



Роль семейства ангиотензинов в патогенезе воспалительных заболеваний суставов

А.В. Гордеев, Е.А. Галушко✉, Н.М. Савушкина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Значимое гуморальное влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы и уровня артериального давления издавна и широко известно. Однако идентификация и расшифровка новых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в последние годы позволяет значительно расширить диапазон ее потенциального воздействия на организм. Практически значимым для терапевтов широкого профиля может стать противовоспалительный эффект препаратов, блокирующих ангиотензин II и его рецепторы, в том числе и при ревматических заболеваниях, посредством их воздействия на снижение концентрации медиаторов воспаления и процессов ангиогенеза. Продемонстрированные в экспериментах *in vitro* и *in vivo* органопротективные и противовоспалительные потенциалы лекарственных препаратов, уменьшающих выработку ангиотензина, позволяют рассматривать их как ангиотропные средства 1-го ряда у пациентов с ревматоидным артритом, особенно при наличии патологии сердечно-сосудистой системы и почек.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензины, воспаление, ревматоидный артрит

Для цитирования: Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М. Роль ангиотензинов в патогенезе воспалительных заболеваний суставов. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 635–639. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200796

REVIEW

The role of the angiotensins in the pathogenesis of inflammatory joint disease

Andrei V. Gordeev, Elena A. Galushko✉, Natalia M. Savushkina

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

The significant humoral effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the regulation of the cardiovascular system and blood pressure has long been widely known. However, the identification and interpretation of new components of renin-angiotensin-aldosterone system in recent years can significantly expand the range of its potential effects on the body. The anti-inflammatory effect of drugs that block angiotensin II and its receptors, including in rheumatic diseases, can become practically significant for General therapists by their effect on reducing the concentration of inflammatory mediators and angiogenesis processes. The organoprotective and anti-inflammatory potentials of drugs that reduce the production of at demonstrated *in vitro* and *in vivo* experiments allow us to consider them as first-line angiotropic agents in patients with rheumatoid arthritis, especially in the presence of pathology of the cardiovascular system and kidneys.

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensins, inflammation, rheumatoid arthritis

For citation: Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM. The role of the angiotensins in the pathogenesis of inflammatory joint disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 635–639. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200796

Введение

В числе основных групп хронических заболеваний показано, что именно ревматические заболевания, и в первую очередь ревматоидный артрит (РА), представляющий собой аутоиммунное воспалительное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей деструкцией суставов, поражением внутренних органов и широким мультиморбидным спектром, способствуют значительному увеличению роста обращаемости к специалистам первичного звена [1–3]. Последнее ввиду развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и патологии почек обуславливает более высокий риск смерти больных РА по сравнению с общей популяцией [4, 5]. Так, в масштабном популяционном проспективном многоцентровом международном исследовании COMORA (COMORbidities in Rheumatoid Arthritis), посвященном оценке распространенности мультиморбидной патологии при РА и ее терапии,

включавшем 3920 пациентов (средний возраст 56±13 лет, женщин 81,7%, длительность болезни 9,6±8,7 года, DAS28 3,7±1,6) из 17 стран с 5 континентов, вероятность сердечно-сосудистого риска (включая измерение артериального давления, общего сывороточного холестерина, уровня глюкозы в крови и креатинина сыворотки) определялась у 59,4% пациентов [6]. Сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда/инсульт) стали одной из наиболее часто встречаемых сопутствующих РА патологий и регистрировались у 236 (6%) пациентов с РА. Стоит отметить, что непосредственно ревматологами в ходе исследования впервые зафиксирована ранее не диагностированная артериальная гипертензия (18% пациентов). В продолжение этой работы в 2018 г. корейскими учеными представлены данные по сравнению мультиморбидного спектра у пациентов с РА с

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Галушко Елена Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. ранних артритов. Тел.: 8(903)154-62-36; e-mail: egalushko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2776-4276

Гордеев Андрей Викторович – д-р мед. наук, зав. лаб. ранних артритов. ORCID: 0000-0001-9820-8851

Савушкина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. ранних артритов. ORCID: 0000-0001-8562-6077

✉ Elena A. Galushko. E-mail: egalushko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2776-4276

Andrei V. Gordeev. ORCID: 0000-0001-9820-8851

Natalia M. Savushkina. ORCID: 0000-0001-8562-6077

продемонстрированными ранее данными в рамках того же исследования COMORA – полученные результаты сопоставимы [7]. Высокая частота сопутствующих ССЗ при РА неоднократно демонстрировалась и другими авторами [8, 9].

