемодинаміки гемодинамічним центром здійснюється з допомогою центральних і місцевих рефлексів. У залежності від поступаючої аферентації рефлекторні реакції поділяються на власні (з власне рецепторів ССС) і спряжені (з усіх інших рефлексогенних зон організму). Еферентні сигнали до основних ефекторів (серця і судин) з інших відділів ЦНС, які приймають участь у нейрогуморальній регуляції кровообігу, направляються через пресорний і депресорний (симпатичні та парасимпатичні нерви АНС) відділи судинно-рухового центру.

Найбільш важливими рефlekсами судинно-рухового центру довгастого мозку являються, як вказувалось вище, пресорні і депресорні рефлекси. Розглянемо їх детальніше.

Депресорний рефлекс виникає внаслідок підвищення системного АТ. У цьому випадку розтягання дуги аорти супроводжується подразненням її механорецепторів (барорецепторів) і МР каротидного синуса. Збудження, яке виникло по аферентних волокнах IX і X пар черепномозкових нервів досягає сенсорного ядра у задньому мозку і надалі депресорної зони судинно-рухового центру довгастого мозку, викликаючи його активацію. Збудження депресорної зони гальмує пресорну, яка знаходиться в стані постійної тонічної активності. У

результаті зменшуються судиннозвужуючі впливи на артеріальні і венозні судини. Це викликає розширення прекапілярних судин опору та зменшення притоку крові до серця. Останнє у відповідності з «законом серця» - зменшення УО і як наслідок зменшення ХОК. Крім того, зменшення ХОК буде спостерігатись і в зв'язку з зменшенням активуючого впливу симпатичних нервів на ЧССС. Гальмівний вплив на ЧСС буде проявлятися і збудженням ядра блукаючого нерва внаслідок іррадіації збудження з депресорної зони на поблизу розташоване ядро n.vagus. Схема рефлексу подана на рисункові 7. Таким чином судиннорухові центри регулюють периферичний опір судин через їх тонус, смкість судинної системи через венозний відділ і ОЦК.

Пресорний рефлекс виникає в двох випадках. У випадку зниження АТ будуть спостерігатись прямо протилежні зміни, як при депресорному рефлексі, у зв'язку з зменшенням подразнення МР дуги аорти і каротидного синуса. Відповідно послаблюється гальмівний вплив депресорної зони судиннорухового центру на його пресорну. У випадку активації ХмР дуги аорти і каротидного синуса спостерігається пряма активація ядра і надалі пряма - пресорної зони судиннорухового центру з витікаючими звідси наслідками. Крім того потрібно відмітити, що у випадку активації ХмР рефлекси з МР гальмуються і не виникають.

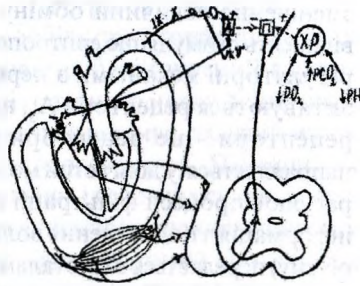


Рис.7. Депресорний і пресорний з (ХмР) рефлекси.

Вищі відділи головного мозку, які приймають участь у регуляції АТ - це структури лімбічної системи. Однак при подразненні їх певних ділянок можна отримати не окремі судинні реакції, а їх комплекс з іншими вегетативними реакціями. Так подразнення переднього (ерготропного) відділу гіпоталамуса супроводжується посиленням ЧССС на фоні поглиблення і посилення частоти дихальних рухів. Дія кори ГМ проявляється в основному через структури лімбічної системи. Вона запускає і коректує як судинні реакції, так і узгоджує їх з іншими вегетативними компонентами у відповідності до рухової діяльності.

У залежності від часу виникнення механізмів регуляції АТ та тривалості їх дії виділяють:

1) Регуляторні механізми короточасної дії (змінюють ємкість судин). Сюди відносять нервові механізми (пресорний і депресорний рефлекси) та активацію симпатoadреналової системи.

2) До проміжних механізмів регуляції відносять дію РАС, зміну фільтраційно-реабсорбційного тисків у капілярах з змінами величини обміну в них і ОЦК; релаксацію напруження судинної стінки. Завдяки здатності судин до значного розтягання, з підвищенням у них тиску, ступінь їх розтягання зростає. І навпаки.

3) Регуляторні механізми тривалої дії обумовлені також дією АГП. Потрапляючи в нирки він стимулює утворення і виділення корою надниркових залоз Ас, який збільшує в каналцях нирок реабсорбцію Na^+ і паралельно води. Зміни ОЦК відмічаються і в результаті зміни кров'яного тиску в артеріолах і венулах. Це відповідно викликає збільшення або зменшення величини обміну рідини в судинах. До цих механізмів відносять стимуляцію еритропоєза та лейкопоєза. Сюди ж можна віднести регуляторні механізми з передсердь. На скорочення передсердь у їх активуються рецептори A_2 , на розтягання - рецептори В. Як А так і В рецептори - це рецептори розтягання. Аферентна імпульсація направляється у довгастих мозок, впливаючи на діаметр судин нирок, що регулює процеси фільтрації в останніх і впливає на ОЦК. Крім того інформація з подразнення волкоморецепторів передсердь (збільшення їх об'єму) передається в гіпоталамус, що гальмує виділення АДГ з виведенням води у нирках. Розтягання передсердь також спричиняє виділення спеціалізованими інкреторними клітинами серця АНФ, який сприяє виведенню Na^+ і води з організму. Як відомо дія АДГ направлена на затримку води в організмі. Тобто все це ниркова система контролю, яка при підвищенню АТ забезпечує збільшення виведення рідини нирками, зменшення об'єму позаклітинної рідини і як наслідок ОЦК. Зменшення ОЦК призводить до зменшення венозного повернення і відповідно падіння УО, і накінець, падіння УО поверне АТ до попереднього рівня.

Висновком з усього вище сказаного є те, що регуляція системного кровообігу являється багатоконтуровою; рефлекси - серцево-судинними (зміна діяльності серця і тону судин).

Ці серцево-судинні рефлекси можуть бути власними (з рецепторних полів серцево-судинної системи) і спряженими (з усіх інших рецепторних полів). Власні це депресорні (клиностатична проба) і пресорні (ортостатична проба). Спряжені - вхід у воду викличе рефлекторне початкове зменшення АТ за рахунок зменшення ЧССС, робота м'язів з рецепторів суглобів так само викличе зменшення АТ.

Розглянемо ортостатичну пробу. При переході тіла з горизонтального положення в вертикальне спостерігаються такі зміни: зменшиться опір вигнанню, що в свою чергу викличе зниження P_c . З MP дуги аорти і каротидних тілець зменшиться потік імпульсації до депресорної зони судинно-рухового центру. У результаті будуть спостерігатись вже відомі зміни: звуження артеріальних (підвищиться опір судин опору, і це проявиться збільшенням R_d) і венозних судин (викличе збільшення притоку крові до серця), збільшиться $ЧССС$. Результат - зростає $ХОК$ з ціллю відновлення P_c AT . У окремих випадках різке падіння $УО$ і $ХОК$ може призвести до недостатнього кровопостачання головного мозку з втратою свідомості (ортостатичний колапс). Лікування - горизонтальне положення і підняти ноги вгору. У випадку клинстатичної проби усе навпаки. Адекватна регуляція кровотоку здійснюється як у спокої, так і при стресовій ситуації.

Окремим випадком регуляції кровообігу при стресовій ситуації являється його регуляція при важкій м'язовій роботі (окремий варіант стресової ситуації). У цьому випадку в корі головного мозку формується осередок збудження, звідки збудження через гіпоталамус, середній мозок передається на пресорну зону судиннорухового центру. Підвищення його активності викличе звуження артеріальних і венозних судин опору. Останнє в свою чергу буде супроводжуватись збільшенням притоку крові до серця і за «законом серця» збільшить ударний об'єм. Крім того збільшення $ЧССС$ через симпатичні нерви збільшить $ХОК$. Симпатичні впливи також збільшать викид мозковою речовиною надниркових залоз Адр, який буде посилювати усі описані вище реакції. У той же час симпатичні холінергічні волокна викличуть розширення судин працюючих м'язів і збільшиться їх кровообіг. Цьому також буде сприяти робоча гіперемія (виділяються метаболіти в м'язах, знижується pO_2 і pH , підвищується pCO_2). Висока концентрація метаболітів в патологічних випадках буде викликати і центральну дію через подразнення $ХмР$, що ще більше активуватиме пресорну зону судинно-рухового центру з витікаючими наслідками. Цьому буде сприяти і аферентна імпульсація до цього відділу ЦНС від пропріорецепторів працюючих м'язів. Наближена схема такої регуляції представлена на рисунку 8. Таким чином центральні нервові механізми являються пусковими, зворотна імпульсація - підтримуючою, місцеві (метаболічні) - забезпечують регіонарний перерозподіл крові. Центральні зміни напруження O_2 і CO_2 в нормі спостерігаються лише в перші 20-30 с (надалі вони нормалізуються). При цьому

спостерігається зростання системного АТ. Механізми, які нормалізують його, гальмуються.

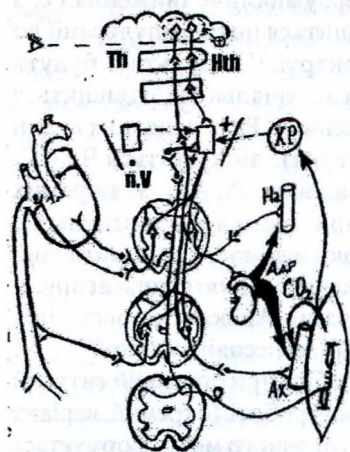


Рис. 8. Регуляція кровообігу при м'язовій роботі.

Необхідно вказати, що в цьому випадку паралельно буде спостерігатись активація і інших центрів АНС (наприклад дихального).

Проведення орто- і клиностатичних проб та проби з фізичним навантаженням дає можливість визначити тип судинних реакцій: нормо-, гіпо-(астенічний), гіперкінетичний і дистонічний.

Таким чином, регуляція системної гемодинаміки направлена на підтримання перфузійного кровоплину, який забезпечує адекватне кровопостачання, включає механізми короткочасної дії (з барорецепторів та хеморецепторів і рефлексів на ішемію), проміжні (зміни трансмембранного

обміну, релаксацію напруження стінки судин і РАС) та тривалої дії (забезпечують співвідношення між внутрішньосудинним об'ємом крові і ємкістю судин) (12).

Перший тип забезпечує швидкий розвиток рефлексів на протязі кількох секунд. Типовими є орто- та клиностатична проби.

Величини артеріального та венозного тисків впливають на обмін води в капілярному руслі і, таким чином, на величину венозного вороття та відповідно на системний артеріальний тиск. З збільшенням тиску наповнення повинен зростати АТ. Але цьому протидіє релаксація напруження судин. Внаслідок чого при розтяганні судин, пов'язаному з зростанням тиску, їх розтягуваність поступово зростає. Усе навпаки - при зменшенні тиску.

Третій тип також пов'язаний з співвідношенням внутрішньосудиного об'єму крові і ємкістю судин через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та споживання і, виділення рідини - нирками.

Порушення регуляторних впливів, особливо центральних та довготривалих, створює умови для розвитку гіпертензивних станів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурковская А.В., Козак Л.И., Чекман И.С., Шуба М.Ф. Электрофизиологические исследования сопряжения возбуждения-сокращения при активации α -адренорецепторов в гладких мышцах кровеносных сосудов//Бюл.эксперим.биол. и мед.-1986.-11.-N 12.-С.655-657.
2. Кочемасова Н.Г., Шуба М.Ф., Боев К.К. Электрическая и сократительная активность гладких мышц желудка кошки// Физиол.журн. СССР.-1970.- 56.- N 2.-С.246-254.
3. Кочемасова Н.Г., Шуба М.Ф. Действие адреналина и норадреналина на электрофизиологические свойства мышечных клеток мочеточника//Физиол.журн. СССР.-58.-N 3.-С.426-433.
4. Никитина Е.И. Действие норадреналина и ионов калия на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток коронарных артерий//Физиол.журн. СССР.-1980.-66.-N 10.-С.1493-1498.
5. Никитина Е.И., Кочемасова Н.Г., Тараненко В.М., Шуба М.Ф. О механизме расслабляющего действия норадреналина на гладкомышечные клетки коронарных артерий//Бюл.эксп.биол. и мед.-1981.-91.-N5.-С.6.
6. Никитина Е.И., Шуба М.Ф. О механизмах расслабляющего действия верапамила и норадреналина на гладкомышечные клетки коронарных артерий//Физиол.журн.-1983.-29.-N 1.-С.17-22.
7. Никитина Е.И., Шуба М.Ф. Механизмы действия аденозина на гладкомышечные клетки коронарных артерий//Физиол.журн.-1983.-29.-N 3.-С.332-339.
8. Скок В.И., Шуба М.Ф. Нервно-мышечная физиология//Киев. «Выща школа».-1986.-224 с.
9. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца// Москва. «Медицина».-1990.-1.-626 с.
10. Тараненко В.М., Шуба М.Ф. Влияние ионов натрия и хлора на электрофизиологические свойства мышечных клеток воротной вены// Физиол.журн. СССР.-1970.-56.-N 8.-С.597-604.
11. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение//Москва. «Медицина».-1976.-466 с.
12. Шмидт Р., Г.Тевс. Физиология человека//Москва. «Мир».- 1986.-3.- 290 с.
13. Шуба М.Ф. Пути и механизмы трансмембранного входа в гладкомышечные клетки ионов кальция, участвующих в сокращении// Физиол. журн.-1981.-27.-N.-4.-С.533-541.
14. Шуба М.Ф. Современные представления о нейрогуморальных и миогенных механизмах активации сокращения сосудистых гладких мышц// Центральная регуляция кровообращения.-Киев:Наук. думка.-1981.-С.140-142.
15. Шуба М.Ф. Механизмы сопряжения возбуждения-сокращения в сосудистых гладких мышцах//Кальций в сердечно-сосудистой системе.-1982.-11.-С.24-60.

16. Шуба М.Ф., Тараненко В.М. Механизм возбуждающего действия норадреналина и адреналина на гладкомышечные клетки портальной вены// *Нейрофизиология*.-1970.-2.-N 6.-С.643-653.
17. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц// *Киев. «Наукова думка»*.-1988.-252 с.
18. Шуба М.Ф., Гокина Н.И., Гурковская А.В. Механизмы возбуждения и сокращения гладких мышц мозговых сосудов// *Киев. Наукова Думка*.-1991.-168 с.
19. Berridge M.G., Irvine R.F. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction// *Nature*.- 1984.-312.-N 22.-P.315-321.
20. Bolton T.B. Mechanisms of action transmitters and other substances on smooth muscle// *Physiol.Rev.*-1979.-59.-N 3.-P.606-719.
21. Breemen C. van, Cauvin C., Johns A., et al. Ca⁺⁺ regulatio of vascular smooth muscle// *Fed.Proc.*-1986.-45.-N 12.-P.2746-2751.
22. Endo M. Calcium release from the sarcoplasmic reticulum// *Physiol.Rev.*-1977.-57.-N 1.-P.71-108.
23. Endo M., Kitazawa T., Yagi S. et al. Some properties of chemically skinned smooth muscle fibers//in: *Excitation-contraction coupling in smooth muscle*/Ed.R.Casteels, T.Goodfraind, J.C.Ruegg.Amsterdam: Noth Holland.-1977.-P.199-209.
24. Furchgott R.F. Role of endotelium in responses of vascular smooth muscle// *Circ.Res.*-1983.-53.-N 5.-P.557-573.
25. Furchgott F., Jothianadan D., Cherry P.D. Endotelium-dependent responses: the last three years// *Vasodilatator mechanisms*/Eds P.M. Vangoute et al.-Basel etc.:Karger.-1984.-P.1-15.
26. Gordon A.R. Contraction of detergent-treated smooth muscle// *Proc.Natl.Acad. Sci. USA*.-1978.-75.-P.3627-3530.
27. Harder D., Sperelakis N. Membrane electrical properties of vascular smooth muscle from guinea pig superior mesenteric artery// *Pflugers Arch.*-1978.-378.-P.111-119.
28. Holman M.E., Surprenant A.M. Some properties of the excitatory Junction potentials recorded from saphenous arteries of rabbits// *J.Physiol.*-1979.-287.-337-351.
29. Johansson B. Electromechanical and mechanoelectrical coupling in vascular smooth muscle// *Angiologia*.-1971.-8.-129-143.
30. Kelly R.A., Balligand J.L., Smith T.W. Nitric oxide and cardiac function// *Circ.Res.*-1996.-79.-363-380.
31. Kochemasova N.G., Shuba M.F., Boev K.K. The influence of adrenaline and acetylcholine on the electrical and contractile activities of the smooth muscle in cat's stomach// *Compt.Rend.de l'aed. Bulg.Des.Sci.*-1970.-23.-N 8.-P.1023-1026.
32. Loutzenhiser R., Leyton P., Saida K., Breeman C. van. Calcium compartments and mobilization during contraction of smooth muscle//

Calcium and contractility.-Clifton;New Jersey:Humana press.-1984.-P.61-92.

33. McGrant M.A., Shepherd J.T. Inhibition of adrenergic neurotransmission in canine vascular muscle by histamine mediation by H_2 -receptors// *Circ.Res.*-1976.-39.-N 4.-P.52-61.

34. Mekata F. Electrophysiological properties of the smooth muscle cell membrane of the dog coronary artery//*J.Physiol.(Lond.)*.-1980.- 298.-P. 205-212.

35. Saida K., Nonomura Y. Characteristics of Ca^{++} and Mg^{++} induced tension development in chemically skinned smooth muscle cells // *J.Gen.Physiol.*-1978.-72.-P.1-14.

36. Schulte-Brinkmann R. A modulator of endothelial function // *Adalat*.-1977.-P.1-30.

37. Shuba M.F., Hokin L.E. The role of phosphoinositides in signal transduction//*J.Membrane Biol.*-1986.-89.-N 3.-P.193-210.

38. Somlyo A.V., Somlyo A.P. Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle//*J. Pharmacol. Exo. Ther.*-1968.-159.-P.129-145.

39. Somlyo A.V., Vinnall P., Somlyo A.P. Excitation-contraction coupling and electrical events in two types of vascular smooth muscle//*Microvasc. Res.*1969.-1.-P.354-373.

40. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Vascula endothelial cells synthesize nitric oxide from l-arginine//*Nature*.-1987.-327.-P.524-526.

41. Vangoutte P.M., Verbueren T.I., Webb R.C. Local modulation of adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel all// *Physiol. Rev.*-1981.-61.-N 1.-P.151-247.

42. White T.D., Chandhry A., Vohra M.M. et.al. Characteristics of P_2 (nucleotide) receptors mediating contraction and relaxation of rat strips: possible physiological relevance//*Eur. J. Pharmacol.*-1985.-118.-N 1.-P.37-44.

43. Zelcer E., Sperelakis N. Angiotensin induction of active response in cultured reaggregated of rat aortic smooth muscle cells//*Blood Vessels*.-1981.-18.-P.263-279.

II. РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА, ІНШІ ГУМОРАЛЬНІ СИСТЕМИ І ФАКТОРИ ТА ЇХ РОЛЬ В РОЗВИТКУ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА РАС

Ренін-ангіотензинова система, контролюючи ренальний судинний опір та рівень гломерулярної фільтрації займає значне місце в патогенезі артеріальної гіпертензії. На початку хвороби ангіотензин II підтримує адекватну перфузію органів і тканин кров'ю через ауторегуляторні механізми, впливаючи на опір еферентних артеріол та екскрецію електролітів. При прогресуванні ураження нирок включаються численні механізми за участю AgII: виникає гломерулярна гіпертензія, патологічний ріст нирок, мезангіальний транспорт макромолекул, збільшення реабсорбції натрію. При АГ ниркові ефекти AgII відіграють ключову роль в підтримці високого артеріального тиску. У експериментах та на клінічному матеріалі безсумнівно доведено, що при зменшенні впливу патологічно активованої РАС значна частина згаданих ефектів нівелюється, що супроводжується затримкою в прогресуванні захворювання. Фармакологічна блокада ефектів AgII можлива при застосуванні двох груп агентів: інгібіторів ангіотензин-конвертуючого ензиму та блокаторів ангіотензинових рецепторів. Відомими негативними наслідками застосування інгібіторів АПФ є погіршення функції нирок у частини хворих. Однак вказані негативні ефекти зустрічаються рідко і загальний позитивний вплив на протікання АГ переважає.

Вивчення РАС почалося в 1898 році, коли з кіркової речовини нирок кроликів було виділено речовину з пресорною дією на судини при внутрішньовенному введенні (28,163). Вона отримала назву - ренін. Деяко пізніше було показано, що ця речовина секретується в венозну кров нирок і ренальну лімфу. Ще пізніше встановили, що цей гуморальний агент може приймати участь в патогенезі розвитку гіпертензивних станів (72,73,74). З того часу виявлено усі складові компоненти цієї системи, визначені основні їх фізіологічні і патофізіологічні впливи.

Розвиток уявлень про РАС показав, що усі складові компоненти РАС утворюються не тільки в нирках, звідки розносяться кров'ю, але і синтезуються в усіх органах і системах організму локально. У останньому випадку, як вважають, існують локальні (власні) РАС. При цьому кон-

центрація їх компонентів значно перевищує концентрацію відповідних у плазмі крові. Відповідно і більш суттєві ефекти на організм модулюються якраз компонентами локальних РАС. Вважають, що відомості про роль останніх можуть значно змінити наші уявлення про фізіологічні основи функціонування та патофізіологічні аспекти розвитку багатьох захворювань різних органів та систем.

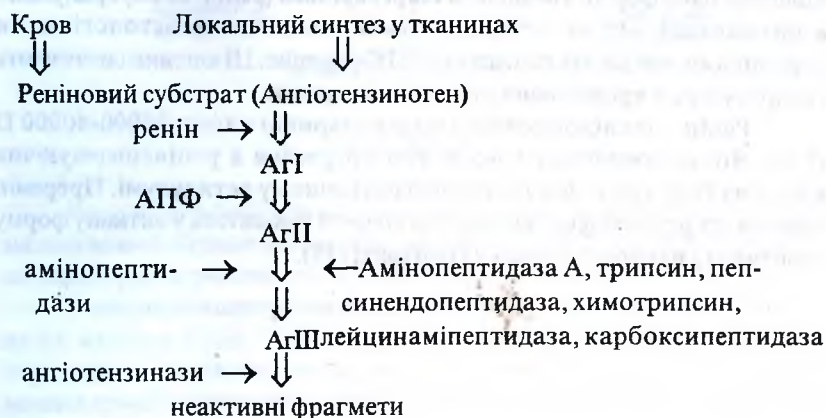
Наступними дослідженнями було показано, що вазоконстрикторний ефект пов'язаний не з прямим впливом реніна, а з речовиною плазми відомою як АгII (74,75). Тому виникла думка, що ренін - це фермент (95,163).

Ренін діє на білок плазми крові ангіотензиноген з утворенням декапептида під назвою АгI. При цьому частіше усього особливим компонентом ренінового субстрата (ангіотензиногена) виступає тетрадекапептид. Останній є складовою ангіотензиногена і може бути виділений трипсином та містить АгI (114). АгI - декапептид, який відщеплюється при дії реніна. Сам АгI під впливом АПФ перетворюється в октапептид - АгII (31). АгII під впливом ангіотензінази перетворюється в малоактивний АгIII (гептапептид) і далі в неактивні пептидні фрагменти. Детальні дослідження показали, що саме АгII ініціює підвищення кров'яного тиску (19).

АПФ ідентичний кіназі II, ензиму який інактивує кініни. Тому частина ефектів інгібіторів АПФ пов'язана з накопиченням кінінів у різних тканинах.

Спрощена схема послідовності розвитку каскаду РАС та основний склад її компонентів подані нижче на схемі 1:

Схема 1



Розглянемо тепер кожну з складових РАС більш детально.

РЕНІН

Ренін синтезується і секретується в нирках обмеженою групою спеціалізованих клітин. Це ренін-продукуючі або гранулярні клітини юкстагломерулярного апарату. ЮГА утворений щільною плямою, юкстагломерулярними та юкставаскулярними (Гурмагтіга) клітинами (рис.9). Крім того деякі автори до ЮГА відносять і мезангіальні клітини судинного клубочка та нефрону у якого дистальний каналець проходить між приносяюю і виносяюю артеріолами. Ця частина стінки дистального каналця носить назву щільної плями. Їх клітини мають вузьку призматичну форму з невеликою кількістю мітохондрій, не мають базальної посмугованості та з надзвичайно тонкою базальною мембраною. Вважають, що щільна пляма виконує функцію «натрієвого рецептору», який вловлює зміни концентрації Na^+ в сечі та діє на клітини, які секретують ренін. ЮГА також продукує еритропоетини. До клітин щільної плями прилягають юкставаскулярні клітини з великою кількістю мітохондрій і рибосом. Вони розміщені біля судинного полюсу ниркового тільця в трикутному просторі між приносяюю та виносяюю артеріолами і щільною плямою. Ці клітини овальної або неправильної форми з далеко протягнутими відростками, які контактують з клітинами мезангію клубочку. У їх цитоплазмі містяться фібрилярні структури. Вважають, що клітини Гурмагтіга з мезангіальними починають виробляти ренін у випадку виснаження юкстагломерулярних клітин. Юкстагломерулярні ренінпродукуючі клітини локалізуються у стінці приносяюю та виносяюю артеріол (переважно в приносяюю) під епітелієм. Вони овальної або полігональної форми з великими секреторними (реніновими) гранулами в цитоплазмі, які не забарвлюються звичайними гістологічними барвниками, але дають позитивну ШК-реакцію. Ці клітини синтезують і секретують у кровеносне русло білок - ренін.

Ренін - це глікопротеїн з молекулярною масою 36000-40000 D (139). Він синтезується з молекули пререніна в ренінсинтезуючих клітинах (95), точніше в їх ендоплазматичному ретикулумі. Преренін може як секретуватись у плазму, так і перетворюватись у активну форму в клітинах і накопичуватись у гранулах(119).

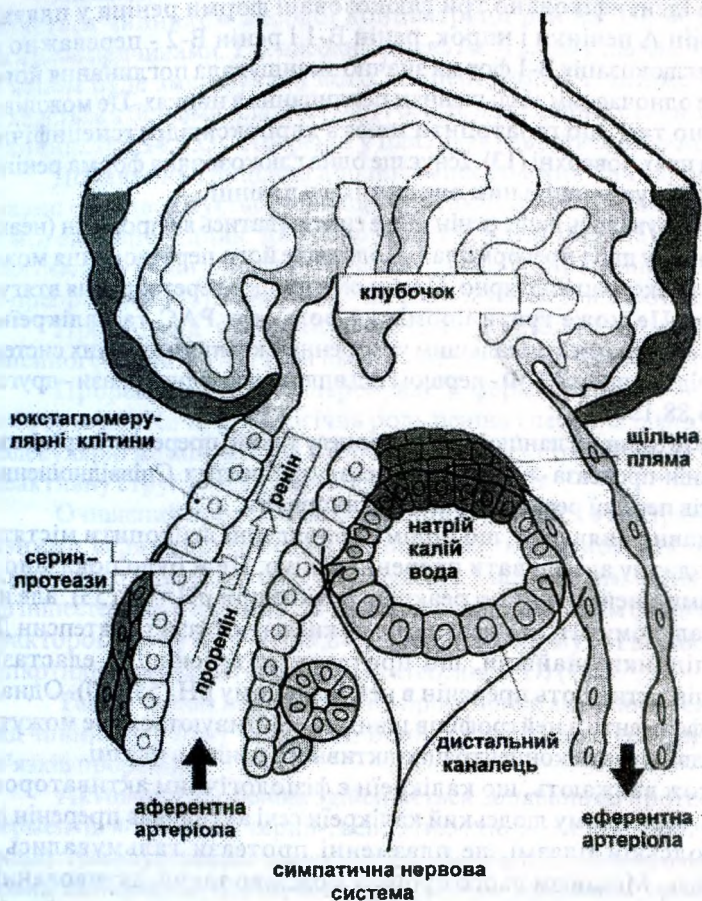


Рис. 9. ЮГА.

Внутрішньоклітинний механізм перетворення прореніна маловідомий. Однак вважають, що катепсин В, який локалізований поблизу гранул реніна, готує останній до секреції (161,170).

У нормі концентрація активного реніна в циркулюючій плазмі дуже низька (100,129,149,162,). Це свідчить про наявність циркулюючого ензиму, активуючого проренін плазми. Однак високі концентрації плазменних інгібіторів білкових протеаз у свою чергу гальмують їх активність (101,165).

Було ідентифіковано три глюкозовані форми реніна у плазмі щурів: ренін А печінки і нирок, ренін В-1 і ренін В-2 - переважно в печінці. Деглюкозація В-1 форми значно зменшувала поглинання його печінкою з одночасним збільшенням поглинання в нирках. Це можливо обумовлено тим, що гепатоцити мають карбоксигідратспецифічні рецептори на їх поверхні (13). Існує ще одна глюкозована форма реніна - це ренін С з дуже повільним очищенням у печінці.

Як вказувалось вище ренін може синтезуватись як проренін (неактивний ренін) у двох прегормонах. Подальше його перетворення може йти інтра- та екстрацелюлярно. При цьому процес перетворення втягує і калікреїн. Це може грати проміжну роль між РАС та калікреїніновою системою з подальшим утворенням компонентів цих систем частково під впливом АПФ - першої і під впливом брадикінінази - другої систем (56,88,150).

Сам можливий ланцюг цього процесу такий: проренін + протеаза \leftrightarrow проренін-протеаза \rightarrow ренін + протеаза - пропептид. Співвідношення інгредієнтів першої реакції визначає її напрямок.

Недавно виявлено, що поліморфноядерні лейкоцити містять протеазу здатну активувати проренін *in vivo*. Це ж було показано з екстрактами з нейтрофілів у реакціях *in vitro* при рН=4,0 (53), але не при нейтральному рН. Вважають, що це кислі протеази та катепсин Д. Інші дослідники знайшли, що протеази, катепсин Д і еластази нейтрофілів активують проренін в нейтральному рН (53,160). Однак звільнені ферменти з нейтрофілів швидко інактивуються і не можуть суттєво підвищувати концентрацію активного реніна в плазмі.

Також вважають, що калікреїн є фізіологічним активатором прореніна. При цьому людський калікреїн сечі активував проренін *in vitro* в людській плазмі, де плазменні протеази гальмувались і руйнувались. Механізм цього процесу можливо такий: активований плазменний фактор XII (чинник Хагемана) перетворює прекалікреїн плазми в калікреїн, який активує проренін *in vitro* (48,81,96,177). Не всі дослідники підтримують цю гіпотезу і тому вона була модифікована. Запропонували, що невелика кількість калікреїна або плазміна може постійно утворюватись на внутрішній поверхні судин і локально перетворювати проренін у активний ренін (147).

Різні види молекул реніна (нирок, підщелепних залоз, плазми) мають різну спорідненість гідролізувати молекулу ангіотензиногена (153).

У свою чергу активність реніна залежить від наявності ендогенних інгібіторів реніна. Це, наприклад, лізофосфати нирок (151,157).

Як вже вказувалось, висока концентрація пререніна в плазмі не являється чинником високої концентрації реніна. Це обумовлено багатьма причинами. Так високий рівень $Ag I$ за негативним зворотним зв'язком буде зменшувати його концентрацію. У той же час ренін зв'язується з білками плазми (140) і осідає на судинній стінці та в інших тканинах (62,94,153). Преренін у плазмі активується локально (147).

Додавання трипсина або плазіна до амніотичної рідини або плазми супроводжується підвищенням активності реніна (43,120,133). Зимоген попередник ниркового реніна (прореніна) ідентичний реактивному реніну людської плазми (14,27,93). Проренін продукується як препроренін (52). Сам ренін - це фермент аспартилпротеаза.

Пропептид прореніна людини подібний до пропептида пепсиногена свині (78). При цьому пепсин і ренін це кислі протеази.

Проренін можливо перебуває в ферментативно неактивній конформації. Хоча фізіологічна роль реніна і пепсина різна, можливо молекулярні механізми, які пропептид можуть стабілізувати в зимоген (неактивну структуру), є схожі для обох ензимів.

Очищений проренін незворотно активується в нейтральному рН різними серинпротеазами (трипсином, плазіном, активатором тканинного плазіногена, плазменним і залозистим калікреїном та аргінінестеропептидазами, зв'язаними з епідермальним фактором росту і фактором росту нервів) (49,84,52). При низькому рН він активується аспартилпротеазами (пепсином і катепсином D) (118).

Таким чином перетворенню прореніна в активний ренін сприяє ряд чинників, у тому числі і рН. Вони сприяють доступу ферментів до зв'язків прореніна.

Активация прореніна здійснюється додаванням протеолітичних ферментів 4-х класів (серин-, аспартил-, тіол- і метанопротеаз різних видів). Активується він також при інкубації з трипсином, пепсином, сечовим калікреїном, плазменним калікреїном, плазіном, тромбіном, катепсином D і катепсином B. Швидкість протікання реакції (активації) залежить від концентрації протеолітичного ферменту, температури, часу інкубації та рН.

Екстрааренальна продукція прореніна веде до суворій гіпертензії (121) та ураження мікроциркуляторного русла, особливо при цукровому діабеті (63,173).

Багато ферментів можуть активувати проренін у тканинах, ендотелії судин, кров'яних клітинах (54,118,154).

Ізоренін в мозку має неспецифічну реніноподібну дію катепсина D (47).

Ауторадіографічно на мишах і щурах показано, що накопичення реніна спостерігається більше у кірковій речовині нирок. При цьому реабсорбований у проксимальних канальцях ренін метаболізується лізосомами.

