

## МЕХАНИЗМЫ ЛОКАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ АНГИОТЕНЗИНА II

Шебеко В.И., Родионов Ю.Я., Родионов В.Я.

*Государственный медицинский университет, г. Витебск*

Accumulating clinical and experimental data indicates that angiotensin II have cytokine-like activity. Angiotensin II is a potent mediator of oxidative stress and stimulates the expression of leukocyte adhesion molecules and the production of cytokines that mediate inflammation.

Recent developments in the innate immune system with the description of toll-like receptors (TLR) lead us to hypothesis that the angiotensin II can serve as an endogenous "danger" signal to the immune system with rapid inflammatory cytokine release and the enhancement of adaptive Th<sub>1</sub>-type responses. Activation of both innate and adaptive responses with angiotensin II also fit well into the clinical spectrum of organ damages during arterial hypertension.

We believe that research into the issues mentioned above will provide a better understanding of the molecular mechanisms in arterial hypertension and result in important clinical applications.

Современные экспериментальные и клинические исследования выявили высокую терапевтическую эффективность применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при различных заболеваниях. Эти исследования также убедительно продемонстрировали тот факт, что положительные терапевтические эффекты, обнаруживаемые при блокаде РААС, обусловлены не только снижением уровня артериального давления и коррекцией состояния водно-электролитного баланса, но и подавлением провоспалительного и митогенного действия ангиотензина II [4, 6]. Выяснилось также, что выраженность образования, а, следовательно, и выраженность действия ангиотензина II в тканях только относительно зависят от активности генерализованной (системной) РААС, так как в органах и тканях существуют локальные механизмы продукции ангиотензина II и альдостерона [4].

### *Локальные механизмы образования ангиотензина II*

В настоящее время получены убедительные доказательства существования локальных механизмов образования ангиотензина II в различных органах и тканях. Локальная продукция ангиотензина II зависит от: (а) синтеза в клетках тканей всех компонентов ренин-ангиотензиновой

системы (ренина, ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента), (б) захвата компонентов РАС (ренина и ангиотензиногена) клетками ткани из крови и (в) комбинированного действия первых двух механизмов - местного синтеза компонентов РАС наряду с их захватом из крови. Причем выраженность вклада каждого из обозначенных выше механизмов в локальную продукцию ангиотензина II может варьировать при различных заболеваниях и патологических процессах. Обнаружены также альтернативные пути образования ангиотензина II с участием химазы, катепсина G и катепсина D [4].

### *Провоспалительное действие ангиотензина II*

В 1971 году было впервые установлено, что ангиотензин II может активировать свёртываемость крови [1]. Это позволило прийти к предположению о возможности существования взаимосвязей между РАС и другими протеолитическими системами плазмы крови, в частности, о существовании взаимосвязи между РАС и системой комплемента (СК). Экспериментальная проверка этой гипотезы показала, что внутривенная инфузия прессорных доз ангиотензина II приводит к снижению показателя АРН50, отражающего функциональную активность альтернативного пути активации СК [3]. Уменьшение величины показателя АРН50 скорее всего свидетельствовало о повышении базальной активности альтернативного или лектинового путей активации СК. Таким образом, один из механизмов провоспалительного действия ангиотензина II может быть связан с активацией СК. Взаимосвязь между РАС и СК, возможно, существует и на тканевом уровне. Вполне вероятно, что ангиотензин II способен стимулировать локальную продукцию компонентов СК в макрофагах и фибробластах через активацию в них фактора транскрипции NF-kB [3]. Оказалось также, что ангиотензин II повышает чувствительность эндотелиоцитов к повреждающему действию СК [7, 8].

