

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2017

А. А. Спасов<sup>1,2</sup>, Д. С. Яковлев<sup>1,2</sup>, А. А. Бригадирова<sup>1,2</sup>

## АНГИОТЕНЗИНОВЫЕ AT<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРЫ И ИХ ЛИГАНДЫ (ОБЗОР)

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, Волгоград;  
e-mail: DYPharm@list.ru

<sup>2</sup> Волгоградский медицинский научный центр, Россия, Волгоград

В обзоре рассматривается одна из наиболее интенсивно изучающихся биологических мишеней организма — ангиотензиновые рецепторы первого типа. Отдельно сфокусировано внимание на строении рецептора и его взаимодействии с различными внутриклеточными сигнальными молекулами. Представлены данные о давно существующих и недавно созданных лигандах, способных влиять на AT<sub>1</sub>-рецепторы. Описаны отдельные структурные фрагменты молекул AT<sub>1</sub>-антагонистов, являющиеся функционально значимыми для проявления данного вида активности. Кратко приводится анализ перспектив клинического использования AT<sub>1</sub>-антагонистов при ряде патологических состояний в дополнение к зарегистрированным показаниям, включающим артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность и нефропатию при сахарном диабете 2 типа. Это обусловлено открытием дополнительных аспектов механизма действия антагонистов и проявления ими таких эффектов, как нейропротекторный и противовоспалительный, а также различных органопротективных свойств.

**Ключевые слова:** AT<sub>1</sub>-рецептор; AT<sub>1</sub>-антагонисты; ангиотензин; сартаны; артериальная гипертензия; ренин-ангиотензиновая система; вазоконстрикция.

Начиная с момента открытия ренина в 1897 г. R. Tigerstedt и P. Bergman, а также выделения ангиотензина II Braun-Menendez, и Page и Helmer в 1940 г., развивалось понятие о ренин-ангиотензиновой системе (РАС) [1]. Главным компонентом в большинстве биологических действий ренин-ангиотензиновой системы выступает ангиотензин (АТ) II [2]. Он играет ключевую роль в регуляции артериовенозного давления [3] и, кроме того, является центральным компонентом многих патологических состояний сердечно-сосудистой системы [4]. Действие ангиотензина II осуществляется специфической гетерогенной популяцией AT-рецепторов [5, 6]. Описано несколько типов таких рецепторов: AT<sub>1</sub>, AT<sub>2</sub>, AT<sub>3</sub>, AT<sub>4</sub> [7], из которых наиболее подробно изучены 2 типа — AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub>, посредством стимуляции которых реализуется большинство как физиологических, так и патофизиологических эффектов AT II [8].

Ангиотензиновые рецепторы первого типа принадлежат к семейству родопсिनотипных рецепторов, сопряженных с G-белками, и представляют собой семидоменные трансмембранные (ТМ) белки [7].

Человеческий геном содержит уникальную генетическую последовательность для AT<sub>1</sub>-рецептора, которая локализована на 3 хромосоме [5]. В настоящее время для различных полиморфизмов генов РАС выявлена связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее изученным вариантом является однонуклеотидный полиморфизм A1166C в гене AT<sub>1</sub>-ре-

цептора [9]. Нарушение пролиферации элементов в сосудистой стенке, вызванное экспрессией ангиотензиновых рецепторов с измененной структурой за счет полиморфизма в их гене, ассоциируется с риском развития артериальной гипертензии (АГ) и инфаркта миокарда, увеличением аортальной жесткости, показанным с помощью оценки упруго-эластических свойств аорты (исследование проводилось путем определения каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны) [2, 9, 10]. В исследованиях на изолированных артериях человека была обнаружена связь полиморфизма A1166C с усиленным вазоконстрикторным эффектом AT II [11].

### Строение AT<sub>1</sub>-рецептора

Ангиотензиновый рецептор первого типа представляет собой гликопротеин, состоящий из 359 аминокислот [7, 12]. В своей структуре он содержит гидрофобный семиспиральный ТМ домен, внеклеточный домен, который образован N-концевым участком, а также 3 экстрацеллюлярными петлями и цитоплазматический домен, образованный 3 интрацеллюлярными петлями и C-концевым участком молекулы [13]. ТМ участки рецептора соединяются внеклеточными и внутриклеточными петлями по своим карбоксильным остаткам [14]. В структуре рецептора также имеются 2 дисульфидных мостика, которые по 4 остаткам цистеина связываются с экстрацеллюлярными областями. Один из мостиков расположен между внеклеточным N-концевым участком и четвертой внеклеточной петлей, а дру-

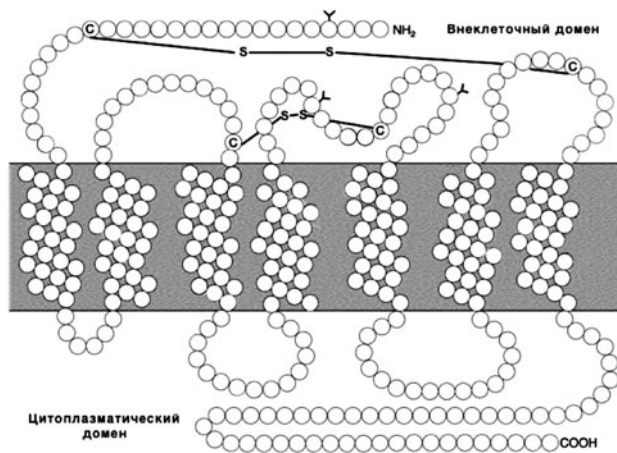


Рис. 1. Схематическое изображение  $AT_1$ -рецептора, встроенного в плазматическую мембрану [4].