Цистеї-протеаза конвертує неактивний ренін з молекулярною масою 47 кД в активний з молекулярною масою в 44 кД при оптимумі рН - 6. Цей фермент відсутній у плазмі людини, але є в хоріоні.

Рівень прореніна перевищує рівень активного реніна в 5-10 разів. Причому є два аспекти метаболізму прореніна. Перша концепція включає перетворення прореніна в активний ренін з генерацією ангітензинових пептидів. Друга - незалежне перетворення в активний ренін. Обидва механізми можливі *in vivo*. Як вже говорилось вище, перетворення прореніна в активний ренін можливо також різними протеазами - це трипсином, калікреїном, термолізином, α -хімотрипсином і пепсином (120). При цьому циркулюючий проренін може бути в кількох формах попередників активного реніна. Перетворення прореніна в ренін в нирках можливо в лізосомах і це перший крок його метаболічної деградації.

Усі компоненти РАС виділяються в сечу хоча і в малих концентраціях. Печінка, як вважають, відіграє велику роль в інактивації реніна (30). При цьому метаболічна деградація у ній більша ніж у нирках. Це було показано на кривих руйнування реніна міченого йодом (J^{125} -ренін) у нормі і гепатектомованих тварин.

Аспекти фільтрації реніна у нирках поки що маловідомі і за останніми даними взаємопротилежні. Фільтрація підвищується введенням хлорида ртуті, але не змінюється фуросемідом. Тому вважають, що профільтований ренін майже повністю реабсорбується в проксимальних канальцях. Це підтверджують і клінічні дослідження нормальних суб'єктів та пацієнтів з хворобами нирок (106). У здорових сечова секреція реніна широко варіює, але не змінюється на протязі місяців, не залежить від очищення від креатиніна, протеїнурії або рівня реніна у плазмі (106). Надмірне виділення реніна зустрічається лише у випадку з дисфункцією проксимальних канальців і корелює з виділенням низькомолекулярних білків, які фільтруються і реабсорбуються канальцями (106). Виділення реніна йде паралельно його активності у плазмі. Це було показано на собаках. Причому кореляція спостерігається і у людей з хворобами нирок та підвищенням АТ (110).

Нирки не тільки джерело реніна, але і тканинна мішень для АгII. Стрес, типовий стрес і сауна, прямий повітряний потік в лице, розумова

арифметика, агресія ведуть до підвищення рівня реніна в плазмі. Занурення у воду веде до зменшення реніна і Ас. Це обумовлено підвищенням АНФ. Ренін корелює з рівнем гемоглобіна, лейкоцитозом, фактором VIII, холестеринном (112).

На рівень реніна в плазмі впливають і інші захворювання. Наприклад, при цукровому діабеті його продукція часто порушена. Це обумовлено тим, що катепсин В (ниркова протеаза), що переводить проренін у ренін при інкубації з глюкозою у високій концентрації інактивується (174).

Гіперглікемія і супутні порушення кислотно-основного стану модулюють концентрації реніна, натрію, калію, активність метаболізму та підвищення АТ.

Інсулін може гальмувати секрецію реніна з ізольованих перфузованих нирок, але фізіологічні і патофізіологічні механізми цих процесів незрозумілі (41).

Механізми активації або гальмування звільнення реніна з ЮГА такі:

1) Активуються інтратренальні рецептори, включаються барорецептори (з відповідю на розтягнення стінки аферентної артеріоли і тому чутливої до змін об'єму плазми чи ренальної гемодинаміки) щільної плями, яка чутлива до концентрації хлориду натрія доставленого до дистального нефрона. Ці механізми можуть залежати від синтезу та звільнення простагландіна. Вони діють локально при аутокринній стимуляції ЮГА.

2) Симпатичні механізми, де β -АР активуються як результат стимуляції ренальних симпатичних нервів або циркулюючими КА, мають прямий стимулюючий ефект на юкстагломерулярне ренінове звільнення.

3) Гуморальні фактори включають ті, які можуть стимулювати (простагландіни, катехоламіни) або гальмувати (АгII, Ас, K^+ , АНФ) ренінове звільнення.

4) Внутрішньоклітинні вторинні месенджер-механізми в юкстагломерулярних клітинах з цАМФ стимуляцією активують ренінове звільнення, кальцій - навпаки гальмує ренінове звільнення.

Ці механізми взаємозалежні. Тому препарати впливу на РАС можуть мати пряму і непряму дію.

Стимуляція СНС веде до звільнення реніна. Агоністи і антагоністи α - та β -АР пов'язані з системною і реноваскулярною гемодинамікою. Вони відповідно можуть діяти незалежно на звільнення реніна та активацію ренальних барорецепторів. Крім того вони також змінюють натрієву доставку до щільної плями чи вторинну симпатичну активацію.

АНГІОТЕНЗИНОГЕН

Це плазменний глікопротеїн, який синтезується і звільняється печінкою. Його молекулярна маса рівняється 55000 - 60000 D.

Ангіотензиноген синтезується в багатьох тканинах (38). Є він і у цереброспінальній рідині.

N-кінцева частина ангіотезиногена - це ангіотензиноген тетрадекапептид. Каскад його перетворення поданий на схемі 2.

Схема 2.

Ангіотензиноген α_2 -глобулін крові, який продукується печінкою та синтезується локально. Поза останньою як частина локальної тканинної РАС	\Rightarrow \uparrow ренін	AgI(дека- пептид), біогенна активність невідома	\Rightarrow \uparrow АПФ	AgII(октапеп- тид) утворюється в результаті відщеплення 2-х С- кінцевих амікислот, біологічно активний	\Rightarrow	AgIII(гід- роліз N- кінцевої аспартил- амінокисло- ти, частково активний)
--	--------------------------------------	---	------------------------------------	---	---------------	--

АНГІОТЕНЗИНИ

Перетворення ангіотензиногена здійснюється під впливом реніна та серинпротеазами, які гідролізують і AgII прямо. Існують і інші протеази крім реніна, які гідролізують ангіотензиноген до AgI. Після видалення печінки через 2-3 години ангіотензиноген зникає з циркулюючої плазми (135).

Швидкість утворення AgI пропорційна концентрації активного реніна та коцентрації ангіотензиногена.

Лише 20% AgI в нирках перетворюється в AgII і ще менше секретується в сечу. Більша частина його деградує до неактивних компонентів - пептидазами, імовірно нейтральними металоендопептидазами і реабсорбується в проксимальних канальцях.

До ензимів, що генерують утворення AgI, крім реніна, відносять катепсин Д, пепсин, аспартилпротеазу та інші ренін-схожі ферменти. Ферменти, які стимулюють утворення AgII - катепсин G, трипсин, калікреїн. Зрозуміло, що блокатори реніна ведуть до

значного падіння циркулюючих AgI і AgII не дивлячись на значне підвищення в плазмі крові ангіотензиногена.

Концентрація ферментів гідролізуючих AgI до AgII у різних тканинах неодинакова. Тому при одноразовому проходженні ангіотензинів через них їх деградація становить: через судинні ділянки голови - 40-50%; печінки - 70%; нирок - 75-95%; коронарні судини - 20-90%.

АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧИЙ ФЕРМЕНТ

Вперше АПФ був відкритий у плазмі коня (156). Надалі він був виділений з ендотелію, епітелію, нейроепітелію. Усі вони не відрізняються один від одного. Активність АПФ вища в артеріальних ніж у венозних культивованих ендотеліальних клітинах. Епітеліальні клітини містять АПФ більше як ендотеліальні, а нирки більше як легені (57).

АПФ є щільно зв'язаний і є розчинною формою. Розчинний АПФ є в сечі, амніотичній рідині, цереброспінальній рідині, тощо (57). Механізми його розчинності з мембрани *in vivo* неясні.

АПФ людини глікопротеїн з молекулярною масою 140000-170000 D. Зв'язаний з мембраною АПФ гідролізується від мембрани трипсином. Це здійснюється відщепленням - трипсином - від АПФ маленького гідрофобного пептида, який являється ніби «якорем» (60).

АПФ - це цинквміщуючий і хлорзалежний фермент. Він містить один грам-атом цинку на молекулу ензима (45). Молекула має С- і N-кінцеві Zn зв'язуючі домени. Більшість дослідників вважають, що активується тільки перший домен, але деякі підтримують думку про активацію обох кінцевих фрагментів. У той же час активація N-кінцевого домену менш залежна від хлоридів. При цьому активація АПФ хлоридами з різними субстратами варіює. Механізм хлорної активації АПФ невідомий, але можливо залежить від взаємодії аніона з залишком лізіна біля активного центра з конформаційними змінами і полегшенням субстратного зв'язування.

Цинк, на протигагу хлору, має ключову функцію в гідролізі AgI. Механізм цього процесу подібний до дії карбоксипептидази А (32). Однак зв'язок цинку з АПФ несильний і тому додавання ЕДТА або інших хелатних форм забирає іон та гальмує перетворення AgI в AgII (44). Оптимальна активність ензима спостерігається при pH = 7-8.

АПФ повністю залежить від аніонів, особливо від хлоридів, які у високих концентраціях можуть навіть гальмувати реакцію утворення AgII (39,155).

Плазма містить АПФ і активні ангіотензінази. Високий рівень останніх є і в еритроцитах (90).

Більшість АгІ в АгІІ перетворюється в легенях на поверхні ендотелія при його циркуляції. Реакція триває 3-5 с. Це спостерігається в легенях морської свинки, щура, кішки, собаки і людини (18,126). Як було показано пізніше здійснюється це АПФ в легенях при проходженні АгІ через їх мікроциркуляторне русло.

Вперше кінза ІІ була описана як фермент, який відщеплював С-термінальдіпептид від брадикініна. Пізніше підтвердилось, що це і є АПФ (176).

АПФ має щонайменше 2 ефекти: генерація вазоконстрикторного гормону АгІІ і деградація вазодилаторного брадикініна. АПФ (кінза ІІ) також гідролізує речовину Р за рахунок карбоксипептидазної дії. Ця дія також гальмується ЕДТА, ціанідами та специфічними інгібіторами АПФ.

Однак перетворення АгІ в АгІІ має місце майже в усіх тканинах організму. АПФ розподілений і зв'язаний усередині клітин і на інших поверхнях. Також є розчинні в плазмі форми.

Перетворення АгІ в АгІІ здійснює не тільки плазменний АПФ, але і АПФ зв'язаний з поверхнею ендотеліальних клітин (30,87,131). Це означає, що усі плазменні АгІ конвертуються в АгІІ (30,87,125). Секвестрація АгІ і АгІІ на судинній стінці модифікується концентрацією ангіотензиногена в плазмі.

Тканинні АгІ і АгІІ можуть звільнитись не тільки у тканини, але і прямо у кровотік (8,34).

АПФ, як фермент, також діє, відносно неспецифічно, на ряд інших пептидних субстанцій добавлених до АгІ (схема 3) - це брадикінін, енкефалін, нейротензин, субстанція Р, лютеїнізуючий гормон (56). Важливу роль АПФ відіграє в легеневій інактивації вазодилаторного пептида брадикініна, який має велике значення у розвитку гіпертензивних станів. У легенях АПФ розміщений в кавеолах на внутрішній поверхні легеневого ендотелію (126).

Як вказувалось, вище компоненти РАС присутні в стінці артерій і вен, культурі судинних гладеньком'язових клітин. Відповідно АПФ має широке розповсюдження (144) і екстрагований та ідентифікований з мозку, серця, артерій, нирок, наднирників, тощо. Він відіграє важливу роль у локальному формуванні аутокринної та паракринної РАС.

Активність АПФ зростає в аорті, мезентеріальній і ниркових артеріях при реноваскулярній гіпертензії. При цьому його активність

визначається функціями цих артерій, АТ, вмістом крові, периферичним опором, співвідношеннями вказаних факторів.

Кіназа II (в плазмі і нирках) інактивує брадикінін, звільняючи деякі С-кінцеві дипептиди (176). Швидка інактивація брадикініна в місцевому кровообігу обумовлена карбоксипептидазою N (127). Інактивуюються брадикінін і AgI під впливом різних ферментів (65).

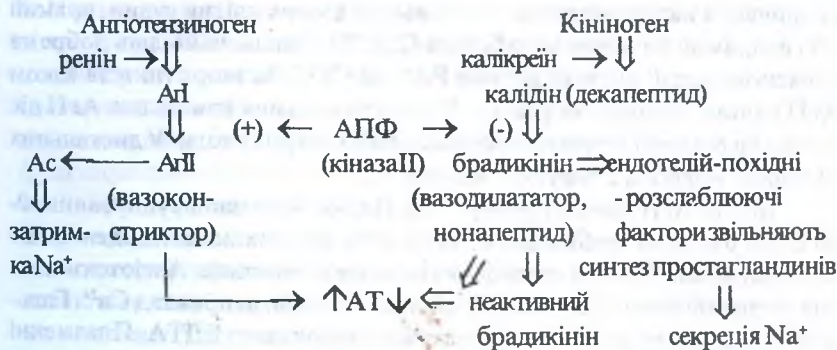
Ця гіпотеза вважає, що активація перетворення попередника пресорного агента (AgII) і інактивація гіпотензивного чинника (брадикініна) здійснюється одним ферментом (82).

Як вже вказувалось вище, більшість АПФ міститься на поверхні ендотеліальних клітин. АПФ зв'язується з плазматичною мембраною ендотеліальних клітин і являється екзоензимом, тобто гідролізує циркулюючі пептиди. До останніх відносять AgI та брадикінін.

Хоча в деяких дослідях гальмування АПФ попереджує інактивацію субстанції Р, і субстанція Р гальмує гідроліз інших речовин АПФ, але вони не є властиві речовині Р для субстрата АПФ.

Глутаміл- і аргініламінопептидази контролюють дію AgI, AgII і AgIII циркулюючої РАС. Певну роль у цих процесах також відіграють інші ензими - або амінопептидаза А (ангіотензіназа А - точно глутаміламінопептидаза) - це металопротеїназа вміщуюча цинк і яка легко гальмується хелатними агентами (наприклад ЕДТА) (97) та глутаміламілаза яка *in vivo* є початковим кроком, що починає деградацію AgII (137). Остання знайдена в ендотелії, нирках, печінці, мозку, наднирниках, еритроцитах, плазмі.

Схема 3



АНГІОТЕНЗИН II

Ангіотензин II - це октапептид, який утворюється з AgI (декапептида) під впливом АПФ (134). Він володіє тривалою і сильною судинно-звужуючою дією, викликає скорочення кардіоміоцитів і гладеньком'язових клітин. Циркулюючи з кров'ю потрапляє в клубочкову зону надниркових залоз і спричиняє активацію синтезу і виділення Ас.

У останнє десятиліття компоненти РАС були виявлені в стінці артерій і вен, культурі судинних гладеньком'язових клітин. Тому васкулярний тонус може змінюватись під впливом локальної генерації AgII хоча це і блокується в певній мірі пропранололом. Локальна продукція AgII може викликати аутокринні та паракринні ефекти, які можуть бути регуляторами незалежно від циркуляторних систем. Таким чином, фактично була відкрита локальна РАС. Свої РАС, надалі були встановлено, існують майже в усіх органах і тканинах.

AgII зв'язується з рецепторами в наномолярних концентраціях і циркулює в крові в пікомолярних концентраціях.

AgII легко гідролізується різними пептидазами, які мають різні місця дії і тому ефект їх кумулятивний. Сюди відносять амінопептидазу А (153), яка перетворює AgII в AgIII. Пролінпептидаза діє і на AgI і форми Ag (I-VII) гептапептида, які можуть мати біологічні ефекти в організмі (99). Існують і інші шляхи гідролізу під впливом цих пептидаз (86).

До найбільш відомих ефектів AgII відносять: підтримання клубочкової фільтрації в умовах зниження АТ, затримка натрію і води в організмі, гіпертрофія і гіперплазія клітин різних тканин та збільшення кількості фібробластів з наступною активацією синтезу волокнистих і проміжних компонентів сполучної тканини (4,5,68), посилення скорочення кардіоміоцитів і гладеньком'язових клітин судин, прямий або непрямий вплив на метаболізм (2,3,33). Однак, найбільш добре на сучасному етапі вивчені впливи РАС на ССС. За зворотним зв'язком AgII гальмує біосинтез реніна. У проксимальних каналцях AgII діє прямо на епітелій і стимулює реабсорбцію натрію і води. У дистальних частинах нефрона стимулює впливи Ас.

In vivo AgII швидко руйнується. Період його напівруйнування 10-20 с. Деградацію здебільшого, на 60-80%, викликають наведені вище ангіотензінази. Хоча їх специфічна роль ще не вияснена. Ангіотензінази для активації потребують 2-х валентних катіонів, наприклад Ca^{2+} . Гальмуються вони хелатуючими агентами, включаючи ЕДТА. Плазменні ферменти мають специфічність. До них відносять - трипсин,

химотрипсин, пепсин, лейцин амінопептидази і карбоксипептидази. Усі вони здатні деградувати АгII і широко розповсюджені в тканинах, хоча їх доступ до АгII *in vivo* не визначений.

Ангіотензінази - це амінопептидази, які гідролізують N-кінцеві зв'язки АгII. У середині пептида він руйнується ендопептидазами. Є кінцеві зв'язки, які гідролізуються карбоксипептидазами. Ці гідролітичні ферменти ідентифіковані в плазмі, еритроцитах, екстрактах легень, нирок, печінки, матки, кишки, селезінки, мозку, скелетного і серцевого м'язів (143). Хоча ангіотензінази присутні в крові метаболізм АгII в крові та *in vitro* більш повільний і менш суттєвий в порівнянні з швидким його катаболізмом у тканинах (15). Механізми доступу ангіотензіназ до циркулюючого пептидного субстрата невідомі. Вважають, що епітеліальні клітини в деяких органах містять гідролітичні ферменти, що забезпечує успіх доступу до пептида, наприклад зв'язаного з рецепторами на поверхні клітин (115).

Плазменний АгII впливає подібно з центральним адренергічним механізмом. Центральний пресорний ефект АгII пригнічується α -блокадою або резерпіном. Підвищення кров'яного тиску потенціюється зростанням симпатичного тону (178). Зменшення парасимпатичної активності також пов'язано з механізмом дії ангіотензинового пептида на ЦНС.

Стимуляція виділення (збільшення) Ас ангіотензином (АгII) залежить від наявності екстрацелюлярного кальцію та впливу агоністів і антагоністів кальцієвих каналів. АгII стимулює кальцієвий вихід з СР з швидким підвищенням внутрішньоклітинного кальцію внаслідок рефлекторної мобілізації кальцію з інтра- та екстрацелюлярних джерел. АгII індуковане підвищення внутрішньоклітинного кальцію послідовно підвищує руйнування поліфосфоінозита з мобілізацією вторинних месенджерів - діацилгліцерола, кальція, інозитол 1,4,5-трифосфата. Сигнальна трансдукція білка пов'язана з АгII рецепторним включенням найменше двох G-протейнів (Gg і Gp) спряжених з фосфоліпазою С. Gі функціонально спряжений з гальмуванням Ас в багатьох тканинах - печінці, нирках, наднирниках, тощо. Так само у гладеньких м'язах ФЛС гідролізує фосфатидилінозитол 4,5 біфосфат з утворенням інозитолтрифосфата та діацилгліцерола. Вони, як вже говорилося вище, являються вторинними месенджерами (24). ІТФ звільняє кальцій з агоністчутливого пула, який зв'язаний з ендоплазматичним ретикуломом. Супутнім продуктом гідролізу субстрата (ФІБФ) є діацилгліцерол. Він потенційний активатор ПК С. Остання модулює активність кальцієвих

каналів. АгII також викликає вхід кальцію ззовні через активацію потенціал-чутливих кальцієвих каналів (42), та активацію натрій-кальцієвого обмінника (80). Тобто АгII являється агоністом стимуляції гідролізу ФІБФ. Останній - джерелом ідентифікованих кількох інозитолфосфатів з потенційною роллю клітинної регуляції (схема 4).

У цьому випадку гормон взаємодіє з відповідними мембранними рецепторами клітини. Це активує мембранну ФлС. Остання викликає гідроліз мембранного фосфоліпіда - поліфосфоінозитида з утворенням двох внутрішньоклітинних посередників з активацією каскада реакцій, поданого нижче.

АгII також викликає секрецію Ас та скорочення гладеньких м'язів. Він також сприяє зростанню відповіді клубочкової зони наднирників, збільшуючи число АгII рецепторів, та причина гіперплазії і гіпертрофії наднирничкової гломерулярної зони клітин. Має вазоконстрикторну дію, викликаючи скорочення гладеньком'язових клітин та супроводжується наступною мітохондріальною відповіддю.

Блокатор ліпооксигенази - кверцетин (карвітин), циклооксигенази-індометацин. Блокування одного з шляхів значно модулює функції організму.

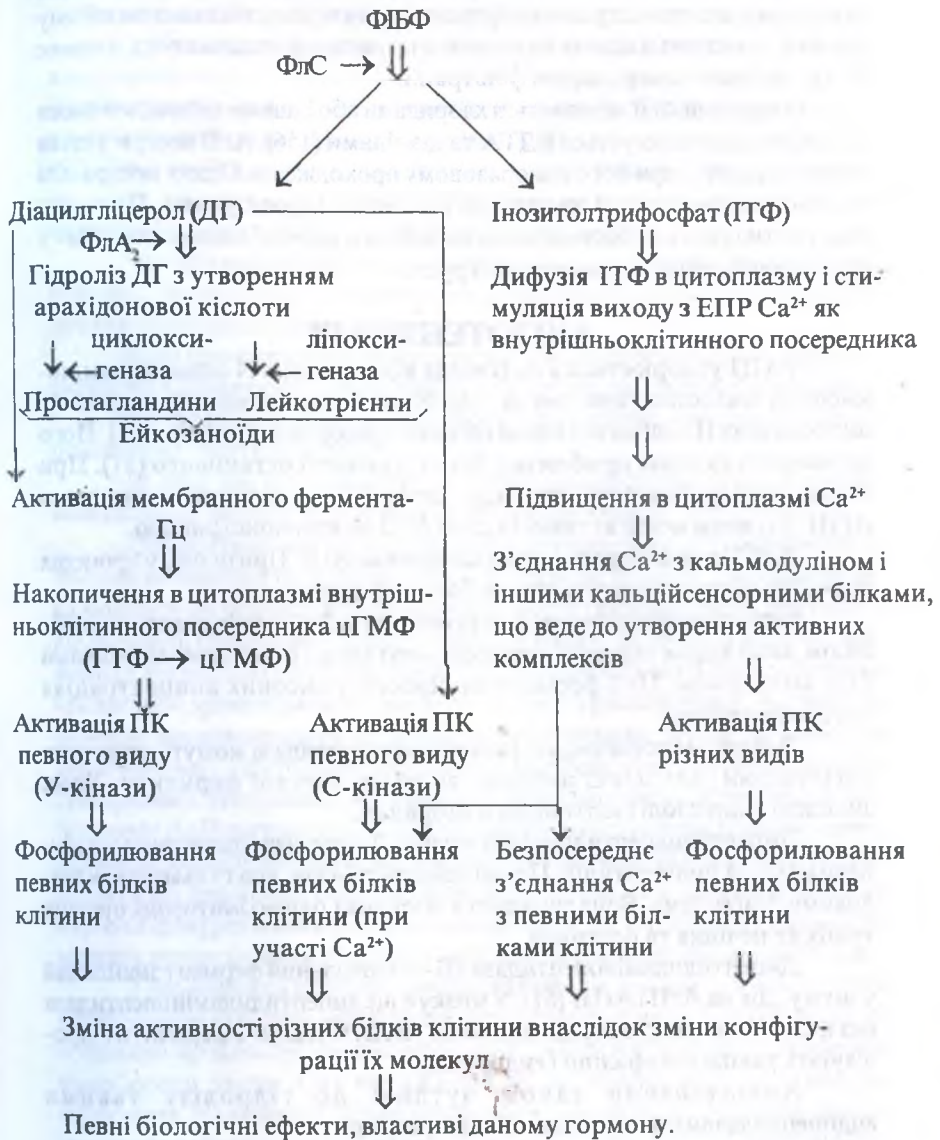
АгI і АгII виділені у хворих після нефректомії (171). Крім того було обчислено, що циркулюючий АгII не відповідає концентрації попередників у плазмі. АгI і АгII також екстрагували з мозку щурів з клітин нейробластоми, мозкової спинномозкової рідини собак; екстрагували з надниркових залоз Wistar-Kyoto і спонтанногіпертензивних щурів та ідентифіковані у всіх відділах серця. Це також підтверджує наявність локальних РАС. Наприклад за допомогою детальних аналізів було виділено АгII з серцевих міоцитів (105).

Судини також синтезують і звільняють АгII, який виконує пара-, ауто- та інтракринний впливи на їх функції. Однак залишається неясним співвідношення синтезованого місцево і при циркуляції частин (171).

Компоненти РАС присутні в крові, серці, наднирниках і мозку (51).

Однак розрізнити де судинний, нирковий або локально синтезований АгII залишається важко (50,159). Тим не менше роз'єднання між плазменною і тканинною РАС при експериментальній гіпертензії в тварин лікованих з інгібіторами АПФ підкреслює роль локальної ниркової системи в контролі кров'яного тиску.

Ангіотензин має ендо-, теле-, пара-, ауто- і інтракринну дію, проявляючи біохімічні ефекти на серцево-судинний гомеостаз, на нейротрансмітери мозку, регулює ріст клітин.



АгII викликає підвищення реабсорбції натрію в проксимальних каналцях, вазоконстрикцію еферентних артеріол, збільшення об'єму плазми, можливе падіння ниркового кровотоку і плазматому, сприяє підтриманню гломерулярної фільтрації.

Очищений АгII активується хлоридами або іншими моновалентними аніонами, але гальмується ЕДТА та ціанідами (156). АгII екстрагується нирками до 90% при його одноразовому проходженні. Однак нейтральні металоендопептидази також здатні його гідролізувати. Причому ендопептидази - в проксимальних каналцях, рідинні амінопептидази - у васкулярній стінці інтравенозного русла.

АНГІОТЕНЗИН III

АгIII утворюється з АгII після відщеплення N-аспартиламінокислоти амінопептидазою А. Це біологічно активний метаболіт ангіотензину II. Однак він більш слабкий пресорний агент ніж АгII. Його активність складає приблизно 30% активності останнього (91). При цьому АгII форми гептапептида - це Аг 2-7 і усі вони позначаються АгIII. Усі вони менш активні за дією АгII на вазоконстрикцію.

АгIII *in vivo* гідролізується швидше як АгII. При цьому у процесах гідролізу обох приймають участь багато ферментів.

Аргініламінопептидаза (ангіотензиназа В або амінопептидаза В) - ензим, який віддає перевагу коротким пептидам з основними залишками біля амінокінця. Цей фермент знайдений у високих концентраціях цитозоля печінки.

Лейцинамінопептидаза і аланінамінопептидаза можуть атакувати ангіотензин, але менш активно як вище описані ферменти. Вони знайдені в цитозолі і клітинних мембранах.

Дипептидилпептидаза I (катепсин С) гідролізує дипептиди від кінцевих амінів поліпептидів. Це цистеїнпротеїназа, яка гальмується тіоловими реагентами. Вона знайдена в лізосомах паренхіматозних органів таких як печінка та селезінка.

Дипептидиламінопептидаза III - цитозольний фермент знайдений у мозку. Діє на АгII і АгIII (61). У мозку є ще дипептидиламінопептидаза без назви з високою спорідненістю до АгIII. Останні 2 ферменти гідролізують також енкефаліни і ендорфіни.

Ангіотензини також чутливі до гідролізу такими ендопептидазами як трипсин та хімотрипсин.

Сюди також відносять нейтральні ендопептидази (енкефалінази). При їх гідролізі АгII утворюються 2 тетрапептиди. Вони також

являються цинк вміщуючими металопептидазами, які гальмуються тіоловими сполуками. Знайдені в нирках, мозку, кишечнику.

Карбоксипептидаза (постпролінгідролізуючий ензим) - це ангіотензіназа С. Його дія на AgII викликає утворення AgIII (гептапептида) - фізіологічно неактивного агента. Однак вважають, що він зв'язується з специфічними рецепторами впливає на функції ЦНС (61). Тому карбоксипептидази, схожа амінопептидаза А, можуть значно «трансформувати фермент» змінюючи активність ангіотензіна всередині менших пептидів з різним спектром дії.

Пролінкарбоксипептидаза знайдена в нирках, мозку, кровоносних судинах. Це серинпротеаза яка гальмується органічними фосфатами та проліновими аналогами.

Інша пролінкарбоксипептидаза, названа карбоксипептидазою Р, знайдена в кишечнику. Вона здійснює гідроліз зв'язків після проліна.

Тирозинкіназа фосфорилує фенольний кисень тирозина в деяких рецепторах і клітинних білках.

In vivo ангіотензін також легко фосфорилується деякими кіназами - це наприклад інсулінрецептор-зв'язаною кіназою (175).

Однак атака усіх перелічених вище ензимів на метаболізм ангіотензіна контролюється обмеженням доступом до пептида. Гастроінтестинальні ензими роблять ненормальною зустріч вазоактивних пептидів у кровоплинні. При цьому і лізосоми містять багато ферментів здатних викликати деградацію ангіотензіна. Деградація вільного ангіотензіна в кровоплинні зрівноважена з такою зв'язаного з рецепторами. Активність ензимів, що викликають деградацію ангіотензіна, також регулюється ендогенними інгібіторами, серед яких є пептиди, що є альтернативними субстратами. Наприклад: малі фрагменти ангіотензіна активуються інгібіторами AgII деградації. AgIII і енкефалін можуть конкурувати один з одним за місце зв'язування каталіза амінопептида (61). При цьому протеолітичні ферменти також обмежують тривалість таких пептидів як атріонатрійуретичний фактор і енкефаліни. Інгібітори цих ферментів можуть потенціювати ефекти ендогенних діуретиків або аналгетиків.

Гальмування протеолітичних ферментів впливає на блокування (руйнування) тканин, метастазів, деградацію «бажаних» гормонів та очевидно продовжує дію ангіотензину. Звідси витікає, що підвищення кров'яного тиску - це небажаний ефект нових ферментативних інгібіторів. Наприклад гальмування нейтральної ендопептидази значно потенціює гіпотензивний ефект ендогенного атріонатрійуретичного фактора і в той же час потенціює гіпертензивний ефект інфузії AgII. Тому очікуваний гіпотензивний ефект може бути відсутній. Таким чином

їх ефекти залежать від концентрації $AgII$. Усе це віщує комплекс терапевтичних ускладнень для нових інгібіторів ферментів.

АНГІОТЕНЗИНОВІ РЕЦЕПТОРИ

Основний діючий компонент PAC - це $AgII$. Його вплив на клітинні-мішені проявляється через ATP_1 і ATP_2 - рецептори (40). При цьому взаємодія з рецепторами активує мембранну фосфоліпазу C . Остання гідролізує мембранні фосфоліпіди з утворенням 2-х внутрішньоклітинних посередників - діацилгліцерола і інозитолтрифосфата. Надалі запускається каскад внутрішньоклітинних реакцій з досягненням відповідних біологічних реакцій даної клітини (дивись вище). У судинній стінці спостерігається гіпертрофія гладеньком'язових клітин. Гіпертрофія веде до зростання механічного тону, збільшення відповіді на вазоактивні речовини резистивних судин, не дивлячись на нормальний рівень циркулюючих вазоконстрикторів, погіршує антигіпертензивний ефект медикаментозних засобів.

Зростання маси судин при хронічній гіпертрофії веде до збільшення розміру клітин (гіпертрофія) або підвищення кількості клітин (гіперплазія) та зростання клітинної маси (поліплоїдія). Але останнє не зрозуміло і обумовлено зростанням синтезуючої здатності.

Клітинний ріст включає каскад процесів. Аутокринно-паракринно ростові фактори характеризують 3 послідовні клітинні події: гіпертрофія, синтез і ділення. Ці зміни в екстрацелюлярному матриксі підвищують кількість колагену, еластину та глікозаміногліканів.

$AgII$ рецептори поділяються на ATP_1 і ATP_2 субтипи в різних тканинах (6,40).

$AgII$ рецептори клітинної активації включають гуанілнуклеотидну регуляцію (G -білок), мембранні ензими і іонні канали. Рецептори знайдені в гладеньких м'язах судин, кори наднирників, нирках, серці, мозку, печінці, матці, тощо. Рецептори знайдені не тільки в тканинних мішенях, де $AgII$ має добре відомі фізіологічні ефекти, але і в багатьох органах (мозок, сечівники) де вони викликають певні ефекти, але не контролюються циркулюючим агентом. Це пов'язано з локальною регуляцією. При цьому може спостерігатись і трофічний вплив $AgII$.

Специфічність $AgII$ рецепторів до лігандів визначається біохімічними факторами, включаючи гуанілнуклеотиди (71) і концентрацію іонів натрію в розчині, що впливає на спряження рецепторів до G -білка в плазматичній мембрані.

Концентрація $AgII$ рецепторів змінюється, що грає важливу роль у регуляції клітинної відповіді на стимуляцію $AgII$. Чутливість рецепто-

рів змінюється під впливом змін натрієвого поглинання, збільшення надниркової відповіді, збільшення судинного скорочення на протязі натрієвого обмеження і ефектів навантаження натрієм. Ці зміни супроводжуються зміною числа рецепторів у відповідних тканинах. Інші (пострецепторні) зміни також модулюють надниркову і судинну відповідь до $AgII$ при низьких і високих ступенях поглинання натрію та змінюють чутливість клітин-мішеней до гормонів. $AgII$ рецептори можуть значно змінюватись в кількості під впливом стимуляції $AgII$, змін натрієвого поглинання (10). Зміни можуть попереджуватись лікуванням каптоприлом (9). Вони вказують, що зміни в циркуляції $AgII$ напружують регуляторну дію на вираження $AgII$ рецепторів. $AgII$ рецептори поширені від артеріол опору до аорти (104).