Конечно же, провоспалительное действие ангиотензина II не ограничивается только активацией СК. Вне всякого сомнения, провоспалительное действие ангиотензина II во многом зависит от активации эндотелиоцитов кровеносных сосудов [4]. Важнейшими стимулами для активации эндотелиоцитов под действием ангиотензина II являются окислительный и, вероятно, нитрозилирующий стресс. Окислительный стресс в эндотелиоцитах обусловлен активацией НАД(Ф)Н-оксидазы [6]. Возникновение нитрозилирующего стресса связано со стимуляцией ангиотензином II базальной продукции оксида азота [2] и с появлением в эндотелии индуцированной изоформы NO-синтазы [4]. Вызванная ангиотензином II активация эндотелиоцитов характеризуется не только повышением экспрессии на клеточной поверхности молекул адгезии для лейкоцитов (VCAM-1, ICAM-1, E-селектина), образованием хемокинов (RANTES, MCP-1 и остеопонтина),

но и синтезом провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли.

В числе других механизмов провоспалительного действия ангиотензина II следует назвать, например, подавление метаболизма арахидоновой кислоты с участием цитохрома P-450, изменение поляризации иммунного ответа в пользу Т-хелперов 1 (Th<sub>1</sub>), повышенное образование в эндотелиоцитах лектиноподобного рецептора I для оксипЛНП (LOX-1) и др. Важно заметить, что провоспалительное действие ангиотензина II существенно усиливается локально образующимися альдостероном и эндотелином-1.

#### *Ангиотензин II как «сигнал опасности» для иммунной системы*

Хотя вышеназванные механизмы во многом объясняют провоспалительное действие ангиотензина II, но они всё же не дают ответа на вопрос – может ли локальное образование в тканях ангиотензина II стимулировать механизмы врождённого иммунитета и Th<sub>1</sub>-зависимые иммунные реакции?

В соответствии с одной из новых теорий функционирования иммунной системы допускается, что для иммунной системы важнее отличить «опасное» от «не опасного», чем «свое» от «чужого» [5]. Теория «сигналов опасности» для иммунной системы, сформулированная в 1994 году, получает всё больше экспериментальных подтверждений своей справедливости и находит среди иммунологов всё больше сторонников. «Сигналами опасности» для иммунной системы, стимулирующими активацию антигенпредставляющих клеток, прежде всего дендритных клеток, могут быть как экзогенные стимулы – например, высококонсервативные структурные элементы, выявляемые только у микроорганизмов, так и эндогенные стимулы – например, фактор некроза опухоли-альфа; интерлейкин-6; компоненты клеток, погибших вследствие некроза; некоторые белки теплового шока (HSPs); активные формы кислорода и другие.

Мы предполагаем, что ангиотензин II может в некоторых ситуациях выступать в качестве либо прямого «сигнала опасности», либо он может индуцировать появление этих сигналов для иммунной системы. Это предположение основывается на уже установленных фактах, свидетельствующих о способности ангиотензина II стимулировать образование активных форм кислорода и азота, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, HSP-60. Кроме того, «сигналы опасности» для иммунной системы при действии ангиотензина II могут появляться и вследствие деградации компонентов соединительнотканного матрикса, обусловленной действием металлопротеиназ.

Мы также предполагаем, что ангиотензин II способен повышать чувствительность антигенпредставляющих клеток (в том числе и

эндотелиоцитов микрососудов) к высококонсервативным структурным элементам микроорганизмов через повышение экспрессии на этих клетках Toll-like рецепторов (TLRs) и повышенное образование/действие NOD-протеинов (nucleotide-binding oligomerization domain proteins). Это влияние ангиотензина II может быть обусловлено активацией NF- $\kappa$ B. Кроме того, ангиотензин II, вероятно, усиливает TLRs-зависимую активацию антигенпредставляющих клеток и эндотелиоцитов, а также стимулирует TLRs-зависимое «созревание» дендритных клеток через активацию в них НАД(Ф)Н-оксидазы.

#### *Заключение*

Многостороннее провоспалительное действие ангиотензина II, вероятно, играет важную роль в механизмах повреждения органов-мишеней при артериальной гипертензии, а также - в ускорении атерогенеза. Современные сведения о принципах функционирования врожденного иммунитета и его взаимосвязях с приобретенным иммунитетом позволяют нам предполагать, что ангиотензин II способен выступать в качестве «сигнала опасности» для иммунной системы, активируя при этом механизмы врожденного иммунитета и иммунные реакции, зависящие от действия Th<sub>1</sub>. Выяснение этих механизмов провоспалительного влияния ангиотензина II, в частности определение влияния ангиотензина II на реакции, зависящие от активации TLRs, в том числе и от активации TLRs, экспрессируемых на эндотелиоцитах, позволит в перспективе разработать новые подходы к патогенетической терапии артериальной гипертензии и её осложнений.

