

Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНИРУЮЩИМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: аортальный стеноз; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; кальцификация; патофизиология; консервативная терапия; ингибиторы АПФ

Ссылка для цитирования: Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Барбараш О. Л.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система как потенциальная мишень для терапии пациентов с кальцинирующим аортальным стенозом: обзор литературы. Кардиология. 2019;59(11S):4–17

РЕЗЮМЕ

Кальцинирующий аортальный стеноз (КАС) представляет собой серьезную социально-экономическую проблему в развитых странах, поскольку является наиболее частым показанием к протезированию аортального клапана. В настоящее время не существует методов неинвазивного лечения этого заболевания. Тем не менее, предполагается, что эффективная фармакотерапия КАС может быть разработана на основе модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вовлеченной в патогенез этого заболевания. Целью настоящего обзора является обобщение и анализ современной информации о роли РААС в патофизиологии КАС, рассмотрение последних данных по эффективности ингибиторов РААС в лечении данного порока.

Kostyunin A. E., Ovcharenko E. A., Barbarash O. L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo, 650002

THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AT A POTENTIAL TARGET FOR THERAPY IN PATIENTS WITH CALCIFIC AORTIC STENOSIS: A LITERATURE REVIEW

Keywords: aortic stenosis; renin-angiotensin-aldosterone system; calcification; pathophysiology; conservative treatment; ACE inhibitors

For citation: Kostyunin A. E., Ovcharenko E. A., Barbarash O. L. The renin-angiotensin-aldosterone system

at a potential target for therapy in patients with calcific aortic stenosis: a literature review. Kardiologiia. 2019;59(11S):4–17

SUMMARY

Calcific aortic valve stenosis (CAVS) is a serious socio-economic problem in developed countries because this disease is the most common indication for aortic valve replacement. Currently, there are no methods for non-invasive treatment of CAVS. Nevertheless, it is assumed that effective drug therapy for CAVS can be developed on the basis of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is involved in the pathogenesis of this disease. The purpose of this paper is to compile and analyze current information on the role of RAAS in the CAVS pathophysiology. Recent data on the effectiveness of RAAS inhibition are reviewed.

Information about the corresponding author: Kostyunin A. E., e-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Введение

Кальцинирующий аортальный стеноз (КАС) является наиболее распространенной формой аортального стеноза во всем мире, особенно часто данная патология встречается среди жителей развитых стран [1]. Этот порок поражает лиц преклонного возраста и обнаруживается у 2–7% пациентов старше 65 лет [2]. В связи со сложившейся тенденцией увеличения продолжительности жизни и демографического старения населения развитых стран в ближайшие десятилетия прогнозируют существенный рост числа больных

КАС [3–6]. Поскольку разработка медикаментозной терапии КАС до сих пор не увенчалась успехом [7, 8], единственным способом коррекции этого порока является хирургическое протезирование пораженного нативного клапана [9–11]. Впрочем, в настоящее время активно ведутся исследования, нацеленные на создание эффективных методов неинвазивного лечения КАС. В качестве возможных вариантов рассматривается применение статинов, иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бисфосфонатов и ряда других препаратов [7].

Важно отметить, что за последние 20 лет произошел прорыв в понимании патофизиологии КАС [1]. Если раньше данный порок считался пассивным дегенеративным заболеванием, то сегодня известно, что патогенез КАС сложен и отчасти напоминает атеросклеротическое поражение сосудов, разделяя с ним общие ФР и гистопатологические события, такие как эндотелиальная дисфункция, воспаление, фиброз и кальцификация [12]. К настоящему времени уже идентифицированы основные молекулярные пути и клеточные агенты, способствующие развитию и прогрессированию КАС [1], намечены главные терапевтические мишени для разработки консервативного лечения [7]. Среди наиболее перспективных мишеней для фармакотерапии КАС выделяется РААС.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система была открыта более века назад. Она представляет собой одну из ключевых гормональных систем организма, которая поддерживает почечный и сердечно-сосудистый гомеостаз посредством регуляции просвета сосудов и водно-электролитного баланса [13]. В последние годы взгляды на РААС как на классическую вазорегулирующую систему в корне изменились. Многочисленные экспериментальные работы показывают, что отдельные ее компоненты проявляют цитокиноподобные свойства и участвуют в таких процессах, как пролиферация и дифференцировка клеток [14–16], синтез внеклеточного матрикса и протеолитических ферментов [16–18], генерация кислородных радикалов [19–21], выброс цитокинов, хемокинов и белков острой фазы воспаления [22–24], экспрессия молекул клеточной адгезии [20, 25] и т. д. Кроме того, сегодня дисрегуляция РААС ассоциируется с различными патологиями. Известно, что она задействована в патогенезе таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) [26], атеросклероз [27, 28], рак [29, 30], СД [31, 32] и ХПН [33], причем некоторые из этих состояний тесно связаны с процессами, лежащими в основе патофизиологии КАС. Более того, современные данные свидетельствуют о том, что активация РААС играет значимую роль в самой клапанной кальцификации [1].

Все вышеизложенное позволяет предполагать, что регуляция собственных КАС патологических процессов может хотя бы отчасти осуществляться через модуляцию функций РААС. Это ставит вопрос о потенциальной эффективности фармакотерапии, основанной на использовании иАПФ и БРА для замедления склерозирования и кальцификации аортального клапана (АК). Целью настоящего обзора является обобщение и анализ современной информации, касающейся роли РААС в этиопатогенезе КАС, рассмотрение последних данных по эффективности ингибиторов РААС в лечении КАС.

Основные компоненты РААС и их потенциальная роль в патофизиологии КАС

Ангиотензин II, его рецепторы и физиологические функции

Ангиотензин (АТ) II является центральным компонентом классической РААС и ее главным биоактивным эффектором. Функциональные эффекты АТ II опосредуются рецепторами АТ II типа 1 и 2 (АТ1-Р и АТ2-Р), относящимися к семиспиральным или G-протеин-сопряженным рецепторам [34]. Они имеют гомологичную структуру, но различаются функционально [35]. Классические эффекты АТ II, включающие индукцию вазоконстрикции, пролиферации, воспаления, фиброза и гипертрофии зависят от взаимодействия АТ II с АТ1-Р [34, 36]. В свою очередь вазодилатация, противовоспалительные, антифиброзные и антигипертрофические эффекты АТ II опосредуются через АТ2-Р [36]. Важно отметить, что здоровые аортальные клапаны, по-видимому, защищены от неблагоприятного воздействия АТ II, что связано с особенностями экспрессии АТ1-Р и АТ2-Р. Так, группой финских ученых показано более чем пятикратное увеличение уровней АТ1-Р в стенозированных клапанах по сравнению с неизмененными, тогда как уровни АТ2-Р оказались ниже предела обнаружения и в пораженных, и в здоровых клапанах [37]. В другом исследовании показано, что уровни экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) АТ1-Р могут существенно не изменяться по мере развития склеротического поражения и кальцификации АК, в то время как уровни мРНК АТ2-Р резко снижаются при прогрессировании болезни [38]. Наконец, еще одно исследование демонстрирует, что экспрессия АТ1-Р обнаруживается лишь в 18% неизмененных, но в 75% стенозированных аортальных клапанов [39]. Однако необходимо учитывать, что эти данные могут и не отражать истинных закономерностей, поскольку получены на очень ограниченной выборке [39]. Также стоит упомянуть, что экспрессия АТ1-Р не типична для вальвулярных фибробластов здоровых клапанов, но отмечается при их активации и переходе к миофибробластическому фенотипу, наблюдаемому при развитии собственных КАС патологических изменений [37, 39].

Таким образом, в неизмененных АК наблюдается низкая экспрессия АТ1-Р, что ограничивает возможности АТ II инициировать воспалительные и фиброзные реакции. Более высокие уровни экспрессии АТ2-Р, вероятно, также защищают здоровый клапан от вредного воздействия АТ II. По мере прогрессирования КАС баланс между АТ1-Р и АТ2-Р постепенно нарушается: наблюдается снижение экспрессии АТ2-Р, тогда как экспрессия АТ1-Р либо увеличивается, либо не изменяется. Так или иначе, равновесие смещается в сторону АТ1-Р, что предраспола-

гает к активации РААС и преобладанию воспалительных и фиброгенных сигналов.

