

Оценка состояния и взаимосвязи вазопрессорной и ренин-ангиотензиновой систем у больных локализованным раком почки на фоне артериальной гипертензии

Р.А. Осокин¹, И.А. Абоян^{1,2}, Н.В. Солдаткина², Е.Ф. Комарова^{2,3}, А.Ю. Максимов², С.Н. Власов³

¹МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, переулок Доломановский, 70/3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Контакты: Роман Александрович Осокин romanalosokin@gmail.com

Введение. Вазопрессин в кооперативном взаимодействии с ангиотензином 2 участвует в кардиоваскулярной регуляции, и оно усиливается при артериальной гипертензии (АГ). Кроме этого, вазопрессин участвует в туморогенезе через ангиогенез за счет стимуляции синтеза белка в эндотелиальных клетках, индукции эндотелина 1, влияющая на клеточную пролиферацию, стимуляцию ростовых факторов через V1A-рецепторы в почках. Для оценки содержания вазопрессина используют измерение уровня копептина, его предшественника, вырабатываемого в эквивалентном соотношении.

Цель исследования – определить содержание сывороточного копептина и выявить корреляции с показателями ренин-ангиотензиновой системы в опухоли и сыворотке крови у больных локализованным раком почки (РП) на фоне АГ.

Материалы и методы. Критериями включения в исследование были первично выявленный локализованный РП стадии T1N0M0 без специального лечения, возраст менее 75 лет, эссенциальная АГ I–II степени без лечения, контролируемая ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Все пациенты были разделены на группы: больные РП без нарушения артериального давления (группа РП; $n = 42$); пациенты с РП и АГ без лечения (группа РП + АГ; $n = 31$); пациенты с РП и АГ, контролируемой ИАПФ (группа РП + АГ + ИАПФ; $n = 32$). В сыворотке крови определяли уровни копептина и ангиотензина 1, 2 и (1–7), а также ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа с помощью иммуноферментного анализа. Также уровень компонентов ренин-ангиотензиновой системы оценивали в образцах опухолевой ткани, полученной при робот-ассистированной резекции почки.

Результаты и заключение. У больных группы РП + АГ медиана уровня копептина статистически значимо выше, чем в группе здоровых доноров (в 2,4 раза; $p < 0,05$). В группе РП + АГ + ИАПФ обнаружено уменьшение в 1,2 раза содержания изученного показателя по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Выявлено, что содержание копептина в опухоли размером < 4 см по сравнению с опухолью размером 4–7 см достоверно ниже (в группе РП $p = 0,045$, в группе РП + АГ $p = 0,067$ и в группе РП + АГ + ИАПФ $p = 0,036$). Корреляционный анализ показал прямые значимые взаимосвязи высокой тесноты между уровнем копептина и ангиотензина 2 в опухоли и крови и умеренной тесноты с опухолевым и сывороточным содержанием ангиотензина (1–7). Множественный регрессионный анализ выявил, что наиболее значимыми факторами, положительно влияющими на концентрацию сывороточного копептина, являются содержание ангиотензина 2 в опухоли и сыворотке крови, опухолевая концентрация ангиотензина (1–7) и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, а также уровень систолического артериального давления ($p < 0,05$).

Ключевые слова: копептин, ренин-ангиотензиновая система, локализованный рак почки, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Для цитирования: Осокин Р.А., Абоян И.А., Солдаткина Н.В. и др. Оценка состояния и взаимосвязи вазопрессорной и ренин-ангиотензиновой систем у больных локализованным раком почки на фоне артериальной гипертензии. Онкоурология 2021;17(4):47–53. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-47-53.