гой соединяет вторую и третью внеклеточные петли (рис. 1), и служит для связывания непептидных антагонистов (например, лозартана) [4]. Экстрацеллюлярные участки также содержат 3 сайта гликозилирования — один по Asn4 внеклеточного N-концевого участка, два других сайта — по Asn176 и Asn188 внутри второй внеклеточной петли [14]. Интрацеллюлярный C-концевой участок  $AT_1$ -рецептора богат остатками серина, треонина и тирозина, которые являются сайтами фосфорилирования для некоторых киназ, включая киназы, связанные с G-белками (GRK-киназы) и протеинкиназу C [4]. Некоторые из этих остатков фосфорилируются при связывании агонистов и, предположительно, принимают участие в интернализации, десенситизации и миграции рецепторов [2, 14]. Внутри C-концевого участка также содержатся последовательности для фосфорилирования при помощи киназы II и остаток пальмитоиловой кислоты, присоединенный к Цис355, который может вовлекаться во взаимодействие рецептора с лигандами или во встраивание C-концевого участка во внутренний слой плазматической мембраны [2, 4, 5].

Ангиотензиновые рецепторы первого типа могут не только независимо участвовать в регуляции множества клеточных процессов, но и подвергаться гомо- и гетероолигомеризации с многими другими рецепторами, включающими  $B_2$ -брадикининные рецепторы,  $\beta_2$ -адренергические рецепторы и  $D_2$ -допаминергические рецепторы [15]. Обнаружено, что гомодимеризация  $AT_1$ -рецепторов происходит постоянно, т.е. не находится под влиянием агонистов/антагонистов, и возникает внутриклеточно прежде их экспрессии на клеточной мембране [16].  $B_2$ -брадикининные рецепторы потенцируют проведение сигнала от  $AT_1$ -рецептора; течение артериальной гипертензии во время беременности сопровождается образованием повышенного количества  $AT_1/B_2$ -гетеродимеров, которые усиливают вазоконстрикторный эффект  $AT_1$  [2].

#### Локализация и функции

У грызунов выделены 2 подтипа рецепторов —  $AT_{1A}$  и  $AT_{1B}$ , которые в различных пропорциях экспрессированы в тканях [17]. Их механизмы передачи

сигнала и связывания с лигандами практически идентичны, однако  $AT_{1A}$ -рецепторы преобладают над  $AT_{1B}$ -рецепторами в сердечно-сосудистой ткани, печени, почках и легких, в то время как в тканях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы представлено больше  $AT_{1B}$ -рецепторов [14].

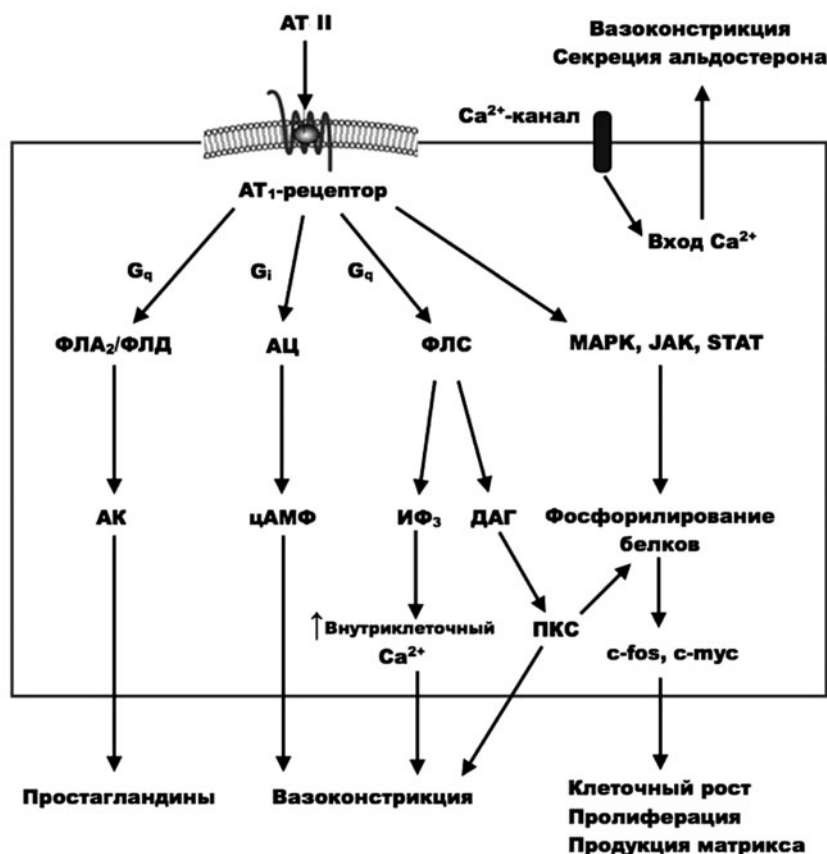
$AT_1$ -рецепторы широко представлены в различных тканях взрослого организма человека, включая печень, почки, надпочечники, мозг, легкие, сердце и сосуды [4, 7], где с их помощью, помимо общеизвестного влияния на сосудистый тонус, реализуются многочисленные эффекты ангиотензина II [18], описанные ниже. Ангиотензиновые рецепторы первого типа являются посредниками в развитии АГ, гипертрофии миокарда, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [2, 4].

Анатомическое распределение  $AT_1$ -рецепторов в почках варьирует [5]. Большинство рецепторов находится в клубочковых мезенхимальных клетках, почечных интерстициальных клетках и приносящих и выносящих почечных артериолах. Кроме того, небольшое их количество обнаружено в проксимальных извитых почечных канальцах [19–21]. Почечный  $AT_1$  участвует в регуляции реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах и торможении секреции ренина из клеток плотного пятна [22], последнее препятствует дальнейшей активации РАС [5].

Известно, что  $AT_1$  облегчает симпатическую передачу, тем самым стимулируя высвобождение норадреналина из периферических симпатических нервных окончаний, а также в центральной нервной системе [23]. В головном мозге содержится большое количество  $AT_1$ -рецепторов, локализованных в ядрах гипоталамуса, стволе мозга, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и ядрах миндалевидного тела [24]. Кроме того, циркулирующий  $AT_1$  оказывает разнообразные виды действия на головной мозг путем регуляции водно-солевого обмена, осуществления центрального контроля над уровнем артериального давления, влияния на процесс образования и высвобождения гормонов гипофизом [25–27].

