

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.175:612.13

Ренин-ангиотензиновая система и центральная регуляция кровообращения

В. А. Цырлин¹, Н. В. Кузьменко^{1, 2}, М. Г. Плисс¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
27.03.24 и принята к печати 10.06.24.*

Резюме

В статье представлены характеристика ангиотензиновых рецепторов нейронов центральной нервной системы, механизмы проникновения и образования ангиотензина в мозге, влияние ангиотензина II на нейроны различных ядер мозга, принимающих участие в регуляции кровообращения. Отмечена способность блокаторов ангиотензиновых рецепторов проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать центральный эффект. Рассматриваются перспективы использования ангиотензинов (1–7) и (1–9) в терапии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: ангиотензиновые рецепторы, центральная нервная система, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, регуляция кровообращения

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Ренин-ангиотензиновая система и центральная регуляция кровообращения. Артериальная гипертензия. 2024;30(4):373–381. doi:10.18705/1607-419X-2024-2427. EDN: JQUKMD

Renin-angiotensin system and central regulation of blood circulation

V. A. Tsyrlin¹, N. V. Kuzmenko^{1, 2}, M. G. Pliss¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Received 27 March 2024;
accepted 10 June 2024.

Abstract

The article presents the characteristics of angiotensin receptors of the central nervous system neurons, the mechanisms of penetration and formation of angiotensin in the brain, the effect of angiotensin II on neurons of various nuclei of the brain involved in the regulation of blood circulation. The ability of angiotensin receptor blockers to penetrate the blood-brain barrier and have a central effect was noted. The prospects for the use of angiotensins (1–7) and (1–9) in the treatment of hypertension are considered.

Key words: angiotensin receptors, central nervous system, angiotensin receptor blockers, regulation of blood circulation

For citation: Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Renin-angiotensin system and central regulation of blood circulation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(4):373–381. doi:10.18705/1607-419X-2024-2427. EDN: JQUKMD

Первые упоминания о возможных центральных эффектах ангиотензина II (АТII) появились в 1987 году, когда было показано, что на нейронах, участвующих в регуляции кровообращения, локализованы ангиотензиновые рецепторы [1]. Позднее обнаружили, что активация этих рецепторов влияет на состояние симпатической нервной системы (СНС) и барорецепторный рефлекс (БР) [2, 3]. Введение АТII в желудочки головного мозга оказывает разнообразное воздействие на активность симпатических нервов (СНА), вызывая ее увеличение в сердечных и чревных и снижение в почечных. Аналогичные контрастные эффекты в отношении сердечной и почечной СНА наблюдаются при введении гипертонического физиологического раствора, который, как полагают, действует центрально через ангиотензинергические пути [4].

Идентифицированы четыре типа АТII рецепторов (АТ1R–АТ4R). В мозге обнаружены АТ1R и АТ2R рецепторы. АТ1R рецепторы идентифицированы и в гладких мышцах сосудов, и их ак-

тивация приводит к вазоконстрикции. Рецепторы этого типа ассоциируются с АТII иммунореактивностью в нервных терминалях. Предполагается, что АТ1R рецепторы активированы практически при всех типах артериальной гипертензии (АГ), включая спонтанную гипертензию, солечувствительную гипертензию, реноваскулярную, диабетическую и стресс-вызванную, АТII- и альдостерон-вызванную гипертензию [5]. В то же время селективная активация мозговых АТ2R рецепторов вызывает снижение артериального давления (АД) у нормотензивных животных и достаточно выраженный антигипертензивный эффект [6]. АТII активирует протеинкиназы, регулируемые митогенами, и показана ключевая роль передачи сигналов протеинкиназами в активации симпатических нервов, опосредованном АТII за счет блокады кратковременного тока калия в нейронах [7].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) была обнаружена в различных тканях, включая центральную нервную систему (ЦНС). Показано, что актив-

ность ренина в мозгу выше в 10 раз, чем в кишечных артериях [8]. Примечательным в этом контексте является идентификация (про)ренинового рецептора как ключевого компонента РАС, участвующего в выработке АП II в ЦНС. Доказаны наличие мРНК и белковая экспрессия ренина и ангиотензина I (АТ I) в мозге. Предполагается, что АП II образуется в мозге, в основном превращением АТ I под влиянием катепсина Д и Е, эластина и протеинкиназы 3. АП II локализован в таких структурах, как паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПВЯ), ростральное вентролатеральное ядро продолговатого мозга и моста, ядро солитарного тракта (ЯСТ) — то есть структурах мозга, имеющих отношение к вазомоторной регуляции [9].

Считается, что нейроны головного мозга, содержащие АП II, воздействуют на другие нейроны как активацией рецепторов ангиотензина, так и через выработку оксида азота и активных молекул кислорода. Аналогичным образом АП II в кровеносных сосудах активирует эндотелиальный оксид азота, который может диффундировать через гематоэнцефалический барьер и тем самым изменять активность нейронов в ядрах, контролирующей сердечно-сосудистую систему [10].

