

УДК 612.017.1:611-018.74

Ангиотензин II и «сигналы опасности» для иммунной системы

В.И. Шебеко, Ю.Я. Родионов

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Angiotensin II and a «danger signal» for the immune system

V.I. Shebeko, Yu.Ya. Rodionov

Vitebsk state medical university, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Накапливающиеся клинические и экспериментальные данные указывают на то, что ангиотензин II обладает цитокиноподобной активностью. Ангиотензин II является мощным медиатором окислительного стресса и стимулирует экспрессию молекул клеточной адгезии для лейкоцитов, а также продукцию цитокинов, запускающих развитие воспаления.

Современные успехи в понимании функционирования врожденного иммунитета с описанием Toll-like рецепторов привели нас к гипотезе, в соответствии с которой ангиотензин II предлагается рассматривать в некоторых условиях как «сигнал опасности» для иммунной системы, стимулирующий быстрое образование провоспалительных цитокинов и усиливающий Th1-зависимые иммунные реакции.

Мы считаем, что исследования в этом научном направлении обеспечат нас лучшим пониманием молекулярных механизмов повреждения органов при артериальной гипертензии.

Ключевые слова

Ангиотензин II, воспаление

Современные экспериментальные и клинические исследования выявили высокую терапевтическую эффективность применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при различных заболеваниях. Эти исследования также убедительно продемонстрировали тот факт, что положительные терапевтические эффекты, обнаруживаемые при блокаде РААС, обусловлены не только снижением уровня артериального давления и коррек-

Summary

Accumulating clinical and experimental data indicates that angiotensin II have cytokine-like activity. Angiotensin II is potent mediator of oxidative stress and stimulates the expression of leukocyte adhesion molecules and production of cytokines that mediate inflammation.

Recent development in innate immune system with the description of Toll-like receptors lead us to hypothesis that the angiotensin II can serve as an «danger signal» to the immune system in some circumstances with rapid inflammatory cytokine release and the enhancement of adaptive Th1-type responses.

We believe that research into the issues mentioned above will provide a better understanding of the molecular mechanisms of organ damage in arterial hypertension.

Keywords

Angiotensin II, inflammation

цией состояния водно-электролитного баланса, но и подавлением провоспалительного и митогенного действия ангиотензина II и альдостерона [1, 2, 3]. Выяснилось также, что выраженность образования, а, следовательно, и выраженность действия ангиотензина II в тканях только относительно зависит от активности генерализованной (системной) РААС, так как в органах и тканях существуют локальные механизмы продукции ангиотензина II и альдостерона [1, 2, 4].

Локальные механизмы образования ангиотензина II

В настоящее время получены убедительные доказательства существования локальных механизмов образования ангиотензина II и альдостерона в различных органах и тканях. Локальная продукция ангиотензина II зависит от: (а) синтеза в клетках тканей всех компонентов ренин-ангиотензиновой системы - РАС (ренина, ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента), (б) захвата компонентов РАС (ренина и ангиотензиногена) клетками ткани из крови и (в) комбинированного действия первых двух механизмов - местного синтеза компонентов РАС наряду с их захватом из крови. Причем выраженность вклада каждого из обозначенных выше механизмов в локальную продукцию ангиотензина II может варьировать при различных заболеваниях и патологических процессах. Обнаружены также альтернативные пути образования ангиотензина II с участием химазы, катепсина G и катепсина D [1].

Провоспалительное действие ангиотензина II

В 1971 году было впервые установлено, что ангиотензин II может активировать свёртываемость крови [5]. Это позволило прийти к предположению о возможности существования взаимосвязей между РАС и другими протеолитическими системами плазмы крови, в частности, о существовании взаимосвязи между РАС и си-

стемой комплемента (СК). Экспериментальная проверка этой гипотезы показала, что внутривенная инфузия прессорных доз ангиотензина II приводит к снижению показателя АРН50, отражающего функциональную активность альтернативного пути активации СК [7]. Уменьшение величины показателя АРН50 скорее всего свидетельствовало о повышении базальной активности альтернативного или лектинового путей активации СК. Таким образом, один из механизмов провоспалительного действия ангиотензина II может быть связан с активацией СК. Действительно, способность ангиотензина II активировать СК была подтверждена группой исследователей в 2005 году [7].