Высокий уровень экспрессии  $AT_1$ -рецепторов наблюдается во всех клетках сердечно-сосудистой системы: клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах, макрофагах и кардиомиоцитах [4]. Наибольшая плотность рецепторов отмечается в проводящей системе сердца [28]. Незначительное их количество находится в миокарде предсердий и желудочков, единичные рецепторы обнаружены в эпикарде предсердий [29, 30]. Кроме того, высокая плотность распределения ангиотензиновых рецепторов была показана не только в артериальных, но и в венозных сосудах, включая аорту, легочные и мезентериальные артерии, портальную вену [31]; рецепторы представлены в наибольшей степени в гладкомышечном слое и в меньшей степени в адвентиции [5].

Стимуляция рецепторов в кровеносных сосудах  $AT_1$  приводит к вазоконстрикции и, следовательно, к



**Рис. 2.** Пути передачи сигнала и физиологические эффекты  $AT_1$ -рецепторов. Обозначения:  $FLA_2$  — фосфолипаза  $A_2$ ;  $FLD$  — фосфолипаза  $D$ ;  $PLC$  — фосфолипаза  $C$ ;  $AC$  — аденилатциклаза;  $AK$  — арахидоновая кислота;  $IP_3$  — инозит-1,4,5-трифосфат;  $DAG$  — диацилглицерин;  $PKC$  — протеинкиназа  $C$  [5].

увеличению периферического сосудистого тонуса и повышению системного артериального давления (АД) [32].  $AT II$  опосредованно влияет на клеточный рост и пролиферацию кардиомиоцитов и фибробластов, а также на гладкомышечные клетки сосудов и может индуцировать экспрессию и высвобождение различных эндогенных факторов роста, включающих фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста- $\beta_1$  и тромбоцитарный фактор роста. В настоящее время известно, что эти долгосрочные трофические эффекты  $AT II$  вовлечены в развитие гипертрофии и ремоделирования сердца, и также в патофизиологию АГ [5].

Связывание  $AT II$  с  $AT_1$ -рецептором активирует серию сигнальных каскадов, с помощью которых осуществляется регуляция разнообразных физиологических эффектов ангиотензина II. Традиционно пути передачи ангиотензин II-зависимого сигнала разделяются на 2 класса: G-белок-зависимые и G-белок-независимые сигнальные пути [2].  $AT_1$ -рецептор взаимодействует с многочисленными гетеротримерными G-белками, включающими  $G_{q/11}$ ,  $G_{i/o}$  и  $G_{12/13}$ , и продуцирует вторичные мессенджеры, такие как инозит-1,4,5-трифосфат ( $IP_3$ ), диацилглицерин ( $DAG$ ) и  $cAMP$  (рис. 2) [33]. С другой стороны, по G-белок-независимому механизму с помощью различных сигнальных молекул-посредников:  $\beta$ -аррестины, Src-киназы [1], а также GRK (G-белок сопряженные рецепторные киназы), но без непосредственной активации G-белка [2], про-

исходит активация внутриклеточных протеинкиназ, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR), тирозинкиназы (Src-семейство киназ, янус-киназы (JAK), протеинтирозинкиназы  $Ryk2$ , киназа фокальной адгезии (FAK)) и серин-треониновые киназы, такие как протеинкиназа  $C$  (PKC) и семейство митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) [4, 14, 33]. В результате многочисленных исследований было показано, что время активации различных путей передачи ангиотензин II-зависимого сигнала существенно отличается. Например, активация G-белок-зависимого пути и выработка  $IP_3$  происходит за секунды, в то время как активация MAPK и JAK занимает от нескольких минут до нескольких часов после стимуляции  $AT_1$ -рецептора  $AT II$ . Кроме того, эффекты, ассоциированные с Gq-белок-зависимой активацией  $AT_1$ -рецептора, варьируют в различных тканях [14].

#### Лиганды $AT_1$ -рецепторов

**Агонисты.** К агонистам  $AT_1$ -рецепторов относятся ангиотензин I, II, III, IV, различающиеся последовательностью аминокислот в полипептидной цепи, и соединение L-162,313. Так,  $AT I$  характеризуется полным аминокислотным составом, включающим 10 аминокислот. При образовании  $AT II$  происходит отщепление дипептида Гис-Лей с C-концевого участка полипептидной цепи. В дальнейшем для формирова-



ния АТ III и АТ IV последовательно отщепляются Асп и Арг с N-конца, соответственно. Ангиотензин I является только предшественником активного ангиотензина II и не оказывает какое-либо биологическое действие на организм. АТ II и III относят к полным эндогенным агонистам АТ<sub>1</sub>- и АТ<sub>2</sub>-рецепторов, посредством которых реализуются их прессорный и дипсогенный эффекты. Ангиотензин III стимулирует выработку альдостерона надпочечниками, обладает положительной инотропной активностью. В качестве частичного агониста АТ<sub>1</sub>- и АТ<sub>2</sub>-рецепторов может выступать ангиотензин IV, причем его связывание с обоими типами рецепторов одновременно приводит к значительному снижению артериального давления. Также отмечено, что ангиотензин IV отличается высоким сродством и специфичностью к АТ<sub>4</sub>-рецепторам и, предположительно, участвует в регуляции гемостаза [34, 35].

В клинической практике данные пептиды не нашли применения, в настоящее время они остаются объектами для экспериментальных исследований, направленных на поиск новых АТ<sub>1</sub>-антагонистов, а также на расширение спектра их применения в клинической практике.

L-162,313 (5,7-диметил-2-этил-3-[[4-[2(*n*-бутилоксикарбонилсульфонамид)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазо[4,5-*b*]пиридин) является первым непептидным АТ<sub>1</sub>-агонистом, который имитирует биологическое действие АТ II [36, 37]. Кроме того, для данного соединения отмечается агонистическая активность в отношении АТ<sub>2</sub>-рецепторов [38].

