

Экспрессия рецепторов ангиотензина II первого типа в гладкомышечных клетках сосудов у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

Михайличенко Е.С.

*Национальный медицинский университет имени М. Горького
ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН»
(Донецк)*

В статье представлены результаты исследования активности локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (по экспрессии рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT1R) в гладкомышечных клетках артерий) у больных с мультифокальным атеросклерозом. Показано, что активность тканевой РАС возрастает неоднородно среди пациентов со стенозирующим атеросклерозом, при этом выраженная тканевая экспрессия AT1R наблюдается примерно у 50% пациентов. Сделан вывод о необходимости проведения дополнительных исследований, направленных на изучение механизмов, влияющих на уровень экспрессии компонентов тканевой РАС, с анализом генетических особенностей и состояния эпигенетических регуляторов.

Ключевые слова: *ренин-ангиотензиновая система, рецептор ангиотензина II 1-го типа, атеросклероз.*

Изменения ренин-ангиотензиновой системы (РАС) занимают центральное место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Ее основной биологически активный компонент – ангиотензин II (Анг II) является медиатором как физиологических эффектов РАС (вазоконстрикция и регуляция артериального давления), так и патофизиологических, влияя на функцию практически всех органов, включая сердце, почки, кровеносные сосуды и головной мозг. Анг II играет важную роль в развитии гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), гипертрофии и ремоделировании миокарда, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, атеросклероза, рестеноза в стенке и ренального фиброза [2]. При этом большинство патологических эффектов Анг II реализуются посредством его взаимодействия с рецепторами Анг II 1-го типа (AT1R). Традиционно РАС рассматривается как циркулирующая гормональная система. Однако, по современным данным, помимо циркуляторной РАС, в большинстве органов и тканей существуют и локальные, тканевые РАС, обладающие местной паракринной функциями, причем компоненты тканевых РАС экспрессируются и функционируют независимо от циркуляторной РАС [3]. В связи с этим изучение активности локальных РАС является актуальным направлением в науке. Поскольку уровень экспрессии AT1R определяет биологическую эффективность Анг II и РАС в целом, изучение плотности AT1R и механизмов ее регуляции представляет особый интерес.

Цель – оценить и сравнить активность тканевой РАС на основании оценки уровня экспрессии AT1R в ГМКС интактных и пораженных атеросклерозом артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Методы. Проведено исследование 31 резецированной артерии среднего калибра. В первую группу вошли 17 артерий пациентов с атеросклеротическим поражением ниж-

них конечностей, полученных во время реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей. Вторую группу составили 14 неповрежденных маммарных артерий, взятых в ходе операции аортокоронарного шунтирования у пациентов с многососудистым коронарным атеросклерозом. Значимых различий между группами по полу, возрасту и коморбидным заболеваниям не было. У всех пациентов был выявлен мультифокальный атеросклероз по данным ультразвукового исследования артерий и ангиографии. АТ1R, локализованные в ГМКС, определяли иммуногистохимически (ИГХ) со специфическими поликлональными антителами к АТ1R (поликлональные антитела к Anti-AGTR1 фирмы DAKO, система визуализации DAKO Envision Flex+). Экспрессию маркера Anti-AGTR1 в виде цитоплазматического или мембранного окрашивания коричневого цвета изучали в 30 полях зрения при увеличении $\times 200$. Интенсивность окрашивания АТ1R в мышечном слое артерий оценивали полуколичественно по проценту позитивных клеток, согласно 3-уровневой шкале: «-», отрицательный (отсутствие позитивно окрашенных клеток); «+», очаговая или слабая экспрессия (<50% позитивных клеток); «++», диффузная или сильная позитивная реакция (>50% позитивных клеток) (Takayasu Suganuma, 2005).

Результаты. В обеих группах были получены схожие результаты. В 1-й группе в 8 артериях (47,05%) наблюдалась слабая (+) экспрессия АТ1R, в других 8 артериях экспрессия АТ1R (47,05%) была выраженной (++) , в 1 случае (5,9%) экспрессия АТ1R отсутствовала (-). Во 2-й группе слабая (+) экспрессия АТ1R наблюдалась в 7 случаях (50%), сильная (++) экспрессия АТ1R – в 7 других случаях (50%). Таким образом, выраженная тканевая экспрессия наблюдалась примерно у 50% пациентов с атеросклеротическим поражением артерий, причем она не зависела от исследуемого сосудистого русла (пораженного или непораженного).

Выводы. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что активность тканевой РАС возрастает неоднородно среди пациентов со стенозирующим атеросклерозом. Уровень экспрессии АТ1R в интактных артериях не отличается от такового в артериях, пораженных атеросклерозом ($p > 0,05$). У ряда пациентов с выраженным атеросклерозом отсутствует экспрессия АТ1R в ГМКС, что ставит под сомнение ведущую роль РАС в патогенезе ремоделирования сосудов в некоторых случаях. Необходимо проведение исследований, направленных на изучение механизмов, влияющих на уровень экспрессии тканевых компонентов РАС. Необходимо проведение исследований, выясняющих причину низкой подверженности маммарных артерий атеросклерозу в условиях высокой активности в них РАС при наличии выраженного поражения артерий других локализаций (например, выраженного коронарного атеросклероза).

Литература

1. Modulation of the cardiac sodium/bicarbonate cotransporter by the renin angiotensin aldosterone system: pathophysiological consequences / De Giusti V. C., Ciancio M. C., Orłowski A. [et al.] // *Front. Physiol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 411.
2. Wynne B. M., Chiao C. W., R. Webb C. Vascular Smooth Muscle Cell Signaling Mechanisms for Contraction to Angiotensin II and Endothelin-1 // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2009. – Vol. 3, N 2. – P. 84–95.
3. Crowley S. D., Coffman T. M. Recent advances involving the renin–angiotensin system // *Exp. Cell. Res.* – 2012. – Vol. 318, N 9. – P. 1049–1056.

Експресія рецепторів ангіотензину II першого типу в гладком'язових клітинах судин у пацієнтів із мультифокальним атеросклерозом

Михайліченко Є.С.

У статті представлені результати дослідження активності локальної ренін-ангіотензинової системи (РАС) (за експресією рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1R) у гладком'язових клітинах артерій) у хворих із мультифокальним атеросклерозом. Показано, що активність тканинної РАС зростає неоднорідно серед пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом, при цьому виражена тканинна експресія AT1R спостерігається приблизно у 50% пацієнтів. Зроблено висновок про необхідність проведення додаткових досліджень, спрямованих на вивчення механізмів, що впливають на рівень експресії компонентів тканинної РАС, з аналізом генетичних особливостей і стану епігенетичних регуляторів.

Ключові слова: *ренін-ангіотензинова система, рецептор ангіотензину II 1-го типу, атеросклероз.*

Expression of Angiotensin II Receptor Type 1 in Vascular Smooth Muscle Cells in Patients with Multifocal Atherosclerosis

Mykhailichenko Y. S.

The article covers results of research of activity of the local renin-angiotensin system (RAS) (per expression of angiotensin II receptors type 1 (AT1R) in smooth muscle cells) in patients with multifocal atherosclerosis. It is shown that the activity of tissue RAS increases inhomogeneously among patients with stenosing atherosclerosis, in this case, the significant tissue expression of AT1R is observed at about 50% of patients. Conclusion was made about necessity in additional researches dedicated to study of mechanisms that influence the level of tissue RAS component expression, with analysis of genetic traits and condition of epigenetic regulators.

Key words: *renin-angiotensin system, angiotensin II receptor type 1, atherosclerosis.*