Assessment of the state and relationship of vasopressor and renin-angiotensin systems in patients with localized kidney cancer on the background of arterial hypertension

R.A. Osokin¹, I.A. Aboyan^{1,2}, N.V. Soldatkina², E.F. Komarova^{2,3}, A.Yu. Maksimov², S.N. Vlasov³

¹Rostov-on-Don Clinical Diagnostic Center "Health"; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

²Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

³Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Contacts: Roman Aleksandrovich Osokin romanalosokin@gmail.com

Background. Vasopressin, in cooperative interaction with angiotensin II, participates in cardiovascular regulation and it increases in arterial hypertension. In addition, vasopressin is involved in tumorigenesis through angiogenesis by stimulating protein synthesis in endothelial cells, induction of endothelin-1, influencing cell proliferation, and stimulating growth factors through V1A receptors in the kidneys. To assess the content of vasopressin, a measurement of copeptin, its precursor, produced in an equimolar ratio, is used.

Objective: to determine the content of serum copeptin and to reveal correlations with the indices of the renin-angiotensin system in the tumor and blood serum in patients with localized kidney cancer (KC) with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The inclusion criteria for the study were initially diagnosed localized KC T1N0M0 without special treatment, age less than 75 years, essential AH of I–II degree without treatment, controlled by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi). All patients were divided into groups: patients with KC ($n = 42$); KC + AH without treatment ($n = 31$); KC + AH + ACEi ($n = 32$). Serum levels of copeptin and angiotensin I, II, 1–7 and angiotensin-converting enzyme, angiotensin-converting enzyme 2 were determined by ELISA. Also, the level of components of the renin-angiotensin system was assessed in tumor tissue samples obtained by robotic-assisted kidney resection.

Results and conclusion. In patients of the KC + AH group, the median of the indicator is statistically significantly higher than in the group of healthy donors (2.4 times at $p < 0.05$). In the group KC + AH + ACEi, a decrease in the content of the studied indicator was found in comparison with the norm by 1.2 times (at $p < 0.05$). It was found that the content of copeptin in the tumor less than 4 cm in comparison with the size of 4–7 cm is significantly lower (KC $p = 0.045$, KC + AH $p = 0.067$ and KC + AH + ACEi $p = 0.036$). Correlation analysis showed direct significant links between high density between the levels of copeptin and angiotensin II in the tumor and blood, and moderate tightness with tumor and serum levels of angiotensin (1–7). Multiple regression analysis revealed that the most significant factors that have a positive effect on the concentration of serum copeptin are the content of angiotensin II in the tumor and blood serum, the tumor concentration of angiotensin (1–7) and angiotensin-converting enzyme 2, as well as the level of systolic blood pressure ($p < 0.05$).

Key words: copeptin, renin-angiotensin system, localized kidney cancer, arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors

For citation: Osokin R.A., Aboyan I.A., Soldatkina N.V. et al. Assessment of the state and relationship of vasopressor and renin-angiotensin systems in patients with localized kidney cancer on the background of arterial hypertension. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):47–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-47-53.

Введение

Известно, что системное артериальное давление регулируется взаимодействием симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также вазопрессинном. Аргинин-вазопрессин (АВП) в физиологических условиях не имеет значительного влияния на почечную сосудистую сеть и общий почечный кровоток, но при патологических состояниях наблюдается ответная вазоконстрикторная реакция почек [1]. Чувствительные к ангиотензину вазопрессинпродуцирующие структуры головного мозга являются основными сердечно-сосудистыми регуляторными центрами, особенно при гипертензии с низким содержанием ренина [2]. Кооперативное взаимодействие ангиотензина 2 и вазопрессина в кардиоваскулярной регуляции значительно усиливается при гипертензии [3].

При этом в некоторых исследованиях продемонстрировано, что АВП участвует в туморогенезе через ангиогенез за счет стимуляции синтеза белка в эндотелиальных клетках, индукции эндотелина 1, влияния на клеточную пролиферацию, стимуляции синтеза белка и ростовых факторов через V1A-рецепторы в почках [4–6].

