ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ЗНАЧИМОСТЬ КОРРЕКЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ. ЧТО ИЗВЕСТНО О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЯХ

Карабешкина В. А., Ишкараева В. В., Зазерская И. Е.

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

Контактная информация:

Ишкараева Валентина Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Yahont84@list.ru

Статья поступила в редакцию 23.09.2021
и принята к печати 19.10.2021.

Резюме

Альдостерон – основной минералокортикостероидный гормон коры надпочечников у человека. Он играет ключевую роль в регуляции функции почек и сердечно-сосудистой системы. Особенно возрастает его роль в адаптации организма женщины во время беременности и заключается в поддержании баланса электролитов, артериального давления, обеспечении достаточной инвазии трофобласта и адекватной плацентарной перфузии. Данная статья описывает механизм синтеза и действия альдостерона, его биологическую роль и место в структуре ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Особое место уделяется альдостерону в поддержании гемодинамики во время физиологически протекающей беременности, а также нарушениям РААС как ключу в понимании звеньев патогенеза преэклампсии.

Ключевые слова: альдостерон, беременность, преэклампсия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Для цитирования: Карабешкина В.А., Ишкараева В.В., Зазерская И.Е. Физиологическая роль альдостерона при беременности, значимость коррекции при патологических состояниях. Что известно о фармакологических мишенях. Трансляционная медицина. 2021;8(4):34-45. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-34-45

PHYSIOLOGICAL ROLE OF ALDOSTERONE IN PREGNANCY, IMPORTANCE OF CORRECTION IN PATHOLOGICAL CONDITIONS. WHAT IS KNOWN ABOUT PHARMACOLOGICAL TARGETS

Karabeshkina V. A., Ishkaraeva V. V., Zazerskaya I. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ishkaraeva Valentina V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: Yahont84@list.ru

Received 23 September 2021; accepted
19 October 2021.

Abstract

Aldosterone is the main mineralocorticosteroid hormone of the human adrenal cortex. It plays a key role in the regulation of kidney and cardiovascular function. Its role especially increases in the adaptation of the woman's body during pregnancy, and consists in maintaining the balance of electrolytes, blood pressure, ensuring sufficient trophoblast invasion and adequate placental perfusion. This article describes the mechanism of synthesis and action of aldosterone, its biological role and place in the structure of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). A special place is given to aldosterone in maintaining hemodynamics during physiological pregnancy, and to violations of the RAAS, as a key to understanding the links in the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: aldosterone, preeclampsia, pregnancy, renin-angiotensin-aldosterone system.

For citation: Karabeshkina VA, Ishkaraeva VV, Zazerskaya IE. Physiological role of aldosterone in pregnancy, importance of correction in pathological conditions. What is known about pharmacological targets. Translational Medicine. 2021;8(4):34-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-34-45

Список сокращений: АПФ — ангиотензинпревращающего фермента, ОЦК — объем циркулирующей крови, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Альдостерон — стероидный гормон коры надпочечников, обладающий минералокортикоидной активностью. Выделен из надпочечников в кристаллической форме в 1953 году англо-швейцарской группой исследователей, возглавляемой Симпсоном и Тейтом. Нормальная концентрация альдостерона в крови около 6 нг на 100 мл, объем секреции — от 150 до 250 мкг/день [1], 50-70 % циркулирующего альдостерона связаны с альбумином или слабо с кортикостероид-связывающим

глобулином, 30-50 % альдостерона плазмы циркулирует в свободном виде. Время полужизни в циркуляции составляет 15-20 мин, затем он быстро инактивируется в печени до тетрагидроальдостерона [1, 2]. Альдостерон участвует в поддержании должного уровня системного артериального давления и достаточного кровотока в жизненно важных органах [3]. Кроме того, он играет значимую роль в ремоделировании сосудов, развитии коллагена и модификации эндотелия. Особенно возрастает роль альдостерона в адаптации организма женщины во время беременности и заключается в поддержании баланса электролитов, артериального давления, обеспечении достаточной инвазии трофобласта и адекватной плацентарной перфузии [4]. Развитие и прогрессирование патологических изменений в организме у пациенток с преэклампсией неизбежно связано со сложными

и разнонаправленными нарушениями в различных компонентах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3].

