

# Ренін-ангіотензинова система: відомі наукові факти та сучасна концепція кардіометаболічних ефектів

О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Стаття присвячена огляду літературних джерел щодо ідентифікації компонентів ренін-ангіотензинової системи (РАС) та їхньої тригерної ролі в патофізіологічних процесах з трансформацією в серцево-судинні захворювання і метаболічну дисфункцію. На підставі визначення біологічних ефектів подано сучасну інтерпретацію розподілу мультифункціонального комплексу на дві складові, а саме класичну та альтернативну ренін-ангіотензинову систему. Підкреслено пошкоджувальні ефекти класичної гілки РАС з проявами вазоконстрикції, активації прозапального каскаду, оксидативного стресу, проліферативних процесів, порушень вуглеводного та ліпідного гомеостазу, що є платформою розвитку артеріальної гіпертензії, ремоделювання серця та судин, серцевої недостатності, інсулінорезистентності, ожиріння. Значна увага приділена висвітленню контррегуляторного впливу на ангіотензин II альтернативної гілки РАС, що здійснює кардіальний захисний ефект, корекцію метаболічних порушень. З урахуванням результатів експериментальних і клінічних досліджень представлено аргументацію поглибленого вивчення агоністів і антагоністів компонентів альтернативної РАС з метою створення нового класу фармакологічних засобів з подальшою імплементацією їх у лікувальну практику.

**Ключові слова:** ренін-ангіотензинова система, ангіотензинперетворювальний фермент, ангіотензин II, ангіотензин (1–7), Mas-рецептор, кардіометаболічний синдром.

**Р**енін-ангіотензинова система (РАС) потребує всебічного розгляду щодо сьогоденного розуміння та подальшого поглибленого вивчення для аналізу співіснування її субстратів і клінічної імплементації новітніх знань. Згідно із сучасними уявленнями, РАС – це мультикомпонентний механізм з різними фізіологічними регуляторними функціями, що взаємодіють за принципом зворотного зв'язку. Провідні ефекти РАС значною мірою залежать від функціонального балансу двох гілок РАС, які в наш час поділяються на класичні та некласичні.

Класична вісь РАС представлена ангіотензиногеном, реніном, ангіотензином I, ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ), ангіотензином II, його рецепторами: першого типу (AT1R) та другого типу (AT2R). Дослідженню ролі компонентів класичної РАС присвячена велика кількість наукових розробок, починаючи з кінця XIX століт-

тя. За цей період встановлено численні ефекти складових РАС, їхню участь у фізіологічних та патофізіологічних процесах, тригерна роль у формуванні патологічних станів. Головним гравцем РАС розглядається ангіотензин II, який через AT1R здійснює затримку натрію, вазоконстрикцію, вивільнення катехоламінів та альдостерону, активацію прозапального каскаду, оксидативний стрес, що запускають патофізіологічний каскад артеріальної гіпертензії. Стимуляція AT1R призводить до проліферативних процесів у серці та судинах, що спричиняє гіпертрофію міокарда з подальшим формуванням серцевої недостатності, ремоделювання судин, розвитку нефросклерозу. Активація AT2R може безпосередньо протидіяти AT1R-залежним ефектам ангіотензину II через гетеродимеризацію обох рецепторів на поверхні клітини, що приводить до вазодилатації, пригнічення проліферації, натрійурезу.