Натрієве обмеження і навантаження супроводжується суттєвим зменшення і збільшенням відповідно гладеньком'язових $AgII$ -рецепторів (180).

$AgII$ тип 1 рецептори спряжені з G-протеїном. Їх активація спряжена з внутрішньоклітинним кальцієм і рівнем інозитол-1,4,5-трифосфатом. Механізми функціонування або спряження $AgII$ тип 2 рецепторів невідомі (85,117,122,146).

ATP_1 -рецептори інактивуються дітіотреїтолом і чутливі до непептидного антагоніста калія лозартана, похідних імідазола з потенційними гальмівними ефектами на $AgII$ залежну вазоконстрикцію з гіпертензією в тваринних моделях (164). ATP_1 -рецептори модулюють усі зараз відомі біохімічні і фізіологічні дії $AgII$.

ATP_2 -рецептори нечутливі до лозартана і дітіотреїтола, але гальмуються пептидними похідними PD123177 та CGP421124. Вони є в надлишку в мозковій і кірковій речовині наднирників, матці, мозку (16).

Спорідненість до рецепторів компонентів PAC знаходиться у такій послідовності: $AgII > AgIII > AgI$.

Після того, як було доведено неоднорідність $AgII$ рецепторів (ATP), виявлено нерівномірність їх розподілу у різних органах і тканинах. У людини знайдено тільки два типи ATP , тоді як у щурів перший тип ATP (ATP_1) поділяється ще на два підтипа: ATP_{1A} та ATP_{1B} (6).

У нирках дорослої людини домінують ATP_1 , які розташовані у ниркових судинах (як кортикальних так і медулярних), мезангіальних клітинах, у каналцях (особливо у проксимальних) клітинах інтерстицію медулярного шару. Другий тип $AgII$ рецепторів (ATP_2) представлений у значно меншій щільності, особливо у кортикальних артеріях (6). Викликають інтерес експериментальні дані, що у плодів щура переважно виявляється тип ATP_2 , який після народження

змінюється на ATP_1 (6). У процесі розвитку організму локалізація матричної РНК ATP_1 у нирках змінюється від широкого розповсюдження у кортикальному шарі до специфічних місць у гломерулах, артеріях та vasa recta. Це свідчить про регуляцію експресії гену ATP_1 у тканинах з розвитком та зростанням організму, що стверджує роль ATP у рості та розвитку нефрону (6). У подальшому онтогенезі також не виключена зміна кількості ATP_1 .

Виявлено, що у нирках, на відміну від усього організму, має місце унікальна трансдукція сигналу від ATP : вплив $AgII$ на гломерулярну функцію та транспортні властивості проксимальних каналців реалізується через різні вторинні месенджери (6). Ац є важливим медіатором $AgII$ -індукованих ефектів на проксимальний каналцевий транспорт і частково на клубочкову мезангіальну вазореактивність (6). Зменшення продукції циклічного АМФ збільшує транспорт рідини та електролітів. Аденілатциклаза виступає унікальним медіатором для нирок та ще декількох тканин (мозковий шар надниркових залоз, печінка, задня доля гіпофіза, яєчки). Розглядається можливість активуючого впливу $AgII$ на кальцієві канали епітелію проксимальних каналців (6). У інших тканинних мішенях, в тому числі і в гломерулярному апараті, таким медіатором виступає фосфоінозитид-специфічна ФлС (6,22,24), активація якої призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і, таким чином, до контрактури мезангіальних клітин, зменшенню проникливості та площини для фільтрації (6). Дослідженнями також показано зв'язування у нирках ATP епітеліальних клітин з ФлА₂ з наступним впливом на метаболізм арахідонової кислоти (6).

АНТАГОНІСТИ АПФ ТА АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

Розвиток уявлень про РАС спонукав до пошуку фармакологічних препаратів, активних щодо неї. Перспективними в цьому плані являються інгібітори РАС. Застосування їх почалося 70 років тому. Однак найбільшого поширення вони набули на протязі останніх 2-х десятиліть. Виділяють інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензинових рецепторів.

Впливи інгібіторів АПФ і антагоністів $AgII$ рецепторів схожі (66). Типовими препаратами є - саралазин антагоніст $AgII$ рецепторів та еналаприл - інгібітор АПФ (12). Інгібітори АПФ викликають падіння опору судин в нормальних пацієнтів, з есенціальною або реноваскулярною гіпертензією та цукровим діабетом. Вони також зменшують клубочкову фільтрацію при реноваскулярній гіпертензії.

Антагоністи АгII у свою чергу поділяють на 3 типи. Перші 2 базуються на структурній основі з ангіотензином. Так перший тип (найбільш відомий саралазин) - повний антагоніст і характеризується повільною дисоціацією (кінетикою). Недоліком саралазина є тільки його парентеральне застосування.

Другий тип антагоністів є зворотний і демонструє повну кінетику (109). Їх структура визначає ступінь агоністичної активності, яку використовують як антигіпертензивні агенти.

Третій тип - це непептидні сполуки. Ці агенти ефективні агоністи рецепторів до АгII. Сюди відносять лозартан.

Інгібітори АгII ведуть до зменшення АгII з зростанням циркулюючого реніна і АгI (79). Подібно діє саралазин (138). При цьому при тривалій терапії підвищення АгI є меншим як реніна, що можливо обумовлено рефлекторним падінням в плазмі ангіотензиногена (142). Антагоністи реніна викликають зменшення АгI і АгII з супутнім збільшенням в циркуляції активного і неактивного реніна (76). Лозартан орально активний і тому важливий в клінічній практиці. Він використовується в лікуванні певних форм гіпертензії і навіть при різних її експериментальних моделях. Вживання пацієнтів у цьому випадку значно більше як нелікованих.

Застосування блокатору АТР - лозартану в клінічних умовах супроводжувалося натрійурезом, транзиторним калійурезом та антипротейнуричним ефектом навіть у хворих з ренальною дисфункцією. Саралазин веде до зменшення АТ, який підвищений внаслідок зростання звільнення вазопресина та гальмує ефекти АгII. Останнє полегшує звільнення вазопресина та зменшує рефлекторне підвищення концентрації адренокортикотропного гормону і ЧСС.

Крім того існуючі інгібітори АПФ поділяють на препарати 1-го і 2-го покоління. Антагоністи АТР-рецепторів ще виділяють як препарати 3-го покоління.

Препарати першого покоління (каптоприл) - короткої дії. Вони потребують 3-4 кратного прийому на протязі доби і це створює певні незручності для пацієнтів. При цьому каптоприл був першим клінічно прийнятним препаратом. Його дія ґрунтується на дії пептидів з отрути Південно-Американської шахтної гадюки. Каптоприл з них є найбільш активним, але його абсорбція з ШКТ невисока і зменшується з прийомом їжі.

Раннє введення каптоприла блокує проміжні протеази РАС і очевидно блокує РАС незалежно від концентрації реніна (55).

ФАРМАКОКІНЕТИКА. На всмоктування впливає склад їжі. Після всмоктування найбільша їх трансформація відбувається в печінці. Однак в тканинах є ентерози, які здатні деестерифікувати їх. Сам

тканинний перерозподіл їх залежить від ліпофільності. Багато інгібіторів АПФ зв'язується з білками плазми.

Лізиноприл не піддається метаболізму в організмі і екскретується інтактним. Каптоприл трансформується. Його сульфгідрильна група зв'язується з цистеїном та може перетворюватися у неактивні компоненти.

Більшість інгібіторів АПФ екскретується нирками в результаті клубочкової фільтрації, каналцевої секреції. Інгібітори АПФ зменшують кров'яний тиск та загальний периферичний опір, мало або не впливають на серцевий викид і ЧСС (70); вони також зменшують центральний венозний кровотік, викликають регресію судинної і серцевої гіпертрофії; а також зменшують кількість АгII, підвищують концентрацію реніна, припиняють деградацію реніна, коректують гіпокаліємію у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, але мало впливають на концентрацію ліпідів та підвищують чутливість до інсуліна.

До 2-го покоління (препарати тивалої дії) відносять еналаприл. На відміну від каптоприла його одноразовий прийом забезпечує достатню ефективну концентрацію препарату в крові на протязі доби.

Існують і інші класифікації інгібіторів АПФ (46,69,124,167). Так на основі хімічної структури і зв'язування Zn ензима виділяють сульфгідрил- (каптоприл), фосфор- або фосфеніл- (фозиноприл) і карбоксилвміщуючі групи (еналаприл).

За активністю виділяють первинно- (каптоприл, лізиноприл) і вторинно-активні (еналаприл, квінеприл) препарати. Первинно-активні починають діяти зразу після потраплення в організм, вторинно-активні - лише після того як пройдуть метаболічну конверсію з утворенням активних форм у печінці. За величиною спорідненості і ступенем тканинної penetрації препарати 2-го покоління більш споріднені до АПФ і у них більша здатність до тканинної penetрації як короткодійчих.

Найчастіше інгібітори АПФ використовують як препарати антигіпертензивної дії. Одночасно вони викликають і регресію судинної стінки та маси міокарда за рахунок зменшення об'єму клітин та колагенових волокон (111,113). При цьому аналіз впливу усіх подібних фармакологічних препаратів на регресію міоцитів і колагенових волокон показав, що він зменшується в такій послідовності: блокатори РАС, антагоністи іонів кальцію, β -блокатори, діуретики (29,103). Таким чином найбільш перспективними в цьому плані являються інгібітори АПФ (2,3,4,5,128,158,169). Необхідно вказати, що експериментальними і клінічними даними показано, що регресія маси лівого шлуночка спостерігається навіть у відсутності гіпотензивного ефекту препаратів

(25) та без змін систолическої функції (7). Вважають, що це гуморальний ефект інгібіторів на гуморальний вплив АгII, але не на ефект навантаження.

Інгібітори АПФ більш ефективно зменшують гіпертрофію як неспецифічні вазодилататори і β -блокатори не дивлячись на схожість ефектів (145). При цьому вони діють більш тривало, наприклад як гідролазин.

Зростання синтезу протеїна та кількості і розмірів клітин під впливом АгII прямо втягує в гіпертрофію ріст гладеньком'язових клітин *in vivo* і *in vitro*. Зростає і проліферація (130). Інгібітори АПФ, навпаки, викликають антипроліферативні ефекти. У той же час це не характерно для верапаміла. У серці АгII на кардіоміоцити впливає так, що викликає зростання їх числа, гіпертрофію, підвищення кількості клітинних білків (особливо скоротливих).

Окремі дані свідчать про наявність у інгібіторів АПФ прямого іотропного впливу на серцевий м'яз. Так інгібітор АПФ фозіноприл в дозі 0,1-1 мМ викликав збільшення амплітуди і швидкості скорочення ізольованих кардіоміоцитів щура і людини, які були за величиною зрівняні з такими при дії кальцію, ізопреналіна, Адр, На (132). Це підтверджують і клінічні дані, що твердять про покращення загального стану і фізичної витривалості хворих з серцевою недостатністю при трьохкратному прийомі каптоприла або еналаприла (98,172). Однак у наших дослідженнях на ізольованих препаратах з умовно-здорового та гіпертрофованого серця людини ми не знайшли прямого іотропного впливу каптоприла (3). У той же час нами показаний позитивний ефект каптоприлу на енергетичний метаболізм (64).

Інгібітори АПФ відновлюють «оглушений» міокард, що пов'язано з їх антиоксидантними властивостями (152). Однак не усі дослідники підтримують цю думку (102). Деякі автори навіть не знайшли блокуючого впливу каптоприла на перехід АгI в АгII (98). Тим не менше більшість усіх досліджень свідчать про позитивні ефекти цих препаратів. З цим узгоджуються і дані про збільшення АНФ при пригніченні синтезу АгII, що нормалізує водно-сольовий обмін організму при серцевій недостатності або гіпертензії за рахунок гальмування реабсорбції іонів натрію в епітелії каналців нирок і паралельно води (77,166) з зменшенням ОЦК.

Введення інгібіторів АПФ викликає такі ефекти: зменшення концентрації АгII в плазмі крові і тканинах з зростанням концентрації реніна, зменшення рівня Ас та антидіуретичного гормону в плазмі крові з зменшенням ОЦК, зменшення гідролізу брадикініна з зростанням його

концентрації у плазмі і відповідними судинними ефектами (брадикінін полегшує синтез ендотелій-розслаблюючого фактора), посилення синтезу простагландинів в плазмі з зростанням їх концентрації, зменшення звільнення Na^+ з нервових закінчень AgII . Прямий інотропний ефект AgII на гладенькі м'язи зменшується NO .

Відмінності в хімічній структурі (наявність різних груп) в різних інгібіторів АПФ обумовлює різні фармакологічні їх властивості і клінічні ефекти (11,17,25). На фармакокінетику також впливають первинна або вторинна активність, оральна або тканинна (парентеральна) біоактивність, здатність до розчинності в ліпідах, спорідненість до АПФ, швидкість метаболізму в органах (розпад в печінці, виділення нирками).

Тканинна біоактивність інгібіторів АПФ залежить від їх концентрації в плазмі крові, розчинності в ліпідах, тканинної penetрації, активності транспортних систем, гемато-тканинного бар'єра та тканинної естеразної активності.

Таблиця 1 (7) враховує усі ці особливості. Так абсорбція каптоприла з ШКТ при оральному прийомі досягає 70%. У випадку прийому їжі вона зменшується до 30% (1). Абсорбція і перехід в активні форми еналаприла не залежить від наявності їжі в шлунково-кишковому тракті (66). Спорідненість до тканинного АПФ метаболітів інгібіторів АПФ розміщена в такій послідовності: квінаприлат > периндоприлат > лізиноприлат > фозіприлат. При цьому сила дії визначається ліпофільністю, здатністю до penetрації через мембрани, спорідненістю до АПФ (46).

Таблиця 1

Показник	Каптоприл	Еналаприл	Лізиноприл	Квіналаприл
Оральна абсорбція, %	60-75	60-70	25	60
Біоактивність, %	62	40	25	30
Зв'язування з білками, %	25-30	50	-	97
Метаболізм	Нирковий	Нирковий	Нирковий	Нирковий
Екскреція з сечею в незміненому вигляді, %	40-50	61	97	61
Активні метаболіти	+	+	-	+
Період напівведення, г.	1,7	11	12,6	1

Друкується з дозволу С.М.Скупого.

У великих дозах окремі інгібітори АПФ проникають через гематоенцефалічний бар'єр (46). Наприклад - периндоприл (107).

Так як на цей час найкраще вивчено дію інгібіторів АПФ на ССС, то їх ефекти частіше оцінюють через їх гемодинаміку (фармакодинаміку).

АГЕНТИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СУДИННИЙ ТОНУС

В останнє десятиліття було виділено багато ауто- та паракринних кардіоваскулярних медіаторів - це ендотелійрозслаблюючий фактор, простагландини, кініни, ендотелін, АгII, різні цитокініни. Багато локальних факторів мають множинну біологічну дію, різні за тривалістю ефекти. Наприклад вазодилататори (ендотелійрозслаблюючий фактор і PGI_2) можуть також діяти як інгібітори росту серцево-судинних клітин; вазоконстриктори (ендотелін, АгII) стимулюють ріст судин. Баланс цих усіх факторів підтримує гомеостаз клітин і в цілому організму.

Ендотелій може синтезувати ренін, який перетворює ангіотензиноген в АгI (92), хоча ренін і продукується основним чином юкстагломерулярними клітинами в нирках (89). Інші елементи - дипептидилкарбоксипептидаза, АПФ є в надлишку на поверхні ендотеліальних клітин судин. Вони і генерують утворення АгII з АгI. При цьому АПФ також відіграє певну роль у продукції вазодилаторного нонапептида - брадикініна.

Ендотелій синтезує фактор росту, що діє на метаболізм ендотеліальних і гладеньком'язових клітин (36). Це також може регулювати виділення судинною стінкою компонентів РАС. Інгібітори АПФ впливають на піврозпад брадикініна.

Вперше речовина, яка зменшувала АТ, була тестована у сечі у 1925 році. Назвали її калікреїном.

Кініни потенційні олігопептидні вазодилататори, які приймають участь в регуляції кров'яного тиску, локального кров'яного плинину і іонного транспорту. Вони перетворюються під впливом кініногеназ. Це плазменний, залозистий і тканинний калікреїн. Однак у плазмі концентрація кінінів дуже низька. Це обумовлено великим ступенем їх деградації до неактивних фрагментів. Руйнуються вони кінназою I (енкефаліназа), кінназою II (АПФ) і нейтральними ендопептидазами (37). Кінназа I гідролізує С-терміналь аргініна, зменшуючи кількість брадикініна.

Інгібітори АПФ мають кардіопротекторний і антисклеротичний ефекти.

У присутності інгібіторів АПФ кініни накопичуються у великих концентраціях і стимулюють V_2 -кінін рецептори (58). Брадикінін -

потенційний вазодилататор - грає роль також у формуванні відчуття болю, запалення, гіпералгезії, розвитку риніту та ендотоксичного шоку (37).

Кініни і їх вторинні месенжери часто активуються при виникненні дисбалансу між потребами і доставкою кисню. Це зустрічається при фізичному навантаженні, ішемії, зменшенні кровообігу, дії вазоконстрикторних агентів.

Було показано, що введення калікреїна веде не тільки до покращення постачання киснем, вазодилатації, підвищенню проникливості, але і до зменшення концентрації глюкози у пацієнтів з цукровим діабетом і собак. Вважають, що брадикінін здатний як покращувати утилізацію глюкози так і зменшувати її продукцію в печінці.

Було встановлено, що в печінці синтезується не тільки α_2 -глобулін, але і еритропоетин. Еритропоетин - це кислий глікопротеїн. Продуктується в зародку печінкою і в основному нирками у дорослих. Але вважають, що ензимний фактор нирок діє на протеїн, який продукується печінкою - еритропоетин (75). Попередником еритропоетина є реніновий субстрат (ангіотензиноген), який з ним подібний хімічно (67). Підвищення еритропоетина знайдено при злоякісній гіпертензії з високим рівнем реніна у плазмі (23).

Попередник кініна (α_2 -глобулін - кініноген), який циркулює у великих концентраціях. Кініни - це в основному паракринні гормони.

Більшістю похідних ендотелійрозслаблюючого фактора є оксид азота (NO) (136). Це компоненти звільнення NO, які розслабляють гладенькі м'язи шляхом активації розчинної Гц з збільшенням цГМФ (116). NO гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів (116). Само ж ендотелійзалежне розслаблення зменшується гіпертензією і гіперкатехоламінемією. Після *in vivo* оголення і регенерації ендотеліальних клітин ендотелійзалежне розслаблення гальмується КА, серотоніном та тромбоцитами. Воно погіршене в коронарних судинах. Кисневі радикали, які генеруються при реперфузії, після ішемії, інактивують NO. Едотелій може модулювати судинний тонус, гіперполяризуючи плазматичну мембрану гладеньком'язових клітин (26).

Простациклін і простагландин E_2 також продукти діяльності ендотелія. Вони діють на мембранні рецептори спряжені з цАМФ. Простациклін звільняє NO. Метаболіти арахіднової кислоти формуються цитохром P_{450} -залежною моноаміноксидазою в ендотелії і являються причиною розслаблення гладеньком'язових клітин судин.

Ендотелій також генерує констрикторні циклооксигеназні фактори та супероксидні аніони, які інактивують NO. Він продукує ендотелін і містить ендотелін-перетворюючі ензими, які перетворюють великий пептид

в ендотелін-1, відомий вазоконстрикторним ефектом (108). На це впливає тромбін і тромбоцити, які також гальмують NO (222). Ендотелін-1 звільняє NO і вазоконстрикторні простаноїди. Тому *in vivo* його введення викликає транзиторну гіпотензію з наступною констрикцією (148).

Суворе зменшення pO_2 викликає ендотелійзалежну констрикторну відповідь з наступним синтезом простагландинів. Це скорочення попереджується NO синтезом і цГМФ. Стимуляція продукції NO ендотелієм при перфузії артерій, або брадикініном у культурі ендотеліальних клітин також гальмує звільнення реніна (20). Ці ефекти імітуються L-аргініном, попередником NO. У той же час метиленовий синій інгібує дію розчинної Гц, підвищуючи звільнення реніна (20). Значення цГМФ, як медіатора NO, підтверджується гальмуванням звільнення реніна при підвищенні цГМФ, в юкстагломерулярних клітинах - Na-нітропрусидом або аналогами цГМФ.

Гемоглобін - прибиральник NO. Він не впливає на звільнення реніна, але блокує дію NO (168).

Мембранний потенціал юкстагломерулярних клітин деполаризується вазоконстрикторними речовинами. Ці клітини містять 2 види потенціалзалежних калієвих каналів. Один активується при гіперполяризації. Тому вазодилататори - причина ендотелій-залежної гіперполяризації юкстагломерулярних клітин. Однак це ще встановлено не остаточно. Введення екзогенної арахідонової кислоти, простагландина E_2 , простагландіна індукує звільнення реніна і підвищення цАМФ в юкстагломерулярних клітинах (35).

Ізопротеренол звільняє ренін. Вважають, що це індукує підвищення цАМФ. Продукти ліпооксигеназного шляху можуть гальмувати, а лейкотрієни A-LTD₄ - стимулювати звільнення реніна юкстагломерулярними клітинами в нирках (35). Після ендотеліальних клітин LTA₄ трансформується з нейтрофілів до LTD₄.

Вазоконстриктори (ендотелін-1) в системній і ренальній циркуляції можуть гальмувати звільнення реніна, активуючи інтратренальні барорецептори (35). Однак ендотелін-1 гальмує звільнення реніна з ізольованих перфузованих нирок, ізольованих клубочків шурів, юкстагломерулярних клітин *in vivo* (123).

Ендотелін-1 в надлишку є в нирках і тому його звільнення індукує зростання концентрації AgII і вазопресину та можливо за зворотним зв'язком гальмує звільнення реніна в нирках (35).

Інкубація в культурі ендотеліальних клітин з ендотеліном-1 веде до перетворення AgI в AgII. Це пригнічується блокаторами АПФ - еналаприлом.

Прямі скоротливі ефекти $AgII$ в аорті шурів зменшуються NO . У собачих мезентеріальних артеріях виникає скорочення під впливом $AgII$, але не гептапептида $AgIII$ і посилюються у присутності ендотеліна з виникненням навіть пошкодження.

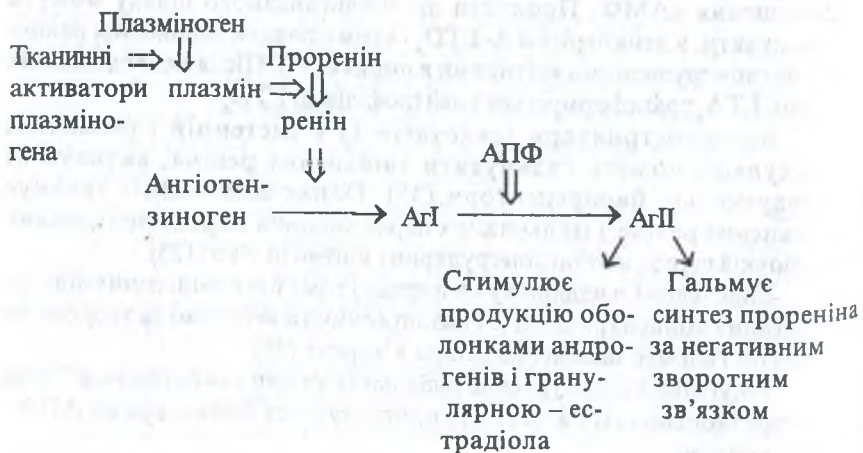
Кініни активують ендотеліальні клітини через V_2 -кінінові рецептори. Ці рецептори запускають мобілізацію кальцію з екстра- і інтрацелюлярних пулів. Це стимулює фосфокіназу C . Однак ці рецептори активуються після перетворення брадикініна карбоксипептидазою M в $des-Arg^9$ bradikinin.

Брадикінін стимулює продукцію NO , активуючи V_2 -кінін рецептори в культурі ендотеліальних клітин. Розслаблення брадикініном, яке модулюється похідними NO , потенціюється інгібіторами АПФ. Брадикінін індуковане ендотелій-залежне підвищення цГМФ потенціюється АПФ інгібіторами в собачих коронарах (83). Він також гіперполяризує мембрану ендотеліальних і гладеньком'язових клітин (21) та стимулює продукцію простагліцину і PGE_2 в ендотеліальних клітинах через активацію Fla_1 . Цей ефект є транзиторним і залежить від мобілізації іонів кальцію з інтрацелюлярних запасів.

Кіназа A плазми (карбоксипептидаза N , кіназа I) гідролізує C -кінцевий аргініловий залишок брадикініна (59) і, таким чином, припиняє його дію. Результатом знову ж бо буде зростання судинного тонуусу.

Активация РАС можлива також за схемою 5.

Схема 5.



ЛІТЕРАТУРА

1. Глезер Г.А., Шварц Г.Я. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и недостаточности кровообращения//Кардиолог.-1991.-N 3.-С.105-110.
2. Плиска О.І. Капотен в комбінації з дігосином та сечогінними відновлює чутливість міокарда людини до катехоламінів при серцевій недостатності//IV з'їзд кардіологів України.Тези доповідей.Дніпропетровськ, 15-17 вересня.-Київ,1993.-С.74.
3. Плиска О.І. Медикаментозна корекція порушень функціонального стану міокарда людини при розвитку його недостатності// Укр. кардіол. журн.-1995.-N 3.-С.66-71.
4. Плиска А.И., Грабовой А.Н. Некоторые морфологические показатели состояния миокарда человека при сердечной недостаточности и ее медикаментозной коррекции//Актуальные проблемы медицины и биологии.Т.2.Киев.Ин-т кибернетики им.акад.В.М.Глушкова АН Украины.-1993.-С.79-90.
5. Плиска А.И., Грабовой А.Н. Морфофункциональная характеристика миокарда человека в условиях сердечной недостаточности и фармакологической коррекции//Физиол.ж. Украины.-1994.-N 2.-С.61-68.
6. Сіренко Ю.М.Ангіотензинова система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії//Укр. кард. ж.-1996.-N 3.-С.66-71.
7. Скупой С.М., Малышко Л.Н. Современные представления о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии// Укр.кард.ж.- 1994.-N 5-6.-С.105-110.
8. Admiral P.J.J., Derkx F.H.M., Danser A.H.J. et al. Metabolism and production of angiotensin I different vascular beds in subjects with hypertension//Hypertension.-1990.-15.-P.44-55.
9. Aguilera G.,Schirr A.,Baukal A.,Catt K.J. Angiotensin II receptors: Properties and regulation in adrenal glomerulosa cells//Circ.Res.-1980.-46.-(suppl.1).-P.118-127.
10. Aguilera G., Catt K.J.Regulation of vascular angiotensin II receptors in the rat during altered sodium in take//Circ. Res.1981.-40.-P.751-758.
11. Ambrosioni E., Borghy C., Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition//Amer. J.Cardiol.-1991.-68.-N 14.-P.101-110.
12. Anderson W.P., Woods R.L. Intrarenal effects of angiotensin II in renal artery stenosis//Kidney Internat.-1987.-31:-(Suppl.20).-P.S.157-S.267.
13. Anshwell G., Harford J. Carbohydrate specific receptors of the liver // Annual Rev. of biochem.-1982.-51.-P.531-554.
14. Atlas S.A., Christofalo P., Hesson T. et al. Immunological evidence that inactive renin is prorenin//Biochem. and Biophys. Res. Communications.-1985.-132.-P.1038-1048.

15. Bakhle Y.S., Reynard A.M., Vane J.R. Metabolism of the angiotensins in isolated perfused tissue//*Nature*.-1969.-222.-P.956959.
16. Balla T., Baukal A.J, Catt K.J. Angiotensin II receptor subtypes and biological responses on the adrenal cortex and medulla//*Mol. Pharm.*-1991.- 40.- P.401-406.
17. Banas J.S. Effects of inhibitors of angiotensin-converting enzyme on regional haemodynamics//*Amer.J.Cardiol.*-1992.-69.-N 10.-P.440-445.
18. Barrett J.D., Sambhi M.P. Pulmonary activation and degradation of angiotensin I: A dual enzyme system//*Research Communications in Chemical pathology and pharmacology*.-1971.-2.-P.128-145.
19. Bean B.L., Brown J.J., Casals-Stenzel J. et al. Relation of arterial pressure and plasma angiotensin II concentration: A change produced by prolonged and infusin of angiotensin II in the conscious dog//*Circ.Res.*-1979.-44.-P.452-458.
20. Beierwaltes W.H. Possible endothelial modulation of prostaglandin-stimulated renin release//*Am.J.of Physiol.*-1988.-258.-P.F1.363-F1.371.
21. Beny J.L., von der Weid P.Y. Hyperpolarizing factors//*Coron. arter. Disease*.-1990.-2.-P.300-306.
22. Berlet H.H.Uptake and phosphorylation of (^{14}C) creatine by mouse cardiac muscle in vivo//«Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism», *Biochemistry and infarction*.Ed.by P.Harris, R.J.Bing and A.Fleckenstein, University Park Press,Baltimore.1976.-7.-P.183-192.
23. Berman L.B., Does renin stimulate the formation of erythropoetin? //In: Sambhi M.P.,ed. *Mechanisms of hypertension*. New York:Elseiver.-1973.- P.249.
24. Berridge M.J., Irvine R.F. Inositol phosphates and cell signalling// *Nature*.-1989.-341.-P.197-205.
25. Bielen E.C., Fagard R.H.,Lijnen P.S. et al. Comparison of the effects of isradipine and lisinopril on left ventricular structure and function in essential hypertension//*Amer.J.Cardiol.*-1992.-69.-P.1200-1206.
26. Bolton T.B., Clapp L.H. Endothelial-dependent actions of carbachol and substance P in arterial smooth muscle//*Brit.J. of Physiol.*-1986.-7.-P.713-723.
27. Bouhnik J.,Fehrentz J.A.,Galen F.X. et al. Immunologic identification of both plasma and human inactive renin as prorenin//*J. of Clin. Endocr. and Metabolism*.-1985.-60.-P.399-401.
28. Braun-Menendez E.,Fasciolo J.C.,Leloir L.F.,Munoz J.N.The substance causing renal hypertension//*J. of Physiol.*-1940.-98.-P.283-298.
29. Braunwald E.*Heart disease:A text book cardiovascular medicine*// Philadelphia,W.B.Saunders Co.-1980.-453 p.
30. Britton S.L.,Thomas G.,Daniel C.,Ronau T.F. Kinase II-dependent formation of angiotensins II and III in the hepatic circulation//*Am. J.of Physiol.*-1982.-245.-P.849-854.
31. Brown J.J., Leckie B.J., Lever A.F. et al. The renin-angiotensin system and the regulation of the circulation//In Robertson J.I.S. ed. *Handbook of hypertension*.-1983.-P.278-323.

32. Brunning P., Riordan J.F. The functional role of zinc in angiotensin converting enzyme: Implications for the enzyme mechanism//*J. of Inorganic Biochemistry.*-1985.-24.-P.183-198.
33. Campbell-Boswell M., Robertson A.L. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro //*Exp.Mol.Pathol.*-1981.-35.-P.265-276.
34. Campbell D.J. Circulating and tissue angiotensin systems//*J. of Clin. Invest.*-1987.-79.-P.1-6.
35. Campbell W.B., Henrich W.L. Endothelial factors and renin release // *Kidney Intern.*-1976.-38.-P.612-617.
36. Campbell J.H., Campbell G.R. Endothelial cell influence on vascular smooth muscle phenotype//*Ann. Rev.of Physiol.*-1986.-48.-P.295-306.
37. Carreto O.A., Scicli A.G. Zinc metallopeptidase inhibitors: a novel antihypertensive treatment//*Hypert.*-1991.-68.-P.366-371.
38. Cassis L.A., Saye J., Peach M.J. Location and regulation of rat angiotensinogen messenger RNA//*Hypert.*-1988.-11.-P.591-596.
39. Cheung H.S., Wang F-L, Ondetti M.A., Cushman D.W. Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin converting enzyme//*J. of Biol. Chemistry.*-1980.-255.-P.401-407.
40. Chiu A.T., Herblin W.F., McCall D.E. et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes//*Biochem. and biophys. Res. Communications.*-1989.-165.-P.196-203.
41. Cohen A.J., Laurens P., Fray J.C.S. Suppression of renin secretion by insulin: Dependence on extracellular calcium//*Am.J. of Physiol.*-1984.-21.-P.E.531-E.534.
42. Cohen C.J., McCarthy R.T., Barret P.Q., Rasmussen H. Ca²⁺ channels in adrenal glomerulosa: K⁺ and angiotensin II increase T-type Ca²⁺ channel current// *Proceedings of the National Acad. Sciences of the USA.*-1988.-85.-P.2412-2416.
43. Cooper R.M., Murray G.E., Osmond D.H. Trypsin-induced activation of renin precursor in plasma of normal and anephric man//*Circ.Res.*1977.-40.-P.171-179.
44. Cushman D.W., Cheung H.S. Spectrophotometric and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung// *J. of Biol. Chemistry.*-1971.-20.-P.1637-1648.
45. Das M., Soffer R.L., Pulmonary angiotensin-converting enzyme//*J. of Biol. Chemistry.*-1975.-250.-P.6762-6768.
46. Dash D.T. Comparative Properties of angiotensin converting enzyme inhibitors: Relations with inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme and potential clinic implications //*Amer.J. Cardiol.*-1992.-62.-N 10.-P.26-32.
47. Day R.P., Reid I.A. Renin activity in dog brain: Enzymological similarity to cathepsin D//*Edocrin.*-1976.-99.-P.93-100.
48. Derkx F.H.M., Bouma B.N., Tan-Tjong H.L., Schakekamp M.A.D.H. Activators of inactive renin («prorenin») in human plasma: Their connection with

kinin formation, coagulation and fibrinolysis// Clin. Science.- 1979.-57.-(suppl. 5).- P.89s-92s.

