

Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления

А.О. Конради

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–37–33. E-mail: konradi@almazovcentre.ru (Конради Александра Олеговна).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, симпатическая нервная система, ренин-ангиотензиновая система.

Interrelation between sympathetic and renin-angiotensin systems: Role in arterial hypertension

A.O. Konradi

Federal Almazov Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702–37–33. E-mail: konradi@almazovcentre.ru (Alexandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, the Head of the Research Department of Arterial Hypertension at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Vice-Director of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

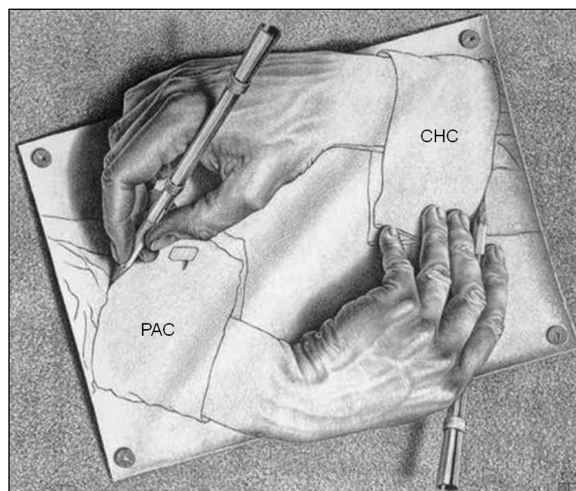
Key words: arterial hypertension, sympathetic system, renin-angiotensin system.

Статья поступила в редакцию: 30.11.12. и принята к печати: 05.12.12.

Введение

Симпатическая нервная система (СНС) и ренин-ангиотензиновая система (РАС) представляют собой две ведущие системы, которые определяют регуляцию кровообращения в норме и патологии, и их взаимодействие имеет большое значение для патофизиологии многих кардиологических заболеваний, в первую очередь для артериальной гипертензии (АГ). Кроме этого, их взаимодействие немаловажно и с позиций терапии АГ и других болезней сердечно-сосудистой системы (ССС), так как целый ряд препаратов, вмешивающихся в одну из этих систем, косвенно оказывает действие на другую. Эти две системы настолько неразделимы в своих физиологических эффектах, что их взаимодействие можно представить как две составляющие единого процесса регуляции кровообращения (рис. 1). Активируя одну из систем или, напротив, ингибируя ее

Рисунок 1. Тесная связь между симпатической нервной и ренин-ангиотензиновыми системами



Примечание: РАС — ренин-ангиотензиновая система; СНС — симпатическая нервная система.

активность, мы неизменно модулируем активность другой. Более того, многие биологические эффекты катехоламинов и ангиотензина II и его метаболитов синергичны и имеют общих внутриклеточных посредников. В связи с этим и деление препаратов на строго блокаторы РАС или блокаторы СНС в определенной мере условно с точки зрения последствий, так как оказываемые эффекты неселективны и тесно переплетены.

Влияние СНС на ренин-ангиотензиновую систему

Классическим примером взаимодействия СНС и РАС является нейрогенная регуляция высвобождения ренина из юкстагломерулярного аппарата почки. Экспериментальные исследования показали, что активация СНС за счет электрической стимуляции почечных симпатических нервов или соответствующей области гипоталамуса приводит к повышению высвобождения ренина [1, 2]. Этот эффект может быть практически полностью заблокирован введением бета-блокаторов. Схожие изменения наблюдаются при деактивации кардиопульмональных барорецепторов и барорецепторов высокого давления [3]. Охлаждение вагуса или растяжение артерий синокаротидной зоны приводит, напротив, к потенцированию почечной секреции ренина.

Рефлекторные изменения деятельности юкстагломерулярного аппарата почки были продемонстрированы также и у человека, когда активность ренина плазмы нарастала на фоне активации рефлексов с зон низкого давления в области объем-чувствительных рецепторов сердца, локализованных в толще стенок камер [4]. Эта реакция также исчезает на фоне бета-блокаторов. Поскольку подобные рефлекторные реакции имеют место при изменении положения тела, в первую очередь в ортостазе, то этот механизм отчасти ответственен за поддержание функционирования сердечно-сосудистой системы в ортостазе. Уровень ренина возрастает при ряде других манипуляций, вызывающих активацию СНС у человека, таких как ментальный стресс или физическая нагрузка, и падает во время ингибирования деятельности СНС, в частности, во сне [5].

