

## Тканевой синтез некоторых компонентов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных больных локализованным раком почки

Р.А. Осокин<sup>1</sup>, И.А. Абоян<sup>1</sup>, Е.Ф. Комарова<sup>2</sup>, А.Ю. Максимов<sup>3</sup>, Е.Ю. Комарова<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Контакты: Роман Александрович Осокин romanalosokin@gmail.com

**Введение.** В последнее десятилетие указывается на взаимосвязь между артериальной гипертензией и риском развития рака почки (РП). В некоторых исследованиях показано, что метаболический дисбаланс компонентов внутривисцеральной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) связан с развитием и прогрессированием РП.

**Цель исследования** – изучить состояние РАС в опухолевой и перитуморальной тканях у больных РП на фоне артериальной гипертензии.

**Материалы и методы.** У пациентов с локализованным РП стадии T1N0M0 и артериальной гипертензией I–II степени (n = 40) без специального лечения в образцах опухолевой, перитуморальной и гистологически неизменной тканей исследовали уровни ангиотензина 1, 2, 1–7 (АТ1, АТ2, АТ(1–7)) и ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ и АПФ2) методом иммуноферментного анализа. Группу сравнения составили больные РП без нарушения артериального давления (n = 55).

**Результаты.** У больных РП без артериальной гипертензии уровень АТ1 был выше в 1,5 раза (p < 0,05), АТ2 – в 1,6 раза (p < 0,05) в опухолевой ткани на фоне неизменного содержания в перитуморальной ткани по сравнению с таковым в гистологически неизменной ткани. Уровень АПФ в гистологически неизменной ткани оказался выше в 2,7 раза, АПФ2 – в 1,6 раза (во всех случаях p < 0,05), в перитуморальной ткани идентичен таковому в гистологически неизменной ткани.

У больных РП с артериальной гипертензией в опухолевой ткани уровень АТ1 был выше в 1,8 раза (p < 0,05), АТ2 – в 2,1 раза (p < 0,01), АТ(1–7) – в 1,6 раза (p < 0,01). В перитуморальной ткани уровень АТ1 оказался выше в 1,6 раза (p < 0,01), АТ2 – в 1,9 раза (p < 0,05). Уровень АТ(1–7) в перитуморальной ткани идентичен значениям в гистологически неизменной ткани. Содержание АПФ и АПФ2 в опухолевой ткани выше в 3,6 и 2,9 раза соответственно, а в перитуморальной ткани идентично таковому в опухоли почки. Корреляционный анализ выявил достоверную прямую связь в исследуемых группах по всем параметрам. При этом в перитуморальной ткани гипертензивных больных связь среднего артериального давления с показателями содержания пептидов и ферментов РАС была наиболее сильной.

**Заключение.** Показано повышение уровней АТ1, АТ2 и АПФ, АПФ2 в тканях опухоли почки и перитуморальной ткани у больных локализованным РП вне зависимости от наличия артериальной гипертензии при исходно более высоких значениях у гипертензивных пациентов. Наличие артериальной гипертензии у больных РП меняет метаболизм локальной РАС в перитуморальной ткани и сопряжено с усилением корреляционных взаимосвязей между изменением компонентов РАС и артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** локализованный рак почки, артериальная гипертензия, локальная ренин-ангиотензиновая система, ангиотензин, ангиотензинпревращающий фермент

**Для цитирования:** 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.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-27-34



Tissue synthesis of some components of the renin-angiotensin system in hypertensive patients with localized kidney cancer

R.A. Osokin<sup>1</sup>, I.A. Aboyan<sup>1</sup>, E.F. Komarova<sup>2</sup>, A.Yu. Maksimov<sup>3</sup>, E.Yu. Komarova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Rostov-on-Don Clinical diagnostic center “Health”; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

<sup>4</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

**Background.** In the last decade, the relationship between arterial hypertension and the risk of developing kidney cancer (KC) has been pointed out. Some studies have shown that the metabolic imbalance of the components of the renal renin-angiotensin system (RAS) is associated with the development and progression of KC.

**Objective:** to study the state of RAS in tumor and peritumoral tissues in patients with KC on the background of arterial hypertension.

