

# Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии

А.В. Логаткина<sup>1</sup>, В.С. Никифоров<sup>2</sup>, С.С. Бондарь<sup>1</sup>, И.В. Терехов<sup>1</sup>, В.К. Парфенюк<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

✉ [Logatkina\\_a@mail.ru](mailto:Logatkina_a@mail.ru)

## Аннотация

В патогенезе артериальной гипертензии (АГ) ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет ключевую роль, способствуя поддержанию повышенного уровня артериального давления. При этом состояние продукции ангиотензина II (АТ II) и уровень экспрессии его рецепторов на клетках-мишенях определяют формирование большинства эффектов, лежащих в основе патогенеза ассоциированных клинических состояний у таких больных. Таким образом, изучение патогенеза АГ, а именно исследование роли оси АТ II – рецептор АТ II, является актуальной научно-практической задачей.

**Цель.** С учетом важной роли рецепторов 1-го типа к АТ II (АТ1R) в формировании патологических изменений при АГ цель исследования заключалась в оценке влияния их экспрессии на биохимические процессы у пациентов с АГ.

**Материал и методы.** Обследованы 45 пациентов обоих полов в возрасте от 45 до 55 лет, поступивших на стационарное лечение для плановой терапии АГ, а также 15 практически здоровых лиц обоих полов. В зависимости от концентрации в сыворотке растворимой формы АТ1R пациенты разделены на 2 подгруппы с условно низкой (соответствовавшей концентрации растворимой формы рецептора к АТ II 0,66 нг/мл) и условно высокой (1,57 нг/мл) экспрессией АТ1R. Установили, что высокая экспрессия АТ1R связана с повышенной на 30,8% ( $p=0,0005$ ) концентрацией в плазме ренина, на 48,1% ( $p=0,00001$ ) – АТ II, на 47,9% ( $p=0,0001$ ) – эндотелиального селектина, на 29,1% ( $p=0,00001$ ) – VCAM-1, на 52,9% ( $p=0,00001$ ) – ICAM-1, на 50,9% ( $p=0,00001$ ) – VE-кадгерина, на 48,8% ( $p=0,0005$ ) – эндотелина-1, на 13,6% ( $p=0,047$ ) – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а также С-реактивного белка – на 74,1% ( $p=0,00002$ ) и эндоперекисей – на 29,7% ( $p=0,009$ ). Высокий уровень экспрессии АТ1R сопровождался уменьшением сывороточного уровня аполипопротеина А-1 (АпоА-1) на 21,6% ( $p=0,027$ ), АПФ – на 20,1% ( $p=0,1$ ), антиоксидантов – на 22,3% ( $p=0,00001$ ). В свою очередь, высокий уровень АТ1R ассоциировался с повышенным на 24,5 мм рт. ст. ( $p=0,011$ ) уровнем систолического артериального давления. Проводимая терапия в группе с высокой экспрессией АТ1R способствовала снижению активности ренина плазмы на 20,3% ( $p=0,013$ ), эндоперекисей – на 8,4% ( $p=0,038$ ), ИАПФ – на 14,6% ( $p=0,02$ ). Указанные изменения ассоциировались с повышением концентрации АпоА-1 на 8,5% ( $p=0,036$ ), антиоксидантов – на 8,6% ( $p=0,036$ ), ICAM-1 – на 5,3% ( $p=0,05$ ), VE-кадгерина – на 2,5% ( $p=0,07$ ). Концентрация других исследованных показателей существенной динамики не претерпевала. Напротив, в подгруппе с низкой экспрессией АТ1R отмечали менее выраженное влияние проводимой терапии на исследованные показатели. При этом имело место снижение концентрации эндоперекисей на 12,8% ( $p=0,031$ ), ИАПФ – на 5,5% ( $p=0,044$ ).

**Заключение.** Уровень экспрессии АТ1R тесно связан с иммуновоспалительной и антиоксидантной активностью, а также с состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что также связано с более высоким уровнем артериального давления и низким уровнем АпоА-1. Гипотензивная терапия приводит к частичной коррекции указанных проявлений патологического процесса, включая активацию антиоксидантов, снижению активности ренина, повышению концентрации АпоА-1. Вместе с тем на фоне медикаментозной гипотензивной терапии сохраняются высокий уровень АТ II, а также повышенная экспрессия АТ1R. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшей оптимизации гипотензивной терапии у пациентов с АГ, сочетающейся с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, рецепторы 1-го типа к ангиотензину II, ангиотензин II, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