Механизм синтеза альдостерона

Альдостерон синтезируется в клетках клубочковой зоны надпочечников двумя путями: быстро (в течение нескольких минут) и медленно (от нескольких часов до дней). Быстрая регуляция осуществляется благодаря ангиотензину II, который связывает рецепторы к ангиотензину II типа 1

(AT1-R), увеличивая движение холестерина в митохондрии (рис. 1). В митохондриях холестерин превращается в прегненолон в результате расщепления боковой цепи P-450 (CYP11A1), который затем метаболизируется до альдостерона [5].

Медленная регуляция также осуществляется ангиотензином II и калием. Ангиотензин II связывает рецепторы к ангиотензину II типа 1 (AT1-R), активируя фосфолипазу C, высвобождая диацилглицерол и инозитол 1,4,5-трифосфат (рис. 2). Диацилглицерол активирует протеинкиназу C и протеинкиназу

Рис. 1. Быстрая регуляция альдостерона (адаптировано из Singh AK, Williams GH. Textbook of Nephro-Endocrinology. Academic Press, 2008. p. 522)

Рис. 2. Медленная регуляция альдостерона (адаптировано из Singh AK, Williams GH. Textbook of Nephro-Endocrinology. Academic Press, 2008. p. 522)

Д. Инозитол 1,4,5-трифосфат способствует высвобождению внеклеточного Са. Протеинкиназа С ингибирует транскрипцию 17-альфа-гидроксилазы, Са и протеинкиназа Д и способствуют транскрипции альдостеронсинтазы CYP11B2, увеличивая продукцию альдостерона [5].

Механизм действия альдостерона

Диффундируя внутрь эпителиальных клеток почечных канальцев, альдостерон соединяется с белком-рецептором цитоплазмы. Проникая в ядро, данный комплекс индуцирует определенные участки ДНК с образованием мРНК, приводя к синтезу белков, увеличивающих количество насосов Na⁺, K⁺ - АТФазы, которые отвечают за реабсорбцию ионов натрия и экскреции ионов калия эпителиальными клетками дистальных отделов нефрона.

Альдостерон в структуре РААС

Регуляция секреции альдостерона в структуре РААС происходит по механизму отрицательной обратной связи: при возрастании K⁺ во внеклеточной жидкости и снижении уровня Na⁺ в крови увеличивается секреция ренина, протеолитического фермента, синтезируемого юкстагломерулярными клетками афферентных артериол почек (рис. 3). Ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который затем под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), отщепляющего от него два аминокислотных остатка, превращается в ангиотензин II. В свою очередь, ангиотензин II стимулирует синтез и секрецию альдостерона, сужение сосудов периферических

артерий, связываясь с рецепторами 1 типа (AT₁-R), и вазодилатацию, взаимодействуя с рецепторами 2 типа (AT₂-R) [5]. Физиологическая роль AT₂-R заключается в сдерживании чрезмерных вазоконстрикторных и цитопротрофических эффектов AT II, опосредованных через AT₁-R. Поступив в кровь, альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, увеличивая объем внеклеточной жидкости. В результате повышенные уровни натрия и внеклеточной жидкости воздействуют на клетки юкстагломерулярного аппарата, снижая синтез ренина [3].

Физиологическая роль альдостерона в организме

Альдостерон играет ключевую роль в регуляции функции почек и сердечно-сосудистой системы, а именно в гормональной регуляции объема крови и артериального давления, а также в разнообразии функциональных проявлений, связанных с нарушением работы этих систем [1, 6]. Возрастание активности РААС, и альдостерона в частности, сопровождается ростом артериального давления в результате спазма артериол, увеличения активности других вазоконстрикторных факторов, увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК), повышения общего периферического сосудистого сопротивления, усиления реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Альдостерон участвует в поддержании должного уровня системного артериального давления и достаточного кровотока в жизненно важных органах [3].