Другим источником АП II в вазомоторных структурах ЦНС является его проникновение в мозг в местах, в которых не развит (или развит слабо) гематоэнцефалический барьер, и где циркулирующий в крови АП II может проникать и взаимодействовать с АП II рецепторами [11–13].

Показано, что в нарушении гематоэнцефалического барьера ключевая роль отводится периваскулярным макрофагам. При увеличении концентрации АП II в крови увеличивается величина периваскулярного пространства. Активация макрофагов приводит к усилению продукции активных форм кислорода с участием супероксид-продуцирующих ферментов. Свободные радикалы изменяют проницаемость (следовательно, и барьерную функцию) цитоплазматических мембран в связи с формированием каналов повышенной проницаемости, что приводит к нарушению водно-ионного гомеостаза нервных клеток.

Повышение концентрации АП II в крови увеличивает активность ангиотензина в ЦНС еще и тем, что активирует АТ I в ЦНС, способствует образованию АП II в мозге и обеспечивает передачу сигналов АП II в ростральном вентролатеральном ядре продолговатого мозга [14]. Для доказательства этой возможности крысам-самцам линии Вистар подкожно имплантировали две 14-дневные осмотические мини-помпы, наполненные АП II (150 нг/кг/мин), лозартаном (10 мг/кг/сут) или физиологическим рас-

твором. Одновременно измерялись уровни мРНК рецептора АТ I в мозге с помощью полимеразной цепной реакции. Эксперименты показали, что хроническая инфузия АП II индуцировала повышение уровней мРНК рецептора АТ I.

В настоящее время в мозге обнаружены АП III и АП IV [15, 16]. АП III является метаболитом АП II со схожим физиологическим действием, оказывает преимущественное влияние на периферические ткани и ЦНС, усиливая высвобождение вазопрессина. Считается, что первичным белком, ответственным за превращение АП II в АП III, является аминопептидаза А, известная как глутамил аминопептидаза ЕС. АП III связывается с теми же рецепторами, что и АП II [15]. Кроме того, АП III может деградировать до АП IV, который связывается с АТ 4 рецепторами, широко представленными по всему головному мозгу. АП IV участвует в регуляции церебрального кровотока, модуляции поведения, развитии нейронов [16].

Предполагается, что высокая концентрация рецепторов АП II первого типа обеспечивает функцию АП II как медиатора или модулятора, активирующего рецепторы в структурах, контролирующей центральную регуляцию кровообращения [17, 18]. Доказательством этого утверждения были экспериментальные наблюдения, в которых обнаружено, что введение АП II в структуры мозгового ствола приводит к повышению АД [19]. Существует тесная связь между активностью рецепторов АП II в ЦНС и регуляцией сердечно-сосудистой системы. Стимуляция рецепторов АП II в стволе головного мозга его введением в четвертый желудочек бодрствующих кроликов или в ростральную вентролатеральную область продолговатого мозга наркотизированным кроликам увеличивает активность симпатических нервов почек и БР. Введение антагониста АП II в IV желудочек или ростральную вентролатеральную область блокировало эффекты АП II. При этом активация АП II рецепторов усиливает не только тоническую активность симпатических нейронов, но и их активность, вызванную внешним раздражением [20].

Известно, что ПВЯ гипоталамуса связано со многими областями мозга, участвующими в регуляции кровообращения. Функции ПВЯ обеспечиваются такими медиаторами, как норадреналин, глутамат, провоспалительные цитокины и АП II [21]. Стимуляция рецепторов АТ 1R в околожелудочковых структурах вызывает избирательное высвобождение норадреналина в ПВЯ и в супраоптическом ядре (СОЯ). Поскольку вазопрессин также высвобождается из ПВЯ и СОЯ, возможно, что взаимодействие АП II-норадреналин вовлечено в высвобождение ва-

зопрессина, тем самым способствуя центральной регуляции АД [3].

Вопрос, связаны ли эффекты АТII с прямым воздействием на паравентрикулярные нейроны, или же он действует через промежуточные клетки, такие как астроциты, все еще остается спорным. Для решения этого вопроса использовался мультидисциплинарный подход, сочетающий электрофизиологию патч-зажимов в пресимпатических паравентрикулярных нейронах и астроцитах, наряду с записями активности симпатических нервов *in vivo* и манипуляциями с генами, нацеленными на астроциты. Обнаружено, что мРНК рецептора АТ1R экспрессируется в паравентрикулярных астроцитах. Более того, АТII ингибирует функцию транспортера глутамата, повышая в свою очередь уровень внеклеточного глутамата. Это приводит к активации нейрональных внесинаптических рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартата), повышению активности пресимпатических нейронов, усилению симпатозбудительного оттока и повышению АД. Таким образом, исследования подтверждают, что астроциты являются критическими типами клеток-посредников, опосредующих мозговую регуляцию кровообращения, и указывают на то, что опосредованные АТII нейрональные и симпатозбудительные эффекты зависят от уникального нейроглиального сигнального механизма, включающего несинаптическую передачу глутамата [22].