**Для цитирования:** Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. и др. Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии. CardioСоматика. 2020; 11 (3): 16–21. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200408

Original Article

## Relationship between the expression of angiotensin II receptors type 1 and vasoactive regulators in arterial hypertension

Anna V. Logatkina<sup>1</sup>, Viktor S. Nikiforov<sup>2</sup>, Stanislav S. Bondar<sup>1</sup>, Igor' V. Terekhov<sup>1</sup>, Vladimir K. Parfeniuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tula State University, Tula, Russia;

<sup>2</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Rasumovskij Saratov State Medical University, Saratov, Russia

✉ [Logatkina\\_a@mail.ru](mailto:Logatkina_a@mail.ru)

**Abstract**

In the pathogenesis of arterial hypertension (AH), the renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in helping to maintain elevated blood pressure. At the same time, the state of angiotensin-II production (AT II) and the expression level of its receptors on target cells determine the formation of most of the effects underlying the pathogenesis of associated clinical conditions in such patients. Thus, the study of the pathogenesis of AH, namely the study of the role of the AT II axis, the AT II receptor, is an actual scientific and practical task.

**Aim.** Given the important role of type 1 receptors for AT II in the formation of pathological changes in arterial hypertension, the purpose of this study was to study the peculiarities of the effect of their expression on biochemical processes in patients with arterial hypertension.

**Material and methods.** In the course of the clinical study, 60 patients of both sexes with hypertension aged 45 to 55 years old were admitted to the clinic for planned treatment. Depending on the initial level of expression of receptors for AT II (AT1R), determined by the serum concentration of the soluble form of type 1 receptors for AT II, the patients were divided into two subgroups with conditionally low (corresponding to the concentration of the soluble form of the receptor for AT II 0.66 ng/ml) and conditionally high (1.57 ng/ml) expression. The analysis showed that high expression of AT1R is associated with elevated plasma levels of renin by 30.8% ( $p=0.0005$ ), AT II by 48.1% ( $p=0.00001$ ), E-selectin by 47.9% ( $p=0.0001$ ), VCAM-1 by 29.1% ( $p=0.00001$ ), ICAM-1 by 52.9% ( $p=0.00001$ ), VE-cadherin by 50.9% ( $p=0.00001$ ), endothelin-1 by 48.8% ( $p=0.0005$ ), an ACE inhibitor by 13.6% ( $p=0.047$ ), and CRP by 74.1% ( $p=0.00002$ ) and endoperoxide by 29.7% ( $p=0.009$ ). Against this background, there was a decrease in the level of apoA1 by 21.6% ( $p=0.027$ ), ACE by 20.1% ( $p=0.1$ ), the level of antioxidants by 22.3% ( $p=0.00001$ ). The analysis showed that in the group with initially high expression of AT1R, there was an increased blood pressure, the level of which, on average, exceeded the values of patients with low expression of the indicated receptor by 24.5 mm Hg ( $p=0.011$ ). Against the background of therapy in the group with high expression of AT1R, plasma renin activity decreased by 20.3% ( $p=0.013$ ), endoperoxide by 8.4% ( $p=0.038$ ), an ACE inhibitor by 14.6% ( $p=0.02$ ). At the same time, the level of apoA1 increased by 8.5% ( $p=0.036$ ), antioxidants by 8.6% ( $p=0.036$ ), ICAM-1 by 5.3% ( $p=0.05$ ), VE-cadherin by 2.5% ( $p=0.07$ ). The level of the remaining factors was not statistically significant. In the subgroup with low expression of the AT II receptor, during treatment, there was a decrease in endoperoxide by 12.8% ( $p=0.031$ ), an ACE inhibitor by 5.5% ( $p=0.044$ ) without significant changes in other indicators.

**Conclusion.** In hypertensive patients, higher expression of AT1R is associated with high activation of immune-inflammatory mechanisms, dyslipidemia, an imbalance of the lipid peroxidation system and antioxidant protection, as well as higher renin-angiotensin-aldosterone system activity and increased arterial pressure. On the background of antihypertensive therapy, partial compensation of the identified changes is achieved, including a moderate increase in the level of antioxidants, a decrease in the concentration of endoperoxide, renin activity and an increase in the level of apoA1, while maintaining an increased level of AT II, high expression of receptors to it. These changes indicate the need for further search for effective antihypertensive therapy strategies aimed at limiting the activity of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension.