Длительная активация СНС приводит к четырем группам последствий, каждая из которых имеет отношение к становлению и прогрессированию АГ и косвенно вовлекает РАС.

1. *Гемодинамические эффекты.* К числу гемодинамических последствий активации СНС следует отнести, безусловно, повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вазоконстрикцию. Относительно миокарда эти эффекты спрово-

ждаются повышением потребности в кислороде и снижением коронарного резерва. В почке симпатическая стимуляция в конечном итоге реализуется в виде задержки натрия и воды.

2. *Метаболические эффекты* заключаются в формировании инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и в развитии нарушений липидного обмена.

3. *Трофические эффекты* заключаются в индукции и дальнейшей стимуляции сердечно-сосудистого ремоделирования, а также эндотелиальной дисфункции.

4. *Изменения коагуляции* включают повышение гематокрита, активацию тромбоцитов, прокоагуляционное действие.

Влияние ренин-ангиотензиновой системы на вегетативную регуляцию кровообращения

Стимулирующее действие ангиотензина II на СНС доказано многочисленными исследованиями. С одной стороны, имеется центральный аспект такого эффекта. В частности, внутрицеребральное введение ангиотензина II вызывает прессорный ответ с повышением сосудистого сопротивления [6]. Места связывания с ангиотензином II располагаются в центральной нервной системе (ЦНС) повсеместно, но наиболее выражены они в ядре солитарного тракта и в каудальных отделах вентролатеральной части продолговатого мозга. Введение микродоз ангиотензина II именно в эти зоны и вызывает мощный симпатический ответ. С другой стороны, существенная роль принадлежит периферическим эффектам. Ангиотензин II стимулирует передачу импульса в симпатических ганглиях, усиливает высвобождение норадреналина в симпатических терминалях и повышает чувствительность альфарепрецепторов к вазоконстрикторным симпатическим стимулам [7, 8]. Более того, артериальный барорефлекс также подвержен модифицирующему влиянию ангиотензина II (табл.) [9]. Сегодня считается, что уровень ангиотензина II является важнейшим регулятором перенастройки барорефлекса (его «ресеттинга»), определяющего условную точку гомеостаза, вокруг которой происходят краткосрочные колебания артериального давления (АД). Косвенным доказательством роли РАС в изменении активности СНС является симпатоингибиторное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II [10, 11]. С другой стороны, назначение как блокаторов РАС, так и центральных симпатолитических препаратов ведет к снижению АД в эксперименте на фоне экзогенного введения ангиотензина II [12].

