

О.П. Черкасова, В.Г. Селятицкая

Кортикостероидные гормоны и ангиотензинпревращающий фермент в динамике хронического гранулематозного воспаления

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр клинической и экспериментальной медицины»
Сибирского отделения РАМН, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

В работе изучали содержание кортикостероидных гормонов в надпочечнике, плазме крови и активность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β ГСД) в тканях печени и почек, а также активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), в тканях и плазме крови в динамике кремний-индуцированного воспаления. Показано, что хроническое гранулематозное воспаление сопровождается у крыс начальной кратковременной реакцией активации синтеза основного глюкокортикоидного гормона кортикостерона с последующим специфическим ингибированием как синтеза этого гормона, так и активности 11 β ГСД в надпочечнике. Воспаление вызывает менее выраженные изменения функционального состояния ренин-ангиотензиновой системы (РАС), проявляющиеся в ингибировании активности АПФ в плазме крови, печени и почках в начальный период воспаления. Факторный анализ выявил нарушение межсистемных отношений гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и РАС при воспалении, что, вероятно, связано с модулирующим влиянием продукции цитокинов на обе системы.

Ключевые слова: кортикостероидные гормоны, 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа, ангиотензинпревращающий фермент, SiO₂-индуцированное воспаление

O.P. Cherkasova, V.G. Selyatitskaya

Corticosteroid hormones and angiotensin-converting enzyme in the dynamics of chronic granulomatous inflammation

Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch of RAMS, 2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russia

It was studied the contents of corticosteroid hormones in the adrenal gland, plasma and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity (11 β HSD) in the liver and kidneys, as well as the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE) in blood plasma, lung, renal cortex and liver of male rats in the dynamics of SiO₂-induced inflammation. The study showed that chronic granulomatous inflammation in rats was accompanied by an initial short-term reaction to the activation of synthesis of the main glucocorticoid hormone, followed by specific inhibition of synthesis of this hormone as well as 11 β HSD activity in the adrenal gland. Inflammation caused less pronounced changes in the functional state of the renin-angiotensin system, however, inhibition of ACE activity observed in plasma, liver and kidneys during the initial period of inflammation. Factor analysis revealed a violation of intersystem relations of hypothalamic-pituitary-adrenocortical and renin-angiotensin systems in inflammation due, probably, to the modulating influence of cytokines.

Key words: corticosteroid hormones, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, angiotensin-converting enzyme, SiO₂-induced inflammation

Гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная (ГТАКС) и ренин-ангиотензиновая система (РАС) — две важнейшие системы, участвующие в регуляции процессов метаболизма в организме человека и животных и находящиеся между собой в определенной взаимосвязи. Известно, что кортикостероидные гормоны регулируют экспрессию генов ангиотензино-

гена [13], ренина [23], ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [10] и рецепторов ангиотензина [23], а ангиотензин II (АII), основной гормон РАС, оказывает влияние на активность всех звеньев ГТАКС [16]. Гормоны этих двух систем обладают иммуномодулирующим и иммуносупрессивным действием, участвуют в регуляции выраженности воспалительных процессов в организме [1, 4, 20].

Хорошо изученной моделью хронического гранулематозного воспаления является индукция воспалитель-

Для корреспонденции: Черкасова Ольга Павловна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. эндокринологии ФГБУ «НЦКЭМ» СО РАМН. E-mail: cherk_63@mail.ru

ного процесса путем внутривенной или подкожной инъекции частиц диоксида кремния (SiO_2) [8]. Кристаллические частицы индуцируют образование реактивных форм кислорода [15], приводят к активации клеток иммунной системы [17], которые увеличивают продукцию ряда цитокинов и фибриногенных факторов [18, 19]. В результате в печени, ткани легких и ряде других органов образуются фиброзные гранулемы, состоящие преимущественно из макрофагов и фибробластов [8, 9].

Активация макрофагов и синтез ими медиаторов воспаления приводят к перестройке функций эндокринной системы [4]. Так, известно, что кремний-индуцированное воспаление у мышей линии СВА приводит к волнообразному изменению содержания кортизола и прогестерона в надпочечнике и кортизола и тестостерона в плазме крови в динамике патологического процесса [2]. Гранулематозное воспаление, индуцированное диоксидом кремния, моделирует развитие силикоза, профессионального заболевания, которому подвержены работники целого ряда отраслей промышленности. Известно, что при силикозе активность АПФ в плазме крови повышается [11, 21]. Было показано [12], что при обработке крыс внутри-трахеально диоксидом кремния на 30-е сут. увеличивается активность АПФ в сыворотке крови и наблюдается развитие фиброза в ткани легких. При этом гранулемы обнаружены и в печени. Однако активность АПФ в тканях легких и печени в динамике развития воспаления исследована не была.

