

# ЦИТОКИНЫ и ВОСПАЛЕНИЕ

Cytokines & Inflammation

Том 5, №3, 2006

## Эндогенные дигиталисоподобные ингибиторы Na/K-АТФазы

**НАЛТ: апоптоз и пролиферация  
при гриппе**

**Апоптоз при задержке развития плода**

**Иммунология инсульта**

**Остеоартроз и ревматоидный артрит**

**АНГИОТЕНЗИН II -  
индуктор провоспалительных цитокинов**

**Институту клинической иммунологии СО РАМН - 25 лет**



**Ацетилхолин в иммунорегуляции:  
международный симпозиум в Майнце**



*Digitalis grandiflora Mill.*

## Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла

А.Г. Соловьев<sup>1</sup>, Л.Л. Резников<sup>2</sup>, П.Г. Назаров<sup>3</sup>, С.А. Dinarello<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение ГУЗ Городская Больница № 12 — Центр Гемокоррекции, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> University of Colorado, School of Medicine, Denver, Colorado, USA;

<sup>3</sup> Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Ангиотензин II (Анг2) является одним из мощных факторов, вовлеченных в развитие прогрессивного тубулоинтерстициального повреждения, а также острого повреждения почек, ведущих к почечной недостаточности. Наряду с известными гемодинамическими свойствами, обнаружены новые свойства Анг2, позволяющие относиться к нему, как к многофункциональному цитокиноподобному фактору. По данным литературы, применение препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента *in vivo* и *in vitro* давало видимый антицитокиновый эффект в экспериментах на лабораторных животных и культурах клеток. На модели культуры клеток крови человека *in vitro* нами установлено: человеческий Анг2 способен индуцировать синтез IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1Ra. Синтез IL-8 не зависит от IL-18. *In vitro* кровь способна к спонтанному синтезу Анг2, сходному по кинетике и уровню с синтезом Анг2 в присутствии LPS. Каптоприл способен блокировать синтез IL-1 $\beta$  и IL-8 независимо от ингибирования ангиотензинпревращающего фермента. (Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5, № 3. С. 40–45.)

**Ключевые слова:** ангиотензин II, каптоприл, провоспалительные цитокины, антицитокиновая терапия, культура клеток крови человека.

Проблема лечения и предупреждения почечной недостаточности является одной из центральных проблем в мировой нефрологии. Эта проблема тесно связана с клинической практикой специалистов разного профиля и, следовательно, существует множество различных подходов к пониманию механизмов и терапевтических стратегий лечения.

Острая почечная недостаточность (ОПН) составляет 5 % всех поступлений в стационары, смертность при этом остается в пределах 30–80 %. Наиболее частыми причинами развития ОПН у стационарных больных являются ишемия и сепсис [12], однако механизмы патогенеза во многих случаях остаются неясными [10, 19]. Известно, что ангиотензин II (Анг2) является одним из мощных факторов, вовлеченных в развитие прогрессивного тубулоинтерстициального повреждения [3, 13, 19]. Как показали клинические исследования, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕi) замедляет прогрессиро-

вание заболеваний почек и исход в терминальную почечную недостаточность [17].

Наряду с известными гемодинамическими свойствами Анг2 в последнее время обнаружены новые, позволяющие относиться к нему, как к многофункциональному цитокиноподобному фактору, вовлеченному в процессы воспаления. Предполагается, что именно провоспалительные эффекты Анг2 являются определяющими в патогенезе Анг2-индуцированной ОПН в эксперименте. Анг2 регулирует синтез множества провоспалительных цитокинов как в почечном эпителии, так и в мононуклеарах крови [4, 14, 16]. Повышение уровня Анг2 приводит в тубулоинтерстициальной макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрации, что наблюдали как при Анг2-индуцированной гипертензии, так и при гипертензии, вызванной попеременным клипированием сосудов обеих почек [13]. Иммуносупрессивная терапия снижала Анг2-индуцированное повреждение почек [13].