Кроме того, он играет роль в ремоделировании сосудов, развитии коллагена и модификации

Рис. 3. Альдостерон в структуре РААС

эндотелия. Мишенью для действия альдостерона в этих направлениях является AT₁-R. Установлено также, что альдостерон оказывает прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя структурные изменения и способствуя гипертрофии и фиброзу миокарда и артериальной стенки [2, 3]. Действие альдостерона приводит также к увеличению количества AT₁рецепторов в сердечно-сосудистой системе и потенцированию эффектов РААС [3]. В различных исследованиях было показана роль альдостерона в развитии оксидативного стресса, индуцировании эндотелиальной дисфункции, воспаления и фиброза в различных органах и тканях [7].

Так, нарушение выработки альдостерона в сердечно-сосудистой системе ведет к ее ремоделированию за счет развития воспаления, гипертрофии миоцитов, сердечного фиброза, нарушения работы Na⁺, K⁺ насосов, снижению эндотелий-зависимой дилатации, провоцируя развитие аритмии, сердечной недостаточности, повышение артериального давления.

Похожие эффекты наблюдаются и при чрезмерной активации РААС в почках, ведущей к индуцированию и поддержанию повреждения почек и тубулоинтерстициального фиброза с воспалительным компонентом [7, 8]. Также есть данные, что гипертония, вызванная повышенной секрецией альдостерона, характеризуется более ранним началом и более серьезным повреждением почек, чем первичная гипертензия [9].

Также существуют исследования, описывающие различные влияния альдостерона и на центральную нервную систему. Рецепторы к альдостерону имеются в ядре солитарного тракта в продолговатом мозге, гипоталамусе и гиппокампе. Длительная активация данных рецепторов оказывает стабильное возбуждающее действие на ЦНС, притупляя чувствительность барорецепторов, и может способствовать развитию альдостерон-индуцированной гипертензии. В исследованиях на крысах было показано, что увеличение концентрации Na⁺ в спинномозговой жидкости увеличивает синтез альдостерона, активирует восприимчивость рецепторов к альдостерону в гипоталамусе, приводя к гиперактивности симпатической нервной системы. Таким образом система РААС в ЦНС способствует регуляции сердечно-сосудистой системы за счет модуляции симпатической активности [6], а нарушение выработки альдостерона способствует развитию сердечного фиброза, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, гиперплазии надпочечников и усугубляет заболеваемость и смертность, связанные с этими заболеваниями [7].

Изменение уровня альдостерона и его биологическая роль при беременности

Во время беременности происходят значительные изменения сердечно-сосудистой системы, и это подразумевает, среди прочего, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [10]. РААС играет важную роль в поддержании гемодинамики во время физиологически протекающей беременности и активируется уже на ранних сроках, поддерживая баланс электролитов, артериального давления, обеспечивая достаточную инвазию трофобласта и адекватную плацентарную перфузию [4, 11].

Усиление активности альдостерона в системе РААС при нормальной беременности сопровождается увеличением сердечного выброса, объема циркулирующей крови, а также, как ни парадоксально, уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления. Тканевая РААС была обнаружена в яичнике, плаценте и децидуальной оболочке. Она участвует в поддержании маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения и влияет на сердечно-сосудистую и почечную функцию РААС матери [12].

В норме содержание АПФ в плазме крови беременных постоянно нарастает вплоть до III триместра, увеличивая синтез ангиотензина II из ангиотензина I. Активность ренина плазмы крови возрастает в 3,7 раза в связи со стимулирующим действием повышенного количества эстрогенов, а концентрация альдостерона увеличивается в 2-3 раза по сравнению с небеременными [3], а по некоторым данным, возрастая с восьмой недели беременности, увеличивается до десяти раз к родам [13]. Эти данные были подтверждены в исследовании Н. Zitouni et al. на женщинах с физиологически протекающей беременностью (табл. 1) [12]. После родов количество альдостерона в плазме быстро снижается до уровня здоровых небеременных женщин [14].