В настоящее время для оценки содержания вазопрессина используют измерение уровня копептина, предшественника АВП, который в эквивалентном соотношении образуется в гипоталамусе [7]. АВП — нестабильный пептид как *in vivo*, так и *ex vivo* с коротким периодом полураспада (5–20 мин) [8]. В отличие от АВП, копептин является стабильной молекулой и может быть легко измерен [9]. Повышенные уровни копептина служат прогностическим маркером неблагоприятного исхода при сепсисе, инсульте, диабете [10,

11]. Кроме этого, уровни копептина связаны с функцией почек в различных исследованиях [12].

Цель исследования — определить содержание сывроточного копептина и выявить корреляции с показателями ренин-ангиотензиновой системы в опухоли и сыворотке крови у больных локализованным раком почки (РП) на фоне артериальной гипертензии (АГ).

Материалы и методы

Работа выполнена в отделении онкоурологии Клинико-диагностического центра «Здоровье» и НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону. Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом НМИЦ онкологии. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научных целях.

Критериями включения в исследование были первично выявленный гистологически подтвержденный локализованный РП стадии T1N0M0 без специального лечения, возраст менее 75 лет, эссенциальная АГ I–II степени без лечения, контролируемая ингибиторами ангиотензинпревращающих ферментов (ИАПФ). Критериями исключения явились другая сопутствующая сердечно-сосудистая и эндокринная патология. Все пациенты были разделены на группы: больные РП без нарушения артериального давления (группа РП; $n = 42$); пациенты с РП и АГ без специального лечения (группа РП + АГ; $n = 31$); пациенты с РП и АГ, контролируемой ИАПФ (группа РП + АГ + ИАПФ; $n = 32$).

Исследование уровня копептина в периферической крови пациентов проводили с помощью иммуноферментного анализа. Периферическую венозную кровь собирали у пациентов за сутки до оперативного вмешательства в вакутейнер с активатором свертывания для получения сыворотки крови.

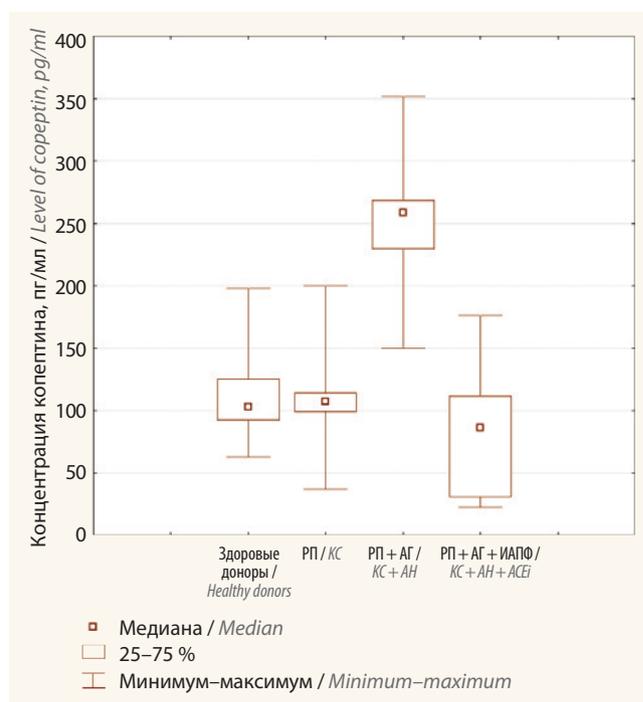
Также в сыворотке крови и образцах опухолевой ткани, полученной при проведении робот-ассистированной резекции почки, методом иммуноферментного анализа определяли уровни пептидов ренин-ангиотензиновой системы — ангиотензина 1, ангиотензина 2 и ангиотензина (1–7), а также ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. Нормативные значения показателей периферической крови выявляли у практически здоровых лиц аналогичного возраста (группа здоровых доноров; $n = 49$).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Тип распределения выборки оценивали по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий средних величин независимых выборок — с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса с апостериорным попарным анализом с поправкой на Бонферрони. Корреляционный

анализ по Пирсону выполняли с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции. Для использованных методов был установлен уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

При сравнительном анализе концентрации копептина показаны различия в исследуемых группах (см. рисунок).