Key words: arterial hypertension, receptors for angiotensin II, angiotensin II production, renin-angiotensin-aldosterone system.

**For citation:** Logatkina A.V., Nikiforov V.S., Bondar S.S. et al. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (3): 16–21. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200408

АГ – артериальная гипертензия  
АОС – антиоксидант  
АпоА-1 – аполипопротеин А-1  
АпоВ – аполипопротеин В  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
аР – активность ренина  
АТ II – ангиотензин II  
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

Ме – медиана  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СРБ – С-реактивный белок  
ЭТ-1 – эндотелин-1  
ANP – предсердный натрийуретический пептид  
AT1R – рецепторы 1-го типа к ангиотензину II  
NO – окись азота  
PEROX – перекиси

**Введение**

В патогенезе артериальной гипертензии (АГ) важное значение имеет состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также депрессорных механизмов, из которых наиболее важными являются окись азота (NO) и брадикинин [1, 2]. Баланс активности указанных факторов во многом определяет уровень артериального давления (АД), при этом повышение активности РААС, в частности ангиотензина II (АТ II), способствует поддержанию АГ и развитию ассоциированных клинических состояний [3]. Эффекты АТ II, связанные с прогрессированием АГ, определяются активацией рецепторов 1-го типа к АТ II (AT1R), приводящей к вазоконстрикции, гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимуляции высвобождения вазопрессина, стимуляции секреции альдостерона и др. [4].

В прогрессировании АГ также немаловажное значение имеет нарушение межклеточных эндотелиальных взаимодействий, опосредованных VE-кадгерин, провоспалительная активация эндотелиоцитов, сопровождающаяся повышением экспрессии молекул адгезии, в частности, ICAM-1, VCAM-1, E-селектина и т.п. [5–9]. Показано, что провоспалительная активация эндотелия, а также иммунокомпетентных клеток периферической крови поддерживается

компонентами РААС, в частности АТ II, что также определяется активацией AT1R и опосредуется внутриклеточной активацией G-белков [10, 11]. При этом поддержанию провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток периферической крови также способствует дефицит антиоксидантов (АОС) и избыток эндоперекисей, способствующий окислению липопротеинов крови и их поглощению макрофагами, с последующим их проникновением в сосудистую стенку [12].

Таким образом, с учетом ведущей роли АТ II в патогенезе АГ, а также недостаточно полно исследованного вопроса о взаимосвязи активности РААС с состоянием провоспалительных, метаболических и депрессорных вазоактивных механизмов **цель исследования** – изучение особенностей экспрессии AT1R у пациентов с АГ на фоне терапии.

**Материал и методы**

В ходе когортного исследования обследованы 45 пациентов обоих полов (30 мужчин и 15 женщин) с эссенциальной АГ I–II стадии со средним и высоким сердечно-сосудистым риском. Средний возраст обследованных – 50,4 года (47–65 лет). При этом у 18 пациентов диагностирована хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации менее

Таблица 1. Исходный уровень исследованных факторов в подгруппах

Фактор	Подгруппа 1 (n=27)		Подгруппа 2 (n=18)	
	х	Me (25; 75%)	х	Me (25; 75%)
NO, мкмоль/л	21,6	21,3 (19,7; 23,2)	23,4	23,1 (19,9; 25,4)
Ренин, нг/мл	3,37	3,7 (2,8; 3,9)	4,41	4,7 (4,1; 4,7)
АТ II, пг/мл	22,9	22,0 (20,0; 24,1)	33,9	36,7 (30,7; 37,3)
АпоА-1, г/л	1,06	1,0 (0,9; 1,3)	0,83	0,8 (0,7; 0,9)
АпоВ, г/л	1,12	1,0 (0,9; 1,4)	1,42	1,5 (1,3; 1,5)
Е-селектин, нг/мл	1,95	1,9 (1,7; 3,6)	2,89	3,1 (2,4; 3,6)
VCAM-1, нг/мл	462,9	455,4 (439,9; 476,0)	598,8	611,5 (574,5; 644,7)
ICAM-1, нг/мл	281,0	276,4 (267,2; 294,2)	430,0	384,9 (296,3; 556,3)
VE-кадгерин, нг/мл	0,9	0,9 (0,8; 1,1)	0,44	0,4 (0,2; 0,6)
ЭТ-1, пг/мл	0,3	0,3 (0,3; 0,3)	0,45	0,5 (0,4; 0,6)
СРБ, мг/л	2,92	2,9 (2,6; 3,6)	5,08	5,0 (3,8; 6,2)
аР, нг/мл	1,75	1,6 (1,3; 2,2)	2,11	2,2 (1,8; 2,3)
АПФ, нг/мл	20,3	20,7 (15,5; 25,7)	16,2	15,6 (13,8; 16,9)
ANP, пг/мл	50,5	46,4 (34,5; 56,5)	123,3	152,6 (58,6; 153,5)
АОС, ммоль/л	1,74	1,8 (1,6; 1,9)	1,35	1,3 (1,2; 1,4)
ИАПФ, нмоль/л	1,5	1,5 (1,3; 1,7)	1,68	1,5 (1,5; 1,7)
PEROX, мкмоль/л	280,2	287,5 (187,7; 349,8)	363,3	354,7 (342,3; 396,6)
АТ1R, мг/мл	0,66	0,7 (0,5; 0,8)	1,57	1,6 (1,5; 1,7)