Некоторые исследователи отмечают потенциальную роль Анг2 в развитии ОПН [14]. Назначение АСЕi, таких как каптоприл, предотвращает

Соловьев Андрей Георгиевич, e-mail: dlivsi@gmail.com

развитие ОПН, вызванной нефротоксичными рентгеноконтрастными препаратами [8]. Инактивация Анг2 защищала почки крыс от развития ишемической ОПН. На экспериментальной модели токсического поражения паренхимы почек препараты группы ACEi защищали от ОПН посредством снижения LPS-индуцированного синтеза IL-6 и TNF $\alpha$  [14]. Прямая нейтрализация Анг2 также имела защитный эффект при ОПН, вызванной раствором HgCl $_2$  [20] и глицерином у лабораторных крыс *in vivo*. Аналогичный эффект на модели глицерининдуцированной ОПН получили, нейтрализуя TNF $\alpha$ .

В свете изложенного логично предположить, что супрессия Анг2 может быть одним из перспективных видов лечения, направленного на защиту почек при различных патологических состояниях. Назначение препаратов группы ACEi в настоящее время является основным, рутинно используемым методом лечения хронических протеинурических нефропатий [15, 17]. Однако препараты этой группы замедляют, а не останавливают прогрессию заболевания. У пациентов, которые неудовлетворительно отвечают на монотерапию препаратами ACEi, используют их комбинацию с блокаторами рецепторов Анг2 [1, 5, 18].

Приведенные данные показывают, что Анг-индуцированное поражение почек в основном связано с провоспалительными цитокиноподобными свойствами данного регуляторного пептида. Остается пока неясным, возможно ли с помощью нейтрализации Анг2 снизить продукцию провоспалительных цитокинов (что важно для достижения ренопротективного эффекта) и существует ли принципиальная возможность, блокировав Анг2, прерывать провоспалительные цитокиновые каскады, вызванные причинами, не связанными с Анг2.

## Материалы и методы

Исследование проведено *in vitro* на клетках цельной человеческой крови здоровых доноров, а также периферических мононуклеарах. Забор крови производили в 16–20 ч у 14 здоровых добровольцев (5 женщин, 9 мужчин) в возрасте от 24 до 40 лет. Доноры не имели инфекционных и аутоиммунных заболеваний, а также в течение всего исследования и 2 недель до его начала воздерживались от физических тренировок и применения любых лекарственных препаратов и пищевых добавок. АД доноров было не ниже 100/60 мм. рт. ст. и не выше 130/80 мм. рт. ст.

Кровь с антикоагулянтом (гепарин, 20 ед./мл крови) разбавляли в 4 раза стерильной, подогретой до 37 °С средой RPMI 1640 (ISN Biomedicals Inc., USA) и вносили по 100 мкл в 96-луночный планшет (Greiner, Netherlands), куда затем добавляли 50 мкл стимулятора и 50 мкл другого агента или среды RPMI, когда их использование не требовалось (контроль). Окончательные концентрации реагентов в эксперименте были следующими: рекомбинантного человеческого ангиотензина 2

(Sigma, USA) — 250, 500 и 1000 нМ, LPS из *E. coli* (Difco, USA) — 20 нг/мл; IL-1 $\beta$  (Peprotech, USA) — 20 нг/мл; антагониста рецептора IL-1 (человеческий рекомбинантный IL-1Ra, Upjohn Co., USA) — 100 мкг/мл; IL-18-связывающего белка IL-18BP (Peprotech Inc., USA) — 50 нг/мл; препарата каптоприл (Sigma, USA) — 2 мМ, 1 мМ, 0,5 мМ. Все препараты цитокинов и их антагонистов были рекомбинантными человеческими белками. После инкубации культуры в увлажненном воздухе с 5 % CO $_2$  при 37 °С в течение 10–12 ч кровь лизировали тритоном X-100, супернатант собирали и анализировали на предмет содержания цитокинов методом жидкостной хемоэлектродлюминесценции (ЭХЛ).