**Антагонисты.** К веществам, блокирующим первый тип ангиотензиновых рецепторов, относятся лозартан (EXP3174), валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, олмесартан, эпросартан, азилсартан, фимасартан. Также активно ведется поиск и разработка новых эффективных АТ<sub>1</sub>-антагонистов [39 – 41].

В клинической практике для устранения негативных эффектов ангиотензина II широко применяется группа антигипертензивных препаратов на основе антагонистов ангиотензиновых рецепторов первого типа. Данная группа препаратов селективно блокирует АТ<sub>1</sub>-рецепторы в гладкомышечной ткани сосудов, тем самым предотвращая связывание ангиотензина II, ингибируя РАС и уменьшая АД [42].

Первым таким препаратом стал неселективный пептидный антагонист АТ-рецепторов “саралазин”. Данный пептид, обладающий сходной структурой с АТ II, действовал как его конкурентный антагонист. Препарат не получил широкого распространения, так как был предназначен только для парентерального применения, обладал слишком малой продолжительностью действия, а также в связи с наличием частичных агонистических свойств в отношении ангиотензиновых рецепторов первого типа [41, 43].

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов первого типа используются для лечения АГ и хронической сердечной недостаточности с начала 1990 гг. [44]. С момента синтеза первого непептидного селективного АТ<sub>1</sub>-антагониста — лозартана — класс препаратов

значительно расширился и получил название “сарта-ны” [41, 42].

Основной для данного класса препаратов гипотензивный эффект обеспечивают имидазольное кольцо или бифенилтетразольная группа, составляющие структуру практически всех АТ<sub>1</sub>-антагонистов (рис. 3) [41].

На основе молекулярной структуры лозартана и его метаболитов синтезирован целый ряд блокаторов ангиотензиновых рецепторов (валсартан, ирбесартан, эпросартан, телмисартан, кандесартан и олмесартан) [45]. Исследования зависимости структура — активность (SAR) производных лозартана и EXP3174 с замещенным имидазольным кольцом проиллюстрировали ключевые элементы, которые требуются для проектирования мощных блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Липофильные заместители, такие как бифенилметильный фрагмент, замещенный кислотной группой (тетразольная группа, CO<sub>2</sub>H) в N<sup>1</sup> положении гетероциклического кольца и линейная алкильная группа, обеспечивающая взаимодействие с гидрофобным карманом рецептора, необходимы для потенциальной антагонистической активности [46]. По данным [47], лучшая фармакофорная модель АТ<sub>1</sub>-антагониста состоит из 6 участков (ADHNRR): акцептор водородной связи (A), донор водородной связи (D), гидрофобная группа (H), группа, несущая отрицательный заряд (N), и 2 ароматических кольца (R).

Подобные кандесартану, ирбесартану, телмисартану и олмесартану АТ<sub>1</sub>-блокаторы состоят из замещенного гетероциклического ядра, соединенного через метиленовый линкер с бифенильной системой, несущей кислотную группу. У кандесартана в бензимидазольном ядре содержатся карбоксильная группа в положении 7, и у телмисартана молекула бензимидазола в положении 6 соответственно. Было также тщательно изучено влияние разнообразных замен в бензимидазольном ядре на активность соединения в целом. В позицию 5 бензимидазола добавлялись для дальнейшего изучения нитро-, amino-, карбоксиамидные или сульфонильные группы, в результате полученные соединения получались более активными или эквивалентными кандесартану [48].

До сих пор лишь небольшое число исследований было посвящено замене тетразольного кольца в структуре молекул АТ<sub>1</sub>-антагонистов. Имеющиеся литературные данные [49] показали, что производные бензимидазола, особенно его сдвоенная молекула, явились лучшей заменой для повышения сродства соединения к рецептору. Поэтому производные бензимидазолов, которые проявляют различные виды фармакологической активности, включая гемореологическую, антиагрегантную, антиаритмическую, антиоксидантную [50], антагонистическую в отношении серотониновых рецепторов второго А (5-НТ<sub>2A</sub>) [51] и третьего (5-НТ<sub>3</sub>) типов [52], являются весьма перспективными для синтеза новых АТ<sub>1</sub>-антагонистов.

Несколько новых непептидных АТ<sub>1</sub>-блокаторов в настоящее время находятся на стадии доклинического