60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у 39 – стенокардия напряжения I–II функционального класса, у 18 – признаки гипертрофии миокарда, у 33 – дислипидемия и/или гиперхолестеринемия (уровень холестерина сыворотки >5,5 ммоль/л либо уровень липопротеидов высокой плотности >3,0 ммоль/л при уровне липопротеидов высокой плотности <1,0 ммоль/л). Контрольная группа включала 15 практически здоровых лиц из числа доноров крови в возрасте 48,9 года (45–59) без патологии сердечно-сосудистой системы (АГ, ишемическая болезнь сердца), а также острой инфекционно-воспалительной патологии и уровнем холестерина сыворотки крови, не превышавшем 5,5 ммоль/л.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский военномедицинский институт». На амбулаторном этапе в качестве гипотензивной терапии больные получали комбинированную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в сочетании с блокаторами кальциевых каналов либо β-адреноблокаторами. В стационаре (среднее пребывание 13,0±2,0 сут) пациенты получали комбинированную гипотензивную терапию (лозартан, 50 мг однократно утром, либо лизиноприл, 10 мг однократно, а также бисопролол, 5 мг), диуретики (индапамид ретард, 1,5 мг однократно); по показаниям – аторвастатин (20 мг однократно), ацетилсалициловую кислоту (100 мг однократно).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз АГ, возраст 55–75 лет, отсутствие инфаркта миокарда и церебрального инсульта, а также транзиторных ишемических атак в анамнезе в течение 3 мес, предшествующих госпитализации, острых бактериальных и вирусных инфекций, обострения хронической воспалительной патологии внутренних органов, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись обострение хронических воспалительных заболеваний внутренних органов или развитие острых воспалительных заболеваний, декомпенсация сахарного диабета, отказ от участия в исследовании.

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови пациентов определяли концентрацию NO, АТ II, эндотелина-1 (ЭТ-1), ренина и его активности (аР), АОС и перекисей (PEROX), а также АТ1R. Также в сыворотке крови оценивали концентрацию растворимой формы ICAM-1, молекулы VCAM-1, VE-кадгерина, Е-селектина, предсердного натрийуретического пептида (ANP, 1–98), аполипопротеинов А1 (АпоА-1) и В (АпоВ). Исследование проводили с использованием реагентов фирмы BenderMedSystems (Австрия). Забор крови для исследования проводили натощак в утренние часы [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результаты представляли в виде среднего значения (х), медианы (Me), 25 и 75-го процентилей выборки (25%; 75%). Сравнение межгрупповых значений проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Характер взаимосвязей между исследуемыми показателями оценивали методом линейного корреляционного анализа.

## Результаты

Проведенный анализ показал, что у обследованных пациентов с АГ средняя концентрация в плазме крови растворимой формы АТ1R составила 1,02 нг/мл (Me выборки – 0,82 нг/мл, 25% – 0,68 нг/мл, 75% – 1,53 нг/мл). В группе контроля соответствующие показатели составили 0,56 нг/мл (0,48, 0,42, 0,75 нг/мл). Таким образом, АГ ассоциирована с повышением на 79,8% экспрессии рецепторов к АТ1R ( $p=0,017$ ).