Связывание АТ II с АТ1-Р приводит к трансдукции сигнала внутрь клетки через активацию зависимых и независимых от G-белков сигнальных путей, что в свою очередь активирует множество сигнальных молекул и транскрипционных факторов, включая ERK1/2, JNK, p38 MAPK, JAK/STAT, NF-κB и др. [34]. Эти сигналы индуцируют увеличение экспрессии разнообразных цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли α, трансформирующий фактор роста β1, моноцитарный хемотаксический фактор-1, которые опосредуют различные функциональные эффекты АТ II, такие как усиление синтеза белков матрикса и матрикс-деградирующих ферментов, активацию процессов пролиферации, миграции, дифференцировки и гибели клеток [34, 40].

Особое внимание обращает на себя тесная связь АТ II и окислительного стресса [41]. Известно, что АТ II активирует НАДФН-оксидазу и, следовательно, усиливает окислительный стресс за счет увеличения концентраций кислородных радикалов, таких как перекись водорода и супероксид-анион [34, 41]. В свою очередь, повышение окислительного стресса ассоциируется с различными ССЗ [34, 41], включая КАС [42–44]. Перепроизводство кислородных соединений способствует снижению продукции оксида азота эндотелием и его деактивации, внеклеточному окислению липопротеинов, активации протеолитических ферментов и многочисленных сигнальных молекул и транскрипционных факторов, включая ERK5, JNK, p38 MAPK, MSx2, Runx2, JAK/STAT и NF-κB [34, 41, 44]. Помимо этого, радикалы кислорода провоцируют перекисное окисление липидов, повреждение белков и молекул ДНК, вызывая гибель клеток через апоптоз или некроптоз [45, 46]. Таким образом, способность АТ II индуцировать производство кислородных радикалов и, тем самым, усугублять окислительный стресс является, пожалуй, наиболее значимым его свойством.

Все вышеперечисленные функциональные эффекты АТ II могут иметь важное значение для процессов фиброзно-склеротического ремоделирования и кальцификации АК. Участие АТ II в развитии фиброза и кальцификации клапанов подтверждается рядом экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo*. Например, обработка АТ II культивируемых вальвулярных миофибробластов свиньи приводила к их активации и усилению экспрессии α-гладкомышечного актина [47]. Кроме того, добавление в культуру АТ II вызывало повышение экспрессии мРНК костного морфогенетического белка-2 и щелочной фосфатазы, усиленную секрецию морфогена Wnt3a, активацию сигнального каскада Wnt и переход части миофибро-

бластов к остеогенному фенотипу [47]. Стоит отметить, что опосредованная АТ II остеогенная дифференцировка клапанных клеток может происходить и по пути активации сигнала RANKL (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-β), как это показано на примере культур гладкомышечных клеток сосудов человека и сосудистой кальцификации у мышей [24]. В свою очередь исследование на ApoE-нокаутных мышях демонстрирует, что введение высоких доз АТ II вызывает утолщение створок клапанов, сопровождаемое повреждением эндотелиальных клеток и увеличением количества вальвулярных миофибробластов, причем эти изменения не связаны с индуцируемым АТ II повышением АД [48]. В другом исследовании показано, что введение гиперхолестеринемическим кроликам блокаторов АТ1-Р предотвращает утолщение АК, которое развивается у них на богатой ХС диете [49]. При этом в АК подопытных животных отмечено снижение экспрессии мРНК Runx2 и секреции остеопонтина, уменьшение количества миофибробластов, а также малая интенсивность липидной и лейкоцитарной инфильтрации по сравнению с кроликами в положительном контроле [49]. Эти данные также предполагают центральную роль АТ II в наблюдаемых у кроликов патологических процессах.

Как уже отмечалось ранее, хроническая гиперактивация РААС, сопровождающаяся повышением уровня АТ II в плазме и тканях, ведет к развитию ряда сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Наличие таких патологий, как АГ и почечная недостаточность, не только связано с более неблагоприятным клиническим прогнозом у больных КАС [50, 51], но и может становиться причиной появления или ускорения прогрессии этой болезни [52, 53]. Например, АГ часто сопутствует КАС, а ее основное влияние на прогрессирование клапанной кальцификации объясняется повышением механической нагрузки на створки клапана вследствие воздействия на них аномальной гемодинамики [54]. Кроме того, считается, что АГ может выступать в качестве триггера КАС, способствуя повреждению эндотелиального слоя створок [55]. В свою очередь ХПН дополнительно ускоряет и усиливает процессы кальцификации АК, поскольку провоцирует нарушения кальций-фосфорного обмена и метаболизма ингибиторов минерализации, таких как фетуина-А и матриксного Gla-белка [56]. Поскольку АТ II задействован в патофизиологии этих заболеваний, можно говорить, что РААС оказывает не только прямое влияние на прогрессию КАС, провоцируя усиление воспалительных, фиброгенных и остеогенных реакций непосредственно в клапане, но и способствует развитию порока через изменение гемодинамических и биохимических параметров внутренней среды организма.

**Механизмы образования и накопления
АТ II в пораженных клапанах**

Ангиотензин II образуется в ходе каскада реакций, включающих активацию ренина, расщепление ангиотензиногена до АТ I и переход АТ I в АТ II. Ренин представляет собой фермент из класса гидролаз, он образуется из проренина, синтезируемого в почках [13]. Активация проренина может происходить двумя способами, включающими необратимое протеолитическое отщепление 43-аминокислотного просегмента и обратимое изменение конформации при связывании с (про) рениновым рецептором (ПРР), в ходе которого просегмент выходит из каталитического центра фермента, но не отделяется от него [34]. Предположительно, опосредуемый ПРР непротеолитический механизм образования ренина может локально активировать РААС в тканях пораженных клапанов [35]. ПРР способен связываться и с проренином, и с ренином [34, 35], причем это взаимодействие увеличивает ферментативную активность последнего в 4–5 раз [34]. Поскольку одной из основных функций ренина является гидролиз продуцируемого печенью ангиотензиногена до АТ I, активация этого фермента в клапане будет способствовать локальному накоплению АТ I. В свою очередь АТ I, как считается, не обладает биологической активностью и служит субстратом для АПФ, химазы или катепсина G, под действием которых он превращается в АТ II [35]. Существует и альтернативный путь получения АТ II из недавно открытых промежуточных пептидов АТ (1-12) и АТ (1-25), причем ренин и АПФ не участвуют в этом каскаде. АТ (1-12) и АТ (1-25), вероятно, образуются из ангиотензиногена под действием неопознанных ферментов и далее преобразуются химазой в АТ II [57–59]. Важно отметить, что опосредованный химазой переход АТ (1-12) в АТ II, по-видимому, является основным путем образования АТ II в тканях сердца [60, 61].

Примечательно, что в стенозированных АК наблюдается повышенное содержание основных компонентов РААС и в частности всех трех АТ II-образующих ферментов [37, 39, 62]. Накопление последних тесно связано с липидной и лейкоцитарной инфильтрацией, сопровождающих воспалительные процессы на ранних стадиях КАС. Показано, что в тканях пораженных клапанов формируются плотные клеточные инфильтраты, состоящие преимущественно из макрофагов, Т-лимфоцитов и тучных клеток [63–65]. При этом макрофаги продуцируют АПФ [39], тогда как тучные клетки высвобождают химазу и катепсин G [37, 62]. Еще одним важнейшим источником АПФ в тканях клапанов, по-видимому, становятся циркулирующие в крови липопротеины, к которым прикрепляется фермент. Давно известно, что липидная инфильтрация имеет место у больных КАС [66, 67]



**Для тех, кто
любит жизнь
всем сердцем!**

*Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда*



акрихин

Информация для медицинских
и фармацевтических работников

**Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³**

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

и сегодня отложение липопротеинов в матриксе клапана считается ключевым звеном этого заболевания [68]. Иммуногистохимические исследования демонстрируют колокализацию АТ II, АПФ и внеклеточного аполипопротеина в тканях хирургически удаленных АК [39]. Кроме того, посредством метода вестерн-блоттинга выявлена ассоциация между АПФ и ЛПНП в плазме крови [39].