**Materials and methods.** In patients with localized KC T1N0M0 and grade I–II arterial hypertension without special treatment ( $n = 40$ ) in the samples of tumor, peritumoral and histologically unchanged tissue, the levels of angiotensins 1, 2, 1–7 (AT1, AT2, AT(1–7)) of angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) were determined by ELISA. The comparison group consisted of patients with RC without impaired blood pressure ( $n = 55$ ).

**Results.** In patients with KC, the level of AT1 is 1.5 times higher ( $p < 0.05$ ), and AT2 is 1.6 times higher ( $p < 0.05$ ) in tumor tissue against the background of unchanged content in peritumoral tissue compared with histologically unchanged tissue. The level of ACE is higher than histologically unchanged tissue by 2.7 times, ACE2 – by 1.6 times (in all cases  $p < 0.05$ ), and in peritumoral tissue it is identical in histologically unchanged tissue.

In patients with KC and arterial hypertension, the level of AT1 and AT2 in the tumor tissue is 1.8 times higher ( $p < 0.05$ ) and 2.1 times ( $p < 0.01$ ), respectively, the content of AT(1–7) is 1.6 times ( $p < 0.01$ ). In peritumoral tissue, AT1 is 1.6 times higher ( $p < 0.01$ ) and AT2 is 1.9 times higher ( $p < 0.05$ ). The level of AT(1–7) in the peritumoral tissue is identical to the values in the histologically unchanged tissue. The content of ACE and ACE2 in tumor tissue is 3.6 and 2.9 times higher, respectively, and in peritumoral tissue is identical to that in tumor tissue. Correlation analysis revealed a reliable direct relationship in the studied groups for all parameters, while in the peritumoral tissue of hypertensive patients, the relationship between the average blood pressure and the RAS peptide and enzymes content had a higher tightness.

**Conclusion.** An increase in the levels of AT1 and AT2, ACE and ACE2 in the tumor tissues and peritumoral tissue in patients with localized KC, regardless of the presence of arterial hypertension at initially higher values in hypertensive patients, was shown. The presence of arterial hypertension in patients with KC changes the metabolism of local RAS in peritumoral tissue and is associated with an increase in the correlation between changes in the components of RAS and arterial hypertension.

**Key words:** localized kidney cancer, arterial hypertension, local renin-angiotensin system, angiotensin, angiotensin converting enzyme

**For citation:** 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.).

## Введение

Результаты исследований последних десятилетий показали взаимосвязь между артериальной гипертензией и риском развития злокачественных новообразований, в том числе рака почки (РП) [1–3]. К. Hidayat и соавт. провели обзор различных проспективных исследований и, несмотря на их неоднородность, установили, что повышенный риск развития РП связан с гипертензией на 67 % и увеличение артериального давления на 10 мм рт. ст. коррелирует с повышением риска РП на 22 % [4].

Физиологическую регуляцию артериального давления обеспечивает в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновая система. В последнее время обнаружено участие ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в стимулировании роста клеток и пролиферации тканей за счет паракринных и аутокринных механизмов, а также то, что нарушение ее функционирования ассоциировано с развитием рака [5–9]. Е.С. Alvarenga и соавт. объясняют механизм пролиферации и миграции клеточной линии меланомы ТМ-15 более выраженной активацией ангиотензина 2 (АТ2) при связывании с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), чем с его классическим рецептором АТ2 типа 1 (АТР1), и запуском ядерного сигнала  $Ca^{2+}$  транслокацией комплекса АТ2/АПФ в ядро с индукцией патологических изменений [10].

Метаболический дисбаланс компонентов внутрипочечной РАС при опухолях почек показан в нескольких исследованиях [11, 12]. При изучении экспрессии

АПФ и АПФ2 продемонстрирована значительная корреляция их повышенной активности с агрессивностью светлоклеточного почечно-клеточного рака [13]. Однако в другом исследовании установлено, что ферментативная активность и экспрессия АПФ и АПФ2 в основном подавляются в тканях почечно-клеточного рака и хромофобного РП, а также при почечной онкоцитоме, а уровни АПФ2 и матричной РНК снижены только при хромофобном и онкоцитарном РП, а при почечно-клеточном раке не коррелируют [14]. Противоположные мнения высказывают исследователи о роли АТ(1–7) в канцерогенезе РП. Одни авторы считают, что АТ(1–7) оказывает антипролиферативное и антиангиогенное действие [15], другие – что способствует миграции и инвазии клеток [16].