В соответствии с целью исследования основная группа разделена на 2 подгруппы: в 1-ю подгруппу (подгруппа 1) включены пациенты (n=27), уровень растворимой формы рецепторов к АТ II у которых был меньше Me выборки (менее 0,82 нг/мл), во 2-ю подгруппу (подгруппа 2) вошли пациенты (n=18) с уровнем растворимой формы рецептора 0,82 нг/мл. Проведенный анализ показал, что в подгруппе 1 уровень АД у пациентов составил 145,0 и 85,0 мм рт. ст., в подгруппе 2 – 169,5 и 90,5 мм рт. ст. ( $p=0,021$ ). Соотношение числа пациентов с высоким/очень высоким

Таблица 2. Содержание исследованных факторов в подгруппах на фоне проводимой гипотензивной терапии

Фактор	Подгруппа 1 (n=27)		Подгруппа 2 (n=18)	
	х	Ме (25; 75%)	х	Ме (25; 75%)
NO, мкмоль/л	22,1	21,7 (20,6; 23,7)	23,8	22,4 (20,4; 25,4)
Ренин, нг/мл	3,29	3,5 (2,6; 3,7)	4,28	4,4 (4,1; 4,5)
АТ II, пг/мл	22,2	21,7 (19,1; 23,1)	32,6	35,8 (27,5; 36,1)
АпоА-1, г/л	1,08	1,1 (0,9; 1,3)	0,91	0,9 (0,7; 1,0)
АпоВ, г/л	1,1	1,1 (0,9; 1,4)	1,35	1,4 (1,3; 1,4)
Е-селектин, нг/мл	1,93	1,8 (1,6; 3,4)	2,8	3,0 (2,4; 3,4)
VCAM-1, нг/мл	461,5	454,2 (442,0; 474,7)	580,2	603,6 (568,5; 641,5)
ICAM-1, нг/мл	297,4	274,6 (264,5; 294,3)	407,2	383,9 (296,7; 487,3)
VE-кадгерин, нг/мл	0,9	0,9 (0,8; 1,1)	0,45	0,4 (0,2; 0,6)
ЭТ-1, пг/мл	0,3	0,3 (0,3; 0,3)	0,44	0,5 (0,4; 0,6)
СРБ, мг/л	2,91	3,2 (2,3; 3,3)	4,97	5,2 (3,9; 6,1)
aP, нг/мл	1,78	1,6 (1,4; 2,2)	1,68	1,5 (1,3; 1,8)
АПФ, нг/мл	20,5	21,3 (15,2; 25,6)	16,5	16,6 (14,2; 17,4)
ANP, пг/мл	51,5	52,7 (36,2; 55,8)	123,5	154,5 (61,3; 163,3)
АОС, ммоль/л	1,69	1,8 (1,6; 1,9)	1,47	1,4 (1,3; 1,6)
ИАПФ, нмоль/л	1,41	1,4 (1,3; 1,6)	1,44	1,4 (1,3; 1,6)
PEROX, мкмоль/л	244,3	257,3 (164,8; 284,2)	332,7	341,2 (307,2; 363,3)
AT1R, мг/мл	0,64	0,6 (0,6; 0,8)	1,57	1,6 (1,5; 1,8)

риском в подгруппе 1 составило 4/23, в подгруппе 2 – 2/16 ( $p=0,48$ ).

Уровень исследованных факторов представлен в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что высокая экспрессия AT1R сопровождалась повышением уровня ренина на 30,8% ( $p=0,0005$ ), АТ II – на 48,1% ( $p=0,00001$ ), Е-селектина – на 47,9% ( $p=0,0001$ ), VCAM-1 – на 29,1% ( $p=0,00001$ ), ICAM-1 – на 52,9% ( $p=0,00001$ ), ЭТ-1 – на 48,8% ( $p=0,0005$ ), ИАПФ – на 13,6% ( $p=0,047$ ), С-реактивного белка (СРБ) – на 74,1% ( $p=0,00002$ ), а эндоперекисей – на 29,7% ( $p=0,009$ ). Кроме того, высокий уровень экспрессии рецепторов к АТ II ассоциирован с повышением на 143,9% ( $p=0,0001$ ) уровня ANP и на 27,5% ( $p=0,009$ ) – концентрации АпоВ. На этом фоне отмечали снижение концентрации АпоА-1 на 21,6% ( $p=0,027$ ), АПФ – на 20,1% ( $p=0,1$ ), уровня АОС – на 22,3% ( $p=0,00001$ ), VE-кадгерина – на 50,9% ( $p=0,00001$ ).

Указанные изменения, как отмечено выше, сопровождалось повышенным уровнем АД.

Таким образом, повышение уровня AT1R в 2,37 раза ассоциировано с активацией вазопрессорных и иммуновоспалительных механизмов патогенеза АГ, а также более выраженной АГ и дисфункцией эндотелия. Уровень исследованных факторов на фоне проводимой терапии представлен в табл. 2.