Таким образом, компоненты ГГКС и РАС в динамике кремний-индуцированного гранулематозного воспаления не исследованы в полном объеме. Нам также не удалось найти сведений по анализу их кооперативного взаимодействия на уровне целостного организма при этом патологическом процессе.

Цель исследования — изучение функционального состояния и анализ взаимосвязей между показателями периферического звена ГГКС, включающего синтез, секрецию и метаболизм кортикостероидных гормонов, и активностью АПФ у крыс в динамике развития хронического гранулематозного воспаления.

Методика

Эксперименты были проведены на 57 половозрелых крысах-самцах Вистар массой 250—300 г. При работе с животными соблюдали принципы гуманности, изложенные в Хельсинкской декларации. Воспаление вызывали согласно ранее разработанному способу [8] путем однократного введения в хвостовую вену суспензии монокристаллов диоксида кремния (S-563, 100 мг/кг массы тела, размер частиц 1—5 мкм) в 0,8 мл изотонического раствора. В контрольной группе животным однократно вводили аналогичный объем физиологического раствора. Животных

выводили из эксперимента через 1, 3, 14 и 22 суток после инъекции индуктора воспаления.

Содержание прогестерона в гомогенатах надпочечников (НП) определяли иммуоферментным методом с использованием наборов Стероид ИФА-прогестерон (ЗАО «Алкор БИО»). Содержание кортикостероидных гормонов в гомогенатах надпочечниках и плазме крови крыс [5], активность АПФ плазмы крови и тканей [6], а также активность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы (11β ГСД) в гомогенатах почек и печени [7] определяли разработанными нами методами с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Результаты оценивали при помощи критерия Краскелла—Уоллиса для множественного сравнения, t критерия Стьюдента (в случае соответствия данных нормальному закону распределения) и непараметрического критерия Манна—Уитни для парного сравнения, корреляционного и факторного анализов. Нулевую гипотезу признавали справедливой при 5%-ном уровне значимости. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — стандартная ошибка.

Результаты и обсуждение

В 1-е сутки после введения диоксида кремния наблюдали статистически значимое падение содержания в НП прогестерона (П) — предшественника в биосинтезе кортикостерона (КС). Затем отмечено повышение его содержания и к 14-м сут. уровень П в 7,6 раза превосходил величину этого показателя в НП контрольных крыс, снижаясь до контрольного уровня к концу эксперимента (табл. 1). Динамика изменения содержания КС и его метаболита 11-дегидрокортикостерона (ДГКС) была противоположной. В 1-е сут. воспаления в НП повышалось содержание КС и ДГКС в 2 раза относительно контрольного уровня. Затем содержание КС в НП начинало снижаться и на 14-м сут. эксперимента становилось ниже, чем у контрольных крыс, в 3,8 раза. Ранее нами было показано, что у мышей при хроническом гранулематозном воспалении, вызванном введением *Candida Albicans*, также развивается гипокортицизм [3]. Содержание ДГКС также начинало снижаться и к 22 сут. становилось ниже, чем у контрольных крыс, в 2 раза. Содержание 11-дезоксикортикостерона (ДОК) оставалось в пределах контрольных значений на всех этапах эксперимента, а содержание альдостерона (А) изменялось только на 14-е сутки эксперимента — оно становилось ниже, чем у контрольных крыс, в 2 раза.

Активность ферментов стероидогенеза в надпочечниках определяли по отношению концентраций продукта реакции к его предшественнику. Так, активность 21-гидроксилазы (21ГС) оценивали по отношению содержания ДОК и П, 11 β -гидроксилазы (11ГС) — по отношению содержания КС и ДОК, активность альдостерон-синтазы (АС) — по отношению содержания А и ДОК, активность 11 β -ГСД — по отношению содержания КС и ДГКС. Наименьшего значения активность всех изученных ферментов достигала на 14-е сут. после индукции воспаления. Однако уже и на третьи сутки воспаления активность ферментов, непосредственно участвующих в реакциях синтеза и метаболизма КС (11ГС и 11 β -ГСД) была снижена. Последний этап эксперимента характеризовался восстановлением активности ферментов до соответствующих величин у контрольных крыс. Исключение составила 11 β -ГСД, активность которой стала статистически значимо выше (табл. 1). Этот ключевой фермент пререпторного метаболизма глюкокортикоидных гормонов катализирует взаимопревращения кортизола и кортизона в организме человека, а КС и ДГКС — в организме крыс [7]. Физиологическая роль этого фермента состоит в поддержании высоких концентраций активно глюококортикоида в тканях-мишенях [22]. Следо-

вательно, на 14-е сут. воспаления снижение содержания в НП КС было обусловлено суммарным эффектом угнетения его синтеза и уменьшения активности превращения ДГКС в активный гормон КС; на 22-е сут. картина была противоположная.