**Цель исследования** – изучить состояние РАС в опухолевой и перитуморальной тканях у больных РП на фоне артериальной гипертензии.

## Материалы и методы

Работа выполнена в отделении онкоурологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии и КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону в 2016–2018 гг. Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра 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 35–65 лет, эссенциальная артериальная гипертензия I–II степени без специального лечения. Критериями исключения явились сопутствующая сердечно-сосудистая и эндокринная патология.

Все пациенты были разделены на группы: 1-я – больные РП без нарушения артериального давления ( $n = 55$ ); 2-я – пациенты с РП и эссенциальной артериальной гипертензией I–II степени без ее специального лечения ( $n = 40$ ).

Образцы тканей для исследования забирали при проведении робот-ассистированной резекции почки. Исследовали гомогенаты опухолевой, перитуморальной (в пределах 10 мм от видимого края опухоли отсечением конусовидных кусочков размером  $0,5 \times 0,3$  см) и гистологически неизменной тканей (на расстоянии 10–15 мм от видимого края опухоли). Уровни пептидов АТ1, АТ2, АТ(1–7), а также АПФ и АПФ2 определяли методом иммуноферментного анализа.

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 выбо-

рок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента. Корреляционный анализ по Пирсону выполняли с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции. Уровень значимости для использованных методов был установлен как  $p < 0,05$ .

### Результаты

В гомогенатах ткани опухоли больных 1-й группы обнаружен повышенный уровень всех изученных показателей РАС относительно уровня в гистологически неизменной ткани (табл. 1, 2). Так, средний уровень АТ1 был выше в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), АТ2 – в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым в гистологически неизменной ткани (см. табл. 1).

В тканях перитуморальной зоны в 1-й группе содержание пептидов РАС не имело статистически значимых различий с таковыми в гистологически неизменных тканях. При этом содержание АТ1 и АТ2 в опухолевой и перитуморальной тканях в этой группе различалось значительно и было повышено в ткани опухоли в 1,6 и 1,4 раза соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Однако содержание АТ(1–7) не изменялось в ткани опухоли и было идентично его уровню в гистологически неизменной и перитуморальной тканях.

Опухолевая ткань у больных 2-й группы характеризовалась повышенными уровнями АТ1 и АТ2 в 1,8 раза

**Таблица 1.** Содержание пептидов ренин-ангиотензиновой системы в опухолевых тканях рака почки исследуемых групп,  $ng/g$  ткани

**Table 1.** The content of renin-angiotensin system peptides in tumor tissues kidney cancer,  $pg/g$  of tissue

Группа Group	Ткань Tissue	АТ1	АТ2	АТ(1–7)
1-я 1 <sup>st</sup>	Опухолевая Tumor	$17,1 \pm 1,1^{1, 2, 3}$	$32,9 \pm 2,9^{1, 2, 3}$	$5,4 \pm 0,3^1$
	Перитуморальная Peritumoral	$10,5 \pm 0,8^{1, 3}$	$23,4 \pm 2,5^{1, 3}$	$5,5 \pm 0,3^{1, 3}$
	Гистологически неизменная Histologically unchanged	$11,1 \pm 0,6^{1, 2}$	$20,9 \pm 0,9^{1, 2}$	$5,3 \pm 0,2^2$
2-я 2 <sup>nd</sup>	Опухолевая Tumor	$25,02 \pm 1,8^{1, 2}$	$51,5 \pm 4,5^{1, 2}$	$8,3 \pm 0,6^{1, 2, 3}$
	Перитуморальная Peritumoral	$22,7 \pm 1,7^{1, 4}$	$45,7 \pm 3,9^{1, 4}$	$5,5 \pm 0,3^3$
	Гистологически неизменная Histologically unchanged	$13,9 \pm 0,7^{1, 2, 4}$	$24,5 \pm 1,1^{1, 2, 4}$	$5,3 \pm 0,3$

<sup>1</sup>Статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

<sup>2</sup>Статистически значимое различие по показателям между опухолевой и гистологически неизменной тканями ( $p < 0,05$ ).

