

## СОПРЯЖЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ И СИСТЕМНОЙ ЭКСПРЕССИИ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

Осокин Р.А.<sup>1</sup>, Комарова Е.Ф.<sup>2</sup>, Абоян И.А.<sup>1</sup>, Максимов А.Ю.<sup>3</sup>, Ищенко Р.В.<sup>4</sup>, Шатова О.П.<sup>2</sup>, Комарова Е.Ю.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону, e-mail: roman-osokin@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону;

<sup>4</sup>ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

**Цель:** сравнительный анализ и оценка взаимосвязи уровня компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в ткани опухоли и периферической крови у больных локализованным раком почки (РП) на фоне артериальной гипертензии. У пациентов с локализованным раком почки T1N0M0 (РП) и артериальной гипертензией I-II степени (АГ) тканевой и сывороточный уровень ангиотензина 1, ангиотензина 2, ангиотензина (1-7), а также ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ и АПФ2) определяли в группах: больные РП без АГ (n=35, РП) и с сопутствующей АГ (n=30; РП+АГ). Нормативные значения показателей периферической крови выявляли у здоровых доноров (n=30). Исследование тканевой РАС показало повышенное локальное образование пептидов и ферментов в опухолевых и перитуморальных тканях рака почки, причем более выраженное в перитуморальных тканях пациентов с сопутствующей АГ. Уровень всех изученных пептидов РАС в сыворотке крови больных РП был увеличен в сравнении со здоровыми донорами вне зависимости от сопутствующей АГ, а активность обоих циркулирующих ангиотензинпревращающих ферментов, напротив, была повышена только у больных с АГ. У пациентов РП и РП+АГ сывороточное содержание пептидов РАС имело положительные статистические связи с соответствующими показателями в опухолевой и перитуморальной тканях. Однако в группе РП+АГ обнаруженные корреляции имели тесноту более высокой силы. Статистической связи активности АПФ в сыворотке крови и в опухолевых и окружающих тканях не обнаружено ни в одной из исследованных групп. При этом активность АПФ2 достоверно коррелирует в сыворотке крови и исследованных тканях, имея тесноту средней силы. Положительные корреляции уровня местногенерированных опухолевых показателей РАС с их циркулирующими аналогами указывают на возможность их использования в качестве диагностических маркеров развития рака почки.

**Ключевые слова:** локализованный рак почки, артериальная гипертензия, почечная ренин-ангиотензиновая система, ангиотензин, ангиотензинпревращающие ферменты.

## THE CONJUGATION OF TUMOR AND SYSTEMIC EXPRESSION OF THE COMPONENTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH KIDNEY CANCER

Osokin R.A.<sup>1</sup>, Komarova E.F.<sup>2</sup>, Aboyan I.A.<sup>1</sup>, Maksimov A.Yu.<sup>3</sup>, Ischenko R.V.<sup>4</sup>, Shatova O.P.<sup>2</sup>, Komarova E.Yu.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>MBUZ CDC «Health», Rostov-on-Don, e-mail: roman-osokin@mail.ru;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

<sup>3</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don;

<sup>4</sup>FGBU FNCTS FMBA of Russia, Moscow;

<sup>5</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

**Aim:** comparative analysis and assessment of the relationship of the level of the renin-angiotensin system (RAS) in the tumor tissue and peripheral blood in patients with localized kidney cancer with arterial hypertension. In patients with localized kidney cancer T1N0M0 (KC) and arterial hypertension of the I-II stage (AH), tissue and serum levels of angiotensin I, angiotensin II, angiotensin (1-7), as well as angiotensin converting enzymes (ACE and ACE2) were determined in the following groups: patients with KC without AH (n = 35, KC) and with concomitant AH (n = 30; KC+ AH). The normative values of peripheral blood indices were revealed in healthy donors (n = 30). The study of tissue RAS showed an increased local formation of peptides and enzymes in the tumor and peritumoral tissues of kidney cancer, moreover, it is more pronounced in the peritumoral tissues of patients with concomitant AH. The level of all studied RAS peptides in the blood serum of patients with KC was