На фоне терапии в группе с высоким уровнем экспрессии AT1R отметили снижение aP на 20,3% ( $p=0,013$ ), эндоперекисей – на 8,4% ( $p=0,038$ ), ИАПФ – на 14,6% ( $p=0,02$ ). На этом фоне отмечен рост концентрации АпоА-1 на 8,5% ( $p=0,036$ ), АОС-1 – на 8,6% ( $p=0,036$ ), ICAM-1 – на 5,3% ( $p=0,05$ ). Концентрация остальных факторов существенно не изменялась. В подгруппе с низкой экспрессией AT1R на фоне лечения отмечали снижение эндоперекисей на 12,8% ( $p=0,031$ ), ИАПФ – на 5,5% ( $p=0,044$ ) без существенных различий концентраций других показателей.

Проведенный анализ также показал, что в подгруппе с исходно низкой экспрессией AT1R уровень АД к исходному лечению составил  $135,5 \pm 2,5$  и  $80,0 \pm 2,5$  мм рт. ст., в подгруппе с исходно высокой экспрессией –

$145,5 \pm 3,0$  и  $87,5 \pm 2,5$  мм рт. ст., при этом данные различия носили статистически значимый характер ( $p=0,052$ ).

## Обсуждение

РААС играет ключевую роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, при этом большинство функций ключевого компонента – АТ II – опосредуется AT1R. Избыточная активация указанного рецептора вызывает задержку натрия и воды, повышение АД, ремоделирование сосудистого русла, приводя к повреждению органов-мишеней, включая почки, нервную систему, сосудистый эндотелий [14]. Очевидно, что активация указанных патофизиологических механизмов, с одной стороны, находится в зависимости от продукции АТ II, а с другой – от уровня экспрессии соответствующих рецепторов на клетках органов-мишеней. При этом сигнальный путь AT1R задействует вторичные посредники – G-белки, передающие сигнал от рецептора на фосфолипазу C для реализации физиологических функций АТ II [4, 10]. Отрицательная обратная связь в данной сигнальной системе реализуется с помощью протеина RGS2, блокирующего активность субъединицы G-белка – Gq/11 [13].

В исследовании выявлена ассоциация уровня растворимой формы AT1R, отражающая уровень его экспрессии, с уровнем АГ, а также концентрацией ренина, ЭТ-1, АТ II. При этом на фоне повышенной активации РААС в группе с высокой экспрессией AT1R также отмечается повышение уровня ANP более чем в 2 раза от уровня верхней границы нормы, очевидно, определяющееся повышением секреции АТ II, а также увеличением объема циркулирующей крови вследствие задержки натрия и воды. Вместе с тем на фоне терапии ИАПФ имеющее место повышение уровня ИАПФ в сочетании со снижением уровня АПФ в целом свидетельствует об эффективности проводимой гипотензивной терапии. При этом ограничение активности AT1R на фоне приема лозартана сопровождается угнетением митоген-активируемого/стресс-активируемого (MAPK/SAPK)-сигнальных пу-



тей, в частности протеинкиназ ASK1 и JNK3, что указывает на их важную роль в формировании эффектов АТ II, в частности провоспалительную активацию иммунокомпетентных клеток и эндотелия, позволяя считать указанные факторы молекулярными мишенями терапии пациентов с АГ [14, 15].

Повышение экспрессии АТ1R связано с повышением уровня АпоВ, СРБ, эндоперекисей и молекул адгезии, а также снижением АпоА, уровня VE-кадгерина и АОС, что позволяет говорить об имеющих место взаимосвязях между активностью РААС и дислипидемией, а также воспалительным процессом сосудистой стенки и нарушением антиоксидантного статуса.

Ассоциация уровня растворимой формы АТ1R с такими предикторами неблагоприятного исхода заболевания, как молекула адгезии VCAM-1, имеющая доказанную связь с 5-летней смертностью у пациентов с АГ, позволяет говорить о прогностической роли АТ1R у обследованных больных [16]. В этой связи экспрессию молекул адгезии, в частности VCAM-1 и VE-кадгерина, а также АОС и уровня NO можно рассматривать в качестве терапевтических мишеней у пациентов с высоким уровнем экспрессии АТ1R [11, 16, 17].