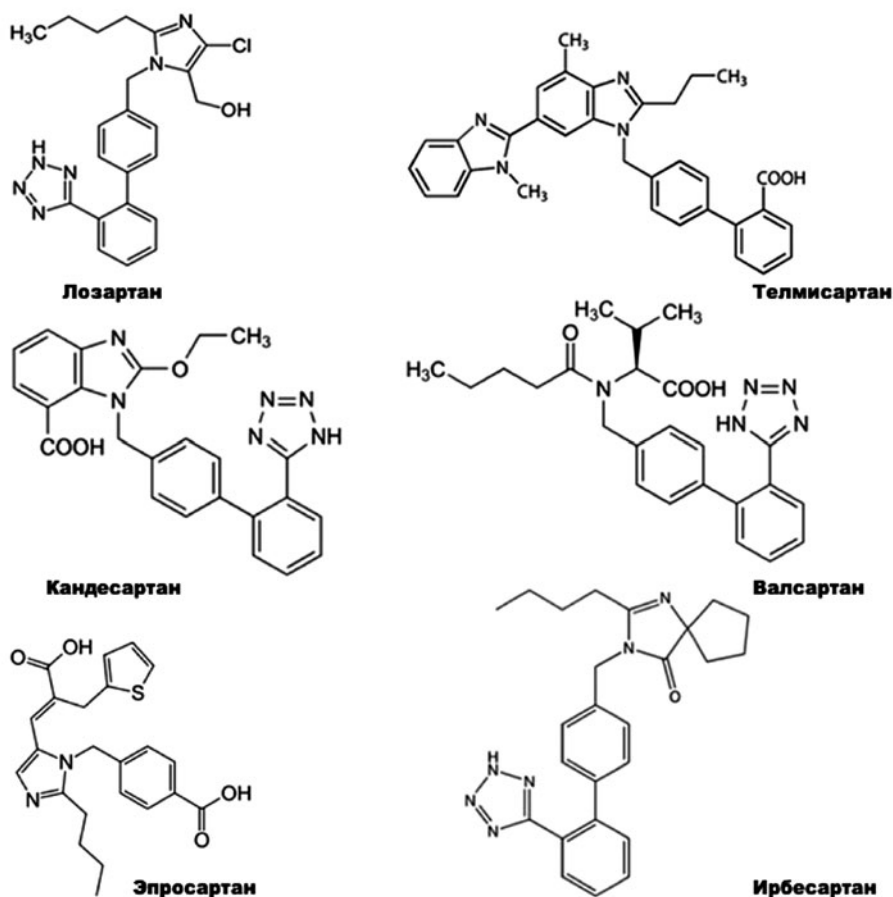


Рис. 3. Химические структуры некоторых АТ<sub>1</sub>-антагонистов.

изучения, среди них — пратосартан (КТЗ-671), фонсартан (HR 720) [53], L-158,809 [40] и BR-A-657 [54] (рис. 4).

Пратосартан (2-пропил-3-{[2'-(1H-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидроциклопентаимидазол-4-(3H)-он, КТЗ-671) является конкурентным, селективным АТ<sub>1</sub>-антагонистом. КТЗ-671 содержит в своей структуре семичленный цикл со встроенной кетогруппой, соединенный с имидазольным кольцом. Сродство данного соединения к АТ<sub>1</sub>-рецепторам примерно в 7 раз выше, чем у лозартана. После перорального введения КТЗ-671 у крыс и собак снижался вазопрессорный эффект АТ II. При этом отмечалось отсутствие влияния соединения на нормальную функцию почек при способности уменьшать патологические изменения, вызванные АГ [40]. Также для соединения КТЗ-671 показана способность усиливать парасимпатическое влияние на сердце. В сравнении с лозартаном, данный парасимпатико-стимулирующий эффект пратосартана является более выраженным [55].

У производного имидазо[5,4-*b*]пиридина L-158,809 была выявлена высокоселективная АТ<sub>1</sub>-антагонистическая активность на моделях изучения системной гемодинамики (АД, общее периферическое сосудистое сопротивление) и функции сердца (частота сердечных сокращений, сердечный выброс) у наркотизированных галотаном собак с закрытой грудной клеткой [40]. Кроме того, отмечено свойство соединения уменьшать чрезмерную экспрессию фактора роста сосудистого

эндотелия (VEGF), что свидетельствует в пользу его нефропротективного действия [40]. Было показано улучшение в течении диабетической, сосудистой, нейрональной дисфункции на модели стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс после хронического введения L-158,809 [40].

Для фонсартана (2-бутил-4-(метилтио)-1-[[2'-[[[(пропиламино)карбонил]амино]сульфонил](1,1'-би-фенил)-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-карбоксилат, HR 720) отмечается очень сильный антагонистический эффект (в 10 раз выше, чем у лозартана), а также свойства селективного конкурентного АТ<sub>1</sub>-антагониста на моделях изолированной аорты кролика и желудочно-сальниковых артерий человека. В других исследованиях на крысах получены данные о способности соединения уменьшать размер инфаркта миокарда, увеличивать продолжительность жизни гипертензивных крыс, а также предотвращать развитие АГ и почечной недостаточности, индуцированных хронической блокадой NO-синтазы [40].

В исследовании *in vitro* с использованием радиолитического метода было показано, что сродство соединения BR-A-657 (2-*n*-бутил-5-диметиламинотиокарбонилметил-6-метил-3-{[2-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}пиримидин-4(3H)-он) к АТ<sub>1</sub>-рецепторам в 14,4 и 22,5 раза выше, чем у известных АТ<sub>1</sub>-антагонистов валсартана и лозартана, соответственно. В исследованиях на крысах *in vivo* BR-A-657 показал более выраженный дозозависимый антигипертензивный эф-

фект, чем лозартан, на моделях АТ II- и фуросемид-индуцированного прессорного эффекта и вазоренальной гипертензии [54].

В настоящее время в клинической практике для лечения АГ применяются новые синтетические АТ<sub>1</sub>-антагонисты — азилсартан, фимасартан. Азилсартан (2-этокси-1-{[2'-(5-окса-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбок-сильная кислота, AZL) является селективным антагонистом АТ<sub>1</sub>-рецепторов, который одобрен FDA (Food and Drug Administration — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США) для лечения АГ в 2011 г. [56, 57]. AZL обладает структурным сходством с кандесартаном за исключением того, что первый содержит в себе остаток 5-оксо-1,2,4-оксадиазола на месте тетразола. Азилсартан также содержит карбок-сильную группу в положении 7 бензимидазольного кольца, которая, как полагают, играет определенную роль в его необратимой антагонистической активности к рецептору, что способствует мощному и продолжительному антигипертензивному действию [56]. Получены экспериментальные данные о его минимальной по сравнению с другими сартанами средней ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) [41]. Помимо контроля АД исследуется возможность применения азилсартана в качестве сопутствующей терапии при лечении диабетической нефропатии и сердечной недостаточности [58, 59].

Фимасартан (2-*n*-бутил-5-диметиламинотиокарбонилметил-6-метил-3-{[2-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}пиримидин-4(3Н)-он, BR-A-657) утвержден KFDA (Korean Drug and Food Administration — комитет по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов Республики Корея) в качестве лекарственного препарата для лечения АГ в 2010 г. Структурно он представляет собой гетероциклическое соединение, в котором имидазол лозартана замещен пиримидином, что обуславливает его более высокую активность и эффективность в сравнении с лозартаном [60, 61]. Фимасартан выбран в качестве кандидата для дальнейшего клинического изучения его дополнительных фармакологических эффектов помимо антигипертензивного [60]. В частности, рассматривается возможность проявления фимасартаном противовоспалительных свойств [62].