Однако взаимосвязь между РАС и СК скорее всего существует и на тканевом уровне. Вполне вероятно, что ангиотензин II способен стимулировать локальную продукцию компонентов СК в макрофагах и фибробластах через активацию в них факторов транскрипции NF-kB и AP-1 [6]. Оказалось также, что ангиотензин II повышает чувствительность эндотелиоцитов к повреждающему действию СК [7, 8].

Конечно же, провоспалительное действие ангиотензина II не ограничивается только активацией СК. Вне всякого сомнения, провоспалительное действие ангиотензина II во многом зависит от активации эндотелиоцитов кровеносных сосудов [9, 10]. Важнейшими стимулами для активации эндотелиоцитов под действием ангиотензина II являются окислительный и, ве-

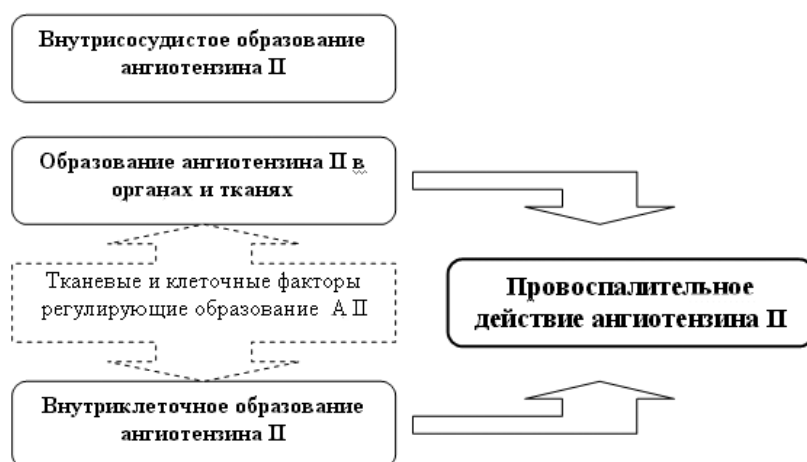


Рис. 1. Возможные пути образования ангиотензина II с последующим его провоспалительным действием

роятно, нитрозилирующий стресс [10, 11]. Окислительный стресс в эндотелиоцитах обусловлен главным образом активацией НАД(Ф)Н-оксидазы [10, 12]. Однако недавно было установлено, что изменение редокс-состояния эндотелиоцитов вследствие активации в них НАД(Ф)Н-оксидазы под действием ангиотензина II приводит затем к активации ксантиноксидазы и это ещё больше усиливает выраженность окислительного стресса в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов [12]. Возникновение нитрозилирующего стресса связано со стимуляцией ангиотензином II базальной продукции оксида азота [13] и с появлением в эндотелии индуцированной изоформы NO-синтазы [1]. Вызванная ангиотензином II активация эндотелиоцитов характеризуется не только повышением экспрессии на клеточной поверхности молекул адгезии для лейкоцитов (VCAM-1, ICAM-1, E-селектина), образованием хемокинов (RANTES, MCP-1 и остеопонтинина), но и синтезом провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли [12, 14].

Кроме эндотелиоцитов, другие клетки кровеносных сосудов, почек и миокарда в условиях увеличенного локального образования ангиотензина II могут приобретать провоспалительный фенотип. Такой фенотип характеризуется образованием цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-15, фактора некроза опухоли-альфа), хемокинов (ИЛ-8, MCP-1, RANTES, MIP-2, остеопонтинина), индуцированной изоформы NO-синтазы, ряда факторов роста, а также металлопротеиназ и других веществ [3, 11, 15].