Динамика содержания КС в плазме крови была аналогична таковой в НП: повышение величины показателя в крови в два раза относительно уровня у контрольных крыс в 1-е сут. эксперимента, затем падение на третьи и 14-е сутки и восстановление до контрольных величин в конце эксперимента. Содержание ДГКС показывало иную динамику: в первые сутки оно не повышалось, а увеличение показателя более чем в 2 раза отмечено только на третьи сутки эксперимента, когда наблюдалась наиболее низкая концентрация кортикостерона в крови (табл. 1). Содержание КС и ДГКС в крови является векторной величиной, на которую влияет активность фермента 11 β ГСД в печени и почках. Основной функцией 11 β ГСД в печени является превращение ДГКС в КС, а в почках — наоборот, инактивация кортикостерона и повышение концентрации ДГКС в крови [14]. Наибольшие изменения в активности ферментов наблюдались на 14-е сут. эксперимента, когда активность 11 β ГСД почек тормозилась, а в печени активизировалась, что суммарно было направлено на под-

Таблица 1

Содержание кортикостероидных гормонов в надпочечнике (мг/г ткани) и плазме крови (нг/мл); активность ферментов стероидогенеза в надпочечнике (относ. Ед.) и 11 β ГСД — в печени и почке (нмоль/мин \times г ткани) крыс в динамике хронического воспаления (M \pm m)

Показатель		Контрольная группа (n=22)	Сутки после введения диоксида кремния:			
			1 (n=6)	3 (n=10)	14 (n=10)	22 (n=9)
Гормоны в НП	П	0,41 \pm 0,09	0,19 \pm 0,02 *	0,25 \pm 0,11	1,06 \pm 0,32 #	0,34 \pm 0,14
	КС	5,2 \pm 1,2	12,4 \pm 3,2 *	2,5 \pm 1,0 * #	1,4 \pm 0,5 * #	4,7 \pm 1,8
	ДГКС	1,86 \pm 0,31	4,20 \pm 0,58 *	2,19 \pm 0,67	1,84 \pm 0,34 #	1,00 \pm 0,28 * # + \$
	ДОК	0,75 \pm 0,15	0,94 \pm 0,23	0,71 \pm 0,26	0,79 \pm 0,17	0,56 \pm 0,30
	А	0,51 \pm 0,11	0,69 \pm 0,24	0,56 \pm 0,17	0,24 \pm 0,07 * #	0,54 \pm 0,17
Ферменты в НП	21ГС	4,3 \pm 1,5	5,1 \pm 1,4	8,5 \pm 4,9	1,3 \pm 0,7 # +	5,3 \pm 3,3
	11ГС	13,4 \pm 6,3	14,9 \pm 3,7	4,0 \pm 1,3 # α	2,0 \pm 0,5 * #	20,5 \pm 7,4
	АС	0,8 \pm 0,1	1,0 \pm 0,5	3,4 \pm 2,0	0,5 \pm 0,2	2,2 \pm 0,8
	11 β ГСД	2,5 \pm 0,5	3,0 \pm 0,9	0,9 \pm 0,2 * #	0,6 \pm 0,1 * #	5,8 \pm 1,9 * # + \$
Гормоны в крови	КС	56,1 \pm 8,4	117,0 \pm 31,5 *	35,8 \pm 12,2 #	48,0 \pm 17,5	73,7 \pm 16,4 +
	ДГКС	8,8 \pm 1,4	9,8 \pm 4,6	20,6 \pm 6,0 *	9,4 \pm 3,2 +	10,6 \pm 4,4
	КС/ДГКС	,6 \pm 0,7	15,5 \pm 6,0 *	2,9 \pm 1,1 #	9,5 \pm 4,8	9,8 \pm 3,2 *
Ферменты в тканях	11 β ГСД в печени	241 \pm 13	—	237 \pm 34	293 \pm 31 * +	247 \pm 22
	11 β ГСД в почках	8,6 \pm 1,1	—	10,6 \pm 1,5	6,6 \pm 0,9	10,8 \pm 0,4

