

Ренин-ангиотензиновая система в регуляции гемопоэза

М.Л. Канаева, И.В. Гальцева, И.М. Накастоев, Я.Б. Бальжанова, Е.О. Грибанова,
Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Мадина Лечиевна Канаева madinasatto@gmail.com

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) давно известна как эндокринная система, участвующая в регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса. Локальная (тканевая) РАС может влиять на клеточную активность, повреждение и регенерацию тканей, рост, продукцию, пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток, а также участвовать в регуляции как нормального, так и патологического гемопоэза. В костном мозге есть активные лиганды пептидов, медиаторов, рецепторов и сигнальных путей РАС. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) CD143 играет ключевую роль в классической РАС, в которой ренин запускает продукцию ангиотензина I из ангиотензиногена. После дифференцировки из гемангиобластов гемопоэтические клетки-предшественники постоянно экспрессируют АПФ в человеческих эмбриональных, фетальных и взрослых кроветворных тканях, а также на всех стадиях гемопоэтического онтогенеза. АПФ отщепляет С-концевой дипептид, в результате чего формируется октапептид ангиотензин II. Кроме того, АПФ также регулирует группу биологически активных пептидов, таких как субстанция P, гемопоэтический фрагмент ac-SDKP (N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин) и ангиотензин 1–7. Локальная РАС является также одним из важнейших компонентов клеточного микроокружения опухоли, влияя на ее рост и метастазирование аутокринным и паракринным путями, модулируя многочисленные канцерогенные события (ангиогенез, апоптоз, пролиферация клеток, иммунные реакции и формирование внеклеточного матрикса).

Целью данного обзора является рассмотрение известных функций локальной РАС в регуляции гемопоэза. Более глубокое изучение механизмов действия компонентов РАС позволит расширить терапевтические подходы при неопластических заболеваниях и трансплантации костного мозга.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, ангиотензинпревращающий фермент, гемопоэз

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-50-70

Renin-angiotensin system in regulation of hematopoiesis

M.L. Kanaeva, I.V. Galtseva, I.M. Nakastoev, Y.B. Balzhanova, E.O. Gribanova, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko
National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Noviy Zykovskiy proezd, Moscow, Russia, 125167

The renin-angiotensin system (RAS) has long been known as the endocrine system involved in the regulation of arterial pressure and water-electrolyte balance. Local (tissue) RAS can influence cellular activity, tissue damage and regeneration. In the bone marrow there are active ligands of peptides, mediators, receptors and signaling pathways of the RAS. Local RAS can influence the growth, production, proliferation and differentiation of hematopoietic cells and participate in the regulation of both normal and pathological hematopoiesis.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) CD143 plays a key role in the classical RAS. After differentiation from hemangioblast, hematopoietic progenitor cells constantly express ACE in human embryonic, fetal and adult hematopoietic tissues, as well as at all stages of hematopoietic ontogeny. The ACE cleaves the C-terminal dipeptide and thus forms the octapeptide Angiotensin II. In addition to angiotensin II, ACE also regulates a group of biologically active peptides, such as substance P, ac-SDKP and angiotensin 1–7.

Local RAS is also one of the most important components in the tumor microenvironment, affecting tumor growth and metastasis by autocrine and paracrine pathways, modulating numerous carcinogenic events such as angiogenesis, apoptosis, cell proliferation, immune responses, and extracellular matrix formation.

The purpose of this review is to describe the known functions of local RAS in the hematopoiesis regulation. More detailed study of the RAS components mechanisms of action will expand therapy approaches in the neoplastic diseases and in bone marrow transplantation.

Key words: renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme, hematopoiesis

Введение

Кроветворение представляет собой сложный многостадийный процесс клеточных делений и дифференцировок, в результате которого ранние предшественники дифференцируются в промежуточные и зрелые формы клеток. Реализация процессов самоподдержания и дифференцировки стволовых кроветворных клеток регулируется набором событий, при которых

клетки гемопоэтического микроокружения взаимодействуют друг с другом, с гемопоэтическими факторами роста и межклеточным матриксом. Сочетание этих факторов, которые могут выступать в качестве положительных или отрицательных регуляторов, определяет выживание, пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических предшественников. Проведенные исследования показали, что местная (тканевая)

ренин-ангиотензиновая система (РАС) может влиять на клеточную активность, повреждение и регенерацию тканей. В костном мозге (КМ) есть активные лиганды пептидов, медиаторов, рецепторов и сигнальных путей РАС [1].