В числе других механизмов провоспалительного действия ангиотензина II следует назвать, например, подавление метаболизма арахидоновой кислоты с участием цитохрома P-450, изменение поляризации иммунного ответа в пользу Т-хелперов 1 (Th₁), повышенное образование в эндотелиоцитах лектиноподобного рецептора 1 для окси-ЛПНП (LOX-1) и др. Важно заметить, что провоспалительное действие ангиотензина II существенно усиливается локально образующимися альдостероном и эндотелином-1 [11, 15, 16, 17].

Кроме ангиотензина II провоспалительным действием могут обладать также ангиотензин III и ангиотензин IV, которые также могут активировать в клетках фактор транскрипции NF-kB [11].

Следует подчеркнуть, что провоспалительное действие ангиотензинов главным образом

обусловлено активацией в клетках факторов транскрипции NF-kB и AP-1 [12, 18].

Ангиотензин II как «сигнал опасности» для иммунной системы

Хотя вышеназванные механизмы во многом объясняют провоспалительное действие ангиотензина II, но они всё же не дают ответа на вопрос – может ли локальное образование ангиотензина II в тканях стимулировать воспаление через механизмы врождённого иммунитета и Th1-зависимые иммунные реакции?

В соответствии с одной из новых теорий функционирования иммунной системы допускается, что для иммунной системы важнее отличить «опасное» от «не опасного», чем «свое» от «чужого» [19, 20]. Теория «сигналов опасности» для иммунной системы, сформулированная в 1994 году, получает всё больше экспериментальных подтверждений своей справедливости и находит среди иммунологов всё больше сторонников. «Сигналами опасности» для иммунной системы, стимулирующими активацию фагоцитов, включая макрофаги и дендритные клетки, могут быть как экзогенные стимулы, например, высоко консервативные с эволюционной точки зрения структурные элементы, выявляемые только у микроорганизмов, получившие название – pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), так и эндогенные стимулы [21]. Эти высоко консервативные структурные элементы микроорганизмов (PAMPs) распознаются специальными рецепторами – pattern-recognition receptors (PRRs), подразделяющимися на несколько классов: протеины, содержащие домены с большим количеством лейциновых повторов; протеины с кальцийзависимыми лектиновыми доменами и протеины с доменами «скавенджер-рецепторов». Функционально выделяют тоже три класса PRRs: секреторные (опсонины), PRRs подвергающиеся эндоцитозу, и сигнальные PRRs [22].

Важнейшей разновидностью PRRs сигнальной группы являются Toll-like receptors (TLRs). В настоящее время выявлено 12 членов семейства TLRs у млекопитающих [23]. Эти рецепторы представляют собой мембранные гликопротеины I типа, имеющие экстраклеточный домен, содержащий различное количество лейциновых повторов и цитоплазматический сигнальный домен, гомологичный таковому рецептору для интерлейкина-1 [24, 25]. Учитывая последнее, неудивительно, что TLRs активируют такие же внутриклеточные сигнальные пути, как и тако-

вые для рецептора интерлейкина-1, приводящие в конечном итоге к активации фактора транскрипции NF- κ B и митогенактивируемых протеинкиназ [23, 25]. Запуск внутриклеточных сигнальных путей при активации TLRs соответствующими лигандами в конечном итоге приводит к образованию клеткой провоспалительных цитокинов и хемокинов. TLRs экспрессированы на клетках иммунной системы: макрофагах, дендритных клетках, В-лимфоцитах и некоторых типах Т-лимфоцитов, а также на фибробластах, эпителиальных клетках и эндотелиоцитах [41]. Весьма существенным является то, что выраженность экспрессии TLRs на клетках не является постоянной. Она может быстро и интенсивно изменяться в ответ на действие патогенов, цитокинов и на повреждение ткани [22, 23].

Если TLRs распознают свои лиганды на поверхности клеток, или, входя в состав эндосом/

лизосом, то особая разновидность PRRs способна распознавать микроорганизмы и в цитозоле клеток. К такой разновидности PRRs относятся NOD-протеины и CARD-helicase протеины [23].