Таким образом, уже на ранних стадиях КАС в клапане присутствуют все компоненты, необходимые для активации РААС: осаждение в матриксе створок липопротеинов с последующим их окислением провоцирует развитие интенсивной воспалительной реакции и фиброза, вследствие чего клапан инфильтрируется иммунными клетками [69], причем и липопротеины, и лейкоциты являются источниками АТ II-образующих ферментов. По мере активации РААС эти взаимосвязи, вероятно, начинают работать по принципу положительной обратной связи. Как известно, АТ II может усиливать синтез клетками протеогликанов [70]. Благодаря способности последних связывать липопротеины [71, 72], а также свойству АТ II увеличивать продукцию клетками кислородных радикалов, процессы аккумуляции и окисления липопротеинов в пораженном клапане постепенно усиливаются, что в свою очередь ведет к усилению воспаления и еще большему увеличению липидной и лейкоцитарной инфильтрации. Другими словами, формируется порочный круг: чем больше АТ II накапливается в тканях пораженного клапана, тем активнее протекают воспалительные и фиброзные реакции; в свою очередь усиление этих процессов приводит к увеличению концентрации АТ II (рис. 1).

Прочие компоненты РААС

и их возможная роль в клапанной кальцификации

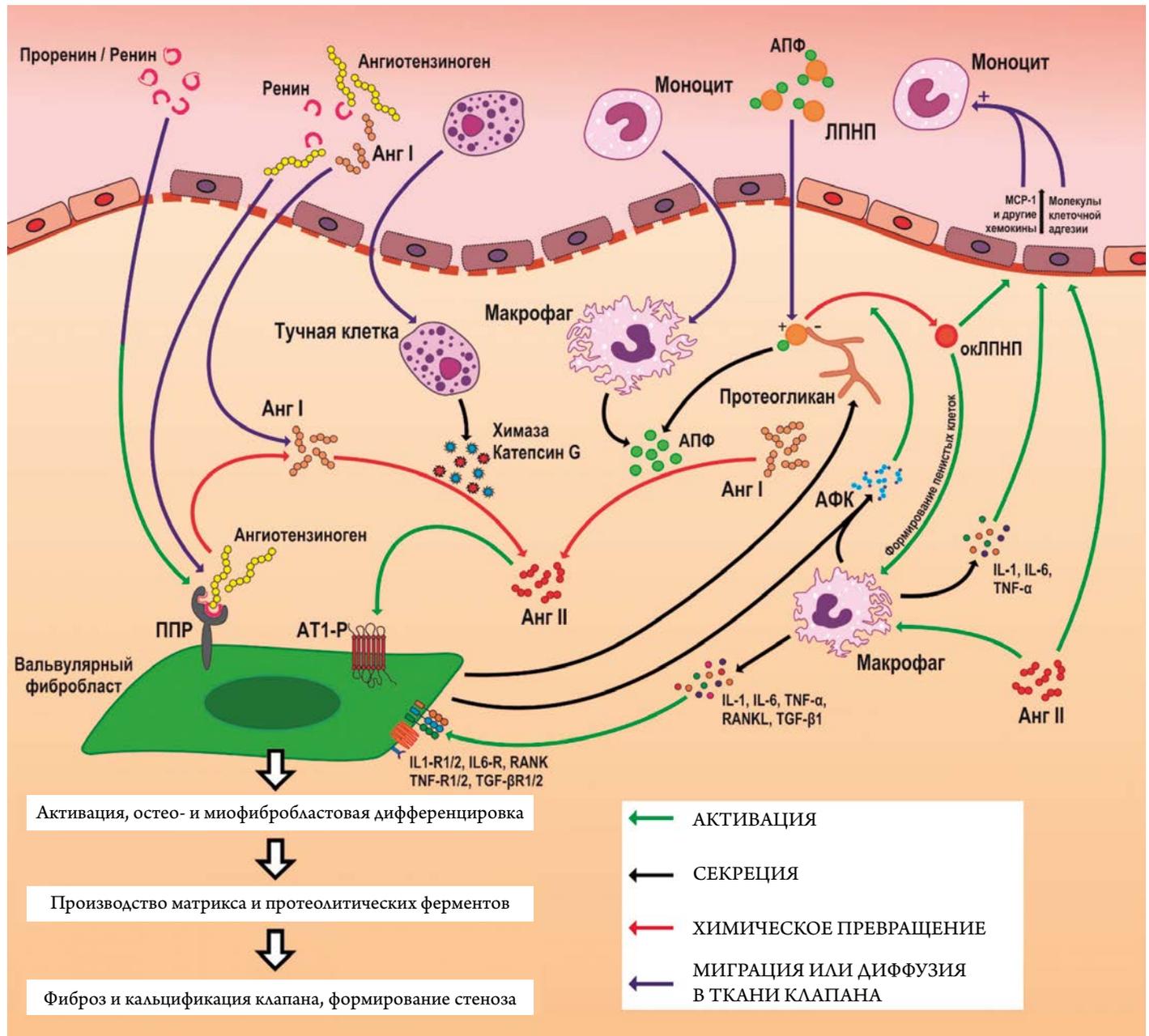
В соответствии с современными взглядами, РААС включает значительно больше компонентов, чем предполагалось изначально. Помимо ренина, проренина, альдостерона, АТ I/II, АПФ, АТ1-Р и АТ2-Р, а также ранее упомянутых АТ (1-12) и АТ (1-25), в состав РААС входит множество пептидов, таких как АТ А/(1-5)/(1-7)/(1-9)/(2-8)/(3-8), аламандин, ангиопротектин и др. [34, 35, 41]. В целом их физиологические функции изучены хуже, чем таковые АТ II. Предполагается, что часть АТ-пептидов представляет собой биологически инертные продукты деградации ангиотензиногена, АТ I и АТ II [41]. Тем не менее постепенно накапливаются доказательства того, что большинство этих соединений все же являются биоактивными и могут участвовать в модуляции функций РААС. Таким образом, они могут вносить определенный вклад в процессы клапанной кальцификации. Далее кратко рассматриваются функции наи-

более изученных АТ-пептидов. Сводная информация по основным рассматриваемым соединениям приведена на схеме (рис. 2).

Ангиотензин (1-7). Среди других недавно выявленных АТ-пептидов функциональные эффекты АТ (1-7) изучены наиболее подробно. АТ (1-7) образуется при деградации АТ II или АТ (1-9) [34]. Преобразование АТ II в АТ (1-7) происходит при участии открытого в 2000 году АПФ2 [73], тогда как переход АТ (1-9) в АТ (1-7) катализируется АПФ [34]. Считается, что физиологические функции АТ (1-7) противоположны функциям АТ II [74, 75]. АТ (1-7) взаимодействует с Mas-рецепторами (Mas-R) и передает сигналы, активирующие эндотелиальнопротективные, кардиопротективные, вазодилатирующие, противовоспалительные, антипролиферативные и антифиброзные реакции [34, 35, 41]. Важное значение АТ (1-7) и Mas-R в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза продемонстрировано на Mas-R-нокаутных мышцах, подверженным развитию АГ и нарушению функции эндотелия, связанной с уменьшением экспрессии синтазы оксида азота и снижением производства оксида азота и увеличением концентрации радикалов кислорода [76]. Помимо прочего, система АПФ2/АТ (1-7)/Mas-R не только активирует сигналы, противодействующие таковым системы АПФ/АТII/АТ1-Р, но и препятствует действию АТ II за счет усиления его деградации ферментом АПФ2 [74]. Важная роль последнего подтверждается результатами исследований на АПФ2-дефицитных мышцах [77, 78] и гипертензивных крысах [79], демонстрирующими развитие патологических изменений в сердцах животных при недостатке АПФ2.