increased in comparison with healthy donors regardless of concomitant hypertension, and the activity of both circulating angiotensin-converting enzymes, on the contrary, was increased only in patients with hypertension. In patients with KC and KC+ AH, the serum content of RAS peptides had positive statistical relationships with the corresponding parameters in tumor and peritumoral tissues. However, in the KC + AH, the detected correlations had a tightness of higher strength. No statistical association of ACE activity in blood serum and in tumor and surrounding tissues was found in any of the studied groups. At the same time, ACE2 activity significantly correlates in the blood serum and in the studied tissues, having a tightness of medium strength. Positive correlations of the level of locally generated tumor parameters of RAS with their circulating analogues indicate the possibility of their use as diagnostic markers of the development of kidney cancer.

Keywords: localized kidney cancer, arterial hypertension, renal renin-angiotensin system, angiotensin, angiotensin-converting enzymes.

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что избыточная внутривисочечная экспрессия компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) приводит к гипертонии [1, 2], при этом циркулирующая и локальная РАС могут независимо регулировать гомеостаз артериального давления [3] или быть ассоциированы [4]. Однако показано, что нарушения локальной экспрессии компонентов РАС сопряжены с опухолевым ростом в почках [5, 6]. Так, повышенная тканевая экспрессия ангиотензинрегулирующих ферментов (АПФ и АПФ2) сопряжена с агрессивностью почечно-клеточного рака [7]. Выявлены достоверные корреляции между риском развития рака почки и нарушениями в генах, регулирующих артериальное давление: ангиотензиногена [8] и рецептора ангиотензина первого типа [9]. Показано, что содержание ангиотензина 2 и активность ангиотензинпревращающих ферментов на системном уровне сопряжены с опухолевым ростом в почке [10]. При этом некоторые авторы обнаружили разнонаправленную корреляцию активности АПФ с агрессивностью почечно-клеточного рака: положительную с тканевой экспрессией и отрицательную с уровнем в сыворотке крови [11]. Тканевая экспрессия АПФ2 достоверно выше в агрессивных опухолях у пациентов раком почки с плохим прогнозом, тогда как в сыворотке крови сопряженности с прогнозом заболевания не выявлено [12]. Таким образом, на сегодняшний день остаются нерешенными вопросы: участвуют ли местногенерируемые компоненты РАС в патогенезе рака почки и артериальной гипертензии и работает ли местная РАС самостоятельно или представляет собой расширение системной РАС?

Цель исследования: оценить взаимосвязь уровня компонентов ренин-ангиотензиновой системы в ткани опухоли и периферической крови у больных локализованным раком почки (РП) на фоне артериальной гипертензии.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в отделении онкоурологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, МБУЗ КДЦ «Здоровье», г. Ростов-на-Дону, в 2016–2018 гг. Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Все больные подписали

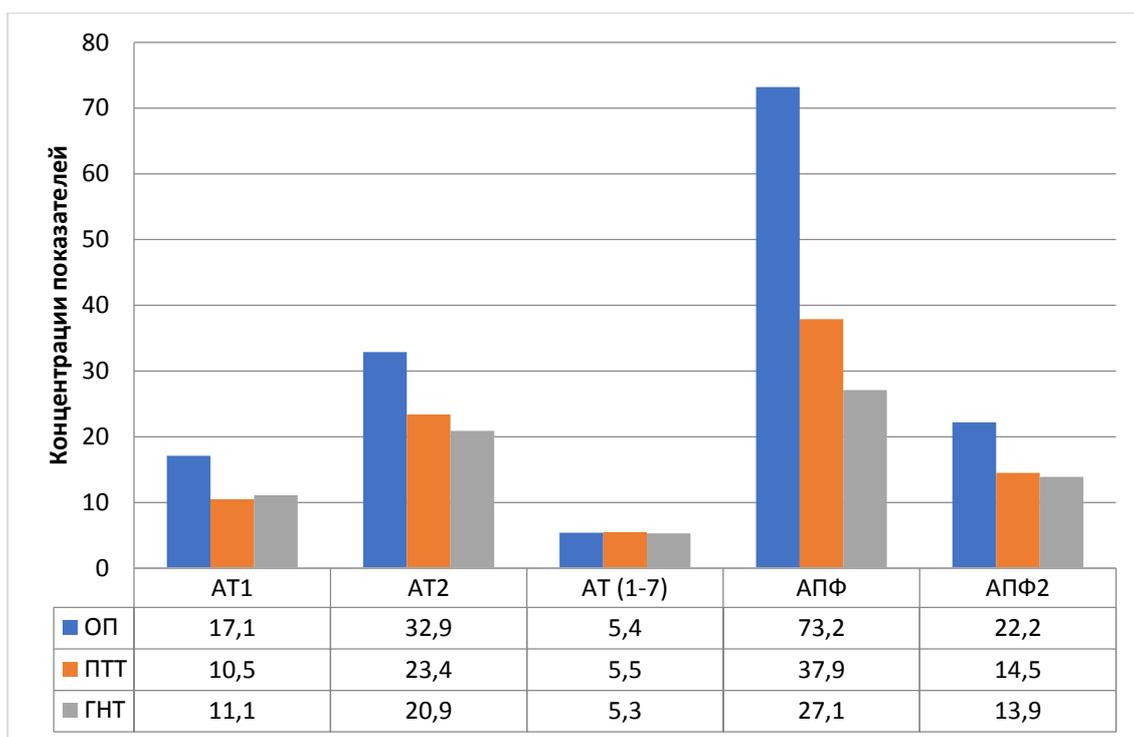
информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научных целях.

Критериями включения пациентов в исследование служили первично выявленный локализованный рак почки T1N0M0 без специального лечения, артериальная гипертензия I–II степени без специального лечения, возраст от 35 до 65 лет. Сопутствующая сердечно-сосудистая и эндокринная патология, зрелый возраст пациента были критериями исключения из исследования. Все исследуемые были разделены на группы: больные раком почки без нарушения артериального давления (n=35, РП) и больные раком почки и артериальной гипертензией (n=30; РП+АГ). Нормативные значения исследованных показателей периферической крови выявляли у практически здоровых лиц аналогичного возраста (здоровые доноры, n=30).

При проведении робот-ассистированной резекции почки у пациентов забирали образцы тканей: опухолевой (ОП), перитуморальной (ПТТ, в пределах 10 мм от видимого края опухоли отсечением конусовидных кусочков 0,5x0,3 см) и гистологически не измененной тканей (ГНТ, на расстоянии 10–15 мм от видимого края опухоли). Периферическую венозную кровь собирали у пациентов за сутки до оперативного вмешательства в вакутейнер с активатором свертывания для исследования сыворотки крови. Уровень пептидов ангиотензина 1 (АТ1), ангиотензина 2 (АТ2), ангиотензина (1–7) – АТ(1–7), а также ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ и АПФ2) определяли методом ИФА.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ по Спирмену проведен с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции.