Кроме того, повышение уровня альдостерона при физиологически протекающей беременности ведет к увеличению объема плазмы путем регулирования уровней Na⁺ и K⁺, а также плацентарного внутриклеточного pH за счет стимуляции Na⁺ / H⁺ обменника синцитиотрофобласта [12].

Известно, что желтое тело секретирует факторы, прямо или косвенно модулирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и влияющие на гемодинамическую адаптацию матери на ранних сроках беременности. Прогестерон, действуя как антагонист минералокортикоидных рецепторов, снижает вазопрессорные эффекты альдостерона (рис. 4) [15], а также способен усиливать диурез и экскрецию натрия с мочой. Тем самым он

препятствует задержке избытка жидкости, которую в организме беременной женщины провоцируют эстрогены и минералокортикоиды [16].

Релаксин играет важную роль при беременности как вазодилатор. Вызванное увеличением релаксина усиление почечного кровотока может играть важную роль в росте скорости клубочковой фильтрации (СКФ), связанное с беременностью [10]. Есть исследования с участием небеременных, у которых релаксин также вызывал усиление почечного кровотока, связанное с увеличением СКФ [17]. Кроме того, релаксин способен не только самосто-

ятельно выступать в качестве вазодилатора, но и индуцировать синтазу оксида азота, таким образом увеличивая количество NO, вызывающего расслабление сосудов и снижение артериального давления. В результате падения артериального давления активируются почечные барорецепторы и симпатическая нервная система, которые вместе со снижением натрия из-за повышения СКФ оказывают стимулирующее влияние на плотное пятно почек, вызывая ингибирование альдостерона прогестероном, что в свою очередь стимулирует высвобождение активного ренина почками (рис. 4, 5, 6), оказы-

Таблица 1. Изменение ренина, альдостерона и соотношения альдостерон/ренин при физиологически протекающей беременности и у небеременных

Биомаркеры	Физиологическая беременность (n = 90)	Небеременные
Ренин (pg/mL)	56,1 (35,9-71,8)	4,4-46,1
Альдостерон (pg/mL)	479,0 (228,3-832,7)	22,1-353
Альдостерон/ренин	12,2 (3,7-19,6)	<12

Примечание: адаптировано из Zitouni H, Raguema N, Gannoun MBA, et al. Impact of obesity on the association of active renin and plasma aldosterone concentrations, and aldosterone-to-renin ratio with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:139–144. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.09.007.

Рис. 4. Синтез альдостерона при физиологической беременности
(адаптировано из Wiegell RE, von Versen-Höyneck F, Steegers-Theunissen RPM, et al. Prorenin periconceptionally and in pregnancy: Does it have a physiological role? *Mol Cell Endocrinol.* 2021;522:111–118. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111118)

вающего положительное влияние на дальнейшую выработку альдостерона [10].

В недавних исследованиях была доказана роль альдостерона в стимуляции выработки плацентарного фактора роста (PIGF) плацентой при беременности [18], что особенно важно в поддержании плацентарного ангиогенеза и пролиферации трофобласта для адекватного развития плода [19, 20].

В некоторых исследованиях было показано, что не только РААС, но и плацентарный фактор роста

(PIGF) и подавление синтеза растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) также способны стимулировать выработку альдостерона, дополняя РААС. Достаточный уровень альдостерона способствует благополучному росту плода и адекватной перфузии плаценты, обеспечивая ангиогенную стимуляцию и дальнейшую выработку альдостерона, а также поддерживая эндотелиальную целостность, что также способствует синтезу вазодилаторов для поддержания адекватного артериального давления. Несмотря на подавление синтеза ренина

Рис. 5. Действия гормонов яичников, плаценты и децидуальной ткани на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему во время беременности: П (PP) — рецептор проренина

Рис. 6. Действия гормонов яичников, плаценты и децидуальной ткани на обмен натрия во время беременности

Рис. 7. Роль альдостерона и Na^+ в регуляции артериального давления во время беременности

умеренно повышенным уровнем Na^+ , уровень альдостерона остается достаточным для поддержания объема плазмы, способного обеспечивать плацентарную перфузию (рис. 7) [21]. Также была доказана положительная корреляция между весом плода и уровнем альдостерона при беременности [21, 22].

