

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені В.Н. КАРАЗІНА

Біологічний факультет

Кафедра молекулярної біології та біотехнології

**Дослідження ролі ренін - ангіотензинової системи в розвитку фіброзу
печінки і підходи в терапії**

Допущена до захисту

«__» _____ 2023р.

Кваліфікаційна робота

студентки 4 курсу

Кафедри молекулярної

Біології та біотехнології, група БТ-41

Стребкової Анни Валеріївни

Науковий керівник:

д.б.н., проф. Божков Анатолій Іванович

викладач Новікова Анна Вікторівна

Завідувач кафедри

д.б.н., проф. Божков Анатолій

Іванович

Голова ЕК _____

Оцінка «_____»

«__» _____ 2023р.

Харків 2023

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	4
ABSTRACT	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Роль ренін-ангіотензинової системи в розвитку фіброзу	8
1.1. Ренін-ангіотензинові системи (РАС)	8
1.2. Загальна характеристика фіброзу печінки.	8
1.3. Можлива роль РАС у розвитку фіброзу печінки.....	9
1.4. Терапія на основі регуляції РАС	12
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи	15
2.1. Методи дослідження ефектів блокади РАС	15
2.2. Дослідження впливу активності зірчастих клітин печінки на перебіг цирозу печінки.....	15
2.3. Визначення експресії металопротеїназ.....	16
2.4. Дослідження впливу інгібіторів РАС на розвиток портальної гіпертензії.....	16
2.5. Дослідження впливу неселективних бета-блокаторів на перебіг варикозного розширення вен стравоходу.....	17
2.6. Дослідження впливу кандесартану на перебіг ювенільного цирозу	17
2.7. Дослідження впливу інгібіторів АПФ на активність зірчастих клітин.....	17
2.8. Дослідження впливу лозартану на перебіг фіброзу печінки	18
2.9. Метааналіз досліджень терапії цирозу печінки мезенхімальними клітинами	18

РОЗДІЛ 3. Результати та обговорення.....	19
3.1. Класична гілка (рука) РАС.....	19
3.2. Альтернативна гілка (рука) РАС	20
3.3. Роль класичної РАС при фіброзі печінки.....	21
3.4. Інгібітори аПФ (аПФі) та блокатори рецепторів ангіотензину II типу 1 (аРБ) при фіброзі печінки.....	23
3.5. Роль РАС в портальній гіпертензії.....	24
3.6. Роль РАС у підвищенні печінкової резистентності в цирротичній печінці.	26
3.7. Роль РАС у мезентеричній вазодилатації при цирозі.	28
3.8. Орієнтація на класичний РАС при портальній гіпертензії.....	29
3.9. Таргетування альтернативного РАС в портальній гіпертензії.....	31
3.10. Заключення	33
ВИСНОВКИ.....	36
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	37

АНОТАЦІЯ

Робота складається з 41 сторінки, містить 4 рисунка.

Кількість використаних наукових джерел - 71.

Сутність роботи полягає в дослідженні впливу активності ренін-ангіотензинової системи (РАС) на розвиток та перебіг фіброзу печінки, можливість використання існуючих досліджень з цієї теми задля поліпшення якості терапевтичних заходів. У роботі було розглянуто наявні наукові дослідження впливу фармакологічних речовин, що регулюють активність РАС на перебіг фіброзу печінки. У висновку показано недоцільність такого підходу у терапії фіброзу печінки – одночасно з низькою ефективністю в порівнянні з плацебо-контролем, препарати, що впливають на РАС, мають велику кількість небажаних ефектів, що можуть значно погіршити якість життя пацієнта.

ABSTRACT

The work consists of 41 pages, contains 4 drawings.

The number of used scientific sources – 71.

The essence of the work is to study the influence of the activity of the renin-angiotensin system (RAS) on the development and course of liver fibrosis, the possibility of using existing research on this topic to improve the quality of therapeutic measures. The paper reviewed available scientific research on the influence of pharmacological substances that regulate the activity of RAS on the course of liver fibrosis. The conclusion shows the inexpediency of this approach in the therapy of liver fibrosis - at the same time as low efficiency compared to the placebo control, drugs affecting ASD have a large number of unwanted effects that can significantly worsen the patient's quality of life.

ВСТУП

Хвороби печінки є основними причинами захворюваності та смертності в усьому світі. Зростаюча епідемія надмірної ваги та ожиріння є однією з провідних причин підвищеної поширеності метаболічних захворювань, включаючи порушення ліпідного обміну та гомеостазу глюкози. Насправді, ожиріння та цукровий діабет 2 типу зазвичай пов'язані з відкладенням жиру в печінці та двома факторами ризику розвитку печінкового фіброзу. [16-13]

Експериментальні та клінічні дослідження показали, що обидві гілки ренін-ангіотензинової системи (РАС) дуже важливі в регуляції загального та печінкового обміну і можуть брати участь у патогенезі захворювань печінки. Насправді, дисбаланс РАС сприяє відкладання жиру в печінці, індукує запалення та фіброгенез. Активація процесу фіброзу з відкладенням позаклітинного матриксу в печінці може бути реакцією на пошкоджуючі фактори. Патологічні характеристики хронічних захворювань печінки включають оксидативний стрес і збільшення запальних і про-фіброзних маркерів, і РАС пов'язаний з усіма цими процесами. [33,34]

Ренін-ангіотензинова система вважається гормональною системою, яка в основному відповідає за контроль артеріального тиску та гідроелектролітний баланс. В останні три десятиліття актуальність РАС посилюється виявленням нових більш специфічних рецепторів, нових ферментів і альтернативних шляхів обробки ангіотензину II (AngII), диференційно виражених в конкретних тканинах і органах. Результати щодо Ang(1-7), який обумовлює ефекти, протилежні ефектам, обумовленим AngII, підтвердили той факт, що РАС складається з двох гілок, або «рук». [2,8]

Перша складається з ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ), який перетворює AngI в AngII, а AngII опосередковує свій біологічний

ефект рецептором ангіотензину 1 (AT1) типу. Ці елементи складають основи класичної РАС (рис. 1). [9]

Другий шлях ініціюється гідролізом AngII ACE2 ферменту до Ang-(1-7), якому належить його специфічний рецептор - рецептор Mas. Ang(1-7) надає вазодилаторну, антипроліферативну, протифібротичну та протизапальну дію на відміну від Ang II. Крім того, відкриті в останні роки нові ферменти, що підтримують альтернативні шляхи синтезу та нові кінцеві продукти, представлені іншими дрібними пептидами, як амантадин та Ang IV з їх відповідними специфічними рецепторами та біологічною активністю. Це сформувало уявлення про РАС як про більш складну модель, ніж вважалося раніше. (рис. 2). [8,10]

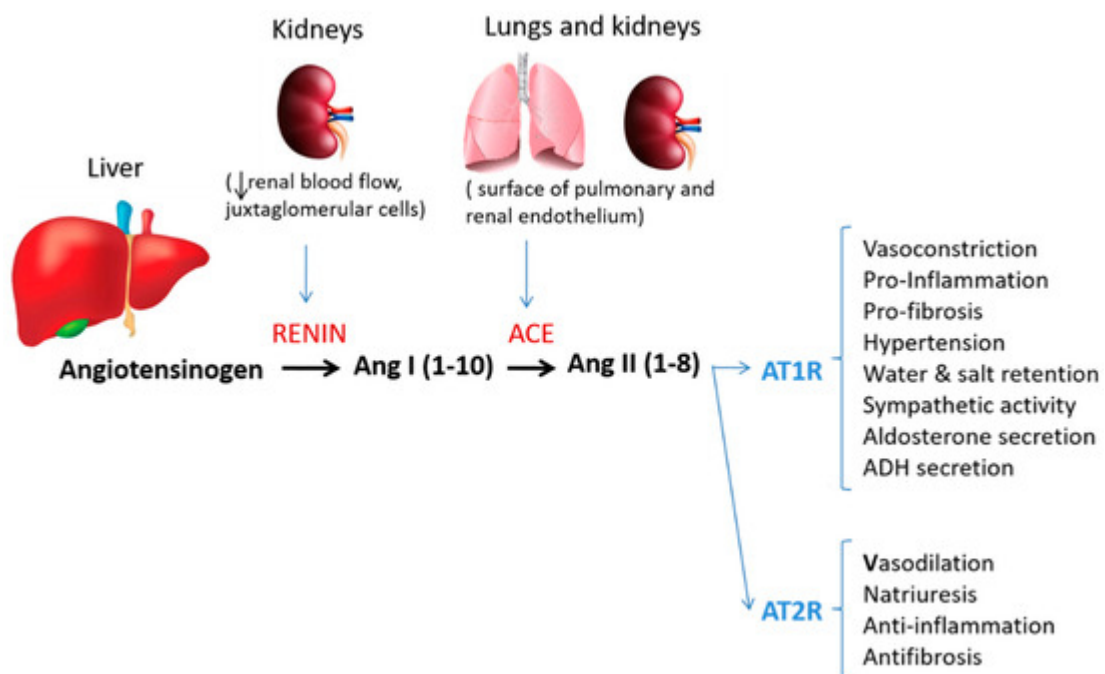


Рис. 1. Класичні компоненти РАС. Каскад реакцій перетворення ангіотензину до Ang II. AngII може активувати 2 різні рецептора, AT1R і AT2R, маючи контррегулюючі ефекти в тонусі судин, запалення і контролю рівня позаклітинної рідини організму людини.