### **Клинический потенциал антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов**

На сегодняшний день с доказанной клинической эффективностью блокаторы ангиотензиновых рецепторов применяются для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности, нефропатии при сахарном диабете 2 типа, протеинурии другой этиологии [63].

В ряде клинических исследований подтверждается возможность АТ<sub>1</sub>-блокаторов оказывать положительное влияние на метаболические процессы и отмечают их органопротективные свойства в дополнение к основному антигипертензивному эффекту [32, 39]. Например, способность телмисартана улучшать липидный профиль и метаболизм глюкозы [64], урикозури-

ческая активность лозартана [65]. Указано на способность сартанов предотвращать негативные последствия острой ишемии и реперфузии миокарда. Кроме того, рассматривается возможность применения данной группы препаратов с целью предупреждения нарушений мозгового кровообращения и развития хронической болезни почек [66].

Изучение дополнительных аспектов механизма действия АТ<sub>1</sub>-антагонистов дало толчок к направленному поиску соединений данного класса с минимальными гипотензивными и выраженными органопротективными свойствами [41].

**Коррекция метаболического синдрома.** Перспективным представляется применение сартанов не только для лечения диабетической нефропатии, но и для профилактики сахарного диабета 2 типа, особенно для лечения больных с метаболическим синдромом [66]. Способность сартанов уменьшать риск сахарного диабета 2 типа подтверждена в нескольких клинических исследованиях и мета-анализах. Некоторые блокаторы рецепторов АТ II, в частности телмисартан, ирбесартан и кандесартан, также обладают средством к тканевым  $\gamma$ -рецепторам, активирующим пролиферацию пероксисом (PPAR $\gamma$ ), стимуляция которых играет немаловажную роль в регуляции метаболизма глюкозы и способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [44, 67, 68].

**Противовоспалительное действие.** Значимой представляется роль АТ<sub>1</sub>-рецепторов в формировании воспалительного ответа. В частности, АТ II — известный провоспалительный фактор в периферических тканях, который, наравне с другими индукторами воспаления [69], участвует в развитии эндотелиальной дисфункции и повреждении стенки сосудов. Назначение АТ<sub>1</sub>-антагонистов пациентам с АГ и метаболическим синдромом, помимо коррекции АД, способствует уменьшению воспалительных процессов в сосудистой стенке, что позволяет снизить сердечно-сосудистый риск и риск развития сахарного диабета [70].

Воспалительные процессы в тканях головного мозга могут быть результатом гиперактивации мозговых АТ<sub>1</sub>-рецепторов, что в дальнейшем приводит к хронизации воспалительного процесса и повреждению нейронов [71]. На модели воспалительного процесса у нормотензивных крыс, вызванного систематическим внутривенным введением бактериального липополисахарида, было показано, что кандесартан заметно снижает продукцию и высвобождение в системный кровоток провоспалительных цитокинов и других индукторов воспаления в коре головного мозга [71].

Имеются данные экспериментальных исследований, которые свидетельствуют о возможном терапевтическом эффекте АТ<sub>1</sub>-антагонистов при лечении аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз [72] и ревматоидный артрит [73].

**Нейропротекторное действие.** На поверхности клеток эндотелия гематоэнцефалического барьера экспрессировано большое количество АТ<sub>1</sub>-рецепторов, которые являются доказанной мишенью для нейро-



протекторного действия сартанов [71]. Воздействие различных стрессорирующих факторов, таких как изоляция, иммобилизация и холод, приводит к увеличению активности мозгового АТ II и повышенной экспрессии АТ<sub>1</sub>-рецепторов в головном мозге [74]. В свою очередь, гиперактивация АТ<sub>1</sub>-рецепторов, расположенных в паренхиме головного мозга, ассоциируется с различными стресс-индуцированными расстройствами, ишемией и воспалительными процессами головного мозга, изменениями в поведении и прогрессирующей потерей памяти [75].

В ряде экспериментальных работ получены данные о положительном антистрессовом эффекте кандесартана, который коррелирует с выраженным снижением тревожности и депрессии у грызунов [71]. Показано, что анксиолитическое действие АТ<sub>1</sub>-антагонистов сравнимо с действием препаратов бензодиазепинового ряда на некоторых моделях ангиогенеза и по способности уменьшать лактат-индуцированные панические атаки [71].

АТ<sub>1</sub>-антагонисты проявляют мощные нейропротекторные свойства *in vivo* и защищают от нейротоксического действия интерлейкина-1 $\beta$  *in vitro* [76]. Нейропротекторный эффект телмисартана, который частично опосредован активацией PPAR $\gamma$  (типа- $\gamma$  активирующим пролиферацию пероксисом)-рецепторов, заключается в способности уменьшать глутамат-индуцированное повреждение нейронов [76]. В свою очередь антиглутаматергическое действие обосновывает терапевтическое применение сартанов, в частности телмисартана, при нейродегенеративных заболеваниях и травматической болезни головного мозга, в патогенезе которых нейротоксический эффект глутамата играет существенную роль [76]. Также имеются данные клинических исследований, подтверждающих нейропротекторные свойства сартанов при инсульте [77].

Для некоторых АТ<sub>1</sub>-антагонистов также было показано сродство к другим типам рецепторов: например, 2-{бутирил-[2'-(4,5-диметилизоксазол-3-илсульфамил)бифенил-4-илметил]амино}-N-изопропил-3-метилбутирамид (BMS-1) — к эндотелиновым рецепторам типа А (ET<sub>A</sub>). У соединения BMS-1 отмечается двойная антагонистическая активность в отношении рецепторов к АТ II и эндотелину, которую можно рассматривать как новый эффективный подход к контролю гипертензии на доклинических моделях [40].