С другой стороны, не менее важной причиной возможной гибели пациентов, страдающих РА, является патология почек, что продемонстрировано профессором В.Н. Сороцкой и соавт. [10]. При этом, по данным авторов, по результатам именно вскрытий самой частой причиной гибели больных РА стала именно хроническая почечная недостаточность, другими словами, – хроническая болезнь почек (ХБП), причем не РА-специфическая и уж тем более не вторичный амилоидоз. Сочетание кардиоваскулярной и почечной патологии, вызывающее взаимное прогрессирование каждой из патологий, что зачастую встречается у больных РА, получило название «кардиоренальный, или ренокардиальный континуум» [11]. Существование подобного континуума давно и хорошо известно кардиологам и нефрологам, причем его положения давно и прочно входят в международные и национальные рекомендации по лечению так называемых изолированных ССЗ и ХБП [1, 8, 12].

За последние десятилетия список препаратов, применяемых для лечения РА, претерпел значительное расширение – от глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до генно-инженерных базисных препаратов и ингибиторов янус-киназ [13]. В то же время при рассмотрении пациента с РА с позиций мультиморбидного подхода требуется поиск альтернативных путей воздействия на его патогенез с учетом предупреждения развития патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта и почек. В рамках данной концепции большой интерес представляет применение препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Условно терапевтически выгодными, но очевидно «побочными эффектами» ингибиторов РААС, не воздействующими собственно на РА, являются классические проявления последнего: анемия, гиперурикемия, стероидная гипергликемия, не только НПВП-индуцированная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, задержка жидкости, хроническая сердечная недостаточность, латентно (для врача) и явно протекающая ХБП, периферические сосуды, легкие и др. [8, 12].

Особенности функционирования РААС при РА

История изучения функционирования и возможных механизмов воздействия на организм тех или иных компонентов РААС насчитывает более 100 лет с того момента, как в 1898 г. физиологами R. Tigerstedt и P. Bergman открыт ренин. Полученные в последующем данные о различных гормонах, медиаторах и ферментах позволили рассматривать РААС в качестве уникальной регуляторной системы, компоненты которой вырабатываются в различных органах и системах [14]. В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald предложена концепция «сердечно-сосудистого континуума», описывающая «непрерывную цепь взаимосвязанных событий качественного перехода от генетически обусловленных и поведенческих факторов риска развития ССЗ и их осложнений вплоть до терминальной стадии сердечной недостаточности и смертельного исхода» [15]. Именно гиперактивация РААС является универсальным механизмом, функционирующим на всех этапах сердечно-сосудисто-почечного континуума и определяющим прогрессирование структурно-функциональных нарушений, а также вовлечение в общий патологический процесс других органов и систем, многие из которых мы считаем коморбидными для РА [15, 16].

Одним из основных компонентов комплексного терапевтического подхода к регуляции деятельности ССС является воздействие на РААС, дисрегуляция которой способна привести к развитию дисбаланса водно-электролитного обмена и различным ССЗ. Ангиотензин (АТ) II, образующийся из продукта гидролиза ангиотензиногена под влиянием ренина, АТ I, представляет собой центральное звено РААС, основная функция которого заключается в регуляции артериального давления и поддержании гомеостаза организма, в том числе метаболического. Описанные каскадные реакции происходят в организме преимущественно под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), довольно широко представленного в различных тканях, в том числе и эндотелии (см. рисунок). Тем не менее АТ II является одним из многочисленных биологически активных конечных продуктов, наряду с которым образуются АТ III, АТ IV и АТ I–VII [17]. Два других пептида, АТ A и аламандин, могут быть сформированы путем замены аспарагина на аланин в процессе, включающем декарбоксилирование радикала аспартата.

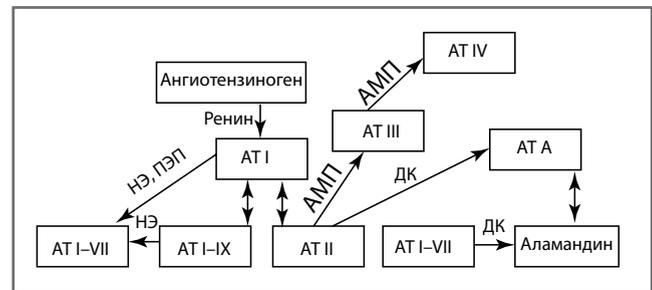


Рис. 1. Каскадные реакции функционирования РААС.