#### *Литература*

1. Родионов Ю.Я., Родионов В.Я., Кошелапов В.И. Влияние ренина и ангиотензина на свёртываемость крови. // Докл. АН СССР. – 1971. – Т.201, №6. – С.1504-1506.
2. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Ингибирование NO-синтазы вызывает устойчивую прессорную реакцию в условиях 10-минутной внутривенной инфузии ангиотензина-2 наркотизированным крысам. // Бюлл. эксперим. биол. мед. - 1993. - Т.116, №11. С.479-480.
3. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. // Витебск: ВГМУ, 1999. - 149 с.
4. Dzau V.J. Theodore Cooper Lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. // Hypertension. – 2001. – V.37. - P.1047-1052.
5. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. // Annu. Rev. Immunol. – 1994. – V.12. – P.991-1045.

6. Nickering G., Harrison D.G. The AT<sub>1</sub>-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis. // *Circulation*. – 2002. – V.105. – P.393-396.
7. Shebeko V.I. Double alteration of NO-dependent regulation of vascular tone during complement activation. // *J. Mol. Med.* - 1997. - V.75, N.5. - P. B19.
8. Shebeko V.I. Angiotensin-2 increased the sensitivity of vascular endothelium to complement-mediated injury. // *J. Hypertension*. – 2002. – V.20 (suppl.4). P.1129.

## **NITRIC OXIDE CONTRIBUTES TO RIGHT VENTRICULAR OXYGEN SUPPLY-DEMAND BALANCE IN CONSCIOUS DOGS EXPOSED TO HYPOXIA**

**H. Fred Downey, Rodolfo R. Martinez, Srinath Setty, Pu Zong,  
and Johnathan D. Tune**

*Department of Integrative Physiology, University of North Texas Health  
Science Center, Fort Worth*

As arterial O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) is reduced during systemic hypoxia, right ventricular (RV) work and O<sub>2</sub> consumption (MVO<sub>2</sub>) increase. Coronary blood flow increases, but the mechanism responsible for hypoxia-induced coronary vasodilation has not been delineated. To address this problem, right coronary (RC) blood flow and RV O<sub>2</sub> extraction were measured in nine conscious, instrumented dogs exposed to normobaric hypoxia. Catheters were implanted in the right ventricle for measuring pressure, in the ascending aorta for measuring arterial pressure and for sampling arterial blood, and in a RC vein. A flow transducer was placed around the RC artery. After recovery from surgery, the dogs were exposed to hypoxia in a chamber ventilated with N<sub>2</sub>, and blood samples and hemodynamic data were collected as chamber O<sub>2</sub> was reduced progressively to 8-10 %. Following control measurements, the chamber was opened, and the dog was allowed to recover. N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine (LNA) was then administered (35 mg/kg, via RV catheter) to inhibit nitric oxide (NO) production, and the hypoxia protocol was repeated. RC blood flow increased during hypoxia due to coronary vasodilation since RC conductance increased from 0.65 ± 0.05 to 1.32 ± 0.12 ml/min/100 g. LNA blunted the hypoxia-induced increase in RC conductance. RV O<sub>2</sub> extraction remained constant at 64 ± 4 % as PaO<sub>2</sub> was decreased, but after LNA, extraction increased to 70 ± 3 % during normoxia, and then to 78 ± 3% during hypoxia. RV MVO<sub>2</sub> increased during hypoxia, but after LNA, MVO<sub>2</sub> was lower at any respective PaO<sub>2</sub>. To account for LNA-mediated decreases in RV MVO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> demand/supply variables were plotted as functions of MVO<sub>2</sub>. The slope of the conductance/MVO<sub>2</sub>