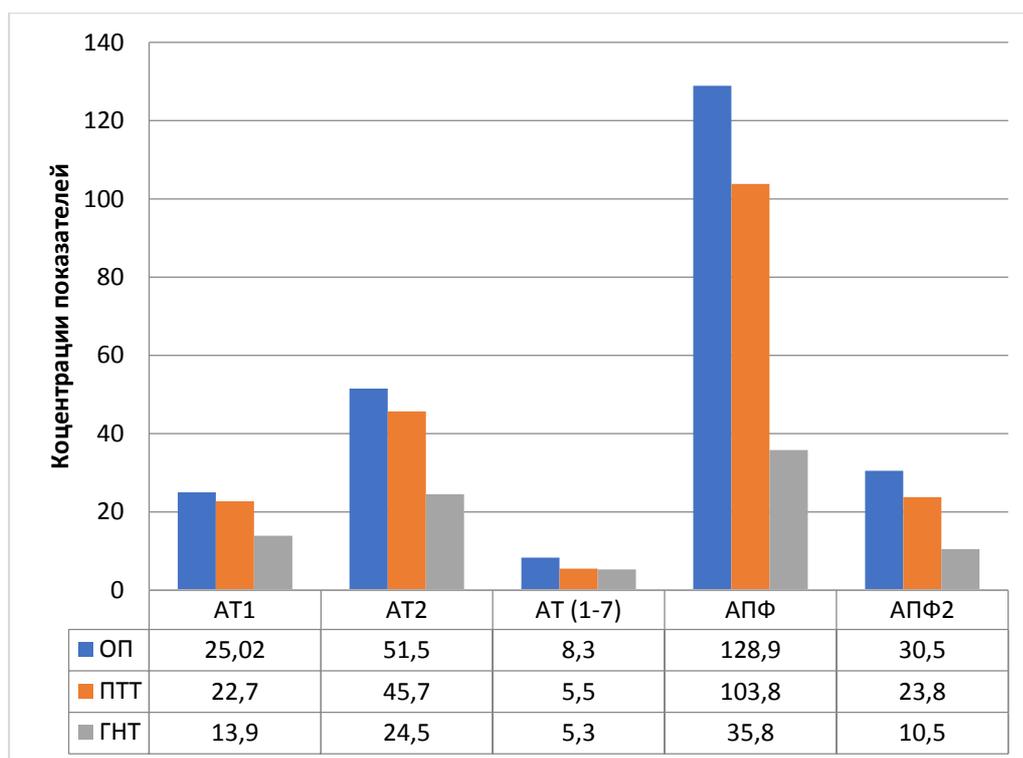
**Результаты исследования и их обсуждение.** В опухолевых тканях группы РП уровень большинства изученных пептидов и ферментов РАС был повышен в сравнении с ГНТ: АТ1 и АТ2 – в 1,5 и 1,6 раз соответственно, АПФ и АПФ2 – в 2,7 раза и в 1,6 раза соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$ ) (рис. 1). В перитуморальной ткани содержание пептидов и активность ферментов РАС были идентичны показателям в ГНТ, не было выявлено статистически значимых различий. Содержание АТ(1–7) в опухолевой и перитуморальной тканях больных РП было идентично его уровню в ГНТ.



*Рис. 1. Компоненты локальной РАС в опухолевых тканях больных раком почки.*

*Условные обозначения: ОП – ткань опухоли, ПТТ – перитуморальная ткань, ГНТ – гистологически не измененная ткань. Указаны медианы выборочных показателей: АТ1 – ангиотензин 1 (нг/г ткани), АТ2 – ангиотензин 2 (нг/г ткани), АТ(1–7) – ангиотензин 1–7 (нг/г ткани), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент (нг/г ткани), АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 (нг/г ткани)*

В опухолевых тканях группы пациентов с РП с артериальной гипертензией также уровень изученных компонентов РАС был выше значений в ГНТ (рис. 2). Так, содержание пептидов было увеличено в 1,8 раза, 2,1 раза и 1,6 раза для АТ1, АТ2 и АТ(1–7) соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$ ), а активность ангиотензинпревращающих ферментов – в 3,6 и 2,9 раза соответственно для АПФ и АПФ2 ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). Интересно отметить, что в перитуморальных тканях РП на фоне АГ показано увеличенное образование изученных компонентов РАС в сравнении с соответствующими тканями пациентов без АГ. Уровень АТ1 был увеличен в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), АТ2 – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), активность ангиотензинрегулирующих ферментов статистически не отличалась ( $p > 0,05$ ) от показателей в опухоли почки. Только содержание АТ(1–7) в окружающей опухоль ткани было ниже ( $p < 0,05$ ) и соответствовало показателю в ГНТ.