Ростральное вентролатеральное ядро, каудальная вентролатеральная область продолговатого мозга и моста играют важнейшую роль в поддержании уровня АД и интеграции вазомоторных рефлексов. Ауторадиографические исследования показали, что в этих областях обнаруживается высокая плотность АТ1R рецепторов [23, 24]. Блокада этих рецепторов введением селективного АТII антагониста в вентролатеральную область продолговатого мозга наркотизированным нормотензивным крысам или кроликам не влияла на исходный уровень АД и СНА [25]. Это дает основания предположить, что эндогенный АТII не влияет на активность вазомоторных нейронов в условиях нормальной исходной активности. Однако такая же аппликация антагонистов АТII крысам со спонтанной или соль-чувствительной гипертензией угнетает СНА и оказывает гипотензивный эффект [26, 27]. Эти наблюдения позволяют предположить, что влияние эндогенного АТII на вазомоторные нейроны продолговатого мозга различно в зависимости от исходной активности этих нейронов. При этом высказывается предположение, что РАС головного мозга играет решающую роль в долговременной регуляции АД, но не принимает участия в его краткосрочной регуляции [28, 29].

Экспериментально установлена роль ЯСТ как центральной релейной станции, обеспечивающей функционирование БР в условиях нормы и АГ [30, 31]. Показана роль АТII в функционировании БР. Так, длительная инфузия АТII в продолговатый мозг кроликам усиливала как СНА, так и барорефлекторное торможение этой активности, а введение лозартана блокировало этот эффект [20, 32]. Предполагается, что АТII способствует взаимодействию между нейронами, формирующими БР, и симпатизирующими нейронами продолговатого мозга и моста [33].

Для изучения локализации нейронов головного мозга, активируемых АТII, был проведен анализ их иммунореактивности в отношении Fos протоонкогена (маркера активности нейронов) после внутривенной инфузии АТII бодрствующим кроликам с интактными или денервированными основными барорецепторными зонами. У кроликов с бароденервацией инфузия АТII вызывала значительное увеличение экспрессии Fos в нескольких ядрах переднего мозга (сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган, срединное преоптическое ядро, СОЯ, ПВЯ, ядро ложа терминальной полоски и супрахиазматическое ядро), но незначительное или полное отсутствие увеличения экспрессии Fos в любой области нижнего ствола мозга. У кроликов с интактными барорецепторами инфузия АТII вызывала схожую степень экспрессии Fos во всех вышеперечисленных областях переднего мозга, но отмечалась значительно большая степень экспрессии Fos в нескольких областях продолговатого мозга (ЯСТ, *area postrema* и вентролатеральном продолговатом мозге). Данные этих исследований показывают, что АТII активирует как пресимпатические нейроны гипоталамуса, моста и продолговатого мозга, так и центральные звенья дуги БР [34].

Как указывалось выше, экзогенный АТI в мозге способен конвертироваться в АТII и тем самым влиять на регуляцию кровообращения. Локальная блокада АТI рецепторов в ЯСТ (где локализованы вторичные нейроны барорефлекторной дуги) проявляется ослаблением БР и усилением СНА [33, 35].

Предполагается, что активация нервных структур, где локализованы ангиотензиновые рецепторы, осуществляется сложным путем. Если классические нейромедиаторы (норадреналин, ацетилхолин, серотонин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота) опосредуют быструю (миллисекунды) синаптическую передачу, и эта передача модулируется медленными (от секунд до минут) сигнальными процессами, то ангиотензинергические пути от терминальной пластинки к ПВЯ и СОЯ гипотала-

муса и роstralной вентролатеральной области продолговатого мозга активируются такими стимулами, как циркулирующий АПГ, ионы натрия в спинномозговой жидкости и, возможно, циркулирующий альдостерон. Эти стимулы приводят к возбуждению симпатических нейронов, в основном за счет снижения активности гамма-аминомасляной кислоты и увеличения высвобождения глутамата. Возможен и альдостерон-эндогенный убаиновый механизм, который, однако, является гораздо более медленным нейромодулирующим путем. Альдостерон усиливает высвобождение эндогенного убаина, а последний увеличивает хроническую активность ангиотензинергических путей, например, за счет увеличения экспрессии рецептора АТ1R и субъединиц NADPH-оксидазы [36].

Как было сказано ранее, предполагается участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ЦНС в генезе АГ. Считается, что сниженное высвобождение ГАМК, повышенное высвобождение глутамата и усиленная активация АТ1R, например, в ядрах гипоталамуса и продолговатом мозге, способствуют ее возникновению. У крыс Dahl S и крыс со спонтанной гипертензией высокое содержание соли активирует путь альдостерон–убаин в ЦНС, и вызванную солью гипертензию можно предотвратить путем специфической блокады любой из стадий каскада от альдостеронсинтазы до АТ1R [36].

При длительном воздействии холода у крыс возникает устойчивая гипертензия, в поддержании которой существенную роль играет в том числе и РАС ЦНС [37]. Если РАС является фактором, обеспечивающим стойкое повышение АД, то большой интерес представляет изучение роли центральных механизмов действия АПГ в генезе реноваскулярной гипертензии.

