

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 577.175.852:616.12-008.331.1



Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть II

Е. О. Налесник

Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Контактная информация:

Налесник Елена Олеговна,
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
ул. Киевская, д. 111а,
Томск, Россия, 634012.
Тел.: 8 (3822) 55–83–67.
E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию
13.02.23 и принята к печати 27.02.23.

Резюме

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) конститутивно экспрессируется на поверхности эндотелиальных, эпителиальных и клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные клетки). Считается, что основным источником циркулирующего АПФ являются легкие. Однако было также обнаружено, что другие органы, такие как тонкая кишка, почки, сердце, головной мозг, придатки яичников, предстательная железа, имеют уровни экспрессии АПФ, сравнимые с таковыми в легких. Экспрессия АПФ регулируется не только пассивно, количеством эндотелиальных клеток, но и функцией эндотелия. В целом биохимическая среда является движущей силой ферментативной активности АПФ, воздействуя на клетки, способные экспрессировать АПФ и регулирующие белки. Открытие тканевого АПФ изменило наши представления о патофизиологии многих заболеваний. В частности, оказалось, что в развитии артериальной гипертензии, диабетической нефропатии, острой и хронической болезни почек большее значение имеет почечный АПФ, чем циркулирующий.

Ключевые слова: тканевой ангиотензинпревращающий фермент, циркулирующий ангиотензинпревращающий фермент, артериальная гипертензия, диабетическая нефропатия, острая и хроническая болезнь почек

Для цитирования: Налесник Е. О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть II. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):548–556. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-543-556. EDN: BMYGAK

Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part II

E. O. Nalesnik

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research
Medical Center, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Elena O. Nalesnik,
Research Institute of Cardiology, Tomsk
National Research Medical Center,
111a Kyiv str., Tomsk, 634012 Russia.
Phone: 8 (3822) 55–83–67.
E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

*Received 13 February 2023;
accepted 27 February 2023.*

Abstract

The angiotensin-converting enzyme (ACE) is constitutively expressed on the surface of endothelial, epithelial and immune system cells (macrophages, dendritic cells). The lungs are believed to be the main source of circulating ACE. However, other organs such as the small intestine, kidneys, heart, brain, epididymis, and prostate have also been found to express ACE at levels comparable to those in the lungs. ACE expression is regulated not only passively by the number of endothelial cells, but also by endothelial function. In general, the biochemical environment is the driving force behind the enzymatic activity of ACE, influencing cells capable of expressing ACE and regulatory proteins. The discovery of tissue ACE has changed our understanding of the pathophysiology of many diseases. In particular, it turned out that renal versus circulating ACE is more important in the development of arterial hypertension, diabetic nephropathy, acute and chronic kidney disease.

Key words: tissue and circulating angiotensin-converting enzyme, hypertension, diabetic nephropathy, acute and chronic kidney disease

For citation: Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part II. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):548–556. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-543-556. EDN: BMYGAK

Циркулирующий и тканевой АПФ

Общепризнано, что ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках [1]. Также считается, что основным источником циркулирующего АПФ являются легкие, так как все эндотелиальные клетки капилляров легких интенсивно мечены маркерами АПФ [2]. Было подсчитано, что около 75 % АПФ в крови происходит из капилляров легких [3]. Однако было также обнаружено, что дополнительные органы, такие как тонкая кишка и почки, имеют уровни экспрессии АПФ, сравнимые с таковыми в легких [4]. Более того, конверсия ангиотензина I (AngI) в ангиотензин II (AngII) (физиологическая функция АПФ) чрезвычайно высока в сердце че-

ловека по сравнению с сердцем собак, кроликов и мышей [5].

Уровни АПФ в тканях показали зависимость от генотипа человека [6]. Концентрация циркулирующего АПФ маркируется генетическим полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента ACE (angiotensin-converting enzyme) (полиморфизм вставки/делеции — полиморфизм I/D) [7]. Важно отметить, что экспрессия АПФ регулируется не только генетическим фоном, но и физиологическими факторами, такими как окислительно-восстановительное состояние. В частности, было показано, что экспрессия АПФ ингибируется оксидом азота (NO) и облегчается ингибированием синтазы оксида азота (NOS) [8]. Это предполагает, что

экспрессия АПФ регулируется не только пассивно количеством эндотелиальных клеток, но и функцией эндотелия. В целом биохимическая среда является движущей силой ферментативной активности АПФ, воздействуя на клетки, способные экспрессировать АПФ и регулирующие белки.