Ренин-ангиотензиновая система

РАС давно известна как эндокринная система, участвующая в регуляции артериального давления (АД) и водно-электролитного баланса. Ее роль в регуляции кровяного давления впервые описали R. Tigerstedt и P. Bergman в 1898 г. Авторы опубликовали информацию о веществе, которое влияло на АД: при инъекции гомогената почечной ткани здорового кролика другому здоровому кролику происходило повышение АД у реципиента. Вещество, влияющее на АД, было названо «ренином», поскольку было выделено из ткани почки [2–4]. Позже было показано, что ренин способен расщеплять продуцируемый в печени ангиотензиноген с образованием ангиотензина I. В 1950-е годы был установлен факт преобразования неактивного ангиотензина I в активный сосудосуживающий фактор – ангиотензин II. Это преобразование осуществляется с участием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) CD143, который продуцируется главным образом эндотелиоцитами легочных и почечных сосудов [5].

В 1996 г. I. C. Haznedaroglu с соавт. предположили, что в КМ есть локальная РАС, влияющая на рост, продукцию, пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток и участвующая в регуляции как нормального, так и патологического гемопоэза [6]. Это участие РАС в регуляции кроветворения может осуществляться либо с помощью прямого воздействия на гемопоэтические стволовые клетки, либо через стимуляцию высвобождения факторов роста и цитокинов из стромальных клеток [7].

Компоненты РАС присутствуют даже в эмбриональном кроветворении. Изучение культур человеческих эмбриональных стволовых клеток показало, что иммунофенотип CD143⁺CD34^{+/–}CD45[–] является маркером гемангиобластов, которые продуцируют клетки-предшественники для эндотелиальных и лимфогемопоэтических стволовых клеток. После дифференцировки из гемангиобластов гемопоэтические клетки-предшественники постоянно экспрессируют АПФ в человеческих эмбриональных, фетальных и взрослых кроветворных тканях, а также на всех стадиях гемопоэтического онтогенеза [8].

При определении гемангиобластных и мультипотентных гемопоэтических клеток-предшественников поверхностная экспрессия АПФ была более постоянной, чем экспрессия CD34. Клоногенные мультипотентные гемопоэтические клетки-предшественники присутствовали во фракции клеток CD34⁺ACE⁺ и CD34[–]ACE⁺, но отсутствовали на CD34[–]ACE[–]-эмбриональных клетках [1].

Ангиотензинпревращающий фермент

В настоящее время активно исследуется влияние АПФ на пролиферативную активность клеток КМ. Молекула тканевой формы АПФ состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 2 высокомолекулярных домена (N- и C-домены), каждый из которых имеет активный центр с цинксвязывающей последовательностью [9]. Главной спецификой АПФ является высвобождение C-концевого дипептида путем расщепления пептидной связи [10]. Находясь на поверхности плазматической мембраны, АПФ часто действует совместно с другими мембраносвязанными протеиназами на одни и те же субстраты как регулятор пептидомодифицированной активности. При воздействии на физиологические субстраты АПФ может вызывать как превращение неактивной формы в активную, так и инактивацию биологически активного пептида или трансформацию его активности [11]. АПФ играет ключевую роль в классической РАС, в которой ренин запускает продукцию ангиотензина I из ангиотензиногена, а затем АПФ расщепляет ангиотензин I до ангиотензина II. Последний в свою очередь связывается с рецепторами ангиотензина II 1-го (AT₁-рецепторы) либо 2-го типа (AT₂-рецепторы). РАС регулирует кровяное давление и водно-электролитный баланс преимущественно через продукцию ангиотензина II [12].

Ингибиторы АПФ впервые стали доступны в клинической практике в начале 1980-х годов. Использование этих препаратов привело к значительному прогрессу в лечении гипертонической болезни. Однако при их применении отмечался ряд побочных эффектов, в том числе анемия и лейкопения [13]. Было доказано, что ангиотензин II стимулирует пролиферацию эритроидных клеток, влияя на эритропоэтин и другие факторы роста. Кроме того, он усиливает эритропоэз путем стимуляции эритроидных клеток-предшественников, увеличивает пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников и оказывает митогенное действие на гладкомышечные клетки [14]. Для определения механизмов влияния РАС на продукцию красных кровяных клеток M. Mjug и соавт. изучили на эритроидных предшественниках экспрессию ангиотензина II и его воздействие на пролиферацию эритроидных клеток-предшественников *in vitro*. Данные их исследования подтвердили гипотезу о том, что ангиотензин II стимулирует эритропоэз и этот эффект достигается через AT₁-рецепторы. Стимулирующий эффект ангиотензина II на эритропоэз *in vitro* наблюдался только в случае, если эритроидные предшественники культивированы с эритропоэтином [15]. Прямым доказательством того, что ангиотензин II может выполнять функцию митогена, послужил результат исследования K. E. Rodgers и соавт. [16], в котором число недифференцированных колоний увеличилось после добавления ангиотензина II в культуру клеток КМ мышей. Этот эффект наблюдался в отсутствие других колониестимулирующих факторов.