Вместе с тем результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что медикаментозная гипотензивная терапия не в полной мере корректирует рассмотренные патогенетические механизмы, в частности определяющие поражение органов-мишеней, что свидетельствует о целесообразности расширения спектра применяемых терапевтических методов у таких пациентов. В связи с вышеуказанным можно отметить стимулирующее влияние низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц на процессы антиоксидантной защиты, противовоспалительную активность иммунокомпетентных клеток крови, а также их способность влиять на внутриклеточные механизмы передачи рецепторной информации, в том числе компоненты MAPK/SAPK-сигнальных путей и G-белков, включая протеин RGS2 [18–20]. Использование микроволн в комплексном лечении АГ способно усиливать действие лекарственных препаратов, в частности, ускорять нормализацию дислипидемии, снижать экспрессию молекул адгезии и АТ1R [21].

## Заключение

1. АГ, сочетающаяся с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциирована с повышенной экспрессией рецепторов к АТ1R, повышенным уровнем ренина, АТ II, Е-селектина, VCAM-1, ICAM-1, ЭТ-1, ИАПФ, СРБ, эндоперекисей, уровнем ANP и АпоВ, наблюдающимся на фоне снижения уровня АпоА-1, АПФ, АОС и VE-кадгерина. Выявленные изменения позволяют говорить о взаимосвязи молекулярных механизмов реализации эффектов АТ II с нарушениями перекисного окисления/антиоксидантной защиты, обмена липидов и провоспалительной активацией эндотелия.

2. На фоне проводимой терапии в группе с высокой экспрессией АТ1R имело место снижение активности ренина плазмы, эндоперекисей и ИАПФ, чему соответствовало повышение уровня АпоА-1, АОС и ICAM-1. При этом у пациентов с низкой экспрессией АТ1R отметили снижение эндоперекисей и ИАПФ. Уровень АД к исходу лечения значимо различался в исследуемых подгруппах, оставаясь более высоким у пациентов с исходно высокой экспрессией АТ1R ( $145,5 \pm 3,0$  и  $87,5 \pm 2,5$  и  $135,5 \pm 2,5$  и  $80,0 \pm 2,5$  мм рт. ст. соответственно).

3. Проводимая медикаментозная терапия не оказывает значимого влияния на ряд важных патогенетических механизмов развития поражений органов-мишеней, в частности активность иммунновоспалительного процесса и экспрессию молекул сосудистой адгезии. С учетом имеющихся различий в характере выявленных нарушений с целью прогнозирования достижения целевых показателей при назначении гипотензивной терапии у пациентов с АГ целесообразно учитывать особенности экспрессии АТ1R.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357. DOI: 10.1201/b17072-61
2. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 511–40. DOI: 10.1007/5584\_2016\_90
3. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2018; 98 (3): 1627–738. DOI: 10.1152/physrev.00038.2017
4. Kawai T, Forrester SJ, O'Brien S et al. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system. *Pharmacol Res* 2017; 125 (Pt A): 4–13. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.008
5. Бабенко АЮ, Матвеев ГА, Алексеенко ТИ и др. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (6): 639–52. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652 [Babenko AY, Matveev GA, Alekseenko TI, et al. Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism. *Arterialnaya gipertenziya*. 2019; 25 (6): 639–52. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652 (in Russian).]
6. Сысоев КА. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (5): 447–56. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456 [Sysoev KA. Morphofunctional changes of the endothelium in the pathogenesis of hypertension. *Arterialnaya gipertenziya*. 2017; 23 (5): 447–56. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456 (in Russian).]
7. Севостьянова ЕВ, Николаев ЮА, Митрофанов ИМ, Поляков ВЯ. Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (2): 200–8. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208 [Sevostyanova EV, Nikolaev YA, Mitrofanov IM, Polyakov VY. Polymorbidity in hypertensive patients. *Arterialnaya gipertenziya*. 2019; 25 (2): 200–8. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208 (in Russian).]
8. Логаткина АВ, Никитин ВС, Бондарь СС, Терехов ИВ. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (3): 238–44. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244 [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS, Terekhov IV. Inflammatory cytokines and signaling systems of peripheral blood mononuclear cells in coronary heart disease. *Klinicheskaya medicina*. 2017; 95 (3): 238–44. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244 (in Russian).]
9. Flemming S, Burkard N, Renschler M et al. Soluble VE-cadherin is involved in endothelial barrier breakdown in systemic inflam-