49. Derkx R.H.M., Tan-Tjong H.L., Wenting G.J. et al. Asynchronous changes in prorenin and renin secretion after captopril in patients with renal artery stenosis//Hypert.-1983.-5.-P.244-256.

50. Dzau V.J. Significance of vascular renin angiotensin pathways//Hypert.- 1986.-8.-P.553-559.

51. Dzau V.J. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology//Am.J. of Cardiol.-1987.59.-P.59-65A.

52. Dzau V.J. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: Evidence, possibilities and hypotheses//J. of Hypert.-1989.-7.-P.922-936.

53. Dzau V.J., Gonzales D., Kaempfer C. et al. Human neutrophils release serine proteases capable of activating prorenin//Circ.Res.1987.-60.- P.595-601.

54. Dzau V.J., Burt D.W., Pratt R.E. Molecular biology of the renin-angiotensin system//Am. J. of Physiol.-1988.-255.-P.F563-573.

55. Edwards C.R.W., Padfield P.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Past, present, and bright future//Lancet.-1985.-i.-P.30-34.

56. Erdos E.G. Angiotensin converting enzyme//Circ.Res.-1975.-36.-P.270-255.

57. Erdos E.G. Angiotensin I Converting enzyme and the changes our concepts through the years//Hypert.-1990.-16.-P.363-370.

58. Erdos E.G. Kinases//1979. In: Erdo E.G. (ed). Handbook of Experimental Pharmacology. New York. Springer-Verlag. 289 p.

59. Erdos E.G., Sloane E.M. An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins//Biochem. Pharm.-1962.-11.-P.39-43.

60. Erdos E.G., Gafford J.T. Human converting enzyme//Clin. And Exper. Hypert. Part A, Theory and Practice.-1983.-A5.-P.1251-1261.

61. Ferrario C.M., Barnes K.L., Block C.H. et al. Pathway of angiotensin formation and function in the brain//Hypert.-1990.-15.-(suppl. I).-P.I-13-I-19.

62. Fiselier T., Waterloos M.A., Monnens L. et al. Renin disappearance rate in puppies//Hormone Research.-1984.-20.-P.197-201.

63. Franken A.A.M., Derkx F.H.M., Man's in't Veld A.J. et al. High plasma prorenin in diabetes mellitus and its correlation with some complications//J. of Clin. Endocr. and Met.-1990.-323.-P.1008-1015.

64. Frantsuzova S., Pliska A., Arshinnikova L. Capoten in combination with digoxin and diuretics normalizes function and energy metabolism of failing heart//VI World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics.-Argentina. Buenos-Aeros. August 4-9, 1996.-P.327.

65. Freer R.J., Stewart J.M. In vivo pulmonary metabolism of bradykinin, angiotensin I and 5-hydroxytryptamine in the rat//Arch. Intern. de Pharmacodynamic et the therapie.-1975.-217.-P.97-109.

66. Frishman W.H. Comparative pharmacokinetic and clinical profiles of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in systemic hypertension//Amer.J.Card.-1992.-69.-N 10.-P.17-25.

67. Fyhrquist F., Rosenlof K., Gronhagen-Riska C. et al. Is renin substrate an erythropoetin precursor?//*Nature*-1984.-308.-P.649-652.
68. Ganten D., Schelling P., Flugel R.M., Ganten U. Effect of angiotensin and an angiotensin antagonist on isorenin and cell growth in 3TB mouse cells//*Int. Res. Commun. Med.Sci.*-1975.-3.-P.327-333.
69. Giles T.D. Benefits of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibition on congestive heart failure//*Cardiol.*-1991.-79.-*(Suppl. 1)*.-P.16-21.
70. Giudicelli J.F., Richer C., Richard C., Thuillez C. Angiotensin converting enzyme inhibition. Systemic and regional haemodynamics in rats and humans//*Am.J.Hypert.*-1991.-4.-*(Suppl.)*.-P.258S-262S.
71. Glossman H., Baukal A., Catt K.H. Angiotensin II receptors in bovine adrenal cortex. Modification of angiotensin II binding by guanyl nucleotides//*J. of Biol. Chemistry.*-1974.-49.-P.664-666.
72. Goldblatt H. Studies on experimental hypertension, V. The pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia//*Annals of Internal Medicine.*-1947.
73. Goldblatt H. The renal origin of hypertension//*Physiol.Rev.*-1947.-27.-P.120-165.
74. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R.F., Summerville W.W. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia//*J. of Exper. Medic.*-1934.-59.-P.347-380.
75. Gordon A.S., Cooper G.W., Zanjani E.S. The kidney and erythropoiesis//*Seminars in Hematology.*-1967.-4.-P.337-358.
76. Haber C. Renin inhibitors//*New Engl.J. of Med.*-1984.-311.-P.1631-1633.
77. Hammond H.K., White F.C., Brunton L.L., Longhurst J.C. Association of decreased myocardial β -receptors and chronotropic response to isoproterenol and exercise in pigs following chronic dynamic exercise//*Circ. Res.*-1987.-60.-N 5.-P.720-726.
78. Heinrichson R.L., Poorman R.A. The biochemistry and molecular biology of recombinant human renin and prorenin// In: Laragh J.H., Brenner B.M., eds. *Hypert.:Pathophysiol. and Management.* New York: Raven Press.-1990.-P. 1179-1196.
79. Hodsmen G.P., Brown J.J., Cumming A.M.M. et al. Enalapril in treatment of hypertension with renal artery stenosis: Change in blood pressure, renin, angiotensin I and II, renal function, and body composition//*Am.J.og Med.*-1984.-77(2A).-P.52-60.
80. Hunyady L., Kayser S., Cragoe E.J. et al. Na^+/H^+ - and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchange in glomerulosa cells: Possible role in the control of aldosterone secretion//*Am. J. of Physiol.*-1983.-254.-P.C744-C759.
81. Inagami T., Okamoto H., Ohtsuki K. et al. Human plasma inactive renin: Purification and activation by proteases//*J.of Clin.Endocrinol. and Metabolism.*-1982.-55.-P.619-627.
82. Igit R., Erdos E.G., Yeh H.S.J. et al. Angiotensin I converting enzyme of the lung//*Circ.Res.*-1972.-31.-*(Suppl.II)*.-P.II-51-II-61.

83. Ignarro L.J., Byrns G.M., Wood K.S. Mechanisms of endothelium-dependent vascular smooth relaxation elicited by bradykinin and VIP//*Am. J. of Physiol.*-1988.-253.-P.H.1074-H.1200.
84. Inagami T., Okamoto H., Ohtsuki K. et al. Human plasma inactive renin: Purification and activation proteases//*J. of Clin. Endocr. and Metab.*-1982.-55.-P.619-627.
85. Jackson R.R., Blair L.A.C., Marshall J. et al. The mas oncogene encodes an angiotensin receptor//*Nature*.-1987.-335.-P.437-440.
86. Jacobsen J., Poulsen K., Hundling A. Alternative routes for angiotensin-I conversion: Kinetics of the renin-angiotensin system in mouse plasma//*Eur. J. of Clin. Investig.*-1988.-18.-P.178-183.
87. Jacobsen J., Poulsen K. In vivo generation and elimination of angiotensin in the rat//*Clin. and Exper. Pharm. and Physiol.*-1990.-17.-P.445-451.
88. Johnson C.I. Kallikrein system and blood pressure homeostasis // In: Kincaid-Smith P.S., Whitworth J.A., eds. Hypertension: Mechanisms and management. New York: ADIS Health Science Press.-1982.-P.52-60.
89. Keeton T.K., Campbell W.B. The pharmacological alteration of renin release//*Pharm. Rev.*-1981.-32.-P.81-202.
90. Khairallah P.A., Bumpus F.M., Page I.H., Smeby R.R. Angiotensinase with a high degree of specificity in plasma and red cells//*Science*.-1963.-40.-P.672-674.
91. Khosla M.C., Smeby R.R., Bumpus F.M. Structure-activity relationship in angiotensin II analogs// In: Page I.M., Bumpus F.M., eds. Handbook of exper. pharm. Berlin: Springer-Verlag. 1974.-P.126-161.
92. Kifor I., Dzau V.J. Endothelial renin-angiotensin pathway: Evidence for intracellular synthesis and secretion of angiotensins // *Circ. Res.*-1987.-60.-P.422-428.
93. Kim S.H., Hirose S., Miyazaki K. Identification of plasma inactive renin as prorenin with a site-directed antibody// *Biochem. and Biophys. Res. Communications*.-1985.-126.-P.641-645.
94. Kim S., Iwao H., Nakamura N. et al. Fate of circulating renin in conscious rats// *Am. J. of Physiol.*-1987.-252.-P.E136-E146.
95. Kohlstaedt K.G., Helmer O.M., Page I.H. Activation renin by blood colloids// *Proceeding of the Society for Experimental Biol. and Medicine*.-1938.-39.-P.214-215.
96. Kokubu T., Hiwada K. Isolation of inactive renin from human plasma and its activation by proteolytic enzymes// *Clin. and Exper. Hypert. Part A, Theory and Practice*.-1982.-A4.- (11 & 12).-P.2159-2167.
97. Kugler P. Aminopeptidase A is angiotensinase A: II Biochemical studies on aminopeptidase A and M in rat kidney homogenate// *Histochemistry*.-1982.-74.-P.247-261.
98. Langer G.A., Frank J.S., Brady A.J. The myocardium// *Internat. Rev. Physiol.*-1976.-2.-P.191-237.

99. Lawrence A.C., Evin G., Campbell D.J. An alternative strategy for the radioimmunoassay of angiotensin peptides using amino-terminal-directed antisera: Measurement of eight angiotensin peptides in human plasma//*J. of Hypertension*.-1990.-8.-P.715-724.
100. Leckie B.J., McConnel A., Grant J. et al. An active renin in human plasma//*Circ.Res.*-40.-(Suppl. I).-P.46-51.
101. Leckie B.J. Inactive renin: An attempt at a perspective//*Clin.Science*.-1981.-60.-P.119-130.
102. Leyton R.A., Sonnenblick E.H. Ultrastructure of the failing heart//*Am.J.Mol.Sci.*-1969.-258.-P.304-327.
103. Licbeu G. Therapeutic der dilatation kardiomyopathie mit digitalis diuretics und vasodilatoren//*Hers.*-1977.-10.-P.S.136-S142.
104. Lin S.Y., Goodfriend T.L. Angiotensin receptors//*Am.J. of Physiol.*-1970.-218.-P.1319-1328.
105. Lindpaintner K., Wilhelm M.J., Jin M. et al. Issue renin-angiotensin systems: Focus on the heart//*J. of Hypert.*-1987.-5.-(Suppl.2).-P.833-838.
106. Lumbers E.R., Skinner S.L. Observation on the origin of renin in human urine//*Circ. Res.*-1969.-24.-P.689-697.
107. Macfadyen R.S., Lees K.R., Reid J.L. Perindopril: A review of its pharmacokinetics and clinical pharmacology//*Drug*.-1990.-1.-(suppl.1).-P.49-63.
108. Masaki T., Yanagisawa M., Goto K., Kimura S. Role of endothelin in mechanisms of local blood pressure control//*J. of Hypert.*-1990.-8.-(Suppl.7).-P.S.107-S.112.
109. Matsoukas J.M., Gohgari M.H., Scanlon M.N. et al. Synthesis and biological activities of analogues of angiotensins II and III containing O-methyltyrosine and D Tryptophan//*J. of Med.Chemistry*. 1985.-28.-P.780-783.
110. Matsunaga M., Hara A. Active and inactive renins in human urine//*Clin. and Exper. Hypert.Part A, Therapy and Practice*.-1982.-A4.-P.2351-2360.
111. McHaffic D., Furcell H., Mitchell-Heggs F., Gus A. The clinical value of digoxin in patients with heart failure and sinus rhythm//*Quat.J.Med.*-1978.-47.-P.401-419.
112. Meade T.W., Imeson J.D., Gordon D., Peart W.S. The epidemiology of plasma renin//*Clin. Science*.-1983.-64.-P.273-280.
113. Meessen H. Ultrastructure of the myocardium: its significance in myocardial disease//*Am.J. Cardiol*.-1968.-22.-P.319-327.
114. Mendelsohn F.A.O., Johnson C.I., Doyle A.E. et al. Renin, angiotensin II and adrenal corticosteroid relationships during sodium deprivation and angiotensin infusion in normotensive and hypertensive man//*Circ.Res.*-1972.-31.-P.728-739.
115. Miller M.J.S., Scroop G.C. Disappearance of angiotensin II and noradrenaline from the renal and femoral circulation of the dog//*Clin. Science*.-1980.-58.-P.29-35.
116. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology//*Pharm. Rev.*-1991.-43.-P.109-142.

117. Monnot C., Weber V., Stinnakre J. et al. Cloning and functional characterization of a novel mas-related gene, modulating intracellular angiotensin actions//Molecular Endocrin.-1991.-5.-P.1477-1487.

118. Morris B.J. Activation of human inactive ("pro-")renin by cathepsin D and pepsin//J. of Endocr. and Metab.-1978.-46.-P.153-157.

119. Morris B.J. Editorial review - new possibilities for intracellular renin and inactive renin now that the structure of the human renin gene has been elucidated//Clin. Science.-1986.-71.-P.345-355.

120. Morris B.J., Lumbers E.R. The activation of renin in human amniotic fluid by proteolytic enzymes//Biochem. et Biophys. Acta.-1972.-289.-P.385-391.

121. Mullins J.J., Peters J., Ganten D. Fulminant Hypertension in transgenic rats harboring the mouse Ren-2 gene//Nature.-1990.-344.P.541-544.

122. Murphy T.J., Alexander R.W., Greenling K.K. et al. Isolation of a cDNA encoding the type vascular type-1 angiotensin I receptor//Nature.-1991.-351.-P.233-236.

123. Munter K., Hackenthal E. The effects of endothelin on renovascular resistance and renin release//J. of Hypert.-1989.-7.- (Suppl.6).-P.S.276-S.277.

124. Murray N.H. Duration of angiotensin-converting enzyme inhibition. Implications for tolerability. 24-hour ACE inhibition//Cardiol.-1991.-79.- (Suppl.1).-P.22-29.

125. Ng K.K., Vane J.R. Conversion of angiotensin I to angiotensin II//Nature.-1967.-216.-P.79-P.762-766.

126. Ng K.K.F., Vane J.R. Fate of angiotensin converting enzyme in the lung//Nature.-1970.-225.-P.1142-1144.

127. Ng K.K.F., Vane J.R. Fate of angiotensin I in the circulation//Brit. J. of Pharm.-218.-P.144-150.

128. Nayler W.G., Seabragomes R. Effect of methylprednisolone sodium succinate on hypoxic heart muscle//Cardiovasc. Res.-1976.-10.-P.349-358.

129. Nielsen A.N., Poulsen K. Quantitative activation and determination of inactive renin by high performance liquid chromatography //J. of Hypert.-1987.-5.-P.25-29.

130. Nishikura K., Murray J.M., Antisense RNA of protooncogene c-fos blocks renewed growth of quiescent 3T3 cells//Mol. and Cell Biol.-1989.-7.-P.639-649.

131. Oparil S., Sanders C.A., Haber E. In vivo and in vitro conversion of angiotensin I to angiotensin II in dog blood//Circ Res.-1970.-26.-P.591-599.

132. Opie L.H. Metabolism of the heart in health and disease. Part II//Amer. Heart J.-1969.-77.-P.100-122.

133. Osmond D.H., Lo E.K., Loh A.Y. et al. Kallikrein and plasmin as activators of inactive renin//Lancet.-1978.-2.-P.1375-1376.

134. Page I.H., Helmer O.M. A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the action between renin and renin-activator //J. of Experim. Med.-1940.-71.-P.29-42.

135. Page I.H., McSwain B., Knapp G.M., Andrus W.D. The origin of renin-activator//*Am. J. of Physiol.* 1941.-35.-P.214-222.
136. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Vascula endothelial cells synthesize nitric oxide from l-arginine//*Nature.*-1987.-327.-P.524-526.
137. Peach M.J. Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action//*Physiol. Rev.*-1977.-57.-P.313-370.
138. Pettinger W.A., Mitchell H.C. Angiotensin antagonists as diagnostic and pharmacologic tools//*Progress in Biochemical Pharm.* 1976.-12.-P.203-213.
139. Poulsen K., Lykkegard S., Nielsen A.N., Lund T. Renin is synthesized as a 50,000 dalton single-chain polypeptide in cell-free translation system//*FEBS Letters.*-1979.-98.-P.135-138.
140. Poulsen K., Nielsen H.A., Jacobsen J. Binding of renin and angiotensinogen to macromolecules in plasma studies by sedimentation equilibrium centrifugation//*Biocimica et Biophysica Acta.*-1987.-923.-P.310-314.
141. Pratt R.F., Carleton J.W., Richie J.P. et al. Human renin biosynthesis and secretion in normal and ischemic kidneys//*Proceeding of the Nation. Acad. of Sciences. of the USA.*-1987.-84.-P.7883-7840.
142. Ramussen S., Nielsen M.D., Giese J. Captopril combined with thiazide lowers renin substrate concentration: Implication for methodology in renin assays//*Clin. Science.*-1981.-60.-P.591-593.
143. Ryan J.W. The fate of angiotensin II. In: Page I.H., Bumpus F.M., edc./ *Angiotensin Handbook of experimental pharmac.* Berlin: Springer-Verlag.-1974.-P.81-110.
144. Sakaguchi K., Chai S.Y., Jackson B. et al. Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme. Quantification by autoradiography// *Hypert.*-1988.-11.-P.230-238.
145. Sano T., Tarazi R.C. Differential structural responses of small resistance vessels to antihypertensive therapy//*Circul.*-1987.-80.-P.618-626.
146. Sasaki K., Yamano Y., Burdgan S. et al. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-I receptor// *Nature.*-1991.-351.-P.230233.
147. Schalekamp M.A.D.H., Derkx F.H.M. Plasma kallikrein and plasmin as activators of prorenin: Links between the renin-angiotensin system and other proteolytic systems in plasma//*Clin. Science.*-1981.-61.-P.15-21.
148. Schini V.B., Vanhoutte P.M. Endothelin-1: A potent vasoactive peptide// *Pharm. and Toxic.*-1991.-69.-P.303-309.
149. Sealey J.E., White R.P., Larage J.H., Rubin A.L. Plasma prorenin and renin in anephric patients//*Circ. Res.*-1977.-41.-P.17-21.
150. Sealey J.E., Atllass S.A., Laragh J.H. Linking kallikrein and renin systems via activation of inactive renin. New data and a hypothesis//*Amer.J. of Medic.*-1980.-65.-P.994-1000.
151. Sen S., Smeby R.R., Bumpus F.M. Isolation of a phospholipid renin inhibitor from kidney//*Biochemistry.*-1967.-6.-P.1572-1579.

152. Seraydarian M.W., Harary I., Sato E.D. In vitro studies of beating heart cells in culture. XI. The ATP level and contraction of the heart cells// *Biochem. Biophys. Acta.* - 1968. -162. -P.233-238.
153. Sessler F.M., Jacquez J.A., Malvin R.L. Different production and decay rates of six renin forms isolated from rat plasma// *Amer. J. of Physiol.* -1986. -250. -N 11. -P.551-557.
154. Shinagawa T., Do Y.S., Baxter J.D. et al. Identification of an enzyme in human kidney that correctly processes prorenin// *Proceeding of an Nation. Acad. of Sciences of the USA.* -1990. -87. -P.1927-1931.
155. Skeggs L.T., March W.H., Kahn J.R., Shumway N.P. The existence of two forms of hypertension// *J. of Exper. Medic.* -1954. -99. -P.275-282.
156. Skeggs L.T., Shumway N.P. Preparation and function of the hypertension-converting enzyme// *J. of Exper. Medic.* -1956. -103. -P.295-299.
157. Smeby R.R., Sen S., Bumpus F.M. A naturally occurring renin inhibitor// *Circ. Res.* -1967. -21 and 21. -(suppl.2). -P.129-134.
158. Spieckermann P.G. Relation between ultrastructuræ lesions and changes in the content of energo-rich phosphates in the ischemic myocardium// *Cardiology.* -1971/72. -56. -P.369-370.
159. Swales J.D., Arterial wall or plasma renin in hypertension// *Clin. Science.* -1979. -56. -P.293-298.
160. Takada Y., Maruta H., Wagner B. et al. Activation of human prorenin by neutrophil elastase// *J. of Clin. Endocrinol. and metabolism.* -1987. -65. -P.1225-1230.
161. Taugner R., Buhle C.P., Nobeling R., Kirschke H. Coexistence of renin and cathepsin B in epithelioid cell secretory granules// *Histochemistry.* -1985. -83. -P. 103-108.
162. Taylor G.M., Carmichael D.J.S., Peart W.S. Active and inactive renin in anephric man: A comparison of molecular weight studies with normal human plasma and the effect of a specific monoclonal antibody// *J. of Hypertension.* -1986. -4. -P.703-712.
163. Tigestedt R., Bergman P.G. Niere and Kreislauf// *Scandinavisches Archiv fur Physiologie.* -1898. -8. -P.223-271.
164. Timmermans PBMWM, Wong P.C., Chiu A.T., Herblin W.F. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists// *Trends in Pharm. Sciences.* -1991. -12. -P.55-61.
165. Travis J., Salvensen G.S. Human plasma proteinase inhibitors// *Annual Review of Biochemistry.* -1983. -52. -P.655-709.
166. Unverferth D.V., Magorian R.D., Levis R.P., Leier C.V. Long-term benefit of dobutamine in patient with congestive cardiomyopathy// *Amer. Heart J.* -1980. -100. -P.622-630.
167. Vertes V., Haynic R. Comparative pharmacokinetics of captopril, enalapril, and quinopril// *Amer. J. Cardiol.* -1992. -69. -N 10. -P.8-10.
168. Vidal M.J., Romero P.M., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release// *Eur. J. of Pharm.* -1988. -149. -P.401-402.

169. Waagetein F., Hjalmarsson A., Swedberg K., Wellentin I. Beta-blockere in dilated cardiomyopathies : they work// Eur. Heart J. 1983.-4.-Suppl.-P.173-178.
170. Wang P.H., Do Y.S., Macaulay L. et al. Identification of renal cathepsin-B as a human prorenin-processing enzyme//J. of Biol. Chemistry.-1991.-266.-P.12633-12680.
171. Weinberger M.H., Wade M.B., Aoi W. et al. An extrarenal source of "renin-like" activity in anephric man//Circ.Res.-1977.-40.- (Suppl. 1).-P. 1-4.
172. Widimsky J. Недостаточность сердца и диагностика начинающейся стадии недостаточности сердца//Cor et vasa.- 1975.-17.-N 4.-P.289-312.
173. Wilson D.M., Luetscher J.H. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes//New England J. of Medicine.-1990.-323.-P.1101-1106.
174. Wilson D.M., Luetscher J.A. Plasma prorenin activity and complications in children with insuline-dependent diabetes mellitus//New Engl.J. of Med.-1990.-323.-P.1101-1106.
175. Wong T.W., Goldberg A.R. In vitro phosphorylation of angiotensin analogs by tyrosyl protein kinase//J. of Biol. Chemistry.-1988.-258.-P.1022-1025.
176. Yang H.Y.T., Erdos E.G. Second kinase in human blood plasma // Nature.-1967.-215.-P.1402-1403.
177. Yokasawa N., Takahashi N., Inagami T., Page D.L. Isolation of completely inactive plasma prorenin and its activation by kallikreins//Biochimica et Biophysica Acta.-1979.-569.-P.211-219.
178. Yu R., Dickinson C.J. Neurogenic effects of angiotensin// Lancet.-1965.-ii.-P.1276-1277.

III. ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ АКТИВАЦІЇ РАС, ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Кров'яний тиск контролюється різними механізмами і хоча велике значення мають багато факторів зовнішнього і внутрішнього середовищ, більшість з них генетично обумовлені. Тому вважають, що і есенціальна гіпертензія може бути результатом генетично успадкованих порушень регуляторних систем. З цим узгоджуються більшість сучасних теорій розвитку есенціальної гіпертензії.

Есенціальна (первинна) гіпертензія складає біля 85% усіх видів гіпертензивних станів і тільки 15% - це вторинні (симптоматичні) гіпертензії. Переважна кількість теорій її розвитку зводиться до дефекту клітинних мембран гладеньком'язових клітин. Результат цього - порушення контролю вільного внутрішньоклітинного кальцію, можливо і інших іонів, з підвищенням проникливості та зменшення активності кальційтранспортуючих систем (64,101). Порушення транспорту можливо як з змінами електрогенного натрієвого насосу (105,106) так і Ca^{2+} -АТФ-ази плазматичної мембрани (1,106).

Показано, що вже підвищене вживання кальцію з їжею, якщо і не являється безпосередньою причиною розвитку первинної гіпертензії, то створює для цього передумови (67). У результаті зростає внутрішньоклітинна концентрація вільного кальцію. Збільшується також чутливість до вазоконстрикторних агентів (64). Можливо це обумовлено зростанням адренергічної іннервації агентів (27). Це підтверджується і експериментально (77).

Розвиток гіпертензії викликає зростання співвідношення товщини стінки судини до її просвіту з зменшенням радіусу при скороченні (43).

На початку це може бути адаптативним феноменом у підвищенні резистентності судин на зростання артеріального тиску. Однак процес проліферації може активуватись підвищеним поступленням кальцію, що поглиблює усі процеси. Це підтверджує те, що блокада кальцієвих каналів (ділтіаземом) гальмує ріст гладеньком'язових клітин у культурі (110).

У випадку гіпертензії зростає товщина переважно середнього шару стінки судин (15). При цьому у спонтанно гіпертензивних щурів реакція на норадреналін і ангіотензин зростає на 50%, серотонін - на

442-750%. У той же час антагоністичний вплив на серотонінові рецептори зменшується (106). Також відмічено, що найбільше зростає щільність α_1 -АР постсинаптичної мембрани (61,73).

Підвищення периферичного опору при есенціальній гіпертензії може бути як у випадку підвищеного, так і при нормальному серцевому викиді (1). Більше того зростання опору підтримує підвищений тиск і потовщує стінку судин та зменшує їх діаметр. Само ж посилення скоротливості гладеньких м'язів може бути обумовлено і підвищенням внутрішньоклітинної концентрації натрію. Це може бути обумовлено порушеннями роботи Na^+ - K^+ -АТФ-ази, яка викачує іони натрію. Підтвердженням цьому являються дослідження з блокадою даної помпи оубаїном (13,65). Тому посилене споживання солі з їжею викликає розвиток гіпертензії за такою схемою. Накопичення іонів натрію викличе активацію Na^+ - Ca^{2+} -обмінника внаслідок чого в обмін на іони натрію в клітину будуть входити іони кальцію. Вони ж у свою чергу будуть посилювати тонус резистивних судин та сприяти потовщенню їх середнього шару.

Вважають, що підвищена чутливість до Na (60) і серотоніна (55) обумовлена генетично та збільшенням позаклітинного кальцію (31,67). Крім того встановлено порушення здатності до розслаблення під впливом могутніх вазодилаторів (15). Дефекти мембрани супроводжуються також зменшенням концентрацій іонів калію та натрію з зростанням активності електрогенного насоса, порушеннями транспорту іонів (60). Збільшуються пасивні проникливості мембрани на фоні дії норадреналіна.

Ендотелій - це бар'єр. Він з ендопероксидів синтезує простаглілін, який протидіє злипанню тромбоцитів. Ендопероксиди звільняються з тромбоцитів. Серотонін, який також звільняється з тромбоцитів руйнується ендотеліальною моноаміноксидазою (9). Тому ураження ендотелію в ділянці атеросклеротичної бляшки сприяє злипанню тромбоцитів, появи спазмів на серотонін та інші судиннозвужуючі речовини (9,28,103). Таким чином, з віком хвороби обміну, якщо і не є безпосередньою причиною розвитку есенціальної гіпертензії, то принаймі вони являються провокуючими факторами розвитку гіпертензивних станів.

Генетична передумова підвищеної чутливості судин до Na , серотоніну, збільшення позаклітинного кальцію, втрата здатності розслаблятися під впливом вазодилаторів, гіпертрофії і потовщення стінки судин (5,73) супроводжується також порушеннями нервової регуляції, що також може супроводжуватись гіпертензивними станами.

Злоякісна гіпертензія («прискорена» гіпертензія) (29) - це коли підвищення АТ супроводжується ураженням судин, фібриноїдом артеріол, артеріололярним некрозом. Фібриноїдний некроз зустрічається частіше в маленьких артеріях нирок, мозку, підшлункової залози, серця (29). Ренальні порушення проявляються у вигляді протеїнурії, гематурії. Плазменний ренін у цьому випадку дуже часто не сильно підвищений. У багатьох пацієнтів спостерігається гіпокаліємія в результаті високого рівня Ас (62), вторинної активації РАС. У деяких пацієнтів може додаватись гіпонатріємія (гіпонатріємічний гіпертензивний синдром). При високому рівні реніна спустошення натрію і калію може бути крайнім. Інгібітори АПФ, у цих випадках, зменшують АТ раптово.

Транзиторна прогресуюча гіпертензія («парадоксальна» гіпертензія) частіше зустрічається зразу після хірургічної реконструкції коарктації. Це посткоарктектомічний синдром. Його симптоми: болі в животі, блювота, мелена, лейкоцитоз, жар, парадоксальна гіпертензія.

Майже через 100 років після того, як R. Bright описав ознаки гломерулонефриту, в 30-50 роки колектив дослідників (під керівництвом H. Goldblatt, F. Gross) та деякі самостійні автори поклали початок дослідженню біохімії ренін-ангіотензинової системи (50). Це сприяло накопиченню даних про фізіологію ССС та патофізіологію АГ. Одержані в останнє десятиріччя факти дозволили кардинально змінити наше поняття про патогенез АГ та її ускладнень, розробити принципово нові класи ефективних лікарських засобів.

РАС забезпечує в організмі регуляцію кровообігу, водно-сольового обміну, приймає участь у процесах запалення, регенерації, розвитку гіпертрофії, склерозу. У загальних рисах функціонування РАС здійснюється у такий спосіб: секреція нирками ензиму реніну у кров є першим етапом в каскаді реакцій, які приводять до продукції вазоконстрикторного пептиду - АгII (дивись вище). Крім того, ренін та АПФ приймають участь у активації АгII у тканинах усього організму, зокрема в нирках, міокарді, судинах, мозку та інших тканинах, втягнутих в сферу регуляції ССС (33). Циркулююча РАС відповідає за короточасні швидкі ефекти (наприклад - компенсаторні реакції під час виникнення гострої серцевої недостатності або гіпертонічного кризи), тоді, як тканнна РАС забезпечує тривалі ефекти на органному рівні (хронічна серцева недостатність, синдром АГ, тощо). Нирки відіграють провідну роль у регуляції артеріального тиску, яка реалізується шляхом впливу АгII на кровообіг у нирці та функції каналців. Причому вплив АгII однаковий,

як при есенціальній, так і вторинних (симптоматичних) АГ. АгII грає провідну роль в прогресуванні хронічних ниркових захворювань, затримці натрію при АГ та серцевій недостатності, вивільненні Ас.

Відомі на цей час ниркові ефекти РАС представлені в таблиці 2.

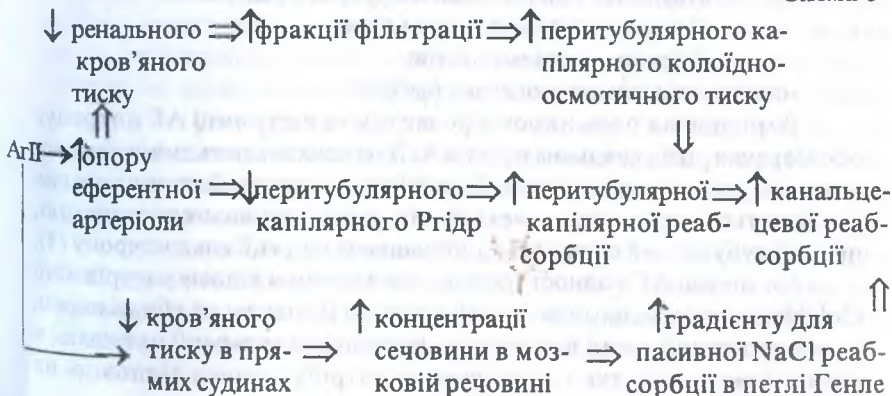
Таблиця 2

НИРКОВІ ЕФЕКТИ РАС

- регуляція ренального кровобігу;
- регуляція швидкості гломерулярної фільтрації:
 - а) вазоконстрикція аферентної та еферентної артеріол,
 - б) скорочення мезангіуму,
 - в) зміна коефіцієнту проникливості фільтруючої мембрани;
- вплив на канальцеву реабсорбцію натрію;
- вплив на концентраційний механізм;
- взаємодія з нирковими простагландінами;
- модуляція ренальної симпатичної активності;
- медіація запалення;
- вплив на гіпертрофію та гіперплазію.

У фізіологічних умовах у нирках при зменшенні перфузійного тиску РАС підтримує постійний рівень гломерулярної фільтрації шляхом констрикції еферентних артеріол та підвищення ниркового судинного опору. При цьому ренальний плазмоток зменшується, але тиск в гломерулах зростає і, таким чином, збільшується фракція фільтрації (3,6). Також активуються процеси канальцевої реабсорбції. Механізми дії АгII у цих випадках подані на схемі 6:

Схема 6



Крім того, АгII також регулює тонус мезангіальних клітин і кількість гломерулярних капілярів, які приймають участь у процесі фільтрації (площину фільтрації) (3). На процеси фільтрації впливає також і додаткова секреція альдостерону під впливом АгII.