*Рис. 2. Компоненты локальной РАС в опухолевых тканях больных раком почки и артериальной гипертензией*

Условные обозначения: ОП – ткань опухоли, ПТТ – перитуморальная ткань, ГНТ – гистологически не измененная ткань. Указаны медианы выборочных показателей: АТ1 – ангиотензин 1 (пг/г ткани), АТ2 – ангиотензин 2 (пг/г ткани), АТ(1–7) – ангиотензин (1–7) (пг/г ткани), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент (нг/г ткани), АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 (нг/г ткани).

При исследовании сывороточного уровня показателей РАС были выявлены изменения в обеих исследованных группах (табл. 1). Сывороточное содержание изученных пептидов РАС было повышено в сравнении с показателями у здоровых доноров, но имело межгрупповые различия. Уровень АТ1 превышал контрольные показатели в 1,7 раза (группа РП) и 2,8 раза (группа РП+АГ). Образование АТ2 было также выше в группе РП+АГ в сравнении с РП (2,2 раза против 1,7 раза при  $p < 0,05$ ). Содержание АТ(1–7) достоверно превышало показатели в здоровой ткани (в среднем в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ) и преобладало в группе РП+АГ. При этом повышенная активность циркулирующих ферментов была выявлена только для больных раком почки на фоне артериальной гипертензии. Их активность была увеличена по сравнению со значениями у здоровых доноров в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,7 ( $p < 0,05$ ) для АПФ и АПФ2 соответственно.

Таблица 1

#### Содержание компонентов РАС

в периферической крови пациентов исследуемых групп (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Группы		
	РП	РП+АГ	Здоровые доноры
АТ1, нг/мл	2,31* [0,93; 5,57]	3,72* [1,56; 7,23]	1,35 [0,45; 4,11]
АТ2, пг/мл	12,48* [9,29; 15,45]	16,29* [12,31; 22,97]	7,42 [6,31;8,45]
АТ (1-7), пг/мл	3,76* [1,13; 6,38]	3,93* [1,21; 6,54]	3,12 [0,93; 5,57]
АПФ, нг/мл	6,76 [2,16; 8,89]	8,95* [3,13; 11,87]	5,96 [1,96; 8,57]
АПФ2, нг/мл	5,11 [0,99; 6,27]	7,94* [2,59; 9,76]	4,81 [0,93; 5,57]

Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с группой здоровых доноров при  $p < 0,05$

В таблице 2 отражены результаты оценки парных корреляций между содержанием показателей опухолевой РАС и сыворотки крови пациентов у больных локализованным раком почки. Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о статистической связи показателей активности большинства исследованных компонентов РАС в сыворотке крови и злокачественно трансформированных тканях (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты парных корреляций между показателями ренин-ангиотензиновой системы в сыворотке крови и исследованных тканях больных раком почки

Исследованные ткани	АТ1	АТ2	АТ (1–7)	АПФ	АПФ2
ГРУППА РП					
n=35	Сыворотка крови				
ОП	0,78*	0,64*	0,56*	0,24	0,55*
ПТТ	0,65*	0,59*	0,51*	0,17	0,65*
ГРУППА РП+АГ					
n=30	Сыворотка крови				
ОП	0,85*	0,72*	0,65*	0,21	0,61*
ПТТ	0,81*	0,74*	0,59*	0,23	0,52*

Примечание: \* – статистически значимые коэффициенты корреляции при  $p < 0,05$

У пациентов РП и РП+АГ сывороточное содержание пептидов РАС имеет положительные статистические связи с соответствующими показателями в опухолевой и перитуморальной тканях. Однако в группе РП+АГ обнаруженные корреляции имеют тесноту более высокой силы. Статистически значимой взаимосвязи активности АПФ в сыворотке крови и в опухолевых и окружающих тканях не обнаружено ни в одной из исследованных групп. При этом активность другого ангиотензин-регулирующего фермента (АПФ2) коррелировала в сыворотке крови и исследованных тканях со средней силой.