При введении лозартана (антагониста AT_1 -рецепторов) блокируется увеличение числа колоний, это свидетельствует о том, что данный эффект регулируется через AT_1 -рецепторы. Однако лозартан не оказывает подавляющего действия без добавления экзогенного ангиотензина II. Кроме того, блокада AT_1 -рецепторов оказывает влияние на формирование только эритроидных колоний. При исследовании мышей с инактивированными генами АПФ и AT_1 -рецепторов число общих миелоидных, моноцитарных клеток-предшественников и клеточность КМ, а также число циркулирующих в крови лейкоцитов и тромбоцитов было нормальным. Однако в условиях стресса ангиотензин II может значительно облегчить мультилинейное восстановление кроветворения. Когда мыши получали сублетальные дозы облучения или химиотерапию, подкожное введение ангиотензина II увеличило число гемопоэтических клеток-предшественников в КМ и крови и повысило число лейкоцитов в периферической крови быстрее, чем у мышей, которым его не вводили. Лечение ангиотензином II также уменьшило снижение количества тромбоцитов после облучения и увеличило число мегакариоцитов в КМ.

АПФ также гидролизует субстанцию P (SP) и может регулировать миелолиферацию через нее. SP представляет собой пептид, состоящий из 11 аминокислотных остатков, принадлежит к семейству тахикининов, кодируется геном *TAC1* и продуцируется из предшественника полипротеина [17]. SP влияет на пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток *in vitro* путем активации функции стромальных клеток. В частности, SP стимулирует секрецию миелоидных факторов роста, таких как IL-1, IL-3, фактор стволовых клеток и гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор [18].

При оценке методом полимеразной цепной реакции АПФ был обнаружен во всех протестированных 72 образцах тканей человеческого организма с самой высокой распространенностью в эндотелии [19]. V.J. Jokubaitis и соавт. в 2008 г. подтвердили, что АПФ экспрессируется на человеческих эмбриональных клетках и клетках взрослых гемопоэтических органов, включая аорту, печень плода и пуповинную кровь. В человеческом организме (до формирования гемопоэтических стволовых клеток и сосудистой стенки аорты) на некоторых $CD34^+CD45^-$ клетках эмбриона обнаружена экспрессия АПФ. Также в результате трансплантации печеночных и костномозговых клеток-предшественников мышам линии NOD/SCID было продемонстрировано, что клетки-предшественники, экспрессирующие $CD34^+CD143^+$, обладают более длительным пролиферативным потенциалом в отличие от $CD34^+$ клеток, не экспрессирующих $CD143$ [1].

Ангиотензин 1–7

Ангиотензин 1–7 является продуктом расщепления ангиотензина I или II. Различные эндопептидазы

катализируют гидролиз ангиотензина I и высвобождение ангиотензина 1–7. Ангиотензин II расщепляется АПФ2 в ангиотензин 1–7 [20]. Было установлено, что Mas-рецептор на поверхности клеток является функциональным связывающим сайтом для ангиотензина 1–7 [21]. Mas – протоонкоген, который относится к классу сопряженных с G-белком рецепторов, осуществляющих передачу внешних сигналов внутрь клетки. Известно, что многие протоонкогены играют важную роль в нормальной пролиферации клеток, особенно на ранних стадиях эмбрионального развития, участвуя в регуляции клеточного цикла и выборе геномной программы развития клетки [22, 23]. У взрослых мышей Mas обильно экспрессируется в головном мозге и семенниках, но также обнаруживается в сердце, почках, селезенке и КМ. Соединяясь с Mas-рецепторами, ангиотензин 1–7 оказывает сосудорасширяющее, антипролиферативное и антиатерогенное действие.

Несмотря на то что ангиотензин 1–7 выступает в роли конкурентного антагониста ангиотензина II, в системе кроветворения он проявляет мультилинейный пролиферативный эффект подобно ангиотензину II. При анализе колоний клеток установлено, что $CD34^+$ клетки человеческой пуповинной крови после добавления ангиотензина 1–7 образуют более крупные колонии (более 50 клеток в колонии). Кроме того, при трансплантации $CD34^+$ клеток человеческой пуповинной крови облученным мышам линии NOD/SCID и при ежедневной инфузии ангиотензина 1–7 наблюдалось более значимое увеличение количества $CD34^+$ клеток. После сублетального облучения или химиотерапии с применением 5-фторурацила инфузия ангиотензина 1–7 ускорила восстановление гемопоэза с повышением мультилинейной дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников в КМ и рост числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Этот результат позволяет предположить, что экспрессия Mas активируется во время стресса кроветворения и обеспечивает биохимическое объяснение эффектов ангиотензина 1–7 [24].

S. Heringer-Walther и соавт. исследовали влияние ангиотензина 1–7 на пролиферацию *in vitro* и приживление *in vivo* человеческих клеток-предшественников в КМ мышей NOD/SCID. Авторами было установлено, что метаболит ангиотензина II, ангиотензин 1–7, стимулирует пролиферацию $CD34^+$ клеток пуповинной крови *in vitro* и что введение мононуклеарных пуповинных клеток с последующим добавлением ангиотензина 1–7 улучшает приживление человеческих гемопоэтических клеток-предшественников в КМ у мышей [25, 26].

Тетрапептид N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин

Тетрапептид N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин (N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro, ac-SDKP) присутствует в крови в наномолярной концентрации

и является физиологическим регулятором кроветворения. Ас-SDKP высвобождается из N-концевого пептида тимозина бета-4 с помощью олигопептидазы. Предшественник пептида, тимозин бета-4 присутствует во всех клетках, за исключением красных кровяных клеток, и во всех жидкостях организма (слюна, слезы, кровь, плазма, раневые жидкости). АПФ является регулятором тетрапептида ас-SDKP, который, в свою очередь, негативно влияет на пролиферацию стволовых кроветворных клеток в КМ [27]. Увеличение содержания АПФ в стромальных клетках микроокружения значительно уменьшает количество ас-SDKP, что ведет к усилению пролиферации кроветворных клеток КМ. У здоровых людей после однократного приема ингибитора АПФ (каптоприл в дозе 50 мг) уровень ас-SDKP в плазме увеличился примерно в 5 раз [28].

Ас-SDKP предотвращает вхождение покоящихся примитивных кроветворных клеток в S-фазу и, следовательно, уменьшает повреждение стволовых клеток в результате лечения S-фазоспецифическими химиотерапевтическими препаратами [29]. При цитотоксическом или ионизирующем воздействии ингибирующий эффект ас-SDKP был использован в качестве средства защиты от повреждения КМ у животных. В частности, лечение ас-SDKP увеличило процент выживаемости животных, количество гемопоэтических предшественников в КМ и число периферических клеток. Это обусловлено обратимым блокированием клеточного цикла, и максимальный эффект был достигнут при введении ас-SDKP по крайней мере за 24 ч до начала облучения или химиотерапии [30–32].

Эти данные демонстрируют действие экзогенного ас-SDKP, но физиологическая роль данного пептида остается до конца не выясненной. S. Fuchs и соавт. исследовали мышиную модель, в которой были получены 2 точечные мутации, селективно инактивировавшие N-каталитический домен в АПФ. Так как ас-SDKP является субстратом воздействия исключительно этой области АПФ, у мышей отмечалось семикратное повышение пептида в сыворотке, в то время как концентрация ангиотензина II не изменялась, потому что C-концевой каталитический домен АПФ оставался неповрежденным. Эти мыши имели нормальные уровни гематокрита и лейкоцитов периферической крови [33, 34].

Для того чтобы определить, может ли ас-SDKP непосредственно влиять на рост клеток-предшественников даже на самом примитивном уровне, были изучены CD34⁺HLA-DR^{high} и CD34⁺HLA-DR^{low} клетки с высокой степенью очистки (сортировка клеток с активированной флуоресценцией). Последняя фракция содержит большее количество примитивных клеток, т. е. клеток, способных к длительной репопуляции и обладающих высоким пролиферативным потенциалом. Две популяции CD34⁺ клеток инкубировали с добавлением ас-SDKP или без него в течение 6 дней (в дозе 10⁻¹⁰ ммоль/л), а затем эти клетки высевали

в метилцеллюлозу. В популяции с ас-SDKP было значительно снижено общее число клеток-предшественников: от 49 до 71 % в CD34⁺HLA-DR^{high} и от 49 до 94 % в CD34⁺HLA-DR^{low}. Также с помощью метода лимитирующего разведения было продемонстрировано, что ас-SDKP действует непосредственно на уровне 1 клетки и его ингибирующее действие является обратимым и зависит от дозы [35].

Ренин-ангиотензиновая система в онкогенезе

Онкогенез — это сложный патофизиологический процесс, в результате которого происходит дисбаланс между клеточной пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом. Локальная РАС является одним из важнейших компонентов в микроокружении опухоли, влияя на рост и метастазирование опухоли ауто- и паракринным путями, модулируя многочисленные канцерогенные события, такие как ангиогенез, апоптоз, пролиферация клеток, иммунные реакции и формирование внеклеточного матрикса [36].

Передача сигналов РАС увеличивает пролиферацию клеток в злокачественных новообразованиях путем непосредственного влияния на опухолевые и стромальные клетки, а также косвенно, модулируя рост сосудистых клеток во время ангиогенеза [37]. Ангиогенез — процесс формирования и развития новых кровеносных сосудов, является центральным процессом в поддержании пролиферативного роста клеток. Способность неопластических клеток стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток связана с 2 основными событиями: прекращением секреции ими факторов, ингибирующих ангиогенез (тромбоспондины и др.), и увеличением продукции цитокинов (стимуляторов ангиогенеза), являющихся факторами роста и митогенами для эндотелиоцитов: в первую очередь фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), а также фактором роста фибробластов (FGF), эпидермальным фактором роста и трансформирующим ростовым фактором альфа. Ангиотензин II стимулирует экспрессию нескольких проангиогенных агентов и факторов роста, включая VEGF, ангиопоэтин 2, основной FGF и тромбоцитарный фактор роста. Блокада РАС приводит к снижению экспрессии VEGF [38].

Наиболее изученными компонентами РАС, участвующими в процессе пролиферации клеток, являются ангиотензин II и его рецепторы. Ангиотензин II обладает провоспалительными свойствами. Индуцируя апоптоз, ангиогенез и сосудистое ремоделирование, он вовлекается в развитие некоторых онкологических процессов [39]. Проангиогенные эффекты ангиотензина II, вероятнее всего, реализуются через AT₁-рецепторы. Через их активацию ангиотензин II способствует реваскуляризации поврежденных сосудов путем увеличения VEGF и уровня эндотелиальной синтазы оксида азота [40]. При передаче сигналов через AT₁-рецепторы ангиотензин II облегчает клеточную пролиферацию и ангиогенез, в то время как передача

сигналов через AT_2 -рецепторы приводит к антипролиферативному эффекту [41].

В течение постнатального периода в большинстве тканей доля AT_1 - и AT_2 -рецепторов резко меняется. В тканях плода экспрессия AT_2 -рецепторов является доминирующей, а у взрослых преобладает экспрессия AT_1 -рецепторов. Ангиотензин II является потенциально важным стимулятором роста также из-за активации фосфатидилинозитола через AT_1 -рецепторы, который, используя 2 основных вторичных посредника липидной природы (фосфоинозитид-3-киназа и диацилглицерин), вызывает повышение Ca_2^+ в цитозоле. Повышение внутриклеточного кальция может способствовать экспрессии генов факторов роста, кодирующих белки c-fos и c-jun. В свою очередь, эти протеины действуют как факторы транскрипции для различных генов-мишеней, которые могут стимулировать митогенез [42].

Активация AT_1 -рецептора может повлечь за собой прогрессию опухоли и образование метастазов, в то же время применение блокаторов AT_1 -рецепторов и ингибиторов АПФ способствует регрессии опухолей в различных тканях [38]. Сверхэкспрессия АПФ на поверхности лейкозных бластных клеток миелоидной направленности была обнаружена методом проточной цитометрии, экспрессия АПФ и p53 на CD34⁺ клетках у пациентов с острым лейкозом — во время и после индукционной химиотерапии [43]. Также была выявлена экспрессия АПФ на макрофагах лимфатических узлов у пациентов с болезнью Ходжкина.

М. Albuogak и соавт. исследовали уровень АПФ в сыворотке крови у больных с первично диагностированной множественной миеломой ($n = 25$) и у здоровых доноров из контрольной группы ($n = 20$). Уровни АПФ были достоверно выше у больных множественной миеломой ($32,60 \pm 20,26$ Ед/л) по сравнению с донорами ($15,35 \pm 6,47$ Ед/л) [44].