Вследствие повышенной стимуляции РААС, в частности увеличения уровня альдостерона, повышается интенсивность обмена электролитов, отличающаяся относительной гипернатриемией, обеспечивающей увеличение объема плазмы, и гиперкалиемией, повышенным выделением калия и натрия с мочой. Повышение клубочковой фильтрации (до 50 %) приводит к возрастанию количества фильтруемого натрия при минимальных количествах экскреции. Вследствие этого беременные особенно чувствительны к изменениям почечной реабсорбции натрия: при некомпенсированной почечной экскреции быстро развивается гиповолемия. У беременных с дефектом РААС, вследствие недостаточной реабсорбции натрия и воды, гиповолемия прогрессирует по мере увеличения срока беременности [3] и является дополнительным фактором, приводящим к плацентарной гипоксии. Кроме того, в некоторых исследованиях также было показано, что уменьшение объема плазмы в третьем триместре и низкий вес ребенка при рождении были связаны с низким содержанием ренина плазмы и циркулирующего альдостерона на поздних сроках беременности [15].

Изменение уровня альдостерона и его биологическая роль при преэклампсии

Исследования продемонстрировали, что выработка ренина в почках при преэклампсии угнетена

на в большей степени, чем секреция альдостерона в надпочечниках [3]. Эти данные были подтверждены в исследовании Н. Zitouni et al. на женщинах с физиологически протекающей беременностью и у беременных с преэклампсией (табл. 2). Компенсаторные изменения в РААС, происходящие при нормальной беременности, нарушаются у беременных с преэклампсией. Это приводит к сужению капилляров, повреждению почек и нарушению водно-солевого баланса [12].

У беременных с преэклампсией содержание АПФ в плазме крови во II триместре значительно ниже нормы [3], что является дополнительным фактором в уменьшении синтеза альдостерона.

Однако при преэклампсии в условиях дефицита прогестерона, обладающего конкурентным и противоположным по отношению к альдостерону действием на экскрецию натрия почечными канальцами, формируется «относительный гиперальдостеронизм» [3], что может быть дополнительным фактором в возрастании плотности AT1-R при преэклампсии, особенно при тяжелых формах. Возможно, именно в результате связывания тромбоцитами AT II происходит уменьшение продолжительности их жизни.

У пациенток с преэклампсией происходит задержка натрия в организме, выражающаяся в низкой исходной экскреции натрия с мочой и достоверном повышении содержания натрия в эритроцитах. По-видимому, гипонатриемия в условиях повышенной сосудистой проницаемости при преэклампсии связана с избыточным поступлением электролита из плазмы и накоплением ионов натрия в интерстициальном пространстве и внутриклеточно [3].

Таблица 2. Изменение ренина, альдостерона и соотношения альдостерон/ренин при физиологически протекающей беременности и у беременных с преэклампсией

Биомаркеры	Физиологическая беременность (n = 90)	Преэклампсия (n = 90)
Ренин (pg/mL)	56,1 (35,9-71,8)	34,5 (16,0-46,8)
Альдостерон (pg/mL)	479,0 (228,3-832,7)	119,2 (31,5-530,0)
Альдостерон/ренин	12, (3,7-19,6)	8,2 (1,4-20,9)

Примечание: адаптировано из Zitouni H, Raguema N, Gannoun MBA, et al. Impact of obesity on the association of active renin and plasma aldosterone concentrations, and aldosterone-to-renin ratio with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:139–144. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.09.007.