В качестве эндогенных «сигналов опасности» («сигналы тревоги» или «аларм-сигналы») для иммунной системы, распознающихся PRRs, и, в частности, TLRs, могут быть различные вещества, которые обычно появляются в области повреждения ткани (ДНК, РНК, белки теплового шока – HSP60, HSP70, HSP72; CD40L, интерлейкин-1, продукты распада компонентов соединительной ткани, фибриноген, активные формы кислорода, минимально окисленные ЛПНП) и др. [19, 20, 21, 26, 27, 28].

В 2004 году мы выдвинули предположение, что ангиотензин II в некоторых ситуациях может выступать в качестве прямого «сигнала опасности», либо он может индуцировать появление таких сигналов для иммунной системы

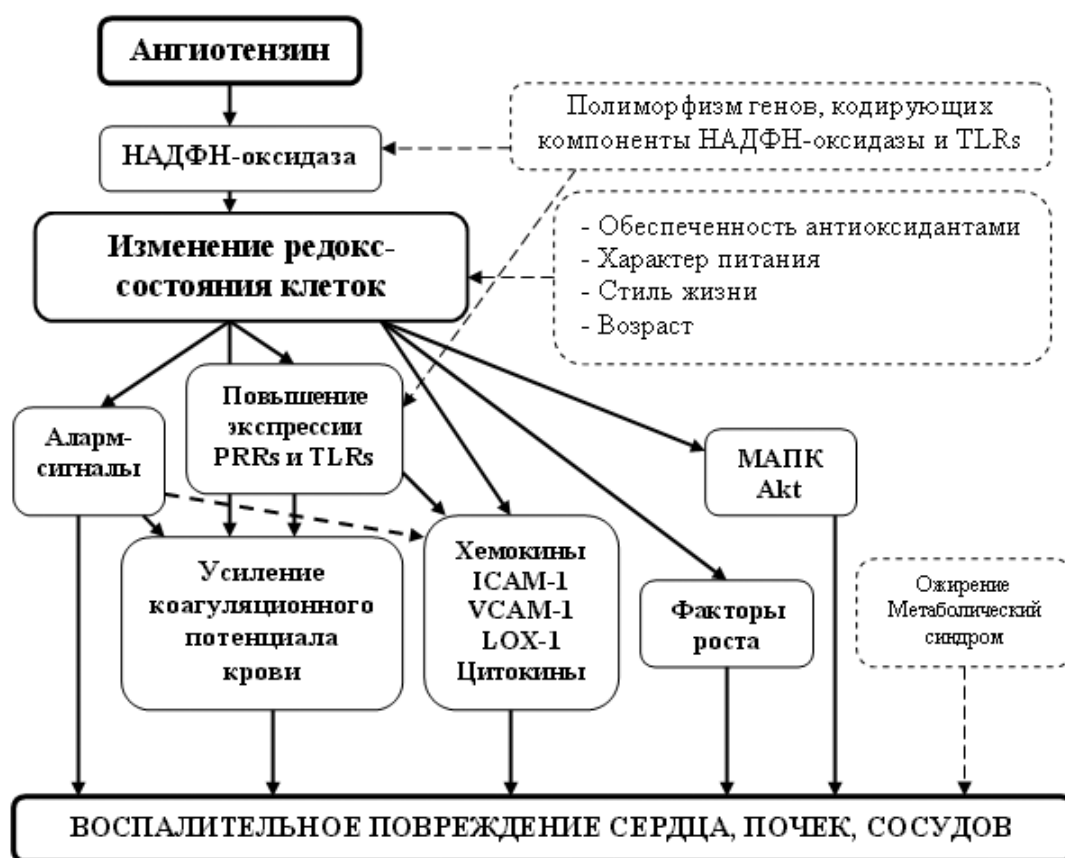


Рис 2. Важнейшая роль активации НАДФН-оксидазы и нарушения редокс-состояния клеток в провоспалительном действии ангиотензина II. (МАПК – митогенактивируемые протеинкиназы)

[9]. Это предположение основывалось на уже установленных фактах, свидетельствующих о способности ангиотензина II стимулировать образование активных форм кислорода и азота, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, HSP-60. Кроме того, «сигналы опасности» для иммунной системы при действии ангиотензина II могут появляться и вследствие дегградации компонентов соединительнотканного матрикса, обусловленной действием металлопротеиназ.