В середине 30-х годов прошлого столетия Н. Goldblatt и соавторы [38, 39] в исследовании на собаках показали, что умеренная перевязка почечных артерий (одной или обеих) вызывает постоянное повышение систолического АД, которое не сопровождается снижением почечной экскреции. Авторами было высказано предположение, что причина возникновения АГ заключается в изменении концентрации гуморальных факторов (ренина, АПГ, альдостерона), связанных с ишемией почки. Дальнейшие исследования, посвященные этой проблеме, показали, что у лабораторных животных ишемия почек приводит не только к увеличению активности ренина плазмы крови, концентрации ангиотензина и альдостерона, но и к усилению активности СНС [40]. При этом не у всех лабораторных крыс возникает повышение АД при ишемии почки, хотя у всех животных условия проведения самой процедуры

окклюзии почечной артерии идентичны (одна линия животных, примерно одинаковая масса, размер зажима на артерию и так далее) [41].

Анализ изменений АД после экспериментального стеноза почечной артерии показал, что реноваскулярная гипертензия имеет три фазы развития [42, 43]. Первая фаза повышения АД в модели «2 почки, 1 зажим» после пережатия почечной артерии обусловлена увеличением активности РАС и концентрации АПГ (рис. 1). Снятие зажима с почечной артерии или удаление почки на I фазе нормализует АД. Через дни или недели I фаза гипертензии переходит в более выраженную II стадию, в которой АД повышается еще больше (рис. 1). Ремоделирование сердечно-сосудистой системы существенно выражено уже через 4–6 недель после стенозирования почечной артерии [43]. Через месяцы или годы проявляется III фаза гипертензии. Активность РАС значительно снижается, в том числе вследствие увеличения концентрации натрийуретического пептида и деградации АПГ в АТ(1–7), но уровень АД остается высоким, а удаление зажима с почечной артерии или удаление ишемизированной почки не влияет на уровень АД (рис. 1).

Доказано, что у животных с развившейся реноваскулярной гипертензией электрическая СНА, как тоническая, так и вызванная внешним раздражением, повышена [43, 44], что свидетельствует об усилении активности автономной нервной системы (рис. 2). Развитие исследований о роли СНС в генезе реноваскулярной гипертензии продолжалось анализом роли почечных нервов в этом процессе. Было установлено, что деструкция почечных нервов снижает АД [41], причем этот феномен обеспечивается не только снижением циркулирующего АПГ, но и уменьшением афферентации из ишемизированной почки [45, 46, 47]. Следовательно, генез реноваскулярной гипертензии лежит в нарушении центральных механизмов регуляции кровообращения.

Какие же структуры мозгового ствола обеспечивают повышение АД при реноваскулярной гипертензии? М. R. Melo и соавторы (2019) клипировали почечную артерию у самцов-крыс и через 6 недель вводили агонист ГАМК изогувацин или лозартан в комиссуральный отдел ЯСТ — области локализации вторичных нейронов дуги БР [48]. При проведении иммуногистохимического исследования было обнаружено, что тонически активные нейроны ЯСТ являются необходимыми для поддержания гипертензии, и ангиотензин непосредственно вызывает микроглиозис и астроглиозис внутри ЯСТ, приводя к оксидативному стрессу и нейровоспалению. Согласно мнению W. S. Korim и соавторов (2019) [49], именно нейровоспаление является одной из при-

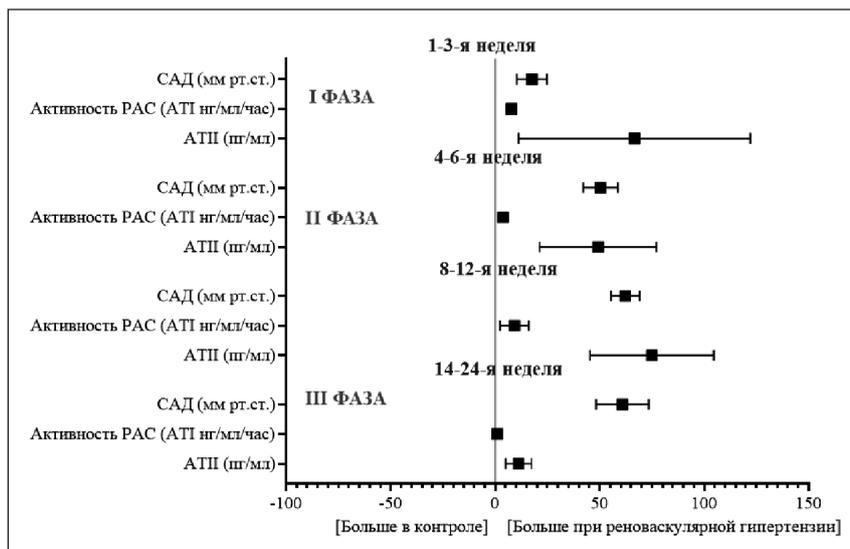


Рисунок 1. Изменение систолического артериального давления, активности ренин-ангиотензиновой системы и концентрации ангиотензина II при развитии реноваскулярной гипертензии у крыс (по данным метаанализа [43])

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; РАС — ренин-ангиотензиновая система; АТII — ангиотензин II; АТI — ангиотензин I.