Межгрупповые различия уровня копептина в периферической крови. Здесь и в табл. 1, 2: группа РП — больные раком почки без нарушения артериального давления; группа РП + АГ — пациенты с раком почки и артериальной гипертензией без лечения; группа РП + АГ + ИАПФ — пациенты с раком почки и артериальной гипертензией, контролируемой ингибиторами ангиотензинпревращающих ферментов
Intergroup differences in the level of copeptin in peripheral blood. Here and in tables 1, 2: KC — patients with kidney cancer; KC + AH — patients with kidney cancer and arterial hypertension without treatment; KC + AH + ACEi — patients with kidney cancer and arterial hypertension controlled by angiotensin-converting enzymes inhibitors

У больных группы РП + АГ медиана показателя статистически значимо выше, чем в группе здоровых доноров (в 2,4 раза; $p < 0,05$). В группе РП + АГ + ИАПФ обнаружено уменьшение в 1,2 раза содержания изученного показателя по сравнению с нормой ($p < 0,05$). При этом для больных группы РП не выявлено значимых изменений в крови уровня копептина относительно группы здоровых доноров.

Результаты анализа зависимости концентрации копептина в сыворотке крови пациентов исследуемых групп от возраста, пола и клинико-морфологических характеристик РП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Медиана концентрации коцептина в периферической крови больных локализованным раком почки исследуемых групп в зависимости от антропометрических и клинико-морфологических характеристик основного заболевания, пг/мл

Table 1. Median concentration of copeptin in the peripheral blood of patients with localized kidney cancer in the study groups, depending on the anthropometric and clinical and morphological characteristics of the underlying disease, pg/ml

Показатель Parameter	РП КС	<i>p</i>	РП + АГ КС + АН	<i>p</i>	РП + АГ + ИАПФ КС + АН + АСЕi	<i>p</i>
Возраст, лет: Age, years: <60 >60	105,3 107,8	0,55	245,1 256,4	0,42	56,7 76,9	0,54
Пол: Gender: мужской male женский female	107,5 104,2	0,34	264,1 261,2	0,46	84,9 87,4	0,23
Степень дифференцировки опухоли: Grade: G ₁ G ₂ G ₃	105,3 108,1 107,3	0,51	260,3 258,8 259,1	0,32	88,3 85,9 86,8	0,14
Размер опухоли: Tumor size: T1a T1b	103,1 109,4	0,045*	235,5 269,9	0,067*	76,9 90,1	0,036*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса с апостериорным попарным анализом с поправкой на Бонферрони.

*Statistically significant ($p < 0.05$) by Mann–Whitney and Kruskal–Wallis with a posteriori pairwise analysis corrected for Bonferroni.

При анализе зависимости содержания сывороточного коцептина у больных всех исследуемых групп обнаружены статистически значимые различия в зависимости от размера опухоли почки (см. табл. 1). Обнаружено, что уровень коцептина у пациентов всех групп повышается с увеличением размера опухоли: содержание в опухоли размером <4 см по сравнению с опухолью размером 4–7 см достоверно ниже (в группе РП $p = 0,045$, в группе РП + АГ $p = 0,067$ и в группе РП + АГ + ИАПФ $p = 0,036$).

Анализ зависимости концентрации коцептина в периферической крови больных РП от возраста, пола и степени дифференцировки не выявил статистически значимых различий ни в одной из групп.

Проведен анализ корреляционных связей сывороточного содержания коцептина с компонентами ренин-ангиотензиновой системы в ткани опухоли и сыворотке крови (табл. 2).

