

УЧАСТИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПОДДЕРЖАНИИ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА В РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

УДК 611—018.1:612.396/.398

Поступила 6.04.2011 г.



Е.Ю. Животова, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории;
С.С. Тимошин, д.м.н., профессор, зав. Центральной научно-исследовательской лаборатории

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Представлены данные об участии ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в поддержании структурного гомеостаза в культуре клеток в эксперименте и клинических условиях. Приведены результаты, подтверждающие воздействие этой системы на процессы клеточного деления непосредственно, а не за счет изменения артериального давления. Отмечена универсальность ответных реакций на введение эффекторного пептида РАС различных популяций клеток, в том числе не имеющих отношения к сердечно-сосудистой системе и не являющихся органами-мишенями для компонентов РАС. Показана способность компонентов РАС нормализовать нарушения процессов пролиферации слизистой оболочки желудка в эксперименте и на клиническом материале. Обсуждается роль РАС в поддержании структурного гомеостаза.

Ключевые слова: ангиотензин II, пролиферация, ренин-ангиотензиновая система.

English

Contribution of rennin-angiotensin system to the maintenance of tissue hemostasis in various cell populations

E.Y. Zhivotova, PhD, Associate Professor, Senior Research Worker, Central Scientific Research Laboratory;

S.S. Timoshin, D.Med.Sc., Professor, Head of Central Scientific Research Laboratory

Far East State Medical University, Khabarovsk

There have been presented the data of rennin-angiotensin system (RAS) contribution to the maintenance of tissue hemostasis in various cell populations in an experiment and clinical conditions. There have been given the findings confirming the effect of the system on the processes of cell division directly, and not on account of arterial pressure change. There have been observed universal responses on the administration of RAS effector peptides of various cell populations including those being unrelated to cardiovascular system and those being other than target organs for RAS components. There has been shown the ability of RAS components to normalize the proliferation of gastric mucosa in an experiment and on clinical material. RAS role in maintaining structural hemostasis has been discussed.

Key words: angiotensin II, proliferation, renin-angiotensin system.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) осуществляет контроль вазоконстрикции, регуляцию артериального давления, жажды, баланса электролитов. Основным гормоном этой системы — ангиотензин II (АТ II) играет детерминирующую роль в регуляции кровяного давления и гомеостаза жидкости [1], кроме того, является центральным компонентом многих патологических состоя-

ний сердечно-сосудистой системы, таких как гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца [2].

Долгое время АТ II считался системным гормоном, однако в настоящее время этот медиатор определен как локальный фактор, функционирующий на тканевом уровне в мозге [3], почках, сердце [4], костной ткани [5], поджелудочной железе [6] и печени [7]. Такие

Для контактов: Животова Елена Юрьевна, т. +7 924-201-63-46; e-mail: elenajivotova@yandex.ru

локальные или «местные» PAC участвуют в регуляции клеточного роста, процессов регенерации, апоптоза и ангиогенеза [5].

Исходно пептид рассматривался как регулятор пролиферативных процессов в тканях, являющихся мишенями для PAC: он стимулирует пролиферацию гладких миоцитов [8], эндотелиоцитов сосудов [9], влияет на ремоделирование сердца [10].

Накопилось много данных о вовлечении пептида в пролиферативные процессы в органах и тканях, не имеющих отношения к сердечно-сосудистой системе и не являющихся органами-мишенями для компонентов PAC: клетках костного мозга [11, 12], кератиноцитах [13, 14], фибробластах свода черепа новорожденных крыс [15]. В эксперименте на крысах отмечена его способность путем активации остеобластов ускорять остеопороз [16]. Это дает основание считать пептид активным регулятором тканевого гомеостаза.

Участие AT II в поддержании тканевого гомеостаза подтверждают эксперименты, выполненные на культурах ткани: пептид стимулирует пролиферацию в культурах гладкомышечных клеток сосудов [2, 17] и изолированных кардиомиоцитов [18], повышает уровни матричной рибонуклеиновой кислоты и белка на модели ткани предсердия человека [19].