Анализ активности тканевой РАС показал повышенное локальное образование пептидов и ферментов в опухолевых и перитуморальных тканях рака почки, причем более выраженное в перитуморальных тканях пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией. В некоторых исследованиях показано, что местногенерируемая РАС играет роль в почечно-клеточном канцерогенезе [12–14]. АПФ2 в основном расщепляет ангиотензин 2 до ангиотензина (1–7), опосредующего свою протекторную активность через рецептор Mas, чья продукция при определенных видах рака не регулируется [15]. Гиперпродукция составляющих «защитной оси» РАС в опухолевых тканях рака почки, по-видимому, свидетельствует о стимуляции роста и пролиферации почечных клеток ангиотензином (1–7), который может проявлять такие свойства в условиях активации локальной РАС или через другой рецепторный путь [16].

Уровень всех изученных пептидов РАС в сыворотке крови больных локализованным раком почки был увеличен в сравнении со здоровыми донорами вне зависимости от сопутствующей артериальной гипертензии, а активность обоих циркулирующих ангиотензинпревращающих ферментов, напротив, была повышена только у больных с сопутствующей гипертензией. Важно отметить, что как в опухолевой и перитуморальной (особенно) ткани, так и циркулирующая РАС имеет более высокую активность у больных раком почки на фоне артериальной гипертензии. В экспериментальных и клинических исследованиях гипертензии показаны увеличенная экспрессия почечного ангиотензиногена, АПФ и рецептора ангиотензина 1, а также активация почечного РАС, вызванная инфузией ангиотензина II или ингибированием синтеза оксида азота [17]. Предполагают, что активация почечной РАС является «тревожным» ответом на стимул, а не физиологическим процессом [3].

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование обнаружило повышение активности ренин-ангиотензиновой системы у больных раком почки как на уровне локального синтеза, так и на системном уровне, что позволяет предполагать патогенетическую роль РАС в злокачественной трансформации почечных клеток. Усиление выявленных нарушений местной РАС у гипертензивных больных раком почки может

свидетельствовать о ее участии в патогенезе артериальной гипертензии. Обнаруженные положительные корреляции уровня местногенерированных опухолевых показателей РАС с их циркулирующими аналогами указывают на возможность использования показателей РАС для создания диагностических и скрининговых панелей развития рака почки. Дальнейшие исследования патогенетической роли компонентов РАС в развитии и прогрессировании почечно-клеточного рака будут способствовать разработке способов прогноза течения и мониторинга противоопухолевой терапии данной нозологии.

### Список литературы

1. Gonzalez-Villalobos R.A., Billet S., Kim C. Satou R., Fuchs S., Bernstein K.E. Intrarenal angiotensin-converting enzyme induces hypertension in response to angiotensin I infusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22 no. 3. P. 449–459. DOI: 10.1681/ASN.2010060624.
2. Navar L.G., Prieto M.C., Satou R., Kobori H. Intrarenal angiotensin II and its contribution to the genesis of chronic hypertension. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2011. Vol.11. no 2. P.180–186. DOI: 10.1016/j.coph.2011.01.009.
3. Giani J.F., Janjulia T., Taylor B., Bernstein E.A. , Shah K., Shen X. Z., McDonough A., Bernstein K., Gonzalez-Villalobos R. A. Renal Generation of Angiotensin II and the Pathogenesis of Hypertension. *Curr. Hypertens Rep.* 2014. Vol.16. no 9. P. 477. DOI: 10.1007/s11906-014-0477-1.
4. Liu D., Chen Y., Zhang P., Zhong J., Jin L., Zhang C., Lin S., Wu S., Yu H. Association between circulating levels of ACE2-Ang-(1–7)-MAS axis and ACE2 gene polymorphisms in hypertensive patients. *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol.95. no. 24. e3876. DOI: 10.1097/MD.0000000000003876.
5. Кит О.И., Абоян И.А., Осокин Р.А., Женило В.М., Комарова Е.Ф., Максимов А.Ю. Артериальная гипертензия и рак почки: некоторые аспекты проблемы // Уральский медицинский журнал. 2018. № 3 (158). С. 42-46.
6. Sobczuk P., Szczylik C., Porta C., Czarnecka A.M. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett.* 2017. Vol.14. no. 5. P. 5059–5068. DOI: 10.3892/ol.2017.6826.
7. Errarte P., Beitia M., Perez I. Expression and activity of angiotensin-regulating enzymes is associated with prognostic outcome in clear cell renal cell carcinoma patients. *PLoS One.* 2017. Vol.12. no. 8. e0181711. DOI: 10.1371/journal.pone.0181711.
8. Andreotti G., Boffetta P., Rosenberg P.S., Berndt S.I., Karami S., Menashe I., Yeager M., Chanock S.J., Zaridze D., Matteev V., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M.,

Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Rothman N., Brennan P., Chow W.H., Moore L.E. Variants in blood pressure genes and the risk of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010. Vol.31. no 4. P.614–20. DOI: 10.1093/ carcin/bgp321.

9. Deckers I.A., van den Brandt P.A., van Engeland M., van Schooten F.-J., Godschalk R.W., Keszei A. P., Schouten L.J. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal cell cancer risk: interplay with hypertension and intakes of sodium, potassium and fluid. *Int J Cancer*. 2015.Vol.136. no. 5. P.1104–16. DOI: 10.1002/ ijc.29060.

10. Osokin R., Kit O.I., Komarova E., Aboyan I., Komarova E. Urinary excretion of components of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients having localized renal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37 no. 15\_suppl. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e14725.

11. Larrinaga G., Pérez I., Sanz B., Blanco L., Lopez J.I., Candenas M., Pinto F.M., Gil J., Irazusta J., Varona A. Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) are downregulated in renal tumors. *Regul Pept*. 2010. Vol.165. no. 2-3. P.218-23. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.17.

12. Errarte P., Beitia M., Perez I, Manterola L., Lawrie C.H., Solano-Iturri J.D., Calvete-Candenas J., Unda M., López J.I., Larrinaga G. Expression and activity of angiotensin-regulating enzymes is associated with prognostic outcome in clear cell renal cell carcinoma patients. *PLoS One*. 2017. Vol.12. no.8. e0181711. DOI: 10.1371/journal.pone.0181711.

13. Dolley-Hitze T., Jouan F., Martin B., Mottier S., Edeline J., Moranne O., Le Pogamp P., Belaud-Rotureau M.A., Patard J.J., Rioux-Leclercq N., Vigneau C. Angiotensin - 2 receptors (AT1 - R and AT2 - R), new prognostic factors for renal clear - cell carcinoma? *Br. J. Cancer*. 2010. Vol.103. P.1698-1705. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605866.

14. Осокин Р.А., Кит О.И., Комарова Е.Ф., Абоян И.А., Максимов А.Ю., Комарова Е.Ю. Влияние артериальной гипертензии у больных локализованным раком почки на опухолевую и системную экспрессию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Злокачественные опухоли. 2019. Т.9, №3с1. С.158-159.

15. Luo Y., Tanabe E., Kitayoshi M., Nishiguchi Y., Fujiwara R., Matsushima S., Sasaki T., Sasahira T., Chihara Y., Nakae D., Fujii K., Ohmori H., Kuniyasu H. Expression of MAS1 in breast cancer. *Cancer Sci*. 2015. Vol.106. P.1240–1248. DOI: 10.1111/cas.12719.

16. Zimmerman D., Burns K.D. Angiotensin-(1-7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clin Sci (Lond)*. 2012. Vol.123. no.6. P.333-3346. DOI: 10.1042/CS20120111.

17. Graciano M.L., Cavaglieri R.D., Delle H., Dominguez W.V., Casarini D.E., Malheiros D.M., Noronha I.L. Intrarenal renin-angiotensin system is upregulated in experimental model of progressive renal disease induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004. Vol. 15 no.7. P.1805-1815. DOI: 10.1097/01.ASN.0000131528.00773.A9.