У разі виникнення гіповолемічних ситуацій, при регуляції водного гомеостазу, АгII зменшує ниркову екскрецію натрію за трьома механізмами. По-перше - збільшує фракцію фільтрації шляхом підвищення колоїдно-осмотичного тиску в претубулярних капілярах, що збільшує реабсорбцію в проксимальних канальцях. По-друге - АгII зменшує як мозковий нирковий кровообіг, так і інтерстиціальний тиск. По-третє - АгII безпосередньо збільшує реабсорбцію натрію в проксимальних канальцях. Цей ефект потенціюється за рахунок АгII-зв'язаного вивільнення Ас (3).

Дослідження останніх років до вказаних функцій додали цілий ряд нових. Це непрямий тубулярний ефект та участь в ауторегуляції нирок, вплив на клітинний ріст, розвиток, гіпертрофію та гіперплазію нирок (3). Основні ефекти АгII при АГ представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

ОСНОВНІ ЕФЕКТИ АНГОТЕНЗИНУ II ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

- вазоконстрикція внаслідок скорочення гладенької мускулатури судин;
- затримка натрію та води;
- вивільнення альдостерону;
- стимуляція гіпертрофії:
 - а) судини - клітин гладкої мускулатури,
 - б) нирки - мезангіальних клітин,
 - в) серце - кардіоміоцитів;
- стимуляція синтезу колагену (фіброз).

Вирішальна роль нирок у розвитку та підтримці АГ потребує обговорення ролі ренальних ефектів АгII, які викликають зміни в водно-сольовому гомеостазі та регуляції артеріального тиску. Затримка натрію реалізується через кілька механізмів: ренальну вазоконстрикцію, прямий тубулярний ефект АII та збільшення секреції альдостерону (3).

На моделі АГ з одностороннім накладенням кліпсів у щурів лінії Goldblatt показано, що підвищений рівень АгII впливає на обидві нирки, і в неоперованій нирці настають порушення екскреції натрію як в стані нормотензії, так і зменшується натрійуретична відповідь на

підвищення тиску (3). У щурів з спонтанною АГ також показано, що вплив АгII на нирки в першу чергу призводить до порушення їх екскреторної функції, причому цей факт пов'язують з генетично обумовленим збільшенням чутливості до АгII на рівні АТР₁ (3).

Участь АгII у розвитку та підтримці підвищеного рівня АТ показана і в клінічних умовах для пацієнтів з есенціальною АГ. У цьому контексті ренальна вазоконстрикція у хворих з цією патологією, як мінімум у частини з них може бути пов'язана з ненормальною відповіддю нирок на підвищений рівень АгII у органі (3,56). У літературі підкреслюється зв'язок між змінами ренальної гемодинаміки та їх впливом на регуляцію натрієвого гомеостазу нирками з виникненням АГ та підтримкою підвищеного АТ (13,16). Таким чином, АгII сприяє проявленню патологічного процесу у нирках, що полегшує розвиток АГ.

Крім вазоконстрикторної дії, АгII, як стимулятор клітинного росту, в тому числі для клітин гладеньких м'язів, грає ключову роль в розвитку гломерулосклерозу, викликаючи гіпертрофію мезангіальних клітин (3).

При хронічних захворюваннях нирок активація РАС є одним з провідних компонентів патогенезу. Однак у значної частини хворих визначається нормальний або дещо знижений рівень реніну плазми, у той час, як активність його в тканинах, у тому числі у нирках підвищується у декілька разів (39). У численних дослідженнях однозначно доведено роль РАС, особливо її локальної експресії у нирках, в прогресуванні хронічної ниркової недостатності (23). Різні гемодинамічні та негемодинамічні ефекти РАС, включаючи підвищення системного та інтрагломерулярного тиску, активацію росту ниркових тканин, підвищення реабсорбції натрію, створення умов для протеїнурії (збільшення мезангіальної проникливості для макромолекул), можна вважати відповідальними за прогресування ниркової недостатності (3). Показано, що активація РАС у нирках відбувається переважно в ділянках, оточуючих уже сформовану рубцьову тканину (3). Таким чином, при хронічних захворюваннях нирок має місце локальна активація РАС, яка в свою чергу призводить до збільшення ступеню ушкодження нирки (хвибне коло замикається).

Враховуючи вище наведені теоретичні докази того, що активація РАС сприяє підтримці патологічного процесу у нирках, що полегшує розвиток АГ та її ускладнень, застосування будь-яких ліків, які можуть інактивувати цей процес, буде теоретично обґрунтованим.

ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Патологічна анатомія есенціальної гіпертензії дуже різниться і у випадку тривалого протікання розрізняють три її стадії: 1) «функціональну»; 2) поширених змін артерій; 3) змін органів у зв'язку з зміною артерій і порушеннями внутрішньоорганного кровообігу.

Чіткий прояв цих стадій спостерігається тільки у випадку повільного протікання даного захворювання. Навпаки у випадку злоякісної гіпертензії кордони між стадіями стираються. На перший план виступають прояви гіпертонічного кризу: гофрованість і деструкція базальної мембрани ендотелію з своєрідним розміщенням його у вигляді частоколу. Це являється проявом спазму артеріол, плазматичним просяканням, або фібриноїдним некрозом її стінки з наступними геморагіями і тромбозами. Під час гіпертонічного кризу ці зміни найчастіше домінують в одному органі. Це супроводжується і відповідною клінічною картиною.

У функціональній (транзиторній) стадії розвитку АГ спостерігається гіпертрофія м'язового шару і еластичних структур артеріол та дрібних артерій. З боку серця відзначається компенсаторна гіпертрофія його лівого шлуночка.

Стійке підвищення артеріального тиску свідчить про те, що наступила 2-га стадія. Вона характеризується зростанням проникливості стінок артеріол. Це підтверджується плазматичним просочуванням з виникненням гіалінозу або артеріолосклерозу.

Плазматичне просякання артеріол обумовлено гіпоксичним, внаслідок спазму судин, ураженням мембрани ендотелію та м'язових клітин і волокнистих структур. Сильне ураження стінки артеріол викликає її некроз з просяканням білками, у тому числі і фібрином. Це подібно до фібриноїдного набрякання (фібриноїдний некроз). Уражена стінка також просякає ліпідами, β -ліпопротеїдами, вміст яких при гіпертонічній хворобі у крові зростає. Уражені структури з проникаючими речовинами частково розсмоктуються за допомогою макрофагів. Нерезорбовані ущільнюються, стають гіаліноподібні. У результаті вони розшаровують і відсувають до просвіту судин еластичні мембрани з різким його звуженням. Розвивається гіаліноз або артеріолосклероз.

Подібні зміни протікають і в дрібних артеріях м'язового типу. Найбільш часто такі ураження зустрічаються в відповідних судинах головного мозку, нирок, серця, тощо.

Еластофіброз і артеріолосклероз у 2-й стадії розвивається в артеріях еластичного, м'язово-еластичного і м'язового типів. Перше характеризується гіперплазією і розшаруванням внутрішньої еластичної мембрани з наступним розростанням у цьому місці сполучної тканини (склероз). Спочатку це компенсаторні зміни на стійке підвищення артеріального тиску, що викликає зростання опірності стінки її розтягуванню. Однак порушується її живлення. Це поглиблює вище описані процеси з розвитком «хвиного кола».

Тривале протікання гіпертонічної хвороби викликає атеросклероз багатьох судин. Він ніби «спускається» вниз, охоплюючи все нові ділянки судинного русла. При цьому фіброзні бляшки розміщуються циркуляторно, що веде до більшого ступеня звуження судини, як це спостерігалось би при сегментарному їх розташуванні. Еластофіброз і атеросклероз зустрічаються в судинах серця, нирок, мозку, тощо.

З боку серця спостерігається подальше потовщення стінки лівого шлуночка. Стенозуючий атеросклероз коронарних артерій супроводжується гіпоксією міокарда з розвитком дистрофічних і некробіотичних змін серцевого м'яза, міогенного розширення його порожнин (ексцентрична гіпертрофія). Також спостерігається хроматоліз, пікноз, ектопія та зморщування ядер і некроз клітин інтрамуральної нервової системи. У нервових волокнах виникають варикозні потовщення, огрублення, брильчатий їх розпад. Ці процеси в міокарді з часом поглиблюються. Виникає дрібновогнищевий (гіпертонічний) кардіосклероз.

У 3-й стадії есенціальної гіпертензії розвиваються вторинні зміни органів, обумовлені зміною артерій і порушеннями внутрішньоорганного кровообігу. Інколи вони розвиваються катастрофічно швидко з розвитком крововиливів, циркуляторних некрозів, інфарктів. Цьому сприяють спазми судин, їх тромбози, які завершують плазматичне просякання або фібриноїдний некроз стінок судин.

Повільні зміни в органах на фоні артеріоло- і атеросклеротичної оклюзії судин супроводжується атрофією їх паренхіми і її склерозом.

У залежності від переважання цих змін у тому або іншому органі розрізняють клініко-морфологічні форми АГ: мозкова, серцева, ниркова, тощо.

При розгляданні гіпертензивних станів неможливо обійти їх рено-васкулярний тип.

РЕНОВАСКУЛЯРНИЙ ТИП АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Експериментальна констрикція ренальної артерії веде до системної гіпертензії. У клініці ренальна гіпертензія може бути наслідком атеросклеротичного ураження ниркової артерії або її гілок. У цьому випадку системна гіпертензія отримала назву як «реноваскулярна гіпертензія». Підтвердження діагнозу демонструється полегшенням гіпертензії після корекції звуження ниркової артерії або видалення ураженої нирки (88).

Велика кількість хвороб нирок: пухлини, цисти, тощо, можуть викликати збільшення ЮГА та бути причинами гіпертензії, яка корелює з ураженням нирок і зникає після їх видалення (88). Це - гломерулонефрит, піелонефрит, полікістоз, видалення наднирників, тощо. Ренальна гіпертензія розвивається в експерименті при обгортанні нирок целофаном (79).

Стеноз ниркової артерії одна з найважливіших причин вторинної гіпертензії. Найчастіше він розвивається після виникнення атерому ниркової артерії або аорти. Проявляється це частіше з віком. У дітей спостерігається фібромускулярна дисплазія. Також часто буває стеноз ниркової артерії. Усе це викликає падіння гломерулярної фільтрації. Це зменшує суму метаболічної роботи каналців і вони з часом атрофуються. Наслідком усього вище наведеного буде ниркове ущільнення приблизно наполовину. Поки нирка атрофується, спостерігається тривала стимуляція секреції реніна в ренін-секретуючих клітинах. При видаленні нирки з стенозом ренальної артерії з часом збільшується число ренін-секретуючих клітин в іншій нирці. Причина цього неясна.

При цьому встановлені порушення ренінового метаболізму і у тварин з цукровим діабетом. Підвищення у їх прореніна плазми передуює початку мікроангіопатій. Це ускладнює протікання обох захворювань.

Коарктація аорти - результат порушення ембріонального розвитку аорти, частіше нисхідної інтраторакальної її частини. Результатом є ішемія нижче розташованих, у тому числі і нирок, органів. З часом розвиваються колатералі, які у певній мірі кровопостачають нижню частину тіла. У верхніх кінцівках спостерігається гіпертензія.

У дітей коарктація аорти має місце в 4-10% кардіоваскулярних аномалій і являється важливою причиною гіпертензій (90). При цьому коарктація аорти вище відходження ниркових артерій обов'язково супроводжується активацією РАС (86). Гіпертензія не зустрічається у

випадку коарктації аорти нижче відходження ренальних артерій. Активація РАС на перших порах може захищати організм проти втрат натрію, води, геморагій, гіпотензії. Її впливи протилежні до дії АНФ.

Ішемія нирок веде до ураження канальців, клубочків і запалення. Вона викликає ураження епітелію, а потім починається проліферація, відкладаються білки і ліпіди, розвивається фіброз гладеньком'язових клітин. Результат - нефроангіосклероз з обструкцією просвіту артерій дрібних судин і суворою ішемією. У окремих випадках ці процеси розвиваються в капілярах клубочків з розвитком гломерулосклерозу.

Патогенетичне лікування реноваскулярної гіпертензії насамперед передбачає ангіопластику або видалення ураженої нирки. Однак при видаленні нирок лише в половини пацієнтів наступає покращення (97).

Гостра ішемія нирок не тільки причина звільнення реніна, але навіть і можливість розвитку ренального інфаркту в окремих випадках та виникнення суворої гіпертензії. При цьому експериментально було встановлено, що ренін міститься в аорті в гіпертензивних щурів як і у нормотензивних. Концентрація реніна в цих випадках у стінці нормована з кров'яним тиском.

Активність АПФ зростає в аорті, мезентеріальній і ниркових артеріях при реноваскулярній гіпертензії. Функція артерій залежить від їх функцій, АТ, плинину і співвідношення периферичного опору.

Однак встановлено, що не тільки ішемія нирок супроводжується активацією РАС, але і тривала оклюзія вен передпліччя підвищувала концентрацію прореніна на 48%. Можливо це обумовлено локальною активацією через стимуляцію плазміногена (58).

Ізопротеренол збільшує активність прореніна і реніна. Цей ефект блокується введенням β -адреноблокаторів (99).

Активність реніна падає при гіперсекреції Ас (синдром Кона) та значно наростає у випадку стенозу ниркової артерії (особливо у випадку лікування з блокаторами РАС) та есенціальній гіпертензії лікованій каптоприлом (8,44).

На ранніх стадіях видалення нирок і накладенні анастомозів кров'яний тиск нормалізується (94). У випадку тривалого існування стенозу, 5 і більше років, ангіопластика не супроводжується наступним зменшенням компонентів РАС. Це свідчить, що «хибне коло» замкнулося. Патогенез розвитку гіпертензії у людини з коарктацією аорти подібний до тваринних моделей і супроводжується гіперплазією ЮГА.

Розвиток клінічної ренальної гіпертензії, як і експериментальної, протікає в 3 стадії. 1-а стадія існує тільки в експерименті на тваринах.

Так гостра констрикція однієї ниркової артерії викликає падіння кровотоку в її судинному ложі. Підвищення системного АТ повертає кровотік до норми на протязі від кількох днів до кількох тижнів. У нормальних нирках кровотік підвищується негайно після перетискання і може залишатись підвищеним або повільно зменшуватись до норми на протязі 1-3 тижнів. Гломерулярна фільтрація, сечовиділення і екскреція натрію і води зменшуються в нирці з затискачем і підвищуються в інтактній нирці в нормотензивних шурів. Подібні зміни спостерігаються у собак і людей з односторонньою констрикцією ниркової артерії (107). Сам же процес протікає приблизно за такою схемою. На протязі хвилин викликають констрикцію ренальної артерії з підвищенням АТ, пропорційного кількості циркулюючого реніна і АгII. Якщо констрикцію або нирку видалити швидко, то падає і ренін і АгII в крові, що супроводжується зниженням кров'яного тиску до контрольних величин. На протязі днів або навіть тижнів в залежності від об'єкта і коли перша фаза успішна, розвивається друга стадія. І хоча АТ залишається підвищеним, але підвищення реніна і АгII значно менше. Це перша невідповідність між гіпертензією і стимуляцією РАС. Виникає сумнів про наступну участь реніна в підтриманні АТ в другій фазі. Тим не менше в другій фазі розвитку гіпертензія зменшується після корекції стенозу або видалення ураженої нирки. Звичайно в меншій кількості пацієнтів і деяких експериментальних тварин з дуже сильним стенозом однієї артерії прогресивний ріст АгII і реніна супроводжується зростанням АТ. Це гіпонатріємічний гіпертензивний синдром.

Гіпонатріємічний гіпертензивний синдром зустрічається з високими активним реніном і Аг II та при високій гіпертензії, особливо при її злякисному протіканні (фазі). Вторинний надлишок Ас з зменшенням в плазмі Na^+ і K^+ та відповідно їх дефіцитом в організмі. При цьому плазменний АгII стимулює секрецію вазопресина. Проявляється він такими симптомами: спрага, полідипсія, поліурія і втрата маси (22). Зустрічається при 2-х нирках з стенозом однієї артерії. У цьому випадку гіпертензія викликає втрати Na^+ через натріюрез контрлатеральною ниркою. Це стимулює надлишок секреції реніна. Зростання АгII викликає вторинний альдостеронізм внаслідок дефіциту K^+ з стимуляцією секреції реніна. Втрати K^+ також модулюють пресорний ефект АгII. Підвищення концентрації АгII викликає спрагу і підвищення секреції вазопресина. «Хибне коло» замкнулося.

Якщо не розвивається гіпонатріємічний синдром, то спостерігається прогрес на протязі місяців і років до фази три. У 3 стадії,

хоча кров'яний тиск залишається високим, там немає тривалого і ясного підвищення реніна або АгII. Зменшення артеріального стенозу в 3-й фазі не зменшує АТ, хоча можна його коректувати, якщо контрлатеральна нирка послідовно видаляється. Очевидно підтримання гіпертензії підтримується змінами в контрлатеральній нирці (89). Одні вважають, що ураження контрлатеральної нирки не опосередує гіпертензію через циркулюючу РАС (89). Інші вірять, що РАС втягується. Подібна схема стадій спостерігається у щурів і собак (79). При цьому інгібітори АПФ ведуть до зниження АТ, нормалізують рівень АгII та натрію.

У людини перша стадія неможлива. Але гостре введення здоровим добровольцям АгII викликає дозозалежне підвищення АТ. Ці дані служать базою, при якій підвищення АгII кров'яного тиску передбачає наступну, другу стадію реноваскулярної гіпертензії у людини.

Обстежено багатьох нелікованих пацієнтів з гіпертензією пов'язаною з нирками, або нирковими артеріями. Дані крові цих пацієнтів на ендогенний плазменний АгII були подібні до таких здорових добровольців, які були вивчені (78). При наявності значних відмінностей між пацієнтами спостерігалась суттєва позитивна кореляція між рівнем АгII та супутнім кров'яним тиском. Але коли проводили порівняння у пацієнтів з встановленою нирковою гіпертензією з пресорним дозозалежним ефектом у здорових добровольців було виявлено, що рівень АТ у перших вищий ніж при короткому введенні АгII, відповідної концентрації, здоровим добровольцям. Ці дані відповідають другій стадії експериментальної ниркової гіпертензії. Це підтверджується тим, що часткове покращення спостерігалось у пацієнтів з суворою гіпертензією після оперативних втручань пов'язаних з видаленням ренін-секретуючих пухлин. При цьому нормалізується рівень АгII і кров'яний тиск (88). Дослідження встановили, що ренальна ішемія, РАС, незалежні пресорні ефекти, спричиняють розвиток колатерального артеріального кровообігу. Як уже говорилося констрикція ренальної артерії спричиняє не тільки підвищення в плазмі реніна і АгII, але і паралельне зростання в плазмі собак і кроликів Ас (45).

Більша частина екстрагованого в нормі ренального реніна у тварин зв'язана з суперфіціальними (кортикальними) клубочками, менша - з юктагломерулярними (18). У випадку експериментального стенозу у кроликів кількість реніна зростала пропорційно стенозу. При цьому зростала кількість і у юктагломерулярних нефронах. Однак в контрлатеральній нирці ренін залишався в низьких концентраціях навіть у суперфіціальних нефронах.

У людей з одностороннім стенозом ренальної артерії значно зростала секреція активного реніна в порівнянні з нирками при есенціальній гіпертензії. При ренальному стенозі артерії зростає і локальне утворення AgI і $AgII$ (6).

Визначення величини реніна в 2-х головних ниркових венах являється діагностичним клінічним методом визначення одностороннього стенозу ниркової артерії (95). Хоча підвищення кількості реніна в одній з вен може бути і ознакою ренінсекретуючої пухлини.

Через 3-5-7 тижнів після оперативного втручання зростає в плазмі та в правому передсерді концентрація АНФ, який грає важливу роль в розвитку гіпертензії через контроль секреції натрію нирками. Порушується натріурез ураженої нирки і це не обумовлено зменшенням чутливості рецепторів до АНФ (80). Інші усе таки знайшли зменшення кількості рецепторів і вважають, що це обумовлено затримкою натрію, водним навантаженням (34).

У людей також знайшли значне зростання АНФ з одностороннім стенозом ниркової артерії по відношенню з таким з есенціальною гіпертензією. Таким чином відсутні протилежні співвідношення РАС і АНФ. Це свідчить, що зникає гальмівний ефект АНФ на вивільнення реніна в кровообіг, коли ренальна перфузія зменшена. У той же час кількість вазопресина в подібних випадках у людей може бути як підвищена, що часто спричиняє до розвитку гіпертензії, так і зменшена (108).

У окремих пацієнтів з гіпонатріємичним гіпертензивним синдромом стеноз ниркової артерії супроводжувався зростанням $AgII$ і збільшенням вазопресина. При введенні каптоприлу рівень обох знижувався.

Гіпонатріємичний гіпертензивний синдром при односторонньому стенозі ниркової артерії веде до збільшення периферичної концентрації активного реніна і $AgII$ з суворою гіпертензією та злоякісним протіканням першої фази. Спостерігається вторинний надлишок As з значним дефіцитом в організмі натрію і калію. Високий рівень $AgII$ стимулює секрецію вазопресина (дивись вище).

Часто розвивається злоякісна гіпертензія в 2-й фазі. Її механізм такий. Стеноз однієї артерії веде до інтенсивної стимуляції секреції реніна з підвищенням в плазмі $AgII$ та суворою гіпертензією. Суворі гіпертензія - причина втрат натрію внаслідок тискового натріуреза контралатеральною ниркою (88) і наступним дефіцитом натрію, що стимулює надмірну секрецію реніна. Втрати натрію, безсумнівно, також

моделюють пресорний ефект $AgII$. Вторинний надлишок As настає в результаті дефіциту калію, який забезпечує ще іншу стимуляцію секреції реніна. Втрати калію можуть модулювати пресорний ефект $AgII$ (11), хоча і незначно. Підвищення $AgII$ веде до спраги, зростання секреції вазопресина. Гіпонатріємія веде до прямої ренальної дії $AgII$, разом з $AgII$ стимулює спрагу і вазопресинову секрецію.

Нелікована злоякісна гіпертензія неухильно і швидко веде до прогресування ниркової недостатності. Сама ж ниркова недостатність може бути результатом багатьох причин: серцевої недостатності, хірургічних втручань, важких травм («краш синдром») (66). Гіпотензія веде до зменшення гломерулярної фільтрації та до дефекту канальцевої реабсорбції натрію і хлору з наступним зростанням секреції реніна і утворення $AgII$ та As . У свою чергу це підвищує канальцеву реабсорбцію натрію і води, збільшує об'єм екстрацелюлярної рідини (93).

Порушення коректуються нормалізацією ренальної артерії, видаленням ураженої нирки, зменшенням в плазмі $AgII$, введенням блокаторів $AgII$. Однак потрібно мати на увазі, що при значному дефіциті натрію, введення блокаторів АПФ стрімко зменшує АТ.

РАС стимулює різні рівні симпатичної нервової системи з гіпертензивним синдромом (282) і вносить вклад у розвиток гіпертензії.

Простагландини (PGE_2 і PGI_2) прямо або непрямо стимулюють секрецію реніна. При цьому введення аспірина гостро зменшувало у відтікаючій (з затискачем ниркової артерії) з нирки крові і кількість PGE_2 і реніна та АТ. Таким чином певну роль у звільненні реніна і патогенезі реноваскулярної гіпертензії грають ниркові простагландини.

Кіркова речовина нирок людини здатна синтезувати тромбоксан - потенційний вазоконстриктор і агрегатор тромбоцитів. Він може посилювати ішемію нирок, бути причиною вазоспазма і/або агрегації тромбоцитів і тому посилювати секрецію реніна (40).

Есенціальна гіпертензія може спостерігатись з високим, низьким і нормальним рівнем реніна плазми крові.

У той же час немає співвідношення або зворотної кореляції при есенціальній гіпертензії між кров'яним тиском і активністю або концентрацією реніна та/або $AgII$ (72). Хоча зворотна кореляція у цьому випадку все таки більш виражена у чоловіків, ніж у жінок (72). У одній доповіді є слабка позитивна кореляція між систолическим тиском і $AgII$ при есенціальній гіпертензії. Це суперечливі дані позитивної кореляції між $AgII$ і кров'яним тиском у клініці і експерименті реноваскулярної гіпертензії.

Зворотна кореляція між АТ і РАС рефлекторно усувається нервовою стимуляцією ренінового звільнення і/або склерозом аферентної артеріоли при високому кров'яному тиску (98).

При есенціальній гіпертензії тотальний периферичний опір негативно корелює з реніном плазми і «високий ренін» есенціальної гіпертензії не обов'язково поєднується з артеріальною констрикцією. Активність реніна нижча у жінок як у мужчин і так само нижча у чорних як у білих (72). У курців і екскурців рівень активного реніна на 20% вищий як у некурців (72).

Введення АгII кроликам викликало міокардиальний некроз, некроз каналців нирок і супроводжувалось гострою нирковою недостатністю (71). Це обумовлено циркуляторним або ішемічним тубулярним некрозом. Схожі порушення виникають при підшкірному введенні гліцерола, перетискуванні ниркової артерії. На противагу нефротоксичний цефалорідін викликає ураження проксимальних каналців. Оpubліковані епідеміологічні дослідження в 1972 році на 219 пацієнтах показали, що через 10 років після виявлення есенціальної гіпертензії приступи і серцеві атаки спостерігались у 11% з низьким реніном і у 14% - з високим (25). Було зроблено висновки, що плазменний ренін - це додатковий незалежний фактор ризику інфаркту міокарда в пацієнтів з есенціальною гіпертензією. Тому вирішили, що зниження тиску β-блокаторами, або блокаторами АПФ з низьким рівнем АгII в плазмі більш ефективно в обмеженні приступів серцевих атак як діуретиками.

З високим пререніном діастолічний тиск вищий як з нормальним або низьким реніном, відповідно частіше ретинальні геморагії і гірші ниркові ускладнення. Пізніше вже на 640 пацієнтах показали, що серцеві атаки зустрічаються в 5,2% - з високим, 4% - нормальним і 1,2% - з низьким рівнем пререніна (26).

Як вже вказувалось активація локальних РАС також може бути причиною розвитку гіпертензивних станів. Особливе значення у цьому випадку має активація локальної РАС в головному мозку. Причини - це вроджені аномалії судинного русла, порушення кровообігу внаслідок хворіб обміну та запальних процесів, травми. Наближена схема розвитку цих процесів подана на схемі 7.

Схема 7.



Зменшення тканинного рівня Аг II інгібіторами АПФ усуває негативний зворотний зв'язок з швидким звільненням реніна з ЮГА. Через кілька днів значно підвищується його концентрація в плазмі і зростають запаси та секреторна активність клітин. Це обумовлено активацією ЮГА з збільшенням ренін-секретуючих клітин в інтерлобулярних артеріях. Спостерігається це у тварин, приматів, але не вивчено у людей (39).

Кількість зв'язаного реніна з поодинокими глибокими і суперфіціальними клубочками порівнювали з навантаженням натрієм у кроликів. Кролики з високим вмістом натрію у їжі мали вищий АТ ніж з низьким вмістом натрію у їжі. При цьому навантаження натрієм суттєвіше знижувало кількість реніна в суперфіціальних і глибоких шарах ніж у відповідних зонах з спустошенням натрію у тварин (19).

Відомо, що при стенозі однієї ниркової артерії спостерігається зменшення секреції реніна в протилежній нирці. Вважають, що це обумовлено його реабсорбцією і метаболізмом і, таким чином, видаленням з циркуляції.

Ренальна інактивація АгII зменшується навантаженням натрієм (дивись нижче) і сольовим спустошенням (81,109). При цьому і пресорний ефект АгII прямо пропорційний натрієвому стану організму. Інфузія обох, вазопресина і АгI, гальмує ренальну секрецію реніна. Пряма стимуляція нервів навпаки збільшує секрецію реніна і корелює з підвищенням рівня циркулюючих катехоламінів (102). При цьому введення пропранолола показало, що ці ефекти пов'язані з стимуляцією β_1 -адренорецепторів.

Однак останні дані вважають, що і стимуляція α -адренорецепторів викликає стимуляцію секреції реніна. У той же час і празозин підвищував секрецію реніна.

Секреція реніна зростає з прогресивним зниженням тиску в правому передсерді в наркотизованих собак, подібно і в лівому передсерді. Однак це не підтверджується у щурів з збереженою свідомістю. Розтягання ж передсердя провокує секрецію АНФ. А це веде до зменшення секреції реніна (54).

Збільшення кількості інтратренальних АгII рецепторів в клубочках викликається навантаженням хлоридами магнію і кальцію, натрію, АНФ, пролактином, інсуліном, Ас; проксимальних канальцях - спустошенням натрію.

Зменшення рецепторів в клубочках викликається спустошенням натрію, АгII, кортикостероїдами, ГТФ; у проксимальних канальцях - натрієвим навантаженням, гуанілнуклеотидами, дитіотреолом.

Контролювання рН та позаклітинної рідини впливає на величину циркуляції (циркуляторний гомеостаз) та на кров'яний тиск (56). Це здійснюється через множину ефектів АгII: стимуляцію спраги, секрецію вазопресина і Ас, прямий вплив на регуляцію екскреції електролітів і води, гемодинаміку (56).

Суперфіціальні нефрони - їх клубочки розміщені в корі біля зовнішньої поверхні нирок. Юкстамедулярні - їх клубочки направлені до внутрішніх шарів кіркової речовини і мають прямі судини, що проходять у мозкову речовину. 20-30% нефронів суперфіціальні, 9-15% - юкстамедулярні, 60-80% - інтракортикальні (75).

Концентрація реніна значно вища в суперфіціальних як у глибоких кортикальних нефронах ЮГА.

При стимуляції РАС, активацією спустошення натрію, стенозом ниркової артерії, серцевою недостатністю або іншими станами пов'язаним з порушеннями циркуляції або зменшенням об'єму, блокада РАС зменшує ниркову вазоконстрикцію (57).

Рецептори до АгII знайдені в пре- і постклубочкових судинах, що впливає на величину вазоконстрикції. Відповідь пререпторів спостерігається в нормі при підвищенні інтратренального аденозина.

Гломерулярні мезангіальні клітини містять гладенькі м'язи та мають багато рецепторів чутливих до АгII. Тому останній викликає їх скорочення, зменшення площі фільтрації і, таким чином, зменшує гломерулярну фільтрацію. Багато рецепторів є і в прямих судинах.

При стенозі ниркових артерій величина гломерулярної фільтрації підтримується за рахунок вазоконстрикції еферентної артеріоли. Блокада АгII у цьому випадку значно погіршує процеси фільтрації.

АгII веде до зменшення секреції натрію або до підвищення його реабсорбції (63).

АгII підвищує звільнення норепінефрина мозковою речовиною наднирників та полегшує його звільнення в центральних та периферичних синапсах. Таким чином, денервація супроводжується зменшенням або повним зникненням вазоконстрикції на введення АгII. АгII один з найбільш важливих регуляторів Ас секреції і, таким чином, контролює реабсорбцію натрію в основному через Ас. Однак також показано, що введення блокаторів АгII значно підвищує натрієву екскрецію незалежно від змін Ас секреції. Це виявляє і прямі $K^+ - I^- Na^+$ впливи АгII. Так АгII підвищує реабсорбцію натрію в проксимальних канальцях через натрійводневий обмін (антипорт), активуючи це через базолатеральні або апікальні рецептори. Може також активувати симпорт HCO_3^- і Na^+ (рис. 10). При цьому базолатеральні мембрани більш чутливі до його (70).

У дистальних канальцях АгII може навпаки гальмувати реабсорбцію натрію.

Зменшення в їжі натрію веде до підвищення реніна, АгII і Ас у плазмі, зменшення натрію в сечі (20). Дегідратація стимулює РАС, особливо при цукровому діабеті, коли гомеостаз вазопресином втрачений.

Блокада утворення АгII, після натрієвого спустошення, веде до швидкого зменшення кров'яного тиску, периферичної вазодилатації (49). Сам же він підвищує серцеву продуктивність (53).

Прямий внутрішньонирковий гемодинамічний і канальцеві ефекти АгII допомагають підтримувати клубочкову фільтрацію при зменшенні перфузійного тиску (10). Ці ефекти також зберігають натрій і

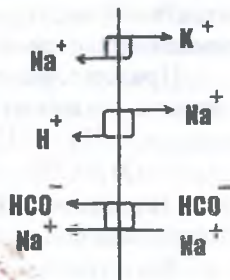


Рис. 10.

позаклітинну рідину при їх втратах. Це прямі ефекти АгII, непрямі - пов'язані з Ас. Невелика доза АгII на ниркову артерію викликає підвищення опору судин і потім падіння ренального плазматок (10). Гломерулярна фільтрація зменшується менше як плазматок, так що фракція фільтрації зростає.

Гіповолемія - причина спраги і підвищення вживання натрію. 10% зменшення об'єму плазми веде до збільшення пиття. Запропонували, що водний баланс регулюється фактором спраги, що звільняється з нирок (62). При цьому спрага зменшується при білатеральній нефректомії. Пізніше знайшли, що ренін збільшує споживання води. Також заключили, що зростання споживання води непряма причина внаслідок гіповолемії і прямо стимулюється центром спраги нервової системи. Було встановлено пряму дію підвищення споживання води АгII через пряму активацію ЦНС (35).

Надлишок рецепторів АгII у мозковій зоні може зменшувати тут кровообіг та може регулювати процеси концентрування і розведення сечі. При зменшенні поглинання натрію концентрація АгII в нирках зростає більше як у циркулюючій плазмі.