Примечание. ДК – декарбоксидаза, НЭ – нейтральная эндопептидаза (неприлизин), ПЭП – пролилэндопептидаза.

Fig. 1. Functioning cascading reactions of renin-angiotensin-aldosterone system.

АТ II – мощный провоспалительный медиатор индукции РА?

В последние 20 лет научной общественностью активно обсуждается роль системного воспаления в развитии ССЗ у больных РА, учитывая некую общность в патогенезе последнего и атеросклероза [4]. Также на повестке дня стоит вопрос не только увеличения рисков развития ССЗ на ранних стадиях РА, но и их абсолютного роста у пациентов с РА при сравнении с лицами без аутоиммунной патологии в более старших возрастных категориях. Описанное способствовало активному проведению исследований для разработки терапевтических подходов к сокращению суммационных рисков развития ССЗ – с одной стороны и РА – с другой. В этой связи интерес ученых обратился к лекарственным средствам, воздействующим на ангиотензиновый путь, особенно на АТ II и его рецепторы, способным, как теперь стало известно, профилактировать развитие и прогрессирование не только ССЗ и ХБП, но и, возможно, РА.

Ввиду появления новых данных рядом авторов выдвинута концепция о роли АТ II не только в регуляции кровообращения, но и патогенезе воспаления, где он может выступать в качестве мощного провоспалительного медиатора [18]. Отдельными авторами продемонстрировано, что увеличение концентрации АТ II повышает проницаемость сосудов, а также стимулирует выработку простагландинов и эндотелиального фактора роста (ЭФР), который, в свою очередь, тоже инициирует

воспалительный процесс [19]. AT II также способен усиливать экспрессию моноцитов, хемоаттрактантного белка 1-го типа, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-6 и 8, которые являются мощными хемоаттрактантами и активаторами нейтрофилов [20]. Кроме того, AT II повышает уровень такого маркера острого воспаления, как С-реактивный белок, с помощью воздействия на рецепторы AT II 1-го типа (AT₁-рецепторы) – опосредованного образования активных форм кислорода и активации нуклеарного фактора κ B [21]. Все описанное явилось опорной базой для проведения дальнейших испытаний лекарственных препаратов, блокирующих АПФ и AT₁-рецепторы, *in vitro* и *in vivo*.

Так же остро вопрос эффективности и безопасности использования препаратов, влияющих на систему РААС (помимо ССЗ), обсуждается и при других заболеваниях, в частности COVID-19 [22].

SARS-CoV-2, коронавирус, вызывающий COVID-19, проникает в клетки человека путем связывания его вирусного спайкового белка с мембраносвязанной формой аминопептидазы (АМП) АПФ-2. С точки зрения физиологии человека ингибиторы АПФ-2 играют важную регуляторную роль в РААС, метаболизируя AT II (мощный вазоконстриктор) для выработки AT I–VII (вазодилататор). Исследования на животных показали, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) могут повышать экспрессию АПФ-2, тем самым повышая доступность молекул-мишеней для SARS-CoV-2. Эти соображения привели к предположению, что ингибиторы АПФ и БРА могут быть небезопасны для пациентов с COVID-19 как в плане повышенной восприимчивости человека к этому заболеванию, так и влияния на течение инфекционной болезни. Хотя это всего лишь гипотеза, требующая дальнейшего подтверждения, но в настоящее время этот аргумент вызывает потенциальную озабоченность у врачей [22, 23].

Возможности применения лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, в качестве компонента противовоспалительной терапии у пациентов, страдающих РА

Ввиду инновационности теории применения препаратов, блокирующих AT II и его рецепторы, в качестве одного из компонентов противовоспалительной терапии, у пациентов с РА на настоящий момент не проводилось популяционных многоцентровых исследований по оценке возможностей их использования. К настоящему времени в литературе имеются данные о применении данной группы препаратов в немногочисленных работах *in vitro* и *in vivo*.