Примечательно, что в пораженных АК наряду с активацией АПФ/АТII/АТ1-Р наблюдается резкое снижение экспрессии компонентов системы АПФ2/АТ (1-7)/Mas-R [80]. Таким образом, усиление неблагоприятного воздействия АТ II и гиперактивация РААС в тканях пораженных клапанов могут быть отчасти связаны со снижением уровней АПФ2 и АТ (1-7), а также пониженной экспрессией Mas-R и АТ2-Р [80]. Это открытие предполагает, что система АПФ2/Анг (1-7)/Mas-R может стать перспективной терапевтической мишенью у больных КАС, поскольку она является естественным ингибитором АТ II [35]. С другой стороны, не все эксперименты демонстрируют положительное влияние АТ (1-7) на сердечно-сосудистую систему и его антагонизм с АТ II [81–83]. Так, инфузии АТ (1-7) или его антагониста А-779 не оказывали влияние на индуцированное АТ II хроническое повышение АД у крыс [81]. Кроме того, особенности функционирования системы АПФ2/АТ (1-7)/Mas-R все еще не изучены должным образом и имеются данные, что АТ (1-7) также может участвовать в ряде патологических процессов. Например, введение

Рисунок 1. Потенциальная роль РААС в патофизиологии КАС



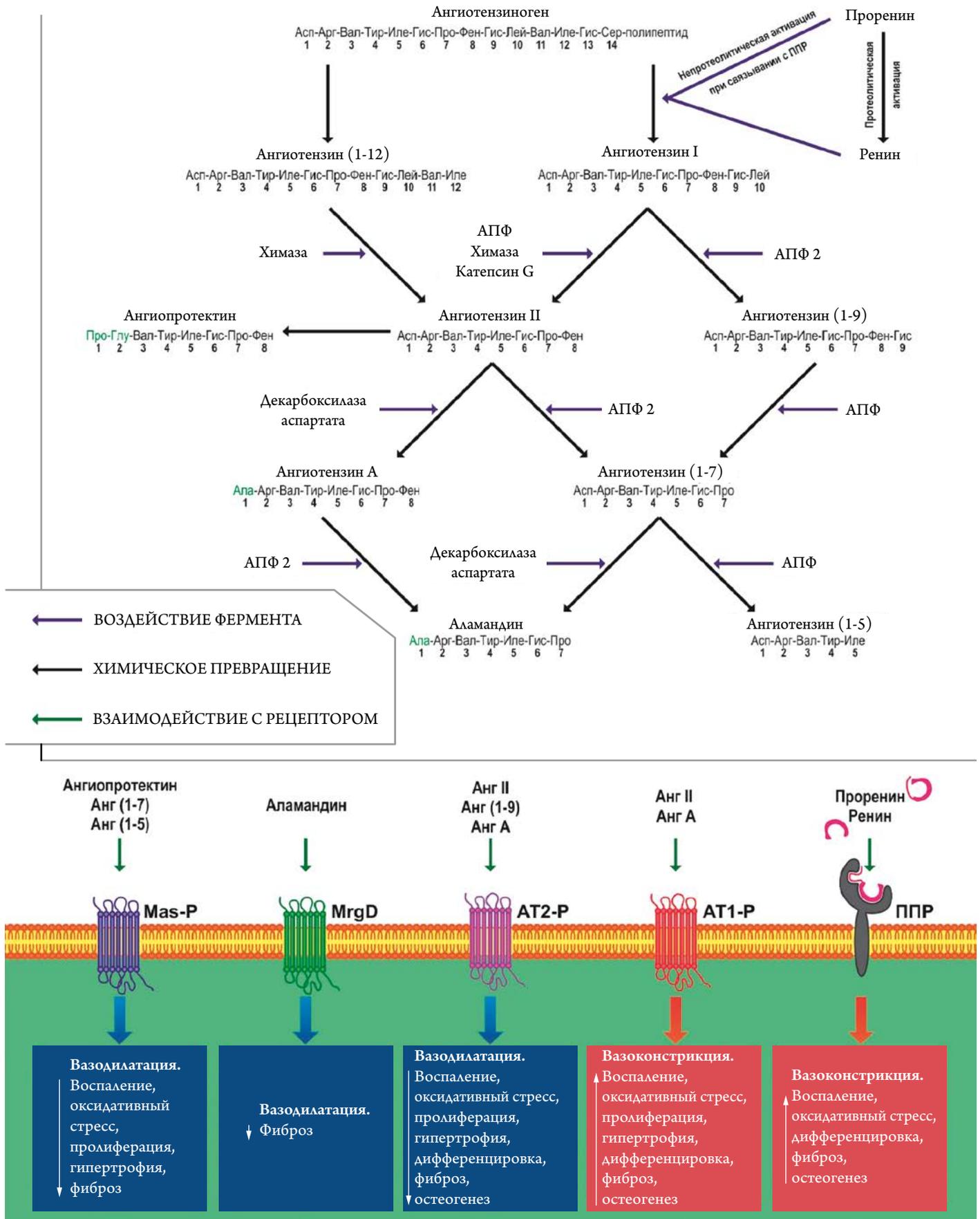
Анг I/II – ангиотензины I и II, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, AT1-P – рецептор ангиотензина II типа 1, АФК – активные формы кислорода, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, окЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности, PPR – (про)рениновый рецептор, IL-1/6 – интерлейкины-1 и -6, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1, RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-β, TGF-β – трансформирующий ростовой фактор бета, TNF-α – фактор некроза опухоли альфа, IL1-R1/2 – рецепторы интерлейкина-1 типа 1 и 2, IL6-R – рецептор интерлейкина-6, RANKL – рецептор-активатор ядерного фактора каппа-β, TGF-βR1/2 – рецепторы трансформирующего ростового фактора бета типа 1 и 2, TNF-R1/2 – рецепторы фактора некроза опухоли типа 1 и 2.

подвергнутым субтотальной нефрэктомии крысам AT (1-7) приводит к увеличению АД, фиброзу и гипертрофии сердца, на основании чего сделан вывод о возможном пагубном воздействии AT (1-7) на сердечно-сосудистую систему при наличии почечной недостаточности [82]. В другом исследовании показано, что инфузия AT (1-7) заметно ускоряет прогрессирующую диабетическую нефропатию у диабетических крыс, причем введение AT (1-7) подопытным животным сопровождается явной

дисрегуляцией РААС, связанной с резким снижением экспрессии мРНК АПФ2, Mas-P и AT2-P, и увеличением уровней мРНК АПФ и AT1-P [83].

Ангиотензин (1-9). Данный пептид образуется при катализируемом АПФ2 расщеплении AT I [73], его выявленные физиологические функции во многом аналогичны таковым AT (1-7) [84, 85]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что AT (1-9) обладает выраженными антигипертензивными, антиокислительными,

Рисунок 2. Основные компоненты РААС и их физиологические функции



Анг – ангиотензин, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, AT1-P – рецептор ангиотензина II типа 1, AT2-P – рецептор ангиотензина II типа 2, Mas-P – mas-рецептор, MrgD – mas-зависимый G-белок-связанный рецептор типа D, PPR – (про)рениновый рецептор.

антипролиферативными, антифибротическими и антигипертрофическими свойствами [86–88]. Также показано, что АТ (1-9) подавляет активность АПФ и снижает циркулирующие уровни АТ II у гипертензивных крыс [87]. В отличие от АТ (1-7), функциональные эффекты АТ (1-9) опосредуются не через Mas-R, а через АТ2-R [87–90].

Ангиотензин (1-5). АТ (1-5) является продуктом деградации АТ (1-7) и образуется при взаимодействии последнего с АПФ [91]. Сообщается, что АТ (1-5) стимулирует продукцию предсердного натрийуретического пептида у крыс через взаимодействие с Mas-R и активацию сигнального каскада PI3K/Akt/NOS, причем его секреторный эффект аналогичен таковому АТ (1-7) и АТ (1-9) [91]. Хотя функции АТ (1-5) изучены слабо, судя по всему, они во многом подобны таковым АТ (1-7) и АТ (1-9).

Аламандин. По своим физиологическим функциям аламандин сходен с АТ (1-7) и АТ (1-9), однако функциональные эффекты данного пептида опосредуются через его собственный специфический рецептор MrgD [92–94]. Эксперименты на животных показывают, что аламандин обладает вазодилатирующими и гипотензивными свойствами, а также препятствует фиброзу [93, 95]. В то же время он не влияет на процессы пролиферации в культивируемых опухолевых клетках человека [93]. Аламандин образуется при катализируемой АПФ2 деградации АТ А, а также из АТ (1-7) путем ферментативного декарбоксилирования аспарагиновой кислоты [34, 93]. Стоит отметить, что он не взаимодействует с Mas-R и АТ2-R [93].