чин повышения АД при ишемии почки в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». При клипировании почечной артерии увеличивается высвобождение провоспалительных цитокинов (в частности, фактора α некроза опухоли — *tumour necrosis factor- α* (TNF- α)), что, по мнению авторов, может стимулировать активность нейронов продолговатого мозга, приводя к усилению активности СНС и повышению АД. У крыс с реноваскулярной гипертензией авторы с помощью инъекции сыворотки к фактору некроза опухоли исследовали нейроны *area postrema*, рецепторы которых экспрессируют факторы некроза опухоли типа I (экспрессия С-фос). Эта манипуляция приводила к снижению повышенного АД. В то же время инъекция фактора некроза опухоли в малых количествах (наноинъекция, по выражению авторов) в область *area postrema* увеличивала АД. Эти ответы были уменьшены предварительной инъекцией сыворотки, нейтрализующей фактор некроза опухоли. По мнению авторов, фактор некроза опухоли экспрессирован в some нейронах и ретроградно высвобождается из роstralных отделов продолговатого мозга. Таким образом, авторы делают заключение, что провоспалительные цитокины и нейровоспаление — это важный патологический механизм в развитии и поддержании гипертензии.

Доказано, что реноваскулярная гипертензия сопровождается выраженным снижением БР [30, 31, 43] (рис. 2). Связь между величиной БР и выраженностью реноваскулярной гипертензии изучили A. Carvalho-Galvaо и соавторы (2018) [50]. Авторы

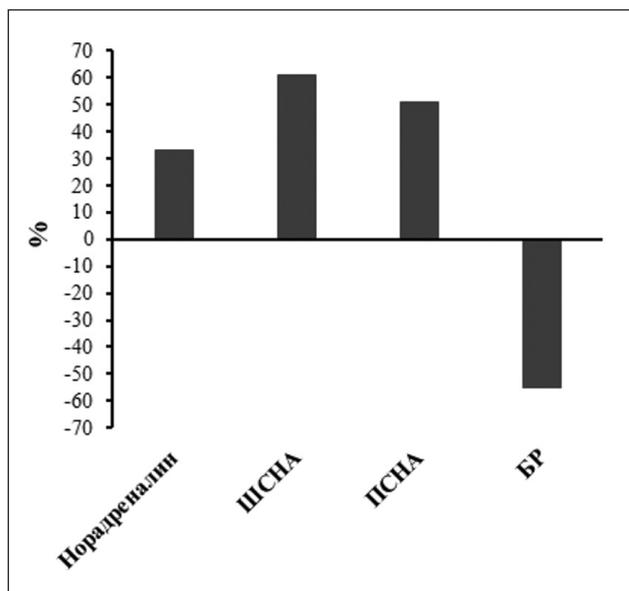


Рисунок 2. Изменение уровня циркулирующего норадреналина, симпатической нервной активности и барорецепторного рефлекса у крыс с развившейся реноваскулярной гипертензией (по данным работ [43, 44])

Примечание: ШСНА — электрическая активность шейного симпатического ствола; ПСНА — электрическая активность, регистрируемая в почечном симпатическом нерве; БР — барорецепторный рефлекс.

использовали новый препарат — карбоксиметил-глюкан (иммуностимулятор и антиоксидант) для изучения его влияния на АД, величину БР и симпатическую вазомоторную активность у крыс с реноваскулярной гипертензией. Проведенные исследования показали, что уменьшение барорефлекса и повышение симпатической активности у крыс через 6 недель после ишемии почки изменяются через 2 недели после применения препарата, и наблюдается обратная корреляция между величиной БР и уровнем АД.

При изучении пула нейронов, вовлеченных в реализацию реноваскулярной гипертензии, было отмечено, что наблюдаются два пула [51]. Одни нейроны локализованы в области ЯСТ, другие — ретикулярные нейроны гигантоклеточного ядра продолговатого мозга. Иммуногистохимические методы с использованием сыворотки против нейрональной синтазы оксида азота, цистатионин- β -синтазы и гема оксигеназы через 8, 16 и 24 недели после ишемии почки показали, что эти нейроны вовлечены в реализацию реноваскулярной гипертензии. В гигантоклеточном ретикулярном ядре продолговатого мозга большинство нервных клеток содержат норадреналин, а в ЯСТ — оксид азота.

В лечении больных АГ широко используются блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Показано, что блокаторы рецепторов АП II ирбесартан и лозартан проходят через гематоэнцефалический барьер и блокируют рецепторы к АП II в ЦНС [52–54]. Степень блокады ангиотензиновых рецепторов мозга определяется липоидотропностью препаратов [55]. Другие исследования на животных показали, что антагонисты АП I позволяют эндогенному АП II стимулировать нервную регенерацию через АТ2R рецепторы [56].