У здорових людей малі дози АгII викликають антинатрійуретичний ефект, високі - причина натрійуреза (32,76). Антинатрійуретичний ефект малих доз АгII спостерігається і при серцевій недостатності, цукровому діабеті, есенціальній гіпертензії (76). Однак у деяких пацієнтів може спостерігатись натрійуретичний ефект в дозах, що не викликають підвищення артеріального тиску. Це пов'язано з реноваскулярною гіпертензією, системним підвищенням АТ, стенозом ниркової артерії, коарктацією аорти, початковим гіперальдостеронізмом (16). У випадку цироза печінки і великі, і малі дози АгII супроводжуються натрійурезом.

При вивченні сольових форм розвитку гіпертензивних станів було виявлено, що зміни натрієвого балансу також пов'язані з одночасними змінами АгII і Ас. При цьому перший регулює (стимулює) секрецію другого (21,46,52). Ас виробляється клубочковою зоною надниркових залоз і викликає затримку натрію в організмі і зменшення калію за рахунок секреції останнього. З цим пов'язаний новий етап у розвитку РАС. Він почався на початку 70-х років. Було помічено, що обмеження в прийомі кухонної солі у здорових чоловіків викликає підвищення концентрації в плазмі Аг II і секрецію Ас (17,24,74,96).

Підвищення натрію в діті веде до його затримки в організмі. Сама ж затримка залежить від величини поступлення. Наслідок - зростає вазоконстрикторний ефект АгII.

Відкриття Ас - стероїдного гормону з ефектом збільшення реабсорбції натрію викликає відновлення співвідношення натрію до калію в сечі. Так було виявлено новий вид гіпокаліємічної гіпертензії, обумовленої секрецією Ас. Підвищення калію в плазмі веде до зростання Ас у плазмі (30), гіпокаліємія, навпаки, супроводжується зменшенням його секреції (30).

Ас підвищує реабсорбцію з сечі, поту, слини і гастроентерального секрету натрію і паралельно води в дистальних канальцях та секрецію калію і водню (38). Він приймає участь у підтриманні об'єму рідини і кислотно-лужного стану разом з іншими гуморальними і ренальними механізмами (236). Як і у тварин нефректомія у людей веде до зменшення рівня Ас в плазмі (51).

Ас прямо або непрямо зменшує секрецію прореніна. Можливо це пов'язано з калієм плазми. У той же час інші вважають, що мінералокортикоїди викликають гальмування РАС, пропорційно затримці натрію, прямо через зворотний зв'язок на ренін - секрецію і вторинно - через затримку натрію (48).

Прості експериментальні моделі, які використовуються для з'ясування патофізіології АГ, хронічних ниркової та серцевої недостатності дають чітке усвідомлення механізмів їх розвитку. Але значна гетерогенність механізмів, втягнутих у формування цих синдромів у людини значно обмежує прямі аналогії для клінічного застосування. Однак у обох випадках показано позитивний вплив блокування РАС на протікання процесів.

У хворих з синдромом серцевої недостатності вплив РАС на ниркову гемодинаміку посилюється тим, що при цьому стані мають місце значна симпатична активація; застосування ж високих доз діуретиків викликає значне зниження серцевого викиду і його ниркової частки (3). Немає сенсу детально зупинятися на позитивних ефектах блокаде РАС за допомогою інгібіторів АПФ при серцевій недостатності, оскільки ці питання широко висвітлені у сучасній літературі (2,4). Слід тільки підкреслити можливий негативний вплив інгібіторів АПФ на функцію нирок у певного числа таких пацієнтів. Необхідно пам'ятати, що цей ефект, як правило, виникає на початку лікування, та у більшості хворих швидко проходить при відміні препарату або зменшенні його дози (3). Застосування блокаторів АТР в експерименті та у хворих з синдромом серцевої недостатності показало певні позитивні клінічні результати та не призводило до змін рівня плазменного креатиніна (3). Але, як і у випадку з цукровим

діабетом, на даний момент ще недостатньо відомостей про усі аспекти цього процесу для рекомендацій повсякденного широкого застосування інгібіторів АТР у таких хворих.

АгII стимулює секрецію глюкокортикоїда - кортизола. Хоча його секреція залишається адренкортикозалежною. При застійній серцевій недостатності зростає і кількість Ас і АгII.

Адренкортикотропний гормон синтезується і звільняється з передньої долі гіпофіза. Кортикотропінзвільняючий фактор секретується еміненцією гіпоталамуса і стимулює синтез та звільнення адренкортикотропного гормона з переднього гіпоталамуса. Адренкортикотропний гормон стимулює жмутикову і ретикулярну зони кори наднирників із звільненням кортикостероїдів. Впливи екзогенного адренкортикотропного гормона на компоненти РАС суперечливі.

Таким чином, провідна роль РАС у патогенезі АГ тісно пов'язана з нирковими ефектами АгII, а з другого боку - активація цієї системи при хворобах нирок призводить до розвитку синдрому АГ. Прогресування ураження нирок і, як наслідок, розвиток ниркової недостатності при синдромі АГ будь якого походження тісно пов'язане з активацією локальної тканинної РАС. Традиційна антигіпертензивна терапія вірогідно зменшує частоту таких ускладнень АГ, як інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність, але практично не впливає на розвиток гломерулосклерозу та прогресування ниркової недостатності. У експериментах та на клінічному матеріалі безсумнівно доведено, що при зменшенні впливу патологічно активованої РАС значна частина згаданих ефектів активації РАС нівелюється, що супроводжується затримкою в прогресуванні захворювання. Фармакологічна блокада ефектів АгII можлива при застосуванні двох груп агентів: інгібіторів АПФ та блокаторів АТР. Відомими можливими негативними наслідками застосування інгібіторів АПФ є погіршення функції нирок у частини хворих. Застосування блокатору АТР лозартану в клінічних умовах супроводжувалося натрійурезом, транзиторним калійурезом, антипротеїнуричним ефектом, навіть у хворих з порушеннями функції нирок. Прогрес у розвитку цього напрямку в лікуванні синдрому АГ дозволяє сподіватися на значні успіхи в майбутньому.

АгII збільшує в клінічному експерименті поглинання води і веде до зростання об'єму виділеної сечі

Секреція вазопресина пропорційна осмолярності плазми. На 2/3 підвищення в плазмі концентрації вазопресина пов'язано з зменшенням води і підвищенням осмолярності і на 1/3 - з зменшенням екстрацелюлярного

об'єму рідини (104). У останньому випадку це можливо пов'язано з підвищенням циркулюючого АгII. Зменшення осмолярності плазми і тканинної рідини веде до зменшення секреції вазопресина задньою долею гіпоталамуса. Це в свою чергу супроводжується утворенням гіпотонічної сечі. Прекрасний приклад негативного зворотного зв'язку. Усе навпаки з більшим розведенням сечі.

Підвищення осмолярності плазми веде до підвищення секреції вазопресина. Вважають, що осморорецептори розміщені в мозку і інших судинних ділянках кінцевих терміналей.

АгII веде до підвищення реабсорбції натрію та секреції Ас з зростанням осмолярності. Тому вважають, що він грає важливу роль у регуляції виділення і вазопресина. Інфузія АгII внутрішньовенно при свідомості веде до зростання вазопресина в плазмі крові (14), те ж у анестезованих собак при введенні у шлуночки мозку. Гіпертензивний ефект АгII зменшується при гіпофізектомії або ураженні супраоптичних ядер. Стимулюючий ефект АгII на звільнення вазопресина показано у людей, мавп, собак, щурів, овець, собак, птахів. Це підтверджується введенням внутрішньовенно реніна або тетрадекапептида.

Рівень АгII зростає при спустошенні натрію, неконтрольованому цукровому діабеті, з ренальною або з неясною гіпертензією (23).

Зменшення в дієті натрію веде до підвищення реніна, АгII і Ас у плазмі, зменшення натрію в сечі (19,20). Дегідратація стимулює РАС особливо при цукровому діабеті, коли гомеостаз вазопресиною втрачений.

Інфузія 10 нг/кг/хв АгII веде до зростання АТ на 35 мм Hg і суттєво підвищує вазопресиновою концентрацію - до 0,7 пг/мл. При одночасній інфузії зростаючими дозами нітропрусида АТ повертався до норми, а концентрація вазопресина у плазмі підвищувалась до 10 пг/мл. При цьому введення і стимуляція АгII секреції вазопресина може бути пов'язано з ендогенним АгII і без підвищення АТ. У випадку введення блокаторів РАС зменшується рівень АгII і вазопресина у крові. Гіпотензія та гіповолемія стимулюють підвищення і АгII, і вазопресина у плазмі. Це передається через барорецептори. Тим не менше, при денервації артеріальних і серцевих аферентів (82) невелике збільшення вазопресина залишалось, що свідчить про інші фактори дії АгII, можливо центрального генезу.

Введення блокаторів АгII в церебровентрикулярну систему зменшувало вазопресиновою відповідь на гіпотензію (84).

Саралазин веде до зменшення АТ, який підвищений звільненням вазопресина, та гальмує ефекти АгII. Він також полегшує звільнення

вазопресина, зменшує рефлекторне підвищення адренокортикотропного гормону і ЧСС.

Усе це свідчить про існування деяких форм гіпертензій пов'язаних з підвищенням рівня $AgII$ і вазопресина. Підтвердженням цьому є те, що при гіпонатріємічному гіпертензивному синдромі в чоловіків каптоприл коректував їх концентрацію на протязі 5 годин. У людей і тварин тривале гальмування АПФ веде до зменшення рівня в плазмі і екскреції вазопресина (100).

Хронічна інфузія вазопресина гальмує секрецію реніна та зменшує його базальний рівень через V_1 -вазопресинові рецептори. Це підтверджує і їх селективний агоніст окситоцин. Протилежні свідчення говорять, що вазопресин може підвищувати активність реніна плазми, зв'язуючись з V_2 -вазопресиновими рецепторами. Це було показано при введенні вазопресина у присутності блокаторів V_1 -вазопресинових рецепторів (92). Вплив вазопресина на звільнення реніна багатofакторний і може включати непряму mediaцію через барорецепторний рефлекс та прямиї ефект на ренін-секретуючі клітини. Гальмування звільнення реніна також корелює з виділенням натрію. Це може бути пов'язано з змінами ниркової гемодинаміки, або можливо-прямим впливом на юктагломерулярні клітини.

РАС може захищати організм проти втрат натрію, води, геморагій, гіпотензії. АНФ за своєю дією протилежний.

АНФ впливає на судинний тонус, ОЦК і ренальний обіг натрію (37). Він взаємодіє з РАС і Ас в кількох місцях. Гальмує секрецію реніна в нирках і стимулює секрецію Ас, антагоніст Ас індукованої реабсорбції натрію в дистальних відділах нефрона, модулює $AgII$ індуковану гломерулярну фільтрацію, антагоніст $AgII$ індукованої натрієвої реабсорбції в проксимальних каналцях, ослабляє вазоконстрикторний ефект $AgII$, можливо антагоніст дії $AgII$ в ЦНС контролю кров'яного тиску та натрієвого гомеостазу.

АНФ у плазмі щурів зростає на протязі 1-8 тижнів після констрикції однієї артерії і при видаленні контрлатеральної нирки. Крім того спостерігається його кореляція з кров'яним тиском, зростає щільність АНФ-рецепторів в клубочках і їх спорідненість до АНФ (48). Після зняття затискача кров'яний тиск і концентрація АНФ нормалізувались на протязі 6 годин.

Інфузія у цих щурів АНФ підвищувала натріурез. Це пов'язано з зниженням раніше підвищеного епінефрина і норепінефрина та підвищенням екскреції метаболітів допаміна.

Рівень АНФ в плазмі зворотний таким реніна і Ас у здорових у широких межах натрієвої дієти. Подібне і у пацієнтів з гіпертензією (91). Це змінюється при серцевій недостатності, коли гемодинамічне погіршення спостерігається при прогресивному зростанні реніна і АНФ разом. Це пов'язано з зростанням передсердного тиску і зменшенням перфузії при серцевій недостатності. Зміни натрію і рідини і/або центрального ОЦК реципрокні змінам в плазмі АНФ та активності РАС в нормальних мужчин. Концентрація АНФ зростає з підвищенням натрію в їжі, де РАС гальмується. Зростання в прийомі натрію корелювало з виділенням його з сечею і було протилежним активності реніна плазми та концентрації Ас. Те саме при внутрішньовенному введенні натрію. Ефекти АНФ на активність РАС і Ас подібні і у об'єктів з гіпертензією (87). Так введення низьких доз АНФ (0,75 п/мол/кг/хв) на протязі 3 годин пригнічувало базальний рівень реніна і Ас у здорових добровольців і пацієнтів з середніми величинами гіпертензії (87).

Однак рівень активності РАС і АНФ зростає паралельно величині серцевої дисфункції. Інфузія таким пацієнтам АНФ сприяла появі тільки тенденції до зменшення реніна і Ас. Інколи зміни були навіть відсутні, а ефекти на діурез і натріоурез зменшувались.

АНФ - антагоніст АгII індукованого скорочення гломерулярних мезангіальних клітин з наступними змінами фільтрації. Він також гальмує АгII індуковану реабсорбцію натрію в проксимальних канальцях (59). Індукує натріоурез і антагоніст антинатріоуреза індукованого АгII. Однак у низьких дозах обидва пептиди не змінюють АТ. У випадку тривалих інфузій АНФ його ефекти на ренін і Ас зберігаються.

Розширення АНФ аферентних артеріол пригнічує секрецію реніна юкстагломерулярними клітинами через локальні артеріолярні барорецептори, збільшує доставку натрію до щільного тільця дистального нефрона, гальмує звільнення реніна. Можлива також його пряма гальмуюча дія на звільнення реніна юкстагломерулярними клітинами. Крім того АНФ може зменшувати передачу в симпатичних нервах, іннервуючих юкстагломерулярні клітини, з обмеженням секреції реніна. Відомий його прямий гальмуючий вплив на клубочкову зону з зменшенням секреції Ас. АНФ діє на специфічні рецептори наднирників з стимуляцією Гц і гальмуванням Ац (7). Однак є протилежні дані (68). Вони вважають, що крім продукції цГМФ і гальмування цАМФ існують інші шляхи, наприклад зміни активності кальцію як вторинного посередника.

АНФ не тільки гальмує секрецію Ас, але і його дію на дистальні канальці і збиральні трубочки нефрона (83).

АНФ знайдений в мозку, периферичній симпатичній нервовій системі, парасимпатичних гангліях. Це передбачає його модулюючий ефект на симпатичну передачу судинних барорецепторів і гіпофізарну функцію (42).

Внутрішньомозковошлуночкове введення АгII веде до зростання АТ, індукує звільнення аргінінвазопресина і адренкортикотропного гормона, гальмує звільнення реніна, активує спрагу і сольовий апетит та парадоксальний натріоурез. (41,85).

Внутрішньомозковошлуночкове введення АНФ супроводжується натріоурезом, діурезом без натріоуреза і діурезом з антинатріоурезом (36).

При денервації однієї нирки стимуляція судиннорухового центру заднього мозку викликала значне виділення реніна іннервованою ниркою з супутнім зменшенням в ній кровотоку. Звільнення реніна індукувалось через активацію β - (блокувалось пропранололом) і α -АР (блокувалось феноксифензаміном) та через вазоконстрикцію.

Видалення наднирників значно зменшує пресорні ефекти АгII, що обумовлено стимуляцією виділення ними катехоламінів (12).

АгII прямо стимулює звільнення пресинаптичного норепінефрина, підвищує його біосинтез, зменшує повторне захоплення, впливає на клітини мішені, впливає на звільнення норепінефрина у відповідь на нервову стимуляцію пресинаптичними Аг-рецепторами сприяння.

АгII діючи на ЦНС впливає на кров'яний тиск. Як циркулюючий гормон він може впливати на мозкові механізми діючи на церебральні структури ззовні кров'яного бар'єру з підвищенням кров'яного тиску. Додаткові дослідження встановили, що зростання АТ обумовлено стимуляцією споживання солі. У проміжному мозку стимуляція РАС веде до зростання звільнення АгII з нервових терміналей з дією на пре- і постсинаптичні місця зв'язування. Гормон у цьому випадку виступає як нейротрансмітер і модулятор.

Введення АгII в мозкову циркуляцію або вертебральні артерії викликає підвищення пресорної відповіді більшої як при внутрішньовенному введенні (111).

Гіпертрофія судинної стінки мезентеріальних судин розвивається на протязі 10 днів дії АгII. Гіпертрофія спостерігається і у відповідь на норепінефрин, вазопресин, калій хлор без змін чутливості. Збільшується товщина, зростає медіа/просвіт відношення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мирзоян С.А., Соцкий О.П., Секоян Э.С. и др. Сократительная способность изолированных лоскутов из аорты крыс со стойкой артериальной гипертензией, вызванной длительным введением цереброзидов//Бюл.эксп. биол. и мед.-1985.-ХСІХ.-N 6.-С.706-708.
2. Плиска О.І. Медикаментозна корекція порушень функціонального стану міокарда людини при розвитку його недостатності// Укр. кардіол. журн.-1995.-N 3.-С.66-71.
3. Сіренко Ю.М. Ангіотензинова система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії//Укр. кард. ж.-1996.-N 3.-С.66-71.
4. Скупой С.М., Малышко Л.Н. Современные представления о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии//Укр.кард.ж.-1994.-N 5-6.-С.105-110.
5. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца// Москва.«Медицина».-1990.-1.-626 с.
6. Admiral P.J.J., Derkx F.H.M., Danser A.H.J. et al. Intrarenal de novo production of angiotensin I in subjects with renal artery stenosis//Hypert.-1990.-16.-P.555-563.
7. Anand-Srivastava M.B., Genest J., Cantin M. Inhibitory effect of atrial natriuretic factor on adenylate cyclase activity in adrenal cortical membranes// FEBS Letters.-1985.-181.-P.199-202.
8. Anderson P.W., Macculay L., Do Y.S. et al. Extrarenal renin-secretion tumors: Insight into hypertension and ovarian renin production//Medicin.-1989.-68.-P.257-268.
9. Angus J.A., Cocks T.M. Role of endothelium in vascular responses to norepinephrine, serotonin and acetylcholine// Vasodilator mechanisms/ Eds P.M. Vanhoutte et al.-Basel etc.: Karger.-1984.-P.43-53.
10. Ballerman B.J., Zeidei M.I., Brenner B.M. Vasoactive peptides and the kidney//In: Brenner B.M., Rector F.C., eds. The Kidney: W.B.Saunders Company, 1991.
11. Benedetti R.G., Linas S.L. Effect of potassium depletion on two-kidney, one clip renovascular hypertension in the rat//Kidney Intern.-1985.-28.-P.621-628.
12. Benelli G., Della-Bella D., Gandini A. Angiotensin and peripheral sympathetic nerve activity//Brit. J. Of Pharm.-1964.-22.-P.211-219.
13. Blaustein M.P. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension; a reassessment and a hypothesis//Ibid.1977.-232.-N 2.-P.C165-C173.
14. Bonjour J.P., Malvin R.L. Stimulation of ADH release by the renal angiotensin system//Am.J. of Physiol.-1979.-218.-P.1555-1559.
15. Brody M.J., Zimmerman B.G. Peripheral circulation in arterial hypertension.-Prog.Cardovasc.Dis.-1976.-18.-P.323-340.
16. Brown J.J., Peart W.S. The effect of angiotensin on urine flow and electrolyte excretion in hypertensive patients//Clin. Science.1962.-22.-P.1-17.

17. Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.I.S. Influence of sodium loading and sodium depletion on plasma renin in man//*Lancet*.-1963.-ii.-P.269-279.
18. Brown J.J., Davies D.L., Parker R.A. et al. Assay of renin in single glomeruli: Renin distribution in normal rabbit kidney//*Lancet*.-1963.-ii.-P.668-669.
19. Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.I.S. Influence of sodium loading and sodium depletion on plasma renin//*Lancet*.-1963.-ii.-P.279-289.
20. Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.I.S. Influence of sodium deprivation and loading on the plasma-renin in man//*J. of Physiol*.-1964.-173.-P.408-419.
21. Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.I.S. Variations in plasma renin concentration in several physiological and pathological states//*Canadian Medical Assoc. J.*-1964.-90.-P.201-206.
22. Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.I.S. Renin and angiotensin: A survey of some aspects//*Postgraduate Med. J.*-1966.-42.-P.153-176.
23. Brown J.J., Dusterdieck G., Fraser R. et al. Hypertension and chronic renal failure//*Brit. Med. Bulletin*.-1971.-27.-P.128-135.
24. Brown J.J., Casals-Stenzel J., Cumming A.M.M. et al. Angiotensin II, aldosterone and arterial pressure. A quantitative approach//*Hypertension*.- 1979.-1.-P.159-179.
25. Brunner H.R., Larageh J.H., Newton M.A. et al. Renin and aldosterone, heart attack and stroke//*New Engl. J. of Med.*-1972.-286.-P.441-449.
26. Brunner H.R., Gavras H., Larageh J.H. et al. The risk of flow renin hypertension: An updated analysis//*Eur. Society for Clin. Invest. 9th Ann. Meeting, Rotterdam*.-1975;Abstr.:53.
27. Cassis L.L., Stitzel R.E., Head R.J. Hypernoradrenergic innervation of the caudal artery of the spontaneously hypertensive rat. An influence upon neuroeffector mechanisms//*J. Pharmacol. and Exp. Ther.*-1985.-234.-N 3.-P.792-803.
28. Cohen R.A., Sheferd J.T., Vanhoutte P.M. Vasodilation mediated by the coronary endothelium in response to aggregating platelets// *Vasodilatator mechanisms/ Eds P.M., Vanhoutte et al.*-Basel etc.:Karger.1984.-P.35-42.
29. Gross F.H., Robertsob J.I.S. Arterial hypertension//*London: Pitman Med.*-1979. Pickering G.W. High blood pressure//2nd edition. London: J. and A. Churchill-1968.-290p.
30. Costales M., Fitzsimons J.T., Vijande M. Increased sodium appetite and polydipsia induced by partial aortic occlusion in the rat//*J. of Physiol*.-1984.-352.-P.467-481.
31. Daniel E.E., Kwan C.Y. Control of contraction of vascular muscle: relation to hypertension//*Trends Pharmacol. Sci.*, 1981.-2.-P.220-222.
32. Dickinson C.J., Lawrence J.R. Aslowly development pressor response to small concentrations of angiotensin//*Science*.-1965.-i.- P.1354-1356.
33. Dzau V.J. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology//*Am.J. of Cardiol*.-1987.-59.-P.59-65A.

34. Edmunds M.E., Russel G.I., Bing R.F. Reversal of experimental renovascular hypertension//*J. of Hypert.*-1991.-9.-P.289-301.
35. Epstein A.N., Fitzsimons J.T., Rolls B.J. Drinking induced by injection of angiotensin into brain of the rat//*J. of Physiol.*-1970.-21.-P.457-474.
36. Eriksson L., Kokkonen U.N., Makela T.L., Olsson K. Renal response to intracerebroventricular infusions of atrial natriuretic peptide in the conscious goat//*Acta Physiol. Scand.*-1988.-132.-P.121-123.
37. Espiner E.A., Richards A.M. Atrial natriuretic peptide: An important factor in sodium and blood pressure regulation//*Lancet.*1989.-I.-P.707-710.
38. Fanestil D.D., Park C.S. Steroid hormones and the kidney//*Ann. Rev. of Physiol.*-1981.-43.-P.637-649.
39. Faraggiana T., Venkateshan V.S., Inagami T., Churg J. Immunohistochemical localisation of renin in end-stage kidneys//*Am. J. of Kidney diseases.*-1988.-12.-P.194-199.
40. Fitzgerald G.A., Fitzgerald D.J. Biosynthesis of tromboxane A₂ in renovascular hypertension//*J. of the Am. Med. Assoc.*-1984.-251.-P.3121-3222.
41. Fitzsimons J.T. Angiotensin stimulation of the central nervous system//*Rev. of Physiol. and Biochem. and Pharmac.*-1980.-87.-P.117167.
42. Floras J.S. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans//*Circul.*-1990.-81.-P.1869-1873.
43. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension//*Physiol. Rev.*-1982.-62.-N 2.-P.297-285.
44. Franken A.A.M., Derckx F.H.M., Man's in't Veld A.J. et al. High plasma prorenin in diabetes mellitus and its correlation with some complications//*J. o Clin. Endocr. and Metb.*-1990.-323.-P.1008-1015.
45. Freeman R.H., Davis J.O., Watkins B.E. Development of chronic perinephritic hypertension in dogs without volume expansion//*Am.J. of Physiol.*-1977.-233.-P.F.278-F.281.
46. Ganong W.F., Mulrow P.J. Evidence of secretion of an aldosterone-stimulating substance by the kidney//*Nature.*-1961.-190.-P.1115-1116.
47. Ganten D., Schelling P., Flugel R.M., Ganten U. Effect of angiotensin and an angiotensin antagonist on iso-renin and cell growth in 3TB mouse cells//*Int. Res. Commun. Med.Sci.*-1975.-3.-P.327-333.
48. Garcia R., Gauquelin G., Canti M., Schiffrin E.L. Renal glomerular atrial natriuretic factor receptors in one-kidney, one-clip rats//*Hypert.*-1988.-11.-P.185-190.
49. Goleman T.G., Cowley A.W.Jr., Guyton A.C. Angiotensin and the hemodynamics of chronic salt deprivation//*Am.J. of Physiol.*-1975.-229.-P.167-171.
50. Goldblat H., Lynch J., Hanzal R.F., Summerville W.W. Studies on experimental hypertension.I. The production of persistent elevation of systolic blood pressurer by means of renal ischemia//*J. of Exp. Med.*-1937.-11.-P.69-103.
51. Goodwin T.J., James V.H.T., Peart W.S. The control of aldosterone secretion in nephrectomized man//*Clin.Science.*-1974.-47.-P.235-248.

52. Gross F. Adrenocortical function and pressor mechanisms in hypertension//In; Bock K.D., Cottier P.T., eds. Essential hypertension. Berlin: Springer-Verlag.-1960.-P.92-111.
53. Guyton A.C. Arterial pressure and hypertension. Circulatory physiology II//Philadelphia: W.B. Saunders.-1980.
54. Hackenthal E., Taugner R. Hormonal signals and intracellular messengers for renin secretion//Mol. and Cell Endocr.-1986.-47. P.1-12.
55. Haeusler G., Finch L. Vascular reactivity to 5-hydroxytryptamine and hypertension in the rat//Naunyn.Schmiedebergs. Arch.Parmacol.-1972.-272.-P.101.
56. Hall J.E., Mizele H.L., Woods L.L. The renin-angiotensin system and long-term regulation of arterial pressure//J. of Hypert.-1986.-4.-P.387-397.
57. Hall J.E. Regulation of glomerular filtration rate and sodium excretion by angiotensin II//Federat. Proceed.-1986.-45.-P.1431-1437.
58. Hare G.M., Loy A.Y., Osmond D.H. Extrarenal production and activation of human plasma prorenin: The evidence after venus occlusion//Canad. J. of Physiol. and Pharm.-1989.-67.-P.59-67.
59. Harris P.J., Thomas D., Morgan T.O. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water transport//Nature.-1987.-326.-P.697-698.
60. Hermsmeyer K. Membrane potential mechanisms in experimental hypertension//In: New trends in arterial hypertension. Insert Symposium 17/ Ed.M. Worcel et al. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical.-1981.-P.175-187.
61. Hicks P.E., Tierney C., Langer S.L. Preferential antagonism by diltiazem of α_2 -adrenoreceptor mediated vasoconstrictor responses in perfused tail arteries of spontaneous hypertensive rats//Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.-1985.-328.-N 4.-P.388-395.
62. Holten C., Petersen V.P. Malignant hypertension with increased secretion of aldosterone and depletion of potassium//Lancet.-1956.-ii.-P. 918-922.
63. Johns E.J. Role of angiotensin II and the sympathetic nervous system in the control of renal function//J. of Hypert.-1989.-7.-P.695-701.
64. Jones A.W. Vascular smooth muscle and alteration during hypertension//Smooth muscle/Eds.E.Bulbring et al.-London: Edward Arnold.-1981.-P.397-430.
65. Karaki H., Ozaki H., Urakowa N. Effects of ouabain and potassium free solution on the contraction of isolated blood vessels//Eur. J.Pharmacol.-1978.-48.-N 3.-P.439-443.
66. Kopp U.C., Buckley-Bleiler R.L., Impaired renorenal reflex in two-kidney, one-clip hypertensive rats//Hypert.-1978.-43.-P.445-452.
67. Kwan C.Y. Calcium-handling defects and smooth muscle pathophysiology//Calcium and contractility/Eds A.K. Grover, E.E. Daniel.-New Jersey:Humana Press.-1985.-P.299-325.

68. Lang C.C., Struther A.D. Effects of atrial natriuretic factor on the renin-angiotensin-aldosterone system//In: Struthers A.D. Atrial natriuretic factor. Cambridge, Mass: Blackwell Scientific Publications. 1990.-P. 115-140.
69. Linazasoro J.M., Diaz J.C., Mendoza C.H. The kidney and thirst regulation//Bulletin of the Inst. of Med. Res. (Madrid).-1954.-7.-P.53-61.
70. Liu F.Y., Cogan M.G. Angiotensin II stimulation early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate//J. of Clin. Invest.-1989.-84.-P.83-91.
71. Maezena M., Takaku F., Muto Y. A case of intrarenal artery stenosis associated with erythrocytosis//Scand. J. of Haemat.-1978.-21.-P.278-282.
72. Meade T.W., Imeson J.D., Gordon D., Peart W.S. The epidemiology of plasma renin//Clin. Science.-1983.-64.-P.273-280.
73. Medgett J.C., Hicks P.E., Langer S.Z. Smooth muscle alpha-2 adrenoceptors mediate vasoconstrictor responses to exogenous norepinephrine and to sympathetic stimulation to a greater extent in spontaneously hypertensive than in wistar kyoto rat artery//J. Pharmacol. and Exp. Ther.-1984.-23.-N 1.-P.159-165.
74. Millar J.A., Leckie B., Semple P.F. et al. Active and inactive renin in human plasma: Renal arteriovenous differences and relationships with angiotensin and renin-substrate//Circ. Res.-1978.-43.- (suppl. 1).-P.120-127.
75. Mimran A., Casellas D. The renin-angiotensin system and nephron function heterogeneity//Kidney Internat.-1987.-31.- (Suppl 20).-P.s57-s63.
76. Mulrow P.J., Coffiner J.A. The renin-angiotensin system// In: Wesson L.C., ed. Physiology of the human kidney.-New York: Grune and Stratton.-1969.
77. Nilsson H., Goldstein M., Nilsson O. Adrenergic innervation and neurogenic response in large and small arteries and veins from the rat//Ibid.-1986.-126.-N 1.-P.121-133.
78. Oelkers W., Brown J.J., Fraser R. et al. Sensitization of the adrenal cortex to angiotensin II in sodium-deplete man//Circ. Res.-1974.-34.-P. 69-77.
79. Page I.H. The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis//J. of the Am. Med. Assoc.-1939.-13.-P.2046-2048.
80. Paul R.V. Renal atrial peptide receptors and natriuresis in two-kidney, one-clip hypertension//Hypertension.-1991.-18.-P.535-542.
81. Peach M.J. Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action//Physiol. Rev.-1977.-57.-P.313-370.
82. Quillen E.W., Keil L.C., Reid I.A. Effects of baroreceptor denervation on endocrine and drinking responses to caval constriction on dogs//Am. J. of Physiol.-1990.-259.-P.R.618-R.626.
83. Rabelink T.J., Koomans H.A., Van De Stolpe A. et al. Effects of atrial natriuretic peptide on distal tubule function in human//Kidney International.-1990.-37.-P.996-1001.
84. Ramsay D.J. Beta-adrenergic thirst and its relation to the renin-angiotensin system//Federation Proceedings.-1973.-37.-P.2689-2693.

85. Reid I.A. Action of angiotensin II on the brain: Mechanisms and physiologic role//*Am. J. of Physiol.*-1984.-246.-P.F.533-F.543.
86. Ribeiro A.B., Krakoff L.R. Angiotensin blockade in coarctation of the aorta//*New Engl. J. of Med.*-1976.-295.-P.148-150.
87. Richards A.M., Espiner E.A., Ikram H., Yandle T.G. Atrial natriuretic factor in hypertension byoactivity at normal plasma levels//*Hypertension.*-1985.-14.-P.261-268.
88. Robertson J.I.S. Unilateral renal disease in hypertension//In: Robertson J.I.S.,ed.*Clinical hypertension.Handbook of hypertension, Volume 15.* Amsterdam:Elsevier.1992:chapter 10.
89. Robertson J.I.S., Morton J.J., Tillman D.M., Lever A.F. The pathophysiology of renovascular hypertension//*J. of Hypert.*-1986.-4.(Suppl.4).-P.95-103.
90. Rossi O. Hypertension in children including coarctation of the aorta//In: Genest J.Koiv O.,Humet P. eds. *Hypertensin: Pathophysiology and Treatment.*New York: McGraw-Hill.-1977.-P.692-709.
91. Sagnella G.A., Markandu N.D., Shore A.C., MacGregor G.A. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension//*Lancet.*-1986.-i.-P.179-181.
92. Schawartz J., Liard J.F., Ott C., Cowley A.W. Hemodinamic effects of neurohypophyseal peptides with antidiuretic activity in dogs//*Am.J. of Physiol.*-1985.-249.-P.H.1001-H.1008.
93. Schier R.W., Body fluid volume regulatin in health and disease: A unifying hypothesis//*Ann. of Internal Med.*-1990.-17.-P.155-159.
94. Scott W.H., Brahnsn H.T. Evidence for arenal factor in the hypertension of experimental coarctation of the aorta//*Surgery.*-1951.-30.-P.206-217.
95. Semple P.F., Cumming A.M.M., Millar J.A. Angiotensin I and II in renal vein blood//*Kidney Intern.*-1979.-15.-P.276-282.
96. Semple P.F., Mason P.A. Bromocriptine: Leck of effect on the angiotensin II and aldosterone responses to sodium deprivation//*Clin. Endocrinol (Oxford).*-1979.-9.-P.155-161.
97. Smith H.W. Unilateral nephrectomy in hypertensive disease//*J. of Urology.*-1956.-76.-P.685-701.
98. Swales J.D. Low-renin hypertension: Nephrosclerosis?//*Lancet.*-1975.-i.-P.75-77.
99. Taddei S., Favilla S., Salvetti A. Active and inactive in human forearm of hypertensive patients//*Canad. J. of Physiol. and Pharm.*1991.-69.-P.1390-1393.
100. Thibonnier M., Soto M.E., Menard J. et al. Reduction of plasma and urinary vasopressin during treatment of severe hypertension by captopril//*Eur.J. of Clin.Invest.*-1981.-11.-P.449-453.
101. Tobian L. Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension//*Physiol.Rev.*-1960.-40.-N 2.-P.94-120.