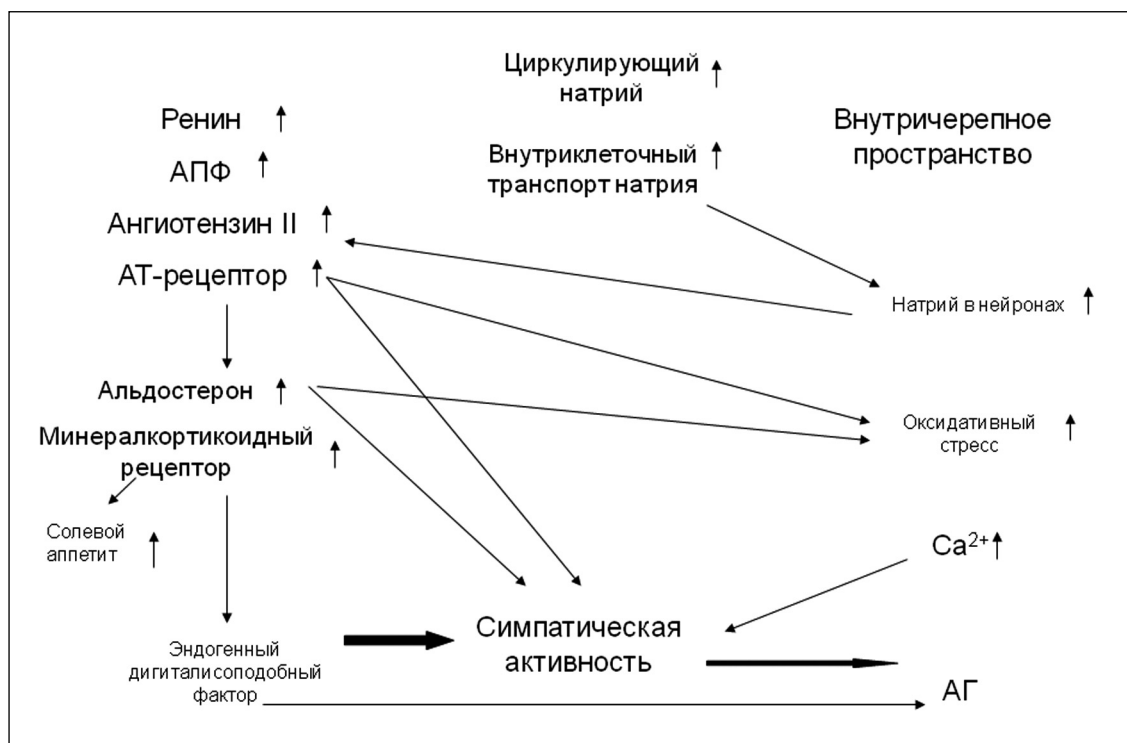
Таблица

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИЕЙ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (МОДИФИЦИРОВАНО ИЗ [9])

Вид взаимодействия	Локализация	Механизм	Ответ
Ангиотензин II и СНС	Головной мозг	Повышение симпатической активности	Вазоконстрикция и повышение сердечного выброса
	Симпатические ганглии	Стимуляция ганглионарной передачи импульса	Вазоконстрикция и повышение сердечного выброса
	Надпочечник	Повышение высвобождения катехоламинов	Вазоконстрикция и повышение сердечного выброса
	Симпатические нервные окончания	Пресинаптические — повышение высвобождения норадреналина и снижение его обратного захвата; Постсинаптические — повышение вазоконстрикторного ответа на норадреналин	Вазоконстрикция и повышение сердечного выброса
Ангиотензин II и барорефлекс	Головной мозг	Ингибирование тонуса вагуса	Изменение ЧСС
	Сердце	Ингибирование действия вагуса	Изменение ЧСС
СНС и РАС	Почка	Стимуляция юктагломерулярного аппарата	Повышение секреции ренина

Примечание: СНС — симпатическая нервная система; РАС — ренин-ангиотензиновая система; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рисунок 2. Предполагаемый каскад, демонтирующий активацию симпатической нервной системы в мозге, запускаемую ионами натрия с участием ренин-ангиотензиновой системы (адаптировано из [19])



Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АТ — ангиотензин; АГ — артериальная гипертензия.

Более 30 лет назад уже было известно, что внутривенное введение ангиотензина II потенцирует вазоконстрикцию в сосудах предплечья в ответ на деактивацию кардиопульмональных рецепторов [13]. В дальнейшем эти данные были подтверждены изучением динамики кардиопульмонального барорефлекса на фоне лечения ингибиторами АПФ [14, 15].

Если центральное симпатостимулирующее действие ангиотензина II известно уже более 40 лет, то в последние годы появились данные о том, что периферическое вазоконстрикторное действие этого пептида, известного как одного из самых сильных вазоконстрикторов, связано отчасти, а возможно и полностью, с прямой активацией вазомоторных центров в ЦНС [16, 17]. Более того, все больше внимания уделяется локальной системе РАС в головном мозге, которая обладает относительной автономностью. В частности, локальный ангиотензин II вызывает продукцию альдостерона. Более того, показано, что ангиотензин II вызывает оксидативный стресс в ЦНС, что может быть заблокировано в эксперименте антагонистами рецепторов к ангиотензину [18]. Все эти данные даже дали основания для формулировки новой гипотезы развития эссенциальной АГ (рис. 2), основанной на центральном действии ангиотензина II и альдостерона и регуляции потребления натрия [19]. При этом есть данные о том, что эти механизмы повышения

АД справедливы и для реноваскулярной АГ, и для первичного альдостеронизма [20].