Экспрессия компонентов РАС была изучена методом количественной полимеразной цепной реакции у пациентов с хроническим миелолейкозом в момент диагностики, на 3, 6 и 12-й месяцы лечения иматинибом. У пациентов с *de novo* хроническим миелолейкозом экспрессия АПФ, ангиотензиногена и ренина матричной РНК была повышена, и ее уровень снизился после начала лечения иматинибом [42].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования подтверждают не только важную физиологическую роль

РАС в сердечно-сосудистом и почечном гомеостазе, но и участие ее в регуляции как нормального, так и патологического гемопоэза [6]. Активные пептиды РАС оказывают воздействие на регенерацию тканей, клеточную пролиферацию и высвобождение факторов роста и присутствуют на разных стадиях гемопоэза.

Роль АПФ и ангиотензина II в постэмбриональном гемопоэзе привела к исследованиям возможного влияния РАС на примитивный гемопоэз. Первые исследования проводились на куриных эмбрионах. С помощью метода гибридизации *in situ* экспрессия АПФ была обнаружена в экстраэмбриональной мезодерме еще до начала дифференцировки кровяных островков желточного мешка. Экспрессия других компонентов РАС (ренин и ангиотензиноген) присутствовала вблизи кровяных островков через 30 ч развития, что наводило на мысль о роли РАС в эритропоэзе. Введение 2-дневным куриным эмбрионам ингибиторов АПФ привело к значительному снижению гематокрита по сравнению с контрольной группой эмбрионов [45]. После этих наблюдений были проведены исследования для оценки экспрессии компонентов РАС у эмбрионов млекопитающих, которые также подтвердили роль РАС в примитивном гемопоэзе [1].

Наиболее широко используемые стимуляторы гемопоэза (эритропоэтин, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор) действуют на более поздние клетки-предшественники и стимулируют пролиферацию и дифференцировку 1 клеточной линии. Пептиды РАС являются мощными стимуляторами пролиферации клеток-предшественников [16, 26]. Доклинические исследования ангиотензина 1–7 предполагают возможность увеличения количества линий ранних гемопоэтических клеток-предшественников, культивированных из КМ и периферической крови мышей. Эти исследования показали, что инфузия ангиотензина 1–7 после сублетального облучения или химиотерапии ускорила восстановление гемопоэза с повышением мультилинейной дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников в КМ и рост числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови [24].

Будущие экспериментальные и клинические исследования необходимы для более точного понимания функций локальной РАС, что может привести к разработке новых препаратов, ускоряющих мультилинейное восстановление КМ после облучения и агрессивной химиотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Jokubaitis V.J., Sinka L., Driessen R. et al. Angiotensin converting enzyme (CD143) marks hematopoietic stem cells in human embryonic, fetal and adult hematopoietic tissues. *Blood* 2008;111(8):4055–63. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091710. PMID: 17993616.
- Tigerstedt R., Bergman P.G. Niere und Kreislauf. *Scandinav Arch J Physiol* 1898;8:223.
- Bernstein K.E., Martin B.M., Bernstein E.A. et al. The isolation of angiotensin-converting enzyme cDNA. *J Biol Chem* 1988;263(23):11021–4. PMID: 2841312.
- Ferrario C.M. Does angiotensin-(1–7) contribute to cardiac adaptation and preservation of endothelial function in heart failure? *Circulation* 2002;105(13):1523–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000013787.10609.DC. PMID: 11927512.
- Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. *Український кардіологічний журнал* 2012;3:105–29. [Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus V.V. Renin-angiotensin system in cardiac pathology. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal = Ukrainian Cardiology Journal* 2012;3:105–29. (In Russ.)].
- Haznedaroglu I.C., Tuncer S., Gursoy M. A local renin-angiotensin system in the bone marrow. *Med Hypotheses* 1996;46(6):507–10. PMID: 803932.
- Hubert C., Savary K., Gasc J.M. et al. The hematopoietic system: a new niche for the renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3(2):80–5. DOI: 10.1038/ncpcardio0449. PMID: 16446776.
- Zambidis E.T., Park T.S., Yu W. et al. Expression of angiotensin-converting enzyme (CD143) identifies and regulates primitive hemangioblasts derived from human pluripotent stem cells. *Blood* 2008;112(9):3601–14. DOI: 10.1182/blood-2008-03-144766. PMID: 18728246.
- Soubrier F., Alhenc-Gelas F., Hubert C. et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(24):9386–90. PMID: 2849100.
- Corvol P., Williams T.A., Soubrier F. Peptidyl dipeptidase A: angiotensin I-converting enzyme. *Methods Enzymol* 1995;248:283–305. PMID: 7674927.
- Кугаевская Е.В. Ангиотензин-превращающий фермент. Доменная структура и свойства. *Биомедицинская химия* 2005;51(6):567–80. [Kugaevskaya E.V. Angiotensin converting enzyme domain structure and properties. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomed Khim* 2005;51(6):567–80. (In Russ.)]. PMID: 16521820.
- Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol* 2006;86(3):787–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005. PMID: 16816138.
- Kamper A.-L., Nielsen O.J. Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(6):611–8. DOI: 10.3109/00365519009089178. PMID: 2247767.
- Weber H., Taylor D.S., Molloy C.J. Angiotensin II induces delayed mitogenesis and cellular proliferation in rat aortic smooth muscle cells. Correlation with the expression of specific endogenous growth factors and reversal by suramin. *J Clin Invest* 1994;93(2):788–98. DOI: 10.1172/JCI117033. PMID: 7509348.
- Mrug M., Stopka T., Julian V.A. et al. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997;100(9):2310–4. DOI: 10.1172/JCI119769. PMID: 9410909.
- Rodgers K.E., Xiong S., Steer R., diZerega G.S. Effect of Angiotensin II on Hematopoietic Progenitor Cell Proliferation. *Stem Cells* 2000;18(4):287–94. DOI: 10.1634/stemcells.18-4-287. PMID: 10924095.
- Pennefather J.N., Lecci A., Candenas M.L. et al. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci* 2004;74(12):1445–63. PMID: 14729395.
- Rameshwar P., Gascón P. Substance P (SP) mediates production of stem cell factor and interleukin-1 in bone marrow stroma: potential autoregulatory role for these cytokines in SP receptor expression and induction. *Blood* 1995;86(2):482–90. PMID: 7541664.
- Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002;532(1–2):107–10. PMID: 12459472.
- Ferrario C.M., Trask A.J., Jessup J.A. Advances in biochemical and functional roles of angiotensin – converting enzyme 2 and angiotensin-(1 – 7) in regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(6):2281–90. DOI: 10.1152/ajpheart.00618.2005. PMID: 16055515.
- Santos R.A., Haibara A.S., Campagnole-Santos M.J. et al. Characterization of a new selective antagonist for angiotensin-(1–7), D-pro7-angiotensin-(1–7). *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):737–43. DOI: 10.1161/01.HYP.0000052947.60363.24. PMID: 12623989.
- Allen L.F., Lefkowitz R.J. Caron M.G., Cotecchia S. G-protein-coupled receptor genes as protooncogenes: constitutively activating mutation of the $\alpha 1B$ -adrenergic receptor enhances mitogenesis and tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88(24):11354–8. PMID: 1662393.
- Martin K.A., Hockfield S. Expression of the mas proto-oncogene in the rat hippocampal formation is regulated by neuronal activity. *Brain Res Mol Brain Res* 1993;19(4):303–9. DOI: 10.1016/0169-328X(93)90129-D. PMID: 8231733.
- Hill C.S., Treisman R. Transcriptional regulation by extracellular signals: Mechanisms and specificity. *Cell* 1995;80(2):199–211. PMID: 7834740.
- Ellefson D.D., diZerega G. S., Espinoza T. et al. Synergistic effects of co-administration of angiotensin 1–7 and Neupogen on hematopoietic recovery in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;5391:15–24. DOI: 10.1007/s00280-003-0710-0. PMID: 14569417.
- Heringer-Walther S., Eckert K., Schumacher S.M. et al. Angiotensin-(1–7) stimulates hematopoietic progenitor cells in vitro and in vivo. *Haematologica* 2009;94(6):857–60. DOI: 10.3324/haematol.2008.000034. PMID: 19377080.
- Rieger K.J., Saez-Servent N., Papet M.P. et al. Involvement of human plasma angiotensin I-converting enzyme in the degradation of the haemoregulatory peptide N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *Biochem J* 1993;296(Pt. 2):373–8. PMID: 8257427.
- Azizi M., Rousseau A., Ezan E. et al. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest* 1996;97(3):839–44. DOI: 10.1172/JCI118484. PMID: 8609242.
- Lenfant M., Wdzieczak-Bakala J., Guittet E. et al. Inhibitor of hematopoietic pluripotent stem cell proliferation: purification and determination of its structure. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86(3):779–82. PMID: 2915977.
- Coutton C., Guigon M., Bohbot A. et al. Photoprotection of normal human hematopoietic progenitors by the tetrapeptide N-AcSDKP. *Exp Hematol* 1994;22(11):1076–80. PMID: 7925774.

31. Watanabe T., Brown G.S., Kelsey L.S. et al. *In vivo* protective effects of tetrapeptide AcSDKP, with or without granulocyte colony-stimulation factor, on murine progenitor cells after sublethal irradiation. *Exp Hematol* 1996;24(6):713–21. PMID: 8635527.
32. Deeg H.J., Seidel K., Hong D.S. et al. *In vivo* radioprotective effect of AcSDKP on canine myelopoiesis. *Ann Hematol* 1997;74(3):117–22. PMID: 9111424.
33. Fuchs S., Xiao H.D., Cole J.M. et al. Role of the N-terminal catalytic domain of angiotensin-converting enzyme investigated by targeted inactivation in mice. *J Biol Chem* 2004;279(16):15946–53. DOI: 10.1074/jbc.M400149200. PMID: 14757757.
34. Bernstein K.E., Shen X.Z., Gonzalez-Villalobos R.A. et al. Different *in vivo* functions of the two catalytic domains of angiotensin-converting enzyme (ACE). *Curr Opin Pharmacol* 2011;11(2):105–11. DOI: 10.1016/j.coph.2010.11.001. PMID: 21130035.
35. Bonnet D., Lemoine F.M., Pontvert-Delucq S. et al. Direct and reversible inhibitory effect of the tetrapeptide acetyl-N-Ser-Asp-Lys-Pro(Seraspenide) on the growth of human CD34+ subpopulations in response to growth factors. *Blood* 1993;82(11):3307–14. PMID: 7694679.
36. Ni L., Feng Y., Wan H. et al. Angiotensin-(1–7) inhibits the migration and invasion of A549 human lung adenocarcinoma cells through inactivation of the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways. *Oncol Rep* 2012;27(3):783–90. DOI: 10.3892/or.2011.1554. PMID: 22089256.
37. George A.J., Thomas W.G., Hannan R.D. The renin angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10(11):745–59. DOI: 10.1038/nrc2945. PMID: 20966920.
38. Yasumatsu R., Nakashima T., Masuda M. 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(10):567–73. DOI: 10.1007/s00432-004-0582-7. PMID: 15449186.
39. Kosaka T., Miyajima A., Takayama E. et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer. *Prostate* 2007;67(1): 41–9. DOI: 10.1002/pros.20486. PMID: 17044086.
40. Tamarat R., Silvestre J.S., Kubis N. et al. Endothelial nitric oxide synthase lies downstream from angiotensin II-induced angiogenesis in ischemic hindlimb. *Hypertension* 2002;39(3):830–5. PMID: 11897773.
41. Dolley-Hitze T., Jouan F., Martin B. et al. Angiotensin-2 receptors (AT1-R and AT2-R), new prognostic factors for renal clear-cell carcinoma? *Br J Cancer* 2010;103(11):1698–705. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605866. PMID: 21102591.
42. Ager E.I., Neo J., Christophi C. The renin-angiotensin system and malignancy. *Carcinogenesis* 2008;29(9):1675–84. DOI: 10.1093/carcin/bgn171. PMID: 18632755.
43. Паровичникова Е.Н., Ходунова Е.Е., Савченко В.Г. и др. Маркеры апоптоза в CD34-позитивных клетках при острых лейкозах. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013;6(4):373–8. [Parovichnikova E.N., Khodunova E.E., Savchenko V.G. et al. Apoptotic markers in CD34-positive cells in acute leukemias. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2013;6(4):373–8. (In Russ.)].
44. Albayrak M., Celebi H., Albayrak A. et al. Elevated serum angiotensin converting enzyme levels as a reflection of bone marrow renin-angiotensin system activation in multiple myeloma. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(2):259–64. DOI: 10.1177/1470320312437070. PMID: 22345095.
45. Savary K., Michaud A., Favier J. et al. Role of the renin-angiotensin system in primitive erythropoiesis in the chick embryo. *Blood* 2005;105(1):103–10. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1570. PMID: 15367438.