У 1968 р. почався новий етап у дослідженні РАС завдяки встановленню вченими Н.У. Yang, E.G. Erdös, T.S. Chiang гептапептиду, що отримав назву ангіотензин (1–7) [42]. У публікації 1988 р. група вчених повідомили про результати дослідження метаболізму ангіотензину в мозку тварин та зробили висновок, що ангіотензин (1–7) утворюється з ангіотензину II [30]. Також було отримано докази локалізації специфічних рецепторів ангіотензину (1–7) у вентролатеральних відділах та солітарному тракту мозку [12]. У подальшому розширилися уявлення стосовно функціональної ролі ангіотензину (1–7) як ендogenous ліганда для Mas-рецептора, який містить онкоген-кодований G-білок [32]. Новою знахідкою стосовно РАС слід вважати відкриття, майже через півстоліття після визначення АПФ, біологічного пептиду, здатного каталізувати перетворення ангіотензину I в ангіотензин (1–9) та ангіотензину II в ангіотензин (1–7) [6]. Цей ензим, гомологічний до вже відомого АПФ, але з новими характеристиками, було ідентифіковано як ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ 2) [38].

Таким чином, на підставі цих досліджень, за межами класичної РАС, було створено концепцію нової складової, так званої неklasичної РАС з компонентами – ангіотензином (1–7), Mas-рецептором і головним медіатором цих реакцій, а саме АПФ 2. З'явилися нові наукові дані стосовно рецепції та експресії цих пептидів у різних клітинах та тканинах, фізіологічної ролі в регуляції артеріального тиску та впливу на розвиток кардіальних захворювань в умовах коморбідності [31].

Ефекти компонентів неklasичної РАС значно відрізняються від раніше встановлених складових класичної РАС. Безперечним науковим надбанням попередніх років є факти, що найбільш важливим ефектом головного компонента класичної РАС ангіотензину II є вазоконстрикція, яка супроводжується підвищенням артеріального тиску у відповідь на вивільнення реніну нирками в умовах низького тиску. Компоненти неklasичної РАС мають протилежні ефекти. Виявлено, що АПФ 2, конвертуючи ангіотензин II в ангіотензин (1–7) через Mas-рецептор, викликає вазодилатацію. Перше визначення гіпотензивної дії ангіотензину (1–7) було встановлено в 1989 р. *in vivo* на тваринах, що підтверджувалося значним зниженням артеріального тиску після мікроін'єкції дослідженого ензиму в клітини солітарного тракту мозку щурів [4]. Ці експериментальні роботи доводять, що компонент неklasичної РАС ангіотензин (1–7) здатен відігравати роль у центральному контролі артеріального тиску. Гіпотензивний ефект унаслідок дії ангіотензину (1–7) здійснюється різними шляхами, серед яких доцільно зазначити зменшен-

ня резистентності периферичних судин з подальшою вазодилатацією, обумовленою оксидом азоту, а також пригнічення вазоконстрикції за рахунок ефектів ангіотензину II [3]. Серед можливих пояснень гіпотензивних ефектів неklasичних компонентів РАС потрібно додати натрійуретичний ефект ангіотензину (1–7) та зниження активності симпатoadреналової системи [5]. З огляду на центральні та периферичні ефекти ангіотензину (1–7), було зроблено висновок стосовно ролі цього ензиму як важливого модулятора артеріального тиску. Загалом нові компоненти ангіотензин (1–7), АПФ 2, Mas-рецептор та вже відомий AT2R визначено як антигіпертензивні складові РАС [39].

Окрім ефектів контролю артеріального тиску, функціональний аналіз нової складової РАС показав численні протективні ефекти стосовно серцево-судинної системи [15]. Захисні властивості АПФ 2, ангіотензину (1–7) полягають у протидії фіброзу, пригніченні росту міоцитів та формуванні патологічної гіпертрофії, уповільненні ремоделювання міокарда у хворих внаслідок дії ангіотензину II, як у процесі формування гіпертензивного серця, так і в післяінфарктний період, що висвітлювалося в публікаціях щодо результатів експериментальних досліджень [18, 22, 35]. Активація АПФ 2 та експресія Mas-рецептора встановлені в щурів при експериментальній моделі стенозу аорти, формуванні ремоделювання серця, можливо, як компенсаторний протективний механізм [43]. Зменшення фіброзу міокарда в генетично гіпертензивних щурів, регуляція гіпертрофії серця *in vivo* та *in vitro* також є характеристикою ефектів ангіотензину (1–9), що діє через AT2R [10, 11, 25]. Важливою знахідкою були результати дослідження мишей з гіперхолестеринемією стосовно можливості АПФ 2 запобігати розвитку атеросклерозу та аневризми абдомінального відділу аорти, індукованих ангіотензином II [37].