Еще одним важным открытием стала идентификация эндогенного ингибитора циркулирующего АПФ, который позже был идентифицирован как сывороточный альбумин. Сывороточный альбумин почти полностью ингибирует активность циркулирующего АПФ при его физиологических концентрациях [9]. Соответственно, активность АПФ локализована в тканях (где концентрация альбумина низкая). Баланс АПФ/АПФ2 в тканях (продукция AngII в тканях) может модулироваться экспрессией (влияют полиморфизмы как гена *ACE*, так и гена *ACE2*) за счет выделения и, возможно, за счет взаимодействия белков (эндогенное ингибирование, аналогично альбумину в сыворотке). Эти факторы предполагают потенциально сложное взаимодействие между тканевой экспрессией АПФ/АПФ2 и циркулирующей активностью АПФ/АПФ2 в контексте как сердечно-сосудистых заболеваний, так и COVID-19 [10].

Было показано, что уровень АПФ в крови, но не в легочной ткани ассоциирован с генетическим полиморфизмом *I/D* гена *ACE*. Напротив, активность циркулирующего АПФ и АПФ в легочной ткани регулируется эндогенным ингибированием. Авторы наблюдали значительно более высокое эндогенное ингибирование (около 70%) в легочной ткани, чем в крови. Это открытие свидетельствует о том, что зависимость от генотипа секреция АПФ в сыворотке крови должна иметь не легочный, а альтернативный источник. И действительно, авторами была обнаружена корреляция между активностью/экспрессией циркулирующего АПФ и АПФ миокарда левого желудочка, но не между активностью/экспрессией циркулирующего и легочного АПФ, что свидетельствует о специфических для сердца механизмах секреции, способствующих активности циркулирующего АПФ. Это говорит о том, что секреция АПФ сердцем человека вносит значительный вклад в уровень циркулирующего АПФ [10].

Экспрессия АПФ в нормальном и патологическом сердце человека изучается уже более 20 лет [11, 12]. Были получены данные о повышении уровня экспрессии АПФ в ткани сердца, в частности, в предсердиях у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Авторы показали, что предсердный АПФ увеличивается в 3 раза у пациентов с ФП [13]. Исследование на трансгенных мышах также продемонстрировало, что повышенная экспрессия АПФ

в сердце может быть причинным фактором ФП и внезапной сердечной смерти [14]. Как ингибиторы АПФ, так и блокаторы ангиотензиновых рецепторов снижают частоту возникновения ФП и могут предотвращать осложнения, связанные с ФП, у пациентов и в экспериментальных моделях [15]. В патогенезе ФП у пациентов с повышенным уровнем АПФ в сердце, по-видимому, важную роль играет снижение уровня субстрата АПФ ацетила Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP), обладающего противотромботическим и противовоспалительным действием [16].

Было показано, что гликозилирование АПФ является как клеточно-, так и тканеспецифичным, что приводит к различным посттрансляционным модификациям фермента. Этот вывод согласуется с «конформационной дактилоскопией», предложенной С. М. Даниловым и соавторами [17], согласно которой локальная конформация АПФ, продуцируемого разными клетками, уникальна. Уровень АПФ сердечного происхождения (главным образом, АПФ предсердного происхождения) в плазме теоретически можно использовать в качестве прогностического теста на риск ФП. В. Е. Тихомирова с соавторами применили этот подход, чтобы продемонстрировать конформационные различия АПФ, происходящих из сердца и легких человека, что может составить основу для теста прогнозирования риска ФП [18].

Кроме того, важно отметить, что AngII также может генерироваться химазой. Хотя сердце человека проявляет высокую активность АПФ по сравнению с другими видами [5], оказалось, что химаза преобладает над АПФ в генерации AngII в сердце [19]. Это означает, что локализованный в ткани AngII в сердце человека определяется не балансом АПФ/АПФ2, а скорее балансом химаза/АПФ2. С другой стороны, препараты, ингибирующие АПФ, особенно эффективны у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, что свидетельствует о важной и не до конца изученной роли АПФ в сердце [17].

Дополнительные клетки, экспрессирующие и секретирующие АПФ, также можно обнаружить в проксимальных канальцах почек, слизистой оболочке тонкой кишки, синцитиальном трофобласте плаценты и сосудистых сплетениях, а также в различных областях центральной нервной системы [4]. Кроме того, было обнаружено, что АПФ также экспрессируется макрофагами [20].

Почечный АПФ

Классический взгляд на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) как на системный протеолитический каскад, ведущий к синтезу циркулирующего AngII, существенно изменился

за последние несколько десятилетий благодаря открытию локальной РААС в тканях, включая почки [21]. Внутривисцеральная экспрессия всех компонентов РААС и наблюдение, что внутриканальцевые уровни AngII значительно превышают концентрацию в плазме, позволяют предположить, что синтез почечного AngII происходит независимо от циркулирующей РААС [22].