<sup>3</sup>Статистически значимое различие по показателям между опухолевой и перитуморальной тканями ( $p < 0,05$ ).

<sup>4</sup>Статистически значимое различие по показателям между перитуморальной и гистологически неизменной тканями ( $p < 0,05$ ).

**Примечание.** АТ1, АТ2, АТ(1–7) – ангиотензины 1, 2, 1–7.

<sup>1</sup>Statistically significant difference between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups ( $p < 0.05$ ).

<sup>2</sup>Statistically significant difference in indicators between tumor and histologically unchanged tissue ( $p < 0.05$ ).

<sup>3</sup>Statistically significant difference in indicators between tumor and peritumoral tissue ( $p < 0.05$ ).

<sup>4</sup>Statistically significant difference in indices between peritumoral and histologically unchanged tissues ( $p < 0.05$ ).

Note. АТ1, АТ2, АТ(1–7) – angiotensins 1, 2, 1–7.

Таблица 2. Содержание ферментов ренин-ангиотензиновой системы в опухолевых тканях рака почки исследуемых групп

Table 2. The content of renin-angiotensin system enzymes in tumor tissues kidney cancer

Группа Group	Ткань Tissue	АПФ, нг/г ткани ACE, ng/g of tissue	АПФ2, нг/г ткани ACE2, ng/g of tissue	АПФ/АПФ2 ACE/ACE2
1-я 1 <sup>st</sup>	Опухолевая Tumor	73,2 ± 0,9 <sup>1, 2, 3</sup>	22,2 ± 1,4 <sup>1, 2, 3</sup>	3,4 ± 0,2 <sup>1, 2, 3</sup>
	Перитуморальная Peritumoral	37,9 ± 3,3 <sup>1, 3</sup>	14,5 ± 0,9 <sup>1, 3</sup>	2,6 ± 0,4 <sup>1, 3</sup>
	Гистологически неизменная Histologically unchanged	27,1 ± 2,5 <sup>1, 2</sup>	13,9 ± 0,8 <sup>1, 2</sup>	1,9 ± 0,2 <sup>1, 2</sup>
2-я 2 <sup>nd</sup>	Опухолевая Tumor	128,9 ± 14,5 <sup>1, 2</sup>	30,5 ± 2,9 <sup>1, 2</sup>	4,2 ± 0,3 <sup>1, 2</sup>
	Перитуморальная Peritumoral	103,8 ± 10,9 <sup>1, 4</sup>	23,8 ± 1,7 <sup>1, 4</sup>	4,4 ± 0,3 <sup>1, 4</sup>
	Гистологически неизменная Histologically unchanged	35,8 ± 3,3 <sup>1, 2, 4</sup>	10,5 ± 0,9 <sup>1, 2, 4</sup>	3,4 ± 0,2 <sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

<sup>2</sup>Статистически значимое различие по показателям между опухолевой и гистологически неизменной тканями ( $p < 0,05$ ).

<sup>3</sup>Статистически значимое различие по показателям между опухолевой и перитуморальной тканями ( $p < 0,05$ ).

<sup>4</sup>Статистически значимое различие по показателям между перитуморальной и гистологически неизменной тканями ( $p < 0,05$ ).

**Примечание.** АПФ, АПФ2 – ангиотензинпревращающие ферменты.

<sup>1</sup>Statistically significant difference between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups ( $p < 0.05$ ).

<sup>2</sup>Statistically significant difference in indicators between tumor and histologically unchanged tissue ( $p < 0.05$ ).

<sup>3</sup>Statistically significant difference in indicators between tumor and peritumoral tissue ( $p < 0.05$ ).

<sup>4</sup>Statistically significant difference in indices between peritumoral and histologically unchanged tissues ( $p < 0.05$ ).

Note. ACE, ACE2 – angiotensin converting enzymes.