АТ<sub>1</sub>-рецепторы являются важной мишенью для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. К настоящему времени создана группа высокоэффективных лекарственных средств на основе антагонистов этих рецепторов, наработана обширная доказательная база по применению этих препаратов. Очевидно, их эффективность обусловлена не только антигипертензивным действием, а также их антиатеросклеротическими свойствами и способностью предотвращать нарушение сердечного ритма, что ведет к суммарному сниже-

нию сердечно-сосудистого риска. Активно открываются и исследуются дополнительные возможности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов в отношении других заболеваний, в том числе патологий нервной системы и сахарного диабета. Все большее значение уделяется разнообразным органопротективным свойствам АТ<sub>1</sub>-антагонистов, благодаря которым расширяется возможный спектр их применения в клинической практике, что обосновывает целесообразность работы по поиску новых химических соединений с данным видом активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. L. Hunyady and K. J. Catt, *Molec. Endocrinol.*, **20**(5), 953 – 970 (2006).
2. P. K. Mehta and K. K. Griendling, *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, **292**(1), 82 – 97 (2007).
3. R. M. Touyz, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **37**(8), 1263 – 1273 (2004).
4. C. Dasgupta and L. Zhang, *Drug. Discov. Today*, **16**(1), 22 – 34 (2011).
5. D. T. Dihn, A. G. Frauman, C. I. Jonston, and M. E. Fabiani, *Clin. Sci.*, **100**(5), 481 – 492 (2001).
6. С. В. Терентьева, Е. Н. Комарова, Т. Н. Сапожникова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(12), 54 – 56 (2006); *Pharm. Chem. J.*, **40**(12), (2006).
7. M. De Gasparo, K. J. Catt, T. Inagami, et al., *Pharmacol. Rev.*, **52**(3), 415 – 472 (2000).
8. C. A. Lemarie and E. L. Schiffrin, *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, **11**(1), 19 – 31 (2010).
9. О. В. Шевченко, А. А. Свистунов, В. Б. Бородулин и др., *Саратов. науч.-мед. ж.*, **7**(1), 83 – 87 (2011).
10. M. Jira, E. Zavodna, N. Honzikova, et al., *Physiol. Res.*, **59**(4), 517 – 528 (2010).
11. P. P. Van Geel, Y. M. Pinto, A. A. Voors, et al., *Hypertension*, **35**(3), 717 – 721 (2000).
12. S. Miura, S. S. Karnik, and K. Saku, *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, **12**(1), 1 – 7 (2011).
13. L. Yan, B. J. Holleran, P. Lavigne, et al., *J. Biol. Chem.*, **285**(4), 2284 – 2293 (2010).
14. D. F. Guo, Y. L. Sun, P. Hamet, and T. Inagami, *Cell Res.*, **11**(3), 165 – 180 (2001).
15. M. Yamada, M. Kushibiki, T. Osanai, et al., *Cardiovasc. Res.*, **79**(1), 169 – 178 (2008).
16. J. L. Hansen, J. Theilade, S. Haunso, and S. P. Sheikh, *J. Biol. Chem.*, **279**(23), 24108 – 24115 (2004).
17. S. Guimaraes and H. Pinheiro, *Cardiovasc. Res.*, **67**(2), 208 – 215 (2005).
18. E. Kaschina and T. Unger, *Blood Pressure*, **12**(2), 70 – 88 (2003).
19. N. Asano, T. Ogura, Y. Mimura, et al., *Res. Common. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **100**(2), 161 – 170 (1998).
20. H. M. Siragy, *Am. J. Kidney Dis.*, **36**(3 Suppl. 1), 4 – 9 (2000).
21. H. M. Siragy and R. M. Carey, *Am. J. Nephrol.*, **31**(6), 541 – 550 (2010).
22. P. D. Bell and J. Peti-Peterdi, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **10**(Suppl. 11), 225 – 229 (1999).
23. P. R. Saxena, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **19**(Suppl. 6), 80 – 88 (1992).
24. A. I. De Gois Queiroz, C. D. Medeiros, B. M. Ribeiro, et al., *Med. Hypotheses*, **80**(3), 259 – 263 (2013).
25. M. Paul, A. Poyan Mehr, and R. Kreutz, *Physiol. Rev.*, **86**(3), 747 – 803 (2006).
26. E. G. Krause, S. J. Melhorn, J. F. Davis, et al., *Endocrinology*, **149**(12), 6416 – 6424 (2008).
27. M. Macova, J. Pavel, and J. M. Saavedra, *Brain. Res.*, **1250**, 130 – 140 (2009).