АПФ широко экспрессируется во всем нефроне, включая гломерулярный эндотелий, мезангиальные клетки, подоциты [23], однако местом его наивысшей экспрессии в почках является щеточная граница проксимального канальца [24]. Результаты лабораторных исследований в совокупности показывают, что почки имеют все необходимые компоненты для полноценной локальной РААС [25, 26].

Роль почечного АПФ в формировании артериальной гипертензии

Экспериментальные и клинические данные показали, что почки играют центральную роль в регуляции артериального давления (АД) [27]. А. С. Guyton с соавторами (1990) сформулировали гипотезу, согласно которой почки быстро увеличивают экскрецию натрия с мочой в ответ на повышение АД, так называемый «натрийурез давления», уменьшая объем жидкости в организме и возвращая АД к норме. Предполагалось, что дефекты этой выделительной функции почек приведут к развитию гипертензии [28]. Роль внутривисцеральной РААС в регуляции АД была продемонстрирована S. D. Crowley и соавторами (2006) [29]. Они показали, что мыши, которым трансплантировали почки от доноров с нокаутом AT1-рецептора, были защищены от вызванной AngII гипертензии, несмотря на нормальную экспрессию AT1-рецепторов во всех других тканях. Эти исследования были дополнены экспериментами, показывающими, что проксимальные канальцы являются источником внутривисцеральных компонентов РААС, таких как ангиотензиноген (AGT) и AngII, и они могут играть ключевую роль в регуляции АД [21].

Изучался также вклад внутривисцерального АПФ в нормальное развитие почек и развитие гипертензии. R. A. Gonzalez-Villalobos с соавторами (2011) [30] в исследованиях на генно-модифицированных штаммах мышей показали, что для поддержания нормального уровня АД и правильного развития почек необходим циркулирующий АПФ, а не внутривисцеральный АПФ. Экспрессия АПФ только в почках при отсутствии системного АПФ не может поддерживать гемодинамический гомеостаз. Однако, хотя внутривисцеральный АПФ не влияет на регуляцию базального АД и правильное развитие почек, он

играет важную роль в возникновении различных форм артериальной гипертензии (АГ).

Используя те же модели мышей, был оценен вклад почечного и циркулирующего АПФ в различные формы экспериментальной гипертензии. У генно-модифицированных мышей с экспрессией АПФ исключительно в канальцевых клетках, но не имеющих циркулирующего АПФ, несмотря на низкое артериальное давление и аномальное развитие почек, хроническая инфузия AngI повышала уровни AngII в почках, увеличивала скорость экскреции AngII с мочой и приводила к АГ. Напротив, отсутствие у мышей почечного АПФ существенно уменьшало выраженность гипертензии, вызванную инфузией AngII или L-N^G-метиловым эфиром нитроаргинина (L-NAME) [31]. Дальнейший анализ с использованием модели чувствительности к соли, вызванной повреждением почек, показал, что у мышей с отсутствием почечной экспрессии АПФ не развилась гипертензия в ответ на высокое потребление натрия, в отличие от мышей дикого типа контрольной группы [32]. Следовательно, отсутствие почечного АПФ, даже при наличии нормального циркулирующего АПФ, было ассоциировано с отсутствием внутривисцерального накопления AngII, сохранением скорости клубочковой фильтрации и меньшей активацией ключевых транспортеров натрия и каналов в нефроне. Снижение работы этих транспортеров способствовало усилению натрийуретического ответа и, следовательно, отсутствию повышения АД в ответ на некоторые гипертензивные стимулы. В совокупности текущие данные поддерживают концепцию, согласно которой роль циркулирующего и почечного АПФ не дублируется. В то время как циркулирующий АПФ связан с регуляцией базального АД и правильного развития почек, почечный АПФ, по-видимому, связан с патофизиологией АГ.

АПФ в почках вырабатывается различными типами клеток, включая подоциты, мезангиальные клетки, эндотелиальные клетки и в больших количествах — тубулярный эпителий. Точный локус почечного АПФ, вовлеченного в гипертензию, был проанализирован с использованием подхода сайленсинговой РНК *in vivo* для создания мышинной модели, в которой АПФ был специфически удален из эпителиальных клеток почечных канальцев, сохраняя при этом его экспрессию во всех других почечных и внепочечных местах [33]. Эти мыши были защищены от развития солечувствительной гипертензии в контексте воспаления почек, что недвусмысленно показывает, что почечный канальцевый АПФ играет ключевую роль в развитии АГ. Дальнейшее подтверждение этих результатов было получено с использованием противоположной

мышинной модели, в которой почечный АПФ экспрессировался только в почечных канальцах и отсутствовал во всех других типах почечных клеток. У этих мышей развилась чувствительность к соли, как у мышей дикого типа. Таким образом, хотя АПФ повсеместно экспрессируется в организме, экспериментально получены данные, указывающие на то, что именно АПФ канальцевого эпителия, а не экспрессия АПФ почечным эндотелием, легкими, мозгом или плазмой, является обязательной для индукции солечувствительной гипертензии при повреждении почек.