102. Vander A.J. Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs//Am.J.Physiol.-1965.-09.-P.659-662.

103. Vanhoutte P.M., Vatner S.F. Vasodilator mechanisms// Basel etc.: Karger.-1984.-283 p.

104. Wade C.E., Keil L.C., Ramsay D.J. Role of volume and osmolality in the control of plasma vasopressin in dehydrated dogs//Neuroendocr.1983.-37.-P.349-353.

105. Webb R.C., Bohr D.F. Recent advances in the pathogenesis of hypertension: consideration of structural, functional, and metabolic vascular abnormalities resulting in elevated arterial resistance// Amer. Heart J.-1981.-102.-P.251-267.

106. Webb R.C., Bohr D.F. The membrane of the vascular smooth muscle cell in experimental hypertension and its response to serotonin//Smooth muscle contraction/ Ed.N.S.Stephens.-New York:Basel: Marcell Dekker INC.-1984.-P.485-509.

107. Wenting G.J., Derkx F.H.M., Tan-Tjong L.H. et al. Risk of angiotensin converting enzyme inhibition in renal artery stenosis// Kidney Intern.-1987.-31.- (Suppl.20).-P.180-183.

108. Woods R.L., Johnson C.I. Role of vasopressin in hypertension: Studies using the Brattleboro rat//Am. J. of Physiol.-1982.-242.-P.F.727-F.732.

109. Yamada H., Sexton P.M., Chai S.Y. et al. Angiotensin II receptors in the kidney. Localization and physiological significance//Am. J. Hypert.-1990.-3.-P.250-255.

110. Yamori Y., Nara Y. Electrolyte imbalance of cultured vascular smooth muscle cell from SHR: Its cause and effect//Klin.Wochenschr.1985.-63.- (suppl.3).- N 1.-P.33-34.

111. Yu R., Dickinson C.J. Neurogenic effects of angiotensin//Lancet.-1965.-ii.-P.1276-1277.

112. Zimmerman B.G. Adrenergic facilitation by angiotensin: Does it serve a physiological function//Clin. Science.-1981.-60.-P.343-348.

IV. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ СТАНІВ

Систематичне лікування артеріальної гіпертензії в індустріально розвинутих країнах почалося в 50-х роках нашого століття. З того часу знайшли багато активних і толерантних антигіпертензивних препаратів. Однак усі вони мають певні обмеження, хоча і демонструють зменшення смертності і захворюваності гіпертензією. Є їх 4 класи: діуретики, β -адреноблокатори, кальцієві антагоністи і інгібітори АПФ. Усі вони рекомендовані Об'єднаним Національним Комітетом США, ВОЗ і Міжнародною Організацією Гіпертензії (95).

Діуретики за рахунок виведення рідини значно зменшують ОЦК, що супроводжується зниженням системного АТ.

β -адреноблокатори, пригнічуючи скоротливу функцію серця, викликають падіння ударного об'єму з подальшим зменшенням системного АТ (23). Кальцієві блокатори, гальмуючи вхід іонів кальцію через потенціалзалежні кальцієві канали, суттєво зменшують периферичний судинний тонус і, таким чином, системний АТ. Крім того вони гальмують вазоконстрикторний ефект $AgII$ на кров'яну перфузію юкстагломерулярних нефронів але не впливають на це в еферентних артеріолах. Те що блокада кальцієвих каналів пом'якшує відповіді аферентних артеріол до $AgII$, але не змінює еферентних, пов'язано з різними механізмами мобілізації кальцію в пре- і посткапілярних судинах. Вважають, що в аферентних артеріолах міститься велика кількість рецепторів до блокаторів кальцієвих каналів. Тому тут домінуючу роль можуть грати потенціалзалежні кальцієві канали (4).

Однак на сучасному етапі найбільш широко використовують блокатори РАС (7,29,36,38,47,65,86). Літературні дані свідчать, що ці препарати найбільш ефективні при лікуванні різних форм артеріальних гіпертензій, у тому числі і есенціальної. Нижче ми і зупинимось на більш детальному розгляді цієї групи препаратів при їх окремому застосуванні та у комбінації з медикаментозними засобами інших груп.

Перші блокатори реніна було відкрито у 1980 році. Це був аналог октапептида (81). Він викликав гіпотензію, але мав низьку специфічність. Інгібітори реніна погано всмоктуються в ШКТ. Тому на сучасному етапі мало використовуються при лікуванні захворювань ССС (61).

Блокування РАС можна досягти двома шляхами: зменшити виробку АгII (інгібітори АПФ) та блокуванням АТР (прямі блокатори АТР) (6,15,30,38).

У дослідженні Ritz з співавторами показано, що у лікованих хворих на есенціальну АГ (виключаючи тільки пацієнтів, приймаючих інгібітори АПФ) рівень альбумінурії вірогідно вищий, ніж у загальній популяції (6,78). Показано, що альбумінурія при есенціальній АГ може виступати маркером тяжкої ішемії нирки, а також значної активації РАС (78). Таким чином, якщо альбумінурія виступає маркером таких процесів, то слід чекати, що зниження альбумінурії під впливом антигіпертензивної терапії може свідчити про припинення або уповільнення ураження нирок (39,43,52).

У дослідженні Bianchi з співавторами у хворих на есенціальну АГ показано вірогідну різницю в рівні альбумінурії при лікуванні еналаприлом та нітредіпіном навіть на фоні 4-х тижневого курсу лікування (18). Ці дані були підтверджені проспективним 2-х річним спостереженням за такими хворими (19), а також в інших дослідженнях (42,80).

Початкові дослідження показали, що блокування РАС у щурів з експериментальною нирковою недостатністю призводить до уповільнення прогресування захворювання (11,66). Аналогічні дані в експерименті отримані при застосуванні блокатору АТР - лозартану (20,44).

Як зазначалося вище, нирки містять значну кількість АТР, які розподілені в ниркових судинах, гломерулах, проксимальних та дистальних каналцях, а також у клітинах медулярного інтерстицію. Одним з підходів до оцінки впливу АгII на нирки є оцінка гострих ниркових ефектів специфічних блокаторів АТР у здорових індивідумів. Нещодавно в літературі з'явилися дані про ренальні ефекти орально активного блокатору АТР лозартану у здорових людей з нормотензією (27,28,83). Оцінювалася його дія на функцію нирок, екскрецію електролітів під час різного рівня активації РАС, що викликалось змінами кількості натрію в дієті. Одноразовий прийом лозартану у добровольців з водним навантаженням викликав натрій- та калійурез. Такий прийом також супроводжувався урікозуричним ефектом, який не залежав від вмісту натрію в дієті (83).

Як уже згадувалося, гіпертрофія мезангіальних клітин грає критичну роль у розвитку гломерулосклерозу. У експерименті доведено, що додавання АгII до культури мезангіальних клітин уже через 48 годин призводить до їх значної гіпертрофії, а при застосуванні блокатору АТР

лозартану гіпертрофічна дія АгII не спостерігалася (9). Таким чином, блокада АТР може сприяти уповільненню процесу гломерулосклерозу.

Позитивний клінічний ефект інгібіторів АПФ у пацієнтів з первинними захворюваннями нирок та АГ було відзначено в значній кількості досліджень. Їх застосування супроводжувалось зменшенням та стабілізацією артеріального тиску, зниженням рівня протеїнурії, сповільненням темпів прогресування ниркової недостатності (11,60,64,75,78,98). Вважають, що ці ефекти пов'язані із зниженням інтрагломерулярного тиску внаслідок ренальної вазодилатації, а також змінами в характеристиках проникливості базальної мембрани (28,32,35). При цьому необхідно відмітити, що антагоністи РАС значно зменшують опір судин в інтактних нирках, навіть коли АгII і ренін в плазмі не підвищені (12).

У ряді досліджень, крім клінічної ефективності, було показано позитивний вплив інгібіторів АПФ, в порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами, на виживання хворих з синдромом АГ та хронічною нирковою недостатністю. Причому автори підкреслюють, що покращення виживання пов'язано не тільки з впливом на рівень артеріального тиску (52).

Нещодавно в працях Gansevoort з співавторами показано, що застосування лозартану у хворих з ренопаренхіматозною АГ зменшувало протеїнурію майже на 50% (44). Ці результати ще раз підтверджують думку, що АгII відіграє важливу роль у розвитку та існуванні протеїнурії у пацієнтів з АГ, а також, що лозартан має сприятливий (протекторний) ефект на нирки у хворих з АГ, подібний до інгібіторів АПФ (28,44,74,87).

Встановлено, що АПФ інгібітори особливо ефективні з есенціальною гіпертензією у пацієнтів похилого віку та з тривалим лікуванням (6,13). Їх застосовують при супутніх аритміях, ішемічній хворобі серця. При подвійному сліпому контролі було знайдено, що еналаприл (20 чи 40 мг на день) зменшував кров'яний тиск більше як атенолол (50 або 100 мг на день).

Так як РАС активується при лікуванні діуретиками, то рекомендовано їх об'єднувати з інгібіторами АПФ. Це дає кращий антигіпертензивний ефект та зменшує дози обох. Комбінація інгібіторів АПФ з тіазидовими діуретиками добре впливає на електоролітний склад плазми, сечову кислоту, глюкозу, ліпіди (25). З калійзберігаючими (спіронолактоном, триамтереном) - зменшує концентрацію АгII, Ас-секрецію, підвищує рівень калію (6,25). Але виникає загроза гіперкаліємії, особливо при погіршенні функції нирок, чи ренальній гіпертензії. Ці проблеми частішають з віком.

Тіазидові і подібно діючі та калійзберігаючі (спіронолактон і амilorид) сечогінні ведуть до підвищення реніна плазми і $AngII$. Обумовлено це натрійуретичним ефектом та втратою калію. Діючі на петлю можуть стимулювати прямо. Так фуросемід внутрішньовенно значно і швидко підвищує активність і концентрацію реніна і $AngII$ з піком через 25-30 хв після ін'єкції не дивлячись на натріурез.

Петлеві діуретики (фуросемід) при внутрішньовенному введенні гостро - викликають активацію PAC в здорових добровольців, гіпертензивних пацієнтів і з серцевою недостатністю. Внутрішньовенно фуросемід викликає синтез і екскрецію з сечею PGE_2 і $PGE_2\alpha$ та простагліна, який є фізіологічним антагоністом тромбоксана. Тромбоксан B_2 (неактивний продукт тромбоксан A_2) - потенційний вазоконстриктор. Тіазидові діуретики як і петлеві активують PAC у здорових добровольців і пацієнтів з гіпертензією.

Комбінацію з β -блокаторами та антагоністами кальцію частіше застосовують при супутній патології серця - стенокардія, порушення ритму, інфаркт міокарда, тощо.

При цьому β -блокатори, наприклад лабетолол, що має α -блокуючий компонент веде до зменшення концентрації і активності реніна і $AngII$.

Тим не менше пригнічуючий ефект частково зменшується введенням фуросеміда. Більше того, β -блокатори значною антагоністичною активністю можуть стимулювати активацію PAC (6,48). β -блокатори пригнічують ренінову відповідь повністю на ренальну нервову стимуляцію в гіпертензивних суб'єктів. Вони також зменшують ренальний кровотік (95), мають прямий вплив на юктагломерулярні клітини та блокують пресинаптичні рецептори (β_2 -рецептори).

На антигіпертензивний ефект АПФ інгібіторів впливає поглинання Na^+ з їжею. Комбінація дигідропіридина (кальцієвого антагоніста) з інгібіторами АПФ може бути більш ефективною як комбінація інгібіторів АПФ з діуретиками (6,25). Комбінація еналаприла і атенолола була малоефективною і більш суттєвою з пропранололом і тіазидовими діуретиками. У той же час цілазаприл і пропранолол окремо зменшували діастолічний тиск на 10 мм Hg, разом на 20 мм Hg.

При резистентній гіпертензії тиск не може зменшуватись більш як до 150/100 мм Hg. Самі діуретики в цих випадках не зменшують тиск до 180/115 мм Hg.

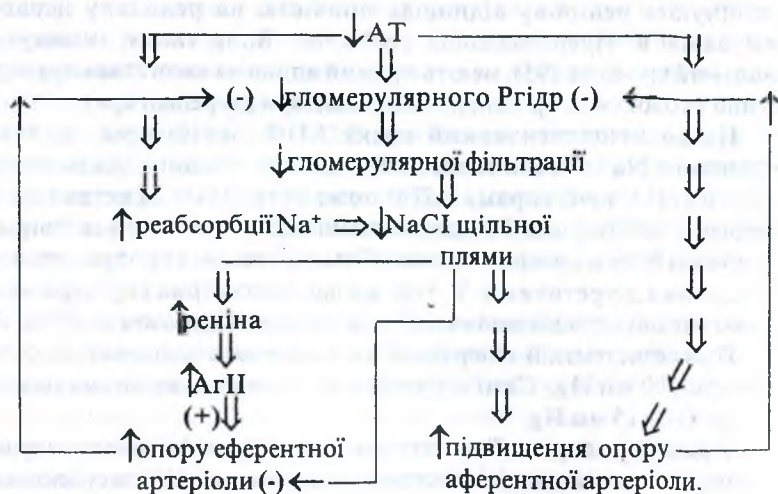
У випадку гіпертензії спостерігається гіпертрофія лівого шлуночка, збільшується кінцеводіастолічний тиск, зростає АНФ та субендокардіальна ішемія, з'являються ектопічні вогнища в лівому шлуночку (25). Блокатори АПФ зменшують ці явища.

Тривале лікування каптоприлом спонтанно гіпертензивних щурів попереджує розвиток гіпертрофії лівого шлуночку. У людей блокатори АПФ викликали більший регрес гіпертрофії як інші класи антигіпертензивних препаратів (37).

Інгібітори АПФ високо ефективні при реноваскулярній гіпертензії (10). Але у випадку 2-х стороннього звуження ниркових артерій може розвинути ниркова недостатність, яка зникає з відміною препаратів (93). Так у окремих випадках при лікуванні реноваскулярної гіпертензії каптоприлом з падінням АТ розвивається олігоурія і уремія. Відміна препарату покращує стан і нормалізує функцію нирок (17). Це підкреслює роль РАС в підтриманні клубочкової фільтрації при серцевій недостатності і стенозі ниркової артерії (36,50). Особливо небезпечне різке падіння АТ при введенні блокаторів РАС з двохстороннім стенозом ниркових артерій. Механізми розвитку подібних станів наведені на схемі 8.

Лікування блокаторами АПФ веде до зменшення ваги нирки з стенозом і підвищення розмірів контрлатеральної нирки. У той же час у подібних випадках клонідін, дигідролазин і фуросемід мало впливають і на АТ і на масу нирок (68).

Схема 8



Як гостре введення так і тривале лікування інгібіторами АПФ супроводжується зниженням АТ незалежно від рівня АПФ у плазмі (80). При цьому не виявлено кореляції зміни показників гемодинаміки з рівнем АПФ у плазмі (1).

Інгібітори АПФ ефективні також у пацієнтів з низьким рівнем реніна в плазмі, що дозволяє їх ефективно використовувати при різних формах гіпертензії, в тому числі і есенціальній. Гемодинамічні ефекти краще корелюють з тканинним АПФ як плазменним (8,20).

На міокард інгібітори викликають такі ефекти: негативний іотропний, негативний хроноіотропний, викликають регрес маси серця (кардіопротекторний), зменшення кількості аритмій (у тому числі під час реперфузії), попереджують і зменшують наявну шлуночкову дилатацію (кардіопротекторний) (5,7,46).

Наряду з цим інгібітори АПФ можуть сприяти розвитку протеїнурії і розвитку гломерулярного склероза при клубочковій гіперфільтрації і збільшення гломерулярного гідростатичного тиску. Так зменшується маса нирок, зростає гідростатичний тиск, прогресує протеїнурія і клітинне ураження. Хронічне лікування однак зменшує гідростатичний тиск, усуває вазоконстрикцію АгII на еферентні артеріоли і покращує ці стани (26).

Судинні ефекти включають коронарну вазодилатацію, вазодилатацію артеріальних судин (зменшення постнавантаження), вазодилатацію венозних судин (зменшення переднавантаження), попереджують розвиток толерантності до нітратів та потенціюють ефекти останніх (40,47).

У той же час більшість клініцистів рідко назначають інгібітори АПФ на початкових стадіях гіпертензії. Ефективність їх при монотерапії коливається в межах 45-70%, комбінації з діуретиками чи β -адреноблокаторами - досягає 90% (1).

Хоча ефективність каптоприла і еналаприла приблизно однакова, але другий рідше викликає ускладнення та має більший період дії (41,69).

Гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ здійснюється і через простагландини. Тому індометацин (інгібітор простагландинсинтетази) послаблює гіпотензивний ефект каптоприла (97).

Більш тривала дія інгібіторів АПФ, як інших антигіпертензивних препаратів і відсутність ефекту їх різкої відміни, обумовлена їх гальмуванням РАС в судинній стінці (53).

Як відомо у випадку реноваскулярної гіпертензії застосовують ангіопластику або видалення ураженої нирки. Однак при видаленні

нирок лише в половини пацієнтів наступає покращення (85), що свідчить про активацію локальних РАС. Це підтверджують і експериментальні дослідження. Так через 2 години після дачі реміприла (блокатора АПФ) кроликам з видаленими обома нирками 24 годинами раніше, було встановлено зменшення в серці АгII, але не змінювалось у циркулюючому руслі. Це вказує на те, що і інші тканини - наприклад, серця є джерелом пептида.

Антагоністи АгII викликають гіпотензивний ефект від 5 до 55 мм Нг. Кореляція між зниженням кров'яного тиску, тривалістю перетискання, сечовиною крові, початковим тиском були несуттєві. Однак пропорційно зменшенню АТ падав і рівень реніна та АгII плазми. Хоча інші і не знайшли цієї кореляції. Крім того при тривалому перетисканні артерій у щурів (42 дні) інгібітори знижують АТ мало і він поступово повертається до норми при їх тривалому введенні. Інші знайшли, що при введенні саралазина більше як через 4 місяці перетискання, він може бути неефективним (7). Відмінності пов'язані з тривалістю введення блокаторів та часом доби, що також впливає на рівень АТ.

Інгібітори АПФ мають чіткий антигіпертензивний ефект в експерименті з звуженням однієї ниркової артерії від 1-2 днів до 4 тижнів після звуження. З подовженням гіпертензії до 151 дня вони менш ефективні (77). Спостерігається кореляція зниження кров'яного тиску і концентрації АгII. Правда не всі це підтверджують (21).

Дані на пацієнтах в цілому узгоджуються з експериментальними. Так перше введення інгібіторів АПФ викликає зменшення кров'яного тиску і це корелює з зменшенням реніна і АгII плазми (70).

У випадку звуження однієї артерії з реноваскулярною гіпертензією пацієнтам необхідна ангіопластика стенозу (79). При погіршенні усіх ниркових функцій - нефректомія. У випадку тривалого передопераційного лікування з інгібіторами АПФ ефект корелює з наступним хірургічним втручанням або ангіопластикою.

Необхідно відмітити, що у випадку лікування інгібіторами АПФ зниження АТ не супроводжується рефлекторною тахікардією. Це обумовлено посиленням тону ПНС (центральної і периферичної) без змін барорецепторного рефлекса або симпатичної функції (63) та зниженням викиду норадреналіна симпатичними терміналами. При цьому мозковий кровотік залишається постійним (16). Цьому протирічать дані, які свідчать, що блокуючи утворення АгII інгібітори АПФ гальмують виділення На з симпатичних терміналей і, таким чином, пригнічують активність СНС (7).

АПФ грає роль в інактивації брадикініна, можливо інактивації енкефалінів. Тому блокування АПФ припиняє деградацію брадикініна в плазмі, може підвищувати його в тканинах з прямою дією - вазодилатацією і стимуляцією продукції ейкозаноїдів. Недоліки - розвиток почервонін, сині. Крім того вони викликають дилатацію ренальних артерій з суттєвими ефектами на ниркову функцію з наступним зменшенням інтратренального АгII або продукції брадикінінів, простагландинів у нирках? Однак застосування блокаторів АПФ при білатеральному стенозі веде до ниркової недостатності.

У деяких підручниках та оглядах з лікування синдрому АГ або серцевої недостатності містяться рекомендації щодо наявності протипоказань для призначення інгібіторів АПФ у хворих з порушеною функцією нирок (1,2,92). Автори пояснюють такі рекомендації можливим погіршенням функції нирок при застосуванні цього класу ліків. Слід підкреслити, що жодна з фармацевтичних компаній, які розробили та виробляють інгібітори АПФ на світовому ринку не включають такі протипоказання до інструкцій для лікарів по використанню цих препаратів. Дослідження останніх років повністю підтвердили таку точку зору і навіть довели доцільність призначення інгібіторів АПФ при захворюваннях нирок.

До побічних ефектів застосування інгібіторів АПФ відносять протеїнурію, яка частіше розвивається у пацієнтів з патологією нирок та лікуванні препаратами вміщуючими сульфгідрильну групу (108). Інколи у пацієнтів з колагенозами або у випадку комбінації інгібіторів АПФ з імунодепресантами спостерігається нейтропенія (1). Зрідка виникають гіпотензивні (колаптоїдні) стани. Частіше вони зустрічаються у пацієнтів з серцевою недостатністю, втратами рідини (рвота, діарея), у випадку комбінації інгібіторів АПФ з діуретиками (2). Призначення великих доз препаратів у поодиноких випадках супроводжується шкірними висипаннями, набряками лица, нудотою, блювотою, сухістю у ротовій порожнині. Однак усі дослідники відмічають невелику кількість побічних ускладнень.

Необхідно відмітити впливи препаратів та деяких факторів на активацію або гальмування синтезу та звільнення реніна. Так неселективні α -антагоністи (фентоламін), наряду з зниженням АТ і підвищенням ЧСС, викликають рефлекторну симпатичну активацію пресинаптичного підвищеного норепінефринового звільнення (35) та стимулюють РАС (71).

Серотонін S_2 -антагоністи, які мають також деякі α -блокуючі ефекти лише транзиторно підвищують активність реніна плазми (94).

Антагоністи АгII (саралазин) ведуть до підвищення активності і концентрації реніна і АгII (72). Інгібітори АгII ведуть до зменшення АгII з зростанням циркулюючого реніна і АгI (56). При цьому при тривалій терапії підвищення АгI є меншим як реніна, що можливо обумовлено рефлекторним падінням в плазмі ангіотензиногена (76). Антагоністи реніна викликають зменшення АгI і АгII з супутнім збільшенням в циркуляції активного і неактивного реніна (49).

Одні знайшли, що при зменшенні АТ кальцієвими антагоністами при есенціальній гіпертензії, незмінності натрію і води активність реніна несуттєво підвищується (49). Інші, що ніфедіпін суттєво зменшує активність реніна (62). Ще інші при тривалому лікуванні відмітили затримку натрію і зменшення активності реніна (73). У той же час деякі дослідники не знайшли ніяких впливів (14). Вважають, що вони на короткий термін пригнічують плазменний ренін в пацієнтів з серцевою недостатністю, але при тривалому лікуванні мало або і зовсім неефективні.

Оубаїн гальмує секрецію реніна з нирок у щурів (31). Подібно дігосин веде до зменшення активності реніна при гострому введенні. Вважають, що вони на короткий термін пригнічують плазменний ренін в пацієнтів з серцевою недостатністю, але при тривалому лікуванні мало або і зовсім неефективні.

Впливи простагландинів (схема 9) залишаються взаємопротилежні (55).

Схема 9.



Селективні β_1 -агоністи (преналтерол як і добутамід) та β_2 -агоністи високо чутливі і до α -адренорецепторів і втягуються в механізми стимуляції звільнення реніна, хоча як - неясно (Vanhees 1985, Meurer 1980). Селективні β_2 -агоністи (салбутамол) стимулюють звільнення реніна (Davies 1977). Неселективні β -агоністи (ізопротеренол) передбачають стимуляцію звільнення реніна (Davies R... 1977)(3,52).

Селективний антагоніст α_1 -АР - празозин (α -адреноблокатор), має нейтральну дію на звільнення та секрецію реніна. Інші знайшли його стимулюючий ефект, хоча він втрачається при тривалій терапії (93). У той же час празозин веде до зменшення АТ без підвищення реніна плазми. Але окремі дослідження показали підвищення концентрації реніна і АгII, що пов'язано з зниженням АТ і підвищенням в плазмі норепінефрина (22). Він же може рефлекторно активувати СНС та виявляти прямий антагонізм α -адренергічного гальмування рецепторів (81). Празозин активує РАС у добровольців і пацієнтів з есенціальною гіпертензією, або серцевою недостатністю (22). α_2 -антагоніст іохімбін веде до стимуляції звільнення продуктів РАС при внутрішньоартеріальному введенні. Це пов'язано з підвищенням в плазмі норепінефрина. Він також підвищує пресинаптичне звільнення норепінефрина (35). α_2 -агоніст клонідин гальмує активність реніна плазми та знижує АТ, що пов'язано з гальмуванням симпатичного тону (57). Експериментально клонідин прямо гальмує ефекти на звільнення реніна. З есенціальною гіпертензією клонідин веде до суттєвого зменшення рівня реніна і пов'язаного з цим кров'яного тиску та зниження в плазмі норепінефрина при гострих і хронічних введеннях (57).

α -агоністи і антагоністи при інтратенальній артеріальній інфузії мають певні впливи. Агоністи не підвищують секрецію. Однак інфузія неселективного α -агоніста фентоламіна і селективних α_2 -антагоністів іохімбіна суттєво підвищує і базальну секрецію, і навантажувальну секрецію реніна. Це зв'язано з підвищенням ренальної перфузії і норепінефрин секреції (34). Прелікування з атенололом блокує ренінову відповідь до іохімбіна, але не підвищує при норепінефриновому звільненні.

Напряму стимулюють виділення реніна: вазодилататори, α_1 -антагоністи, діуретики (хронічно), кальцієві антагоністи, допамін-1-антагоністи. Гальмують - центральна дія α_2 -антагоністів, симпатична нейрональна блокада, допамін препарати, мінералокортикоїди (84,89).

Звільнення реніна активують α_2 -антагоністи, β_2 -антагоністи; гальмують - α_2 -агоністи, неселективні β -блокатори.

У дистальних звивистих каналцях ренінове звільнення стимулюють Ас антагоністи, літій; гальмують - мінералокортикоїди.

У щільній плямі ренальне звільнення активують петлеві діуретики (гостро), діуретики (хронічне спустошення), вазодилататори. Гальмування викликають нестероїдні протизапальні препарати.

Простагландини медіують звільнення реніна в чоловіків і тварин з щільної плями. PGI₂ прямо (55). Інгібітори простагландинсинтетази тому можуть гальмувати пряме звільнення реніна (24).

Індометацин зменшує концентрацію реніна в плазмі (42). У пацієнтів з есенціальною гіпертензією він зменшує його на 70-90%, причому як в гострих так і в хронічних дослідженнях (24).

Активація β -АР юктагломерулярних клітин - один з головних шляхів звільнення реніна. Неселективні β -агоністи (ізопротеренол) за різними механізмами підвищують активність реніна в чоловіків при внутрішньовенному введенні. У добровольців вони підвищували його активність на 500% (33).

Кардіоселективні β -блокатори гальмують звільнення реніна у спокою і при навантаженні (8).

Агоністи β_1 - і β_2 -АР стимулюють звільнення реніна. При цьому, другі також індукують суттєве зменшення калію у сироватці, підвищення норепінефрина. Це прямий вплив на юктагломерулярні β_2 -АР. Суперечливі результати на звільнення реніна були отримані з β_1 -агоністом преналтеролом і добутамідом іншими дослідниками (67).

Резерпін, метилдофа, клонідін гальмують звільнення реніна і збільшують при геморагіях або введенні фуросеміда (48).

За іншими даними симпатичні блокатори як і гангліоблокатори, резерпін, метилдофа зменшують АТ без змін концентрації реніна у пацієнтів з гіпертензією. Хоча в окремих випадках концентрація реніна в плазмі може і зменшитись (51).

Інтрацелюлярний кальцій гальмує звільнення реніна і збільшує Аг-індуковане Ас-продукцію та вазоконстрикцію (59).

Тому кальцієві антагоністи - вазодилататори, зменшують периферичний опір судин опору, зменшують системний кров'яний тиск з рефлекторною активацією СНС. Мають діуретичний і натрійуретичний ефекти та непрямо активують РАС.

Пряму стимуляцію ЮГА здійснюють неселективні β -антагоністи, селективні β -антагоністи, інгібітори фосфодіестерази, прямі антагоністи РАС, допамін-1-антагоністи, літій. Пряме гальмування - неселективні β -блокатори, β_1 -блокатори, допамін препарати, кальцієві антагоністи, α_1 -антагоністи (?).

Симпатичні нервові терміналі активують норепінефринове звільнення.

Як регулювати АТ у денній практиці?

Сучасною стратегією є досягнення зменшення смертності та захворюваності. Так, дослідження Glasgow Blood Pressure Clinic Study показало, що прогноз значно гірший серед пацієнтів, лікованих з приводу АГ, ніж серед нормотензивної популяції. Це дослідження продемонструвало, що:

- більш висока смертність зустрічається серед пацієнтів з погано контрольованим тиском;
- ризик смертності менший при досягнутому цільовому тиску, ніж при тиску, що був до включення у дослідження;
- найменший АТ, що був досягнутий під час лікування, пов'язаний з найбільш сприятливим прогнозом.

Останні дослідження оцінювали контроль АТ у денній практиці. Вони показали, що, хоча контроль гіпертензії покращився, проте більшість пацієнтів не досягають цільового АТ, що рекомендується посібниками з лікування АГ.

У 1960-1962 роках NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey) встановило адекватно контрольований тиск тільки у 4% пацієнтів. Ці результати значно покращилися, так як NHANES II у 1976-1980 роках показало, що вже 11% пацієнтів з гіпертензією мають контрольований тиск. А в США, за даними третього дослідження 1988-1991 (NHANES III), приблизно 24% дорослого населення мало підвищений тиск. Однак, тільки 24% гіпертензивної популяції мали добре контрольований АТ (нижче 140/90 мм Hg).

Нові дані з Європи показують, що контроль АТ може бути покращеним. Три виконавчі дослідження за допомогою CardioMonitor показали, що відсоток лікованих пацієнтів, що досягли діастолічного тиску < 90 мм Hg збільшився з 36% у 1992 році до 46% у 1995 році. Хоча відсоток пацієнтів, що досягли цільового АТ завдяки рекомендованому прийоми ліків залишається низьким.

Як лікування гіпертензії може бути покращено у денній практиці? Результати HOT дослідження.

Це дослідження є найбільшим дослідженням у гіпертензивних пацієнтів, що включало виявлення побічної дії препаратів та їх вплив на якість життя.

Основною ціллю цього дослідження була оцінка відносин між захворюваністю і смертністю та трьома величинами цільового діастолічного тиску (< 90, < 85, < 80 мм Hg).

НОТ дослідження продовжується, проте початкові дані вже отримані з 19193 пацієнтів, що були включені у антигіпертензивне лікування високо селективним антагоністом кальцію - фелодіпіном, у добовій дозі 5 мг. Якщо цільовий тиск не був досягнутий, β -блокатори або інгібітори АПФ були добавлені й доза коригувалась при необхідності.

НОТ дослідження продемонструвало, що АТ може бути ефективно знижений завдяки простому лікувальному режиму у денній практиці. Після 24 місяців більшість пацієнтів у цільових групах досягли свого цільового тиску. Більше того, більше як 85% пацієнтів досягли діастолічного тиску < 90 мм Hg.

Що рекомендують установи?

З того часу, як Об'єднаний Національний комітет США запропонував у 60-х роках застосовувати антигіпертензивні ліки згідно «stepped care» схеми, значно збільшилась кількість та різновид ліків. Нефармакологічна терапія влючала зменшення ваги тіла, потреби у солі та алкоголі. «Stepped care» зараз менше застосовується як рекомендована схема лікування АТ. Сьогодні існує п'ять основних установ щодо лікування АТ (США, Канада, Нова Зеландія, Об'єднане Королівство та ВООЗ). Усі установи рекомендують діастолічний та систолічний пороговий тиск. Проте, пороговий тиск повинен бути нижчим при наявності інших ризик факторів, тому, що навіть невелике зниження АТ може грати позитивну роль у індивідумів з високим ризиком. Їх рекомендації - це зменшення порогових діастолічного (менше 90 мм Hg) та систолічного (менше 140 мм Hg) тисків. При цьому усі згодні з тим, що ми повинні досягнути цільового діастолічного тиску менше 90 мм Hg.