Мы также предположили, что ангиотензин II способен повышать чувствительность клеток, обеспечивающих действие механизмов врождённого иммунитета (в том числе и эндотелиоцитов микрососудов) к высоко консервативным структурным элементам микроорганизмов посредством увеличения экспрессии на этих клетках Toll-like рецепторов (TLRs) и повышенного образования/действия NOD-протеинов (nucleotide-binding oligomerization domain proteins). Эта способность ангиотензина II может быть обусловлена активацией NF- κ B вследствие изменения редокс-состояния клеток [9, 10]. Ещё одно предположение, высказанное нами ранее, состояло в том, что ангиотензин II, вероятно, усиливает TLRs-зависимую активацию антигенпредставляющих клеток и эндотелиоцитов, а также стимулирует TLRs-зависимое «созревание» дендритных клеток через активацию в них НАД(Ф)Н-оксидазы [9].

Некоторые из высказанных нами предположений уже нашли своё экспериментальное подтверждение. Так, в 2006 году было установлено, что ангиотензин II через ангиотензиновый рецептор первого типа способен стимулировать образование мРНК для TLR4 в мезангиальных клетках и усиливать экспрессию этого рецептора на поверхности названных клеток [29]. Со всем недавно была продемонстрирована способность ангиотензина II оказывать прямое влияние на процесс созревания дендритных клеток [30].

Учитывая, что провоспалительным действием обладает не только ангиотензин II, но также ангиотензин III и ангиотензин IV, которые способны активировать NF- κ B, эти пептиды семейства ангиотензинов вполне могут в определённых условиях проявлять свойства «сигналов опасности» для иммунной системы.

Когда действие ангиотензина II как «аларм-сигнала» для иммунной системы может быть биологически важным?

Все предшествующие рассуждения о роли ангиотензина II как «сигнала-опасности» («аларм-сигнала») для иммунной системы были достаточно общими, не учитывающими конкретные условия проявления подобного влияния ангиотензина II. Естественно, это может представиться не совсем корректным, поскольку известно, что ангиотензин II образуется постоянно в крови, тканях и даже клетках. Значит, если бы «аларм-свойства» ангиотензина II для иммунной системы проявлялись постоянно, то само по себе это свойство таило бы явную опасность для поддержания нормального состояния органа или ткани. Вероятно, при низком уровне образования ангиотензина II или даже при более высокой, но кратковременной его продукции, провоспалительные свойства ангиотензина II (ангиотензинов) не могут проявиться. Однако способность ангиотензина II выступать в качестве «аларм-сигнала» для иммунной системы может проявляться при длительном повышенном его образовании, например, при повышенном образовании ангиотензина II в тканях при активации локальных систем его генерации. Скорее всего существуют и некоторые другие, дополнительные условия, позволяющие ангиотензину II выступать в качестве «аларм-сигнала». Обсудим некоторые из этих условий.

Дополнительные условия могут, например, появляться при усиленной энтеральной бактериальной транслокации и при хронических инфекциях. Известно, что в крови здоровых людей постоянно присутствует бактериальный липополисахарид в низких концентрациях (ниже 50 пг/мл) [31]. Более того, эпидемиологические исследования указывают на то, что эндотоксемия свыше 50 пг/мл представляет собой важный фактор риска развития атеросклероза [31]. Повреждение барьерной функции кишечника с развитием явления бактериальной транслокации может возникать при энтеритах, длительном приёме нестероидных противовоспалительных препаратов, снижении моторной функции кишечника, избыточном росте кишечной микрофлоры, снижении поступления желчных кислот в кишечник, приёме алкоголя, сахарном диабете, при сердечной недостаточности и др. [32, 33, 34]. Остановимся на феномене бактериальной транслокации при хронической