Если АП I и АП II относятся к каноническим пептидам РАС, то АТ(1–7) и АТ(1–9) представляют собой неканонические пептиды РАС, которые образуются при деградации АП I и АП II. АТ(1–7) также может синтезироваться из АТ(1–9). АТ(1–7) и АТ(1–9) обладают сосудорасширяющими, антигипертензивными, гипотрофическими, антиатерогенными, антиаритмогенными, антифибротическими, антитромботическими и противовоспалительными свойствами. Известно, что неканоническая РАС препятствует развитию Goldblatt гипертензии [57–60].

АТ(1–9) связывается с АТ2 рецепторами [58, 59]. АТ(1–7) реализует свои эффекты через специфические MAS рецепторы, которые были обнаружены в мозге, сердце, сосудах и почках. Сообщалось об иммунореактивности к АТ(1–7) по всему мозгу, включая области мозга, регулирующие сердечно-сосудистую деятельность, такие как ЯСТ, каудаль-

ная вентролатеральная и ростральная вентролатеральная медулла ствола мозга, а также в ПВЯ и дугообразное ядро. Хроническое центральное введение АТ(1–7) снижает симпатический тонус и АД, усиливает БР [57].

В настоящее время проводятся исследования, направленные на поиск агонистов MAS и АТ2 рецепторов, а также препаратов, повышающих уровень и активность АТ(1–7) и АТ(1–9) [57, 59].

Финансирование / Funding

Работа выполнена за счет средств Государственного задания № 056–00119–22–00. / The work was supported by the State assignment No. 056–00119–22–00.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Phillips MI. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1987;49:413–435. doi:10.1146/annurev.ph.49.030187.002213
2. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol.* 1992;262(6Pt1):E763–E778. doi:10.1152/ajpendo.1992.262.6.E763
3. Steckelings U, Lebrun C, Qadri F, Veltmar A, Unger TJ. Role of brain angiotensin in cardiovascular regulation. *Cardiovasc. Pharmacol.* 1992;19(Suppl6): S72–9. doi:10.1097/00005344-199219006-00012
4. Ramchandra R, Yao ST, May CN. Organ selective regulation of sympathetic outflow by the brain angiotensin system. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(4):401–408. doi:10.1007/s11906-013-0355-2.5
5. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin angiotensin system in hypertension (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(6):95. doi:10.3892/ijmm.2021.4928
6. de Kloet AD, Steckelings UM, Summers C. Protective angiotensin type 2 receptors in the brain and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(6):46. doi:10.1007/s11906-017-0746-x
7. Roy RK, Ferreira-Neto HC, Felder RB, Stern JE. Angiotensin II inhibits the A-type K⁺ current of hypothalamic paraventricular nucleus neurons in rats with heart failure: role of MAPK-ERK1/2 signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2022;322(6): R526–R534. doi:10.1152/ajpregu.00308.2021
8. Ganten D, Minnich JL, Granger P, Hayduk K, Brecht HM, Barbeau A et al. Angiotensin-forming enzyme in brain tissue. *Science.* 1971;173(3991):64–65. doi:10.1126/science.173.3991.64
9. Souza LAC, Earley YF. (Pro)renin receptor and blood pressure regulation: a focus on the central nervous system. *Curr Hypertens Rev.* 2022;18(2):101–116. doi:10.2174/1570162X20666220127105655
10. Carlson SH, Wyss JM. Neurohormonal regulation of the sympathetic nervous system: new insights into central mechanisms of action. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(3):233–240. doi:10.1007/s11906-008-0044-8
11. Mendelsohn FA, Quirion R, Saavedra JM, Aguilera G, Catt KJ. Autoradiographic localization of angiotensin II receptors in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984;81(5):1575–1579. doi:10.1073/pnas.81.5.1575