Ангиопротектин. Ангиопротектин представляет собой еще один пептид РААС, образующийся из АТ II ферментативным путем [96]. Его функции практически не изучены. Известно, что он вызывает вазодилатацию через взаимодействие с Mas-R [96].

Ангиотензин А. Данный пептид открыт в 2007 году [97]. Установлено, что он присутствует в плазме здоровых людей в концентрации, составляющей порядка 20% концентрации АТ II. При этом у людей, страдающих почечной недостаточностью на конечной стадии, отношение АТ А к АТ II резко увеличивается [97]. По всей видимости, АТ А образуется из АТ II путем декарбоксилирования аспарагиновой кислоты декарбоксилазой аспартата, выделяемой мононуклеарными лейкоцитами [97]. Накопившаяся к настоящему моменту информация свидетельствует о том, что функциональная роль АТ А может быть сходна с таковой его предшественника [34, 92]. Как и АТ II, АТ А индуцирует вазоконстрикцию и стимулирует повышение АД, хотя и со значительно меньшей эффективностью [95, 97–99]. Также АТ А усиливает процессы клеточной пролиферации, причем он оказывает более выраженный эффект, чем АТ II [92]. Считается,

что основные эффекты АТ А опосредуются через АТ1-R [92], хотя некоторые исследователи предполагают существование еще неоткрытого рецептора для данного пептида [99]. Также АТ А может связываться с АТ2-R, а его аффинность к этому рецептору аналогична [98] или даже выше таковой АТ II [97]. Тем не менее, физиологическая роль взаимодействия АТ А с АТ2-R не изучена [92].

Итак, основываясь на вышесказанном, следует подчеркнуть, что РААС не является простым линейным каскадом и включает множество сложно взаимодействующих компонентов. Учитывая слабую изученность большинства Анг-пептидов, трудно сделать однозначный вывод касательно их потенциальной роли в патогенезе КАС. Тем не менее, с учетом того, что многие из них биоактивны и оказывают заметное влияние на ремоделирование тканей сердца и функции сердечно-сосудистой системы в целом, имеется сильное основание предполагать их участие в патофизиологии клапанной кальцификации. Судя по всему, такие пептиды, как АТ II и, возможно, АТ А, ускоряют фиброзно-склеротическое ремоделирование и минерализацию створок, в то время как другие компоненты РААС, включая АТ (1-5)/(1-7)/(1-9) и аламандин, могут им противодействовать, однако эта гипотеза нуждается в экспериментальной проверке.

Модуляция активности РААС в управлении патогенезом КАС

Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов АТ1-R на прогрессию КАС

Сегодня РААС остается главной терапевтической мишенью в поиске медикаментозного лечения КАС [35]. Результаты экспериментальных работ на животных показывают, что ингибирование РААС способствует уменьшению неблагоприятных гистопатологических событий, включающих развитие эндотелиальной дисфункции и фиброза, накопление липидов и формирование лейкоцитарных инфильтратов [49, 100, 101]. Кроме того, использование иАПФ способствует замедлению гемодинамической прогрессии КАС у подопытных кроликов [100].

В свою очередь результаты клинических исследований по эффективности иАПФ в замедлении прогрессирования КАС остаются спорными. К настоящему моменту проведено три маломасштабных рандомизированных контролируемых испытания, оценивающих безопасность и эффективность иАПФ [102–104] в терапии КАС. Результаты исследований свидетельствуют о том, что иАПФ хорошо переносятся пациентами даже с тяжелым стенозом, а их применение способствует улучшению гемодинамических параметров и замедлению гемодинамической прогрессии КАС. Тем не менее, для подтверж-

дения этих выводов и определения их клинической значимости требуются крупные проспективные испытания, которые пока еще не проводились.

В настоящее время опубликованы три ретроспективных исследования, согласно которым при терапии КАС могут быть полезны блокаторы АТ1-Р [105–107]. Важно отметить, что согласно данным одного из исследований именно БРА, а не иАПФ замедляют прогрессию КАС и уменьшают вероятность неблагоприятных клинических исходов [105]. Эти выводы подтверждаются результатами другого ретроспективного исследования, которое также указывает на неэффективность иАПФ в лечении КАС [108]. С другой стороны, ретроспективный анализ 123 пациентов, которым дважды с интервалом в 2,5 года выполнялась электронно-лучевая компьютерная томография, показал, что у принимавших иАПФ пациентов скорость кальцификации АК оказалась значительно ниже, чем у пациентов, не получавших такого лечения [109]. Кроме того, результаты недавнего наблюдательного исследования [110], включающие анализ более 2 117 пациентов с аортальным стенозом, показывают, что терапия иАПФ и БРА связана с лучшей выживаемостью и меньшим риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных КАС.

Итак, как уже было отмечено выше, результаты приведенных клинических исследований довольно противоречивы. Следует учесть, что они проведены на небольших выборках и этого явно недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы. Только крупные долгосрочные рандомизированные исследования помогут разобраться в имеющихся противоречиях и четко установить терапевтические эффекты иАПФ и БРА на прогрессию КАС.

Терапия сопутствующих КАС патологий через модуляцию РААС

Несмотря на то, что сегодня не разработано методов неинвазивного лечения КАС, медикаментозная терапия играет большую роль в коррекции сопутствующих патологий у пациентов с этим заболеванием. Фактически, большая часть неблагоприятных клинических исходов у пациентов с КАС связана с гипертрофией и дисфункцией ЛЖ, которые возникают в ответ на стенозирование аортального отверстия и усиливаются системной АГ. Таким образом, потенциальные цели консервативного лечения, направленного на улучшение клинических исходов у пациентов с КАС, должны включать не только контроль за развитием патологических изменений в самом клапане, но и терапию ряда других патологических состояний сердечно-сосудистой системы, таких как АГ и гипертрофия ЛЖ.

Известно, что ингибирование РААС способствует снижению АД и уменьшению гипертрофии ЛЖ, что позволяет улучшить показатели выживаемости и другие важные

клинические события у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ [7]. Также при снижении АД и уменьшении массы ЛЖ уменьшаются и механические нагрузки на створки, что теоретически может способствовать замедлению процессов кальцификации АК. Известно, что активация вальвулярных интерстициальных клеток, их переход к миофибробластическому и остеобластическому фенотипам, а также начало процессов неадаптивного ремоделирования тканей отчасти регулируются свойствами матрикса и интенсивностью механического воздействия [111, 112]. Эксперимент *ex vivo* с растяжением в биореакторе фрагментов створок АК свиньи демонстрирует, что при увеличении механической нагрузки на ткани сверх физиологической нормы повышается экспрессия остеоиндуктивных цитокинов и белков костного матрикса, усиливаются процессы апоптоза и кальцификации [113]. Таким образом, снижение давления крови и уменьшение нагрузок на створки у больных КАС, возможно, будет способствовать снижению интенсивности аналогичных процессов в тканях пораженных клапанов.

Учитывая данные литературных источников, можно сделать следующий вывод: несмотря на то, что ингибирование РААС не может быть рекомендовано в качестве специфического лечения КАС, разработка терапии на основе ее модуляторов кажется наиболее перспективным направлением, поскольку благодаря такому подходу можно воздействовать сразу на несколько патологических процессов, включая клапанную кальцификацию, АГ и гипертрофию ЛЖ. Важно подчеркнуть, что обеспокоенность по поводу риска значительных гипотензивных эффектов у больных КАС, вызванных приемом иАПФ и БРА, по всей видимости, необоснована: большинство пациентов, включая больных с дисфункцией ЛЖ, переносят лечение иАПФ и БРА без значимой гипотензии или иных побочных эффектов [102–104, 110, 114], а прием таких препаратов не связан с увеличением показателей смертности от внезапной сердечной смерти или иных сердечно-сосудистых событий у пациентов с КАС [115]. Таким образом, основываясь на имеющихся данных, можно говорить о высокой степени безопасности ингибиторов РААС при терапии больных КАС, однако, как уже отмечалось выше, для подтверждения этих выводов требуются крупномасштабные исследования.

Пути модуляции активности РААС в лечении КАС

Стоит отметить, что существует несколько путей модуляции активности РААС в сердечных клапанах. В первую очередь сюда относятся препараты, снижающие эффективность передачи сигналов системой АПФ/АТII/АТ1-Р за счет снижения производства АТ II или блокирования АТ1-Р. К ним относятся рассмотренные ранее иАПФ и БРА. Но, вполне возможно, что только лишь иАПФ и БРА недостаточно для управления активацией РААС

ограниченным, а результаты клинических исследований ее ингибиторов весьма неоднозначны. Сегодня модуляция активности РААС посредством применения иАПФ и БРА не может рекомендоваться в качестве лечения КАС, но, вероятно, в будущем эта ситуация может измениться с появлением крупномасштабных проспективных исследований, позволяющих установить точные терапевтические эффекты и оценить клиническую значимость уже существующих модуляторов РААС. С другой стороны, требуются новые фундаментальные исследования для определения роли недавно открытых компонентов РААС в клапанном гомеостазе и процессах кальцификации, которые могут стать ключом к разработке эффективных методов фармакотерапии КАС и других ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM et al. Calcific aortic stenosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16006. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6
- Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33(19):2451–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
- d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97(2):91–3. DOI: 10.1136/hrt.2010.205096
- Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart*. 2012;98(Suppl 4):iv7–13. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302395
- Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM et al. Aortic Stenosis in the Elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):1002–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015
- Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;56(6):565–71. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006
- Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Généreux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016;134(22):1766–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997
- Salas MJ, Santana O, Escolar E, Lamas GA. Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2012;17(2):133–8. DOI: 10.1177/1074248411416504
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current Management of Calcific Aortic Stenosis. *Circulation Research*. 2013;113(2):223–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300084
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159–95. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503
- Gulyaev N.I., Varavin N.A., Korovin A.E., Kuznetsov V.V., Yakovlev V.V., Gordienko A.V. Modern aspects of pathogenesis of calcification of the aortic valve. *Bulletin of Saint-Petersburg State University*. 2016;3:20–34. [Russian: Гуляев Н. И., Варавин Н. А., Коровин А. Е., Кузнецов В. В., Яковлев В. В., Гордиенко А. В. Современные аспекты патогенеза

Список сокращений

АТ – ангиотензин, АГ – артериальная гипертензия, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АТ1-Р и АТ2-Р – рецепторы АП типа 1 и 2, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, КАС – кальцинирующий аортальный стеноз, ПРР – (про) рениновый рецептор, Mas-Р – Mas-рецептор.

Конфликт интересов не заявлен.

Работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН по фундаментальной теме НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

- кальциноза аортальных полулуний (обзор литературы). *Вестник СПбГУ*. 2016;3:20-34]. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.302
- Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *International Journal of Inflammation*. 2014;2014:689360. DOI: 10.1155/2014/689360
- Cao W, Hu N, Yuan Y, Cheng J, Guo X, Wang Y et al. Effects of Tiliarin on Proliferation, Migration and TGF-β/Smad Signaling in Rat Vascular Smooth Muscle Cells Induced with Angiotensin II: Pharmacological effect of Talinin on rat vascular smooth muscle cells. *Phytotherapy Research*. 2017;31(8):1240–8. DOI: 10.1002/ptr.5846
- Chen T, Li M, Fan X, Cheng J, Wang L. Sodium Tanshinone IIA Sulfonate Prevents Angiotensin II-Induced Differentiation of Human Atrial Fibroblasts into Myofibroblasts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:6712585. DOI: 10.1155/2018/6712585
- Wu X, Liu Y, An J, Li J, Lv W, Geng S et al. Piperlongumine inhibits angiotensin II-induced extracellular matrix expression in cardiac fibroblasts. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(12):10358–64. DOI: 10.1002/jcb.27379
- Barhoumi T, Fraulob-Aquino JC, Mian MOR, Ouerd S, Idris-Khodja N, Huo K-G et al. Matrix metalloproteinase-2 knockout prevents angiotensin II-induced vascular injury. *Cardiovascular Research*. 2017;113(14):1753–62. DOI: 10.1093/cvr/cvx115
- Kong J, Zhang Y, Liu S, Li H, Liu S, Wang J et al. Melatonin attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm through the down-regulation of matrix metalloproteinases. *Oncotarget*. 2017;8(9):14283–93. DOI: 10.18632/oncotarget.15093
- Guo F, Chen X-L, Wang F, Liang X, Sun Y-X, Wang Y-J. Role of Angiotensin II Type 1 Receptor in Angiotensin II-Induced Cytokine Production in Macrophages. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2011;31(4):351–61. DOI: 10.1089/jir.2010.0073
- Manuneedhi Cholan P, Cartland SP, Dang L, Rayner BS, Patel S, Thomas SR et al. TRAIL protects against endothelial dysfunction in vivo and inhibits angiotensin-II-induced oxidative stress in vascular endothelial cells in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;126:341–9. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.031
- Tian H, Yu D, Hu Y, Zhang P, Yang Y, Hu Q et al. Angiotensin II upregulates cyclophilin A by enhancing ROS production in rat cardiomyocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(5):4349–55. DOI: 10.3892/mmr.2018.9448
- Han C, Liu J, Liu X, Li M. Angiotensin II induces C-reactive protein expression through ERK1/2 and JNK signaling in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):206–12. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.020
- Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflam-

- matory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney International*. 2002;82:S12–22. DOI: 10.1046/j.1523-1755.62.s82.4.x
24. Osako MK, Nakagami H, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami F, Shimizu H et al. Cross-Talk of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand Signaling With Renin-Angiotensin System in Vascular Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(6):1287–96. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301099
 25. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(3):645–51. DOI: 10.1161/01.atv.20.3.645
 26. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF et al. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):18014. DOI: 10.1038/nrdp.2018.14
 27. Montecucco F, Pende A, Mach F. The Renin-Angiotensin System Modulates Inflammatory Processes in Atherosclerosis: Evidence from Basic Research and Clinical Studies. *Mediators of Inflammation*. 2009; 2009:752406. DOI: 10.1155/2009/752406
 28. Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *The Journal of Medical Investigation*. 2010;57(1–2):12–25. DOI: 10.2152/jmi.57.12
 29. George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(11):745–59. DOI: 10.1038/nrc2945
 30. Ishikane S, Takahashi-Yanaga F. The role of angiotensin II in cancer metastasis: Potential of renin-angiotensin system blockade as a treatment for cancer metastasis. *Biochemical Pharmacology*. 2018; 151:96–103. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.03.008
 31. Chu KY, Leung PS. Angiotensin II in type 2 diabetes mellitus. *Current Protein & Peptide Science*. 2009;10(1):75–84. DOI: 10.2174/138920309787315176
 32. Ribeiro-Oliveira AJr, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simões e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: An update. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(4):787–803. DOI: 10.2147/VHRM.S1905
 33. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2005;99:S57–65. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x
 34. Balakumar P, Jagadeesh G. A century old renin-angiotensin system still grows with endless possibilities: AT1 receptor signaling cascades in cardiovascular physiopathology. *Cellular Signalling*. 2014;26(10):2147–60. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.06.011
 35. Peltonen T, Ohukainen P, Ruskoaho H, Rysä J. Targeting vasoactive peptides for managing calcific aortic valve disease. *Annals of Medicine*. 2017;49(1):63–74. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231933
 36. Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, Vanderheyden PML et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli. *Pharmacological Reviews*. 2015;67(4):754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454
 37. Helse S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1859–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.054
 38. Peltonen T, Näpänkangas J, Vuolteenaho O, Ohtonen P, Soini Y, Juononen T et al. Apelin and its receptor APJ in human aortic valve stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2009;18(6):644–52. PMID: 20099713
 39. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106(17):2224–30. DOI: 10.1161/01.cir.0000035655.45453.d2
 40. Li XC, Zhuo JL. Nuclear factor- κ B as a hormonal intracellular signaling molecule: focus on angiotensin II-induced cardiovascular and renal injury: *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2008;17(1):37–43. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3282f2903c
 41. Zablocki D, Sadoshima J. Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;19(10):1095–109. DOI: 10.1089/ars.2012.4588
 42. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak J, Pomerantzeff PMA et al. Oxidant Generation Predominates Around Calcifying Foci and Enhances Progression of Aortic Valve Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(3):463–70. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.156745
 43. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of Antioxidant Mechanisms Contributes to Increased Oxidative Stress in Calcific Aortic Valvular Stenosis in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(10):843–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.043
 44. Rajamannan N. Role of Oxidative Stress in Calcific Aortic Valve Disease: From Bench to Bedside - The Role of a Stem Cell Niche. In: *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants* Morales-Gonzalez JA, editor -Croatia: InTech;2013.
 45. Morgan MJ, Liu Z. Reactive oxygen species in TNF α -induced signaling and cell death. *Molecules and Cells*. 2010;30(1):1–12. DOI: 10.1007/s10059-010-0105-0
 46. Belhadj Slimen I, Najjar T, Ghram A, Dabbebi H, Ben Mrad M, Abdrabbah M. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30(7):513–23. DOI: 10.3109/02656736.2014.971446
 47. Xie C, Shen Y, Hu W, Chen Z, Li Y. Angiotensin II promotes an osteoblast-like phenotype in porcine aortic valve myofibroblasts. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2016;28(2):181–7. DOI: 10.1007/s40520-015-0408-2
 48. Fujisaka T, Hoshiga M, Hotchi J, Takeda Y, Jin D, Takai S et al. Angiotensin II promotes aortic valve thickening independent of elevated blood pressure in apolipoprotein-E deficient mice. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):82–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.055
 49. Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N, Jin D, Takai S, Miyazaki M et al. Angiotensin Receptor-1 Blocker Inhibits Atherosclerotic Changes and Endothelial Disruption of the Aortic Valve in Hypercholesterolemic Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(13):1482–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.11.043
 50. Masuda C, Dohi K, Sakurai Y, Bessho Y, Fukuda H, Fujii S et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Presence and Severity of Aortic Stenosis in Patients at High Risk for Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011;9(1):31. DOI: 10.1186/1476-7120-9-31
 51. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT et al. Hypertension in Aortic Stenosis: Implications for Left Ventricular Structure and Cardiovascular Events. *Hypertension*. 2012;60(1):90–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194878
 52. Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, du Plessis M, Becker GJ. Accelerated Progression of Calcific Aortic Stenosis in Dialysis Patients. *Nephron Clinical Practice*. 2004;94(2):c40–5. DOI: 10.1159/000071280
 53. Tastet L, Capoulade R, Clavel M-A, Larose É, Shen M, Dahou A et al. Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017;18(1):70–8. DOI: 10.1093/ehjci/jew013
 54. Liakos CI, Grassos CA, Papadopoulos DP, Dimitriadis KS, Tsioufis CP, Tousoulis D. Arterial hypertension and aortic valve stenosis: Shedding light on a common “liaison”. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017;58(4):261–6. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.03.005
 55. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1854–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.093
 56. Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(12):2968–76. DOI: 10.1093/ndt/gft310
 57. Ahmad S, Varagic J, Von Cannon JL, Groban L, Collawn JF, Dell'Italia LJ et al. Primacy of cardiac chymase over angiotensin converting enzyme

- as an angiotensin-(1-12) metabolizing enzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;478(2):559–64. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.100
58. Nagata S, Hatakeyama K, Asami M, Tokashiki M, Hibino H, Nishiuchi Y et al. Big angiotensin-25: A novel glycosylated angiotensin-related peptide isolated from human urine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;441(4):757–62. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.124
59. Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;350(4):1026–31. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.09.146
60. Ahmad S, Simmons T, Varagic J, Moniwa N, Chappell MC, Ferrario CM. Chymase-Dependent Generation of Angiotensin II from Angiotensin-(1-12) in Human Atrial Tissue. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28501. DOI: 10.1371/journal.pone.0028501
61. Ahmad S, Wei C-C, Tallaj J, Dell'Italia LJ, Moniwa N, Varagic J et al. Chymase mediates angiotensin-(1-12) metabolism in normal human hearts. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2013;7(2):128–36. DOI: 10.1016/j.jash.2012.12.003
62. Helske S, Syvänta S, Kupari M, Lappalainen J, Laine M, Lommi J et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *European Heart Journal*. 2006;27(12):1495–504. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi706
63. Coté N, Mahmut A, Bosse Y, Couture C, Pagé S, Trahan S et al. Inflammation Is Associated with the Remodeling of Calcific Aortic Valve Disease. *Inflammation*. 2013;36(3):573–81. DOI: 10.1007/s10753-012-9579-6
64. Šteiner I, Krbal L, Rozkoš T, Harrer J, Laco J. Calcific aortic valve stenosis: Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate. *Pathology - Research and Practice*. 2012;208(4):231–4. DOI: 10.1016/j.prp.2012.02.009
65. Šteiner I, Stejskal V, Žáček P. Mast cells in calcific aortic stenosis. *Pathology - Research and Practice*. 2018;214(1):163–8. DOI: 10.1016/j.prp.2017.07.016
66. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B₁₀₀, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1996;16(4):523–32. DOI: 10.1161/01.atv.16.4.523
67. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(5):1218–22. DOI: 10.1161/01.atv.19.5.1218
68. Parisi V, Leosco D, Ferro G, Bevilacqua A, Pagano G, de Lucia C et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(6):519–25. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.02.001
69. Mohty D, Pibarot P, Després J-P, Côté C, Arsenault B, Cartier A et al. Association Between Plasma LDL Particle Size, Valvular Accumulation of Oxidized LDL, and Inflammation in Patients with Aortic Stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(1):187–93. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.154989
70. Tiede K, Stöter K, Petrik C, Chen WB, Ungefroren H, Kruse ML et al. Angiotensin II AT₁-receptor induces biglycan in neonatal cardiac fibroblasts via autocrine release of TGFβ in vitro. *Cardiovascular Research*. 2003;60(3):538–46. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.08.009
71. Neufeld EB, Zadrozny LM, Phillips D, Aponte A, Yu Z-X, Balaban RS. Decorin and biglycan retain LDL in disease-prone valvular and aortic subendothelial intimal matrix. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):113–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.038
72. Osman N, Grande-Allen KJ, Ballinger ML, Getachew R, Marasco S, O'Brien KD et al. Smad2-dependent glycosaminoglycan elongation in aortic valve interstitial cells enhances binding of LDL to proteoglycans. *Cardiovascular Pathology*. 2013;22(2):146–55. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.07.002
73. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*. 2000;87(5):E1-9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
74. Ferreira AJ, Santos RAS, Bradford CN, Mecca AP, Summers C, Katovich MJ et al. Therapeutic Implications of the Vasoprotective Axis of the Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Diseases. *Hypertension*. 2010;55(2):207–13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140145
75. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT₁ receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertension Research*. 2009;32(7):533–6. DOI: 10.1038/hr.2009.74
76. Alenina N, Xu P, Rentzsch B, Patkin EL, Bader M. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1-7): Transgenic animal models for Mas and angiotensin-(1-7). *Experimental Physiology*. 2008;93(5):528–37. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040345
77. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP et al. Loss of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Accelerates Maladaptive Left Ventricular Remodeling in Response to Myocardial Infarction. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(5):446–55. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124
78. Zhong J, Basu R, Guo D, Chow FL, Byrns S, Schuster M et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Suppresses Pathological Hypertrophy, Myocardial Fibrosis, and Cardiac Dysfunction. *Circulation*. 2010;122(7):717–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955369
79. Trask AJ, Groban L, Westwood BM, Varagic J, Ganten D, Gallagher PE et al. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Exacerbates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Ren-2 Hypertensive Rats. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(6):687–93. DOI: 10.1038/ajh.2010.51
80. Peltonen T, Näpänkangas J, Ohtonen P, Aro J, Peltonen J, Soini Y et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):35–43. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018
81. Collister JP, Nahey DB. Simultaneous administration of Ang(1-7) or A-779 does not affect the chronic hypertensive effects of angiotensin II in normal rats. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2010;11(2):99–102. DOI: 10.1177/1470320309359928
82. Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Burchill L, Burrell LM. Angiotensin-(1-7) infusion is associated with increased blood pressure and adverse cardiac remodelling in rats with subtotal nephrectomy. *Clinical Science*. 2011;120(8):335–45. DOI: 10.1042/CS20100280
83. Shao Y, He M, Zhou L, Yao T, Huang Y, Lu L. Chronic angiotensin (17) injection accelerates STZ-induced diabetic renal injury 1. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2008;29(7):829–37. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2008.00812.x
84. Mendoza-Torres E, Oyarzún A, Mondaca-Ruff D, Azocar A, Castro PF, Jalil JE et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2015;9(4):217–37. DOI: 10.1177/1753944715597623
85. Westermeier F, Bustamante M, Pavez M, García L, Chiong M, Ocaranza MP et al. Novel players in cardioprotection: Insulin like growth factor-1, angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9). *Pharmacological Research*. 2015;101:41–55. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.06.018
86. Ocaranza MP, Lavandero S, Jalil JE, Moya J, Pinto M, Novoa U et al. Angiotensin-(1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in vitro. *Journal of Hypertension*. 2010;28(5):1054–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328335d291
87. Ocaranza MP, Moya J, Barrientos V, Alzamora R, Hevia D, Morales C et al. Angiotensin-(1-9) reverses experimental hypertension and cardiovascular damage by inhibition of the angiotensin converting enzyme/Ang II axis. *Journal of Hypertension*. 2014;32(4):771–83. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000094
88. Zheng H, Pu S-Y, Fan X-F, Li X-S, Zhang Y, Yuan J et al. Treatment with angiotensin-(1-9) alleviates the cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochemical Pharmacology*. 2015;95(1):38–45. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.03.009

89. Cha SAh, Park BM, Gao S, Kim SH. Stimulation of ANP by angiotensin-(1-9) via the angiotensin type 2 receptor. *Life Sciences*. 2013;93(24):934–40. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.10.020
90. Flores-Munoz M, Work LM, Douglas K, Denby L, Dominiczak AF, Graham D et al. Angiotensin-(1-9) Attenuates Cardiac Fibrosis in the Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat via the Angiotensin Type 2 Receptor. *Hypertension*. 2012;59(2):300–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177485
91. Yu L, Yuan K, Phuong HTA, Park BM, Kim SH. Angiotensin-(1-5), an active mediator of renin-angiotensin system, stimulates ANP secretion via Mas receptor. *Peptides*. 2016;86:33–41. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.09.009
92. Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(7):1098. DOI: 10.3390/ijms17071098
93. Lautner RQ, Villela DC, Fraga-Silva RA, Silva N, Verano-Braga T, Costa-Fraga F et al. Discovery and Characterization of Alamandine: A Novel Component of the Renin–Angiotensin System. *Circulation Research*. 2013;112(8):1104–11. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077
94. Villela DC, Passos-Silva DG, Santos RAS. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2014;23(2):130–4. DOI: 10.1097/01.mnh.0000441052.44406.92
95. Habiyakare B, Alsaadon H, Mathai ML, Hayes A, Zulli A. Reduction of angiotensin A and alamandine vasoactivity in the rabbit model of atherogenesis: differential effects of alamandine and Ang(1-7). *International Journal of Experimental Pathology*. 2014;95(4):290–5. DOI: 10.1111/iep.12087
96. Jankowski V, Tölle M, Santos RAS, Günthner T, Krause E, Beyermann M et al. Angioprotectin: an angiotensin II-like peptide causing vasodilatory effects. *The FASEB Journal*. 2011;25(9):2987–95. DOI: 10.1096/fj.11-185470
97. Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, Tölle M, Karadogan S, Gobom J et al. Mass-Spectrometric Identification of a Novel Angiotensin Peptide in Human Plasma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(2):297–302. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253889.09765.5f
98. Yang R, Smolders I, Vanderheyden P, Demaegdt H, Van Eeckhout A, Vauquelin G et al. Pressor and Renal Hemodynamic Effects of the Novel Angiotensin A Peptide Are Angiotensin II Type 1A Receptor Dependent. *Hypertension*. 2011;57(5):956–64. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161836
99. Coutinho DC, Foureaux G, Rodrigues KD, Salles RL, Moraes PL, Murça TM et al. Cardiovascular effects of angiotensin A: A novel peptide of the renin–angiotensin system. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(4):480–6. DOI: 10.1177/1470320312474856
100. Ngo DT, Stafford I, Sverdlow AL, Qi W, Wuttke RD, Zhang Y et al. Ramipril retards development of aortic valve stenosis in a rabbit model: mechanistic considerations: Ramipril retards development of aortic valve stenosis. *British Journal of Pharmacology*. 2011;162(3):722–32. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01084.x
101. Simolin MA, Pedersen TX, Bro S, Mäyränpää MI, Helske S, Nielsen LB et al. ACE inhibition attenuates uremia-induced aortic valve thickening in a novel mouse model. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2009;9(1):10. DOI: 10.1186/1471-2261-9-10
102. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(8):834–41. DOI: 10.1093/ehjci/jev043
103. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elango van S, Alagesan R et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction–pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPE-AS). *American Heart Journal*. 2004;147(4):740. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.017
104. Dalsgaard M, Iversen K, Kjaergaard J, Grande P, Goetze JP, Clemmensen P et al. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis. *American Heart Journal*. 2014;167(2):226–34. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.11.002
105. Capoulade R, Clavel M-A, Mathieu P, Côté N, Dumesnil JG, Arsenault M et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013;43(12):1262–72. DOI: 10.1111/eci.12169
106. Côté N, Couture C, Pibarot P, Després J-P, Mathieu P. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011;41(11):1172–9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02522.x
107. Yamamoto K, Yamamoto H, Yoshida K, Kisanuki A, Hirano Y, Ohte N et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis. *Hypertension Research*. 2010;33(3):269–74. DOI: 10.1038/hr.2009.225
108. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klar U et al. Statins but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Delay Progression of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1291–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140723.15274.53
109. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Change in Aortic Valve Calcium. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(8):858–62. DOI: 10.1001/archinte.165.8.858
110. Nadir MA, Wei L, Elder DHJ, Libianto R, Lim TK, Pauriah M et al. Impact of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy on Outcome in Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(6):570–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.063
111. Chen J-H, Simmons CA. Cell–Matrix Interactions in the Pathobiology of Calcific Aortic Valve Disease: Critical Roles for Matricellular, Matricrine, and Matrix Mechanics Cues. *Circulation Research*. 2011;108(12):1510–24. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234237
112. Yip CYY, Simmons CA. The aortic valve microenvironment and its role in calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Pathology*. 2011;20(3):177–82. DOI: 10.1016/j.carpath.2010.12.001
113. Balachandran K, Sucusky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated Cyclic Stretch Induces Aortic Valve Calcification in a Bone Morphogenic Protein-Dependent Manner. *The American Journal of Pathology*. 2010;177(1):49–57. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090631
114. Helske-Suihko S, Laine M, Lommi J, Kaartinen M, Werkkala K, Kovanen PT et al. Is Blockade of the Renin-angiotensin System Able to Reverse the Structural and Functional Remodeling of the Left Ventricle in Severe Aortic Stenosis? *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2015;65(3):233–40. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000182
115. Bang CN, Greve AM, Køber L, Rossebø AB, Ray S, Boman K et al. Renin-angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2014;175(3):492–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.013
116. Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circulation Research*. 2018;122(2):319–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978
117. Ahmad S, Ferrario CM. Chymase inhibitors for the treatment of cardiac diseases: a patent review (2010–2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2018;28(11):755–64. DOI: 10.1080/13543776.2018.1531848
118. Nguyen G, Müller DN. The Biology of the (Pro)Renin Receptor. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(1):18–23. DOI: 10.1681/ASN.2009030300
119. Cruciat C-M, Ohkawara B, Acebron SP, Karaulanov E, Reinhard C, Ingelfinger D et al. Requirement of Prorenin Receptor and Vacuolar H⁺-ATPase-Mediated Acidification for Wnt Signaling. *Science*. 2010;327(5964):459–63. DOI: 10.1126/science.1179802

Статья поступила 03.12.18 (Received 03.12.18)