

## **Сравнительный анализ эффектов комплексов ангиотензина-II и $\beta$ -эндорфина с модифицированными липопротеидами низкой плотности: влияние на поведение и иммунологические показатели**

**Толпыго С.М., Шойбонов Б.Б.**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

## ***A comparative analysis of the effects of angiotensin-II and $\beta$ -endorphin complexes with modified low-density lipoproteins: influence on behavior and immunological indicators***

**Tolpygo S.M., Shoibonov B.B.**

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology,  
Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Согласно разрабатываемой нами концепции разнообразные информационноёмкие комплексы пептидов с функционально различными белками играют роль нейроиммунных эпигенетических факторов функционального сопряжения в центрально-периферической интеграции физиологических функций, участвуя в формировании, фиксации, реализации, а также в модификации исполнительных механизмов целенаправленного поведения. Белки-носители модифицируют информационную активность пептидов в составе комплексов, обеспечивая их дифференцированное включение в процессы регуляции функций на различных уровнях, как в границах физиологической нормы, так и в условиях становления патологии.

В наших исследованиях основное внимание было уделено роли комплексов специфического мотивационного пептида ангиотензина-II (А-II) и неспецифического подкрепляющего пептида  $\beta$ -эндорфина ( $\beta$ -Э).

Среди белков, участвующих в развитии атеросклероза, как аутоиммунной патологии, особое внимание привлекают мЛПНП. В настоящее время большинство исследований посвящено выявлению морфологических, биохимических и молекулярно-генетических механизмов атеросклероза в рамках регуляции метаболизма и гемодинамики, разработки методов диагностики и лечения. При этом нарушения мотивационно-подкрепляющих отношений лишь констатируются [1].

Известно, что А-II и мЛПНП сопряженно включаются в развитие атеросклероза [2, 3]. Так показано, что и А-II и мЛПНП активируют внутриклеточные свободно-радикальные процессы, оказывают провоспалительное действие. При связывании со своими специфическими рецепторами взаимно индуцируют соот-

ветственно экспрессию LOX-рецепторов мЛПНП или АТ1-рецепторов А-II. мЛПНП, являясь аутоантигенами, активируют систему комплемента непосредственно, А-II также модулирует активность системы комплемента. Существенен тот факт, что в литературе описано наличие эндогенного комплекса А-II с мЛПНП при сосудистой патологии, но его физиологическая активность не изучена [2, 3]. Наряду с этим, выявлено, что  $\beta$ -Э также является и иммуномодулятором. Имеются единичные работы о влиянии  $\beta$ -Э на течение атеросклеротического процесса [4]. Гипотетически можно предположить и существование эндогенного комплекса  $\beta$ -Э с мЛПНП.

Атеросклероз – патологический процесс, развивающийся в течение длительного времени. Оценка острых и отсроченных эффектов однократного введения комплексов биорегуляторов А-II и  $\beta$ -Э с мЛПНП можно рассматривать как своеобразную модель первого контакта организма с возможными патогенными факторами такого рода.

В связи с этим **целью** настоящего исследования явился сравнительный анализ влияния комплексов А-II и  $\beta$ -Э с мЛПНП на питьевое инструментальное поведение и иммунологические показатели.

Было выявлено, что комплекс А-II с мЛПНП существенно подавляет как врожденное питьевое поведение, так и приобретенное питьевое поведение в виде питьевых инструментальных навыков. Аналогичные эффекты наблюдались и при блокаде специфических рецепторов А-II с использованием антагониста АТ1-рецепторов – лозартана. Было обнаружено, что комплекс  $\beta$ -Э с мЛПНП внезапно и достоверно проявил мотивационные свойства, в виде активации приобретенного питьевого инструментального поведения, не влияя при

этом на врожденное питьевое поведение. На фоне блокады опиатных рецепторов налоксоном эффекты введения комплекса  $\beta$ -Э с мЛПНП отчетливо подавляются.