сердечной недостаточности, потому что в этих условиях вполне может проявиться действие ангиотензина II как «аларм-сигнала» для иммунной системы на уровне миокарда. При сердечной недостаточности бактериальная транслокация может быть следствием гипоперфузии кишечника с результирующим нарушением барьерных свойств его эпителия [35]. Так как на поздних стадиях хронической сердечной недостаточности возможно нарушение и функции Купфферовских клеток печени, то это может облегчить поступление в системный кровоток не только эндотоксина, но и бактерий. Рассмотрим ещё несколько возможных обстоятельств. Так, недавно установлено, что тучные клетки образуют ренин и могут его секретировать. Они образуют и секретируют и химазу – фермент, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II [4, 36]. Наряду с этим, при ишемии и образовании цитокинов стимулируется освобождение ренина из тучных клеток [4]. Поэтому обнаружение увеличенной продукции ангиотензин-превращающего фермента, химазы и увеличенного количества тучных клеток в миокарде на поздних стадиях хронической сердечной недостаточности [37] указывает на усиленную продукцию ангиотензина II в миокарде при хронической сердечной недостаточности. Учитывая способность ангиотензина II стимулировать экспрессию на клетках TLRs, можно допустить, что повышенная активация макрофагов и эндотелиоцитов в миокарде при хронической сердечной недостаточности опосредствована взаимодействием эндотоксина и бактерий с TLRs на этих клетках. Следствием этих событий может явиться активация воспаления в миокарде.

Условия для проявления «аларм-свойств» ангиотензина II для иммунной системы могут создаваться также при атеросклерозе, особенно тогда, когда у пациента имеются хронические инфекции. Уже более десяти лет известно, что инфекционные агенты могут являться факторами риска атеросклероза. Причём ускорение атерогенеза положительно коррелирует прежде всего не с наличием какого то одного инфекционного агента, а с одновременным присутствием нескольких инфекционных агентов [38]. В связи с этим даже появился термин “pathogens burden” («бремя патогенов»), означающий опасность ускоренного развития атеросклероза и ишемической болезни сердца при одновременном присутствии нескольких инфектагентов [38, 39]. Хотя исследователи и сконцентрирова-

ли своё внимание главным образом на роли цитомегаловируса, вируса простого герпеса-1, вируса гепатита А, *Chlamidia pneumoniae* и *Helicobacter pylori* в патогенезе атеросклероза, это не вполне оправдано, поскольку роль других инфектагентов может быть также существенной. Например, периодонтит, одно из наиболее часто встречающихся инфекционных воспалений, тоже может играть важную роль в патогенезе атеросклероза. Так, бактерии из периодонтальных карманов могут проникать в кровоток даже при чистке зубов. Микроорганизмы из этих карманов обнаруживаются в атеросклеротических бляшках [38]. В этом контексте представляется несколько наивными попытки некоторых авторов найти «главный» инфектагент, стимулирующий атерогенез.

Почему же для ускоренного развития атеросклероза не столь важно, какой именно инфектагент является причиной хронической инфекции, а более существенно, как много таких инфектагентов находится в организме человека? Вероятно, причина здесь кроется в выраженности экспрессии PRRs, и, в частности, TLRs и NOD, и их роли в атерогенезе. Ангиотензину II, как «аларм-сигналу» для иммунной системы, тоже может принадлежать важная роль в этих условиях.