Роль почечного АПФ при диабетической нефропатии

Как клинические, так и экспериментальные данные широко продемонстрировали, что ингибирование АПФ и блокаторы рецепторов АТ1 защищают от почечной недостаточности пациентов с диабетом как 1-го, так и 2-го типа. Действительно, эти препараты считаются наиболее эффективными терапевтическими подходами для замедления прогрессирования диабетической нефропатии даже у пациентов с нормальным АД [34]. Однако остается неизвестным, вызывается ли эффект ингибиторов АПФ за счет блокирования действия циркулирующего или внутривисочечного АПФ. Наблюдение, что уровни почечного AngII при диабете могут увеличиваться, уменьшаться или даже оставаться неизменными во время прогрессирования диабетической нефропатии [35–37], предполагает, что регуляция почечной РААС при диабете может быть более сложной, чем принято считать. Экспрессию почечного АПФ оценивали на нескольких животных моделях диабетической болезни почек [38]. Хотя большинство исследователей согласны с тем, что общее количество АПФ в почках снижается при диабетической нефропатии [39], на самом деле в диабетической почке происходит перераспределение АПФ. У мышей с моделью диабета 2-го типа и ожирением М. Уе и его коллеги (2006) наблюдали, что экспрессия АПФ была значительно увеличена в гломерулярных эндотелиальных клетках, в то время как его экспрессия в щеточной кайме проксимальных канальцев была менее интенсивной по сравнению с контрольными мышами. По мнению авторов, сверхэкспрессия АПФ в клубочках может приводить к избыточному накоплению Ang II в клубочках, что предрасполагает к повреждению клубочков и альбуминурии [40]. Сходный паттерн экспрессии АПФ наблюдался в модели диабета 1-го типа [41]. С. Tikellis и соавторы (2003) наблюдали более высокие уровни экспрессии АПФ в клубочках и более низкие уровни

экспрессии АПФ в канальцах через 24 недели после индукции диабета стрептозотоцином. Эта чрезмерная продукция гломерулярного АПФ приводит к повышению уровня АПФ в моче. Действительно, у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом и у людей с заболеванием почек, связанным с диабетом 1-го типа, наблюдались повышенные концентрации в моче нескольких компонентов РААС, включая АПФ [42]. С другой стороны, были опубликованы исследования, проведенные на аутосомно-доминантной модели мышей со спонтанным диабетом 1-го типа. В них была показана более высокая экспрессия АПФ в эпителиальных клетках канальцев по сравнению с мышами дикого типа [43]. В целом опубликованные работы указывают на то, что характер экспрессии АПФ в почках изменяется при диабете, что приводит к изменению общего АПФ в почках.

Обоснование роли гломерулярного и тубулярного АПФ в развитии диабетического заболевания почек было получено группой исследователей с использованием генетически модифицированных мышей. Генетическое отсутствие эндотелиального АПФ предотвращало гломерулярную гиперфильтрацию и уменьшало повреждение эндотелия у мышей с диабетом. Однако у этих мышей развились повреждение канальцев и альбуминурия, сходные с тем, что наблюдались у мышей с диабетом дикого типа. У мышей с генетически обусловленным отсутствием почечного канальцевого АПФ и диабетом, несмотря на гиперфильтрацию, были значительно меньшие тубулоинтерстициальное повреждение и альбуминурия по сравнению с мышами дикого типа с диабетом [44]. Эти результаты показывают, что эндотелиальный АПФ является центральным регулятором скорости клубочковой фильтрации, в то время как тубулярный АПФ играет ключевую роль в развитии повреждения канальцев и альбуминурии. Поскольку проксимальные канальцы могут реабсорбировать значительное количество отфильтрованного альбумина, альбуминурия отражает баланс между клубочковой фильтрацией и канальцевым поглощением альбумина [45]. М. Eriguchi с соавторами наблюдали, что при диабетическом заболевании почек экспрессия АПФ в канальцевом эпителии нарушает этот баланс и способствует потере альбумина [46]. Было показано, что опосредованное АПФ внутривисочечное образование AngII работает в сочетании с аденозином, вызывая сокращение афферентных артериол и регулируя скорость клубочковой фильтрации [46]. Авторы пришли к выводу, что экспрессия АПФ в почечных тканях является важным компонентом тубулогломерулярной обратной связи.