- mation and sepsis. *Cardiovasc Res* 2015; 107 (1): 32–44. DOI: 10.1093/cvr/cvv144
10. Zhang P, Mende U. Functional role, mechanisms of regulation, and therapeutic potential of regulator of G protein signaling 2 in the heart. *Trends Cardiovasc Med* 2014; 24 (2): 85–93. DOI: 10.1016/j.tcm.2013.07.002.
  11. Small HY, Migliarino S, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik T. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2018; 125: 104–15. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085
  12. Liao Z, Cai H, Xu Z et al. Protective Role of Antioxidant Huskless Barley Extracts on TNF- $\alpha$ -Induced Endothelial Dysfunction in Human Vascular Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 3846029. DOI: 10.1155/2018/3846029
  13. Le TH, Coffman TM. RGS2: a "turn-off" in hypertension. *Journal of Clinical Investigation* 2003; 111: 441–3.
  14. Zhang TL, Fu JL, Geng Z et al. The neuroprotective effect of losartan through inhibiting AT1/ASK1/MKK4/JNK3 pathway following cerebral I/R in rat hippocampal CA1 region. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18 (12): 981–7. DOI: 10.1111/cns.12015
  15. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015; 350: b910. DOI: 10.1136/bmj.b910
  16. Tchalla A, Wellenius GA, Boyer S et al. High levels of an endothelial dysfunction marker (sVCAM-1) are associated with injurious and recurrent falls and mortality over a 5-year interval in an older population. *Exp Gerontol* 2018; 106: 1–7. DOI: 10.1016/j.exger.2018.02.020
  17. Alfieri A, Ong AC, Kammerer RA et al. Angiotensin-1 regulates microvascular reactivity and protects the microcirculation during acute endothelial dysfunction: role of eNOS and VE-cadherin. *Pharmacol Res* 2014; 80: 43–51. DOI: 10.1016/j.pbrs.2013.12.008
  18. Бондарь С.С., Терехов И.В., Парфенюк В.К. Содержание в мононуклеарных клетках периферической крови у больных внебольничной пневмонией компонентов G-белков под влиянием низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017; 24 (2): 95–104.
  - [Bondar SS, Terekhov IV, Parfenyuk VK. The content of peripheral blood mononuclear cells in patients with community-acquired pneumonia of the components of G-proteins under the influence of low-intensity microwaves at 1 GHz. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij*. 2017; 24 (2): 95–104 (in Russian).]
  19. Logatkina AV, Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS. Correction of Immunoendocrine Disorders in Patients with Ischemic Heart Disease Using Low-intensity Microwave Therapy. *Biomedical Engineering*. 2017; 51 (2): 133–7. DOI: 10.1007/s10527-017-9700-0
  20. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Изменение содержания компонентов IL/TOLL-сигнального пути и NF- $\kappa$ B в мононуклеарных клетках цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. *Гены и клетки*. 2017; 12 (2): 90–6. DOI: 10.23868/201707020
  - [Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar SS, Ickovich V.O. Changes in the content of components of IL/TOLL-signal pathway and NF- $\kappa$ B in mononuclear cells of whole blood under the influence of low-intensity electromagnetic radiation of 1 GHz. *Geny i kletki*. 2017; 12 (2): 90–6. DOI: 10.23868/201707020 (in Russian).]
  21. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24 (2): 206–16. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216
  - [Hadarcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Dynamics of manifestations of the metabolic syndrome in patients with arterial hypertension on the background of the complex use of low-intensity microwave therapy. *Arterialnaya gipertenziya*. 2018; 24 (2): 206–16. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216 (in Russian).]

## Информация об авторах / Information about the authors

**Логаткина Анна Владимировна** – аспирант каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: Logatkina\_a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3397-136X

**Никифоров Виктор Сергеевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937

**Бондарь Станислав Станиславович** – аспирант каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: stos34@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2749-8366

**Терехов Игорь Владимирович** – канд. мед. наук, доц. каф. общей патологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: trft@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6548-083X

**Парфенюк Владимир Корнеевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: parfenyuk0111@mail.ru

**Anna V. Logatkina** – Graduate Student, Tula State University. E-mail: Logatkina\_a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3397-136X

**Viktor S. Nikiforov** – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937

**Stanislav S. Bondar'** – Graduate Student, Tula State University. E-mail: stos34@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2749-8366

**Igor' V. Terekhov** – Cand. Sci. (Med.), Tula State University. E-mail: trft@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6548-083X

**Vladimir K. Parfeniuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Rasumovskij Saratov State Medical University. E-mail: parfenyuk0111@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020