Установлено, что в атеросклеротических бляшках увеличена экспрессия TLR1, TLR2 и TLR4, причём преимущественно она выявляется на эндотелиоцитах и макрофагах [40]. Важность выраженности экспрессии TLRs для проявления нормальных антиатерогенных свойств эндотелия определяется, по крайней мере тем, что при ламинарном кровотоке, например, подавляется экспрессия TLR2 [41]. Турбулентный кровоток, а именно такое течение крови обнаруживается в местах артерий, предрасположенных к атерогенезу, наоборот усиливает экспрессию TLR2. Естественно, увеличение экспрессии PRRs на эндотелиоцитах и на макрофагах в области атеросклеротического повреждения будет способствовать не только ускоренному атерогенезу, но и дестабилизации атеросклеротической бляшки, то есть возникновению условий для её разрыва. Это обусловлено стимуляцией воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке вследствие взаимодействия инфектагентов с TLRs и другими PRRs. Ангиотензин II может стимулировать эти процессы по меньшей мере посредством ускоренной миграции предшественников дендритных клеток в атеросклеротическую бляшку из-за активации эндотели-

оцитов, ускоренного созревания дендритных клеток, а также вследствие стимуляции экспрессии PRRs на эндотелиоцитах, макрофагах и дендритных клетках. Повышенная экспрессия PRRs под действием ангиотензина II может обеспечить усиленную активацию названных клеток не только вследствие их взаимодействия с экзогенными «сигналами опасности» для иммунной системы, но также и в результате их взаимодействия с эндогенными «сигналами опасности», тем более, что количество таких сигналов существенно возрастает при повреждении ткани.

Заключение

Многостороннее провоспалительное действие ангиотензина II, вероятно, играет важную роль в механизмах повреждения органов-мишеней при артериальной гипертензии, в ускорении атерогенеза, в прогрессировании сердечной недостаточности и в патогенезе многих других

форм патологии. Современные сведения о принципах функционирования врожденного иммунитета и его взаимосвязях с приобретенным иммунитетом позволяют нам предполагать, что ангиотензин II, и, вероятно, ангиотензин III и ангиотензин IV, в некоторых условиях способны выступать в качестве «сигналов опасности» для иммунной системы, активируя при этом механизмы врожденного иммунитета и иммунные реакции, зависящие от действия Th1. Выяснение этих механизмов провоспалительного действия ангиотензина II, в частности, определение влияния ангиотензина II на реакции, зависящие от активации TLRs и других PRRs на макрофагах, дендритных клетках, фибробlastах (в том числе и от активации PRRs, экспрессируемых на эндотелиоцитах), позволит в перспективе разработать новые подходы к патогенетической терапии артериальной гипертензии, атеросклероза и их осложнений.

Литература

1. Dzau V.J. Theodore Cooper Lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*. 2001; V.37: 1047-1052.
2. Schiffrin E.L. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension*. 2006; Vol. 47: 312-318.
3. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., et al. Inflammation and angiotensin II. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003. Vol. 35: 881-900.
4. Reid A.C., Silver R.B., Levi R. Renin: at the heart of the mast cell. *Immunol. Rev.* 2007; Vol. 217: 123-140.
5. Родионов Ю.Я., Родионов В.Я., Кошелапов В.И. Влияние ренина и ангиотензина на свёртываемость крови. Докл. АН СССР, 1971; Т.201: 1504-1506.
6. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. Витебск: ВГМУ, 1999, 149 с.
7. Shebeko V.I. Double alteration of NO-dependent regulation of vascular tone during complement activation. *J. Mol. Med.* 1997; V.75, N.5: B19.
8. Shebeko V.I. Angiotensin-2 increased the sensitivity of vascular endothelium to complement-mediated injury. *J. Hypertension* 2002; V.20 (suppl.4): 1129.
9. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я., Родионов В.Я. Механизмы локального и системного провоспалительного действия ангиотензина II. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды III межд. научно-практич. конф. Витебск: ВГМУ, 2004: 56-60.
10. Шебеко В.И. Редокс-регуляция фенотипа эндотелиоцитов: от хаоса к порядку. Вестник ВГМУ 2002; Т.1: 30-38.
11. Ruiz-Ortega M., Esteban V., Ruperez M., et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; Vol. 15: 159-166.
12. Nickering G., Harrison D.G. The AT₁-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation*. 2002; V.105:393-396.
13. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Ингибирование NO-синтазы вызывает устойчивую прессорную реакцию в условиях 10-минутной внутривенной инфузии ангиотензина-2 наркотизированным крысам. Бюлл. эксперим. биол. мед. 1993; Т.116: 479-480.
14. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O., et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int. Suppl.* 2002; Vol. 82: 12-22.
15. Virdis A., Schiffrin E.L. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; Vol. 12: 181-187.
16. Weis M., Christoph L.S., Edgar G.E., et al. Endothelial determinants of dendritic cell adhesion and migration: new implications for vascular diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; Vol. 22: 1817-1823.
17. Mazzolai L., Duchosal M., Korber M., et al. Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in apoE_{-/-} mice. *Hypertension*. 2004; Vol. 44: 277-282.
18. Wolf G., Wenzel U., Burns K.D., et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kappaB through AT1 and AT2 receptors. *Kidney Int.* 2002; Vol. 61: 1986-1995.
19. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu. Rev. Immunol.* 1994; V.12: 991-1045.
20. Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self. *Science*. 2002; Vol. 296: 301 - 306.
21. Gallucci S., Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr. Opin. Immunol.* - 2001; Vol. 13: 114-119.

22. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Innate immunity. *New Engl. J. Med.* 2000; Vol. 343: 338-344.
23. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006; Vol. 124: 783-801.
24. Barton G.M., Medzhitov R. Toll-like receptor signaling pathways. *Science.* 2003; Vol. 300: 1524-1525.
25. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; Vol. 21: 335-376.
26. Anders H.-J., Banas B., Schlondorff D. Signaling danger: Toll-like receptors and their potential.
27. Hansson G.K., Libby P., Schünbeck U., Yan Z.-Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002; Vol. 91: 281-291.
28. Noble P.W., Jiang D. Matrix regulation of lung injury, inflammation, and repair. The role of innate immunity. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; Vol. 3: 401-404.
29. Gunter Wolf G., Bohlender J., Bondeva T., et al. Angiotensin II upregulates Toll-like receptor 4 on mesangial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; Vol. 17: 1585-1593.
30. Ahn K.O., Lim S.W., Li C., et al. Influence of angiotensin II on expression of toll-like receptor 2 and maturation of dendritic cells in chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2007; Vol. 83: 938-947.
31. Kiechl S., Egger G., Mayr M., et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation.* 2001; Vol. 103: 1064-1070.
32. Almeida J., Galhenage S., Yu J., et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2006; Vol. 14: 1493-1502.
33. Ding L.-A., Li J.-S. Gut in diseases: Physiological elements and their clinical significance. *World J. Gastroenterol.* 2003; Vol. 9: 2385-2389.
34. Ding L.-A., Li J.-S. Intestinal failure: Pathophysiological elements and clinical diseases. *World J. Gastroenterol.* 2004; Vol. 10: 930-933.
35. Krack A., Sharma R., Figulla H.R., Anker S.D. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur. Heart J.* 2005; Vol. 26: 2368-2374.
36. Seshiah P. N., Weber D.S., Rocic P., et al. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity upstream mediators. *Circ. Res.* 2002; Vol. 91: 406-413.
37. Batlle M., Roig E., Perez-Villa F., et al. Increased expression of the renin-angiotensin system and mast cell density but not of angiotensin-converting enzyme II in late stages of human heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; Vol. 25: 1117-1125.
38. Epstein S.E.. The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course. *Circ. Res.* 2002; Vol. 90: 2-4.
39. Prasad A., Zhu J., Halcox J.P.J., et al. Predisposition to atherosclerosis by infections role of endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002; Vol. 106: 184-190.
40. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K., Yan Z.-Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions. A possible pathway for plaque activation. *Circulation.* 2002; Vol. 105: 1158-1161.
41. Dunzendorfer S., Lee H.-K., Tobias P.S. Flow-dependent regulation of endothelial Toll-like receptor 2 expression through inhibition of SP1 activity. *Circ Res.* 2004; Vol. 95: 684-691.