Примечание. Статистическая значимость различий величин при парных сравнениях: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными; # — $p < 0,05$ по сравнению с животными в первые сутки воспаления; + — $p < 0,01$ по сравнению с животными на 3 сутки воспаления; \$ — $p < 0,01$ по сравнению с животными на 14-е сутки воспаления. В скобках указано количество животных (n). Сокращения: НП — надпочечник; П — прогестерон; КС — кортикостерон; ДГКС — 11-дегидрокортикостерон; ДОК — 11-дезоксикортикостерон; А — альдостерон; 21ГС — 21-гидроксилаза; 11ГС — 11-гидроксилаза; АС — альдостерон-синтаза; 11 β ГСД — 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа

держание физиологической концентрации КС в крови.

Введение диоксида кремния привело к статистически значимому уменьшению активности АПФ в плазме крови крыс относительно величины соответствующего показателя у контрольных животных уже в первые сутки (табл. 2). После слабого подъема активности АПФ на третьи сутки, на 14-е и 22-е сут. после индукции воспаления активность фермента вновь снижалась. Так как в работе исследовали активность АПФ на ранних сроках развития воспаления, повышенной активности в плазме крови не отмечено. По данным литературы, высокая активность АПФ в плазме крови наблюдается на более поздних сроках экспериментального силикоза [12], а также у пациентов с установленным диагнозом и отражает активность гранулематозного процесса в легких [11].

Основные события (табл. 2) при гранулематозном воспалении, индуцированном внутривенным введением суспензии микрокристаллов диоксида кремния, развер-

тываются в печени и легких, поскольку именно в этих тканях наиболее высоко содержание резидентных макрофагов [9]. Активность АПФ в ткани легкого не отличалась от величины соответствующего показателя у контрольных животных на всех сроках эксперимента. В ткани печени через 1 сут. после введения диоксида кремния наблюдали статистически значимое падение активности АПФ относительно величины соответствующего показателя у контрольных животных. Известно, что в первые часы после стимуляции макрофаги начинают секретировать интерлейкин 1 (ИЛ-1), под действием которого гепатоциты увеличивают синтез белков острой фазы, одновременно уменьшая синтез альбуминов [4]. Можно предположить, что в этот период также снижен синтез ангиотензиногена, что влечет за собой падение активности АПФ. На последующих этапах эксперимента активность АПФ не отличалась от величины этого показателя у контрольных животных. Активность АПФ в почках крыс статистически значимо снижалась на третьи сутки эксперимента, оставаясь на следующих

Таблица 2

Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме крови (нмоль/мл мин) и тканях (мкмоль/мин г ткани) крыс в динамике хронического воспаления (M±m)

Активность АПФ	Контрольная группа (n=19)	Сутки после введения диоксида кремния:			
		1 (n=6)	3 (n=10)	14 (n=10)	22 (n=10)
В плазме крови	90,6±6,4	72,9±9,6 *	86,8±13,1	69,8±7,3 *	73,0±6,7 *
В ткани легкого	7,3±0,3	7,7±1,4	6,6±0,6	8,2±1,0	7,6±0,9
В ткани почки	0,28±0,03	0,24±0,10	0,20±0,03 *	0,20±0,07	0,30±0,06
В ткани печени	0,100±0,010	0,048±0,005 *	0,086±0,021	0,077±0,015	0,067±0,015

Примечание. Статистическая значимость различий при парных сравнениях: * — $p < 0,05$ относительно животных контрольной группы. В скобках указано количество животных

Таблица 3

Факторный анализ кооперативного взаимодействия компонентов периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной (ГГАКС) и ренин-ангиотензиновой систем (РАС) при хроническом индуцированном диоксидом кремния воспалении

Фактор	Контрольные животные		Животные с кремний-индуцированным гранулематозным воспалением	
	Компоненты	Физиологические процессы	Компоненты	Физиологические процессы
1	11βГСД НП (0,96) КС НП (0,87) 11ГС (0,83) КС плазмы (0,53)	Синтез и секреция основного глюкокортикоидного гормона	А НП (0,83) ДГКС НП (0,78) КС НП (0,72) Док НП (0,61)	Синтез гормонов коры НП
2	ДОК НП (0,84) ДГКС НП (0,84) А НП (0,67) АПФ легкого (0,60) АПФ печени (-0,54)	Синтез минералокортикоидных гормонов в НП и их взаимоотношения с РАС в легких и печени	11ГС (0,89) 11βГСД НП (0,88)	Регуляция синтеза КС
3	АПФ плазмы (0,86) АПФ почки (0,75) АПФ легкого (-0,60)	Циркулирующая и тканевая РАС	11βГСД плазмы (0,92) КС плазмы (0,86)	Поддержание уровня КС в циркуляции и его метаболическое действие
4	КС пл (0,71)	Метаболическая эффективность КС	АПФ плазмы (0,65) АПФ печени (0,58)	Физиологические эффекты РАС

Примечание. Сокращения — см. табл. 1; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

этапах эксперимента на уровне, соответствующем такому у контрольных животных.

С целью анализа кооперативного взаимодействия компонентов периферического звена ГГКС и РАС при хроническом индуцированном диоксидом кремния воспалении был проведен факторный анализ (табл. 3). Методом главных компонент в группе контрольных животных было выделено четыре фактора (Ф1—Ф4). Собственные значения дисперсии для них составили 27,9 (Ф1), 22,8 (Ф2), 11,7 (Ф3) и 10,2% (Ф4) от общей дисперсии. При анализе отдельных факторов принимали во внимание лишь те показатели, которые имели факторную нагрузку более 0,5. В Ф1 вошли параметры синтеза и секреции КС; Ф2 явился объединяющим для исследованных гормональных систем, причем со стороны ГГКС сюда вошли гормоны, обладающие минералокортикоидным действием; в Ф3 вошли параметры РАС; Ф4 включил параметр метаболической эффективности КС.

В объединенной группе животных с воспалением также были выделены 4 фактора, собственные значения дисперсии для которых составили 21,7 (Ф1), 17,9 (Ф2), 12,5 (Ф3) и 8,3% (Ф4) от общей дисперсии. Обращает на себя внимание то, что в условиях хронического воспаления уменьшается количество признаков в факторе. В Ф1 с наибольшей факторной нагрузкой вошли параметры синтеза кортикостероидов; в Ф2 — параметры регуляции синтеза КС; в Ф3 — параметры уровня КС в циркуляции; в Ф4 — именно те параметры РАС, в которых отмечены наибольшие изменения. Следовательно, при воспалении изменилась структура факторов, а компоненты РАС представлены только в Ф4 с низким значением дисперсии.

Таким образом, хроническое гранулематозное воспаление сопровождается у крыс начальной кратковременной реакцией активации синтеза КС с последующим специфическим ингибированием как его синтеза, так и превращения ДГКС в КС. Это ингибирование обусловлено тем, что формирование полноценного ответа со стороны иммунной системы и системы мононуклеарных фагоцитов на введение индуктора воспаления возможно только в условиях пониженной глюкокортикоидной функции коры НП, поскольку глюкокортикоидные гормоны обладают выраженным иммуносупрессивным действием [1]. Какова же причина снижения синтеза глюкокортикоидных гормонов в НП и их содержания в крови при гранулематозном воспалении? Можно предположить, что небiodeградебельные микрочастицы диоксида кремния поглощаются в печени резидентными макрофагами, которые начинают синтезировать цитокины, вовлекающие в реакцию воспаления не только иммунокомпетентные клетки рыхлой соединительной ткани, но и нейросек-

реторные ядра гипоталамуса мозга [4], а, следовательно, и периферические эндокринные железы. В частности, описываемые события касаются НП, в которых при воспалении специфически снижается синтез КС.

Воспаление вызывает менее выраженные изменения функционального состояния РАС, о чем можно судить по динамике активности АПФ в крови и тканях. Однако и в случае РАС отмечено ингибирование активности АПФ в плазме крови, печени и почках в начальный период воспаления. Следует отметить, что при воспалении, индуцированном диоксидом кремния, нарушается взаимосвязь компонентов РАС и ГГКС. Можно предположить, что медиаторы воспаления, оказывая влияние на ГГКС, ингибируя синтез гормонов в надпочечнике и нарушая активность 11βГСД в тканях, вызывают эффект ускользания РАС от влияния ГГКС, что влечет за собой дизрегуляцию и отягощение патологического процесса.