В ходе корреляционного анализа показано, что между уровнем коцептина и концентрацией

Таблица 2. Корреляционные связи содержания сывороточного коцептина с компонентами ренин-ангиотензиновой системы в исследуемых группах

Table 2. Correlation relationships between the serum content of copeptin and RAS components in studied groups

Показатель Parameter	РП КС	РП + АГ КС + АН	РП + АГ + ИАПФ КС + АН + АСЕi
Опухоль Tumor			
Ангиотензин 1, пг/г ткани Angiotensin 1, pg/g tissue	0,54*	0,13	0,14
Ангиотензин 2, пг/г ткани Angiotensin 2, pg/g tissue	0,53*	0,76*	–0,68*

Окончание табл. 2
End of table 2

Ангиотензин (1–7), пг/г ткани Angiotensin (1–7), pg/g tissue	0,39*	0,42*	0,49*
АПФ, нг/г ткани ACE, ng/g tissue	0,27	0,39*	0,16
АПФ2, нг/г ткани ACE2, ng/g tissue	0,31*	0,36*	–0,51*
Сыворотка Serum			
Ангиотензин 1, пг/мл Angiotensin 1, ng/ml	0,35*	0,25	0,12
Ангиотензин 2, пг/мл Angiotensin 2, pg/ml	0,70*	0,68*	0,80*
Ангиотензин (1–7), пг/мл Angiotensin (1–7), pg/ml	0,59*	0,61*	0,55*
АПФ, нг/мл ACE, ng/ml	0,26*	0,25*	0,31*
АПФ2, нг/мл ACE2, ng/ml	0,13	0,24	0,29

*Связь статистически значима при $p < 0,05$ согласно критерию Пирсона.

Примечание. Здесь и в табл. 3: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

*Statistically significant at $p < 0.05$ according to Pearson's test.

Note. Here and in table 3: ACE – angiotensin-converting enzyme.

ангиотензина 2 в опухоли и сыворотке крови отмечается статистически значимая прямая высокая корреляционная связь во всех исследуемых группах.

При проведении множественного линейного регрессионного анализа взаимосвязи уровня копептина и антропометрических, клинико-морфологических и метаболических показателей, изученных в ходе этого

этапа исследования, обнаружено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на концентрацию сывороточного копептина, являются содержание ангиотензина 2 в опухоли и сыворотке крови, опухолевая концентрация ангиотензина (1–7) и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, а также уровень систолического артериального давления ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Результаты множественного линейного регрессионного анализа уровня копептина

Table 3. Results of multiple linear regression analysis of copeptin levels

Показатель Parameter	Коэффициент Coefficient	Стандартная ошибка Standard error	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Ангиотензин 2 в опухоли, пг/г ткани Angiotensin 2 in tumor, pg/g tissue	39,8	16,5	6,79–66,5	0,03
Ангиотензин 2 в сыворотке, пг/мл Angiotensin 2 in serum, pg/ml	126,3	56,5	17,4–243,1	0,03
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Sistolic blood pressure, mmHg	7,8	3,7	0,5–15,4	0,01
Ангиотензин (1–7) в опухоли, пг/г ткани Angiotensin (1–7) in tumor, pg/g tissue	27,4	6,3	3,98–46,9	0,04
АПФ2 в опухоли, нг/г ткани ACE2 in tumor, ng/g tissue	33,1	12,3	5,39–59,4	0,02
Константа Constant	26,8	–	–	–

Обсуждение

При исследовании состояния вазопрессорной системы выявлены особенности у пациентов с локализованным РП и АГ. Показано, что у пациентов с локализованным РП и АГ без специального лечения уровень копептина сыворотки значительно выше, чем у здоровых доноров, а при лечении ИАПФ, наоборот, снижен.