*Метод жидкостной ЭХЛ* [6]. Очищенные моноклональные мышиные антитела против измеряемого цитокина метили с помощью биотина (Igen Inc., USA). Другие мышиные антитела к тому же цитокину (R&D Systems, USA), реагирующее с другим эпитопом, метили хелатом рутения (II) по методике производителя измерительного прибора Origen Analyzer (Igen, USA). 25 мкл биотинилированного антитела (1 мг/мл в ЭХЛ-буфере [6]) инкубировали 30 мин при комнатной температуре с 25 мкл суспензии покрытых стрептавидином парамагнитных бус (1 мг/мл, Dynal, USA). Затем к смеси добавляли 25 мкл супернатанта, исследуемого на содержание цитокина, или стандартных концентраций рекомбинантного цитокина. Наконец, добавляли 25 мкл рутенилированных антител (1 мкг/мл в ЭХЛ-буфере), пробирки встряхивали в течение 2 ч или ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением 200 мкл фосфатного буфера и измеряли на приборе Origen Analyzer (Igen, USA).

*Определение содержания Анг2* в супернатанте производили иммуоферментным методом в соответствии с инструкцией производителя реагентов (Sigma, USA).

*Статистическая обработка.* Данные нормировали в соответствии с контролем. Ненормально распределенные данные анализировали с помощью непараметрического непарного теста Манна—Уитни. Группы сравнивали тестом ANOVA с использованием поправки Фишера. Статистическая значимость различий принималась в 95%-ном доверительном интервале. Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statview™ 512+ (BrainPower, USA). Значения выражены как средняя арифметическая  $\pm$  стандартная ошибка средней ( $M \pm SE$ ).

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных экспериментов установлено, что стимуляция культур клеток крови человека *in vitro* рекомбинантным препаратом Анг2 человека в концентрациях от 250 до 1000 нМ дозозависимым образом стимулирует продукцию цитокинов провоспалительного ряда: IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , и вызывает дозозависимое увеличение выработки эндогенного IL-1Ra — противовоспалительного фактора, антагониста рецептора IL-1 $\beta$  (рис. 1). По сравнению с контролем (нестимулированными культурами крови в среде RPMI 1640) под действием Анг2 наблюдалось статистически значимое увеличение указанных цитокинов (значения  $p$  во всех случаях удовлетворяли критерию достоверности). В дальнейших опытах использовали концентрацию Анг2 500 нМ.

