

© А.Ж.Карабаева, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, 2008
УДК 616.12-08

А.Ж. Карабаева¹, А.М. Есаян¹, И.Г. Каюков¹

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

A.Zh. Karabaeva, A.M. Essaian, I.G. Kayukov

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ALDOSTERONE

¹Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В статье содержатся сведения об эффектах альдостерона при связывании с эпителиальными и неэпителиальными минералокортикоидными рецепторами, а также показана патофизиологическая роль данного стероидного гормона в развитии и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. Приведены данные экспериментальных и клинических исследований, доказывающих способность альдостерона вызывать фиброз миокарда и сосудов.

Ключевые слова: альдостерон, эпителиальные и неэпителиальные минералокортикоидные рецепторы, фиброз миокарда.

ABSTRACT

The work contains data of the effects of aldosterone when binding with epithelial and non- epithelial mineral corticoid receptors. The pathophysiological role of this steroid hormone is shown in the development of cardiovascular complications in chronic diseases of the kidneys as well. The data of experimental and clinical investigations are presented demonstrating the ability of aldosterone to cause fibrosis of the myocardium and vessels.

Key words: aldosterone, epithelial and non-epithelial mineral corticoid receptors, myocardium fibrosis.

Альдостерон является компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы организма, участвующей в поддержании водно-солевого гомеостаза, артериального давления и почечного кровотока. Компонент этой системы альдостерон традиционно считался регулятором реабсорбции натрия в почках и, соответственно, объема экстрацеллюлярной жидкости и метаболизма калия [1, 2]. Секреция данного стероидного гормона обеспечивается клубочковой зоной коры надпочечников со скоростью 60-190 мкг в сутки.

Альдостерон оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидный рецептор, который экспрессируется в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального отдела нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез). Этот эффект реализуется действием альдостерона на классические минералокортикоидные рецепторы.

Исследованиями показано, что минералокортикоидный рецептор существует в α - и β -изоформах, мРНК которых различается вторым экзоном в тканях-мишенях к альдостерону, β -изоформа рецептора осуществляет механизм «обратной регуляции» независимо от уровня альдостерона в случае

положительного баланса натрия. Первая изоформа обладает обратимым действием, что может способствовать усилению глюкокортикоидных влияний. Изоформа второго типа практически полностью защищает клетки от влияния кортикостероидов.

Классические эффекты стимуляции минералокортикоидных рецепторов опосредуются через ядерные рецепторы. При связывании альдостерона с этим типом минералокортикоидных рецепторов происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы [3]. Активация экспрессии этих генов достигается через увеличение синтеза под влиянием активированных минералокортикоидных рецепторов так называемых сигнальных протеинов. К ним относят плазматическую глюкокортикоид-индуцируемую киназу и протеин Кирстена-Раса.

В последние годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, благодаря которым изменилось представление об эффектах альдостерона. Открыты неэпителиальные минералокортикоидные рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, почек и центральной нервной системы, обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда [4-6].

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, Россия, тел.: (812)-34639-26, факс: (812) -234-91-91; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

В этих работах приведены убедительные данные о том, что помимо классических эффектов на эпителиальные клетки, существуют эффекты альдостерона на неэпителиальные клетки различных органов, включая сердце и сосуды [7–10]. Все больше данных появляется о том, что альдостерон оказывает действие на процесс ремоделирования и усиление формирования коллагена в органах и тканях, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, прогрессированию почечных и сердечно-сосудистых поражений во многом благодаря воздействию именно на эти неэпителиальные клетки [11, 12].

Как известно, активация ренин-ангиотензиновой системы стимулирует усиленную выработку альдостерона корой надпочечников. Возбуждая минералкортикоидные рецепторы эпителиальных клеток дистальных почечных канальцев, альдостерон способствует задержке ионов натрия в обмен на выведение ионов калия и магния, что вызывает задержку жидкости и электролитный дисбаланс. Развивается объемзависимая гипертензия, объемная перегрузка сердца, гипокалиемия и гипомagneмизм.

Эта концепция подтверждена рядом экспериментальных [13–16] и клинических исследований [17, 18], демонстрирующих, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина 1 типа (АТ₁ рецепторов) обеспечивает снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Из этого следует, что установлена патофизиологическая роль ангиотензина II и альдостерона в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, проведен ряд исследований, согласно которым альдостерон играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений независимо от уровня ангиотензина II [19]. Так показано, что пациенты с первичным альдостеронизмом, у которых обычно очень низкий уровень ангиотензина II, имеют выраженную гипертрофию миокарда, альбуминурию и склонны к развитию острых нарушений мозгового кровообращения в сравнении с пациентами с эссенциальной гипертензией [11, 20–22].

На клеточном уровне альдостерон участвует в активации фибробластов и развитии интерстициального миокардиального фиброза а, следовательно, и в ремоделировании миокарда. Высказывается мнение, что локальная секреция альдостерона может играть роль в процессах постинфарктного ремоделирования.

Изменение структуры миокарда в совокупнос-

ти с потерей таких важных электролитов, как калий и магний, способствует развитию желудочковых аритмий, являющихся одной из основных причин внезапной коронарной смерти среди больных с хронической сердечной недостаточностью.

Хорошо известна способность альдостерона потенцировать прессорные эффекты ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудов, однако недавно установлено, что альдостерон самостоятельно может оказывать прямой эффект на индукцию клеточного фиброза и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [23].

Недавно проведенные исследования показывают, что альдостерон является медиатором миокардиального и сосудистого фиброза путем прямого воздействия на рецепторы, локализованные в цитозоли сосудистых фибробластов, активация которых приводит к экспрессии матричной РНК синтеза коллагена I типа [24]. R. Rocha и соавт. [16] продемонстрировали, что альдостерон играет важную роль в ангиотензин II-индуцированном сосудистом воспалении и фиброзировании через активацию циклооксигеназы-2, желатиназы и выработку остеопонтина.

Анализируя участие альдостерона в процессах фиброирования тканей, нельзя не отметить, что, согласно данным R. Rocha и соавт., указанный гормон вызывает воспаление и фибриноидный некроз мелких артерий и артериол, а последующий фиброз тканей представляет собой репаративный процесс [25].

Кроме того, теми же авторами выдвинута гипотеза, что альдостерон может также вызвать повреждение миокарда непосредственно, стимулируя апоптоз кардиомиоцитов [25].

Другим важным механизмом, с помощью которого альдостерон может способствовать усилению фиброгенеза в органах-мишенях, включая миокард и почки, может быть его воздействие на систему фибринолиза через влияние на ингибиторы и активаторы плазминогена. Этот эффект РААС является одним из основных путей защиты от развития интраваскулярного тромбоза и играет важную роль в ремоделировании сосудов и тканей. Внутрисосудистый фибринолитический баланс в значительной мере определяется конкурирующим воздействием активаторов плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1). Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в стенках кровеносных сосудов, и частично – в эндотелии. По-видимому, и альдостерон, и А II независимо друг от друга (или альдостерон способствует этому эффекту А II) ведут к усилению экспрессии РАИ-1. Все это содействует подав-

лению системы фибринолиза и развитию поврежденных микроциркуляторного русла [4, 26], что в конечном итоге способствует фиброзированию почечной ткани. Данный эффект опосредуется развитием воспалительной реакции с развитием микроангиопатии и последующим формированием оксососудистого и интерстициального фиброза.

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что действие альдостерона на сердечно-сосудистую систему многогранно, включает активацию как классических эпителиальных минералкортикоидных рецепторов, так и неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов миокарда и сосудов. С воздействием именно на неэпителиальные рецепторы обусловлен фиброзирующий эффект альдостерона на миокард. Это углубило понимание сложных патогенетических механизмов развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии при ХБП и открывает новые пути коррекции структурно-функционального состояния миокарда посредством фармакологической блокады неэпителиальных альдостероновых рецепторов, что, несомненно, позволит снизить риск сердечно-сосудистого ремоделирования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Christ M, Douwes K, Eisen C et al. Rapid non-genomic effects of aldosterone on sodium transport in rat vascular smooth muscle cells: involvement of the Na^+/H^+ antiport. *Hypertension* 1995; 25: 117-123
2. Camargo MJ, von Lutterotti N, Campbell JrWG et al. Control of blood pressure and end-organ damage in maturing salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats by oral angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 1993; 11: 31-40
3. Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334
4. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 1984-1992
5. Foster RH, MacFarlane CH, Bustamante MO. Recent progress in understanding aldosterone secretion. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 647-651
6. Fuller PJ. Aldosterone's effects and mechanism of action. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1997; 4: 218-224
7. Ebata S, Muto S, Okada K et al. Aldosterone activates Na^+/H^+ exchange in vascular smooth muscle cells by non-genomic and genomic mechanisms. *Kidney Int* 1999; 56: 1400-1412
8. Gekle M, Freudinger R, Mildenerberger S, Silbernagl S. Rapid actions of aldosterone on cells from renal epithelium: the possible role of EGF-receptor signaling. *Steroids* 2002; 67: 499-504
9. Halimi J-M, Mimram A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1801-1802
10. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Weber KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4: 51-55
11. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998; 93: 487-490
12. Laragh JH, Sealy JE. The renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive disorders: a key to two forms of arteriolar constriction and a possible clue to risk of vascular injury (heart attack and stroke) and prognosis. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension* 1990; Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, New York, 1329-1348
13. Nishimura M, Uzu T, Fuji T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
15. Rossi GP, Sachetto A, Visentin P et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039-1045
16. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143: 4828-4836
17. Stier Jr CT, Chander PN, Gutstein WH et al. Therapeutic benefit of captopril in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats is independent of hypotensive effect. *Am J Hypertens* 1991; 4: 680-687
18. Stier Jr CT, Adler LA, Levine S, Chander PN. Stroke prevention by losartan in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1993; 11 [Suppl 3]: S37-S42
19. Silvestre J-S, Heymes C, Oubenaissa A et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction. Effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694-2701
20. Schiffrin EL, Franks DJ, Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1522-1527
21. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I et al. Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 370-373
22. Wehling M. Non-genomic actions of steroid hormones. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 347-353
23. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M et al. Non-genomic effects of aldosterone on intracellular calcium in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76: 973-979
24. Wehling M, Spes CH, Win N et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-3522
25. Rocha R, Stier CTJ, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878
26. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *Journal of Endocrinology* 2005; 186: 1-20

Поступила в редакцию 15.01.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.