Представлено також значення показника неklasичної гілки РАС як прогностичного маркера у клінічній практиці [40]. У 110 амбулаторних хворих та пацієнтів реанімаційного відділення із серцевою недостатністю визначали в плазмі рівні альдостерону, В-натрійуретичного пептиду, реніну та пептидів РАС. Спостереження за хворими тривало від 4,7 до 5,7 року з кінцевими точками – госпіталізація та смертність. Згідно з результатами дослідження, збільшення відношення «ангіотензин (1–7) / ангіотензин II» є прогностичним маркером сприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих, а саме маркером скорочення терміну госпіталізації, збільшення виживання. Автори припускають, що динамічне спостереження за станом РАС надає можливість робити довгострокові прогнози у хворих із серцевою недостатністю. Ці

дані також надають важливі клінічні докази доцільності застосування в лікувальній практиці методології конкурування альтернативної гілки РАС з класичною РАС за допомогою фармакологічних засобів.

За останні роки були здійснені дослідження, що визначили роль РАС у розвитку кардіометаболічного синдрому: ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, порушень вуглеводного гомеостазу [2, 28].

Експресія медіаторів РАС бере участь у модуляції утворення адипоцитів, обміну вуглеводів, процесах ліполізу, що відіграють тригерну роль у формуванні негативних метаболічних наслідків ожиріння [7]. Встановлено, що адипоцити жирової тканини є локальним джерелом ангіотензиногену, ангіотензину і здатні здійснювати секрецію адіпокінів у відповідь на локальну генерацію ангіотензину II, активація якого асоціюється з надлишковою масою тіла. Дисфункція AT1P у жировій тканині знижує диференціацію адипоцитів і сприяє їх гіпертрофії в мишей без ожиріння, що провокує в подальшому розвиток ожиріння [27]. В осіб з ожирінням, з переважанням вісцерального типу, що розглядається як головний фактор метаболічних порушень, виявлено підвищення плазматичної концентрації реніну, ангіотензиногену, ангіотензину II, альдостерону [13].

Відомо, що представники класичної гілки РАС ангіотензин II та альдостерон беруть участь у метаболізмі глюкози з подальшими негативними ефектами. Активація РАС жирової тканини відповідальна за формування і прогресування інсулінорезистентності та гіперінсулінемії [21]. Так, ангіотензин II через AT1P провокує інсулінорезистентність у печінці, адипоцитах та підшлунковій залозі [9]. Згідно з дослідженням J. Joshua та співавторів, у когорті осіб різних етнічних груп високий рівень альдостерону асоціюється з інсулінорезистентністю, гіперглікемією та ризиком цукрового діабету 2-го типу в результаті плеїотропних ефектів – пригнічення переносу інсуліну в клітини білком GLUT-4, порушення утилізації глюкози адипоцитами, скелетними м'язами і гладеньком'язовими клітинами судин [17].

Разом з тим, слід зазначити, що недостатня увага приділена висвітленню ролі альтернативної гілки РАС у формуванні кардіометаболічних проявів. Аргументом зосередження досліджень у цьому напрямку слід вважати отримані наукові факти щодо експресії АПФ 2, ангіотензину (1–7), Mas-рецептора в жировій тканині, які регулюють різні функції адипоцитів і здійснюють автокринний контроль адипогенезу поряд із сигнальною системою ангіотензин II / AT1P [36].