Группой авторов апробированы терапевтические возможности AT-рецепторов (лозартана) в экспериментальной модели адьювантного артрита [24]. В процессе исследования отмечалось выраженное снижение воспаления суставов и повреждения тканей. Помимо описанного прием препарата вызывал снижение свертывания крови, адгезии лейкоцитов, образования новых нейтрофилов и продукцию провоспалительных цитокинов. D. Refaat и соавт. показали выраженный противовоспалительный эффект монотерапии лозартаном на течение адьювантного артрита у крыс [25]. В то же время добавление к AT-рецепторам базисного противовоспалительного препарата (метотрексат) в большей степени способствовало нормализации уровней С-реактивного белка, ИЛ-1 β , ФНО- α и улучшению гистологической картины костей запястья и печени. На основании описанного авторами сделан вывод о достоверном повышении эффективности и снижении вероятности нежелательных реакций на фоне применения комбинации метотрексата и лозартана, что выражалось в нормализации уровней аспаргатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

В проведенной D. Wang и соавт. работе *in vivo* на крысах с адьювантным артритом терапевтический эффект лозартана коррелировал с повышением экспрессии рецепторов AT II 2-го типа (AT₂-рецепторы) и пониженной экспрессией AT₁-рецепторов [26]. Кроме того, внутрисуставные инъекции блокаторов AT₂-рецептора достоверно уменьшали степень его выраженности.

В серии работ, проводившихся с использованием моделей артрита у животных, сообщалось о позитивном терапевтическом эффекте блокаторов AT₂-рецепторов и ингибиторов АПФ. Так, препарат квинаприл в значительной мере подавлял активность артрита, индуцированного коллагеном, что связано авторами с уменьшением продукции ФНО- α в суставах [27]. В другой работе авторами продемонстрирован выраженный **противовоспалительный** эффект БРА олимесартана, который за счет уменьшения пролиферации лимфоцитов и продукции интерферона γ подавлял развитие тяжелого артрита и разрушение суставов даже на развернутых стадиях заболевания у мышей, иммунизированных коллагеном [28]. Кроме того, как лозартан, так и ирбесартан уменьшали уровень супероксида, экспрессию и активность НАДФН-оксидаз, а также уменьшали эндотелиальную дисфункцию при антигениндуцированном артрите [29].

Другой терапевтической точкой приложения БРА у пациентов с РА может стать участие в подавлении **ангиогенеза** посредством снижения выработки ЭФР – специфического фактора роста, локализуемого в синовиальной оболочке при РА [30]. Роль ангиогенеза в патогенезе РА широко известна: возникая в синовиальной оболочке уже на самых ранних стадиях РА, новая сеть кровеносных сосудов не только способствует лейкоцитарной инфильтрации и образованию паннуса, но и поддерживает развитие синовита посредством поступления дополнительных порций кислорода и питательных веществ к воспаленной синовиальной оболочке [31, 32]. Одним из ранних признаков ревматоидного синовита является увеличение концентрации ЭФР в синовиальной жидкости и сыворотке крови, который способствует увеличению выраженности припухлости суставов за счет последовательного повышения проницаемости сосудов и увеличения секреции синовиальной жидкости, что неоднократно демонстрировалось в сравнении со здоровым контролем и пациентами с остеоартритом [31, 33]. Единичные описания снижения экспрессии ЭФР под действием ингибиторов АПФ и БРА в основном относятся к пациентам с онкологическими заболеваниями [34]. S. Kim и соавт. сообщают, что комбинация лозартана и гемцитабина улучшает выживаемость крыс с ортотопическим раком поджелудочной железы за счет уменьшения экспрессии ЭФР и подавления распространения раковых клеток [35]. Y. Park и соавт. показали, что сочетанное применение блокатора AT₁-рецепторов лозартана и блокатора AT₂-рецепторов (CGP42112A) синергически уменьшало выживание клеток рака яичника, что сопряжено с понижением концентрации ЭФР [36]. Изложенное может служить обоснованием применения БРА при РА не только в рамках терапии коморбидной патологии (сердечно-сосудистой и нефрологической), но и в качестве препаратов, воздействующих на патогенез основного заболевания.

Новые терапевтические аспекты применения лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, у пациентов с РА?

Накопленные в экспериментальных моделях данные позволили перейти к изучению возможностей применения

лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, в реальной клинической практике. Более того, проведение подобного рода работ основывалось и на результатах альтернативных исследований: выявления экспрессии AT₁- и AT₂-рецепторов в суставных хондроцитах у пациентов с РА и возможности ее регулирования под действием ИЛ-1, а также повышенной активности АПФ в ревматоидных узелках и синовиальной оболочке пациентов с РА [37–39].