12. Mendelsohn FA, Allen AM, Clevers J, Denton DA, Tarjan E, McKinley MJ. Localization of angiotensin II receptor binding in rabbit brain by in vitro autoradiography. *J Comp Neurol*. 1988;270(3):372–384. doi:10.1002/cne.902700306
13. DiBona GF. Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function. *Ann NY Acad Sci*. 2001;940:395–406. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03693.x
14. Nunes FC, Braga VA. Chronic angiotensin II infusion modulates angiotensin II type I receptor expression in the subfornical organ and the rostral ventrolateral medulla in hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(4):440–445. doi:10.1177/1470320310394891
15. O'Connor AT, Haspula D, Alanazi AZ, Clark MA. Roles of angiotensin III in the brain and periphery. *Peptides*. 2022;153:170802. doi:10.1016/j.peptides.2022.170802
16. von Bohlen O. Angiotensin IV in the central nervous system. *Cell Tissue Res*. 2003;311(1):1–9. doi:10.1007/s00441-002-0655-3
17. Bishop VS, Sanderford MG. Angiotensin II modulation of the arterial baroreflex: role of the area postrema. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(5–6):428–31. doi:10.1046/j.1440-1681.2000.03260.x
18. Head GA. Role of ATI receptors in the central control of sympathetic vasomotor function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23(Suppl3): S93–S98. doi:10.1111/j.1440-1681.1996.tb02820.x
19. Bickerton RK, Buckley JP. Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension. *Proceed Soc Experim Biol Med*. 1961;106:834–836. doi:10.3181/00379727-106-26492
20. Head GA, Saigusa T, Mayorov DN. Angiotensin and baroreflex control of the circulation. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(9):1047–1059. doi:10.1590/s0100-879x2002000900005
21. Su Q, Huo CJ, Li HB, Liu KL, Li X, Yang Q et al. Renin-angiotensin system acting on reactive oxygen species in paraventricular nucleus induces sympathetic activation via AT1R/PKCγ/Rac1 pathway in salt-induced hypertension. *Sci Rep*. 2017;7:43107. doi:10.1038/srep43107
22. Stern JE, Son S, Biancardi VC, Zheng H, Sharma N, Patel KP. Astrocytes contribute to angiotensin II stimulation of hypothalamic neuronal activity and sympathetic outflow. *Hypertension*. 2016;68(6):1483–1493. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07747
23. Oliveira RC, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS. The pressor effect of angiotensin-(1–7) in the rat rostral ventrolateral medulla involves multiple peripheral mechanisms. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):245–252. doi:10.6061/clinics/2013(02) oa20
24. DiBona GF. Central sympathoexcitatory actions of angiotensin II: role of type I angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(Suppl11): S90–S94.
25. Fontes MA, Silva LC, Campagnole-Santos MJ, Khosla MC, Guertzenstein PG, Santos RA. Evidence that angiotensin-(1–7) plays a role in the central control of blood pressure at the ventrolateral medulla acting through specific receptors. *Brain Res*. 1994;665(1):175–180. doi:10.1016/0006-8993(94)91171-1
26. Ito S, Hiratsuka M, Komatsu K, Tsukamoto K, Kanmatsuse K, Sved AF. Ventrolateral medulla AT1 receptors support arterial pressure in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2003;41(3Pt2): 744–750. doi:10.1161/01.HYP.0000052944.54349.7B
27. Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, Kanmatsuse K, Sved AF. Ventrolateral medulla AT1 receptors support blood pressure in hypertensive rats. *Hypertension*. 2002;40(4):552–559. doi:10.1161/01.hyp.0000033812.99089.92. PMID: 12364362
28. Leenen FH. Actions of circulating angiotensin II and aldosterone in the brain contributing to hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1024–1032. doi:10.1093/ajh/hpu066
29. Ferguson AV. Angiotensinergic regulation of autonomic and neuroendocrine outputs: critical roles for the subfornical organ and paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology*. 2009;89(4):370–376. doi:10.1159/000211202
30. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб, 2008. 311 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and arterial hypertension. St. Petersburg, 2008. 311 p. In Russian].
31. Tsyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Shcherbin YI. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of renovascular hypertension. *PLoS One*. 2013;8(6): e64788. doi:10.1371/journal.pone.0064788
32. Averill DB, Diz DI. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Res Bull*. 2000;51(2):119–128. doi:10.1016/s0361-9230(99)00237-3
33. Wang WZ, Gao L, Pan YX, Zucker IH, Wang W. AT1 receptors in the nucleus tractus solitarius mediate the interaction between the baroreflex and the cardiac sympathetic afferent reflex in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(3): R1137–R1145. doi:10.1152/ajpregu.00590.2006
34. Potts PD, Hirooka Y, Dampney RA. Activation of brain neurons by circulating angiotensin II: direct effects and baroreceptor-mediated secondary effects. *Neuroscience*. 1999;90(2):581–594. doi:10.1016/s0306-4522(98)00572-7
35. Arnold AC, Isa K, Shaltout HA, Nautiyal M, Ferrario CM, Chappell MC et al. Angiotensin-(1–12) requires angiotensin converting enzyme and AT1 receptors for cardiovascular actions within the solitary tract nucleus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(3): H763–H771. doi:10.1152/ajpheart.00345.2010
36. Gabor A, Leenen FH. Central neuromodulatory pathways regulating sympathetic activity in hypertension. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(8):1294–303. doi:10.1152/jappphysiol.00553.2012
37. Peng J, Kimura B, Phillips MI. The predominant role of brain angiotensinogen and angiotensin in environmentally induced hypertension. *Regul Pept*. 2002;110(1):25–32. doi:10.1016/s0167-0115(02)00156-8
38. Goldblatt H. Studies on experimental hypertension: the pathogenesis experimental hypertension due to renal ischemia. *Ann Int Med*. 1937;11(1):69–75. doi:10.7326/0003-4819-11-1-69
39. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59(3):347–379. doi:10.1084/jem.59.3.347
40. Wiesel P, Mazzolai L, Nussberger J, Pedrazzini T. Two-kidney, one clip and one-kidney, one clip hypertension in mice. *Hypertension*. 1997;29(4):1025–1030. doi:10.1161/01.hyp.29.4.1025
41. Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Рубанова Н. С. Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):552–558. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-552-558 [Tsyrlin VF, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS. Renovascular hypertension in kidney denervation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;2(6):552–558. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-552-558. In Russian].
42. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int*. 1986;30(3):437–452. doi:10.1038/ki.1986.204
43. Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Ангиотензин II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». *Мета-*

- анализ. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):328–347. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347 [Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Angiotensin II and atrial natriuretic peptide—unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):328–347. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347. In Russian].
44. Кузьменко Н. В., Щербин Ю. И., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим). *Артериальная гипертензия*. 2014;20(6):515–521. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-6-515-521 [Kuzmenko NV, Shcherbin YI, Pliss MG, Tsyrlin VA. Changes of the sympathetic activity in the heart and vessels in the development of experimental vasorenal hypertension (2 kidneys — 1 clip). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(6):515–521. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-6-515-521. In Russian].
45. Rossi NF, Pajewski R, Chen H, Littrup PJ, Maliszewska-Scislo M. Hemodynamic and neural responses to renal denervation of the nerve to the clipped kidney by cryoablation in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(2): R197–R208. doi:10.1152/ajpregu.00331.2015
46. Wyss JM, Aboukarsh N, Oparil S. Sensory denervation of the kidney attenuates renovascular hypertension in the rat. *Am J Physiol*. 1986;250(1Pt2): H82–H86. doi:10.1152/ajpheart.1986.250.1.H82
47. Wyss JM, Oparil S, Sriprajothikoon W. Neuronal control of the kidney: contribution to hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70(5):759–770. doi:10.1139/y92-100
48. Melo MR, Gasparini S, Speretta GF, Silva EF, Rodrigues Pedrino G, Menani JV et al. Importance of the commissural nucleus of the solitary tract in renovascular hypertension. *Hypertens Res*. 2019;42(5):587–597. doi:10.1038/s41440-018-0190-6
49. Korim WS, Elsaafien K, Bassar JR, Setiadi A, May CN, Yao ST. In renovascular hypertension, TNF- α type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Cardiovasc Res*. 2019;115(6):1092–1101. doi:10.1093/cvr/cvy268
50. Carvalho-Galvão A, Gadelha DDA, de Brito Alves JL, Khan BA, Castro-Gomez RJH, Cruz JC et al. A newly isolated carboxymethyl-glucan (CM-G) restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Front Physiol*. 2018;9:607. doi:10.3389/fphys.2018.00607
51. Chertok VM, Kotsyuba AE. Norepinephrinergic and nitroxidergic neurons of vasomotor nuclei in hypertensive rats. *Bull Exp Biol Med*. 2015;158(5):695–699. doi:10.1007/s10517-015-2838-4
52. Polidori C, Ciccocioppo R, Pompei P, Cirillo R, Massi M. Functional evidence for the ability of angiotensin AT1 receptor antagonists to cross the blood-brain barrier in rats. *Eur J Pharmacol*. 1996;307(3):259–267. doi:10.1016/0014-2999(96)00270-1
53. Culman J, von Heyer C, Piepenburg B, Rascher W, Unger T. Effects of systemic treatment with irbesartan and losartan on central responses to angiotensin II in conscious, normotensive rats. *Eur J Pharmacol*. 1999;367(2–3):255–265. doi:10.1016/s0014-2999(98)00983-2
54. Shinohara K, Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Circulating angiotensin II deteriorates left ventricular function with sympathoexcitation via brain angiotensin II receptor. *Physiol Rep*. 2015;3(8): e12514. doi:10.14814/phy2.12514
55. Unger T, Badoer E, Ganten D, Lang RE, Rettig R. Brain angiotensin: pathways and pharmacology. *Circulation*. 1988;77(6Pt2): I40–I54. PMID: 2836110
56. Unger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood Press Suppl*. 2001;1:12–16. doi:10.1080/080370501750066453
57. Medina D, Arnold AC. Angiotensin-(1–7): translational avenues in cardiovascular control. *Am J Hypertens*. 2019;32(12): 1133–1142. doi:10.1093/ajh/hpz146
58. McKinney CA, Fattah C, Loughrey CM, Milligan G, Nicklin SA. Angiotensin-(1–7) and angiotensin-(1–9): function in cardiac and vascular remodelling. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(12):815–827. doi:10.1042/CS20130436
59. Norambuena-Soto I, Lopez-Crisosto C, Martinez-Bilbao J, Hernandez-Fuentes C, Parra V, Lavandero S et al. Angiotensin-(1–9) in hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2022;203:115183. doi:10.1016/j.bcp.2022.115183
60. Ocaranza MP, Michea L, Chiong M, Lagos CF, Lavandero S, Jalil JE. Recent insights and therapeutic perspectives of angiotensin-(1–9) in the cardiovascular system. *Clin Sci (Lond)*. 2014;127(9):549–557. doi:10.1042/CS20130449

Информация об авторах

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.

Author information

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher of Experimental Research Laboratories of the Laser Medicine Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.