( $p < 0,05$ ) и 2,1 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно по сравнению с показателями в неизменной ткани почки (см. табл. 1). Содержание АТ(1–7) было повышено в опухоли относительно гистологически неизменной ткани в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ). В перитуморальной ткани концентрация АТ1 была выше в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) и АТ2 – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), чем в гистологически неизменной ткани. При этом опухолевая и перитуморальная ткани различались только по уровню АТ2, который в опухоли был выше в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень АТ(1–7) в перитуморальной ткани отличался от показателя в самой опухоли в сторону уменьшения в 1,5 раза и был идентичен значениям в гистологически неизменной ткани.

Содержание ферментов РАС в опухолевой ткани РП больных обеих исследуемых групп также было выше показателей в гистологически неизменной ткани (см. табл. 2).

У пациентов 1-й группы уровень АПФ превышал показатель в гистологически неизменной ткани в 2,7 раза, АПФ2 – в 1,6 раза (во всех случаях  $p < 0,05$ ). В 1-й группе уровни АПФ и АПФ2 в перитуморальной ткани идентичны таковым в гистологически неизменной. У пациентов 2-й группы в ткани опухоли также отмечалось повышенное содержание АПФ и АПФ2 относительно условно здоровой ткани в 3,6 и 2,9 раза

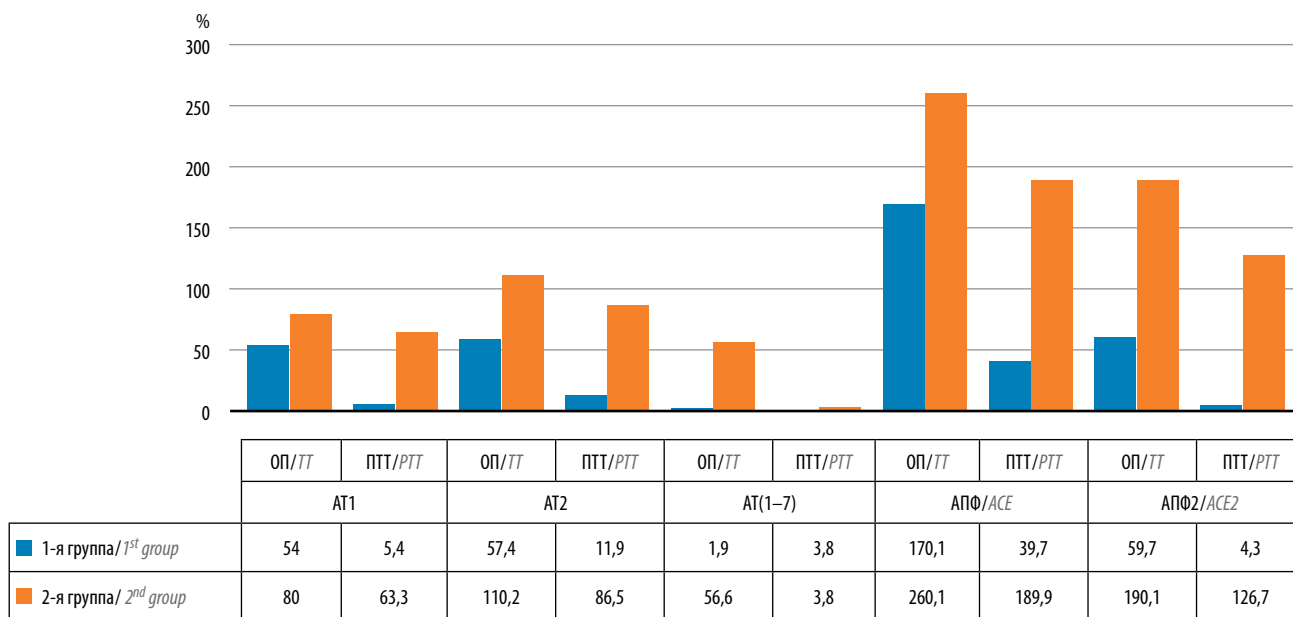
соответственно. Уровни АПФ и АПФ2 в перитуморальной ткани у пациентов 2-й группы были идентичны таковым в ткани опухоли.

Синтез АПФ превалирует над синтезом АПФ2 в патологических тканях, о чем свидетельствует коэффициент АПФ/АПФ2. В опухолевой ткани пациентов 1-й группы соотношение ферментов оказалось выше в 1,8 раза, в ткани перитуморальной зоны – в 1,4 раза, чем в гистологически неизменной ткани (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе отмечено также повышение коэффициента АПФ/АПФ2 в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), однако в перитуморальной ткани он статистически не отличался от значения в опухоли.

При сравнительном анализе показателей во всех образцах тканей при РП у нормотензивных и гипертензивных больных показан достоверно более высокий исходный уровень у больных 2-й группы (см. рисунок).

При этом характерной особенностью тканевого уровня показателей РАС у больных 2-й группы является значительное повышение их в перитуморальной ткани относительно условно здоровой ткани почки против практически неизменного уровня таковых в перитуморальной ткани пациентов 1-й группы.

Была проведена оценка корреляционных связей среднего артериального давления с изменением содержания показателей внутрипочечной РАС в различных



Процентное изменение показателей ренин-ангиотензиновой системы у больных локализованным раком почки без артериальной гипертензии (1-я группа) и на ее фоне (2-я группа). За «0» принят уровень показателей в соответствующих гистологически неизмененных тканях. ОП – опухолевая ткань; ПТТ – перитуморальная ткань; АТ1, АТ2, АТ(1-7) – ангиотензины 1, 2, 1-7; АПФ, АПФ2 – ангиотензинпревращающие ферменты. Percentage change of renin-angiotensin system indices in patients with localized kidney cancer without arterial hypertension (1<sup>st</sup> group) and with arterial hypertension (2<sup>nd</sup> group). The level of indicators in the corresponding histologically unchanged tissues was taken as “0”. ТТ – tumor tissue; РТТ – peritumoral tissue; АТ1, АТ2, АТ(1-7) – angiotensins 1, 2, 1-7; АСЕ, АСЕ2 – angiotensin converting enzymes

подгруппах с учетом наличия или отсутствия артериальной гипертензии у больных локализованным РП (табл. 3, 4).

Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную положительную связь в исследуемых группах по всем параметрам вне зависимости от наличия у пациентов артериальной гипертензии. Однако следует отметить, что в перитуморальных тканях больных 2-й группы связь среднего артериального давления с показателями содержания пептидов и ферментов РАС была наиболее сильной.

### Обсуждение

При исследовании состояния локальной РАС в тканях больных РП показана ее активация, о чем свидетельствует повышенный синтез ее компонентов в исследуемых группах. Активация РАС не зависит от наличия артериальной гипертензии, на что указывают статистически значимые прямые корреляционные связи между показателями в обоих случаях. Считается, что сверхэкспрессия АПФ и рецептора АТ2 типа 1 (АТ1R) связана с ростом опухоли, метастазированием и прогрессированием [17], а АТ2 в качестве фактора роста может стимулировать неоваскуляризацию опухоли [18]. Обнаруженный нами повышенный синтез АТ2 и АПФ в опухолевых тканях почечно-клеточного рака согласуется с данными литературы и указывает на их потенциальную роль в неопластической трансформации клеток при данной нозологии.

В исследовании локального синтеза компонентов оси АПФ2/АТ(1-7)/MasR нами показано, что в злокачественно трансформированных тканях пациентов с локализованным РП АПФ2 сверхэкспрессирован, а также повышен уровень АТ(1-7) в опухоли у больных РП с сопутствующей артериальной гипертензией. Традиционно считается, что ось АПФ2/АТ(1-7)/MasR подавляет рост раковых клеток, метастазирование и опухолевый ангиогенез, выполняя свое противоопухолевое действие при многих злокачественных патологиях, таких как рак молочной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы и др. [19, 20]. Однако из данных литературы известно, что в случае почечно-клеточного рака АТ(1-7) может проявлять прометастатический эффект [16, 21].

Кроме этого, обнаружено, что в окружающей опухоль ткани у гипертензивных пациентов с РП содержание изученных компонентов РАС значительно превосходит таковое в гистологически неизменной ткани, тогда как у нормотензивных больных РП оно идентично последней. Это свидетельствует о том, что в перитуморальных тканях РП при артериальной гипертензии аналогично опухолевому узлу активирована РАС. В исследованиях показано, что в условиях активации локальной РАС или через пути, не связанные с рецептором Mas, АТ(1-7) может стимулировать рост эпителиальных клеток [22]. Вышесказанное позволяет предполагать, что у больных РП с сопутствующей артериальной гипертензией на фоне активации



**Таблица 3.** Корреляционная связь изменения содержания пептидов ренин-ангиотензиновой системы с наличием артериальной гипертензии у больных локализованным раком почки

Table 3. Correlation between changes in the content of renin-angiotensin system peptides and the presence of arterial hypertension in patients with localized kidney cancer

Ткань Tissue	Наличие артериальной гипертензии Presence of arterial hypertension	Показатель 1 Indicator 1	Показатель 2 Indicator 2	R	p
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АТ1	0,34	<0,001
	+	СрАД MBP	АТ1	0,42	<0,05
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АТ1	0,43	<0,001
	+	СрАД MBP	АТ1	0,64	<0,001
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АТ2	0,46	<0,05
	+	СрАД MBP	АТ2	0,51	<0,001
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АТ2	0,48	<0,01
	+	СрАД MBP	АТ2	0,71	<0,001
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АТ(1–7)	0,45	<0,01
	+	СрАД MBP	АТ(1–7)	0,52	<0,001
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АТ(1–7)	0,46	<0,05
	+	СрАД MBP	АТ(1–7)	0,72	<0,001

**Примечание.** СрАД – среднее артериальное давление; АТ1, АТ2, АТ(1–7) – ангиотензины 1, 2, 1–7.  
 Note. MBP – mean blood pressure; АТ1, АТ2, АТ(1–7) – angiotensins 1, 2, 1–7.

тканевой РАС повышенный локальный синтез АТ(1–7), возможно, способствует его протуморогенному эффекту. Однако данное предположение требует исследования состояния всех звеньев этого метаболического пути РАС в тканях РП.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что между различными элементами локальной РАС может существовать сложная сеть взаимосвязей. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения компонентов РАС при почечных неопластических заболеваниях, а также в качестве потенциальных прогностических, диагностических маркеров и таргетных мишеней для терапии.

**Таблица 4.** Корреляционная связь изменения содержания ферментов ренин-ангиотензиновой системы с наличием артериальной гипертензии у больных локализованным раком почки

Table 4. Correlation between changes in the content of renin-angiotensin system enzymes and the presence of arterial hypertension in patients with localized kidney cancer

Ткань Tissue	Наличие артериальной гипертензии Presence of arterial hypertension	Показатель 1 Indicator 1	Показатель 2 Indicator 2	R	p
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АПФ ACE	0,54	<0,05
	+	СрАД MBP	АПФ ACE	0,72	<0,001
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АПФ ACE	0,43	<0,001
	+	СрАД MBP	АПФ ACE	0,81	<0,05
Опухолевая Tumor	–	СрАД MBP	АПФ2 ACE2	0,39	<0,01
	+	СрАД MBP	АПФ2 ACE2	0,67	<0,001
Перитуморальная Peritumoral	–	СрАД MBP	АПФ2 ACE2	0,45	<0,01
	+	СрАД MBP	АПФ2 ACE2	0,69	<0,001

**Примечание.** СрАД – среднее артериальное давление; АПФ, АПФ2 – ангиотензинпревращающие ферменты.  
 Note. MBP – mean blood pressure; ACE, ACE2 – angiotensin converting enzymes.