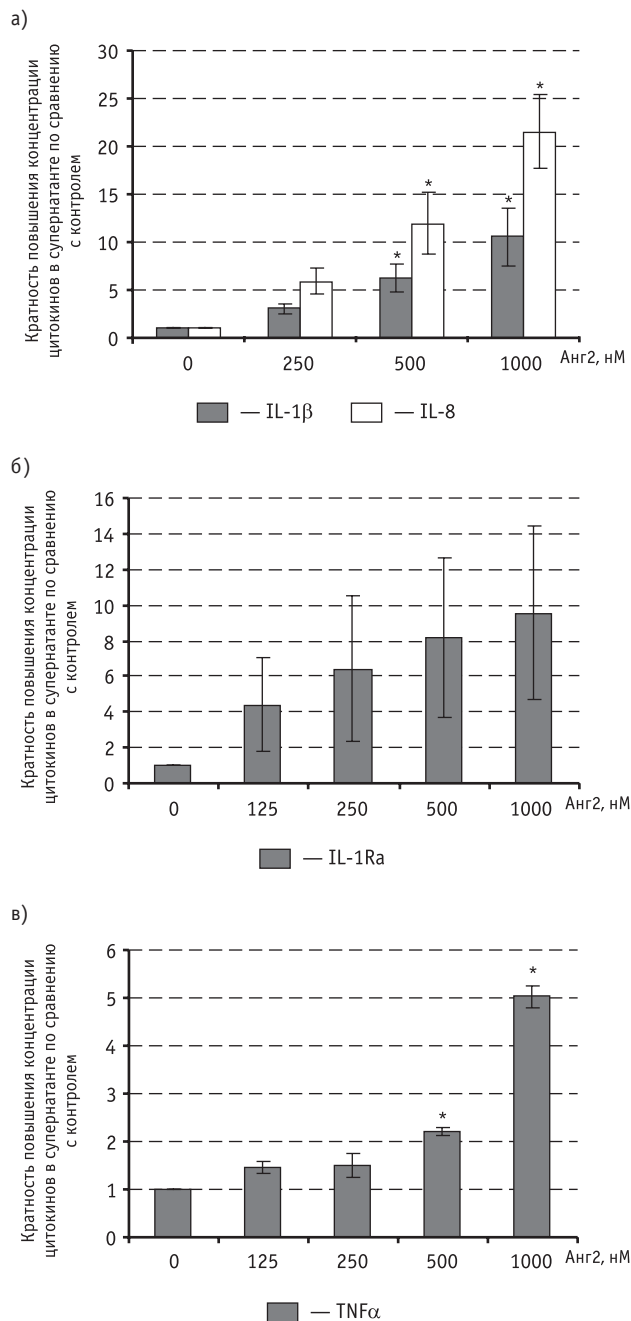


Рис. 1. Активация синтеза цитокинов в культурах клеток крови здоровых людей под действием рекомбинантного ангиотензина II человека.

\* —  $p < 0,05$

На примере активации синтеза IL-8 были проведены эксперименты по выяснению механизма зависимости его синтеза от участия других цитокинов. С этой целью проводили стимуляцию синтеза IL-8 в культурах крови и лимфоцитов человека Ang2 в условиях блокирования активности двух провоспалительных цитокинов — IL-1β и TNFα. Для блокирования IL-1β использовали рекомбинантный препарат рецепторного антагониста IL-1Ra, для блокирования TNFα — раствори-

мый рекомбинантный рецептор TNFα (TNF-Rp). Они добавлялись в культуры крови вслед за Ang2, чтобы активация синтеза IL-8 происходила в условиях нейтрализации IL-1β или TNFα этими ингибиторами. Для сравнения было исследовано влияние указанных ингибиторов на Ang2-индуцированный синтез IL-1β.

Полученные данные (рис. 2) показали, что синтез IL-8 в нашей модели является TNFα- и IL-1β-опосредованным. При блокировании IL-1β и TNFα с помощью соответствующих растворимых рецепторов (IL-1Ra и TNF-Rp) продукция IL-8 статистически значительно снижалась ( $p < 0,05$ ). В отличие от этого, Ang2-индуцированный синтез IL-1β достоверно ингибировался только в присутствии IL-1Ra, но не TNF-Rp (см. рис. 2).

Аналогичный подход был использован для выяснения зависимости Ang2-индуцированного синтеза IL-8 от IL-18 — другого цитокина, сходного с IL-1β по структуре и механизму посттрансляци-

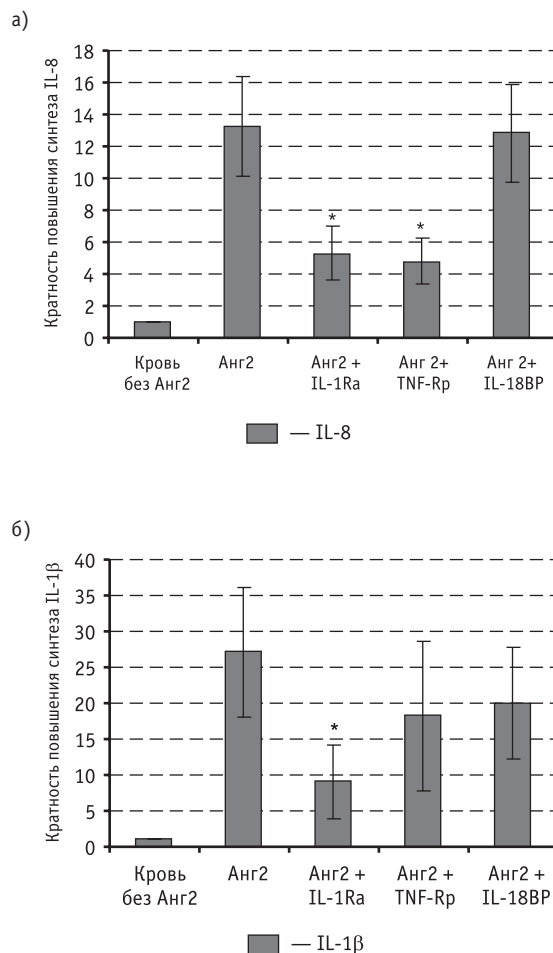


Рис. 2. Синтез IL-8 и IL-1β клетками крови здоровых доноров под действием ангиотензина II в присутствии рекомбинантных белков, нейтрализующих IL-1β, TNFα и IL-18

По оси абсцисс: Ang2 — 500 нМ, IL-1Ra — 100 нг/мл, TNF-Rp — 1 мкг/мл, IL-18BP — 50 нг/мл. \* —  $p < 0,05$ .