Исследования также показали, что содержание PlGF достоверно ниже при преэклампсии по сравнению с физиологически протекающей беременностью [23].

Таким образом, развитие и прогрессирование патологических изменений в почечной ткани у пациенток с преэклампсией неизбежно связано со сложными и разнонаправленными нарушениями в различных компонентах РААС. При этом результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют в пользу того, что альдостерон, АТ II и ренин способны вызвать и заставить прогрессировать почечные и кардиоваскулярные осложнения у пациенток с преэклампсией [3].

Возможные фармакологические мишени

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов снижают смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и после инфаркта миокарда. Данные препараты улучшают функцию эндотелия у пациентов с ХСН, снижая циркулирующие биомаркеры сердечного фиброза, уменьшая артериальное давление при резистентной гипертензии и альбуминурию у больных гипертензивной болезнью и у пациентов с диабетом [7]. У данных больных использование препаратов, тормозящих выработку альдостерона (спиронолактон или амилорид), выглядит весьма перспективным. Однако спиронолактон из-за способности проникать через плацентарный барьер и свойственного ему вирилизующего действия противопоказан у беременных, особенно в случае мужского пола плода. Амилорид же широко используется у беременных с синдромом Барттера [24]. По некоторым данным, эплеренон (селективный агонист рецепторов альдостерона) на 30 % снижает смер-

тность от застойной сердечной недостаточности и/или частоту госпитализаций [2], однако еще недостаточно исследований, подтверждающих безопасность его применения у беременных.

Магний – физиологический регулятор продукции альдостерона. Недостаточность этого микроэлемента ведет к увеличению секреции альдостерона, задержке жидкости в организме и развитию отеков. При гипомagneмизии возникает относительная гиперэстрогения, приводящая к гиперпродукции ангиотензина, в свою очередь повышающего уровень альдостерона в крови и артериальное давление. Возникающий «порочный круг» служит еще одним патогенетическим механизмом осложнений беременности в первую очередь у женщин с гипертензивной болезнью [25]. В эксперименте, поставленном Й. Скоу в 1957 году, было доказано, что увеличение концентрации ионов магния, активирует гидролиз АТФ, ускоряя работу Na^+ , K^+ - АТФазы (рис. 8) [26].

При дефиците магния происходит повышение артериального давления, вероятно, за счет нарушения в работе РААС и симпато-адреналовой системы, снижения активности Ca^{++} - и Na^+ K^+ -АТФаз. В исследованиях было доказано, что по сравнению с плацебо или отсутствием противосудорожной терапии применение сульфата магния характеризовалось большей статистически и клинически значимой эффективностью, обеспечивая снижение риска эклампсии на 59 % [27]. Соответственно дефицит магния во время беременности способствует формированию многих осложнений. Снижение синтеза Mg-аденозинтрифосфатазы у беременных с дефицитом магния приводит к вазоконстрикции, формирует хроническую плацентарную недостаточность и может привести к гипотрофии плода. Плацентарная недостаточность,

Рис. 8. Влияние магния на работу Na^+ , K^+ - АТФазы (адаптировано из Болдырев А.А. Роль Na/K -насоса в возбудимых тканях. Журнал СФУ. Биология. 2008;1(3):206-225)

сопровождаясь гемодинамическими и структурными изменениями в плаценте, в свою очередь является важной предпосылкой развития [25]. Кроме того, Mg^{++} является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция (Ca^{++}), однако, в отличие от блокаторов медленных кальциевых каналов, Mg^{++} конкурирует с Ca^{++} не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы [28]. Это объясняет патологическую активацию кальций-зависимых сократительных реакций в миометрии при беременности в условиях сниженной концентрации магния и возрастание угрозы прерывания беременности, особенно во II–III триместре [25]. Также в исследованиях была показана способность ионов магния менять конформацию Na^+/K^+ - АТФазы [29] и снижать ее чувствительность к токсическим эффектам дигиталис-подобных ингибиторов Na^+/K^+ - АТФазы [30].