Считается, что ангиотензин 2 и вазопрессин взаимодействуют в нескольких направлениях [3]. В частности, ангиотензин 2 через свои рецепторы 1-го типа стимулирует секрецию вазопрессина, который, в свою очередь, высвобождает почечный ренин. Кроме этого, совместное действие этих вазоактивных веществ активирует симпатoadреналовую систему, при этом их антагонистическое действие регулирует артериальное давление посредством барорефлекса. Через стимуляцию своих рецепторов, в том числе в почке, ангиотензин 2 и вазопрессин поддерживают почечный кровоток. Нарушение кооперативного взаимодействия этих вазоконстрикторов подтверждается выявленной обратной корреляционной связью между уровнями копептина и компонентов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с РП на фоне АГ, контролируемой ИАПФ. Обнаруженное снижение секреции вазопрессина при контроле АГ с помощью ИАПФ, возможно, связано с прерыванием цепи нейрогуморальных взаимоотношений [13].

Однако интерес вызывает тот факт, что в ходе множественного регрессионного анализа выявлена значимость некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы, синтезированных опухолевой тканью почки, для концентрации сывороточного копептина, а также отмечена корреляционная взаимосвязь между ними. Ранее нами и другими исследователями было показано участие ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе РП и выявлено сопряжение с циркулирующими аналогами [14–17]. Необходимо также отметить, что выявленная корреляция повышенной опухолевой экспрессии вазодилататора ангиотензина (1–7)

с увеличением уровня вазопрессина у больных локализованным РП с АГ, возможно, связана с модуляцией этим пептидом, наряду с альдостероном и другими вазоактивными факторами, эффектов обоих вазоконстрикторов [18].

Полученные результаты позволяют предполагать, что изменение уровня вазопрессина зависит не только от наличия АГ, но связано с опухолевым синтезом компонентов взаимодействующей с ним ренин-ангиотензиновой системы и, возможно, с синтезом самого вазопрессина в опухоли. Об этом свидетельствует обнаруженное во всех исследуемых группах повышение уровня копептина с увеличением размера опухоли. Последний факт косвенно подтверждает данные литературы о влиянии вазопрессина на ангиогенез и клеточную пролиферацию, и, следовательно, на участие в опухолевом росте [19, 20].

Заключение

- Уровень копептина (предшественника вазопрессина) увеличивается относительно нормальных показателей у больных локализованным РП с АГ без лечения, а также с увеличением размера опухоли у больных локализованным РП независимо от наличия/отсутствия АГ.
- Концентрация копептина в сыворотке крови больных локализованным РП с АГ, контролируемой ИАПФ, снижена по сравнению с таковой у здоровых доноров ($p < 0,05$).
- Обнаружена корреляционная связь уровня копептина с компонентами опухолевой и циркулирующей ренин-ангиотензиновой системы. Наиболее значимыми факторами, влияющими на концентрацию сывороточного копептина, являются содержание ангиотензина 2 в опухоли и сыворотке крови, опухолевая концентрация ангиотензина (1–7) и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, а также уровень систолического артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aoyagi T., Koshimizu T.A., Tanoue A. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice. *Kidney Int* 2009; 76(10):1035–9. DOI: 10.1038/ki.2009.319.
2. Littlejohn N.K., Siel R.B.Jr, Ketsawatsonkron P. et al. Hypertension in mice with transgenic activation of the brain renin-angiotensin system is vasopressin dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304(10):R818–28. DOI: 10.1152/ajpregu.00082.2013.
3. Szczepanska-Sadowska E., Czarzasta K., Cudnoch-Jedrzejewska A. Dysregulation of the renin-angiotensin system and the vasopressinergic system interactions in cardiovascular disorders. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(3):19. DOI: 10.1007/s11906-018-0823-9.
4. Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C. et al. Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282(3):434–50. DOI: 10.1152/ajpcell.00240.2001.
5. Sorokin A. Endothelin signaling and actions in the renal mesangium. *Contrib Nephrol* 2011;172:50–62. DOI: 10.1159/000328680.
6. Pavo N., Raderer M., Hülsmann M. et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;101(23):1874–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307848.
7. Morgenthaler N.G., Struck J., Alonso C., Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52:112–9. DOI: 10.1373/clinchem.2005.060038.