онной конверсии. Для блокирования IL-18 в культурах клеток использовали IL-18BP — рекомбинантный белок человека, связывающий и нейтрализующий IL-18. Результаты показали, что синтез IL-8 (как и синтез IL-1 $\beta$ ) не зависит от IL-18 (см. рис. 2). Стимулированная Анг2 продукция IL-8 (и IL-1 $\beta$ ) не нарушалась при блокировании IL-18. При добавлении IL-18BP в культуры клеток крови, стимулированные Анг2, стимуляция синтеза IL-8 достоверно не изменялась по сравнению с действием одного Анг2. Эти данные указывают, что IL-18 (в отличие от IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ ) не участвует в контроле цитокинового каскада, активируемого Анг2.

Полученные данные обобщены на схеме (рис. 3).

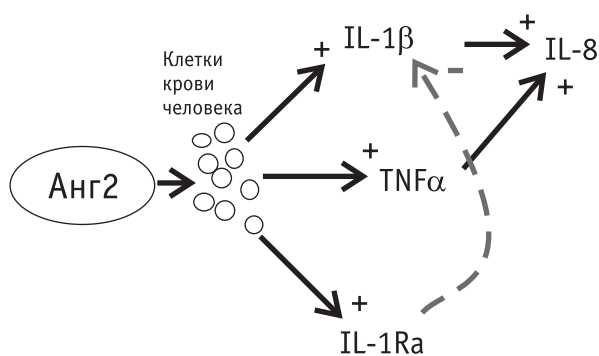


Рис. 3. Механизм синтеза IL-8 и участия в нем IL-1 $\beta$  и IL-1Ra при стимуляции клеток крови человека ангиотензином II

В подтверждение неспецифического противовоспалительного действия препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента мы проанализировали влияние каптоприла на выработку IL-8. В качестве стимулятора синтеза IL-8 в этих опытах был использован LPS в дозе 20 нг/мл. На модели цельной крови человека, разведенной стерильной средой RPMI 1640, было показано, что имеет место значимое снижение синтеза IL-8 ( $p \leq 0,05$ ) при дозе каптоприла 1 и 2 мМ. Содержание IL-8 при этом снизилось в 4–5 раз (рис. 4). Таким образом, синтез IL-8 в клетках крови не только может быть индуцирован Анг2, добавленным в культуру клеток извне в качестве провоспалительного агента, но находится под контролем эндогенного Анг2 и существенно зависит от образования этого медиатора внутри клеток, поскольку подавляется в присутствии ингибитора фермента, ответственного за процессинг Анг2.

Для уточнения того, каким образом LPS вызывает синтез IL-8 (напрямую или опосредованно через другой цитокин) и на каком уровне происходит блокировка провоспалительного каскада каптоприлом, проверяли, блокирует ли каптоприл IL-1 $\beta$ -индуцированный синтез IL-8. Полу-

ченный результат показал (см. рис. 4), что IL-1-индуцированный синтез IL-8 (как и LPS-индуцированный) дозозависимо подавляется каптоприлом и, следовательно, также зависит от выработки эндогенного Анг2. Эти опыты позволяют заключить, что LPS действует на синтез IL-8 опосредованно, через IL-1 $\beta$  (см. рис. 4).

Для выяснения вопроса о возможном участии эндогенного Анг2 в цитокиновых ответах клеток крови на LPS была поставлена еще одна серия опытов по прямому определению уровня Анг2 при стимуляции культур клеток крови с помощью LPS. При этом был получен весьма неожиданный результат.

Из приведенного ниже графика (рис. 5) видно, что кровь способна вырабатывать Анг2 и без стимуляции LPS, т. е. спонтанно. При этом обнаружена четкая временная зависимость: уровень эндогенного Анг2 в течение 4 ч повышался более чем в 2,5 раза по сравнению с начальным. Имеется статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) в уровнях Анг2 через 4 ч и в начале инкубации (0,5 ч) как в группе культур, стимулированных LPS, так и в группе нестимулированных культур цельной крови. В то же время нет никаких значимых различий между группами на каждом сроке инкубации.