Заключение

Альдостерон в структуре РААС играет важную роль в регуляции гемодинамики во время физиологически протекающей беременности и активируется уже на ранних сроках для обеспечения физиологической адаптации: поддержания достаточного объема ОЦК для обеспечения адекватной плацентарной перфузии, баланса электролитов, артериального давления. При преэклампсии происходит дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, электролитные нарушения, сосудистая дезадаптация и эндотелиальная дисфункция. При этом доказано, что неадекватная выработка альдосте-

рона, АТ II и ренина способна вызвать и заставить прогрессировать почечные и кардиоваскулярные осложнения у пациенток с преэклампсией.

Однако требует проведения дальнейших исследований в этой области. Знание механизмов действия альдостерона в РААС и его биологической роли стимулирует на поиски новых фармакологических мишеней в терапии различных патологических состояний, связанных с нарушением регуляции в данной системе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках государственного задания 730000Ф.99.1.БВ10АА00006 «Персонифицированный подход к восстановлению репродуктивного здоровья и снижению риска соматической патологии у женщин с овариальной недостаточностью».

Список литературы / References

1. Orlov RS, Nozdrachev AD. Normal'naya fiziologiya. M.: GEHOTAR-Media, 2010. p. 832. In Russian [Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 832].
2. Delyagin VM, Rummyantsev AG. Arterial'naya gipertenziya u detei i подростков. M.: GEHOTAR-Media, 2021. p. 256. In Russian [Делягин В.М., Румянцев А.Г. Артериальная гипертензия у детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. с. 256].
3. Sukhikh GT, Murashko LE, Van'ko LV, et al. Preeklampsiya. M.: GEHOTAR-Media, 2010. p. 576. In Russian [Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., Ванько Л.В. и др. Преэклампсия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 576].

4. Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(8):537–544. DOI: 10.1042/CS20130455.
5. Singh AK, Williams GH. Textbook of Nephro-Endocrinology. Academic Press, 2008. p. 522.
6. Gekle M, Grossmann C. Actions of aldosterone in the cardiovascular system: the good, the bad, and the ugly? *Pflugers Arch*. 2009;458(2):231–246. DOI: 10.1007/s00424-008-0616-0.
7. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(6):267–278. DOI: 10.1042/CS20070123.
8. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int*. 2003;63(5):1791–1800. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00929.x.
9. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY study. *Hypertension*. 2006;48(2): 232–238. DOI: 10.1161/01.HYP.0000230444.01215.6a
10. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(2):91–101. DOI: 10.1152/ajpregu.00034.2013.
11. Kurlak LO, Pipkin FB, Mohaupt MG, et al. Responses of the renin-angiotensin-aldosterone system in pregnant chronic kidney disease patients with and without superimposed pre-eclampsia. *Clin Kidney J*. 2019;12(6):847–854. DOI: 10.1093/ckj/sfz025.
12. Zitouni H, Raguema N, Gannoun MBA, et al. Impact of obesity on the association of active renin and plasma aldosterone concentrations, and aldosterone-to-renin ratio with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:139–144. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.09.007
13. Sidel'nikova VM. *Ehndokrinologiya beremennosti v norme i pri patologii*. M.: MEDpress-inform 2007. p. 351. In Russian [Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007. с. 351].
14. Ledoux F, Genest J, Nowaczynski W, et al. Plasma progesterone and aldosterone in pregnancy. *Can Med Assoc J*. 1975;112(8):943–947.
15. Wiegel RE, von Versen-Höynck F, Steegers-Theunissen RPM, et al. Prorenin periconceptionally and in pregnancy: Does it have a physiological role? *Mol Cell Endocrinol*. 2021;522:111–118. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111118.
16. Kirillova EN, Savochkina UV, Korshikova RL, Savitskaya VM. Progesterone and its role in prevention of reproductive loss. *Medicine*. 2013;3:43. In Russian [Кириллова Е.Н., Савочкина Ю.В., Коршикова Р.Л., Савицкая В.М.. Прогестерон и его роль в профилактике репродуктивных потерь. Медицина. 2013;3:43].
17. Smith MC, Danielson LA, Conrad KP, et al. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3192–3197. DOI: 10.1681/ASN.2005090950.
18. Eisele N, Albrecht C, Mistry HD, et al. Placental expression of the angiogenic placental growth factor is stimulated by both aldosterone and simulated starvation. *Placenta*. 2016;40:18–24. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.02.004.
19. Gennari-Moser C, Khankin EV, Schüller S, et al. Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. *Endocrinology*. 2011;152(1):263–271. DOI: 10.1210/en.2010-0525.
20. Todkar A, Di Chiara M, Loffing-Cueni D, et al. Aldosterone deficiency adversely affects pregnancy outcome in mice. *Pflugers Arch*. 2012;464(4):331–343. DOI: 10.1007/s00424-012-1145-4.
21. Gennari-Moser C, Escher G, Kramer S, et al. Normotensive blood pressure in pregnancy: the role of salt and aldosterone. *Hypertension*. 2014;63(2):362–368. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02320.
22. Gennari-Moser C, Khankin EV, Schüller S, et al. Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. *Endocrinology*. 2011;152(1):263–271. DOI: 10.1210/en.2010-0525.
23. Birukov A, Andersen LB, Herse F, et al. Aldosterone, salt, and potassium intakes as predictors of pregnancy outcome, including preeclampsia. *Hypertension*. 2019;74(2):391–398. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12924.
24. Mravyan SR, Petrukhin SR. Electrolyte disturbances and hyperaldosteronism of pregnant women as manifestations of a possible pseudo-Bartter syndrome. *RMJ*. 2016; 5:340–344. In Russian [Мравян С.Р., Петрухин В.А. Электролитные нарушения и гиперальдостеронизм беременных как проявления возможного синдрома псевдо-Бартера. РМЖ. 2016; 5:340–344].
25. Makarov IO, Shemanaeva TV. Placental insufficiency and protective role of magnesium. *Gynaecology*. 2012;14(2):28–31. In Russian [Макаров И.О., Шеманаева Т.В. Плацентарная недостаточность и протективная роль магния. Гинекология. 2012;14(2):28–31].
26. Boldyrev AA. The role of the Na/K pump in excitable tissues. *SFU J*. 2008;1(3):206–225. In Russian [Болдырев А.А. Роль Na/K-насоса в возбудимых тканях. Журнал СФУ. Биология. 2008;1(3):206–225].
27. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877–1890. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08778-0.
28. Vertkin AL. The role of magnesium and potassium in complex therapy of a comorbid patient. *Lechaschi Vrach Journal*. 2014;7:82–86. In Russian [Верткин А.Л. Роль магния и калия в комплексной терапии коморбидного больного. Лечащий врач. 2014;7:82–86].
29. Skou JC, Butler KW, Hansen O. The effect of magnesium, ATP, P_i, and sodium on the inhibition of the (Na⁺ + K⁺)-activated enzyme system by g-strophanthin. *Biochim Biophys Acta*. 1971;241(2):443–461. DOI: 10.1016/0005-2736(71)90044-7.
30. Zazerskaya IE, Ishkaraeva VV, Frolova EV, et al. Magnesium sulfate potentiates effect of digifab on marinobufagenin-induced Na/K-ATPase Inhibition. *Am J Hypertens*. 2013;26(11):1269–1272. DOI: 10.1093/ajh/hpt117.

Информация об авторах:

Карабешкина Валерия Андреевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ишкараева Валентина Владимировна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Karabeshkina Valeria A., Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Ishkaraeva Valentina V., PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Medical Education of the of the Almazov National Medical Research Centre;

Zazerskaya Irina E., Dr. Sc., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.