Свои эффекты AT II реализует посредством двух главных изоформ трансмембранных G-протеин-связанных рецепторов: AT₁ и AT₂ [20]. AT₁ широко экспрессированы в разнообразных тканях взрослого организма, включая печень, почки, надпочечники, мозг, легкие, сердце и сосуды [21]. Их активация ведет к возбуждению рецепторов факторов роста и индуцирует далее клеточный рост, миграцию, а также участвует в процессах апоптоза [22–24]. AT₂ экспрессированы в эмбриональной ткани, включая эмбриональную аорту, в мезенхиме желудочно-кишечного тракта, костной ткани, мозге, надпочечниках. В большинстве дифференцированных тканей (почки, легкие, печень) популяция AT₂ немногочисленна [21]. Экспрессия AT₂ может модулироваться при различных патологических состояниях, сопровождающихся реконструкцией ткани или воспалением [2, 25]. Участие данного типа рецепторов в ремоделировании и воспалении составляющих сердечно-сосудистой системы неоднозначно. *In vitro* стимуляция AT₂-рецепторов ингибирует процессы роста и пролиферации клеток сердца, гладких миоцитов сосудов и усиливает апоптоз. *In vivo*, в зависимости от фоновой ситуации, возможны как стимуляция гипертрофии миокарда, так и отсутствие данного эффекта [2]. Считается, что AT₂ проявляют по отношению к AT₁ антагонистические свойства [26], ингибируя клеточный рост и ангиогенез [27, 28], индуцируя апоптоз [29].

AT II-индуцированный апоптоз в культуре эпителиальных и эндотелиальных клеток коронарной артерии опосредуется AT₁-рецепторами [30, 31]. Аналогичная ситуация имеет место в сердечных фибробластах взрослых крыс [32]. Однако в литературе указывают на доминирующую роль AT₂-рецепторов в AT II-индуцированном апоптозе [33]. Проапоптотическая роль AT₂-рецепторов признана в сердечно-сосудистой системе [34,

35]. AT₂-зависимый апоптоз реализуется различными механизмами в зависимости от типа клеток, что может быть связано с активацией эндогенных AT₂ и блокадой «антиростового» сигналинга [36]. В культурах фибробластов, эмбриональных гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток пупочной вены человека и PC12W-клеток апоптоз связан с активацией AT₂. Финалом стимуляции AT₁ в этих же культурах клеток является пролиферативный и антиапоптотический ответ [37, 38]. Противоречивые свойства AT II в отношении процессов апоптоза можно охарактеризовать как рецептор–подтип- и тип клеток–подтип-зависимые [39].

Один из путей реализации эффектов AT II — индукция активных метаболитов кислорода — это активация редокс-зависимых сигнальных каскадов, являющихся основой многих патологических процессов [40–42]. Вызванное активацией AT₁ образование активированных кислородных метаболитов оказывает выраженное провоспалительное, профибротическое действие, проявляя положительный эффект обратной связи в клетках сердечно-сосудистой системы, лейкоцитах и моноцитах [43].

AT II, обладая провоспалительными свойствами, индуцируя апоптоз, ангиогенез и сосудистое перемоделирование [44], вовлекается в развитие некоторых проонкологических и онкологических процессов [45, 46]. Активация AT₁ может повлечь за собой прогрессивное развитие опухоли и образование метастазов [43], в то же время применение блокаторов AT₁-рецепторов и ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов (АПФ) способствует регрессии опухолей в различных тканях [47–49].

Предполагается, что PAC играет важную роль в развитии рака желудка, в связи с чем ингибиторы АПФ и блокаторы AT₁-рецепторов могут рассматриваться в качестве профилактической терапии данного заболевания [50].

Морфогенетическая функция AT II в системе органов пищеварения исследована недостаточно. Известно, что пептид способен регулировать транспорт воды и электролитов, осуществлять контроль активности мышечной стенки в кишечнике [51]. Так, интравенозная инфузия AT II ведет к дозозависимой гипертензии и редукции тока крови в слизистой оболочке желудка [52]. Обе изоформы рецепторов пептида представлены в различных клетках слизистой оболочки желудка, что определяет важную роль пептида в физиологических и патологических эффектах этого органа [53]. Описан гастропротективный (противовоспалительный) эффект AT₁-блокаторов [54]. В культуре кишечных эпителиальных клеток C2BBe1 установлена возможность регуляции экспрессии AT₁, что дает возможность также регулировать биологические эффекты AT II в пищеварительной системе [51].

При анализе характера влияния PAC на тканевый гомеостаз основная часть работ выполнялась на культурах ткани, что обуславливало необходимость изучения характера влияния PAC в условиях целостного организма. Прежде всего это касается тканей-мишеней. Наши исследования [55] показали, что однократное

введение АТ II в дозе 100 мкг/кг стимулирует процессы синтеза ДНК в клетках миокарда новорожденных крыс, статистически значимо изменяя количество ДНК-синтезирующих ядер. Индекс меченых ядер статистически значимо повышался в левом предсердии — в 1,44 раза, левом желудочке — в 1,32, межжелудочковой перегородке — в 1,22 и правом желудочке — в 1,38 раза. Наряду с увеличением ДНК-синтезирующих ядер установлен рост интенсивности метки, свидетельствующий о повышении скорости прохождения клетками синтетического периода клеточного цикла.

Активация физиологической регенерации имела место не только в миокарде. Сходные изменения в отношении ДНК-синтетических процессов наблюдались и в тканях, не являющихся органами-мишенями для РАС. При изучении влияния АТ II на процессы синтеза ДНК в эпителиях экто- и энтодермального происхождения новорожденных крысят установлено, что однократное введение пептида в дозе 100 мкг/кг приводит к статистически значимому увеличению количества ДНК-синтезирующих ядер в эпителии слизистой оболочки желудка. Наряду с изменением количества ДНК-синтезирующих ядер отмечалось изменение прохождения клетками S-фазы клеточного цикла: интенсивность метки увеличивается в 1,2 раза. Аналогичная картина наблюдается в эпителии двенадцатиперстной кишки, а также в эпителиальных тканях эктодермального (ушная раковина, язык) происхождения. Таким образом, на ранних этапах постнатального развития АТ II проявляет себя как стимулятор ДНК-синтетических процессов в различных популяциях клеток [55].

Характер влияния АТ II на процессы клеточного деления в энтодермальном эпителии слизистой оболочки желудка половозрелых животных был сходен с тем, который имел место в экспериментах на новорожденных крысятах [55]. При однократном введении пептида в дозе 100 мкг/кг индекс меченых ядер в слизистой оболочке желудка увеличивается, при этом интенсивность метки (время прохождения клетками S-фазы клеточного цикла) не изменяется. Аналогичные данные были получены и при изучении влияния АТ II на процессы синтеза ДНК в эпителии двенадцатиперстной кишки. Кроме того, введение пептида половозрелым крысам повлекло за собой стимуляцию клеточного роста эпителиев эктодермального (роговица, язык) происхождения. Это выражалось в увеличении пролиферативного пула в исследуемых популяциях клеток.

Введение АТ II животным разных возрастных групп (новорожденным и половозрелым особям) способно активировать ДНК-синтетические процессы в тканях различного происхождения, в том числе и не связанных непосредственно с функционированием сердечно-сосудистой системы. Таким образом, можно говорить об универсальности ответных реакций различных популяций клеток на введение эффекторного пептида РАС.

Влияние АТ II на процессы синтеза ДНК подтверждают и данные экспериментов, выполненных с использованием ингибитора АПФ — Эднита.

Множественное введение с помощью зонда изотонического раствора поваренной соли и сопровождающая

этот процесс манипуляция приводят к повышению количества ДНК-синтезирующих клеток. Введение Эднита в дозе 10 мг/кг вызывает статистически значимое уменьшение индекса меченых ядер по сравнению с группой животных, которым вводился 0,9% раствор хлорида натрия. Интенсивность метки претерпевает аналогичные изменения. Фактически можно говорить о том, что ингибитор АПФ нормализует вызванную стрессом пролиферацию в эпителиальных клетках желудка [56].

При проведении морфометрических исследований в эксперименте на крысах с многократным воздействием Эднита, предшествующим зондовому введению этанола, установлено следующее. Средняя площадь язвенно-эрозивного поражения у животных, получавших этанол без предварительного введения ингибитора АПФ, была в 1,5 раза выше, чем у животных, получавших этанол на фоне многократного действия Эднита (этанол — $10,32 \pm 0,96$ мм²; этанол+Эднит — $6,77 \pm 1,66$ мм²). У интактных животных нарушений целостности слизистой оболочки желудка не выявлено. Это свидетельствует о том, что ингибитор АПФ способен оказывать протективное действие.

Однократное введение с помощью зонда этанола и сопровождающая этот процесс манипуляция приводят к уменьшению количества ДНК-синтезирующих клеток в 2,37 раза (интактный контроль — $8,01 \pm 0,49\%$; этанол — $3,37 \pm 0,15\%$). Введение Эднита также вызывает статистически значимое уменьшение индекса меченых ядер по сравнению с интактными животными — в 1,33 раза (интактный контроль — $8,01 \pm 0,49\%$; Эднит — $5,99 \pm 0,44\%$). В группе животных, получавших этанол на фоне многократного применения Эднита, индекс меченых тимидином ядер был меньше, чем у интактных животных, но больше, чем в группе «этанол» (в группе интактных — $8,01 \pm 0,89\%$; этанол — $3,37 \pm 0,15\%$; этанол+Эднит — $4,88 \pm 0,23\%$).

Уменьшение интенсивности метки, косвенно свидетельствующее о снижении скорости синтеза ДНК, является еще одним важным показателем нарушения пролиферативных процессов. Под воздействием этанола отмечено снижение данного показателя с последующим его восстановлением до контрольных значений.

Исследования, выполненные с использованием клинического материала [57], подтверждают способность компонентов РАС нормализовать нарушения структурного гомеостаза. Под наблюдением находилось 136 больных с мягкой и умеренной гипертензией, у которых отмечен сопутствующий гастрит. Больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли пациенты (n=66), получавшие эналаприл (ингибитор АПФ), во 2-ю (n=48) — лизиноприл (ингибитор АПФ), в 3-ю (n=22) — амлодипин (блокатор кальциевых каналов). Контрольную группу составили 12 человек, которым в связи с диспептическими явлениями проводилось углубленное обследование, включая гастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка. Исследование выполнялось до начала лечения и спустя 12 нед. Все три препарата нормализовали показатели артериального давления как при офисном, так и при суточном мониторинге.

При иммуногистохимическом анализе состояния пролиферации по экспрессии Ki-67-антигена установлено, что индекс меченых ядер в фундальном отделе желудка у пациентов с неизменной слизистой оболочкой (контрольная группа) составил 16,8%, что соответствует данным литературы [58].

До начала лечения в слизистой оболочке фундального отдела желудка в I и II группах имела место гиперрегенераторная реакция, характерная для хронического гастрита [59, 60]. Трехмесячный курс лечения эналаприлом (1-я группа) и лизиноприлом привел к нормализации индекса меченых ядер в слизистой оболочке желудка. Таким образом, применение ингибиторов АПФ способствует нормализации процессов пролиферации и сопровождается уменьшением гистоморфологических и эндоскопических проявлений гастрита, что служит благоприятным прогностическим признаком его дальнейшего течения [61]. Положительный эффект терапии не связан с нормализацией артериального давления: у больных 3-й группы, принимавших амлодипин, индекс меченых ядер не изменялся. Не выявлено также положительной динамики в гистоморфологической и эндоскопической картинах. Результаты исследования подтверждают не только данные об участии РАС в формировании тканевого гомеостаза, но и способность ингибиторов АПФ нормализовать пролиферативные процессы слизистой оболочки желудка, что дает основание использовать их как средство лечения при сочетании гипертонической болезни и хронического гастрита, важным патогенетическим звеном которого является нарушение процессов пролиферации [57].

Представленные данные свидетельствуют о том, что регуляторный пептид АТ II не только принимает участие в контроле артериального давления, но и способен оказывать воздействие на структурный гомеостаз в различных клеточных популяциях. Другой пептид, принимающий участие в контроле кровообращения, — эндотелин-1 — индуцирует изменения морфогенетических процессов в различных тканях [62, 63], что проявляется в его способности стимулировать пролиферативные процессы в эпителиях и миокарде, а также в гладких миоцитах двенадцатиперстной кишки новорожденных крыс. Характер влияния эндотелина-1 на синтез ДНК, как и в случае АТ II, зависит от субпопуляции рецепторов, с которой взаимодействует пептид.

Активное участие в регуляции процессов пролиферации и апоптоза принимают опиоидные пептиды [64], эффект которых также зависит от субпопуляции рецепторов, с которой пептид взаимодействует.

В исследованиях на экспериментальной модели и в клинических условиях [65–67] продемонстрирована способность лиганда опиоидных рецепторов — Даларгина — нормализовать тканевый гомеостаз при гастропатиях, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами.

В регуляцию тканевого гомеостаза вовлечены также и натрийуретические пептиды.

Представленные данные свидетельствуют, что

структурные изменения вызываются не меняющейся функцией, а главным образом непосредственным воздействием пептида, регулирующим эту функцию, и обуславливают необходимость представления о механизмах гипертрофии и ремоделирования миокарда.

Знание данных о вовлеченности регуляторных пептидов в формирование структурного гомеостаза открывает новые пути для поиска возможностей терапии различных заболеваний. Например, перспективным направлением представляется модификация структуры регуляторного пептида для улучшения воздействия на структурный гомеостаз.

References

1. Touyz R.M. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells — implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res* 2004 August; 37(8): 1263–1273.
2. Lemari C.A., Schiffrin E.L. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010 Mar; 11(1): 19–31.
3. Jenrow K.A. et al. Ramipril mitigates radiation-induced impairment of neurogenesis in the rat dentate gyrus. *Radiat Oncol* 2010 Feb; 1(5): 6.
4. Tsai C.T. et al. Interaction of gender, hypertension, and the angiotensinogen gene haplotypes on the risk of coronary artery disease in a large angiographic cohort. *Atherosclerosis* 2009 Mar; 203(1): 249–256.
5. Garcia P. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation — role of a local rennin-angiotensin system. *Br J Pharmacol* 2010 Apr; 159(8): 1672–1680.
6. Bindom S.M. et al. Angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice. *Diabetes* 2010 Oct; 59(10): 2540–2548.
7. Paizis G. et al. Up-regulation of components of the rennin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver. *Gastroenterology* 2002; 123: 1667–1676.
8. Ibrahim J., Hughes A.D., Sever P.S. Action of angiotensin II on DNA synthesis by human saphenous vein in organ culture. *Hypertension* 2000; 36(5): 917–921.
9. Diep Q.N. et al. Structure, endothelial function, cell growth and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Circulation* 2002; 105(19): 2296–2302.
10. Hong H.J., Liu J.C., Cheng T.H., Chan P. Tanshinone IIA attenuates angiotensin II-induced apoptosis via Akt pathway in neonatal rat cardiomyocytes. *Acta Pharmacol Sin* 2010 Dec; 31(12): 1569–1575.
11. Rodgers K.E., Xiong S., Steer R., diZerega G.S. Effect of angiotensin II on hematopoietic progenitor cell proliferation. *Stem Cells* 2000; 18(4): 287–294.
12. Vlahakos D.V., Marathias K.P., Madias N.E. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010 Sep; 56(3): 558–565.
13. Steckelings U.M. et al. Angiotensin II stimulates proliferation of primary human keratinocytes via a non-AT1, non-AT2 angiotensin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 Dec 4; 229(1): 329–333.

14. Zeeli T. et al. Vitamin D inhibits captopril-induced cell detachment and apoptosis in keratinocytes. *Br J Dermatol* 2011 Jan; 164(1): 62–67.
15. Hiruma Y., Inoue A., Hirose S., Hagiwara H. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Jan 3; 230(1): 176–178.
16. Shimizu H. et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J* 2008 Jul; 22(7): 2465–2475.
17. Meijering B.D. et al. TGF-beta inhibits Ang II-induced MAPK p44/42 signaling in vascular smooth muscle cells by Ang II type 1 receptor downregulation. *J Vasc Res* 2009; 46(5): 459–468.
18. Marsh S.A., Dell'italia L.J., Chatham J.C. Activation of the hexosamine biosynthesis pathway and protein O-GlcNAcylation modulate hypertrophic and cell signaling pathways in cardiomyocytes from diabetic mice. *Amino Acids* 2011 Mar; 40(3): 819–828.
19. Goette A. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression. *Circulation* 2008 Feb 12; 117(6): 732–742.
20. Timmermans P.B. et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45(2): 205–251.
21. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007 Jan; 292(1): 82–97.
22. Berry C. et al. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(6): H2337–H2365.
23. Hunyady L., Catt K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006 May; 20(5): 953–970.
24. Fyhrquist F., Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264(3): 224–236.
25. Pickel L. et al. Overexpression of angiotensin II type 2 receptor gene induces cell death in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2010 Feb 16; 9(4): 277–285.
26. Abadir P.M. The frail renin-angiotensin system. *Clin Geriatr Med* 2011 Feb; 27(1): 53–65.
27. Fujiyama S. et al. Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation. *Circulation research* 2001; 88(1): 22–29.
28. Silvestre J.S. et al. Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circulation research* 2002; 90(10): 1072–1079.
29. Stoll M. et al. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *The journal of clinical investigation* 1995; 95(2): 651–657.
30. Bachelor M.A., Bowden G. Ultraviolet A-induced modulation of Bcl-XL by p38 MAPK in human keratinocytes: post-transcriptional regulation through the 3'-untranslated region. *J Biol Chem* 2004. 279: 42658–42668.
31. Alvarez S.E. et al. Involvement of c-Src tyrosine kinase in SHP-1 phosphatase activation by Ang II AT2 receptors in rat fetal tissues. *J Cell Biochem* 2008; 105: 703–711.
32. Aranguiz-Urroz P. et al. Differential participation of angiotensin II type 1 and 2 receptors in the regulation of cardiac cell death triggered by angiotensin II. *Am J Hypertens* 2009 May; 22(5): 569–576.
33. Song H. et al. Angiotensin II-mediated apoptosis on human vascular smooth muscle cells. *J Cardiothorac Ren Res* 2006; 1: 135–139.
34. Levy B.I. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the rennin-angiotensin system. *Circulation* 2004; 109: 8–13.
35. Tan N.Y., Li J.M., Stocker R., Khachigian L.M. Angiotensin II-inducible smooth muscle cell apoptosis involves the angiotensin ii type 2 receptor, GATA-6 activation, and FasL-Fas engagement. *Circulation Research* 2009; 105: 422.
36. Li H. et al. Angiotensin type 2 receptor-mediated apoptosis of human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2009 Dec; 8(12): 3255–3265.
37. Horiuchi M., Akishita M., Dzau V.J. Molecular and cellular mechanism of angiotensin II-mediated apoptosis. *Endocr Res* 1998; 24: 307–314.
38. Cui T. et al. Pivotal role of tyrosine phosphatase SHP-1 in AT2 receptor-mediated apoptosis in rat fetal vascular smooth muscle cell. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 863–871.
39. Lee Y.H., Marquez A.P., Mungunsukh O., Day R.M. Hepatocyte growth factor inhibits apoptosis by the profibrotic factor angiotensin II via extracellular signal-regulated kinase 1/2 in endothelial cells and tissue explants. *Mol Biol Cell* 2010 Dec; 21(23): 4240–4250.
40. Dhalla N.S., Temsah R.M. Sarcoplasmic reticulum and cardiac oxidative stress: an emerging target for heart disease. *Expert Opin Ther Targets* 2001 Apr; 5(2): 205–217.
41. Wu L.Y., Dang X.Q., He X.J., Yi Z.W. Effects of clearance of superoxide anion by catechin on the expression of NO and eNOS and apoptosis in endothelial progenitor cells induced by angiotensin II. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009 Jun; 11(6): 476–480.
42. Schiffrin E.L. Antioxidants in hypertension and cardiovascular disease. *Mol Interv* 2010 Dec; 10(6): 354–362.
43. Hunyady L., Catt K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006 May; 20(5): 953–970.
44. Kosaka T. et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer. *Prostate* 2007; 67(1): 41–49.
45. Deshayes F., Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16(7): 293–299.
46. Ager E.I., Neo J., Christophi C. The rennin-angiotensin system and malignancy. *Carcinogenesis* 2008; 29(9): 1675–1684.
47. Yasumatsu R. et al. Effects of the angiotensin-I converting enzyme inhibitor perindopril on tumor growth and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 567–573.

48. Ronquist G. et al. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate* 2004; 58: 50–56.
49. Herath C.B. et al. Upregulation of hepatic angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin-(1–7) levels in experimental biliary fibrosis. *J Hepatol* 2007; 47: 387–395.
50. Sugimoto M. et al. Role of angiotensinogen gene polymorphism on Helicobacter pylori infection-related gastric cancer risk in Japanese. *Carcinogenesis* 2010; 8(9): 2036–2040.
51. Sansom S.E. et al. miR-802 regulates human angiotensin II type 1 receptor expression in intestinal epithelial C2BB₁ cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010 Sep; 299(3): 632–642.
52. Heinemann A. et al. Effect of angiotensin II and telmisartan, an angiotensin1 receptor antagonist, on rat gastric mucosal blood flow. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Mar; 13(3): 347–355.
53. Hallersund P., Elfvin A., Helander H.F., Findriks L. The expression of rennin-angiotensin system components in the human gastric mucosa. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011 Mar; 12(1): 54–64.
54. Laudanno O.M., Cesolari J.A. Angiotensin II AT1 receptor antagonists as antiinflammatory and gastric protection drugs. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006 Jun; 36(2): 76–80.
55. Zhivotova E.Yu., Timoshin S.S., Goncharova E.N., Fleyshman M.Yu. *Bull Eksp Biol Med* 1998; 126(12): 643–645.
56. Timoshin S.S., Zhivotova E.Yu. *Bull Eksp Biol Med* 2000; 129(2): 214–216.
57. Avilova A., Fleyshman M., Zhivotova E. et al. Does angiotensin II affect cellular growth in gastric mucosa? *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 447–448.
58. Mac D., Willis P., Lamonby S., Lynch D. Cellproliferation in type C gastritis affecting the intact stomach. *J Clin Pathol* 2000; 53(10): 784–787.
59. Alekseenko S.A., Timoshin S.S. *Klin med* 1996; 9: 52–54.
60. Rubio C.A. Plugs clog the glandular outlets in fundic gland polyps. *Int J Clin Exp Pathol* 2009 Sep; 10; 3(1): 69–74.
61. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. *Morfogeneticheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika* [Morphogenetic diagnostics of gastric and intestinal diseases]. Moscow: Triada; 1998: 174.
62. Sazonova E.N., Zhivotova E.Yu. et al. *Bull Eksp Biol Med* 1999; 6: 288–291.
63. Mel'nikova N.P., Timoshin S.S. *Bull Eksp Biol Med* 2002; 134(7): 188–191.
64. Zhivotova E.Yu. et al. *Bull Eksp Biol Med* 2007; 9: 288–291.
65. Bolonyaeva N.A., Zhivotova E.Yu. et al. *Dal'nevostochn meditsinskiy zhurnal* 2005; 2: 62–66.
66. Zhivotova E.Yu. et al. *Bull Eksp Biol Med* 2009; 4: 422–426.
67. Fleyshman M.Yu., Zhivotova E.Yu. et al. *Bull Eksp Biol Med* 2009; 7: 72–75.