Причины спонтанной активации синтеза Анг2 при культивировании разбавленной крови здоровых людей *in vitro* заслуживают внимания и дальнейшего изучения. Нельзя исключить, что иницирующим фактором в наших опытах все же могли быть следовые количества LPS, которые, как известно, могут присутствовать в питательной среде, использованном пластике, на-

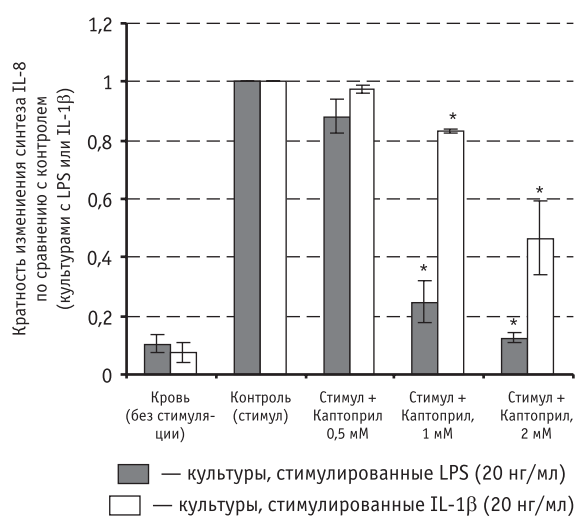


Рис. 4. Ингибция синтеза IL-8, индуцированного в культурах клеток крови LPS и IL-1 $\beta$ , в присутствии каптоприла — ингибитора ангиотензинпревращающего фермента

\* —  $p < 0,05$

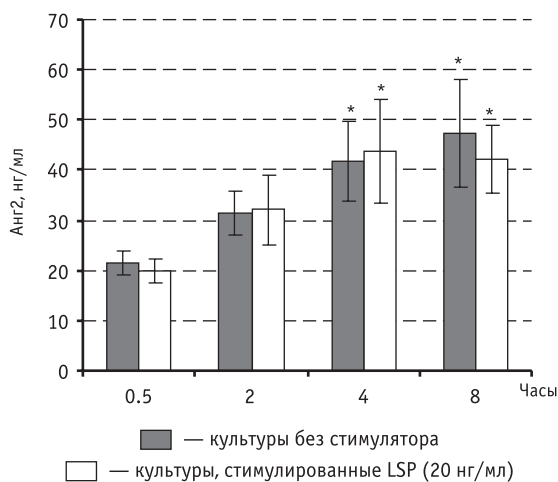


Рис. 5. Спонтанный и LPS-стимулированный синтез ангиотензина II в культурах клеток крови человека *in vitro*

\* —  $p < 0,05$  в уровне Анг2 внутри каждой из групп по сравнению с наименьшим сроком культивирования (0,5 ч).

конечниках пипеток и т. п. Использованные материалы считались апиrogenными и не подвергались проверке на присутствие эндотоксина (LPS), однако полученные данные о спонтанном синтезе Анг2 *in vitro* в отсутствие видимой стимуляции клеток заставляют думать о необходимости контроля применяющихся лабораторных материалов на присутствие следов LPS. Необходимы дальнейшие эксперименты со специальным вниманием к контаминации материалов бактериальными липополисахаридами, постановка опытов в апиrogenных условиях, исключающих такую контаминацию. По данным M. Fukada et al. [7], внутрибрюшинное введение животным высокой дозы LPS (1000 мкг/кг) заметно усиливало экспрессию Анг2 в клетках почечных канальцев в течение 3 ч, тогда как введение физиологического раствора вызывало лишь слабое усиление экспрессии Анг2; это показано иммуногистохимически и с помощью ELISA [7]. Однако литературных данных о роли LPS в запуске синтеза Анг2 крайне мало, и вопрос пока не может считаться решенным.