Роль почечного АПФ при острой и хронической болезни почек

Острая почечная недостаточность является основной причиной длительного хронического заболевания почек [47]. В большинстве случаев предпосылкой для острой почечной недостаточности являются почечная ишемия и реперфузия, которые вызывают окислительный стресс, способствуют воспалению и активируют РААС, что приводит к почечной дисфункции [48]. Существует прочная связь между внутрипочечным АПФ и острым почечным повреждением (ОПП). В модели ОПП, вызванной ишемией/реперфузией, повышенные уровни почечного АПФ были связаны с повышенными внутрипочечными уровнями AngII и маркерами повреждения, такими как интерлейкин-6 и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) [49]. Дальнейшие исследования показали, что лечение каптоприлом или эналаприлом предотвращает поражение почечной паренхимы в модели ишемического реперфузионного повреждения [50]. На физиологическое действие АПФ при развитии ОПП также влияют генетические варианты, регулирующие его уровни в плазме и тканях [51, 52]. Эти варианты гена *ACE*, известные как полиморфизмы вставки/делеции (*I/D*), были связаны с уязвимостью к развитию ОПП. S. C. Isbir и соавторы (2007) обнаружили значительную связь между аллелем *D* гена *ACE* и повышенным риском послеоперационного ОПП после аортокоронарного шунтирования [53]. В отличие от этого, другие группы обнаружили, что генотип *I/I ACE* связан с повышенным риском ОПП и прогрессированием до терминальной стадии почечной недостаточности [54–55]. Таким образом, текущие исследования не могут предоставить окончательных доказательств ассоциации генетических вариаций гена *ACE* с ОПП [56].

Также было показано, что внутрипочечная РААС играет важную роль в патогенезе хронической болезни почек, во многом благодаря экспериментальным исследованиям, проведенным в 1980-х годах [57]. Почечные уровни АПФ были повышены в различных моделях хронической болезни почек у животных, таких как субтотальная нефрэктомия 5/6, модель вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» и других, что подчеркивает центральную роль внутрипочечного АПФ в возникновении многих форм хронической болезни почек [58, 59]. На сегодняшний день использование ингибиторов АПФ и блокаторов AT1-рецепторов остается краеугольным камнем терапии для облегчения альбуминурии и прогрессирования почечной недостаточности. Тем не ме-

нее исследование с участием взрослых реципиентов почечного трансплантата с протеинурией показало, что лечение рамиприлом не привело к значительному снижению уровня креатинина в сыворотке и прогрессированию терминальной стадии почечной недостаточности или смерти по сравнению с группой плацебо [60]. Ожидается, что определение функциональной роли внутрипочечного АПФ и идентификация дополнительных компонентов РААС откроют новые терапевтические перспективы для лечения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Заключение

Наличие двух каталитических доменов АПФ способствует широкому разнообразию субстратов АПФ и, соответственно, широкому физиологическому воздействию фермента [61]. В настоящее время синтезированы и охарактеризованы домен-специфические ингибиторы [62]. Когда эти реагенты будут широко доступны, они станут мощными инструментами для исследования действия каждого домена АПФ. В свою очередь, эти знания должны позволить клиницистам представить новые методы лечения заболеваний, которые в настоящее время не лечат ингибиторами АПФ [63, 64].