8. Tasevska I., Enhörning S., Christensson A. et al. Increased levels of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, are associated with an increased risk of chronic kidney disease in a general population. *Am J Nephrol* 2016;44(1):22–8. DOI: 10.1159/000447522.
9. Christ-Crain M., Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(3):168–76. DOI: 10.1038/nrendo.2015.224.
10. Engelbertz C., Brand E., Fobker M. et al. Elevated copeptin is a prognostic factor for mortality even in patients with renal dysfunction. *Int J Cardiol* 2016;221:327–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.058.
11. Enhörning S., Bankir L., Bouby N. et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:598–603. DOI: 10.1038/ijo.2012.88.
12. Afsar B. Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clin Hypertens* 2017;23:13. DOI: 10.1186/s40885-017-0068-y.
13. Volpe M., Tocci G., Pagannone E. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Ital Heart J* 2005;6 Suppl 1:16S–23S.
14. Кит О.И., Абоян И.А., Осокин Р.А. и др. Артериальная гипертензия и рак почки: некоторые аспекты проблемы. *Уральский медицинский журнал* 2018;3(158):42–6. [Kit O.I., Aboyan I.A., Osokin R.A. et al. Arterial hypertension some aspects of problem. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2018;3(158):42–6. (In Russ.)].
15. Sobczuk P., Szczylik C., Porta C. et al. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett* 2017;14(5):5059–68. DOI: 10.3892/ol.2017.6826.
16. Errarte P., Beitia M., Perez I. et al. Expression and activity of angiotensin-regulating enzymes is associated with prognostic outcome in clear cell renal cell carcinoma patients. *PLoS One* 2017;12(8):e0181711. DOI: 10.1371/journal.pone.0181711.
17. Осокин Р.А., Абоян И.А., Комарова Е.Ф. и др. Тканевой синтез некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных больных локализованным раком почки. *Онкоурология* 2020;16(1):27–34. [Osokin R.A., Aboyan I.A., Komarova E.F. et al. Tissue synthesis of some components of the renin-angiotensin system in hypertensive patients with localized kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):27–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-27-34.
18. Li P., Sun H.J., Cui B.P. et al. Angiotensin-(1–7) in the rostral ventrolateral medulla modulates enhanced cardiac sympathetic afferent reflex and sympathetic activation in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 2013;61(4):820–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00191.
19. Ghosh P.M., Mikhailova M., Bedolla R., Kreisberg J.I. Arginine vasopressin stimulates mesangial cell proliferation by activating the epidermal growth factor receptor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(6):F972–9. DOI: 10.1152/ajprenal.2001.280.6.F972.
20. Belting M., Almgren P., Manjer J. et al. Vasoactive peptides with angiogenesis-regulating activity predict cancer risk in males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(3):513–22. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0840.

Вклад авторов

Р.А. Осокин: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
И.А. Абоян: разработка дизайна исследования;
Н.В. Солдаткина, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов: анализ полученных данных;
С.Н. Власов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

R.A. Osokin: obtaining data for analysis, article writing;
I.A. Aboyan: developing the research design;
N.V. Soldatkina, E.F. Komarova, A.Yu. Maksimov: analysis of the obtained data;
S.N. Vlasov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.А. Осокин / R.A. Osokin: <https://orcid.org/0000-0001-7764-446X>
И.А. Абоян / I.A. Aboyan: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>
Н.В. Солдаткина / N.V. Soldatkina: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>
Е.Ф. Комарова / E.F. Komarova: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>
А.Ю. Максимов / A.Yu. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Протокол № 27 от 25.12.2015.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local independent ethics committee of Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 27 dated 25.12.2015.

All patients gave written informed consent to participate in the study

Статья поступила: 04.10.2021. **Принята к публикации:** 21.12.2021.

Article submitted: 04.10.2021. **Accepted for publication:** 21.12.2021.