Подобные эффекты не ограничиваются кровотоком в сосудах предплечья. В эксперименте показано, что внутривенное введение ангиотензина II в дозах, которые не оказывают системного эффекта, повышает чувствительность сердца к симпатомиметикам [21], что говорит о том, что стимулирующий СНС эффект ангиотензина II включает ткань миокарда. Не менее важные данные были получены в отношении коронарного кровотока. В частности, было отчетливо показано, что введение малых доз ангиотензина II (не оказывающих системного и местного гемодинамического эффекта) приводит к значимо большей вазоконстрикции в ответ на погружение в воду (diving), что опосредовано именно СНС и реакцией катехоламинов. Этот эффект может быть подтвержден влиянием ингибиторов АПФ на коронарную вазоконстрикцию [22]. Неизвестно, обусловлен ли эффект ангиотензина II на симпатическую импульсацию лишь его циркуляцией в кровотоке или имеет значение и локальная продукция. При введении ингибитора АПФ в коронарные артерии в дозе, не способной вызвать изменение системной концентрации ангиотензина II, было выявлено, что локальная блокада РАС также уменьшает вазоконстрикцию, обусловленную активацией СНС [23]. Сегодня, однако, показано, что периферические эффекты ангиотензина II и СНС могут в

Рисунок 3. Нейрогуморальный каскад, вызывающий возбуждение симпатической нервной системы в центральной нервной системе при фармакологических вмешательствах



Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА II — блокатор рецептора к ангиотензину II; СНС — симпатическая нервная система.

определенной степени модулироваться и системой оксида азота [24].

В целом сегодня можно сказать о том, что участие РАС и СНС в патогенезе АГ является не просто синергичным действием двух прессорных систем, а двумя звеньями одной цепи развития событий. Наиболее вероятным сценарием с современных позиций становится признание факта, что действие большинства известных прессорных систем реализуется в основном через модуляцию центральных механизмов регуляции АД. Многие еще предстоит сделать, чтобы окончательно понять механизмы взаимодействия между уровнем ангиотензина в крови, в ЦНС, альдостероном, натрием, натрий-уретическими гормонами и активностью СНС, но складывается впечатление, что нарушение этих механизмов лежит в основе стабилизации АГ любого генеза — от эссенциальной АГ до преэклампсии [19].

В настоящее время ренессанс интереса к центральным механизмам регуляции АД и роли СНС в становлении АГ определяет ренессанс оценки действия антигипертензивных препаратов с позиций их влияния на симпатическую импульсацию из ЦНС. Любые препараты, которые влияют на описанные выше звенья патогенеза АГ, вызванной избытком натрия, могут либо снижать, либо повышать уровень АД, влияя на активность СНС (рис. 3). Так, если в процессе лечения мы не изменяем установку барорефлекса, то активация СНС будет стремиться к восстановлению исходного уровня АД. Хорошо известно, что такие вазодилататоры, как гидралазин и короткодействующий нифедипин, могут вызывать рефлекторную активацию СНС и даже дестабилизацию ишемической болезни сердца.

С современных позиций одним из важнейших эффектов диуретиков является ингибирование центральных механизмов АГ, так как снижение концентрации натрия ведет к уменьшению активности СНС. Именно поэтому при назначении диуретиков не наблюдается рефлекторной тахикардии. Более специфичным является применение диуретиков, блокирующих локальные натриевые каналы.

Заключение

Блокада РАС является мощнейшим оружием против почти всех типов АГ за счет воздействия не только на периферические, но и на центральные механизмы. Именно центральные эффекты блокаторов рецепторов к ангиотензину II обеспечивают этим препаратам нейропротективные свойства. Наиболее патогенетически обоснованным является применение центральных симпатолитиков, включая агонисты имидазолиновых рецепторов, которые

напрямую воздействуют на ключевой фактор патогенеза АГ — гиперактивность СНС. Будущее антигипертензивной терапии будет определяться успехами в прерывании каскада событий, связанных именно с перестройкой центральной регуляции АД, воздействием на соль-зависимые механизмы АГ, что реализуется через активацию именно СНС. Дальнейшее изучение центральных механизмов АГ и путей их блокирования является залогом будущих успехов в ее лечении.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Richardson D., Stella A., Leonetti G. et al. Mechanisms of renal release of renin by electrical stimulation of the brain system in the cat // *Circ. Res.* — 1974. — Vol. 34, № 4. — P. 425–434.
2. Grassi G., Seravalle G., Turri C., Mancia G. Sympathetic nerve traffic responses to surgical removal of pheochromocytoma // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34, № 3. — P. 461–465.
3. Shepherd J.T., Mancia G. Reflex control of the human cardiovascular system // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 105. — P. 1–99.
4. Grassi G., Cattaneo B.M., Seravalle G., Lanfranchi A., Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 31, № 1. — P. 68–72.
5. Branderbergen G., Chafiri C., Muzet A., Saini J., Simon C., Follenius M. Renin as a biological marker of the NREM-REM sleep cycle: effect of REM sleep suppression // *J. Sleep Res.* — 1994. — Vol. 3, № 1. — P. 30–35.
6. Philips M.I. Functions of angiotensin in the central nervous system // *Ann. Rev. Physiol.* — 1987. — Vol. 49. — P. 413–435.
7. Cody R.J. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80, № 9B. — P. 9J–14J.
8. Di Bona G.F. Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 940. — P. 395–406.
9. Reid I.A. Interaction between angiotensin II, sympathetic nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. E763–E778.
10. Grassi G. Sympathetic deactivation as a goal of non-pharmacologic and pharmacologic antihypertensive treatment: rationale and options // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2003. — Vol. 5, № 4. — P. 277–280.
11. Klein I.H., Ligtenberg G., Oey P.L., Koomans H.A., Blankestijn P.J. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, № 2. — P. 425–430.
12. Luft F.C., Wilcox C.S., Unger T. et al. Angiotensin-induced hypertension in the rat. Sympathetic nerve activity and prostaglandins // *Hypertension.* — 1989. — Vol. 14, № 4. — P. 396–403.
13. Abboud F.M. Effects of sodium, angiotensin and steroids on vascular reactivity in man // *Fed. Proc.* — 1974. — Vol. 33, № 2. — P. 143–149.
14. Morganti A., Grassi G., Giannattasio C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiovascular regulation during sympathetic activation in sodium-replete patients with essential hypertension // *J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 7, № 10. — P. 825–835.

15. Giannattasio C., Cattaneo B.M., Omboni S. et al. Sympathomoderating influence of benazepril in essential hypertension // *J. Hypertens.* — 1992. — Vol. 10, № 4. — P. 373–778.
16. Li Q., Dale W.E., Hassler E.M., Blaine E.H. Acute and chronic angiotensin hypertension: neural and nonneural components, time course, and dose dependency // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271, № 1, Pt. 2. — P. R200–R207.
17. Fink G.D. Long-term sympatho-excitatory effect of angiotensin II: a mechanism of spontaneous and renovascular hypertension // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1997. — Vol. 24, № 1. — P. 91–95.
18. Fuller P.J., Young M.J. Mechanisms of mineralocorticoid action // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, № 6. — P. 1227–1235.
19. Takahashi H., Yoshika M., Komiyama Y., Nishimura M. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain // *Hypertens. Res.* — 2011. — Vol. 34, № 11. — P. 1147–1160.
20. Malpas S. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 90, № 2. — P. 513–557.
21. Lindpainter K., Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system: an appraisal of present experimental and clinical evidence // *Circ. Res.* — 1991. — Vol. 68, № 4. — P. 905–921.
22. Perondi R., Saino A., Tio R.A. et al. ACE inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease // *Circulation.* — 1992. — Vol. 85, № 6. — P. 2004–2013.
23. Saino A., Pomidossi G., Perondi R. et al. Intracoronary angiotensin II potentiates coronary sympathetic vasoconstrictor in humans // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 1. — P. 148–153.
24. Mancia G., Dell'Oro R., Quarti-Trevano R. et al. Angiotensin-sympathetic system interactions in cardiovascular and metabolic disease // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 24, suppl. 1. — P. S51–S56.