Сейчас существует большой ряд ингибиторов АПФ, уже одобренных для клинического применения. Эти препараты ингибируют оба домена с одинаковой аффинностью в низком наномолярном диапазоне [65]. Хотя это позволяет эффективно снизить АД, уменьшить проявления сердечной недостаточности, возникают побочные эффекты лекарств, возможно, из-за чрезмерного накопления брадикинина за счет двухдоменной блокады [66]. Таким образом, селективное ингибирование одного домена АПФ может обеспечить эффективное лечение с уменьшением частоты нежелательных явлений. Кроме того, N-селективное (селективное по N-домену) ингибирование может обеспечить лечение повреждений тканей и фиброзных заболеваний без влияния на АД и с уменьшенным профилем побочных эффектов [67]. Доступность классических ингибиторов АПФ и, возможно, этих новых домен-специфических ингибиторов в сочетании с более глубоким пониманием РААС в будущем обеспечат мощное оружие для лечения заболеваний человека.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kierszenbaum AL. Histology and cell biology: an introduction to pathology. Mosby Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2007;824. Print Book & E-Book. ISBN 10:0323078427 / ISBN 13:9780323078429
2. Metzger R, Franke FE, Bohle RM, Alhenc-Gelas F, Danilov SM. Heterogeneous distribution of angiotensin I-converting enzyme (CD143) in the human and rat vascular systems: vessel, organ and species specificity. *Microvasc Res.* 2011;81(2):206–15. doi:10.1016/j.mvr.2010.12.003
3. Danilov SM, Metzger R, Klieser E, Sotlar K, Trakht IN, Garcia JGN. Tissue ACE phenotyping in lung cancer. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226553. doi:10.1371/journal.pone.0226553
4. Defendini R, Zimmerman EA, Weare JA, Alhenc-Gelas F, Erdős EG. Angiotensin-converting enzyme in epithelial and neuroepithelial cells. *Neuroendocrinology.* 1983;37(1):32–40. doi:10.1159/000123512
5. Balcells E, Meng QC, Johnson WH Jr, Oparil S, Dell'Italia LJ. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol.* 1997;273(4): H1769–H1774. doi:10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1769
6. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 1995;92(6):1387–1388. doi:10.1161/01.cir.92.6.1387
7. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343–1346. doi:10.1172/JCI114844
8. Cruz N, Miranda JD, Crespo MJ. Modulation of vascular ACE by oxidative stress in young Syrian cardiomyopathic hamsters: therapeutic implications. *J Clin Med.* 2016;5(7):64. doi:10.3390/jcm5070064
9. Fagyas M, Uri K, Siket IM, Fülöp GÁ, Csató V, Daragó A et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) II: albumin suppresses angiotensin converting enzyme (ACE) activity in human. *PLoS One.* 2014;9(4):e87844. doi:10.1371/journal.pone.0087844
10. Bánhegyi V, Enyedi A, Fülöp GÁ, Oláh A, Siket IM, Váradi C et al. Human tissue angiotensin converting enzyme (ACE) activity is regulated by genetic polymorphisms, posttranslational modifications, endogenous inhibitors and secretion in the serum, lungs and heart. *Cells.* 2021;10(7):1708. doi:10.3390/cells10071708
11. Studer R, Reinecke H, Muller B, Holtz J, Just H, Drexler H. Increased angiotensin-I converting enzyme gene expression in the failing human heart. Quantification by competitive RNA polymerase chain reaction. *J Clin Invest.* 1994;94(1):301–310. doi:10.1172/JCI117322
12. Falkenhahn M, Franke F, Bohle RM, Zhu YC, Stauss HM, Bachmann S et al. Cellular distribution of angiotensin-converting enzyme after myocardial infarction. *Hypertension.* 1995;25(2):219–226. doi:10.1161/01.hyp.25.2.219
13. Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1669–1677. doi:10.1016/s0735-1097(00)00611-2
14. Kasi VS, Xiao HD, Shang LL, Iravanian S, Langberg J, Witham EA et al. Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(1): H182–H192. doi:10.1152/ajpheart.00684.2006
15. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J.* 2006;27(5):512–518. doi:10.1093/eurheartj/ehi668
16. Rasoul S, Carretero OA, Peng H, Cavin MA, Zhuo J, Sanchez-Mendoza A et al. Antifibrotic effect of Ac-SDKP and angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *J Hypertens.* 2004;22(3):593–603. doi:10.1097/00004872-200403000-00023
17. Danilov SM, Balyasnikova IV, Danilova AS, Naperova IA, Arablinskaya NE, Borisov SE et al. Conformational fingerprinting of the angiotensin I-converting enzyme (ACE). 1. Application in sarcoidosis. *J Proteome Res.* 2010;9(11):5782–5793. doi:10.1021/pr100564r
18. Tikhomirova VE, Kost OA, Kryukova OV, Golukhova EZ, Bulaeva NI, Zholbaeva AZ et al. ACE phenotyping in human heart. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181976. doi:10.1371/journal.pone.0181976
19. Silverstein E, Friedland J, Setton C. Angiotensin-converting enzyme in macrophages and Freund's adjuvant granuloma. *Isr J Med Sci.* 1978;14(3):314–318. PMID: 205523
20. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):805–819. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.064
21. Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Hypertension.* 2011;57(3):355–362. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163519
22. Campbell DJ. Clinical relevance of local renin angiotensin systems. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:113. doi:10.3389/fendo.2014.00113
23. Culver S, Li C, Siragy HM. Intrarenal angiotensin-converting enzyme: the old and the new. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(10):80. doi:10.1007/s11906-017-0778-2
24. Alhenc-Gelas F, Baussant T, Hubert C, Soubrier F, Corvol P. The angiotensin converting enzyme in the kidney. *J Hypertens Suppl.* 1989;7(7): S9–13; discussion S14. doi:10.1097/00004872-198909007-00003
25. Gonzalez AA, Liu L, Lara LS, Seth DM, Navar LG, Prieto MC. Angiotensin II stimulates renin in inner medullary collecting duct cells via protein kinase C and independent of epithelial sodium channel and mineralocorticoid receptor activity. *Hypertension.* 2011;57(3):594–599. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165902
26. Harrison-Bernard LM, Navar LG, Ho MM, Vinson GP, el-Dahr SS. Immunohistochemical localization of ANG II AT1 receptor in adult rat kidney using a monoclonal antibody. *Am J Physiol.* 1997;273(1Pt2): F170–E177. doi:10.1152/ajprenal.1997.273.1.F170
27. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med.* 2011;17(11):1402–1409. doi:10.1038/nm.2541
28. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control its infinite gain! *Hypertension.* 1990;16(6):725–730. doi:10.1161/01.hyp.16.6.725
29. Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ, Ruiz P, Griffiths R, Kumar AP et al. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(47):17985–17990. doi:10.1073/pnas.0605545103
30. Gonzalez-Villalobos RA, Billet S, Kim C, Satou R, Fuchs S, Bernstein KE et al. Intrarenal angiotensin-converting enzyme induces hypertension in response to angiotensin I infusion. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(3):449–459. doi:10.1681/ASN.2010060624
31. Gonzalez-Villalobos RA, Janjoulia T, Fletcher NK, Giani JF, Nguyen MT, Riquier-Brison AD et al. The absence of intrarenal ACE protects against hypertension. *J Clin Invest.* 2013;123(5):2011–2023. doi:10.1172/JCI65460