На основании наших данных можно предполагать, что LPS запускает провоспалительные каскады цитокинов в клетках крови человека без индукции синтеза Анг2, т. е. Анг2 не является медиатором действия LPS. Таким образом, антицитокиновый эффект каптоприла может быть связан как с блокадой синтезируемого кровью Анг2, так и с другими (пока не установленными) механизмами.

Анализируя полученные данные, можно сделать еще несколько выводов о роли Анг2. Ангиотензин II, подобно LPS, способен вызывать синтез про- и противовоспалительных цитокинов — IL-1 $\beta$  и IL-8 и TNF $\alpha$ , IL-1Ra, что объясняет известную

способность этого пептида вызывать неспецифическую воспалительную реакцию как на местном, так и на системном уровнях.

Цитокининдуцирующая (и, вероятно, провоспалительная) активность Анг2 может быть эффективно блокирована фармакологической антицитокиновой терапией. Препарат группы ACEi каптоприл снижает вызываемую Анг2 продукцию цитокинов. Механизм противовоспалительного действия каптоприла, однако, не ограничивается блокадой ангиотензинпревращающего фермента, каптоприл влияет на синтез цитокинов и каким-то другим путем, который требует изучения и который можно назвать «собственным антицитокиновым эффектом». Данные литературы подтверждают наши выводы относительно других цитокинов: Каптоприл, лизиноприл проявляют иммуномодулирующее действие как ингибиторы синтеза IL-12 *in vitro* [4] периферическими мононуклеарами человека, стимулированными LPS. Каптоприл способен нарушать синтез IL-1 $\beta$  моноцитами, стимулированными TNF $\alpha$ . Установлено, что в данном случае каптоприл препятствует проникновению составной субчастицы p65 фактора NF-каппаB в ядро и, таким образом, прерывает синтез РНК для IL-1 $\beta$  [2]. Использование каптоприла и саралазина на модели культуры клеток *zona glomerulosa* почек крыс привело к снижению синтеза альдостерона и, соответственно, ангиотензина [16]. Имеются данные также о снижении синтеза IL-6 [9], IL-1 $\alpha$ , IL-10, IL-12 и IL-18 на модели предшественников моноцитов человека [11].

Таким образом, результаты нашего исследования поддерживают утверждающийся новый подход к известному вазоактивному пептиду Анг2 как к одному из провоспалительных цитокинов (или цитокиноподобному фактору) и заставляют по-другому взглянуть на известную группу препаратов (блокаторов ангиотензинпревращающего фермента) как на иммуномодулирующие препараты. Практически это может помочь в разработке новых стратегий лечения гипертонической болезни, различных патологических состояний в практике отделений ОРИТ, связанных с системным воспалительным ответом организма, интенсивной нефрологии. Возможны варианты лечебного использования ACEi как иммуносупрессоров в трансплантологии.

Авторы выражают благодарность участникам данного проекта: исследование проводилось при непосредственном научном и финансовом участии профессоров Dr. Robert W. Schrier, MD, Dr. Charles A. Dinarello, MD (University of Colorado School of Medicine, Departments of Nephrology and Infection Diseases), а также при поддержке исследовательского гранта ISN (Международного общества нефрологов) и гранта РФФИ № 06-04-49629.

## ЛИТЕРАТУРА

- Abbate M., Zoja C., Rottoli D. et al. Proximal tubular cells promote fibrogenesis by TGF-beta1-mediated induction of peritubular myofibroblasts // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61. — P. 2066–2077.
- Andersson P., Cederholm T., Johansson A.S., Palmblad J. Captopril-impaired production of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-1beta in human monocytes is associated with altered intracellular distribution of nuclear factor-kappaB // *J. Lab. Clin. Med.* — 2002. — Vol. 140. — P. 103–109.
- Cao Z., Cooper M.E. Role of angiotensin II in tubulointerstitial injury // *Semin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 554–562.
- Constantinescu C.S., Goodman D.B., Ventura E.S. Captopril and lisinopril suppress production of interleukin-12 by human peripheral blood mononuclear cells // *Immunol. Lett.* — 1998. — Vol. 62. — P. 25–31.
- Doggrell S.A. Angiotensin AT-1 receptor antagonism: complementary or alternative to ACE inhibition in cardiovascular and renal disease? // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2002. — Vol. 3. — P. 1543–1556.
- Fantuzzi G., Reed D.A., Dinarello C.A. IL-12-induced IFN-gamma is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 761–767.
- Fukada M., Kato S., Miyoshi M. et al. Systemic administration of lipopolysaccharide upregulates angiotensin II expression in rat renal tubules: immunohistochemical and ELISA studies // *Peptides.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2215–2221.
- Gupta R.K., Kapoor A., Tewari S. et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients. — P. a randomised study // *Indian Heart J.* — 1999. — Vol. 51. — P. 521–526.
- Ihm C.G., Park J.K., Kim H.J. et al. Effects of high glucose on interleukin-6 production in human mesangial cells // *J. Korean Med. Sci.* — 2002. — Vol. 17. — P. 208–212.
- Kribben A., Edelstein C.L., Schrier R.W. Pathophysiology of acute renal failure // *J. Nephrol.* — 1999. — Vol. 12, suppl. 2. — P. S142–S151.
- Lapteva N., Ide K., Nieda M. et al. Activation and suppression of renin-angiotensin system in human dendritic cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 296. — P. 194–200.
- Melnikov V.Y., Ecder T., Fantuzzi G. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107. — P. 1145–1152.
- Muller D.N., Shagdarsuren E., Park J.K. et al. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 161. — P. 1679–1593.
- Nakamura A., Johns E.J., Imaizumi A. et al. Role of angiotensin II-induced cAMP in mesangial TNF-alpha production // *Cytokine.* — 2002. — Vol. 19. — P. 47–51.
- Ram C.V., Vergne-Marini P. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in the prevention of progression of renal disease // *Curr. Hypertens. Rep.* — 1999. — Vol. 1. — P. 431–435.
- Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // *Kidney Int. Suppl.* — 2002. — P. 12–22.
- Taal M.W., Brenner B.M. Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2001. — Vol. 10. — P. 523–531.
- Uhlenius N., Miettinen A., Vuolteenaho O., Tikkanen I. Renoprotective mechanisms of angiotensin II antagonism in experimental chronic renal failure // *Kidney Blood Press. Res.* — 2002. — Vol. 25. — P. 71–79.
- Wolf G., Butzmann U., Wenzel U.O. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology // *Nephron. Physiol.* — 2003. — Vol. 93. — P. 3–13.
- Yanagisawa H. [HgCl<sub>2</sub>-induced acute renal failure and its pathophysiology] // *Nippon Eiseigaku Zasshi.* — 1998. — Vol. 52. — P. 618–623.

### Pro-inflammatory cytokine-inducing properties of human angiotensin II and mechanism of anti-cytokine properties of ACE inhibitor captopril

A.G. Soloviev<sup>1</sup>, L.L. Reznikov<sup>2</sup>, P.G. Nazarov<sup>3</sup>, C.A. Dinarello<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Hospital No. 12 – City Centre for Haemocorrection, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> University of Colorado Health Science Centre, Denver, Colorado, USA;

<sup>3</sup> Institute of Experimental Medicine RAMS, St. Petersburg, Russia

**Human angiotensin II (Ang2) is one of the potent factors involved in acute and chronic tubulointerstitial kidney damage leading to renal failure. Besides well-known haemodynamic properties of Ang2, evidence suggests that cytokine-like features of this peptide are responsible for variety chronic inflammatory disease progression. An understanding of those mechanisms opens avenues for more efficient therapeutic intervention and development of new therapeutic strategies. Numerous studies have provided clear evidence that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) demonstrate clear anti-cytokine effect *in vivo* and *in vitro*. Our study was designed to explore some new properties of Ang2 and ACEi captopril *in vitro* using human whole blood cell culture. Human recombinant Ang2 is able to induce IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$  and IL-1Ra. IL-8 synthesis is IL-18 independent. Human blood produces spontaneous Ang2 *in vitro* which is independent of LPS stimulation. ACEi captopril blocks IL-1 $\beta$  and IL-8 synthesis independently of inhibition of angiotensin converting enzyme. (Cytokines and Inflammation. 2006. Vol. 5, № 3. P. 40–45.)**

**Key words:** angiotensin II, captopril, proinflammatory cytokines, anti-cytokine therapy, human blood cell culture.