РОЗДІЛ 1. Роль ренін-ангіотензинової системи в розвитку фіброзу

1.1. Ренін-ангіотензинові системи (РАС)

Це складна система біохімічних реакцій, які регулюють рівень артеріального тиску, обсягу крові та електролітного балансу в організмі. [7]

Основними компонентами РАС є ренін, ангіотензіноген, ангіотензин I (аТ I), ангіотензин II (аТ II), ангіотензин-перетворюючий фермент (аПФ) і ангіотензиновий рецептор. [7,3]

Ренін – це фермент, який виробляється в нирках і сприяє перетворенню ангіотензіногена, білка, що синтезується в печінці, в аТ I, а аТ I в свою чергу перетворюється на аТ II при дії аПФ, яке знаходиться в різних органах, включаючи легені, нирки і кишечник. аТ II є біологічно активною молекулою, яка пов'язується з ангіотензиновим рецептором і викликає звуження кровоносних судин, збільшення артеріального тиску, збільшення обсягу крові та ретенцію натрію і води в організмі. [7]

Порушення функції РАС можуть призводити до різних захворювань, таких як гіпертонія, серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність і діабетична нефропатія. У зв'язку з цим, різні фармакологічні препарати, такі як інгібітори аПФ і антагоністи ангіотензинових рецепторів, широко використовуються в лікуванні цих захворювань.[15]

1.2. Загальна характеристика фіброзу печінки.

Фіброз печінки – це патологічний стан, при якому здорова тканина печінки замінюється сполучною тканиною (колагеном), що призводить до порушення її функції. Фіброз печінки може розвиватися при різних захворюваннях печінки, таких як гепатити, цироз, алкогольна хвороба печінки та ін. [7]

Фіброз починається з активації стелатних клітин печінки (або іто-клітин, або зірчастих клітин), які є ключовими виробниками колагену в печінці. Активація стелатних клітин викликається різними впливами на печінку, такими як токсини, інфекції, запалення та інші стресові фактори. Під впливом цих факторів стелатні клітини починають виробляти колаген, який відкладається в тканину печінки, замінюючи здорові клітини. [16,17,47]

З часом кількість колагену в тканині печінки збільшується, що призводить до утворення рубців. Це може призводити до порушення її функції, оскільки сполучна тканина не може виконувати функції здорових клітин печінки, наприклад, очищення крові, синтез білків, утилізація токсинів.[9]

Фіброз печінки може бути виявлений на ранній стадії за допомогою біопсії печінки або інших методів обстеження, таких як ультразвукове дослідження або комп'ютерна томографія. Лікування фіброзу печінки залежить від його ступеня і причини розвитку. У деяких випадках, зміна способу життя, відмова від алкоголю або зміна дієти, може допомогти уповільнити прогресування фіброзу. У більш важких випадках може знадобитися застосування медикаментозної терапії або хірургічного втручання. Цироз печінки призводить до таких наслідків як портальна гіпертензія, варикозне розширення вен стравоходу та прямої кишки.[7,13,34]

1.3. Можлива роль РАС у розвитку фіброзу печінки.

Роль ренін-ангіотензинової системи (РАС) у розвитку фіброзу печінки досить значна. РАС – це система регуляції артеріального тиску, яка також бере участь у регуляції гомеостазу в організмі. РАС включає в себе ряд біохімічних процесів, які керуються низкою факторів, включаючи ренін,

ангіотензин, ангіотензин-перетворюючий фермент (аПФ), ангіотензинові рецептори та інше. При патологічних станах печінки, таких як гепатити, цироз, алкогольний гепатоз та ін., РАС може відігравати важливу роль у розвитку фіброзу. Наприклад, при пошкодженні печінки активуються зірчасті (стелатні) клітини (або клітини Іто), які виробляють колаген та інші матричні білки. Активація зірчастих клітин пов'язана з активацією РАС, що призводить до підвищення рівня ангіотензину II - біологічно активної речовини, яка може сприяти процесам фіброзу печінки. Ангіотензин II може стимулювати проліферацію і міграцію стелатних клітин, а також збільшувати виділення колагену та інших екстрацелюлярних матричних білків. Крім того, ангіотензин II може збільшувати судинний опір у портальній вені і викликати артеріолосклероз, що також може сприяти розвитку фіброзу печінки.[7,38,16-24,54]

Активація РАС сприяє розвитку фіброзу печінки через кілька механізмів. По-перше, ангіотензин II, основний біологічно активний продукт РАС, призводить до активації гепатоцитів (клітин печінки), які починають виробляти цитокіни і ростові фактори, такі як трансформуючий фактор зростання β , що призводить до активації і проліферації гепатоцитів, а також активації стелатних клітин (або інших типів клітин, що беруть участь у фіброгенезі) і утворення екстрацелюлярної матриці (включаючи колаген).[55,16-24]

По-друге, РАС впливає на кровотік у печінці, що може призводити до гіпоксії (браку кисню) в печінковій тканині та активації гепатоцитів і стелатних клітин, що також сприяє розвитку фіброзу печінки.

По-третє, РАС може призвести до збільшення запалення в печінці та активації імунної системи, що також посилює розвиток фіброзу.[16-24,54]

Через ці механізми, фармакологічні препарати, які блокують РАС, такі як інгібітори ангіотензинового перетворюючого ферменту (аПФ) і

антагоністи ангіотензинових рецепторів, можуть використовуватися для лікування фіброзу печінки[57,14]

Ангіотензинперетворюючий фермент, ключовий фермент класичного РАС, перетворює ангіотензин I в ангіотензин II, який діє через рецептор Ang II типу 1 (AT1R), який стимулює розвиток фіброзу печінки.[20]

Інгібітори класичної РАС, препарати, які широко використовуються в клінічній практиці у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, були показані для інгібування фіброзу печінки на моделях тварин. Але їх ефективність при захворюваннях печінки людини ще не перевірена в адекватних клінічних випробуваннях. Невеликі випробування у пацієнтів з цирозом показали, що ці препарати можуть знизити тиск у портальній системі, але спричиняють небажані ефекти, такі як системна гіпотензія та ниркова недостатність. Зовсім недавно альтернативний РАС, що включає його ключовий фермент, ACE2, ефекторний пептид ангіотензин-(1-7) (Ang-(1-7)), який опосередковує його вплив через рецептор Mas (MasR), також був залучений до патогенезу фіброзу печінки та портальної гіпертензії. Ця система активується, як в доклінічних моделях тварин, так і в клінічних випробуваннях, і тепер добре встановлено, що альтернативний РАС інгібує багато шкідливих ефектів ACE-залежної класичної РАС. Специфічна для печінки ACE2 гальмує процес фіброзу печінки та знижує перфузійний тиск печінки, не викликаючи надмірних ефектів. Крім того, останні дослідження показують, що блокатори рецепторів альтернативного РАС, такі як MasR і Mas пов'язані з G-білково-зв'язаним рецептором типу D, підвищують спланічну судинну резистентність у циротичних тварин, і, таким чином, препарати, спрямовані на альтернативну РАС, можуть бути корисними при лікуванні портальної гіпертензії. Цей огляд описує роль РАС у фіброзі печінки та портальної гіпертензії з особливим акцентом на можливі нові терапевтичні підходи, спрямовані на ACE2-обумовлені альтернативні РАС. [8,30,10,20,29,17]

1.4. Терапія на основі регуляції РАС

Терапія, заснована на регуляції ренін-ангіотензинової системи, використовується для лікування різних захворювань, пов'язаних з дисфункцією цієї системи, включаючи гіпертонію, серцеву недостатність, діабетичну нефропатію та інші стани.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту є одним з типів лікарських препаратів, які використовуються для регуляції РАС. аПФі блокують дію ангіотензинперетворюючого ферменту, який перетворює неактивний ангіотензин I в біологічно активний ангіотензин II. Блокування цього процесу призводить до зниження рівня ангіотензину II, що може зменшити судинний опір, поліпшити кровотік.[27,15]

Антагоністи ангіотензинових рецепторів (аПР) також використовуються для регуляції РАС. Вони блокують дію ангіотензинових рецепторів, на які зазвичай діє ангіотензин II, що призводить до зниження судинного опору і артеріального тиску.[16]

Крім того, існує ряд інших препаратів, які можуть впливати на РАС і використовуватися в терапії. Наприклад, альдостеронові антагоністи і диуретичні препарати також можуть впливати на РАС і використовуватися в лікуванні серцевої недостатності та інших захворювань. Фіброз або рубцювання печінки ініціюється як частина ранозагоювальної реакції на пошкодження тканин. Кінцевим результатом хронічної фібротичної травми печінки є цироз печінки, при якому спостерігається обширне утворення рубців, спотворення паренхіми печінки перегородками і формуванням вузликів, а також зміни кровотоку і це, нарешті, може призвести до печінкової недостатності. Основним результатом цирозу є розвиток портальної гіпертензії, яка відповідає за багато ускладнень, включаючи небезпечну для життя варикозну кровотечу. Цироз став 11-ю