Таким образом, А-II в комплексе с мЛПНП нарушает нормальные мотивационно-подкрепляющие взаимоотношения при реализации врожденного и приобретенного питьевого поведения, сочетающиеся нарушениями гемодинамики.  $\beta$ -Э с мЛПНП участвует, по-видимому, в адаптационно-компенсаторных процессах, обеспечивающих адекватную поведенческой ситуации комплементарность мотивационно-подкрепляющих отношений и возможных нарушений этих отношений на начальных этапах перехода нормальных физиологических состояний в патологические, такие как атеросклероз.

В настоящее время общепризнанно, что нервная и иммунная системы кооперативно участвуют в регуляции физиологических функций на всех уровнях (от молекулярного до поведенческого) [5].

Выше мы указывали, что А-II,  $\beta$ -Э и мЛПНП сопряженно включаются в развитие атеросклероза, модулируя процессы гуморального и клеточного иммунитета, воспаления, как защитных реакций организма. Одним из наиболее информативных показателей является активность системы комплемента. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма. Отмечено, что мЛПНП и иммунные комплексы, содержащие мЛПНП (ИК-мЛПНП) обладают способностью связывать и активировать аутологичный комплемент сыворотки крови крысы. Степень связывания и активации комплемента характеризует выраженность их провоспалительных свойств.

Было показано, что комплекс А-II с мЛПНП усиливает комплемент-активирующую функцию эндогенных мЛПНП, т.е. повышает их иммуногенность, и снижает эту функцию у ИК-мЛПНП. На фоне блокады АТ1-рецепторов наблюдаются противоположные изменения. Приведенные данные свидетельствуют, что комплекс А-II с мЛПНП отчетливо активирует и модулирует им-

мунные процессы, инициируемые мЛПНП. Введение комплекса  $\beta$ -Э с мЛПНП, напротив, выражено снижает иммуногенное действие эндогенных мЛПНП и ИК-мЛПНП, что проявляется снижением активности системы комплемента. Данный эффект наиболее отчетливо выражен на фоне налоксона. Это свидетельствует о диссоциации поведенческих и иммуномодулирующих эффектов  $\beta$ -Э в составе комплекса с мЛПНП.

В целом, можно отметить, что комплексы А-II с мЛПНП приводят к запуску иммунных механизмов, обеспечивающих как элиминацию модифицированных соединений, так и фиксацию развившихся нарушений. Комплексы  $\beta$ -Э с мЛПНП противоположным образом влияют на процессы клеточного и гуморального иммунитета, вызывая изменения, свидетельствующие о замедлении запуска аутоиммунных процессов, что препятствует их фиксации в последующем за счет механизмов иммунной памяти. Комплексы А-II и  $\beta$ -Э с мЛПНП разнонаправленно и дискоординированно влияют на реализацию этих отношений. Это свидетельствует о функциональном разнообразии и многовекторной активности белково-пептидных соединений в границах физиологической нормы и возможных процессов их перехода в патологические.

### Список литературы

1. Dasagrandhi D., Muthuswamy A., Swaminathan J.K. Atherosclerosis: nexus of vascular dynamics and cellular cross talks. *Mol. Cell Biochem.* 2022; 477(2): 571–584. DOI: 10.1007/s11010-021-04307-x
2. Yamamoto K., Kakino A., Takeshita H., Hayashi N. Oxidized LDL (oxLDL) activates the angiotensin II type 1 receptor by binding to the lectin-like oxLDL receptor. *FASEB J.* 2015; 29(8): 3342–3356. DOI: 10.1096/fj.15-271627
3. St Paul A., Corbett C.B., Okune R., Autieri M.V. Angiotensin II, Hypercholesterolemia, and Vascular Smooth Muscle Cells: A Perfect Trio for Vascular Pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(12): 4525. DOI: 10.3390/ijms21124525
4. Okano T., Sato K., Shirai R., Seki T., Shibata K., Yamashita T., Koide A., Tezuka H., Mori Y., Hirano T., Watanabe T.  $\beta$ -Endorphin Mediates the Development and Instability of Atherosclerotic Plaques. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 2020: 4139093. DOI: 10.1155/2020/4139093
5. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология.* 2020; 22(3): 405–418. DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974