32. Giani JF, Bernstein KE, Janjulia T, Han J, Toblli JE, Shen XZ et al. Salt sensitivity in response to renal injury requires renal angiotensin-converting enzyme. *Hypertension*. 2015;66(3):534–542. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05320
33. Giani JF, Eriguchi M, Bernstein EA, Katsumata M, Shen XZ, Li L et al. Renal tubular angiotensin converting enzyme is responsible for nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced salt sensitivity. *Kidney Int*. 2017;91(4):856–867. doi:10.1016/j.kint.2016.10.007
34. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*. 2007;59(3):251–287. doi:10.1124/pr.59.3.3
35. Eriguchi M, Yotsueda R, Torisu K, Kawai Y, Hasegawa S, Tanaka S et al. Assessment of urinary angiotensinogen as a marker of podocyte injury in proteinuric nephropathies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(4):F322–F333. doi:10.1152/ajprenal.00260.2015
36. Anderson S. Physiologic actions and molecular expression of the renin-angiotensin system in the diabetic rat. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24(6):406–411. doi:10.1159/000057402
37. Campbell DJ, Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Cooper ME, Skinner SL. Increased bradykinin and “normal” angiotensin peptide levels in diabetic Sprague-Dawley and transgenic (mRen-2)27 rats. *Kidney Int*. 1999;56(1):211–221. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00519.x
38. Mizuri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol*. 2015;4(1):74–82. doi:10.5527/wjn.v4.i1.74
39. Clotet-Freixas S, Soler MJ, Palau V, Anguiano L, Gimeno J, Konvalinka A et al. Sex dimorphism in ANGII-mediated crosstalk between ACE2 and ACE in diabetic nephropathy. *Lab Invest*. 2018;98(9):1237–1249. doi:10.1038/s41374-018-0084-x
40. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Battle D. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3067–3075. doi:10.1681/ASN.2006050423
41. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003;41(3):392–397. doi:10.1161/01.HYP.00000060689.38912.CB
42. Wysocki J, Goodling A, Burgaya M, Whitlock K, Ruzinski J, Battle D et al. Urine RAS components in mice and people with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(2):F487–F494. doi:10.1152/ajprenal.00074.2017
43. Zhao S, Ghosh A, Lo CS, Chenier I, Scholey JW, Filep JG et al. Nrf2 deficiency upregulates intrarenal angiotensin-converting enzyme-2 and angiotensin 1–7 receptor expression and attenuates hypertension and nephropathy in diabetic mice. *Endocrinology*. 2018;159(2):836–852. doi:10.1210/en.2017-00752
44. Schnermann J, Briggs JP. Tubuloglomerular feedback: mechanistic insights from gene-manipulated mice. *Kidney Int*. 2008;74(4):418–426. doi:10.1038/ki.2008.145
45. Wagner MC, Campos-Bilderback SB, Chowdhury M, Flores B, Lai X, Myslinski J et al. Proximal tubules have the capacity to regulate uptake of albumin. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(2):482–494. doi:10.1681/ASN.2014111107
46. Eriguchi M, Lin M, Yamashita M, Zhao TV, Khan Z, Bernstein EA et al. Renal tubular ACE-mediated tubular injury is the major contributor to microalbuminuria in early diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(4):F531–F542. doi:10.1152/ajprenal.00523.2017
47. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(5):F1078–F1094. doi:10.1152/ajprenal.00017.2010
48. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1503–1520. doi:10.1681/ASN.2006010017
49. Efrati S, Berman S, Hamad RA, Siman-Tov Y, Ilgiyev E, Maslyakov I et al. Effect of captopril treatment on recuperation from ischemia/reperfusion-induced acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):136–145. doi:10.1093/ndt/gfr256
50. Pazoki-Toroudi HR, Hesami A, Vahidi S, Sahebjam F, Seifi B, Djahanguiri B. The preventive effect of captopril or enalapril on reperfusion injury of the kidney of rats is independent of angiotensin II AT1 receptors. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(5):595–598. doi:10.1046/j.1472-8206.2003.00188.x
51. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH et al; Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):519–530. doi:10.1053/j.ajkd.2004.11.021
52. Pedrosa JA, Paskulin Dd, Dias FS, de França E, Alho CS. Temporal trends in acute renal dysfunction among critically ill patients according to I/D and –262A>T ACE polymorphisms. *J Bras Nefrol*. 2010;32(2):182–194. English, Portuguese. PMID: 21103678
53. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2007;10(6):E439–E444. doi:10.1532/HSF98.20071117
54. du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, Terzi N, Guillotin D, Bouchet B et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: its impact on renal function in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3178–3183. doi:10.1097/CCM.0b013e318186a299
55. Налесник Е. О., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А., Репин А. Н. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968 [Nalesnik EO, Muslimova EF, Afanasiev SA, Repin AN. Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. *Russ J Cardiol*. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968. In Russian].
56. Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury a systematic review. *BMC Nephrol*. 2015; 16:197. doi:10.1186/s12882-015-0190-6
57. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest*. 1986;77(6):1993–2000. doi:10.1172/JCI112528
58. Gómez GI, Velarde V. Boldine improves kidney damage in the goldblatt 2K1C model avoiding the increase in TGF-β. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1864. doi:10.3390/ijms19071864
59. Wang XF, Zhang BH, Lu XQ, Wang P. Beraprost sodium, a stable analogue of PGI₂, inhibits the renin-angiotensin system in the renal tissues of rats with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(4):1231–1244. doi:10.1159/000492405
60. Knoll GA, Fergusson D, Chassé M, Hebert P, Wells G, Tibbles LA et al. Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):318–326. doi:10.1016/S2213-8587(15)00368-X
61. Natesh R, Schwager SL, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature*. 2003;421(6922):551–554. doi:10.1038/nature01370
62. Sharma RK, Douglas RG, Louw S, Chibale K, Sturrock ED. New ketomethylene inhibitor analogues: synthesis and assessment