Список литературы

1. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Молекулярные основы действия и иммуномодулирующие эффекты глюкокортикоидных гормонов // Иммунология. — 2010. — №6. — С. 334—337.
2. Пальчикова Н.А., Кузьминова О.И., Уткина Н.В. и др. Содержание стероидных гормонов в крови и надпочечниках мышей в динамике БПЖ и SiO₂-индуцированного гранулематозного воспаления // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2008. — Прил. №1. — С. 20—22.
3. Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Шкуруний В.А. Функциональное состояние коры надпочечников у мышей оппозитных линий в динамике кандидоза // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2005. — Т. 140, №9. — С. 179—281.
4. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы // Клини. лаб. диагн. — 2003. — №12. — С. 3—10.
5. Черкасова О.П., Федоров В.И. Одновременное исследование содержания кортикостерона и 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках и плазме крови при остром стрессе // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, №1. — С. 37—39.
6. Черкасова О.П., Федоров В.И., Маркель А.Л. Активность ангиотензинпревращающего фермента при наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2005. — Т. 140, №10. — С. 381—383.
7. Черкасова О.П. Активность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы печени и почек крыс при наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензии // Биомед. химия. — 2006. — Т. 52, №6. — С. 568—575.
8. Шварц Я.Ш., Зубахин А.А., Устинов А.С. и др. Формирование SiO₂-индуцированных гранул у мышей разных линий // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2000. — Т. 129, №1. — С. 20—24.

9. Шкурупий В.А., Курунов Ю.Н., Яковченко Н.Н. Лизосомотропизм — проблемы клеточной физиологии и медицины. — Новосибирск, 1999. — 290 с.
10. Barreto-Chaves M.L., Aneas I., Krieger J.E. Glucocorticoid regulation of angiotensin-converting enzyme in primary culture of adult cardiac fibroblasts // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, №1. — P. R25—R32.
11. Brice E.A.W., Friedlander W., BATERMAN E.D., Kirsch R.E. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and CORD // *CHEST.* — 1995. — Vol. 107. — P. 706—710.
12. Brown R.S., Munday D. E., Sawicka V.M., Wagner J.C. Angiotensin converting enzyme in the serum of rats with experimental silicosis // *Br. J. Path.* — 1983. — Vol. 64. — P. 286—292.
13. Corvol P., Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen // *Endocrine Reviews.* — 1997. — Vol. 18, №5. — P. 662—677.
14. Ferrari P., Sansonnens A., Dick B., Frey F.J. In Vivo 11-HSD-2 Activity: Variability, Salt-Sensitivity, and Effect of Licorice // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 1330—1336.
15. Gulumian M., Borm P.J.A., Vallyathan V. et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B.* — 2006. — Vol. 9. — P. 357—395.
16. Muller H., Kroger J., Jöhren O. et al. Stress sensitivity is increased in transgenic rats with low brain angiotensinogen // *Journal of Endocrinology.* — 2010. — Vol. 204. — P. 85—92.
17. Pernis B. Silica and the Immune System // *Acta Biomed.* — 2005. — Suppl. 2. — P. 38—44.
18. Rao K.M.K., Porter D.W., Meighan T., Castranova V. The Sources of Inflammatory Mediators in the Lung after Silica Exposure // *Environ. Health. Perspect.* — 2004. — Vol. 112. — P. 1679—1685.
19. Sayes C.M., Reed K.L., Warheit D.B. Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing *in vitro* measurements to *in vivo* pulmonary toxicity profiles // *Toxicol. Sci.* — 2007. — Vol. 97, №1. — P. 163—180.
20. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. et al. Inflammation and angiotensin II // *Int. J. Biochem. & Cell Biology.* — 2003. — Vol. 35. — P. 881—900.
21. Tiwari R.R., Karnik A.B., Sharma Y.K. Silica Exposure and Serum Angiotensin Converting Enzyme Activity // *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine.* — 2010. — Vol. 1, №1. — P. 21—28.
22. Walker B.R. Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: physiological regulator and pharmacological target for energy partitioning // *Proc. Nutr. Soc.* — 2007. — Vol. 66, №1. — P. 1—8.
23. Whorwood C.B., Firth K. M., Budge H., Symonds M.E. Maternal Undernutrition during Early to Mid-gestation Programs Tissue-Specific Alterations in the Expression of the Glucocorticoid Receptor, 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Isoforms, and Type 1 Angiotensin II Receptor in Neonatal Sheep // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142, №7. — P. 2854—2864.

Поступила 10.02.12

Сведения об авторах:

Селяницкая Вера Георгиевна, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. эндокринологии, зам. дир. по научной работе ФГБУ «НЦКЭМ» СО РАМН