Ввиду идентификации новых компонентов РААС, в том числе AT I–VII, AT I–IX и аламандина, стали рассматриваться возможности применения лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, для лечения не только сердечно-сосудистых, но и целого ряда других заболеваний. Так, применение непептидного аналога AT I–VII (AVE099) привело к снижению накопления нейтрофилов и выработки провоспалительных цитокинов, а также уменьшению воспалительных изменений по данным гистологического исследования синовиальной оболочки коленных суставов в экспериментах у мышей и крыс [40].

В настоящее время уже имеются данные о возможном участии РААС в развитии воспалительных процессов в различных органах, включая печень, мозг и почки [41]. Как упоминалось ранее, поражение последних является крайне неблагоприятным фактором жизненного прогноза у пациентов с РА [10]. Хроническая активация тканевой РААС в почках сопровождается дисфункцией эндотелия капилляров клубочков и нарушением проницаемости их стенки, уменьшением площади фильтрационной поверхности, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации и развитием ХБП. Учитывая роль AT II в регуировке клеточного роста и фиброза в почках, блокаторы AT-рецепторов и AT I–VII предложены в качестве препаратов, препятствующих развитию воспаления в них. Результаты отдельных экспериментов подтвердили верность данной теории [40, 41].

Список сокращений

АМП – аминопептидаза
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 AT – ангиотензин
 AT₁-рецепторы – рецепторы ангиотензина II 1-го типа
 AT₂-рецепторы – рецепторы ангиотензина II 2-го типа
 БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов
 ИЛ – интерлейкин
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Заключение

Подводя итоги, отметим, что в настоящее время не подвергается сомнению высокая частота поражения ССС и почек [4, 8, 11] у пациентов с РА, что значительно сказывается не только на качестве жизни больных, но и на ее продолжительности. Увеличение частоты заболеваемости и накопленные в экспериментах данные способствовали более подробному изучению функционирования РААС и рассмотрению лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, в первую очередь БРА и ингибиторов АПФ, в качестве одного из возможных компонентов комплексной противовоспалительной терапии у больных РА ввиду их плеiotропных эффектов (органопротективный и противовоспалительный). Таким образом, несмотря на очевидность в необходимости приема традиционных базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматическими заболеваниями, **выраженный противовоспалительный и мощный антипролиферативный потенциал AT-рецепторов** позволяет рассматривать их в качестве ангиотропных препаратов 1-го ряда при наличии сопутствующих ССЗ и патологии почек у больных РА [42].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

All authors were involved into conducting of the research and preparing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript. The authors received no fees.

РА – ревматоидный артрит
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ФНО-α – фактор некроза опухоли α
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЭФР – эндотелиальный фактор роста

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Лиля А.М., Галушко Е.А., и др. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):339-43 [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, et al. Rheumatology development strategy: from scientific achievements to practical health care. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-43 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-339-343
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328-37. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-73 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-465-473
- Вайсман Д.Ш., Сорочкая В.Н., Никитина Е.С. Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):616-20 [Vaysman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality from diseases of the musculoskeletal system for the initial and multiple causes in the inhabitants of the Tula region. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):616-20 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-616-620
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Choi IA, Park SH, Cha HS. Prevalence of co-morbidities and evaluation of their monitoring in Korean patients with rheumatoid arthritis: comparison with the results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1414-22. DOI:10.1111/1756-185X.13013
- Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10-6 [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-10-16

9. Meune C, Touze E, Trinquart L, et al. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:253-61. DOI:10.1016/j.acvd.2010.03.007
10. Сороцкая В.Н., Никитина Е.С., Плахова А.О., и др. Анализ по первоначальной и множественным причинам смерти при ревматоидном артрите у жителей Тульской области. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(S2-1):120 [Sorockaya VN, Nikitina ES, Plahova AO, et al. Analysis of the initial and multiple causes of death in rheumatoid arthritis in residents of the Tula region. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(S2-1):120 (in Russian)].
11. Мутovina 3.Ю., Загребнева А.И., Галушко Е.А., Гордеев А.В. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019;13(3):82-6 [Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Galushko EA, Gordeev AV. Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):82-6. (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-82-86
12. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):4-9 [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(5):4-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158754-9
13. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
14. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996;28:1211-22. DOI: 10.1016/s1357-2725(96)00086-6
15. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt. 1):1244-63. DOI:10.1016/0002-8703(91)90694-d
16. Wagner M, Tiffe T, Morbach C, et al. STAAAB-Consortium. Characteristics and Course of Heart Failure Stages A – B and Determinants of Progression – design and rationale of the STAAAB cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(5):468-79. DOI:10.1177/2047487316680693
17. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: targets for pharmacological therapy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:439-65. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610
18. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29:367-74. DOI:10.1016/j.tips.2008.05.003
19. Williams B, Baker AQ, Gallacher B, et al. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1995;25:913-7. DOI:10.1161/01.HYP.25.5.913
20. Nobuhiko A, Suganuma E, Babaev VR, et al. Angiotensin II amplifies macrophage-driven atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2143-8. DOI:10.1161/01.ATV.0000145607.03879.e0
21. Han C, Liu J, Liu X, Li M. Angiotensin II induces C-reactive protein expression Accepted through ERK1/2 and JNK signaling in human aortic cells. *Atherosclerosis*. 2010;212:206-12. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.020
22. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-123-132
23. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;4(5):1-3. DOI:10.1056/NEJMoa2008975
24. Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, et al. Mechanisms of the antiinflammatory actions of the angiotensin type 1 receptor antagonist losartan in experimental models of arthritis. *Peptides*. 2013;46:53-63. DOI:10.1016/j.peptides.2013.05.012
25. Refaat R, Salama M, Abdel Meguid E, et al. Evaluation of the effect of losartan and methotrexate combined therapy in adjuvant-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;698(13):421-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2012.10.024
26. Wang D, Hu S, Zhu J, et al. Angiotensin II type 2 receptor correlates with therapeutic effects of losartan in rats with adjuvant-induced arthritis. *J Cell Mol Med*. 2013;17(12):1577-87. DOI:10.1111/jcmm.12128
27. Dalbeth N, Edwards J, Fairchild S, et al. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):2431. DOI:10.1093/rheumatology/keh398
28. Sagawa K, Nagatani K, Komagata Y, et al. Angiotensin receptor blockers suppress antigen-specific T cell responses and ameliorate collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1920-8. DOI:10.1002/art.21040
29. Sakuta T, Morita Y, Satoh M, et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis: effect of angiotensin receptor blockers. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1319-28. DOI:10.1002/art.27384
30. Schroeder M, Viezens L, Fuhrhop I, et al. Angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):523-7. DOI:10.1007/s00296-011-2210-6
31. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1):5760 [Marchenko ZhS, Lukina GV. Role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):57-60 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-44842005-558
32. Vreju F, Ciurea M, Rosu A, et al. Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):637-43
33. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-277-294
34. Napoleone E, Cutrone A, Cugino D, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system downregulates tissue factor and vascular endothelial growth factor in human breast carcinoma cells. *Thromb Res*. 2012;129(6):736-42. DOI:10.1016/j.thromres.2011.11.047
35. Kim S, Toyokawa H, Yamao J, et al. Antitumor effect of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan for orthotopic rat pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2014;43(6):886-90. DOI:10.1097/MPA.0000000000000125
36. Park YA, Choi CH, Do IG, et al. Dual targeting of angiotensin receptors (AGTR1 and AGTR2) in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014;135(1):108-17. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.06.031
37. Kawakami Y, Matsuo K, Murata M, et al. Expression of angiotensin II receptor-1 in human articular chondrocytes. *Arthritis*. 2012;2012:648537. DOI:10.1155/2012/648537
38. Goto M, Sasano M, Fuzisawa M, et al. Constitutive production of angiotensin converting enzyme from rheumatoid nodule cells under serum free conditions. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(6):7412. DOI:10.1136/ard.51.6.741
39. Veale D, Yanni G, Bresnihan B, et al. Production of angiotensin converting enzyme by rheumatoid synovial membrane. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(4):476-80. DOI:10.1136/ard.51.4.476
40. Da Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, et al. Anti-inflammatory effects of the activation of the angiotensin-(1-7) receptor, MAS, in experimental models of arthritis. *J Immunol*. 2010;185(9):5569-76. DOI:10.4049/jimmunol.1000314
41. Mori J, Patel VB, Ramprasath T, et al. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation and lipotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(8):812-21. DOI:10.1152/ajprenal.00655.2013
42. Gounder VK, Arumugam S, Arozal W, et al. Olmesartan protects against oxidative stress possibly through the Nrf2 signaling pathway and inhibits inflammation in daunorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Int Immunopharmacol*. 2014;18(2):282-9. DOI:10.1016/j.intimp.2013.11.018

Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.01.2021



OMNIDOCTOR.RU