### Заключение

1. Выявлен повышенный уровень содержания АТ1 и АТ2, АПФ и АПФ2 в ткани опухоли почки и перитуморальной ткани у больных локализованным РП вне зависимости от наличия артериальной гипертензии.
2. В опухолевых тканях больных РП на фоне артериальной гипертензии концентрация изученных компонентов РАС превышает таковую в соответствующих тканях у нормотензивных больных локализованным РП.
3. Обнаружено повышение уровня АТ(1–7) в опухолевой ткани пациентов с РП и артериальной гипертензией на фоне неизменного показателя у больных РП без артериальной гипертензии.
4. Наличие артериальной гипертензии у больных РП меняет метаболизм локальной РАС в перитуморальной ткани и сопряжено с усилением корреляционных связей изменения компонентов РАС с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stocks T., Van Hemelrijck M., Manjer J. et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic syndrome and cancer project. *Hypertension* 2012;59(4):802–10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258.
- Aune D., Sen A., Vatten L.J. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep* 2017;7:44808. DOI: 10.1038/srep44808.
- Liang Z., Xie B., Li J. et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:31358. DOI: 10.1038/srep31358.
- Hidayat K., Du X., Zou S.Y., Shi B.M. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2017;35(7):1333–44. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001286.
- Hunyady L., Catt K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006;20(5):953–70. DOI: 10.1210/me.2004-0536.
- Lau S.T., Leung P.S. Role of the RAS in pancreatic cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2011;11(4):412–20.
- Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S. et al. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
- Arrieta O., Villarreal-Garza C., Vizcaino G. et al. Association between AT1 and AT2 angiotensin II receptor expression with cell proliferation and angiogenesis in operable breast cancer. *Tumour Biol* 2015;36(7):5627–34. DOI: 10.1007/s13277-015-3235-3.
- Osokin R., Kit O.I., Komarova E. et al. Urinary excretion of components of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients having localized renal cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:abstr\_e14725.
- Alvarenga E.C., Fonseca M.C., Carvalho C.C. et al. Angiotensin converting enzyme regulates cell proliferation and migration. *PLoS One* 2016;11(12):e0165371. DOI: 10.1371/journal.pone.0165371.
- 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)].
- 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.
- 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.
- Larrinaga G., Pérez I., Sanz B. et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) are downregulated in renal tumors. *Regul Pept* 2010;165(2–3):218–23. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.17.
- Gallagher P.E., Arter A.L., Deng G., Tallant E.A. Angiotensin-(1–7): a peptide hormone with anti-cancer activity. *Curr Med Chem* 2014;21(21):2417–23. DOI: 10.2174/0929867321666140205133357.
- Zheng S., Yang Y., Song R. et al. Ang-(1–7) promotes the migration and invasion of human renal cell carcinoma cells via Mas-mediated AKT signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;460(2):333–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.035.
- Beyazit Y., Purnak T., Suvak B. et al. Increased ACE in extrahepatic cholangiocarcinoma as a clue for activated RAS in biliary neoplasms. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(10):644–9. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.06.008.
- Herr D., Sauer C., Holzheu I. et al. Role of renin-angiotensin-system in human breast cancer cells: is there a difference in regulation of angiogenesis between hormone-receptor positive and negative breast cancer cells? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019;79(6):626–34. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0161.
- Bernardi S., Zennaro C., Palmisano S. et al. Characterization and significance of ACE2 and Mas receptor in human colon adenocarcinoma. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(1):202–9. DOI: 10.1177/1470320311426023.
- Yu C., Tang W., Wang Y. et al. Downregulation of ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis promotes breast cancer metastasis by enhancing store-operated calcium entry. *Cancer Lett* 2016;376(2):268–77. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.006.
- Xu J., Jinshuo F., Feng W. et al. The ACE2/Angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis: pleiotropic roles in cancer. *Front Physiol* 2017;8:276. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276.
- Zimmerman D., Burns K.D. Angiotensin-(1–7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clin Sci (Lond)* 2012;123(6):333–46. DOI: 10.1042/CS20120111.

**Вклад авторов**

Р.А. Осокин: получение данных для анализа, написание текста рукописи;

И.А. Абоян: разработка дизайна исследования;

Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов: анализ полученных данных;

Е.Ю. Комарова: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

R.A. Osokin: obtaining data for analysis, article writing;

I.A. Aboyan: developing the research design;

E.F. Komarova, A.Yu. Maksimov: analysis of the obtained data;

E.Yu. Komarova: 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>

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>

Е.Ю. Комарова/E.Yu. Komarova: <https://orcid.org/0000-0002-1252-8094>

**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. г. Ростова-на-Дону. 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: 15.10.2019. Принята к публикации: 24.03.2020.

Article submitted: 15.10.2019. Accepted for publication: 24.03.2020.