найпоширенішою причиною смерті людей і був відповідальним за приблизно 1,2 мільйона смертей у всьому світі в 2016 році. Найбільш поширеними причинами хронічних захворювань печінки (CLD) є хронічні вірусні інфекції (наприклад, гепатит В і С), надмірне споживання алкоголю, неалкогольні жирові захворювання печінки (NAFLD) і холестатичні захворювання, такі як первинний жовчний холангіт і первинний склерозуючий холангіт.[8,27,39,10,15]

Незважаючи на те, що це є серйозною проблемою для здоров'я, немає конкретного медичного лікування цирозу. Таким чином, методи лікування, які спрямовані на причинні фактори і управління ускладненнями, пов'язаними з цирозом печінки, включаючи портальну гіпертензію, є єдиними доступними в даний час варіантами. Таким чином, якщо збудником є вірусний гепатит С (Нер С), лікування протівірусною терапією призводить до припинення і навіть відновлення тканин печінки. Варіанти лікування встановленого цирозу та портальної гіпертензії обмежені основною терапією, що є неселективними бета-блокаторами. Останні дослідження показують, що ренін ангіотензинова система (РАС) активується під час розвитку цирозу і сприяє патогенезу як фіброзу печінки, так і портальної гіпертензії. Цей огляд представляє оновлення нових аспектів РАС, з особливим акцентом на нові механізми, за допомогою яких РАС можна маніпулювати.[30, 21-22,17-56]

Враховуючи важкість лікування фіброзу печінки, яке зводиться в суті лише до сповільнення його перебігу, тобто є патогенетичним. В найбільш складних випадках лікування зводиться до симптоматичного й являє собою паліативну допомогу, метою якої є полегшення симптомів захворювання й поліпшення якості життя хронічно хворого. Тож існує необхідність більш детального дослідження можливості використання з терапевтичною метою усіх можливих важелів впливу на механізми, що сприяють розвитку фіброзу печінки, у тому числі на РАС. [30]

РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи

2.1. Методи дослідження ефектів блокади РАС

З метою дослідження ефектів блокади РАС використовували метод лігування жовчних протоків у щурів. В ході дослідження вивчали експресію реніну, ангіотензіногену, ангіотензин-перетворюючого ферменту, рецепторів АТ1 та АТ2. Для визначення експресії використовували методи зворотньої полімеразно-ланцюгової реакції, ауторадіографії та імуногістохімії. Метод зворотньої полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) полягає в тому, що виділяється зразок РНК, який за допомогою зворотньої транскриптази спочатку транскрибується до комплементарної ДНК, після цього відбувається класичний цикл ПЛР: денатурація ДНК та розходження її ланцюгів при температурі 94-96°C, далі температури знижується до 50-60°C задля з'єднання матричної (одноланцюгової) ДНК з праймером – фрагментом РНК, який є комплементарним матриці. Після цього залучається ДНК-полімераза, яка вступає у комплекс матриця-праймер та добудовує комплементарну нитку ДНК до матричної. Цей цикл повторюється 15-30 разів до накопичення достатньої кількості фрагментів ДНК.[8]

2.2. Дослідження впливу активності зірчастих клітин печінки на перебіг цирозу печінки

Для дослідження впливу активності зірчастих клітин печінки з цирозом та здорової печінки використовували клітинні культури, в яких визначали вивільнення ангіотензіногену, реніну та АПФ після другого пасажу. Для кількісного дослідження використовували полімеразно-ланцюгову реакцію та методи імуногістохімії. Останні являють собою метод

конкурентного та неконкурентного імуноферментного аналізу, сутність якого полягає у використанні антитіл, мічених ферментами, й при зв'язуванні з антигеном, при потраплянні на діагностичний субстрат, відбувається кольорова реакція, яка може бути оцінена за допомогою автоматичних ІФА-аналізаторів й за результатами дослідження роблять висновок про кількісний склад досліджуваної речовини. Іноді у імуногістохімії використовують методи РІФ (реакція імунофлюоресценції), сутність якої полягає у зв'язуванні досліджуваної речовини з антитілом, яке мічене флюорохромом. В подальшому зразок аналізують у люмінісцентному мікроскопі, а для кількісного визначення досліджуваної речовини використовують спеціальне програмне забезпечення, що визначає оптичні характеристики отриманого у мікроскопі зображення. [2]

2.3. Визначення експресії металопротеїназ

Для визначення експресії металопротеїназ використовували 10 зразків нормальної печінки, 29 зразків печінки з алкогольним гепатозом, 7 зразків з печінки з цирозом, обумовленої вірусом гепатиту С. Для кількісного визначення використовували метод зворотної ПЛР, й методи імуногістохімії, про які було сказано вище.[19]

2.4. Дослідження впливу інгібіторів РАС на розвиток портальної гіпертензії

Для визначення ступеню зниження тиску портальної вени при використанні інгібіторів РАС використовували метааналіз трьох контрольованих досліджень у пацієнтів з портальною гіпертензією, які приймали інгібітори РАС та у пацієнтів з контрольної групи.[61]

2.5. Дослідження впливу неселективних бета-блокаторів на перебіг варикозного розширення вен стравоходу

Для дослідження впливу неселективних бета-блокаторів на розвиток варикозного розширення вен стравоходу було випадковим чином відібрано 213 пацієнтів з цирозом та портальною гіпертензією. Дослідження було плацебо-контрольованим, для отримання результатів морфологічного дослідження використовувався метод ендоскопії. [34]

2.6. Дослідження впливу кандесартану на перебіг ювенільного цирозу

Для дослідження впливу кандесартану відібрали 47 пацієнтів з компенсованим ювенільним цирозом типу А та 8 пацієнтів з компенсованим ювенільним цирозом типу В. Впроваджувалася терапія кандесартаном у дозі 8 мг/добу протягом одного року. Досліджувалися гемодинамічні параметри портального кровотоку, сироваткові рівні проколагену, гіалуронової кислоти та трансформуючого фактору росту бета 1. [16]

2.7. Дослідження впливу інгібіторів АПФ на активність зірчастих клітин

Для дослідження впливу інгібіторів АПФ (лозартану) на активацію зірчастих клітин печінки. Впроваджували терапію лозартаном у дозі 50 мг/добу протягом 48 тижнів. Для визначення рівнів активації клітин використовували метод імуногістохімію, використовуючи антитіла, для дослідження було взято зразки печінки у 8 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатозом.[68]

2.8. Дослідження впливу лозартану на перебіг фіброзу печінки

Дослідження впливу лозартану на перебіг фіброзу печінки у пацієнтів з гепатитом С проводилося шляхом відбору 14 пацієнтів. Досліджувалися біопсійні зразки печінки після впровадження терапії лозартаном у дозуванні 50 мг/добу протягом 6 місяців. Контрольна група складалася з 9 пацієнтів з тими ж самими критеріями захворювання. Гістологічна активність фіброзу була визначена за допомогою таблиці Ісхака за морфологічними параметрами біопсійних зразків.[22]

2.9. Метааналіз досліджень терапії цирозу печінки мезенхімальними клітинами

У дослідженні впливу мезенхімальних клітин печінки на терапію цирозу було виконано мета-аналіз досліджень пацієнтів, яким запроваджували лікування цими вищезазначеними клітинами. Було враховано як можливість коморбідних станів, так і різний ступінь ураження печінки пацієнтів у момент запровадження цієї терапії, так і типи клітин, які використовувалися при лікуванні, так і тривалість лікування. За допомогою методів математичної статистики було згладжено наявні відмінності у результатах досліджень, враховано вплив випадкових і систематичних помилок. Самі дослідження були відібрані до мета-аналізу з попереднім використанням критеріїв якості дослідження й оцінкою його репрезентативності.[38]

РОЗДІЛ 3. Результати та обговорення

3.1. Класична гілка (рука) РАС.

Класичну руку РАС можна презентувати як каскад реакцій, де ангіотензиноген перетворюється на пептид Ang II, який є ефекторним.

Ангіотензиноген виробляється в основному в печінці гепатоцитами і виділяється в кров. Циркулюючий ангіотензиноген перетворюється в пептид Ang I за допомогою реніну, ферменту, що виробляється юкстагломерулярним апаратом нирок. Після цього ангіотензинперетворюючий фермент (АСЕ), який синтезується в легенях, перетворює Ang I в Ang II. Існує також АСЕ-незалежний шлях трансформації Ang I у Ang II, який регулюється за допомогою ендопептидаз з назвою хімази. Ang II опосередковує свої ефекти через два рецептори, пов'язані з G-білком. Такими є рецептори Ang II типу 1 (AT1R) та рецептор Ang II типу 2 (AT2R). AT1R є переважаючим типом рецепторів у дорослих індивідів, тоді як AT2R, хоча і має певну функціональну роль у дорослих, функціонує в основному під час внутрішньоутробного розвитку. Ang II шляхом зв'язування з AT1R обумовлює класичні функції РАС, які включають вазоконстрикцію (безпосередньо впливаючи на клітини гладких м'язів судин), гомеостаз натрію (за рахунок збільшення реабсорбції натрію через ниркові каналці і за рахунок стимуляції виділення альдостерону наднирниками), підвищення відчуття спраги (за рахунок впливу на AT1R в мозку), індукції запалення і реакції загоєння. Все це опосередковано секрецією цитокінів та хемокінів. Ang II також діє як прооксидант і протромботичний агент і втручається на декількох етапах внутрішньоклітинних сигнальних шляхів дії інсуліну.[8,6,28,19,33,20-16,14,56]

3.2. Альтернативна гілка (рука) РАС

Хоча фізіологічна роль класичної РАС добре встановлена, відкриття нового РАС ферменту, ACE2, гомолога ACE, різко змінило наше розуміння фізіології РАС. «Альтернативна», або «захисна рука» РАС, керована ACE2, розглядається як фізіологічний антагоніст класичної РАС. [9]

Наприкінці 80-х років дослідники виявили біологічно активний пептид ангіотензин-(1-7) (Ang-(1-7)). Ферментативний шлях, відповідальний за вироблення Ang-(1-7), з'явився на світ, коли ACE2 був відкритий у 2000 році двома незалежними лабораторіями. Зараз відомо, що Ang-(1-7) пептид виробляється ACE2 після розщеплення карбоксильної кінцевої амінокислоти з 8-амінокислотного пептиду Ang II. ACE2 - цинк-металопротеїназа і трансмембранний білок типу 1, який складається з 805 амінокислот з однією трансмембранною альфа-спіральною частиною, позаклітинною N-кінцевою частиною, що містить каталітично активний домен ACE2, який структурно схожий на ACE. Однак він функціонально відрізняється у спорідненості до субстрату, ніж у аПФ, і ACE2 стійкий до інгібіторів аПФ (аПФі). Основна дія ACE2 полягає в розщепленні Ang II до Ang-(1-7), який діє через Mas-рецептор (MasR), G-білковий рецептор (GPCR). Ang(1-7) згодом метаболізується через ACE в Ang-(1-5) і через інші нейтральні ендопептидази (NEP). Система ACE2/Ang-(1-7)/MasR інгібує багато ефектів класичної РАС, таким чином, створюючи протилежні ефекти по відношенню до класичної РАС, включаючи антигіпертензивний, протизапальний, антитромботичний, антипроліферативний та антифібротичний ефекти.[12,18,29,11,19,12,15,14]

3.3. Роль класичної РАС при фіброзі печінки

Традиційно РАС розглядалася як ендокринна система. Однак нові дослідження показали, що існує локальна РАС, яка функціонує аутокринним та/або паракринним способом, в основному в серці, нирках та печінці. Локальна РАС активується травматичними чинниками, що призводить до активації проліферативних змін.

Спочатку було виявлено, що класична РАС відіграє важливу роль у відновленні тканин та фіброзі органів при захворюваннях серця та хронічних захворюваннях нирок, і було показано, що інгібітори РАС мають переваги в цих умовах, спричиняючи ефекти, які обумовлені їх антигіпертензивними ефектами. Є також суттєві докази того, що Ang II є провідним агентом при печінковому фіброзі. Концентрація Ang II в сироватці крові значно підвищена у пацієнтів з цирозом, а локальна РАС в печінці активується як відповідь на тривалий вплив травматичних чинників. Дослідження демонструють, що печінкова експресія класичної РАС, що включає ACE, Ang II і AT1R, збільшується в хворій печінці в порівнянні зі здоровою. Крім того, ці дослідження демонструють, що експресія компонентів РАС підвищена в областях активного фіброгенезу. Основним типом клітин, що відповідають за склерозування, є печінкові зірчасті клітини (HSC). Ang II відіграє важливу роль у активації та фенотипічній трансформації гепатоцитів в активні міофібробласти, що призводить до фіброзу тканин. У той час як неактивовані HSC мають мінімальну експресію компонентів РАС і не виробляють Ang II, активовані HSC експресують всі компоненти РАС, включаючи ангіотензиноген, ренін, ACE та AT1R. Активовані HSC, таким чином, мають потенціал синтезувати Ang II, який діє на AT1R аутокринним способом, стимулюючи їх активацію. Молекулярним механізмом, відповідальним за активацію HSC є активація нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH). Інгібування NADPH-

оксидази з дифеніленовим йодонієм (DPI) блокує синтез фібротичних агентів, індукований Ang II, в культивованих HSC, підтверджуючи, що NADPH-оксидаза є посередником активації синтезу фібротичних агентів після стимуляції Ang II. Ці дані свідчать про те, що Ang II має потенціал для індукції HSC для отримання фібротичних агентів, які можуть додатково стимулювати фіброгенний процес аутокринним та/або паракринним способом. Крім того, Ang II діє як потужний хемоатрактант для активованих HSC (рис. 3). Таким чином, Ang II стає фактором, що сприяє поширенню, активації та накопиченню HSC в місці ураження печінки. Крім того, Ang II безпосередньо впливає на ендотеліальну функцію. Було показано, що Ang II стимулює вивільнення ендотеліну-1, потужного вазоконстриктора та індуктора проліферації клітин гладких м'язів у васкулатурі, змінюючи баланс між процесами фібринолізу та коагуляції.[5,17,14,30]

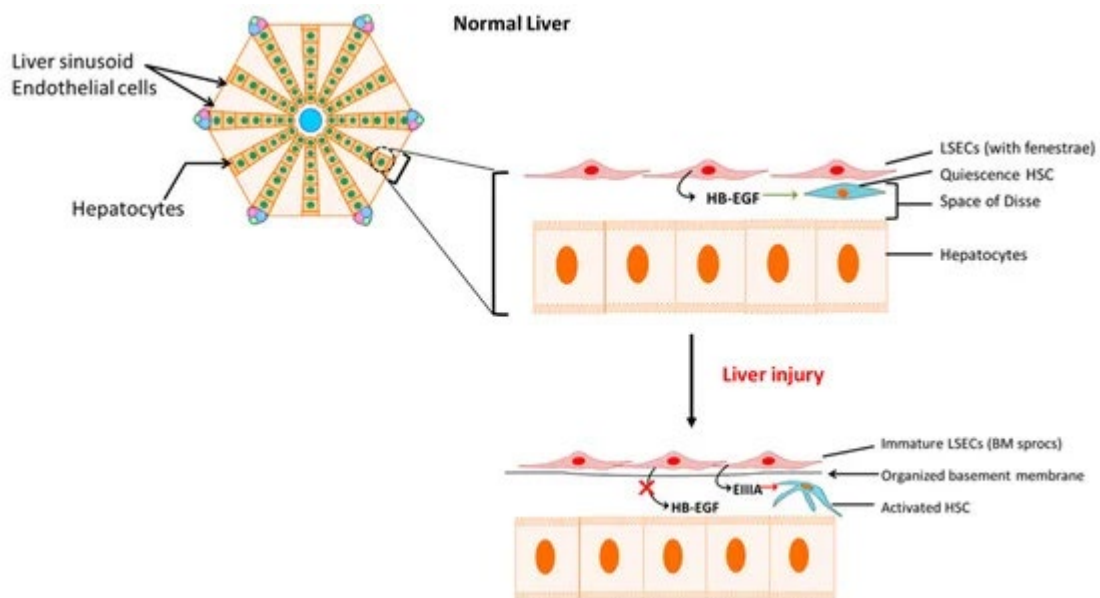


Рис. 3. Активація печінкових зірчастих клітин (HSC) незрілими синусоїдальними ендотеліальними клітинами печінки (LSEC). Зниження вивільнення епідермального фактору росту гепарину (HB-EGF) з супутнім збільшенням ізоформного вивільнення фібронектину незрілими LSEC кісткового мозку активує HSC.

3.4. Інгібітори аПФ (аПФі) та блокатори рецепторів ангіотензину II типу 1 (аРБ) при фіброзі печінки.

Оскільки Ang II відіграє важливу роль у фіброзі печінки, аПФі та аРБ були вивчені як потенційна антифібротична терапія при захворюваннях печінки. інгібітори аПФ широко застосовуються у пацієнтів з високим артеріальним тиском і хронічною серцевою недостатністю. [16,15,34]

Дослідження доклінічних моделей показують, що аПФі послаблює експресію трансформуючого фактора росту beta 1 (TGF- β 1), колагену та інших позаклітинних білків, включаючи матричні металопротеїнази, що призводить до гальмування фібротичної трансформації тканини. Було також проведено кілька досліджень на тваринах, які вивчали вплив аРБ при захворюваннях печінки. Дослідження на щурах з лігованими жовчними протоками (BDL), показали, що аРБ, телмісартан зменшили експресію генів ACE, AT1R, колагену та TGF- β 1, збільшуючи експресію ACE2 та MasR із супутнім гальмуванням фіброзу печінки. Інший аРБ, лозартан, значно гальмував процес фіброзу печінки, індукованого тетрахлоридом вуглецю (CCl₄) у щурів разом зі значним скороченням рівня експресії генів AT1R та TGF- β 1. Крім того, дослідження, проведене на щурах з неалкогольним стеатогепатитом, індукованим метіонін-холін-дефіцитною дієтою, показало, що інший аРБ, олмесартан, зменшує активність HSC, рівень оксидативного стресу, експресію генів TGF- β 1 і колагену, що разом призводить до гальмування склеротичного процесу в печінці, ймовірно, в результаті зниження активації HSC. Незважаючи на дані досліджень на тваринах, клінічних досліджень з достатнім рівнем доказовості не вистачає. [47]

Таким чином, є деякі дослідження, які свідчать про сприятливий вплив інгібіторів аПФ та аРБ як антифібротичних засобів; проте, докази

суперечливі і існує певна потреба в подальших великих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Крім того, слід зазначити, що існують також побоювання щодо використання інгібіторів РАС при запущеному цирозі, оскільки вони можуть викликати артеріальну гіпотензію та порушення функції нирок.[12,22]

3.5. Роль РАС в портальній гіпертензії

Майже у 90% хворих на цироз з часом розвивається портальна гіпертензія. Цей стан приводить до ряду ускладнень, які виникають у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, таких як гастро-стравохідний варикоз і варикозна кровотеча, асцит, гепато-нирковий синдром (HRS), і гепато-легеневий синдром (HPS).[30,56]

При цирозі розвиток портальної гіпертензії обумовлений комбінованим ефектом підвищеної печінкової резистентності до вхідного портального венозного току крові, що виникає внаслідок зміни нормальної тканинної архітектури в фібротичній печінці та посилення звуження синусоїдних капілярів, а також підвищеного портального венозного кровотоку. В даний час бракує терапевтичних варіантів лікування портальної гіпертензії та пов'язаних з нею ускладнень. Фармакологічною опорою є використання неселективних бета-блокаторів (NSBB). NSBB знижують портальний тиск за рахунок зменшення серцевого викиду та збільшення органного судинного опору і тим самим зменшують мезентеріальний кровотік. Однак NSBB погано переносяться, тому протипоказані для 15-20% пацієнтів. Більш того, у до 60% пацієнтів лікування NSBB не дає клінічно значної терапевтичної відповіді, що визначається як падіння градієнта венозного тиску печінки до значення менше 12 мм.рт.ст. або зниження портального тиску більше, ніж на 20% від базового. Оскільки більше 30 років не було впроваджено нових класів ліків

для довгострокової терапії портальної гіпертензії, існує постійна потреба в розробці більш ефективних препаратів для лікування цього стану у хворих.[24,24,30] Нещодавні дослідження показують, що РАС відіграє важливу роль у розвитку портальної гіпертензії при цирозі (рис. 4). Багато експериментальних і клінічних досліджень показали, що надмірна активація РАС підвищує портальний тиск на моделях тварин з цирозом і пацієнтів, припускаючи, що ця система є потенційною мішенню для формування майбутніх методів лікування портальної гіпертензії при цирозі. [16,24,30]

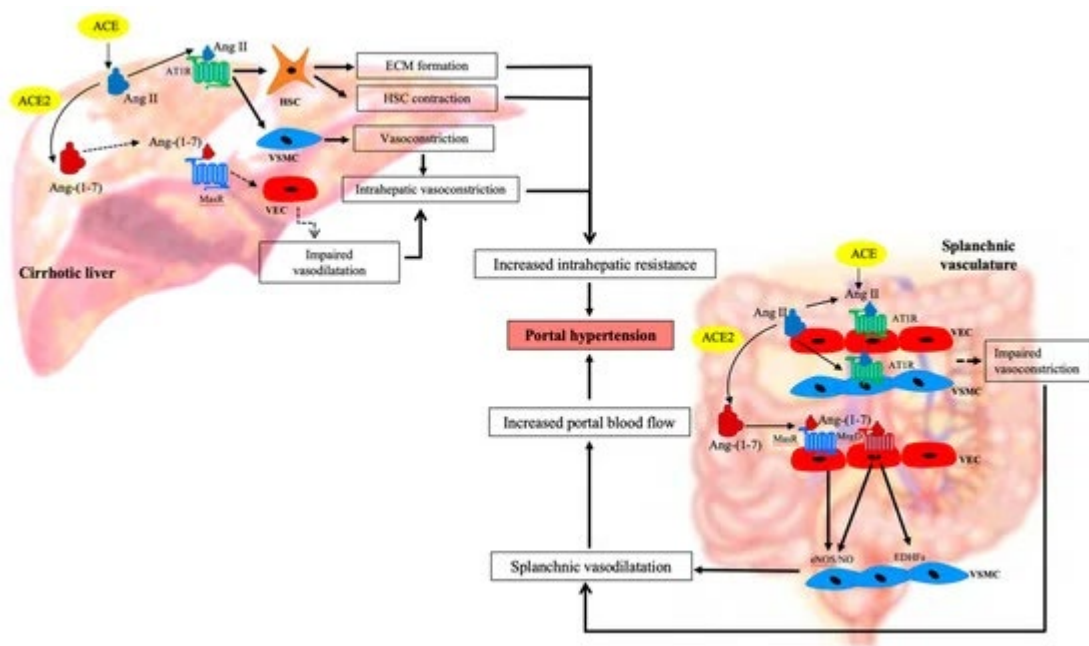


Рис. 4. Роль ренін-ангіотензинової системи при циротичній портальній гіпертензії.

Розвиток портальної гіпертензії при цирозі – це комбінований ефект змін, які відбуваються у внутрішньопечінкових і органних судинних руслах. У циротичній печінці судинозвужувальний пептид (Ang II) сигналізує через рецептор Ang II типу 1 (AT1R) в активованих печінкових стелатних клітинах (HSC) для збільшення відкладення протеїнів в екстрацелюлярному просторі, створюючи фіксований бар'єр для вхідного портального кровотоку, що підвищує портальний тиск. Крім того, Ang II також сприяє

зменшенню активованих HSC і клітин гладких м'язів судин, подальшому підвищенню тонуусу судин печінки, посиленню портального тиску. Підвищений опір печінкових судин додатково доповнюється зменшеним виділенням вазодилатуючих молекул, таких як оксид азоту (NO) з судинних/синусоїдальних ендотеліальних клітин в цирротичній печінці. Крім того, також зменшується внутрішньопечінкова вазодилаторна функція ангіотензин-(1-7)-пептиду, виробленого з Ang II, що додатково сприяє підвищенню опору судин. Навпаки, у цирротичному спланхнічному судинному руслі циркулюючий Ang-(1-7) збільшує вивільнення NO через його рецептор Mas (MasR) та похідні ендотелію через Mas- пов'язаний з G-білковим рецептором типу D (MrgD). Це призводить до дилатації органного судинного русла, що призводить до посилення портального кровотоку. Це ще більше посилює тиск, органна вазодилатація також посилюється внутрішньою органною судинною гіпоконтрактильністю до вазоконстрикторів, таких як Ang II. ACE, ангіотензинперетворюючий фермент.[8,19,13]

3.6. Роль PAC у підвищенні печінкової резистентності в цирротичній печінці.

Як зазначено вище, компоненти класичної PAC, такі як ACE і Ang II, значно перерегульовані в системних і печінкових циркуляціях цирротичних тварин.

Ang II є потужним профібротичним пептидом, який сприяє проліферації HSC, а подальше підвищення внутрішньопечінкової стійкості до кровотоку сприяє розвитку портальної гіпертензії при цирозі. Підвищений внутрішньопечінковий судинний опір також опосередковується скороченням активованих перисинусоїдних скоротливих клітин. Ці клітини переекспресують AT1R і скорочуються у

відповідь на підвищений Ang II, і саме через цей механізм Ang II сприяє синусоїдальному звуженню судин, таким чином підвищуючи внутрішньопечінковий судинний опір. У відповідь на Ang II перфузійні препарати циротичної печінки щурів мали значно підвищену судинозвужувальну відповідь у порівнянні зі здоровою печінкою щурів, ймовірно, через вплив Ang II на регульовану AT1R в клітинах гладких м'язів судин та синусоїдальних міофібробластичних HSC. Це дослідження також показало, що цирротична печінка має підвищений синтез Ang II, що потенційно призводить до AT1R-опосередкованого звуження судин. Тому очікується, що гальмування Ang II через аПФі та/або аРБ покращить стан при портальній гіпертензії не тільки за рахунок ослаблення фіброзу печінки, але і за рахунок підвищення внутрішньопечінкового опору кровотоку при цирозі. [9,18,61,15]

Останні дослідження показують, що негативному впливу класичної РАС на опір печінкових судин можна було б протидіяти, збільшуючи активність альтернативної РАС в печінці пацієнта з цирозом. Показано, що додавання Ang-(1-7) або агоністичного MasR зменшує активацію скорочувальних клітин в культурі, тоді як додавання блокатора MasR збільшує активацію відповідних клітин. Це дослідження також показало, що інфузія Ang-(1-7) *in-vivo*, пригнічує активацію HSC у щурів з цирозом. Згідно з цими висновками, окреме дослідження показало, що Ang-(1-7) має глибокий судинорозширюючий ефект у циротичній печінці. У цьому дослідженні *in-situ* циротична щуряча печінка, попередньо звужена за рахунок Ang II або метоксаміном, отримала помітну судинорозширювальну відповідь на інфузійне введення Ang-(1-7). Крім того, локальна надекспресія ACE2 при цирозі призводить до зниження печінкового перфузійного тиску в експериментальних моделях мишей за рахунок зниження рівня судинозвужувального пептиду Ang II, одночасно збільшуючи рівень вазодилаторного пептиду Ang-(1-7) в циротичній печінці. [8,28,10,12,19,16]

3.7. Роль PAC у мезентеричній вазодилатації при цирозі.

На відміну від глибоких судинозвужувальних ефектів, вироблених Ang II у внутрішньопечінковій судинній системі, системні та органні судини слабо відповідають на дію Ang II, і тому ці судини залишаються розширеними при цирозі. Експерименти з виділеними мезентеричними, сальниковими та/або периферичними судинами від циротичних тварин та пацієнтів з цирозом, показали, що дилатація органного судинного русла при цирозі також пов'язана з розвитком зниженої відповіді судин до судинозвужувальних засобів кровообігу, таких як Ang II. Підтримуючи вищезгадану роботу дослідження судин *in-vitro*, експерименти *in-vivo* у пацієнтів показали, що пацієнти з цирозом мали зменшену судинозвужувальну відповідь на внутрішньоартеріально введений Ang II. Однак, незважаючи на докази зниження активності Ang II, AT1R або незмінний, або модифікований у спланхнічних судинах хворих з цирозом, що свідчить про те, що органне судинне зменшення відповіді на Ang II, ймовірно, може бути результатом змін, які відбуваються у судинному руслі під впливом AT1R.[13,68,56,14]

Системній вазодилатації при цирозі також може сприяти надекспресія альтернативної PAC. Важливо відзначити, що ACE2, MasR і Ang-(1-7) підвищені в органному судинному руслі циротичних щурів і пацієнтів з цирозом. Можна припустити, що альтернативний PAC може відігравати роль у органній вазодилатації і тим самим приймати роль у розвитку портальної гіпертензії при цирозі. Показано, що Ang-(1-7), що діє через MasR, збільшує виділення оксиду азоту (NO), що сприяє релаксації судин, що призводить до розширення органних судин. Також показано, що співвідношення Ang-(1-7)/Ang II значно підвищене в судинах органів порівняно з системними судинами у циротичних хворих, які проходять

трансплантацію печінки, що також негативно корелює з системним судинним опором, що свідчить про те, що доповнена Ang-(1-7)-активність сприяє спланхнічній вазодилатації при цирозі. Враховуючи це, показано, що інфузія Ang-(1-7) призводила до зменшення скоротливості м'язової стінки судин у циротичній органній судинній системі, але не в контрольній групі. Відповідно до цього, преінкубація препаратів циротичного мезентеричного судинного русла з блокатором MasR пригнічувала судинні ефекти, спричинені Ang-(1-7). Ці висновки *ex vivo* були узгоджені з висновками *in vivo*, що показують, що болюсна ін'єкція Ang-(1-7) зменшила як органний судинний опір, так і печінковий, і що болюсна доза антагоніста MasR підвищила опір як у спланхнічних, так і в печінкових судинних руслах з ефектом значного підвищення портального тиску у CCl₄-індукованих циротичних щурів.[47-49]

У нещодавніх експериментах задокументовано, що не тільки MasR, але й альтернативний рецептор для Ang-(1-7), MrgD, також модифікований у органних судинах циротичних щурів. Більш того, ін'єкція як MasR, так і MrgD-блокаторів підвищила рівень тиску у портальній вені на циротичних моделях тварин, імовірно, через інгібування Ang-(1-7)-опосередкованої органної вазодилатації при цирозі. Хоча це дослідження не досліджувало механізми, за допомогою яких Ang-(1-7) регулює опосередковані MrgD судинорозширюючі ефекти в органних судинах. Можливо, що на додаток до синтезу NO ендотелієм, Ang-(1-7), діючи через MrgD, може посилити вивільнення інших вазодилаторів.[10,13]

3.8. Орієнтація на класичний PAC при портальній гіпертензії

Багато експериментальних і клінічних досліджень показали, що портальну гіпертензію при цирозі можна лікувати інгібіторами класичного PAC, такими як аПФі і аРБ. На додаток до PAC-регуляції портальної

гіпертензії, деякі дослідження також показали, що інгібітори хімази є потенційними препаратами для зниження портального тиску шляхом інгібування внутрішньопечінкового утворення Ang II. Очікується, що ці препарати знизять портальний тиск за рахунок зниження Ang II опосередкованого підвищенням внутрішньопечінкового судинного опору.[20]

аПФі також запобігає деградації Ang-(1-7), і, таким чином, збільшує внутрішньопечінкові рівні Ang-(1-7), що сприяє розширенню судин. Однак, хоча вони широко використовуються в лікуванні системної гіпертензії, аПФі, такі як еналаприл і каптоприл, а також аРБ, такі як кандесартан, лозартан і ірбесартан, були використані тільки в обмеженій кількості клінічних досліджень для вивчення їх антифібротичних і антигіпертензивних (у портальній вені) ефектів у пацієнтів з цирозом.[9,15]

Результати клінічних досліджень, що вивчають ефекти аПФі та аРБ при цирозі, були узагальнені Тандоном та його колегами в комплексному мета-аналізі, опублікованому в 2010 році, який включав результати трьох та дев'яти досліджень на аПФі та аРБ відповідно. Цей аналіз прийшов до висновку, що у випадку раннього (дитячого) цирозу, аПФі і/або аРБ мають вищу ефективність, ніж NSBB в зниженні градієнта печінкового венозного тиску (HVPG) (17% і 21% з аПФі/аРБ і NSBB, відповідно). Це дослідження, таким чином, дійшло висновку, що хоча PASC відіграє важливу роль у підвищенні внутрішньопечінкової резистентності на ранніх стадіях цирозу, вплив PASC на підвищення внутрішньопечінкового судинного тону при запущеному цирозі, ймовірно, буде перекритий активацією інших потужних вазоконстриктивних систем, таких як ендотелін та/або симпатична нервова система. Однак небажаним побічним ефектом аПФі/аРБ є те, що у пацієнтів з прогресуючим цирозом печінки ці препарати призводять до значної системної гіпотензії та порушенням функції нирок, оскільки базова активація

РАС відіграє ключову роль у підтримці адекватного артеріального тиску та ниркової перфузії у цих пацієнтів.[36,61]

3.9. Таргетування альтернативного РАС в портальній гіпертензії

Показано, що судинні ефекти Ang-(1-7) в циротичних органних судинах, як показано в дослідженнях, опосередковані через його рецептор MasR. Введення специфічного блокатора MasR підвищило опір у органних судинах, зменшило органний кровотік і тим самим зменшило портальну гіпертензію на моделях циротичних щурів. Однак ефективність блокади MasR при зниженні портального тиску за рахунок підвищення опору органних судин може бути порушена його здатністю підвищувати внутрішньопечінковий опір шляхом блокування Ang-(1-7)-опосередкованої вазодилатації в печінці. Інше дослідження показало, що нейтральний інгібітор ендопептидази (NEP) кандоксатрилат також значно знизив внутрішньопечінкову стійкість, тим самим портальний тиск у циротичних щурів, за рахунок зменшення метаболізму Ang-(1-7) у циротичній печінці.[16]

Як вже було обговорено, на додаток до MasR, новий рецептор MrgD також є посередником судинорозширювальних ефектів Ang-(1-7). Відповідно до цього, подібно до MasR, MrgD також значно підвищується в циротичних органних судинах, а блокада MrgD призвела до значного зниження портального тиску на циротичних моделях щурів, що було схоже на те, до чого призводить блокада MasR (рис. 5A). Однак у цьому дослідженні обидва ці блокатори не змогли знизити портальний тиск до клінічно значущих рівнів (тобто < 20% від базової лінії). Крім того, ці препарати не змогли підтримувати ефект зниження портального тиску більше ніж 20-25 хв. Можливо, це пов'язано з швидким метаболізмом цих пептидних блокаторів у щурів. Тому це дослідження обумовлює

необхідність подальших досліджень, щоб визначити, чи можуть ці блокатори підтримувати адекватні концентрації в плазмі, коли їх дають як безперервну інфузію, і тим самим виробляти клінічно стійкий вплив на портальний тиск при експериментальному цирозі.[10,29]

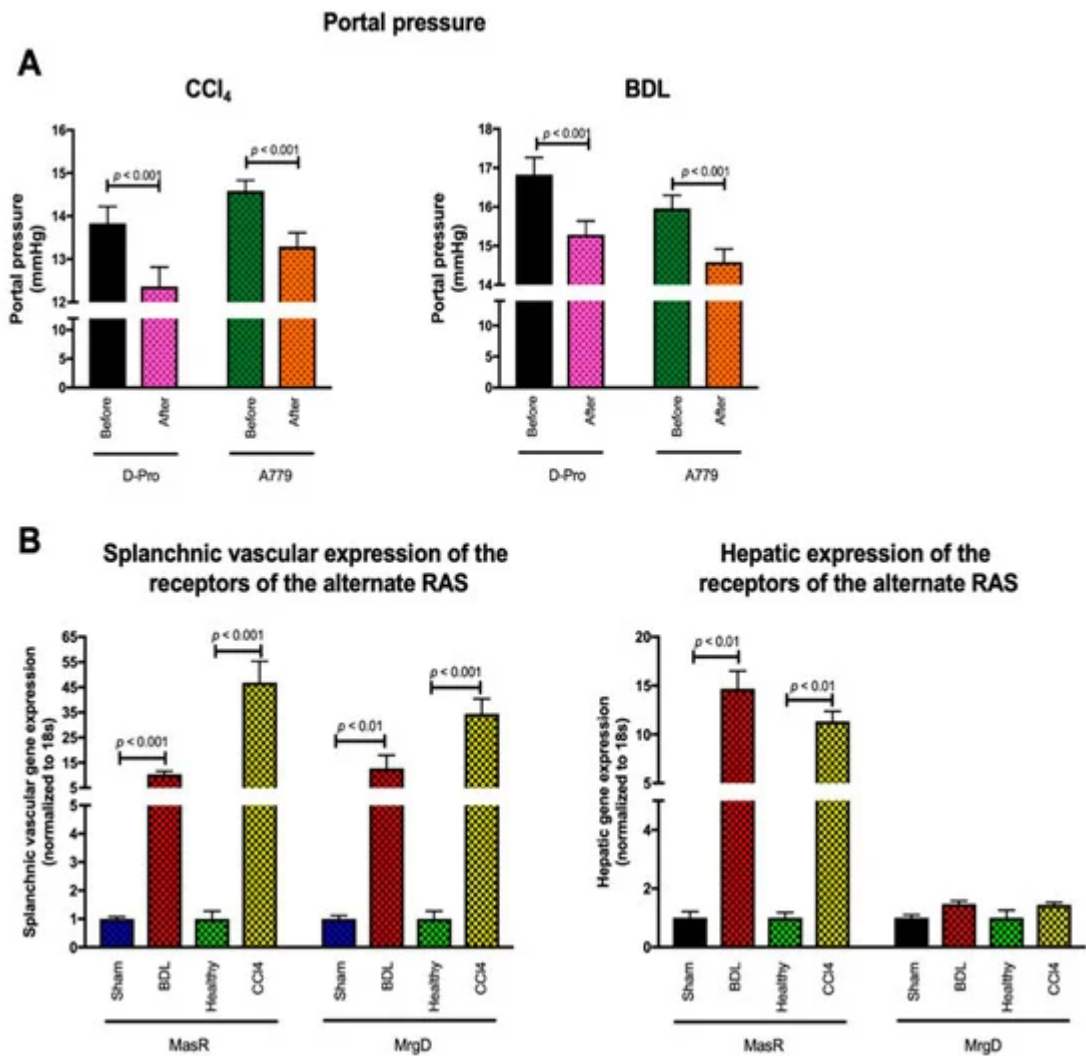


Рис. 5. Портальний тиск реагує на блокаду рецепторів альтернативної ренін-ангіотензинової системи (РАС) на циротичних моделях щурів, індукованих ін'єкціями тетрахлориду вуглецю (CCl₄) або лігуванням жовчних проток (BDL), і органною та печінковою судинною експресією рецепторів MasR та рецепторів, пов'язаних з G білком. (А) Відповідь тиску портальної вени через 5 хвилин після болусної ін'єкції блокатора MasR (A779, 10 мкг/кг) або

блокатора MrgD (D-Pro, 10 мкг/кг) у щурів CCl₄ та BDL наступна: блокада MasR і MrgD призвела до значного зниження порталного тиску, ймовірно, через блокування Ang-(1-7)-обумовленої дилатації органного судинного русла. (В) Експресія генів MasR та MrgD у циротичних мезентеріальних та печінкових судинних руслах моделей CCl₄ та BDL у порівнянні зі здоровою печінкою.

У органному судинному руслі циротичних щурів як MasR, так і MrgD модифіковані, що дозволяє припустити, що обидва ці рецептори, ймовірно, відіграють важливу роль у ангіотензин-(1-7)-обумовленій органній вазодилатації при цирозі. Хоча MasR модифікована при цирозі печінки, не було ніяких змін у експресії MrgD, що свідчить про те, що MasR, але не MrgD сприяє регуляції печінкового судинного опору при цирозі. Важливо відзначити, що виявлено, що на відміну від MasR, MrgD не регулюється в печінковому судинному руслі циротичних тварин (рис. 5В.), що свідчить про те, що ефекти MrgD, ймовірно, будуть обмежені органним судинним руслом при цирозі. Таким чином, на відміну від блокатора MasR, блокада MrgD з D-Pro може не підвищувати внутрішньопечінковий опір судин, тим самим підвищуючи його антигіпертензивний ефект при цирозі у порталній вені. Це прояв того, що MrgD має специфічну експресію в органних судинах при цирозі печінки, має значний потенціал для впровадження у фармакології, яка спеціально націлена на розширення органних судин у пацієнтів з цирозом.[10]

3.10. Заключення

Дослідження показують, що PAC має значний вплив на розвиток і перебіг фіброзу печінки у пацієнтів з цирозом. Хоча основні ефекти PAC пов'язані з регуляцією артеріального тиску, не менш важлива дія PAC пов'язана з активацією печінкових зірчастих клітин, які продукують активні

метаболіти (цитокіни, хемокіни), які сприяють трансформації гепатоцитів у фібробласти, посилення синтезу білків екстрацелюлярного матриксу, таких як колаген. Активація відбувається при їх провокації різними травматичними чинниками – це можуть бути як екзогенні токсини, наприклад, алкоголь та інші гепатотропні отрути, так і виникати в результаті зараження гепатитом С. Поступова трансформація гепатоцитів у фібробласти призводить до перетворення функціонуючої тканини печінки у сполучну тканину, яка не виконує функції печінкової тканини, такі як дезинтоксикаційна, синтетична, терморегуляційна та інші.

Окрім класичної системи РАС, існує альтернативна, яка обумовлює протилежні ефекти в порівнянні з класичною РАС, а тому її активація може бути надзвичайно важлива при лікуванні пацієнтів з цирозом печінки та його ускладненнями, такими як портальна гіпертензія, обумовлене гіпертензією варикозне розширення вен стравоходу та прямої кишки, поступовою гіпоальбумінурією внаслідок зниження синтетичної функції у пацієнтів з цирозом печінки.

Очікується, що гальмування класичного РАС або підвищення локальної експресії або активності альтернативного РАС може зменшити внутрішньопечінковий судинний тонус, що призводить до зниження портального тиску. З іншого боку, інгібування альтернативної РАС у органному судинному руслі, як очікується, підвищить органний опір судин, тим самим знижуючи рівень портальної гіпертензії за рахунок зменшення портального кровотоку. Таким чином, ці результати показують, що як класичний, так і альтернативний РАС є потенційними мішенями для розробки нових методів лікування портальної гіпертензії у пацієнтів з циротичною хворобою.

В цілому, терапія, заснована на регуляції РАС, може бути ефективною для лікування різних захворювань, пов'язаних з дисфункцією цієї системи. однак, як і при будь-якій терапії, необхідно враховувати індивідуальні

особливості пацієнта, а також можливі побічні ефекти і протипоказання до використання конкретних лікарських препаратів. Наприклад, аПР та аПФі мають небажані побічні ефекти у вигляді розвитку системної гіпотензії, появи нав'язливого сухого кашлю у пацієнта та інші. Бета-блокатори також мають небажані побічні ефекти, такі як підвищення інсулінорезистентності, що вкрай небажано у пацієнтів з цирозом печінки.

Проблемою досліджень впливу РАС на розвиток та перебіг цирозу печінки є те, що більшість з них проводилася *in-vitro* або *in-vivo* на циротичних моделях щурів, й ці результати важко екстраполювати на людину. Клінічних досліджень дуже мало, а на основі нечисленних метааналізів неможливо зробити висновок про ефективність такої терапії у людини, й тим паче запроваджувати її у протоколи лікування. Можливо, неоднозначні результати досліджень на людині пов'язані з їх низькою якістю. Дивно, що незважаючи на значне розповсюдження цирозу печінки і проблем, які обумовлені цим, ми досі не маємо перевіреної методики лікування (або ж контролю) самого цирозу та його наслідків.

ВИСНОВКИ

Дослідження показують, що:

1. Підвищена активність РАС призводить до каскаду змін, такі як активація зірчастих клітин, підвищення експресії позаклітинних білків, таких як колаген, підвищення активності фібробластів і подальшої трансформації активної печінкової тканини у неактивну сполучну.
2. Інгібітори РАС призводять до гальмування розвитку та перебігу фіброзу печінки. Для інгібування РАС використовують фармакотерапію – інгібітори АПФ та рецепторів ангіотензину, діуретики та неселективні бета-адреноблокатори.
3. Лікування мезенхімальними клітинами печінки призводять до гальмування перебігу фіброзу печінки.
4. Активація альтернативної РАС призводять до гальмування розвитку фіброзу печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115:209–18. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003;125:117–12 [PubMed] [Google Scholar]
3. Dickstein K, Kjeksus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002;360:752–760. [PubMed] [Google Scholar]
4. Herath CB, Warner FJ, Lubel JS, 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Kaneda K, Ekataksin W, Sogawa M, Matsumura A, Cho A, Kawada N. Endothelin-1-induced vasoconstriction causes a significant increase in portal pressure of rat liver: localized constrictive effect on the distal segment of preterminal portal venules as revealed by light and electron microscopy and serial reconstruction. *Hepatology*. 1998;27:735–74 [PubMed] [Google Scholar]
6. Kim G, Kim J, Lim YL, Kim MY, Baik SK. Renin-angiotensin system inhibitors and fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. *Hepatol Int*. 2016;10:819–828. [PubMed] [Google Scholar]

7. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system: an endocrine and paracrine system. *Endocrinology*. 2003;144:2179–2183. [PubMed] [Google Scholar]
8. Paizis G, Cooper ME, Schembri JM, Tikellis C, Burrell LM, Angus PW. Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver. *Gastroenterology*. 2002;123:1667–1676. [PubMed] [Google Scholar]
9. Tox U, Steffen HM. Impact of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system on liver fibrosis and portal hypertension. *Curr Med Chem*. 2006;13:3649–3661. [PubMed] [Google Scholar]
10. . Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, et al. Nadolol plus spironolactone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: a preliminary study. *Hepatology*. 2003;37:359–365. [PubMed] [Google Scholar]
11. . Ahmadian E, Pennefather PS, Eftekhari A, Heidari R, Eghbal MA. Role of renin-angiotensin system in liver diseases: an outline on the potential therapeutic points of intervention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10:1279–1288. - PubMed
12. . Albillos A, Lledo JL, Banares R, et al. Hemodynamic effects of alpha-adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology*. 1994;20:611–617. [PubMed] [Google Scholar]
13. . Albornoz L, Motta A, Alvarez D, et al. Nitric oxide synthase activity in the splanchnic vasculature of patients with cirrhosis: relationship with hemodynamic disturbances. *J Hepatol*. 2001;35:452–456. [PubMed] [Google Scholar]
14. . Angus PW. Role of endothelin in systemic and portal resistance in cirrhosis. *Gut*. 2006;55:1230–1232. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

15. . Baik SK, Park DH, Kim MY, et al. Captopril reduces portal pressure effectively in portal hypertensive patients with low portal venous velocity. *J Gastroenterol.* 2003;38:1150–1154. [PubMed] [Google Scholar]
16. . Bataller R, Gines P, Nicolas JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology.* 2000;118:1149–1156. [PubMed] [Google Scholar]
17. . Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest.* 2003;112:1383–1394. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. . Bosch J, Abraldes JG, Fernandez M, Garcia-Pagan JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53:558–567. [PubMed] [Google Scholar]
19. . Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J.* 2005;26:369–375. [PubMed] [Google Scholar]
20. . Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:2026–2033. - PubMed
21. . Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P, et al. Effects of losartan on hepatic expression of nonphagocytic NADPH oxidase and fibrogenic genes in patients with chronic hepatitis C. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:G726–G734. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. . Corey KE, Shah N, Misdraji J, et al. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29:748–753. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

23. . Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417:822–828. [PubMed] [Google Scholar]
24. . De BK, Bandyopadhyay K, Das TK, et al. Portal pressure response to losartan compared with propranolol in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1371–1376. [PubMed] [Google Scholar]
25. . Debernardi-Venon W, Martini S, Biasi F, et al. AT1 receptor antagonist Candesartan in selected cirrhotic patients: effect on portal pressure and liver fibrosis markers. *J Hepatol*. 2007; :1026–1033. [PubMed] [Google Scholar]
26. . Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J Intern Med*. 2015;30:580–589. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. . Esler M, Dudley F, Jennings G, et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992;116:446– 5. [PubMed] [Google Scholar]
28. . Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, et al. Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension*. 2008;51:682–688. [PubMed] [Google Scholar]
29. . Ferrario CM, TPACK AJ, Jessup JA. 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:H2281–H2290. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. . Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346:1056–1059. [PubMed] [Google Scholar]

31. . Garcia-Pagan JC, Feu F, Navasa M, et al. Long-term haemodynamic effects of isosorbide 5-mononitrate in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol.* 1990;11:189–195. [PubMed] [Google Scholar]
32. . Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362:823–832. [PubMed] [Google Scholar]
33. . Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2015;35:979–985. [PubMed] [Google Scholar]
34. . Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2254–2261. [PubMed] [Google Scholar]
35. . Heim MH, Jacob L, Beglinger C. The angiotensin II receptor antagonist candesartan is not effective in reducing portal hypertension in patients with cirrhosis. *Digestion.* 2007;75:122–123. [PubMed] [Google Scholar]
36. . Hirata T, Tomita K, Kawai T, Yokoyama H, Shimada A, Kikuchi M, Hirose H, Ebinuma H, Irie J, Ojiro K, et al. Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY) *Int J Endocrinol.* 2013;2013:587140. - PMC - PubMed
37. . Jang YO, Cho MY, Yun CO, et al. Effect of function-enhanced mesenchymal stem cells infected with decorin-expressing adenovirus on hepatic fibrosis. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5:1247–1256. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. . Kim G, Eom YW, Baik SK, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells for patients with chronic liver diseases: systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2015;30:1405–1415. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

39. . Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative adrenal insufficiency in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1067–1079. [PubMed] [Google Scholar]
40. . Kim G, Shim KY, Baik SK. Diagnostic accuracy of hepatic vein arrival time performed with contrast-enhanced ultrasonography for cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Gut Liver*. 2017;11:93–101. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. . Kim JH, Kim JM, Cho YZ, et al. Effects of candesartan and propranolol combination therapy versus propranolol monotherapy in reducing portal hypertension. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20:376–383. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. . Kim MY, Cho MY, Baik SK, et al. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin-blocking agent, on compensated alcoholic liver fibrosis: a randomized open-label controlled study. *Liver Int*. 2012;32:977–987. [PubMed] [Google Scholar]
43. . Lichtinghagen R, Michels D, Haberkorn CI, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-7, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are closely related to the fibropro-liferative process in the liver during chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34:239– 7. [PubMed] [Google Scholar]
44. . Lima CV, Paula RD, Resende FL, Khosla MC, Santos RA. Potentiation of the hypotensive effect of bradykinin by short-term infusion of angiotensin-(1-7) in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt 2):542–548. [PubMed] [Google Scholar]
45. . Lubel JS, Herath CB, Tchongue J, et al. Angiotensin-(1-7), an alternative metabolite of the renin-angiotensin system, is up-regulated in human liver disease and has antifibrotic activity in the bile-duct-ligated rat. *Clin Sci (Lond)* 2009;117:375–386. [PubMed] [Google Scholar]

46. . Moreira de Macêdo S, Guimarães TA, Feltenberger JD, Sousa Santos SH. The role of renin-angiotensin system modulation on treatment and prevention of liver diseases. *Peptides*. 2014;62:189–196. - PubMed
47. . Moreno-Alvarez P, Sosa-Garrocho M, Briones-Orta MA, et al. Angiotensin II increases mRNA levels of all TGF-beta isoforms in quiescent and activated rat hepatic stellate cells. *Cell Biol Int*. 2010;34:969–978. [PubMed] [Google Scholar]
48. . Musso G, Cassader M, Cohney S, Pinach S, Saba F, Gambino R. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med*. 2015;21:645–662. - PubMed
49. . Pereira RM, dos Santos RA, da Costa Dias FL, Teixeira MM, Simões e Silva AC. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2579–2586. - PMC - PubMed
50. . Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices: an analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:1532–1538. [PubMed] [Google Scholar]
51. . Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology*. 1996;24:233–240. - PubMed
52. . Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10:321–329. [PubMed] [Google Scholar]
53. . Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8258–8263. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

54. . Schepke M, Werner E, Biecker E, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*. 2001;121:389–395. [PubMed] [Google Scholar]
55. . Schieffer B, Paxton WG, Marrero MB, Bernstein KE. Importance of tyrosine phosphorylation in angiotensin II type 1 receptor signaling. *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 2):476–480. [PubMed] [Google Scholar]
56. . Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29:334–339. - PubMed
57. . Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29:334–339. [PubMed] [Google Scholar]
58. . Sookoian S, Fernandez MA, Castano G. Effects of six months losartan administration on liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a pilot study. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7560–7563. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
59. . Suk KT, Yoon JH, Kim MY, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: phase 2 trial. *Hepatology*. 2016;64:2185–2197. [PubMed] [Google Scholar]
60. . Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:881–900. [PubMed] [Google Scholar]
61. . Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;53:273–282. [PubMed] [Google Scholar]

62. . Terui Y, Saito T, Watanabe H, et al. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):1022. [PubMed] [Google Scholar]
63. . Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev*. 00;52:639–672. [PubMed] [Google Scholar]
64. . Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int*. 2014;34:655–667. [PubMed] [Google Scholar]
65. . Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749–1761. [PubMed] [Google Scholar]
66. . Villela DC, Passos-Silva DG, Santos RA. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:130–134. [PubMed] [Google Scholar]
67. . Wu Y, Ma KL, Zhang Y, Wen Y, Wang GH, Hu ZB, Liu L, Lu J, Chen PP, Ruan XZ, et al. Lipid disorder and intrahepatic renin-angiotensin system activation synergistically contribute to non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36:1525–1534. - PubMed
68. . Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:322–326. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
69. . Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology*. 2001;34:745–750. - PubMed
70. . Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, et al. Losartan, an angiotensin-II type 1 receptor blocker, attenuates the liver fibrosis development of non-

alcoholic steatohepatitis in the rat. *BMC Res Notes*. 2009;2:70. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

71. . Zhu Q, Li N, Li F, et al. Therapeutic effect of renin angiotensin system inhibitors on liver fibrosis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016;17:1470320316628717. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]