28. J. M. Saaverda, M. Viswanathan, and K. Shigematsu, *Eur. J. Pharmacol.*, **235**(2–3), 301–303 (1993).
29. A. M. Allen, H. Yamada, and F. A. Mendelsohn, *Int. J. Cardiol.*, **28**(1), 25–33 (1990).
30. L. A. Sechi, C. A. Griffin, E. F. Grady, et al., *Circ. Res.*, **71**(6), 1482–1489 (1992).
31. А. А. Спасов, Д. С. Яковлев, Т. М. Букагина, А. А. Бригадинова, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **158**(7), 128–130 (2014).
32. S. A. Atlas, *J. Manag. Care Pharm.*, **13**(8 Suppl B), 9–20 (2007).
33. S. Higuchi, H. Ohtsu, H. Suzuki, et al., *Clin. Sci.*, **112**(8), 417–428 (2007).
34. Y. Numaguchi, M. Ishii, R. Kubota, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **29**(12), 2102–2108 (2009).
35. J. W. Wright, S. Mizutani, and J. W. Harding, *Int. J. Hypertens.*, 2012, Article ID 124758, 1–12 (2012).
36. S. D. Kivlighn, W. R. Huckle, G. J. Zingaro, et al., *Am. J. Physiol.*, **268**(3), 820–823 (1995).
37. Y. Wan, C. Wallinder, B. Johansson, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(6), 1536–1546 (2004).
38. M. Alterman, *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, **11**(1), 57–66 (2010).
39. P. A. Van Zwieten, *Neth. Heart J.*, **14**(11), 381–387 (2006).
40. G. K. Aulakh, R. K. Sodhi, and M. Singh, *Life Sci.*, **81**(8), 615–639 (2007).
41. Н. В. Захарова, С. Р. Кузьмина-Крутецкая, *Систем. гипертензии*, **8**(3), 10–16 (2011).
42. А. М. Шилов, И. В. Еремина, *Трудный пациент*, **9**(7), 26–32 (2011).
43. А. Л. Верткин, Е. В. Адонина, Е. И. Звягинцева и др., *Рус. мед. ж.*, **17**(8), 589–594 (2009).
44. В. В. Фомин, М. М. Курашов, *Клин. нефрол.*, № 4, 63–70 (2009).
45. C. M. Ferrario, *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, **7**(1), 3–14 (2006).
46. G. Agelis, K. Kelaidonis, A. Resvani, et al., *Molecules*, **18**(7), 7510–7532 (2013).
47. P. Jezko and M. Remko, *Abstrs. of 2nd Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network*, Slovenia (2012), Abstr. O-6, p. 28.
48. A. Jain, S. C. Chaturverdi, and R. Sharma, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **3**(Suppl. 5), 541–546 (2011).
49. X. Z. Guo, L. Shi, R. Wang, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**(24), 10301–10310 (2008).
50. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, И. Е. Толпыгин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(7), 7–13 (2010); *Pharm. Chem. J.*, **44**(7), 345–351 (2010).
51. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(6), 3–8 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(6), 399–404 (2012).
52. А. А. Спасов, Д. С. Яковлев, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(8), 3–8 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(8) (2013).
53. H. K. Chopra and N. C. Nanda, *Textbook of Cardiology (a Clinical and Historical Perspective)*, JP Medical Ltd, New Delhi (2013), p. 65.
54. Y. H. Chi, H. J. Lee, J. H. Kim, et al., *Biol. Pharm. Bul.*, **36**(7), 1208–1215 (2013).
55. F. Yamaki, T. Arai, M. Aoyama, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, **122**(1), 28–33 (2013).
56. M. Ojima, H. Igata, M. Tanaka, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **336**(3), 801–808 (2011).
57. P. Balakumar and N. Mahadevan, *Int. J. Rec. Adv. Pharm. Res.*, **2**, 11–13 (2011).
58. A. R. De Caterina, A. R. Harper, and F. Cuculi, *Vasc. Health Risk Manag.*, **8**, 299–305 (2012).
59. T. W. Kurtz and T. Kajiya, *Vasc. Health Risk Manag.*, **8**, 133–143 (2012).
60. J. H. Kim, J. H. Lee, S. H. Paik, et al., *Arch. Pharm. Res.*, **35**(7), 1123–1126 (2012).
61. J. B. Park, K. C. Sung, S. M. Kang, and E. J. Cho, *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, **13**(1), 47–56 (2013).
62. S. Ryu, J. S. Shin, Y. W. Cho, et al., *Biol. Pharm. Bul.*, **36**(3), 467–474 (2013).
63. Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов (ред.), *Кардиология. Национальное руководство: краткое издание*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2012), сс. 320–324.
64. С. В. Недогода, А. С. Саласюк, Т. А. Чаляби и др., *Системные гипертензии*, **10**(2), 27–33 (2013).
65. С. В. Недогода, *Тер. архив*, **83**(10), 45–48 (2011).
66. А. А. Бова, *Мед. новости*, № 6, 11–15 (2009).
67. I. Taguchi, S. Toyoda, K. Takano, et al., *Hypertens. Res.*, **36**(7), 608–613 (2013).
68. V. Zidek, P. Mlejnek, M. Simakova, et al., *Am. J. Hypertens.*, **26**(6), 829–835 (2013).
69. A. C. Montezano, A. Nguyen Dinh Cat, F. J. Rios, and R. M. Touyz, *Cur. Hypertens. Rep.*, **16**(6), 16:431 (2014).
70. C. Savoia and E. L. Schiffrin, *Clin. Sci.*, **112**(7), 375–384 (2007).
71. J. M. Saaverda, E. Sanchez-Lemus, and J. Benicky, *Psychoneuroendocrinology*, **36**(1), 1–18 (2011).
72. T. V. Lanx, Z. Ding, P. P. Ho, et al., *J. Clin. Invest.*, **120**(8), 2782–2794 (2010).
73. K. D. Silveira, F. M. Coelho, A. T. Vieira, et al., *Peptides*, **46**, 53–63 (2013).
74. M. I. Phillips and E. M. de Oliveira, *J. Mol. Med.*, **86**(6), 715–722 (2008).
75. J. M. Saavedra, *Clin. Sci.*, **123**(10), 567–590 (2012).
76. J. Wang, T. Pang, T. Hafko, et al., *Neuropharmacology*, **79**, 249–261 (2014).
77. J. W. Wright and J. W. Harding, *Pflugers. Arch.*, **465**(1), 133–151 (2013).

Поступила 25.06.14

## ANGIOTENSIN AT1 RECEPTORS AND THEIR LIGANDS (A REVIEW)

A. A. Spasov<sup>1,2</sup>, D. S. Yakovlev<sup>1,2</sup>, and A. A. Brigadirova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia

<sup>2</sup> Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, 400131 Russia

Data on one of the most extensively studied biological targets in the human organism, the angiotensin II type 1 (AT1) receptor, are reviewed. Special attention is focused on the receptor structure and its interaction with various intracellular signaling molecules (ligands). Available data on both the well-known and newly synthesized ligands capable of interacting with AT1 receptors are reviewed. Separate structural fragments of AT1 antagonists, which are functionally significant for this type of activity are described. We also briefly analyze prospects for the clinical use of AT1 antagonists for the treatment of some pathological states besides established indications such as the arterial hypertension, chronic heart failure, and diabetes type II nephropathy. This is based on the discovery of additional aspects of AT1 antagonist action mechanism and the manifestation of new effects such as neuroprotection, anti-inflammatory, and various organoprotection properties.

**Keywords:** AT1 receptor; AT1 receptor antagonists; angiotensin; sartans; arterial hypertension; renin-angiotensin system; vasoconstriction.