Дослідження взаємозв'язку між активністю неklasичної РАС та артеріальною гіпертензією, обумовленою ожирінням, доцільно вважати перспективним, тому що АПФ 2, ангіотензин (1–7), Mas-рецептор та AT2P розглядаються як антигіпертензивні компоненти РАС [33]. Встановлено, що в мишей, яких утримували на дієті з високим вмістом жиру, в умовах дефіциту ангіотензину (1–7) виявлено підвищення систолічного артеріального тиску [16].

На відміну від ефектів класичної РАС, компоненти неklasичної РАС причетні до корекції та усунення метаболічних порушень. У дослідженнях на тваринах визначено контррегуляторну роль альтернативної гілки РАС щодо ангіотензину II стосовно впливу на метаболізм глюкози, тому що ангіотензин (1–7) / Mas-рецептор пригнічує оксидативний стрес, збільшує чутливість тканин до інсуліну та поглинання глюкози в адипоцитах [19]. Отримані дані стосовно позитивного впливу ангіотензину (1–7) / Mas-рецептора на метаболізм глюкози. Хронічне введення ангіотензину (1–7) щуром зменшує інсулінорезистентність, обумовлену дієтою з високим вмістом фруктози [14]. Показано *in vivo*, що в щурів ангіотензин (1–7), Mas-рецептор підсилюють поглинання глюкози скелетними м'язами та поліпшують чутливість до інсуліну [8]. У мишей лінії нокаут АПФ 2 встановлено значно більший рівень глюкози натще, ніж у контрольній групі експериментальних тварин, навіть робиться припущення щодо ролі дефіциту цього ензиму в розвитку цукрового діабету [1]. Компоненти альтернативної гілки РАС попереджають ускладнення цукрового діабету, уповільнюючи розвиток діабетичної нефропатії, що було показано в експериментальних дослідженнях. Специфічна для подоцитів гіперекспресія АПФ 2 у мишей з цукровим діабетом, індукованим стрептозотоцином, привела до зниження рівня мезангіального розширення та гіпертрофії клубочків, що підтверджує послаблення діабетичної нефропатії [24]. Навпаки, АПФ 2-нокаут у мишей з діабетом, індукованим стрептозотоцином, продемонстрував прискорений гломерулосклероз, пошкодження каналців, інтерстиціальний фіброз, апоптоз подоцитів і підвищення рівня креатиніну в сироватці крові [34].

Інтерпретація захисних властивостей компонентів неklasичної РАС у пацієнтів із захворюваннями серця, діабетичною нефропатією, тяжким перебігом вірусних інфекцій лежить у площині протизапального, антиоксидативного потенціалу АПФ 2, ангіотензину (1–7) [26]. Встановлено, що хронічне призначення ангіотензину (1–7) призвело до супресії показників, які характеризують патофізіологічні прояви діабетичної нефропатії, а

саме зниження продукції реактивних форм кисню, запалення в преренальній жировій тканині, ниркового фіброзу та ліпотоксичності [23].

Поряд з цими ефектами, компоненти альтернативного сигнального шляху РАС відповідальні за адипогенез, стимулюють ліполіз. Призначення ангіотензину (1–7) *per os* щурам з високим вмістом жиру в їжі приводило до підвищення експресії ендogenous АПФ 2, зниження відкладання жиру, тим самим запобігало розвитку ожиріння, запалення печінки за рахунок пригнічення *resistin*/TLR4/MARK/NF-κB [29].

Можливість модулювати метаболічний профіль шляхом активації ендogenous АПФ 2 було продемонстровано в дослідженні S.M. Macedo та співавторів [20]. Впродовж 30 діб миші *per os* отримували активатор АПФ 2 (*diminazene aceturate*, DIZE) з подальшим визначенням за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі параметрів ліпідного обміну, ангіотензиногену, АПФ, АПФ 2. Контрольній групі мишей призначали фізіологічний розчин. Результати показали в основній групі тварин порівняно з контролем зменшення маси тіла та відкладання жирової тканини ретроперитонеально і в тканині яєчка, зниження рівня холестерину, тригліцеридів. Ці ефекти супроводжувалися пригніченням експресії АПФ, ангіотензиногену та підвищенням експресії АПФ 2. Автори дійшли висновку, що в мишей активація АПФ 2 здатна знижувати відкладання жиру, поліпшувати метаболічні маркери ліпогенезу.

Таким чином, РАС – це багатофункціональний комплекс, який відповідає за множинні функції в організмі і, отже, бере участь у формуванні патологічних станів. У попередні роки фокус наукових досліджень було сконцентровано здебільшого на фундаментальній ролі класичної гілки РАС з головними медіаторами ангіотензин II/AT1R, які є промоторами вивільнення катехоламінів із наднирників і пресинаптичних мембран, вазоконстрикції, підвищення секреції альдостерону, артеріального тиску, ліпогенезу, адипогенезу, формування фіброзу, оксидативного стресу, стимуляції секреції фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-6, інсулінорезистентності, міграції ендотеліальних та гла-

деньком'язових клітин, що загалом становлять патогенетичні ланки артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, діабетичної нефропатії, ожиріння.

З огляду на клітинні, органні, метаболічні ефекти некласичної РАС (АПФ 2, ангіотензин (1–7), Mas-рецептор) можна констатувати, що її компоненти виконують роль фізіологічних антагоністів ангіотензину II, протидіючи пошкодjuвальним ефектам медіаторів класичної РАС завдяки контррегуляторним механізмам – вазорелаксації, залученню протизапальних, антифібротичних, антиоксидантних ефектів, нормалізації метаболізму ліпідів та вуглеводів. У фізіологічних умовах існує баланс між головними гілками РАС, а дисбаланс є патофізіологічним фактором глобальних процесів, залучених до формування, прогресу або регресу артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, тромбоутворення, дисліпідемії, гіперглікемії, ускладнень, асоційованих з ожирінням [41]. Підвищена активність АПФ та/або депресія АПФ 2 посилює утворення ангіотензину II з подальшими негативними ефектами, протилежна ситуація – підвищена активність АПФ 2 та/або депресія АПФ спричиняє кардіальний захисний ефект, нейропротекторну дію, корекцію дисметаболічних проявів.

У наш час не повністю з'ясовані механізми зміщення балансу АПФ2/АПФ у напрямку прозапальних, профібротичних, прооксидантних та інших патогенетичних ефектів, що є стимулом до подальших наукових досліджень. Потребують ретельного вивчення та ідентифікації потенційні механізми активації або депресії компонентів РАС на рівні рецепції. Подальші наукові факти безперечно поширять уявлення стосовно патобіології поширених захворювань серцево-судинної системи та метаболічного синдрому. Безумовно, слід вважати обнадійливими результати досліджень, переважно експериментального характеру та поодинокі клінічні, спрямовані на встановлення поглибленої дії агоністів та антагоністів компонентів альтернативної РАС, що надає суттєву та переконливу перспективу створення нового класу фармакологічних засобів для лікування найбільш поширених та загрозливих захворювань людини.

## Література

1. Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008;302:193-202. doi:10.1016/j.mce. 09.020.
2. Borghi F, Sevá-Pessôa B, Grassi-Kassisse DM. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome. *Cell Tissue Res.* 2016. DOI 10.1007/s00441-016-2515-6.
3. Botelho-Santos GA, Sampaio WO, Reudelhuber TL, et al. Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein in rats induced marked changes in regional vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H2485-90.
4. Campagnole-Santos MJ, Diz DI, Santos RA, et al. Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) injected into the dorsal medulla of rats. *Am J Physiol Heart*

- Circ Physiol.* 1989;257(1 Pt 2):H324-9. doi:10.1152/ajpheart.1989.257.1.H324.
5. Delli-Pizzi AM, Hilchey SD, Bell-Quilley CP. Natriuretic action of angiotensin (1-7). *Br J Pharmacol.* 1994;111:1-3. doi:10.1111/j.1476-5381.1994.tb14014.x
  6. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87:E1-9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1.
  7. Dünner N, Quezada C, Berndt FA, Cánovas J, Rojas CV (2013) Angiotensin II signaling in human preadipose cells: participation of ERK1,2-dependent modulation of Akt. *PLoS ONE. Cell Tissue Res.* 2016;8:e75440. DOI:10.1007/s00441-016-2515-6.
  8. Echeverría-Rodríguez O, Del Valle-Mondragón L, Hong E. Angiotensin 1-7 improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Peptides.* 2014;51:26-30.
  9. Favre GA, Esnault VLM, Van Obberghen E. Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(06): E435-49.
  10. Flores-Muñoz M, Godinho BM, Almalik, et al. Adenoviral delivery of angiotensin-(1-7) or angiotensin-(1-9) inhibits cardiomyocyte hypertrophy via the mas or angiotensin type 2 receptor. *PLoS One.* 2012;7:e45564. doi:10.1371/journal.pone.0045564.
  11. Flores-Munoz M, Work LM, Douglas K, et al. Angiotensin (1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension.* 2012;59:300-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177485.
  12. Fontes MA, Silva LC, Campagnole-Santos MJ, et al. Evidence that angiotensin-(1-7) plays a role in the central control of blood pressure at the ventro-lateral medulla acting through specific receptors. *Brain Res.* 665:175-80, 1994. doi:10.1016/0006-8993(94)91171-1.
  13. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutritional Biochem.* 2013;24(12):2003-15.
  14. Giani JF, Mayer MA, Muñoz MC, et al. Chronic infusion of angiotensin-(1-7) improves insulin resistance and hypertension induced by a high-fructose diet in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E262-71. doi:10.1152/ajpendo.90678.2008.
  15. Gironacci MM. Angiotensin-(1-7): beyond its central effects on blood pressure. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015;9:209-16.
  16. Gupte M, Thatcher SE, Boustany-Kari CM, et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1392-9. doi:10.1161/ATVBAHA.112.248559.
  17. Joshua J, Tcheugui JD, Effoe VS, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Glucose Metabolism and Incident Type 2 Diabetes Mellitus. *MESA J Amer Heart Ass.* 2018;7:17-24.
  18. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail.* 2009;2:446-55. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124 31.
  19. Liu C, Lv XH, Li HX, et al. Angiotensin-(1-7) suppresses oxidative stress and improves glucose uptake via Mas receptor in adipocytes. *Acta Diabetol.* 2012;49:291-9.
  20. Macedo SM, Guimaraes TA, Andrade JM, et al. Angiotensin converting enzyme 2 activator (DIZE) modulates metabolic profiles in mice, decreasing lipogenesis. *Protein Pept Lett.* 2015;22:332-40.
  21. Marcus Y, Shefer G, Stern. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;378:1-14. DOI:10.1016/j.mce.2012.06.021.
  22. Mercure C, Yogi A, Callera GE, et al. Angiotensin(1-7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart. *Circ Res.* 2008;103:1319-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.184911.
  23. Mori J, Patel VB, Ramprasad T, et al. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation, and lipotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F812-21. doi:10.1152/ajprenal.00655.2013.
  24. Nadarajah R, Milagres R, Dilauro M, et al. Podocyte-specific overexpression of human angiotensin-converting enzyme 2 attenuates diabetic nephropathy in mice. *Kidney Int.* 2012;82:292-303. doi:10.1038/ki.2012.83.
  25. Ocaranza MP, Lavandero S, Jalil JE, et al. Angiotensin-(1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in vitro. *J Hypertens.* 2010;28:1054-64. doi:10.1097/hjh.0b013e328335d291.
  26. Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, et al. The anti-inflammatory potential of ace2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11):1301-13. doi:10.2174/1389450117666160727142401.
  27. Putnam K, Batifoulier-Yiannikouris F, Bharadwaj KG, et al. Deficiency of angiotensin type 1a receptors in adipocytes reduces differentiation and promotes hypertrophy of adipocytes in lean mice. *Endocrinology.* 2012;153:4677-86.
  28. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, et al. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302:H1219-30.
  29. Santos SH, Andrade JM, Fernandes LR, et al. Oral Angiotensin (1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NF-kappaB in rats fed with high-fat diet. *Peptides.* 2013;46:47-52.
  30. Santos RA, Brosnihan KB, Chappell MC, et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertens.* 1988;11(2 Pt 2):1153-7. doi:10.1161/01.hyp.11.2\_pt\_2.i153.
  31. Santos RA, Oudit GY, Verano-Braga T, et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(5):H958-70.
  32. Santos RA, Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:8258-63. doi:10.1073/pnas.1432869100.
  33. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, et al. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology.* 2017;32:197-209. <https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2016>
  34. Shiota A, Yamamoto K, Ohishi M, Tatara Y, Ohnishi M,

- Maekawa Y, et al. Loss of ACE2 accelerates time-dependent glomerular and tubulointerstitial damage in streptozotocin-induced diabetic mice. *Hypertens Res.* 2010;33:298–307. doi:10.1038/hr.2009.231.
35. Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H1560-6. doi:10.1152/ajpheart.00941.
  36. Than A, Leow MK, Chen P. Control of adipogenesis by the autocrine interplays between angiotensin 1-7/Mas receptor and angiotensin II/AT1 receptor signaling pathways. *J Biol Chem.* 2013;288:15520-31.
  37. Thatcher SE, Zhang X, Howatt DA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 decreases formation and severity of angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2617-23.
  38. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000;275:33238-43. doi:10.1074/jbc.M002615200.
  39. Van Twist DJ, Kroon AA, de Leeuw PW. Angiotensin-(1-7) as a strategy in the treatment of hypertension? *Curr Opin Nephrol.* 2014;23:480-6.
  40. Wang K, Basu R, Poglitsch M, et al. Elevated Angiotensin 1-7/Angiotensin II Ratio Predicts Favorable Outcomes in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Fail.* 2020;13(7). <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006939>.
  41. Wu CH, Mohammadmoradi S, Chen JZ, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(07):e108-16.
  42. Yang HY, Erdös EG, Chiang TS. New enzymatic route for the inactivation of angiotensin. *Nature.* 1968;218:1224-6. doi:10.1038/2181224a0.
  43. Zhang Y, Li B, Wang B, et al. Alteration of cardiac ACE2/Mas expression and cardiac remodeling in rats with aortic constriction. *Chin J Physiol.* 2014;57:335-42.

### Renin-angiotensin system: known scientific facts and modern conception of cardiometabolic effects

O.M. Kovalyova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article is devoted to review of published sources regarding the identification of renin-angiotensin system components and their trigger role in pathophysiological processes with transformation in cardiovascular diseases and metabolic dysfunction. Based on definition of biological effects the modern interpretation of the distribution the multifunctional complex in two parts as classical axis and non-classical axis of renin-angiotensin system is shown. The injure actions of classical axis of renin-angiotensin system with vasoconstriction, activation of proinflammatory cascade, oxidant stress, proliferative processes, violation of glucose and lipid homeostasis, cardiovascular remodeling, heart failure, insulin resistance, obesity are emphasized. The special attention is paid to the description of counterregulatory actions related to angiotensin II of renin-angiotensin system alternative axis for protection of cardiovascular diseases, correction of metabolic disorders. Taking in account the results of experimental and clinical investigation is presented the argumentation for evaluation of agonists and antagonists relevant to alternative renin-angiotensin system components aimed to creation the novel class of pharmacological agents with future implementation in clinical practice.

**Key words:** renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin – (1-7), Mas receptor, cardiometabolic syndrome.