Чи робимо ми достатньо?

У 1986 році дослідження Глазго продемонструвало, що ліковані гіпертензивні пацієнти мають гірший прогноз, ніж нормотензивна популяція. Воно показало:

- ризик смерті не пов'язаний з діастолічним тиском, що був до лікування, а з досягнутим в результаті лікування діастолічним тиском;
- найбільш низький діастолічний тиск < 90 мм Hg зв'язаний з найкращим прогнозом;
- більш велика смертність пов'язана з поганим контролем артеріального тиску.

Чисельні дані останніх досліджень показують, що тільки невелика кількість лікованих гіпертензивних пацієнтів має артеріальний тиск < 90 мм Hg. За даними Американського інституту здоров'я та харчування

тільки 21% лікованих гіпертензивних пацієнтів мають АТ < 140/90 мм Нг. Дані з Європейських країн показують такі ж результати.

Результати дослідження показали, що:

- взаємовідносини між АТ та кардіоваскулярними захворюваннями носять j-подібний характер;
- ідеальним АТ є 120-130/75-80 мм Нг;
- середнє зниження АТ завдяки антигіпертензивній терапії було для систоличного тиску 10-12 мм Нг, а для діастолічного 5-6 мм Нг;
- якщо середнє зниження становило 20 мм Нг для систоличного та 10 мм Нг для діастолічного артеріального тиску, ризик кардіоваскулярної захворюваності знижувався на 75% у строки спостереження.

Зараз не існує повних рандомізованих досліджень впливу різного ступеня зниження АТ. Таким чином поточні рекомендації повинні базуватись на нерандомізованій інформації. Це дослідження вивчало позитивний вплив різного ступеня зниження артеріального тиску, базуючись на оцінці епідеміологічних даних.

Дослідження останніх років додали нових знань щодо патогенезу артеріальних гіпертензій та їх ускладнень, що привело до появи нових класів антигіпертензивних препаратів, і врешті рещт значним чином збільшило можливості терапії цієї групи захворювань. Найпомітніший вклад, при цьому, було внесено вивченням РАС та створенням специфічних препаратів - інгібіторів АПФ. За останні десятиріччя було отримано важливі результати при застосуванні інгібіторів АПФ у хворих на серцеву недостатність (покращення кількості та якості життя), після інфаркту міокарда та ішемічну хворобу серця (зменшення кількості небезпечних ускладнень). Завдяки цим дослідженням було радикально змінено стандарти лікування хворих на ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність (90). За даними літератури найбільш вивченим та найбільш ефективним у таких випадках виявився інгібітор АПФ - еналаприл. Такий значний успіх еналаприлу деякою мірою зменшив інтерес до нього, як до антигіпертензивного препарату. Метою цієї роботи став огляд нових можливостей в лікуванні АГ різного походження при застосуванні еналаприлу.

ЕНАЛАПРИЛ

Хімічні властивості

Хіміками американської фармацевтичної компанії «Merck, Sharp & Dohme» в 70-ті роки було синтезовано близько 200 сполук з гальмуючою АПФ активністю. Однією з таких сполук був еналаприлат,

який при парентеральному призначенні успішно блокував пресорну дію на інфузію ангіотензину-I (52). Але при ентеральному введенні ефект еналаприлату був значно меншим, що пов'язано з його поганим всмоктуванням в шлунково-кишковому тракті. Ці труднощі було подолано призначенням еналаприлату у вигляді його етилового ефіру - еналаприлу, який добре абсорбувався з шлунково-кишкового тракту та швидко гідролізувався до еналаприлату (52). При ентеральному прийомі малеат (сіль) цього ефіру мав ефект, подібний до внутрішньовенного введення еналаприлату (52).

Еналаприла малеат представляє з себе (S)-1-(N-(1-етоксикарбоніл)-3-фенилпропіл-L-аланін-L-пролін, (Z)-2-бутенедіоат. Емпірична формула його - $C_{20}H_{28}N_2O_5C_4H_4O_4$. Молекулярна маса еналаприлу становить 492,53 і він є білим кристалічним порошком, помірно розчинним у воді, та добре у етанолі і метанолі (52).

Фармакокінетика

Еналаприл після орального прийому дуже швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті з піком концентрації його у плазмі приблизно через годину (58). Усмоктується приблизно 60% з прийнятої дози. Пік концентрації еналаприлату у плазмі спостерігається приблизно через чотири години. Ця затримка обумовлена гідролізом еналаприлу до його біоактивного метаболіту. Еналаприлат визначається у плазмі на протязі 96 годин після прийому однієї дози 10 мг (52). Період половинного розпаду еналаприлату складає приблизно 35 годин.

Рівень плазменної концентрації еналаприлату відповідає ступеню гальмування АПФ. Тобто пікова концентрація еналаприлату через 4 години після прийому препарату відповідає піку гальмування АПФ (19). Ефективна половинна концентрація еналаприлату у сироватці спостерігається приблизно через 11 годин після прийому ліків (58). Екскреція еналаприлу відбувається переважно нирками. Після прийому приблизно 40% в незміненому вигляді екскретується з сечею (58). Дещо менша частка (приблизно 30%) виділяється через кишковий тракт. На всмоктування еналаприлу не впливає прийом їжі. Так максимальна концентрація в плазмі та час до її настання не змінювалися до та після прийому стандартного сніданку (52,58).

Механізми дії

Антигіпертензивний ефект еналаприлу було продемонстровано в багатьох дослідженнях, які включали більш, як 6,2 мільйони пацієнтів в усьому світі (19). Гальмування АПФ приводить до зменшення продукції

ангіотензину II, що в свою чергу зменшує стимуляцію рецепторів в усьому організмі. При цьому знижується тонуc резистивних судин, що спричиняє певні зміни центральної гемодинаміки, зменшується секреція альдостерону, знижується катехоламінова стимуляція. Усі ці зміни в результаті також призводять до вазодилатації (52). Другим наслідком гальмування АПФ є зменшення розпаду брадикініна, що призводить до змін метаболізму простагландинів, а також стимуляції секреції ендогенного ендотелій-релаксуючого фактора (32,91). Ці реакції, як і вищезгадані, призводять до значної вазодилатації, зменшення периферичного судинного опору та зменшення АТ. При цьому спостерігаються сприятливі зміни як центральної (зменшення післянавантаження, об'ємів камер серця, збільшення серцевого викиду, зниження внутрішньоміокардіального стресу) так і периферичної гемодинаміки (збільшення перфузії в більшості життєво важливих органів) (62). Крім швидко наступаючих ефектів еналаприл викликає перебудову гормональної регуляції кровообігу, а також блокує активність тканиної РАС. З першими ефектами пов'язано зменшення катехоламінової стимуляції (зменшення АТ, токсичної дії катехоламінів, ризику аритмогенезу), зменшення екскреції Ас (зменшення затримки натрію та води - зменшення об'єму рідини в організмі) (58); з другими - зменшення та зворотній розвиток гіпертрофії міокарда та гладеньком'язових елементів судинної стінки, мезангіальних клітин, попередження або сповільнення розростання сполучної тканини (кардіосклерозу, склерозу резистивних судин, нефросклерозу) (52,86). Оптимальне поєднання сприятливих змін гемодинаміки, регіональної органної перфузії та блокада тканинних ефектів РАС в результаті дає значний протекторний ефект на органи-мішені (52). Таким чином, ефективність еналаприлу при АГ пов'язана не тільки, а, можливо, і не стільки з зменшенням рівня системного АТ, а з протекторною дією на органи-мішені.

Клінічний досвід при артеріальній гіпертензії

Було проведено значну кількість досліджень, в яких доведено ефективність еналаприлу, як антигіпертензивного агенту в вигляді монотерапії при призначенні один раз на день (52). Застосовувалися дози 10, 20 та 40 мг. При порівнянні застосування указаних доз препарату між собою в режимі один раз на день, а також з плацебо у тих самих хворих на есенціальну АГ показано, що доза еналаприлу 10 мг і більше призводила до вірогідного зниження АТ, причому дія препарату мала дозозалежний характер (58). У іншому дослідженні було доведено, що на протязі 12-ти тижневого курсу лікування спостерігалось однакове

вірогідне зменшення АТ при прийомі 10 мг один раз на день і 5 мг двічі на день. У цьому ж дослідженні сумарна добова доза препарату в обох групах, що порівнювалися, була збільшена до 40 мг, але при цьому антигіпертензивний ефект був еквівалентним як при одноразовому, так і поділеному способі прийому (19). Слід підкреслити, що не спостерігалось різниці в ступеню зниження АТ в вертикальному та горизонтальному положеннях. Н. Gavras з співавторами порівнювали вплив одноразового та дворазового прийому еналаприлу на АТ та активність АПФ (45). При обох режимах прийому препарату спостерігалось вірогідне еквівалентне зниження активності АПФ. Додатковими доказами антигіпертензивної ефективності прийому еналаприлу стало дослідження з застосуванням добового амбулаторного інтраартеріального моніторування АТ (45). Препарат застосовувався в дозі 20-40 мг на протязі 9 тижнів. Хоча еналаприл не змінював загальної картини циркадних варіацій АТ на протязі доби, погодинні величини як систоличного, так і діастолічного АТ були вірогідно нижчі на протязі усієї доби. Величина зменшення АТ вночі дещо була меншою, ніж вдень відповідно до циркадного ритму. При впровадженні в клінічну практику було проведено дуже ретельні клінічні дослідження ефективності еналаприлу в порівнянні з іншими уже відомими на той час антигіпертензивними препаратами. У подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні було порівняно антигіпертензивний ефект еналаприлу в порівнянні з препаратом аналогічного механізму дії - каптоприлом на протязі 9 тижнів (19). Доза еналаприлу складала 20-40 мг одноразово, а каптоприлу - 50 мг двічі на добу. У середньому діастолічний тиск знизився в групі еналаприлу на 20,9%, а в групі каптоприлу - на 16,9% (32). Автори показали, що ефект еналаприлу при одноразовому прийомі починається дещо пізніше, більш виражений і триває значно довше, ніж каптоприлу. У контрольованих подвійних сліпих клінічних дослідженнях порівнювали ефективність та переносимість еналаприлу з β -адреноблокаторами: пропранололом, метопрололом та атенололом. Цими дослідженнями було показано, що еналаприл має або таку ж саму, або дещо більшу активність в зниженні АТ як β -адреноблокатори.

ПРОПРАНОЛОЛ

У мультицентровому дослідженні порівнювали ефекти ренітеку та пропранололу у 485 пацієнтів з діастолічним АТ від 95 до 115 мм Hg. Ці пацієнти лікувалися на протязі 12 тижнів добовими дозами ренітеку від 10 до 40 мг або пропранололу - від 80 до 320 мг.

Гідрохлортіазид додавали до лікування, якщо пацієти неповністю відповідали на монотерапію.

Більше пацієнтів відповідало на монотерапію ренітеком, ніж пропранололом. Ті пацієнти, що лікувались ренітеком та діуретиком, досягли контрольованого АТ при застосуванні більш низьких доз гідрохлортіазиду, ніж хворі, що лікувались пропранололом та діуретиком.

Задовільною відповіддю вважали зниження діастолічного тиску у вертикальному положенні до 90 мм Hg або зниження не менше як на 10 мм Hg від вихідного. Відсоток пацієнтів, хто мав задовільну відповідь після 12 тижнів монотерапії був схожим між групами ренітеку та пропранололу. Після 14 тижнів додаткової монотерапії або комбінованого лікування з гідрохлортіазидом, краща відповідь спостерігалась у пацієнтів, що лікувались ренітеком або ренітеком та гідрохлортіазидом.

Подвійне сліпе дослідження, проведене у Об'єднаному Королівстві (Enalapril in Hypertension Study Group), показало схожі результати. Це дослідження включало 54 пацієнти з м'якою та помірною гіпертензією, що лікувались у 5 відділеннях АГ. Вони були рандомізовані отримувати 10-40 мг ренітеку або 80-240 мг пропранололу на протязі 12 тижнів.

Систоличний та діастолічний АТ тиск значно знижувався в обох групах, проте зниження було більшим при лікуванні ренітеком ($p < 0.001$). Діастолічний тиск у горизонтальному положенні знижувався до 90 мм Hg, або нижче у 50 відсотків пацієнтів, що лікувались пропранололом та у 61 відсотка, що лікувались ренітеком.

МЕТОПРОЛОЛ

Ефекти ренітеку та метопрололу порівнювали у подвійному сліпому мультицентровому дослідженні, що включало 138 пацієнтів з діастолічним артеріальним тиском від 95 до 115 мм Hg. Пацієнти отримували 10-40 мг/добу ренітеку або 100-400 мг/добу метопрололу на протязі перших 6 тижнів. Після цього часу, гідрохлортіазид додавали до терапії тим хворим, у кого діастолічний тиск залишався 90 мм Hg і вище.

Зниження діастолічного тиску у перші 6 тижнів було схожим в обох групах. Проте, зниження систолічного тиску було більшим у групі ренітеку. При додаванні діуретика у групі ренітеку спостерігалось більш виражене зниження діастолічного тиску.

АТЕНОЛОЛ

Для оцінки ефективності при АГ ренітеку та атенололу проведено мультицентрове дослідження, що включало 176 пацієнтів (111 чоловіків та 65 жінок). Пацієнти мали есенціальну гіпертензію та діастолічний артеріальний тиск 105 мм Hg і вище. Їм призначали ренітек у дозі 20 мг/добу (n=92) або атенолол 50 мг/добу (n=84) на протязі 16 тижнів.

На протязі перших 8 тижнів монотерапії, відмічалось значне зниження діастолічного та систолічного АТ в обох групах ($p < 0.01$). Подальше зниження спостерігалось після додаткового призначення гідрохлортіазиду. Проте систолічний АТ знижувався більше у групі ренітеку.

Невелике зменшення маси спостерігалось у групі атенололу. У групі ренітеку маса значно зменшувалась. Побічні ефекти були схожими в обох групах й відмічались частіше після додавання діуретика.

РЕНІТЕК ПРОТИ ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ

Еквівалентні антигіпертензивні ефекти ренітеку та гідрохлортіазиду були продемонстровані у великому подвійному сліпому мультицентровому дослідженні, що включало 546 пацієнтів з 54 клінік. Усі хворі мали м'яку або помірну есенціальну гіпертензію та діастолічний АТ 100-120 мм Hg після 4-х тижневого плацебо вихідного періоду.

Пацієнти отримували 10 мг ренітеку або 25 мг гідрохлортіазиду 2 рази на добу. Після 8 тижнів, зниження систолічного та діастолічного АТ було значним в обох групах ($p < 0.01$). Не відмічалось статистично вірогідних відмінностей між групами у ступені зниження АТ.

Вивчали також антигіпертензивну дію ренітеку та гідрохлортіазиду в залежності від віку пацієнтів. При лікуванні хворих віком до 55 років, зниження діастолічного АТ було більшим у групі ренітеку. У пацієнтів віком 55 років і більше зниження АТ було схожим в обох групах.

Деякі побічні метаболічні ефекти відмічались у пацієнтів, що лікувались гідрохлортіазидом у той час, як у групі ренітеку, при такому ж зниженні АТ, цього не спостерігалось. Таким чином, ренітек має перевагу над діуретиками як перший крок для лікування м'якої та помірної есенціальної гіпертензії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г., Новикова Л.С. Клиническая фармакология антагонистов ангиотензина II//Фармакол. и токсикол.-1990.-N 2.-С.80-86.
2. Глезер Г.А., Шварц Г.Я. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и недостаточности кровообращения//Кардиолог.-1991.-N 3.-С.105-110.
3. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения//Киев, Здоров'я, 1994.-623 с.
4. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической кардиологии//Москва, Медицина, 1987.-368 с.
5. Плиска О.І. Медикаментозна корекція порушень функціонального стану міокарда людини при розвитку його недостатності// Укр. кардіол. журн.1995.-N 3.-С.66-71.
6. Сіренко Ю.М. Ангіотензинова система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії//Укр. кард. ж.-1996.-N 3.-С.66-71.
7. Скупой С.М., Малышко Л.Н. Современные представления о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии//Укр. кард.ж.- 1994.-N 5-6.-С.105-110.
8. Ambrosioni E., Borghy C., Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition//Amer. J. Cardiol.- 1991.-68.-N 14.-P.101-110.
9. Anderson P., Do Yu.S., Hsueh W.A. Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy//Hypertension.-1984.-21.-N 1.-P.29-35.
10. Anderson S. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rat with reduced renal mass//J. Clin. Invest.-1985.-76.-P.612-619.
11. Anderson S., Renneke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantages of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat//J. Clin. Invest.1986.-77.-P.1993-2000.
12. Anderson W.P., Ramsey D.E., Takata M. Development of hypertension from unilateral renal artery stenosis in conscious dogs//Hypert.-1990.-16.-P.441-451.
13. Andren L., Baker K.W., Svemsson A. et al. Long-term effects of captopril and atenolol in essential hypertension//Acta Medica Scand.1985.-217.-P.155-160.
14. Aoki K., Acute hypotensive, hemodynamic effects of long-term treatment with nifedipine, Ca²⁺-antagonist, in patients with essential hypertension//Drug. Res.- 1982.-9.-P.1141-1145.
15. Balla T., Baukal A.J., Catt K.J. Angiotensin II receptor subtypes and biological responses on the adrenal cortex and medulla//Mol. Pharm.- 1991.-40.-P.401-406.
16. Banas J.S. Effects of inhibitors of angiotensin-converting enzyme on regional hemodynamics//Amer. J. Cardiol.-1992.-69.-N 10.-P.440-445.

17. Bengis R.G., Coleman T.G. Antihypertensive effect of prolonged blockade of angiotensin formation in benign and malignant, one- and two-kidney Goldblatt hypertensive rats//*Clin.Science.*-1979.-57.-P.53-62.

18. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G., Campese V.M. Microalbuminuria in patients with essential hypertension.Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and of a calcium channel blocker//*Am.J. Hypertens.*-1991.-4.-P.291-296.

19. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G. et al. Long-term effects of a converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker on urinary albumin excretion in patients with essential hypertension//*Am.J. Hypertens.*-1993.-6.-P.108-113.

20. Bielen E.C., Fagard R.H., Lijnen P.S. et al. Comparison of the effects of isradipine and lisinopril on left ventricular structure and function in essential hypertension//*Amer.J. Cardiol.*-1992.-69.-P.1200-1206.

21. Bing R.F., Russell G.I., Swales J.D., Thurston H. Effect of 12-hour infusion of saralasin or captopril on blood pressure on blood pressure in hypertensive rat//*J. of Labor. and Clin. Med.*-1981.-98.-P.302-310.

22. Bolli P., Wood A.J., Pharm M. et al. Effects of prazosin in patients with hypertension//*Clin.Pharm. and Therap.*-1976.-20.-P.138-141.

23. Boutifio F., Jeanpierre B., Counolly S.J. et al. Amiodaron interaction with β -blocker:analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodaron Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial interaction Trial) dataleses//*Circ.Res.*-1999.-99.-N17.-P.2268-2275.

24. Brater D.C. Effect of indometacin on salt and water homeostasis in man//*Clin.Pharm. and Therap.*-1979.-25.-P.322-330.

25. Braunwald E. Heart disease:A text book cardiovascular medicine/*Philadelphia, W.B.Saunders Co.*-1980.-453 p.

26. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation//*Am.J.of Physiol.*-1985.-249.-P.324-337.

27. Brunner H.R. Nussberger J.,Waeber B.Angiotensin II Blockade compared with other pharmacological methods of inhibiting the renin-angiotensin system//*J. of Hypertens.*-1993.-11.-Suppl.2.-P.S53-S58.

28. Burnier M., Waeber B., Brunner H.R. The advantages of angiotensin II antagonism//*J. of Hypertens.*-1994.-28.-Suppl.2.-P.S7S15.

29. Carreto O.A., Scicli A.G. Zinc metallopeptidase inhibitors: a novel antihypertensive treatment//*Hypert.*-1991.-68.-P.366-371.

30. Chiu A.T., Herblin W.F., McCall D.E. et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes//*Bipchem. and biophys. Res. Communications.*-1989.-165.-P.196-203.

31. Churchill P.C. Possible mechanism of the inhibitory effect of ouabain on renin secretion from rat renal cortical slices//*J. of Physiol.*-1979.-294.-P.123-134.

32. Dash D.T. Comparative Properties of angiotensin converting enzyme inhibitors: Relations with inhibitor of tissue angiotensin-converting enzyme and potential clinic implications//*Amer. J. Cardiol.*-1992.-62.-N 10.-P.26-32.

33. Davies R., Slater J.D.H., Rudolf M., Geddes D.M. The effect of isoprenaline on plasma renin activity in man: A dose-response curve//*Clin.Endocr.*-1977.-26.-P.395-399.
34. De Leeuw P.W., Van Es P.M., Van Es P.M., De Bos R., et al. Tonic suppression of renin alpha-2-adrenoreceptors in hypertension//*J.of Hypert.*-1987.-5.-(Suppl.5).-P.S.15-S.17.
35. De Leeuw P.W., Van es P.M., De Bos R et al. Tonic suppression of renin by alpha-2-adrenoreceptors //*J. of Hypertension.*- 1987.-5.-(Suppl.5).-P. S.18-S.19.
36. Derkx R.H.M., Tan-Tjong H.L., Wenting G.J. et al. Asynchronous changes in prorenin and renin secretion after captopril in patients with renal artery stenosis//*Hypert.*-1983.-5.-P.244-256.
37. Devereux R.B., Case D.B., Cody R.Y.J. et al. Captopril treatment of hypertension increase low but not normal cardiac index//*Clin. Res.*-1981.-29.-P.356A.
38. Edwards C.R.W., Padfield P.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors:Past, present, and bright future//*Lancet.*-1985.-i.-P.30-34.
39. Erley C.M., Holzer M., Kramer V.K., Risler T. Renal hemodynamics and organ damage in young hypertensive patients with different plasma renin activities after ACE inhibition//*Neohrol.Dial.Transpl.*-1992.-7.-P.216-220.
40. Fouadtarazi F.M. Hemodynamic effects of inhibitors of the renin-angiotensin system//*J. of Hypertens.*-1994.-12.-Suppl.2.-P.S25-S29.
41. Frishman W.H. Comparative pharmacokinetic and clinical profiles of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in systemic hypertension//*Amer.J.Card.*-1992.-69.-N10.-P.17-25.
42. Fukai T., Siegfried M.R., Ushio-Fuleai M. et al. Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension//*Circ.Res.*-1999.-85.-N 1.-P.23-28.
43. Gansevoort R.T., DeZeeuw D., De Jong P.E. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renal angiotensin system?//*Kidney Int.*-1994.-45.-P.861-867.
44. Gansevoort R.T., DeZeeuw D., Shanifar S., Redfield A., de Jong P.F. Effects of the angiotensin II losartan in hypertensive patients with renal disease// *J. of Hypertens.*-1994.-12.-Suppl. 2.-P.S37-S42.
45. Gavras I., Gavras H. Angiotensin II - Possible adverse effect on arteries, heart, brain and kidney: experimental, clinical and epidemiological evidence// *The Renin-Angiotensin System* (ed.J.I.Robertson, M.G.Nocholes), Gower Medical Publishing, London,1993.-1.-P.40.1-40.11.
46. Giles T.D. Benefits of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibition on congestive heart failure//*Cardiol.*-1991.-79.-(Suppl.1).P.16-21.
47. Giudicelli J.F., Richer C., Richard C., Thuillez C. Angiotensin converting enzyme inhibition. Systemic and regional hemodynamics in rats and humans// *Am.J.Hypert.*-1991.-4.-(Suppl.).-P.258S-262S.

48. Guthrie G.P., Genest J., Kuchel O. Renin and the therapy of hypertension//Ann. Rev. of Pharm. and Toxic.-1976.-16.- P.287-308.
49. Haber C. Renin inhibitors//New Engl.J. of Med.-1984.- 311.-P. 1631-1633.
50. Hall J.F. Control of sodium excretion by angiotensin II: Intrarenal mechanisms and blood pressure regulation//Am. J. of Physiol.-1986.-250.-P. R960-R972.
51. Haluschka P.V., Keiser H.R. Effects of alpha-methyldopa on blood pressure and plasma renin activity//Circ.Res.-1974.-35.-P.458-463.
52. Hannedouche T., Landais P., Goldfarb B. et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta-blockers in non-diabetic chronic renal failure//British Med.J.-309.-N.10.-P.833-837.
53. Heagerty A.M. Functional and structural effects of ACE inhibitors on the cardiovascular system//Cardiol Internat. J. Cardivasc. Med. Surg. and Pathol.-1991.-79.- (Suppl.1).-P.3-9.
54. Heeg J.E., Jong P.E., van der Hem G.K., de Zeeuw D. Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibitors//Kidney Int.-1987.-32.-N 1.-P.78-83.
55. Henrich W.L. Role of prostaglandins in renin secretion //Kidney Intern.-1981.-19.-P.822-830.
56. Hodsman G.P., Brown J.J., Cumming A.M.M. et al. Enalapril in treatment of hypertension with renal artery stenosis: Change in blood pressure, renin, angiotensin I and II, renal function, and body composition//Am.J.of Med.-1984.-77(2A).-P.52-60.
57. Hui T.P., Krakoff L.R., Felton K., Yeager K. Diuretic treatment alters clonidine suppression of plasma norepinephrin//Hypert.1968.-8.-P.272-276. curve//Clin.Endocr.-1977.-6.-P.395-399.
58. Kamper A., Strongaard S., Leyssac P.P. Effects of enalapril on the progression of chronic renal failure//Am.J.Hypertens.-1992.-5.-P.423-430.
59. Kotchen T.A., Guthrie G.P. Effects of calcium on renin and aldosterone//Am.J. of Cardiol.-1988.-62.-P.41-46G.
60. Lague G., Robera R., Laurent J. Angioproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease//Nephron.-1987.-46.-N 1.-P.99-101.
61. Leckie B.J. Inactive renin: An attempt at a perspective//Clin.Science.-1981.-60.-P.119-130.
62. Lerballe-Pederson O., Mikkelsen E., Christensen N.J. et al. Effects of nifedipin on plasma renin, aldosterone, and catecholamines in hypertension//Eur.J. of Clin.Pharm.-1979.-15.-P.235-240.
63. Littler W. Vascular hemodynamic. Effects of perindopril in essential hypertension//Drug Suppl.-1990.-39.- (Suppl.1).-P.43-48.
64. Macdoggal I.C. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to erythropoietin//Nephrologi Dialysis Transpl.-1999.-14.-N 8.-P.1836-1840.

65. Macfadyen R.S., Lees K.R., Reid J.L. Perindopril: A review of its pharmacokinetics and clinical pharmacology//*Drug*.-1990.-1.-(suppl.1).- P.49-63.
66. Mann J.F.E., Reich C., Rithz E. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the preservation of kidney function//*Nephron* .-1990.-55.-Suppl.1.- P.38-42.
67. Meurer K.A., Lang R., Homback V., Helber A. Effects of a β_1 selective adrenergic agonist in normal human volunteers// *Klinische Wochenschrift*.-1980.-58.-P.425-427.
68. Michel J.B., Dussaule G.C., Choudat L. et al. Effects of antihypertensive treatment in one-clip, two-kidney hypertension in rats//*Kidney Intern*.-1986.-29.-P.1011-1020.
69. Modesti P.A., Said A.M., Cecioni J. et al. Twenty-four-hour antihypertensive efficacy of ramipril and enalapril//*Current Therapeutic Res*.-1993.-53.-N 2.-P.137-144.
70. Murray N.H. Duration of angiotensin-converting enzyme inhibition. Implications for tolerability. 24-hour ACE inhibition//*Cardiol*.-1991.-79.-(Suppl.1).- P.22-29.
71. Pedrinelli R., Sassano P., Arzilli F. et al. Mediation of renin release in essential hypertension by α -adrenoreceptors//*J. of Cardio. Pharm*.-1981.-3.-P.1153-1161.
72. Pettinger W.A., Mitchell H.C. Angiotensin antagonists a diagnostic and pharmacologic tools//*Progress in Biochemical Pharm*.-1976.-12.-P. 203-213.
73. Pevahouse J.B., Markandu N.D., Cappuccio F.P. et al. Long term reduction in sodium balance: Possible additional mechanism where by nifedipine lowers blood pressure//*Brit. Med. J*.-1990.-301.-P.580-584.
74. Pollock D.M. Angiotensin II receptor blockade improves renal function with reduced renal mass//*J. Pharmacol. Exp. Ther*.-1993.-267.-P.657-663.
75. Praga M. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephritic proteinuria//*Am.J. Kidney Dis*.-1992.-20.-P.240-248.
76. Ramussen S., Nielsen M.D., Giese J. Captopril combined with thiazide lowers renin substrate concentration: Implication for methodology in renin assays//*Clin. Science*.-1981.-60.-P.591-593.
77. Riegger H., Lever A.F., Millar J.A. et al. Correction of renal hypertension in the rat by prolonged administration of angiotensin inhibitors//*Lancet*.-1977.-ii.- P.1317-1319.
78. Ritz E., Flisher D. Clinical relevance of albuminuria in hypertensive patients//*Clin. Invest*.-1992.-70.-P.S114-S119.
79. Robertson J.I.S. Unilateral renal disease in hypertension//In: Robertson J.I.S., ed. *Clinical hypertension. Handbook of hypertension, Volume 15*. Amsterdam: Elsevier. 1992:chapter 10.

80. Rodicio J.L., Alcazar J.M., Ruilope L.M. Influence of converting enzyme inhibition on glomerular function and proteinuria//*Kidney Int.*-1990.-38.-P.590-594.
81. Rubin P.C., Blaschke T.F. Studies on the clinical pharmacology of prazosin I: Cardiovascular, catecholamine and endocrine changes following a single dose//*Brit. J. of Clin. Pharm.*-1980.-10.-P.23-32.
82. Ruilope L.M., Miranda B., Morales G.M. et al. Converting enzyme in chronic renal failure//*Am.J.Kidney Dis.*-1989.-13.-N 2.-P.120-126.
83. Ruilope L.M. Angiotensin II receptors and the kidney//*Receptors in cardiovascular disease.*-1994.-1.-N 3.-P.1-8.
84. Skeggs L.T., Lentz K.E., Kahn J.R. Hochstrasser. Kinetics of the action of renin with nine synthetic peptide substrates//*J. of Exper med.*-1968.-128.-P.13-34.
85. Smith H.W. Unilateral nephrectomy in hypertensive disease//*J. of Urology.*-1956.-76.-P.685-701.
86. Sposito A.C., Mansur A.P., Coelcho O.R. et al. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or isinopril)//*The Am.J. of Card.*-1999.-83.-N 10.-P.1497-1499.
87. Timmermans P., Smith R. The diversified pharmacology of angiotensin II receptor blockade//*Receptors in cardiovascular disease.*-1994.-1.-N 2.-P.2-12.
88. Vanhees L., Fagard R., Hespel P. et al. Renin release: β_1 - or β_2 -receptor mediated (Letter)//*New Engl. J. of Med.*-1985.-315.-P.123-124.
89. Velasco M., McNay J.L. Physiologic mechanisms of bupropion and hydralazine - induced increase in plasma renin activity in hypertensive patients//*Mayo Clinic Proceedings.*-1977.-52.-P.430-432.
90. Vertes C.V., Haynic R. Comparative pharmacokinetics of captopril, enalapril, and quinopril//*Amer.J.Cardiol.*-1992.-69.-N 10.-P.8-10.
91. Vidal M.J., Romero P.M., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release//*Eur.J. of Pharm.*-1988.149.-P.-401-402.
92. Warner N.J., Rush J.E. Safety profiles of angiotensin-converting enzyme inhibitors//*Drugs.*-1988.-35.-N5.-P.89-97.
93. Webb D.J., Fulton J.D., Keckie B.J et al. The effect of chronic prazosin therapy on the response of the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension//*J. of Human Hypert.*-1987.-1.-P.195-200.
94. Wenting G.J., Manin't Veld A.J., Woittiez A.J.J. et al. Treatment of hypertension with ketanserin, a new selective 5HT₂ receptor antagonist//*Brit. Med. J.*-1982.-2284.-P.537-539.
95. WHO/ISH Fifth Hypertension Conference.-1989.-guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH meeting//*J. of Hypert.*-1989.-7.-P.689-693.

96. Wilson D.M., Luetscher J.H. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes//New England J. of Medicine.-1990.-323.-P.1101-1106.
97. Wollam G.L., Hall W.D. Year book medicinal publishers// Chicago-lond.:Boca Raton,1986.-531 p.
98. Yoshida Y., Kawamura T., Ikoma M. et al. Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology//Kidney Int.-1989.-36.-P.626.-635.

ДЛЯ НОТАТОК

Имя: _____
Фамилия: _____
Дата: _____

Тема: _____
Цели: _____

1. _____
2. _____
3. _____

4. _____
5. _____
6. _____

7. _____
8. _____
9. _____

Наукове видання

Сіренко Ю.М., Плиска О.І., Лазоришинець В.В.,
Книшов Г.В.

**КРОВОНОСНІ СУДИНИ,
РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА ТА
АРТЕРІАЛЬНІ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Під редагуванням авторів.

Набір та верстка: О. Сичугов
Коректор: О. Плиска
Дизайн: А. Цибенко

Видавництво «Муар» 42014,
м. Київ-14, вул. Струтинського, 6

Підп. до друку: 29.06.2000. Формат 60x84/16.
Папір офс.№1. Гарнітура Times. Офс. друк.
Ум.друк.арк. 8,37. Обл.-вид.арк. 11,56.
Наклад 300 прим. Зам. 1532.

Надруковано у Фастівському державному
поліграфічному підприємстві «Поліфаст».
08500, м. Фастів Київської обл.,
тел./факс: (04465) 640 77, 514 49.