of structural determinants for N-domain selective inhibition of angiotensin-converting enzyme. *Biol Chem.* 2012;393(6):485–493. doi:10.1515/hsz-2012-0127

63. Peng H, Carretero OA, Vuljaj N, Liao TD, Motivala A, Peterson EL et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a new mechanism of action. *Circulation.* 2005;112(16):2436–2445. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528695

64. Xu H, Yang F, Sun Y, Yuan Y, Cheng H, Wei Z et al. A new antifibrotic target of Ac-SDKP: inhibition of myofibroblast differentiation in rat lung with silicosis. *PLoS One.* 2012;7(7):e40301. doi:10.1371/journal.pone.0040301

65. Wei L, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors. *J Biol Chem.* 1992;267(19):13398–13405. PMID: 1320019

66. Emanuelli C, Grady EF, Madeddu P, Figini M, Bunnett NW, Parisi D et al. Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension.* 1998;31(6):1299–1304. doi:10.1161/01.hyp.31.6.1299

67. Douglas RG, Sharma RK, Masuyer G, Lubbe L, Zamora I, Acharya KR et al. Fragment-based design for the development of N-domain-selective angiotensin-1-converting enzyme inhibitors. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(4):305–313. doi:10.1042/CS20130403

Информация об авторе

Налесник Елена Олеговна — научный сотрудник НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ORCID: 0000-0002-2665-9108, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

Author information

Elena O. Nalesnik, Research Associate, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-2665-9108, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru.