УДК 616-091+577.17+577.29+616-006.04+616-002
DOI: 10.56871/RBR.2025.81.85.006

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В СВЕТЕ КОНЦЕПЦИИ D. HANAHAN И R. WEINBERG «КЛЮЧЕВЫЕ ПРИЗНАКИ РАКА» («THE HALLMARKS OF CANCER»)

© Михаил Маркович Забежинский, Сарнг Саналович Пюрвеев,
Алефтина Алексеевна Кравцова, Ксения Владимировна Морозова,
Александра Юрьевна Пырх

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Михаил Маркович Забежинский — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: mih.zabezhinsky@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4028-5197 SPIN: 7052-4730

Для цитирования: Забежинский М.М., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Морозова К.В., Пырх А.Ю. Роль ренин-ангиотензиновой системы в механизмах развития злокачественных опухолей в свете концепции D. Hanahan и R. Weinberg «Ключевые признаки рака» («The hallmarks of cancer»). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):50–64. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2025.81.85.006

Поступила: 20.03.2025 **Одобрена: 19.05.2025** **Принята к печати: 24.06.2025**

Резюме. В связи с появлением большого количества исследований, посвященных роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в механизмах развития злокачественных опухолей, весьма актуальным представляется структурирование этих данных в рамках интегральной концепции D. Hanahan и R. Weinberg «The Hallmarks of Cancer» («Ключевые признаки рака»). Выясняется, что ренин-ангиотензиновая система играет существенную роль в генезе практически всех «ключевых признаков рака» в основном за счет активации оси АПФ (ангиотензин-превращающий фермент) / Анг II (ангиотензин II)/ATR1 (рецепторы ангиотензина II 1-го типа) и рецепторов ренина/проренина (PRR), усиливающих ассоциированное с опухолью воспаление. Первостепенную роль здесь играет активация транскрипционных факторов NF-κB и STAT-3. Кроме этого, за счет наличия рецепторов ангиотензина II на лимфоцитах и макрофагах, РАС может непосредственно участвовать в модулировании иммунного ответа. Локализация рецепторов внутриклеточной РАС на митохондриях позволяет этой системе участвовать и в изменении метаболизма опухолевых клеток. Выявлены и взаимосвязи РАС с механизмами клеточного старения. Показано, что РАС взаимодействует с микробиомом. В то же время мнение об однозначной онкопротективности оси АПФ2 (ангиотензин-превращающий фермент 2) / Анг (1-7) (ангиотензин 1-7) / MasR (Mas рецепторы) представляется не вполне оправданным упрощением. Сложность устройства РАС, ее взаимосвязи с калликреин-кининовой системой и системой комплемента, динамический характер опухолевого процесса и чрезвычайно высокая фенотипическая пластичность опухолевых клеток могут приводить к неоднозначным эффектам при воздействии на эту систему, что и подтверждается противоречивыми клиническими данными. В эксперименте уже получен ряд весьма обнадеживающих результатов применения блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ при гепатоцеллюлярной карциноме, миелоидном лейкозе, раке простаты, раке легкого, раке яичника, глиобластоме и других опухолях. Дальнейшее изучение роли РАС в механизмах развития опухолей открывает новые возможности для применения лекарственных препаратов, влияющих на эту систему, в онкологической практике.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, ключевые признаки рака, злокачественные опухоли, воспаление

DOI: 10.56871/RBR.2025.81.85.006

THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN MALIGNANCY DEVELOPMENT IN THE LIGHT OF THE CONCEPT OF D. HANAHAN AND R. WEINBERG “THE HALLMARKS OF CANCER”

© Mikhail M. Zabezhinsky, Sarng S. Purveev, Aleftina A. Kravtsova, Ksenia V. Morozova, Alexandra Yu. Pyrkh

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Mikhail M. Zabezhinsky — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of immunopathology. E-mail: mih.zabezhinsky@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4028-5197 SPIN: 7052-4730

For citation: Zabezhinsky MM, Purveev SS, Kravtsova AA, Morozova KV, Pyrkh AYu. The role of the renin-angiotensin system in malignancy development in the light of the concept of D. Hanahan and R. Weinberg “The hallmarks of cancer”. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):50–64. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2025.81.85.006

Received: 20.03.2025 **Revised: 19.05.2025** **Accepted: 24.06.2025**

Abstract. Due to the emergence of a large number of studies on the role of the renin-angiotensin system (RAS) in the mechanisms of the development of malignant tumors, it seems very relevant to structure these data within the framework of the integral concept of D. Hanahan and R. Weinberg “The Hallmarks of Cancer”. It turns out that the renin-angiotensin system plays a significant role in the genesis of almost all “The Hallmarks of Cancer” mainly through the activation of the ACE (angiotensin-converting enzyme) / Ang II (angiotensin II)/ATR1 (angiotensin II receptors type 1) axis and renin/prorenin receptors (PRRs), which increase tumor-associated inflammation. Activation of transcription factors NFκB and STAT-3 plays a primary role here. In addition, due to the presence of angiotensin II receptors on lymphocytes and macrophages, RAS may be directly involved in modulating of the immune response. Localization of intracellular RAS receptors on mitochondria allows this system to participate in changing the metabolism of tumor cells. The relationship of RAS with the mechanisms of cellular aging has also been revealed. It has been shown that RAS interacts with the microbiome. At the same time, the opinion about the unequivocal oncoprotection of the ACE 2 (angiotensin-converting enzyme 2) / Ang (1-7) (angiotensin 1-7) / MasR (Mas receptors) axis seems to be not fully justified. The complexity of the structure of the RAS, its relationship with the kallikrein-kinin system and the complement system, the dynamic nature of the tumor process, and the extremely high phenotypic plasticity of tumor cells can lead to ambiguous effects on this system, which is confirmed by contradictory clinical data. In the experiment, a number of very encouraging results have already been obtained from the use of angiotensin II receptor blockers and ACE inhibitors in hepatocellular carcinoma, myeloid leukemia, prostate cancer, lung cancer, ovarian cancer, glioblastoma, and other tumors. Further research of the role of RAS in the mechanisms of tumor development opens up new opportunities for the use of drugs that affect this system in oncological practice.

Keywords: renin-angiotensin system, hallmarks of cancer, malignancy, inflammation

ВВЕДЕНИЕ

Изучение механизмов возникновения и развития злокачественных опухолей и в XXI веке является весьма актуальной и сложной задачей. Это связано, с одной стороны, с высокой распространенностью онкологической патологии и высоким уровнем летальности при целом ряде онкологических заболеваний [1], с другой стороны, парадоксально — с прогрессом онкологии, характеризующимся лавинообразным накоплением огромного количества клинических и экспериментальных данных, освещающих различные аспекты опухолевого процесса. В частности, по данным библиометрического анализа в последнее десятилетие появилось множество публикаций, исследующих роль РАС (ренин-ангиотензиновой системы) и лекарственных препаратов, блокирующих и ингибирующих отдельные звенья этой системы, в механизмах развития рака [2, 3]. Эти данные целесообразно рассмотреть в рамках интегральной концепции, способной определить место и роль РАС в механизмах опухолевого роста и прогрессии. На наш взгляд, в качестве такой концепции можно использовать «The Hallmarks of Cancer» («Ключевые признаки рака») [4–7].

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ «THE HALLMARKS OF CANCER»

Классик отечественной экспериментальной онкологии Л.М. Шабад еще в первой половине XX века отмечал, что «опухоли представляют собою биологическую проблему» и подчеркивал важность «характеристики проблемы опухолей в целом» [8]. Как бы в подтверждение его слов в 2000 году в журнале Cell была опубликована статья двух биологов, занимающихся онкологией, Дугласа Ханахана и Роберта Вайнберга под названием «The Hallmarks of Cancer» [5]. Несмотря на тривиальное название, которое можно перевести как «Ключевые признаки рака», статья представляла собой концептуальную разработку, суммирующую представления о фундаментальных свойствах злокачественных опухолей и механизмах, лежащих в основе появления и проявления этих свойств. Вызвав широкий отклик (более 50 000 цитирований и 118 000 скачиваний, по данным журнала Cell, www.cell.com), и, видимо, соответствуя чаяниям многих ученых, эта работа имела продолжение в виде двух публикаций в 2011 и 2022 годах с соответствующими названиями — «Hallmarks of cancer: the next generation» («Ключевые признаки рака: следующая генерация») и «Hallmarks of Cancer: New Dimensions» («Ключевые признаки рака: новые измерения») [6, 7]. Эти публикации вызвали не менее широкий резонанс, в том числе и среди отечественных онкологов [9, 10]. Стало возможным говорить о полноценной научно-исследовательской программе (в смысле, который придавал этому термину выдающийся философ науки И. Лакатос [11, 12]), открывающей перспективы для изучения механизмов опухолевого процесса и выявляющей новые мишени для противоопухолевой терапии. С точки зрения патофизиологии «The Hallmarks of cancer» представляет собой синтез наиболее значимых исследований и теорий, раскрывающих различные аспекты и механизмы опухолевого процесса, и позволяет не только специалистам-онкологам, но и врачам других специальностей получить более многогранное и структурированное представление об этом типовом патологическом процессе. Рассмотрим вкратце основные положения концепции Д. Ханахана и Р. Вайнберга.

«Ключевые признаки рака» рассматриваются как комплекс свойств, которые приобретаются человеческими клетками в ходе неопластической трансформации и опухолевой прогрессии и являются наиболее значимыми и общими для всех видов злокачественных опухолей. По результатам трех публикаций в список ключевых признаков рака были внесены следующие:

1) самодостаточность в ростовых сигналах, обусловленная продукцией факторов роста опухолью и ее микроокружением, увеличенной экспрессией рецепторов факторов роста, активацией внутриклеточных сигнальных путей;
2) резистентность к сигналам, ингибирующим рост;
3) торможение программируемой клеточной гибели (апоптоза);
4) безлимитный репликативный потенциал;
5) поддержание ангиогенеза и обеспечение доступа к сосудистой сети;
6) инвазивный рост и метастазирование;
7) репрограммирование клеточного метаболизма, в том числе эффект Варбурга;
8) избегание иммунной деструкции;
9) фенотипическая пластичность клеток опухоли;
10) наличие стареющих клеток как в самой опухоли, так и в ее микроокружении.

Авторы выделили четыре главных механизма, обусловливающих появление вышеназванных ключевых признаков (рис. 1):

1) геномная нестабильность и мутации, обусловливающие самоподдерживающийся рост, блокаду апоптоза, безлимитную репликацию и в целом являющиеся важным механизмом эволюции опухоли;
2) воспаление, усиливающее ангиогенез, продукцию факторов роста, геномную нестабильность, избегание иммунной деструкции, инвазивный рост и другие проявления опухолевого процесса;
3) немутационное эпигенетическое репрограммирование, обеспечивающее фенотипическую пластичность опухоли, в частности чрезвычайно важный для метастазирования эпителиально-мезенхимальный переход;
4) полиморфный микробиом, присутствующий не только в желудочно-кишечном тракте, но и в других барьерных тканях, влияющий на иммунный ответ, пролиферативный потенциал, воспаление, геномную нестабильность и другие свойства опухоли.

В отличие от редукционистских представлений, рассматривающих опухоль как совокупность относительно гомогенных

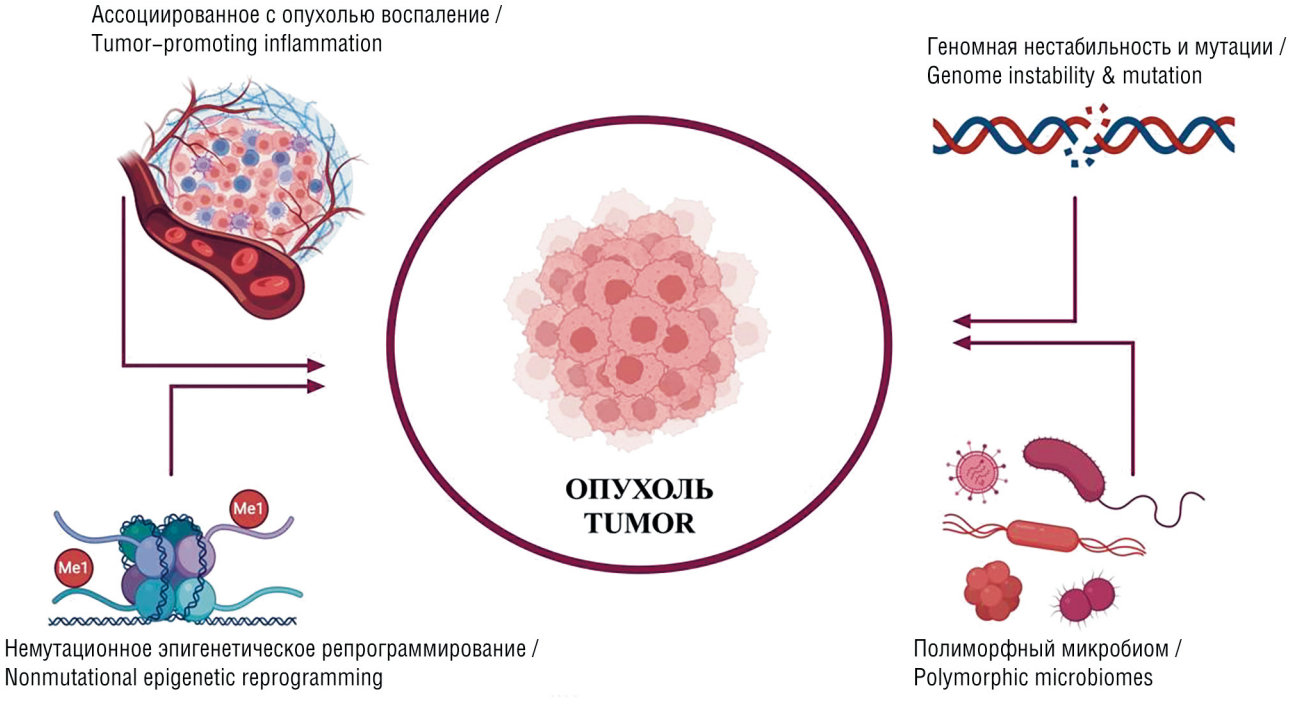

Рис. 1. Основные механизмы, обусловливающие появление ключевых признаков рака

Fig. 1. The main mechanisms enabling the genesis of the hallmarks of cancer

раковых клеток, в концепции Д. Ханахана и Р. Вайнберга злокачественная опухоль рассматривается как патологический орган [13], формирующийся в ходе патологической эволюции, протекающей внутри человеческого организма в ткани опухоли и сочетающей в себе принципы дарвинизма и ламаркизма [14]. В состав этого органа входят не только разнообразные собственно раковые клетки, проявляющие чрезвычайно высокую фенотипическую пластичность, но и клетки так называемого опухолевого микроокружения: ассоциированные с опухолью фибробласты, макрофаги, иммунные клетки, эндотелий, перициты, миелоидные предшественники, стареющие клетки. Опухоль перепрограммирует клетки микроокружения в своих патологических целях, используя его для усиления пролиферативной активности, ангиогенеза, избегания иммунной деструкции, инвазивного роста и метастазирования [15]. Таким образом, опухоль ведет себя как многоклеточный орган-паразит, использующий физиологические регуляторные механизмы, например эпигенетическое перепрограммирование, иммунный надзор, старение, аутофагию и ряд типовых патологических процессов, прежде всего хроническое воспаление, особенно его пролиферативный компонент, в своих патологически-паразитических интересах. В статьях Д. Ханахана и Р. Вайнберга РАС не упоминается. Однако целый ряд клинических и экспериментальных данных свидетельствует о возможной роли этой системы в механизмах опухолевого роста и прогрессии [16, 17]. Эти данные целесообразно осмыслить в свете концепции «The Hallmarks of Cancer».

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Ренин-ангиотензиновая система является одной из универсальных регуляторных систем организма с краткосрочными и долгосрочными, системными и локальными эффектами. Краткосрочные системные эффекты РАС связаны с регуляцией реабсорбции Na^+ и воды в почках, объема циркулирующей крови и системного артериального давления, долгосрочные — с изменением пролиферативной активности и апоптоза, ангиогенеза, регуляцией иммунного ответа и воспаления. Согласно современным представлениям, РАС рассматривается как многоуровневая и двухосевая система [18]. Синтез всех ее компонентов осуществляется как на системном уровне (ренин — в юкстагломерулярном аппарате почек, ангиотензиноген — в печени, АПФ (ангиотензин-превращающий фермент) — в сосудах легких), так и на локальном тканевом уровне. В целом ряде исследований было показано, что практически все компоненты РАС могут продуцироваться локально в различных органах: в сердце, кровеносных сосудах, почках, печени, головном мозге, поджелудочной железе, простате, плаценте, легких, жировой ткани, глазах и др. [19]. Некоторые исследователи указывают на наличие, наряду с тканевой, внутриклеточной РАС [20]. Внутриклеточный синтез и функциональная активность Анг II (ангиотензин II), ренина и других компонентов РАС наблюдался в целом ряде клеток, включая фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты, клетки почек и надпочечников, нейроны [21–23].

Рецепторы ATR1 (рецепторы ангиотензина II 1-го типа), ATR2 (рецепторы ангиотензина II 2-го типа), MasR (рецепторы ангиотензина (1-7)) определяются не только на плазматической мембране клеток, но и внутриклеточно на мембране митохондрий, ядра клетки, в саркоплазматическом ретикулуме [22, 24–26]. Таким образом, можно говорить о фрактальном принципе устройства РАС [27]. Тканевые РАС регулируют кровоснабжение отдельных органов, способны оказывать влияние на их структуру, в частности стимулировать ангиогенез, фиброплазию, процессы гипертрофии и гиперплазии, принимают активное участие в регуляции воспаления и модулируют активность клеток иммунной системы, влияют на энергетический метаболизм клеток [18, 20, 28]. Внутриклеточная РАС играет важную роль в регуляции работы ионных каналов, тканевого (митохондриального) дыхания, мобилизации Ca из саркоплазматического ретикулума, секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса [22]. Если тканевые РАС в основном работают синергично с циркуляторной РАС, внутриклеточные, скорее, обладают буферными свойствами, парируя в физиологических условиях чрезмерную активацию той или иной оси [22].

В РАС выделяют две оси: так называемую классическую и альтернативную, обладающие противоположными эффектами [19, 20, 29] (рис. 2). Классическая ось представлена хорошо известными компонентами: ренином, расщепляющим ангиотензиноген до ангиотензина I (Анг I); АПФ, превращающим Анг I

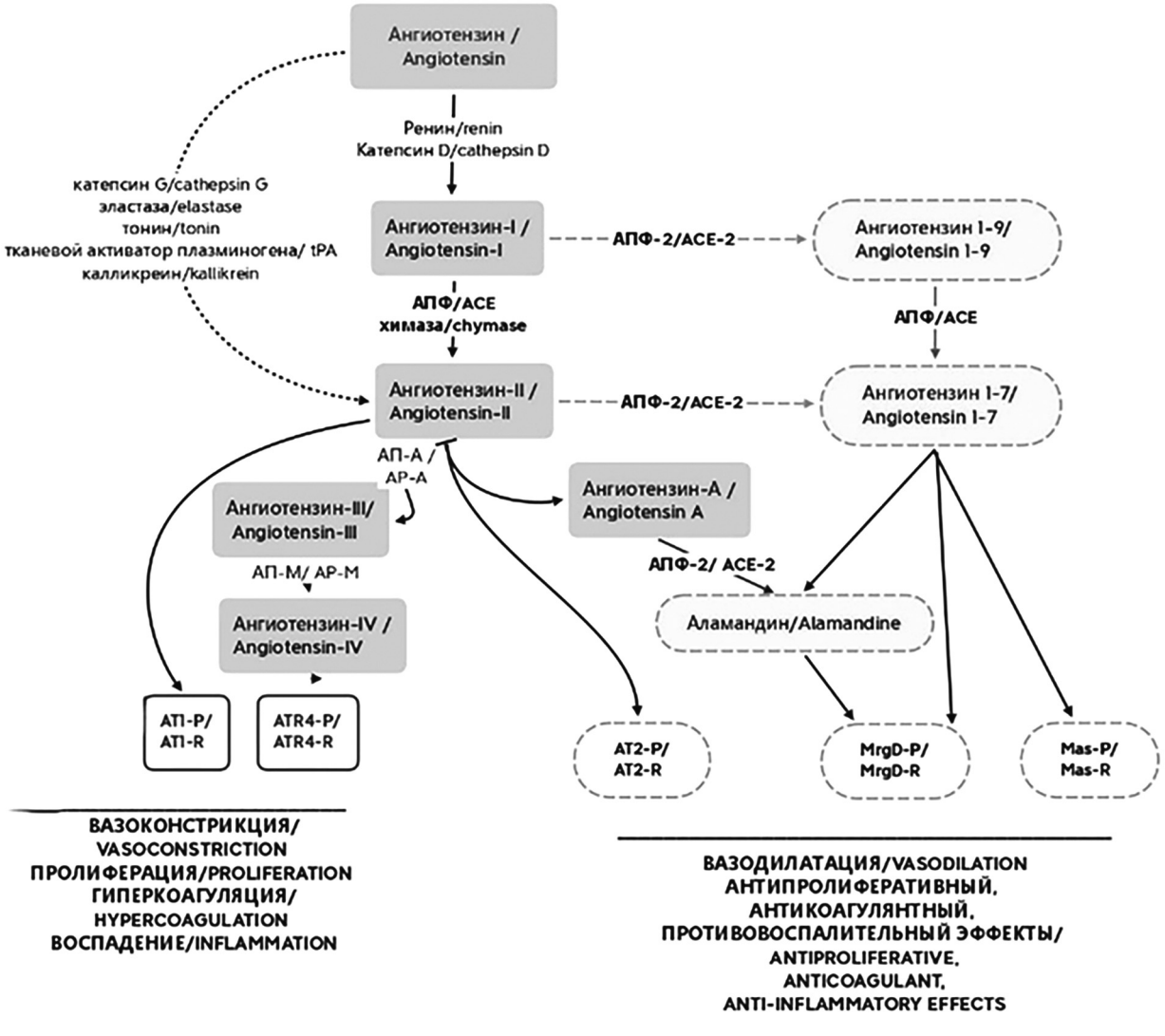

Рис. 2. **Схема ренин-ангиотензиновой системы: АПФ, АПФ-2 — ангиотензин-превращающий фермент 2; АП-А — аминопептидаза А; АП-М — аминопептидаза М; AT1,2,4 Р — рецепторы к ангиотензину 1, 2 и 4-го типа соответственно; Mas-P — Mas-рецептор; Mrgd-P — Mrgd-рецептор**

Fig. 2. **Diagram of the renin-angiotensin system: ACE, ACE-2 — angiotensin converting enzyme 2; AP-A — aminopeptidase A; AP-M — aminopeptidase-M; AT1,2,4 R — angiotensin receptors of the types 1,2,4 respectively; MasR — Mas-receptor; MrgdR — Mrgd-receptor**

в Анг II, рецепторами ангиотензина II — ATR1 и ATR2, опосредующими противоположные эффекты. Важно отметить, что в организме взрослых преобладают рецепторы ATR1, активация которых вызывает вазоконстрикцию, задержку Na, секрецию альдостерона, усиление симпатического тонуса, клеточную пролиферацию, воспаление, фиброз, ангиогенез, тромбоз. В классическую ось входят и минорные метаболиты — Анг III и Анг IV. Анг III образуется из Анг II под действием аминопептидазы А и оказывает аналогичные Анг II эффекты через рецепторы ATR1 и ATR2. Анг IV образуется из Анг III под действием аминопептидазы М, связывается с IRAP/ATR4 (инсулин-регулируемый рецептор аминопептидазы) и вызывает провоспалительные эффекты (рис. 2).

Ключевыми компонентами альтернативной оси являются АПФ2 (ангиотензин-превращающий фермент 2), превращающий Анг II в ангиотензин (1-7) (Анг (1-7)), который, взаимодействуя с MasR-рецепторами, опосредует такие эффекты, как: противовоспалительный (за счет снижения активности транскрипционного фактора NF-κB), вазодилатация (за счет усиления продукции NO), снижение оксидативного стресса, снижение пролиферативной активности и фиброза, антитромботический [29, 30, 31]. Из Анг (1-7) может образовываться аламандин, взаимодействующий с Mrgd-рецепторами, вызывая антипролиферативный и вазодилатирующий эффекты [32] (рис. 2). В кардиологии классическую ось условно считают кардиопатогенной, а альтернативную — кардиопротективной [18, 29, 32].

Кроме этого важно упомянуть наличие рецепторов пренина/ренина (PRR), экспрессирующихся в тканях сердечно-сосудистой системы, головного мозга, плаценты, печени, почек а также на моноцитах и Т-лимфоцитах, активирующих ренин и опосредующих провоспалительные эффекты и пролиферативные сигналы за счет активации ряда сигнальных каскадов (MAPK, ERK, Wnt) [33, 34].

РАС тесным образом связана с калликреин-кининовой системой и системой комплемента. АПФ и АПФ2 являются одновременно кининазами, расщепляющими соответственно брадикинин и des-Arg-брадикинин. Ренин способен участвовать в активации системы комплемента. Таким образом, РАС связана со сторожевой полисистемой плазмы, т.е. с плазменными медиаторами воспаления [35].

В условиях патологии дисбаланс РАС имеет важное значение в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, патологии почек, сахарного диабета, ожирения, некоторых инфекций, например COVID-19 [19, 27, 36]. Препараты, ингибирующие РАС, являются одними из наиболее часто назначаемых в терапевтической, кардиологической и нефрологической практике [37, 38].

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ГЕНЕЗЕ «КЛЮЧЕВЫХ ПРИЗНАКОВ РАКА»

Согласно концепции Д. Ханахана и Р. Вайнберга, одним из важных движущих механизмов злокачественного опухолевого роста является хроническое воспаление. На возможную взаимосвязь воспаления и рака впервые обратил внимание основатель целлюлярной патологии Рудольф Вирхов [39, 40]. В дальнейшем многие исследователи, в том числе отечественные [8, 41–43], разрабатывали эту тему, открывая неоднозначность и сложность взаимоотношений воспаления и опухолевого роста, отмечая, что острое воспаление с выраженной альтерацией может играть, скорее, онкопротективную роль, а хроническое воспаление с выраженным пролиферативным компонентом может способствовать опухолевой прогрессии.

Уровень развития современной патологии позволяет раскрыть молекулярные механизмы взаимосвязи воспаления и опухолевого роста. S. Grivennikov и соавт. [44] выделяют пять аспектов патогенетических взаимосвязей опухолевого роста и воспаления: 1) многие воспалительные медиаторы и цитокины являются факторами роста и выживания, стимулируя пролиферацию и выживание злокачественных клеток; 2) медиаторы воспаления, например ИЛ-1, активируют онкогенные транскрипционные факторы NF-κB и STAT-3, тогда как онкогены Ras и Myc могут, в свою очередь, инициировать воспалительный ответ, усиливая продукцию ряда цитокинов, в частности ИЛ-6; 3) ассоциированное с опухолью воспаление может подавлять противоопухолевый иммунный ответ и перепрограммировать иммунные клетки; 4) воспаление может индуцировать ангиогенез; 5) воспаление может стимулировать инвазивный рост и метастазирование.

Дисбаланс РАС в ткани опухоли можно рассматривать как один из важных механизмов, сопрягающих воспаление и опухолевый рост. Исследование локальной экспрессии различных компонентов РАС, прежде всего ATR1, было проведено при более чем 30 видах злокачественных опухолей, в том числе таких распространенных, как колоректальный рак, рак желудка, предстательной железы, молочной железы, яичников, легкого [2]. Оказалось, что аберрантная экспрессия компонентов РАС, отличная от нормальных тканей, характерна для подавляющего большинства исследованных опухолей. Обнаруженная как в собственно опухолевых клетках, так и в клетках опухолевого микроокружения — ассоциированных с опухолью макрофагах, фибробластах, регуляторных Т-лимфоцитах (Tregs), эндотелиоцитах — разбалансировка компонентов РААС приводит, как правило, к избыточной активации оси АПФ/Анг II/ATR1 и недостаточности эффектов оси АПФ2/Анг (1-7)/MasR [2, 17].

Рецепторы РАС — ATR1, ATR2, MasR, MrgD — относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR). Это крупнейшее семейство сигнальных рецепторов, насчитывающее около 900 разновидностей. GPCR взаимодействуют с различными лигандами: тромбином, эндотелином, бомбезином, гастрином, простагландином E2 (PgE2), тромбоксаном A2 (TxA2), Анг II и его дериватами, брадикинином и др. [45]. Лиганды этих рецепторов запускают активацию целого ряда внутриклеточных сигнальных каскадов, в том числе митоген-активируемых протеинкиназ MAPK, которые, в свою очередь, регулируют активность факторов транскрипции и других регуляторных белков, что сопровождается изменением экспрессии

соответствующих генов, регулирующих пролиферативную активность, дифференцировку, миграцию, рост, апоптоз и выживаемость клеток как в физиологических условиях, так и при различных патологиях [46]. Активация оси АПФ/Анг II/ATR1 стимулирует ряд сигнальных путей, ведущих к активации транскрипционных факторов NF-κB и STAT-3 [17, 45, 47]. Кроме того, стимуляция ATR1 ведет к трансактивации рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [16].

Активация транскрипционного фактора NF-κB приводит к усиленному синтезу стимуляторов ангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и ИЛ-8; факторов роста — гранулоцитарно-моноцитарного фактора роста (GM-CSF) и ИЛ-6; антиапоптотических факторов BCL-X_L и c-Flip; факторов, способствующих инвазивному росту, — MMP-2, MMP-7, MMP-9 (матриксные металлопротеиназы 2, 7 и 9 соответственно), uPA (урокиназа); воспалительных энзимов ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2), ЛОГ (липооксигеназа), iNos (индуцируемая синтаза оксида азота); хемокинов CCL2, CCL20, ИЛ-8; провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-23, ФНОα, TGFβ (трансформирующий фактор роста β), EGF (эпидермальный фактор роста); регуляторов клеточного цикла (циклин D_1, c-Myc); молекул клеточной адгезии (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-17) [48]. NF-κB играет ключевую роль в механизмах воспаления и во многом обусловливает патогенетические связи воспаления и опухолевого роста, его активация обнаружена более чем в 50% всех типов рака [39, 44]. В экспериментальной модели гепатоцеллюлярной карциномы у мышей, вызванной диэтилнитрозамином, ингибирование и блокада ATR1 подавляли развитие опухоли, инактивируя NF-κB [49].

В то же время исследователи указывают и на некоторые противоопухолевые эффекты NF-κB, реализующиеся прежде всего в клетках иммунной системы за счет усиления продукции противоопухолевых цитокинов — ИЛ-12 и ИФН-γ (интерферон γ) [48]. В отличие от амбивалентных эффектов NF-κB, активация транскрипционного фактора STAT-3, которая также может быть обусловлена стимуляцией ATR1 рецепторов РАС [45], рассматривается как однозначно усиливающая опухолевый рост, поскольку кроме стимуляции синтеза цитокинов, проангиогенных факторов, факторов роста и их рецепторов вызывает экспансию Treg и Th17 (Т-хелперы 17), ослабляющих противоопухолевый иммунный ответ [48].

Свободные кислородные радикалы (СКР) и NO относятся к важным медиаторам воспаления [50] и играют существенную роль в патогенетических взаимосвязях воспаления и опухолевого роста. СКР и активные формы азота, вырабатываемые клетками опухоли и ее микроокружения, могут повреждать ДНК и нарушать ее репарацию, усиливая геномную нестабильность опухолевых клеток, модифицировать онкопротеины, в частности p53, и ингибировать апоптоз, вызывать эпигенетические изменения, подавлять иммунный ответ, усиливать ангиогенез и метастазирование [48, 51, 52]. Анг II через ATR1 стимулирует продукцию СКР за счет активации NAD(P)H-оксидаз [53].

Таким образом, дисбаланс РАС в ткани опухоли и ее микроокружения с преобладанием эффектов оси Анг II/ATR1 усиливает патогенетически связанное с опухолью хроническое воспаление, в результате чего стимулируется опухолевый рост, снижается апоптоз, усиливается ангиогенез, возникает перепрограммирование опухолевого микроокружения (иммунных клеток, ассоциированных с опухолью фибробластов), усиливается продукция коллагена, что обусловливает гипоксию и активацию транскрипционного фактора HIF (индуцированный гипоксией фактор), важного как для развития воспаления, так и для перепрограммирования метаболизма клеток опухоли, иммунных клеток и усиления ангиогенеза.

Многие исследователи отмечают проканцерогенную роль рецепторов ATR1 и онкопротективную — ATR2, MasR, Mrgd, по-видимому, во многом используя аналогию с их кардиопатогенными провоспалительными и кардиопротективными противовоспалительными свойствами соответственно [16, 17]. Однако первое исследование, показавшее участие GPCR в онкогенезе, было опубликовано в 1986 году и касалось Mas-онкогена (кодирующего MasR), избыточная активация которого вызывала опухолевую трансформацию в клеточной культуре фибробластов и у «голых мышей» [54, 55]. И хотя многие современные исследователи указывают на онкопротективную роль оси АПФ2/Анг (1-7)/MasR, снижающую пролиферацию и усиливающую апоптоз [17], целый ряд публикаций свидетельствует, что активация этой и родственной ей аламандин/MrgdR оси может усиливать инвазивный рост и метастазирование почечно-клеточной карциномы [56–58], немелкоклеточного рака легкого [59, 60], коррелирует с плохим прогнозом при меланоме и раке молочной железы [61].

Важную роль в механизмах развития опухоли играют рецепторы ренина/проренина (PRR) [17]. Увеличение экспрессии этих рецепторов, коррелирующее с выраженностью опухолевого роста и прогрессии, обнаружено при целом ряде опухолей: протоковой аденокарциноме поджелудочной железы [62], глиобластоме [63], раке молочной железы [64], колоректальном раке [65], раке эндометрия [66], опухолях почек [67]. Стимуляция PRR ассоциирована с активацией нескольких внутриклеточных сигнальных каскадов, в частности PI3K/AKT/mTor и Wnt/β-катенин, усиливающих ассоциированное с опухолью воспаление и пролиферативную активность клеток опухоли [68]. Кроме этого, было показано, что внутриклеточный PRR может усиливать процессы аутофагии, что может быть выгодно опухоли как защитный механизм от внутриклеточного стресса [67, 69]. В эксперименте *in vitro* применение алискирена привело к снижению пролиферативной активности линий клеток почечно-клеточного рака [70].

Важным ключевым признаком злокачественных опухолей является избегание иммунной деструкции. Влияние дисбаланса РАС на иммунную систему может осуществляться как косвенно, так и напрямую. Косвенное влияние обусловлено ассоциированным с опухолью хроническим воспалением, способствующим снижению активности CTL (цитотоксических лимфоцитов) и NK (естественных киллеров), — главного оружия противоопухолевой защиты — за счет усиления продукции СКР, фиброза (вызванного усиленной продукцией TGF-β),

гипоксии и ацидоза [39, 71, 72]. Прямое влияние связано с наличием ATR1 непосредственно на Т-лимфоцитах и ассоциированных с опухолью макрофагах и фибробластах и осуществляемых по оси АПФ/Анг II/ATR1 иммуносупрессивных эффектах [73]. Активация этой оси также способствует продукции хемоаттрактантов, в частности MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактант), способствующих рекрутированию в состав микроокружения опухоли макрофагов, усиливающих рост опухоли, ангиогенез и метастазирование [2, 74, 75] MDSCc (супрессивных клеток миелоидного происхождения), подавляющих противоопухолевый иммунный ответ [52, 76]. В эксперименте на мышах, которым пересаживались клетки колоректальной карциномы с минимальной экспрессией компонентов РАС, назначение блокаторов рецепторов Анг II (БРА) валсартана и кандесартана повышало противоопухолевую активность Т-лимфоцитов и снижало иммуносупрессивные влияния MDSC, ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM) и фибробластов (CAF). Наибольший эффект давала комбинированная терапия БРА + PD-1/PD-L1 блокада (блокада иммунных контрольных точек) [77].

Согласно Д. Ханахану и Р. Вайнбергу, важным движущим механизмом опухолевого роста является полиморфный микробиом. В частности, известно, что *Helicobacter pylori* играет важную роль в развитии рака желудка, хотя патогенетические механизмы этого влияния не вполне ясны [78]. В ряде исследований было показано, что инфекция *Helicobacter pylori* усиливает экспрессию компонентов тканевой РАС (Анг I, Анг II и его рецепторы, АПФ) в слизистой оболочке желудка у человека и в эксперименте у монгольских песчанок, что приводит к усилению опухолевого роста и прогрессии через описанные выше механизмы [78, 79]. Дисбаланс РАС с гиперактивацией оси Анг II/ATR1, в свою очередь, может приводить к изменению микробиоты кишечника, что оказывает влияние на иммунный ответ и воспаление [80–83]. Таким образом, можно говорить о сложном взаимовлиянии РАС и микробиома [80].

Одним из ключевых признаков рака является репрограммирование клеточного метаболизма. Внутриклеточная РАС, благодаря наличию ATR1- и ATR2-рецепторов на митохондриях, регуляции высвобождения Ca из цитоплазматического ретикулума, активации оксидаз и продукции СКР, может играть существенную роль в генезе этого признака [22, 25].

Клеточное старение, считавшееся раньше, скорее, онкопротективным механизмом, на сегодняшний день признано одним из ключевых признаков рака [7, 84]. Наличие стареющих клеток в опухоли и ее микроокружении усиливает опухолевый рост. Дисбаланс РАС, увеличивая продукцию СКР, репрограммируя работу митохондрий, может участвовать и в генезе этого характерного признака опухолей [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, РАС играет существенную роль в механизмах развития злокачественных опухолей, прямо или косвенно влияя на возникновение и развитие практически всех «ключевых признаков рака». Представляется, что наиболее весомый вклад в механизмы опухолевого роста и прогрессии вносят патогенетические взаимосвязи дисбаланса РАС и ассоциированного с опухолью хронического воспаления. В то же время надо учитывать, что воспаление является типовым патологическим процессом и обладает свойством эквифинальности [50, 85], т.е. продублировано действием целого комплекса медиаторов, среди которых компоненты РАС занимают важное, но не исключительное место.

Использование фармакологических препаратов, влияющих на РАС, — ингибиторов АПФ, БРА, ингибиторов рецепторов проренина — может оказаться эффективным в комплексной терапии опухолей. В эксперименте уже получен ряд весьма обнадеживающих результатов применения БРА и иАПФ при гепатоцеллюлярной карциноме [49], миелоидном лейкозе [86], раке простаты [87], раке легкого [88], раке яичника [89], глиобластоме [90] и других опухолях. Однако данные клинических исследований по применению этих препаратов остаются противоречивыми [2, 61, 91–96]. Сложность устройства РАС: наличие разных рецепторов с разнонаправленными и нередко антагонистическими эффектами, многоуровневость (включая внутриклеточный уровень), взаимосвязи с калликреин-кининовой системой и системой комплемента и целый ряд других факторов, включающих генетические особенности РАС и опухолевого процесса у конкретного больного, могут приводить к непредвиденным результатам при воздействии на эту систему. Представления об однозначной онкогенности и однозначной онкопротективности осей АПФ/Анг II/ATR1 и АПФ2/Анг (1-7)/MasR соответственно, продвигаемые рядом исследователей [17], также представляются излишним упрощением [36, 97, 98].

Необходимы дальнейшие исследования в этой области для разработки алгоритмов эффективного применения препаратов, модулирующих работу РАС, в рамках персонализированной комбинированной терапии онкологических больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Jiang H., Tai Z., Chen Z., Zhu Q., Bao L. Clinical applicability of renin-angiotensin system inhibitors in cancer treatment. Am J Cancer Res. 2021;11(2):318–336.
3. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2010;11:627–636. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
4. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
6. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
7. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1):31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
8. Шабад Л.М. Очерки экспериментальной онкологии. Под общей редакцией академика А.И. Абрикосова. Издательство Академии Медицинских Наук СССР. М.; 1947.
9. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2011 году. Обзор наиболее интересных открытий. Практическая онкология. 2012; 13(1):1–8.
10. Киселев Ф.Л. О молекулярных механизмах возникновения опухолей. Природа. 2014;4:12–22.
11. Лакатос И. Фальсификация и методология научно-исследовательских программ. М.: Академический проект; 1995.
12. Янкина О.П. Концепция научно-исследовательских программ в философии науки И. Лакатоса. Вестник ПГГПУ. Серия № 3. Гуманитарные и общественные науки. 2022;2. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/kontseptsiya-nauchno-issledovatelskih-programm-v-filosofii-nauki-i-lakatosa (дата обращения: 22.05.2025).
13. Egeblad M. Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. Dev Cell. 2010;18:884–901.
14. Huang S. Tumor progression: Chance and necessity in Darwinian and Lamarckian somatic (mutationless) evolution. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2012;110(1):69–86. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2012.05.001.
15. Polyak K., Haviv I., Campbell I.G. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. Trends Genet. 2009;25:30–38.
16. George A., Thomas W. & Hannan R. The renin–angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. Nat Rev Cancer. 2010;10:745–759. DOI: 10.1038/nrc2945.
17. Hassani B., Attar Z., Firouzabadi N. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) signaling pathways and cancer: foes versus allies. Cancer Cell Int. 2023;23(1):254. DOI: 10.1186/s12935-023-03080-9.
18. Santos RAS., Oudit G.Y., Verano-Braga T., Canta G., Steckelings U.M., Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(5):H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
19. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2010;13(3):14–19. DOI: 10.14341/2072-0351-5481.
20. Fyhrquist F., Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. J Intern Med. 2008;264(3):224–36. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x.
21. Kumar R., Thomas C.M., Yong Q.C., Chen W., Baker K.M. The intracrine renin-angiotensin system. Clin. Sci. 2012;123:273–284. DOI: 10.1042/CS20120089.
22. Labandeira-Garcia J.L., Valenzuela R., Costa-Besada M.A., Villar-Cheda B., Rodriguez-Perez A.I. The intracellular renin-angiotensin system: Friend or foe. Some light from the dopaminergic neurons. Prog Neurobiol. 2021;199:101919. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101919.
23. Re R.N. Role of intracellular angiotensin II. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2018;314:H766–H771. DOI: 10.1152/ajpheart.00632.2017.
24. Abadir P.M., Foster D.B., Crow M., Cooke C.A., Rucker J.J., Jain A., Smith B.J., Burks T.N., Cohn R.D., Fedarko N.S., Carey R.M., O'Rourke B., Walston J.D. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2011;108:14849–14854. DOI: 10.1073/pnas.1101507108.
25. Escobales N., Nunez R.E., Javadov S. Mitochondrial angiotensin receptors and cardioprotective pathways. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316:H1426–H1438. DOI: 10.1152/ajpheart.00772.2018.
26. Li X.C., Zhu D., Zheng X., Zhang J., Zhuo J.L. Intratubular and intracellular renin-angiotensin system in the kidney: a unifying perspective in blood pressure control. Clin. Sci. 2018;132:1383–1401. DOI: 10.1042/CS20180121.
27. Забежинский М.М., Семенова А.А. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений при Covid-19. Педиатр. 2023;14(1):99–118. DOI: 10.17816/PED14199-118.
28. Bader M., Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. J Mol Med (Berl). 2008;86(6):615–21. DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0.
29. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7) Physiol. Rev. 2018;98:505–553. DOI: 10.1152/physrev.00023.2016.
30. Kostenis E., Milligan G., Christopoulos A., Sanchez-Ferrer C.F., Heringer-Walther S., Sexton P.M., Gembardt F., Kellett E., Marti-

ni L., Vanderheyden P., Schultheiss H.P., Walther T. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. Circulation. 2005;111:1806–1813. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160867.23556.7D.
31. Molaei A., Molaei E., Hayes A.W., Karimi G. Mas receptor: a potential strategy in the management of ischemic cardiovascular diseases. Cell Cycle. 2023;22(13):1654–1674. DOI: 10.1080/15384101.2023.2228089.
32. Hrenak J., Paulis L., Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1098. DOI: 10.3390/ijms17071098.
33. Nguyen G., Burcklé C.A., Sraer J.D. Renin/prorenin-receptor biochemistry and functional significance. Curr Hypertens Rep. 2004;6(2):129–32. DOI: 10.1007/s11906-004-0088-3.
34. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. Kidney Int. 2006;69(9):1503–6. DOI: 10.1038/sj.ki.5000265.
35. Bekassy Z., Lopatko Fagerström I., Bader M., Karpman D. Crosstalk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation. Nat Rev Immunol. 2022;22(7):411–428. DOI: 10.1038/s41577-021-00634-8.
36. Smith G.R. Angiotensin and systems thinking: wrapping your mind around the big picture. Ochsner J. 2013;13(1):11–25.
37. Максимов М.Л. Современная рациональная комбинированная терапия в лечении пациентов с артериальной гипертензией. РМЖ. 2014;6:423.
38. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., Muiesan M.L. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
39. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
40. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. Vols. I-III, [all published]. Berlin: August Hirschwald, 1863–1867.
41. Гаршин В.Г., Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. Медгиз.1939.
42. Забежинский М.А., Влияние неспецифического повреждения тканей на канцерогенез (экспериментально-морфологическое исследование). Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Ленинград; 1987.
43. Монастырская Б.И. О роли воспаления в генезе экспериментального рака кожи. Дис. … д-ра мед. наук. Л.; 1945.
44. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. Curr Opin Genet Dev. 2010;20(1):65–71. DOI: 10.1016/j.gde.2009.11.004.
45. Chaudhary P.K., Kim S. An Insight into GPCR and G-Proteins as Cancer Drivers. Cells. 2021;10(12):3288. DOI: 10.3390/cells10123288.
46. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б. Роль map-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы). БМЖ. 2009;6. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-map-kinaznyh-mehanizmov-v-regulyatsii-kletochnogo-rosta-obzor-literatury (дата обращения: 29.01.2025).
47. Imai N., Hashimoto T., Kihara M. et al. Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. Lab Invest. 2007;87:189–198.
48. Multhoff G., Molls M., Radons J. Chronic inflammation in cancer development. Front Immunol. 2012;2:98. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00098.
49. Saber S., Mahmoud AAA., Goda R., Helal N.S., El-Ahwany E., Abdelghany R.H. Perindopril, fosinopril and losartan inhibited the progression of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice via the inactivation of nuclear transcription factor kappa-B. Toxicol Lett. 2018;295:32–40. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.05.036.
50. Васильев А.В., Власов Т.Д., Галагудза М.М., ред. Патофизиология. Типовые патологические процессы и состояния. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: СПбГПМУ; 2023.
51. Тыртова Л.В., Скобелева К.В., Ильченко М.С., Холопова М.С. Адренокортикальная аденома как причина синдрома гиперандрогении у девочки: путь к диагнозу. Медицина: теория и практика. 2024;9(2):79–88. DOI: 10.56871/MTP.2024.37.58.009.
52. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009;30:1073–1081. DOI: 10.1093/carcin/bgp127.
53. de Cavanagh E.M., Piotrkowski B., Fraga C.G. Concerted action of the renin-angiotensin system, mitochondria, and antioxidant defenses in aging. Mol Aspects Med. 2004;25(1-2):27–36. DOI: 10.1016/j.mam.2004.02.006.
54. Arang N., Gutkind J.S. G Protein-Coupled receptors and heterotrimeric G proteins as cancer drivers. FEBS Lett. 2020;594(24):4201–4232. DOI: 10.1002/1873-3468.14017.
55. Young D., Waitches G., Birchmeier C., Fasano O., Wigler M. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. Cell. 1986;45(5):711–9. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90785-3.
56. Коган М.И., Ахохов З.М., Черногубова Е.А., Гусев А.А., Ойтова З.Х. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессии почечно-клеточного рака (обзор литературы). Онкоурология. 2019;15(3):143-149. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149.
57. Larrinaga G., Valdivia A., Arrieta-Aguirre I., Solano-Iturri J.D., Ugalde-Olano A., Loizaga-Iriarte A., Santos-Martín A., Pérez-Fernández A., Angulo J.C., López J.I. The Expression of Alamandine Receptor MrgD in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Is Associated with a Worse Prognosis and Unfavorable Response to Antiangiogenic Therapy. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1499. DOI: 10.3390/ijms25031499.
58. Zheng S., Yang Y., Song R., Yang X., Liu H., Ma Q., Yang L., Meng R., Tao T., Wang S., He J. Ang-(1-7) promotes the migration and invasion of human renal cell carcinoma cells via Mas-mediated AKT signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2015;460(2):333–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.035.
59. Li Z., Xie Y., Zhong T., Zhang X., Dang Y., Gan T., Chen G. Expression and clinical contribution of MRGD mRNA in non-small cell lung cancers. J. BUON. 2015;20:1101–1106.
60. Nishimura S., Uno M., Kaneta Y., Fukuchi K., Nishigohri H., Hasegawa J., Komori H., Takeda S., Enomoto K., Nara F. et al. MRGD,

a MAS-related G-protein coupled receptor, promotes tumorigenesis and is highly expressed in lung cancer. PLoS ONE. 2012;7:e38618. DOI: 10.1371/journal.pone.0038618.
61. Yang J., Yang X., Gao L., Zhang J., Yi C., Huang Y. The role of the renin-angiotensin system inhibitors in malignancy: a review. Am J Cancer Res. 2021;11(3):884–897.
62. Shibayama Y., Fujimori T., Nguyen G., Hirose T., Totsune K., Ichihara A., Kitada K., Nakano D., Kobori H., Kohno M. et al. (Pro)renin receptor is crucial for Wnt/β-catenin-dependent genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Sci. Rep. 2015;5:8854. DOI: 10.1038/srep08854.
63. Kouchi M., Shibayama Y., Ogawa D., Miyake K., Nishiyama A., Tamiya T. (Pro)renin receptor is crucial for glioma development via the Wnt/beta-catenin signaling pathway. J. Neurosurg. 2017;127:819–828. DOI: 10.3171/2016.9.JNS16431.
64. Ohba K., Suzuki T., Nishiyama H., Kaneko K., Hirose T., Totsune K., Sasano H., Takahashi K. Expression of (pro)renin receptor in breast cancers and its effect on cancer cell proliferation. Biomed. Res. 2014;35:117–126. DOI: 10.2220/biomedres.35.117.
65. Wang J., Shibayama Y., Zhang A., Ohsaki H., Asano E., Suzuki Y., Kushida Y., Kobara H., Masaki T., Wang Z. et al. (Pro)renin receptor promotes colorectal cancer through the Wnt/beta-catenin signalling pathway despite constitutive pathway component mutations. Br. J. Cancer. 2019;120:229–237. DOI: 10.1038/s41416-018-0350-0.
66. Delforce S.J., Lumbers E.R., De Meaultsart C.C., Wang Y., Proietto A., Otton G., Scurry J., Verrills N.M., Scott R.J., Pringle K.G. Expression of rennin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer. Endocr Connect. 2017;6:9–19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
67. Solano-Iturri J.D., Echevarría E., Unda M., Loizaga-Iriarte A., Pérez-Fernández A., Angulo J.C., López J.I., Larrinaga G. Clinical Implications of (Pro)renin Receptor (PRR) Expression in Renal Tumours. Diagnostics (Basel). 2021;11(2):272. DOI: 10.3390/diagnostics11020272.
68. Wang J., Nishiyama A., Matsuyama M., Wang Z., Yuan Y. The (pro) renin receptor: a novel biomarker and potential therapeutic target for various cancers. Cell Commun. Signal. 2020;18:1–13. DOI: 10.1186/s12964-020-0531-3.
69. Ohba K., Endo M., Sato S., Kashio-Yokota Y., Hirose T., Takahashi K. (Pro)renin receptor/ATP6AP2 is required for autophagy and regulates proliferation in lung adenocarcinoma cells. Genes Cells. 2020;25:782–795. DOI: 10.1111/gtc.12812.
70. Hu J., Zhang L.-C., Song X., Lu J.-R., Jin Z. KRT6 interacting with notch1 contributes to progression of renal cell carcinoma, and aliskiren inhibits renal carcinoma cell lines proliferation in vitro. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015;8:9182–9188.
71. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. Педиатр. 2015;6(2):96–108.
72. Vallejo-Ardila D.L., Fifis T., Burrell L.M., Walsh K., Christophi C. Renin-angiotensin inhibitors reprogram tumor immune microenvironment: A comprehensive view of the influences on anti-tumor immunity. Oncotarget. 2018;9(84):35500–35511. DOI: 10.18632/oncotarget.26174.
73. Crowley S.D., Rudemiller N.P. Immunologic Effects of the Renin-Angiotensin System. J Am Soc Nephrol. 2017;28(5):1350–1361. DOI: 10.1681/ASN.2016101066.
74. Condeelis J., Pollard J.W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. Cell. 2006;124:263–266. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.007.
75. Cortez-Retamozo V., Etzrodt M., Newton A. et al. Angiotensin II drives the production of tumor-promoting macrophages. Immunity. 2013;38:296–308.
76. Малеков Д.А., Поздняков А.В., Сотникова Е.А., Канина Л.Я., Малекова Д.В., Зверева Е.А. Диссеминированный лимфангиоматоз. Клинический случай. Визуализация в медицине. 2021;3(1):41–50.
77. Nakamura K., Yaguchi T., Ohmura G., Kobayashi A., Kawamura N., Iwata T., Kiniwa Y., Okuyama R., Kawakami Y. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. Cancer Sci. 2018;109(1):54–64. DOI: 10.1111/cas.13423.
78. Sugimoto M., Yamaoka Y., Shirai N., Furuta T. Role of renin-angiotensin system in gastric oncogenesis. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(3):442–51. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06964.x.
79. Kinoshita J., Fushida S., Harada S., Yagi Y., Fujita H., Kinami S., Ninomiya I., Fujimura T., Kayahara M., Yashiro M., Hirakawa K., Ohta T. Local angiotensin II-generation in human gastric cancer: correlation with tumor progression through the activation of ERK1/2, NF-kappaB and survivin. Int J Oncol. 2009;34(6):1573–82. DOI: 10.3892/ijo_00000287.
80. Jaworska K., Koper M., Ufnal M. Gut microbiota and renin-angiotensin system: a complex interplay at local and systemic levels. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021;321(4):G355-G366. DOI: 10.1152/ajpgi.00099.2021.
81. Santisteban M.M., Qi Y., Zubcevic J. et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. Circ Res. 2017;120(2):312–323. DOI: 10.1161/circresaha.116.309006.
82. Yan D., Sun Y., Zhou X., Si W., Liu J., Li M., Wu M. Regulatory effect of gut microbes on blood pressure. Animal Model Exp Med. 2022;5(6):513–531. DOI: 10.1002/ame2.12233.
83. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. Hypertension. 2015;65(6):1331–1340. DOI: 10.1161/hypertensionaha.115.05315.
84. Domen A., Deben C., Verswyvel J., Flieswasser T., Prenen H., Peeters M., Lardon F., Wouters A. Cellular senescence in cancer: clinical detection and prognostic implications. J Exp Clin Cancer Res. 2022;41(1):360. DOI: 10.1186/s13046-022-02555-3.
85. Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). Учебник для студентов медвузов. 5-е изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015.
86. Ghasemi M., Okay M., Turk S., Naeemaee R., Guver E., Malkan U.Y., Aksu S., Sayinalp N., Haznedaroglu I.C. The impact of At1r inhibition via losartan on the anti-leukaemic effects of doxorubicin in acute myeloid leukaemia. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2019;20(2):1470320319851310. DOI: 10.1177/1470320319851310.
87. Uemura H., Ishiguro H., Nakaigawa N., Nagashima Y., Miyoshi Y., Fujinami K., Sakaguchi A., Kubota Y. Angiotensin II receptor blocker shows antiproliferative activity in prostate cancer cells: a possibility of tyrosine kinase inhibitor of growth factor. Mol Cancer Ther. 2003;2(11):1139–47.
88. Kawabata A., Baoum A., Ohta N., Jacquez S., Seo G.M., Berkland C., Tamura M. Intratracheal administration of a nanoparti-

cle-based therapy with the angiotensin II type 2 receptor gene attenuates lung cancer growth. Cancer Res. 2012;72(8):2057–67. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3634.
89. Zhao Y. et al. Losartan treatment enhances chemotherapy efficacy and reduces ascites in ovarian cancer models by normalizing the tumor stroma. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2019;116(6): 210–2219.
90. Chang Y.L., Chou C.H., Li Y.F. et al. Antiproliferative and apoptotic effects of telmisartan in human glioma cells. Cancer Cell Int. 2023;23:111. DOI: 10.1186/s12935-023-02963-1.
91. Баранова Е.И. Антигипертензивная терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II и риск развития злокачественных новообразований. Артериальная гипертензия. 2012;18(5):375–384.
92. Isobe A., Takeda T., Sakata M., Miyake A., Yamamoto T., Minekawa R., Nishimoto F., Oskamoto Y., Walker C.L., Kimura T. Dual repressive effect of angiotensin II-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin II-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation. Hum Reprod. 2008;23(2):440–6. DOI: 10.1093/humrep/dem247.
93. Khoshghamat N., Jafari N., Toloue-Pouya V., Azami S., Mirnourbakhsh S.H., Khazaei M., Ferns G.A., Rajabian M., Avan A. The therapeutic potential of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. Life Sci. 2021;270:119118. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119118.
94. Morris Z.S., Saha S., Magnuson W.J., Morris B.A., Borkenhagen J.F., Ching A., Hirose G., McMurry V., Francis D.M., Harari P.M., Chappell R., Tsuji S., Ritter M.A. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Cancer. 2016;122:2487–2495. DOI: 10.1002/cncr.30079.
95. Perdomo-Pantoja A., Mejía-Pérez S.I., Gómez-Flores-Ramos L. et al. Renin angiotensin system and its role in biomarkers and treatment in gliomas. J Neurooncol. 2018;138:1–15. DOI: 10.1007/s11060-018-2789-5.
96. Zhang R., Yin H., Yang M., Liu J., Zhen D., Zhang Z. Advanced progress of the relationship between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and cancers. J Hypertens. 2024;42(11):1862–1873. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003836.
97. Sobczuk P., Szczylik C., Porta C., Czarnecka A.M. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. Oncol Lett. 2017;14(5):5059–5068. DOI: 10.3892/ol.2017.6826.
98. Xu J., Fan J., Wu F., Huang Q., Guo M., Lv Z., Han J., Duan L., Hu G., Chen L., Liao T., Ma W., Tao X., Jin Y.. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer. Front Physiol. 2017;8:276. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276.

REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Jiang H., Tai Z., Chen Z., Zhu Q., Bao L. Clinical applicability of renin-angiotensin system inhibitors in cancer treatment. Am J Cancer Res. 2021;11(2):318–336.
3. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2010;11:627–636. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
4. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
6. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
7. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1):31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
8. Shabad L.M. Essays on Experimental Oncology. Pod obshchey redaktsiey akademika A.I. Abrikosova. Izdatel'stvo Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR; Moscow; 1947. (In Russian).
9. Imyanitov E.N. Fundamental Oncology in 2011: A Review of the Most Interesting Discoveries. Prakticheskaya onkologiya. 2012; 13(1):1–8. (In Russian).
10. Kiselev F.L. On the molecular mechanisms of tumor formation. Priroda. 2014;4:12–22. (In Russian).
11. Lakatos I. Falsification and methodology of research programs. Moscow: Academic project; 1995. (In Russian).
12. Yankina O.P. The concept of research programs in the philosophy of science of I. Lakatos. Vestnik PGGPU. Seriya № 3. Gumanitarnye i obshchestvennye nauki. 2022;2. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/kontseptsiya-nauchno-issledovatelskih-programm-v-filosofii-nauki-i-lakatosa (accessed: 22.05.2025). (In Russian).
13. Egeblad M. Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. Dev. Cell. 2010;18:884–901.
14. Huang S. Tumor progression: Chance and necessity in Darwinian and Lamarckian somatic (mutationless) evolution. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2012;110(1):69–86. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2012.05.001.
15. Polyak K., Haviv I., Campbell I.G. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. Trends Genet. 2009;25:30–38.
16. George A., Thomas W. & Hannan R. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. Nat Rev Cancer. 2010;10:745–759. DOI: 10.1038/nrc2945.
17. Hassani B., Attar Z., Firouzabadi N. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) signaling pathways and cancer: foes versus allies. Cancer Cell Int. 2023;23(1):254. DOI: 10.1186/s12935-023-03080-9.
18. Santos RAS., Oudit G.Y., Verano-Braga T., Canta G., Steckelings U.M., Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(5):H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
19. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. Sakharnyy diabet. 2010;13(3):14–19. (In Russian). DOI: 10.14341/2072-0351-5481.

20. Fyhrquist F., Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. J Intern Med. 2008;264(3):224–36. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x.
21. Kumar R., Thomas C.M., Yong Q.C., Chen W., Baker K.M. The intracrine renin-angiotensin system. Clin. Sci. 2012;123:273–284. DOI: 10.1042/CS20120089.
22. Labandeira-Garcia J.L., Valenzuela R., Costa-Besada M.A., Villar-Cheda B., Rodriguez-Perez A.I. The intracellular renin-angiotensin system: Friend or foe. Some light from the dopaminergic neurons. Prog Neurobiol. 2021;199:101919. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101919.
23. Re R.N. Role of intracellular angiotensin II. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2018;314:H766–H771. DOI: 10.1152/ajpheart.00632.2017.
24. Abadir P.M., Foster D.B., Crow M., Cooke C.A., Rucker J.J., Jain A., Smith B.J., Burks T.N., Cohn R.D., Fedarko N.S., Carey R.M., O'Rourke B., Walston J.D. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2011;108:14849–14854. DOI: 10.1073/pnas.1101507108.
25. Escobales N., Nunez R.E., Javadov S. Mitochondrial angiotensin receptors and cardioprotective pathways. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2019;316:H1426–H1438. DOI: 10.1152/ajpheart.00772.2018.
26. Li X.C., Zhu D., Zheng X., Zhang J., Zhuo J.L. Intratubular and intracellular renin-angiotensin system in the kidney: a unifying perspective in blood pressure control. Clin. Sci. 2018;132:1383–1401. DOI: 10.1042/CS20180121.
27. Zabezhinskiy M.M., Semenova A.A. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the development of cardiovascular complications in Covid-19. Pediatr. 2023;14(1):99–118. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14199-118.
28. Bader M., Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. J Mol Med (Berl). 2008;86(6):615–21. DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0.
29. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7) Physiol. Rev. 2018;98:505–553. DOI: 10.1152/physrev.00023.2016.
30. Kostenis E., Milligan G., Christopoulos A., Sanchez-Ferrer C.F., Heringer-Walther S., Sexton P.M., Gembardt F., Kellett E., Martini L., Vanderheyden P., Schultheiss H.P., Walther T. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. Circulation. 2005;111:1806–1813. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160867.23556.7D.
31. Molaei A., Molaei E., Hayes A.W., Karimi G. Mas receptor: a potential strategy in the management of ischemic cardiovascular diseases. Cell Cycle. 2023;22(13):1654–1674. DOI: 10.1080/15384101.2023.2228089.
32. Hrenak J., Paulis L., Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1098. DOI: 10.3390/ijms17071098.
33. Nguyen G., Burcklé C.A., Sraer J.D. Renin/prorenin-receptor biochemistry and functional significance. Curr Hypertens Rep. 2004;6(2):129–32. DOI: 10.1007/s11906-004-0088-3.
34. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. Kidney Int. 2006;69(9):1503–6. DOI: 10.1038/sj.ki.5000265.
35. Bekassy Z., Lopatko Fagerström I., Bader M., Karpman D. Crosstalk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation. Nat Rev Immunol. 2022;22(7):411–428. DOI: 10.1038/s41577-021-00634-8.
36. Smith G.R. Angiotensin and systems thinking: wrapping your mind around the big picture. Ochsner J. 2013;13(1):11–25.
37. Maksimov M.L. Modern rational combination therapy in the treatment of patients with arterial hypertension. RMZh. 2014;6:423. (In Russian).
38. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., Muiesan M.L. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
39. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
40. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. Vols. I-III, [all published]. Berlin: August Hirschwald, 1863–1867.
41. Garshin V.G. Inflammatory growths of the epithelium, their biological significance and relation to the problem of cancer. Medgiz; 1939. (In Russian).
42. Zabezhinskiy M.A. Effect of nonspecific tissue damage on carcinogenesis (experimental morphological study). PhD thesis. Leningrad; 1987. (In Russian).
43. Monastyrskaya B.I. On the role of inflammation in the genesis of experimental skin cancer. MD dissertation. Leningrad. 1945. (In Russian).
44. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. Curr Opin Genet Dev. 2010;20(1):65–71. DOI: 10.1016/j.gde.2009.11.004.
45. Chaudhary P.K., Kim S. An Insight into GPCR and G-Proteins as Cancer Drivers. Cells. 2021;10(12):3288. DOI: 10.3390/cells10123288.
46. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Zelenin N.V., Granina G.B. The role of map kinase mechanisms in the regulation of cell growth (literature review). BMZh. 2009;6. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-map-kinaznyh-mehanizmov-v-regulyatsii-kletochnogo-rosta-obzor-literatury (accessed: 29.01.2025). (In Russian).
47. Imai N., Hashimoto T., Kihara M. et al. Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. Lab Invest. 2007;87:189–198.
48. Multhoff G., Molls M., Radons J. Chronic inflammation in cancer development. Front Immunol. 2012;2:98. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00098.
49. Saber S., Mahmoud AAA., Goda R., Helal N.S., El-Ahwany E., Abdelghany R.H. Perindopril, fosinopril and losartan inhibited the progression of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice via the inactivation of nuclear transcription factor kappa-B. Toxicol Lett. 2018;295:32–40. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.05.036.

50. Vasiliev A.V., Vlasov T.D., Galagudza M.M., red. Pathophysiology. Typical pathological processes and conditions. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2023. (In Russian).
51. Tyrtova L.V., Skobeleva K.V., Il'chenko M.S., Holopova M.S. Adrenocortical adenoma as a cause of hyperandrogenism syndrome in girls: a path to diagnosis. Medicine: Theory and Practice. 2024;9(2):79–88. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2024.37.58.009.
52. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009;30:1073–1081. DOI: 10.1093/carcin/bgp127.
53. de Cavanagh E.M., Piotrkowski B., Fraga C.G. Concerted action of the renin-angiotensin system, mitochondria, and antioxidant defenses in aging. Mol Aspects Med. 2004;25(1-2):27–36. DOI: 10.1016/j.mam.2004.02.006.
54. Arang N., Gutkind J.S. G Protein-Coupled receptors and heterotrimeric G proteins as cancer drivers. FEBS Lett. 2020;594(24):4201–4232. DOI: 10.1002/1873-3468.14017.
55. Young D., Waitches G., Birchmeier C., Fasano O., Wigler M. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. Cell. 1986;45(5):711–9. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90785-3.
56. Kogan M.I., Akhokhov Z.M., Chernogubova E.A., Gusev A.A., Oytova Z.Kh. Renin-angiotensin system: role in the development and progression of renal cell carcinoma (literature review). Onkourologiya. 2019;15(3):143–149. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149.
57. Larrinaga G., Valdivia A., Arrieta-Aguirre I., Solano-Iturri J.D., Ugalde-Olano A., Loizaga-Iriarte A., Santos-Martín A., Pérez-Fernández A., Angulo J.C., López J.I. The Expression of Alamandine Receptor MrgD in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Is Associated with a Worse Prognosis and Unfavorable Response to Antiangiogenic Therapy. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1499. DOI: 10.3390/ijms25031499.
58. Zheng S., Yang Y., Song R., Yang X., Liu H., Ma Q., Yang L., Meng R., Tao T., Wang S., He J. Ang-(1-7) promotes the migration and invasion of human renal cell carcinoma cells via Mas-mediated AKT signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2015;460(2):333–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.035.
59. Li Z., Xie Y., Zhong T., Zhang X., Dang Y., Gan T., Chen G. Expression and clinical contribution of MRGD mRNA in non-small cell lung cancers. J. BUON. 2015;20:1101–1106.
60. Nishimura S., Uno M., Kaneta Y., Fukuchi K., Nishigohri H., Hasegawa J., Komori H., Takeda S., Enomoto K., Nara F. et al. MRGD, a MAS-related G-protein coupled receptor, promotes tumorigenesis and is highly expressed in lung cancer. PLoS ONE. 2012;7:e38618. DOI: 10.1371/journal.pone.0038618.
61. Yang J., Yang X., Gao L., Zhang J., Yi C., Huang Y. The role of the renin-angiotensin system inhibitors in malignancy: a review. Am J Cancer Res. 2021;11(3):884–897.
62. Shibayama Y., Fujimori T., Nguyen G., Hirose T., Totsune K., Ichihara A., Kitada K., Nakano D., Kobori H., Kohno M. et al. (Pro)renin receptor is crucial for Wnt/β-catenin-dependent genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Sci. Rep. 2015;5:8854. DOI: 10.1038/srep08854.
63. Kouchi M., Shibayama Y., Ogawa D., Miyake K., Nishiyama A., Tamiya T. (Pro)renin receptor is crucial for glioma development via the Wnt/beta-catenin signaling pathway. J. Neurosurg. 2017;127:819–828. DOI: 10.3171/2016.9.JNS16431.
64. Ohba K., Suzuki T., Nishiyama H., Kaneko K., Hirose T., Totsune K., Sasano H., Takahashi K. Expression of (pro)renin receptor in breast cancers and its effect on cancer cell proliferation. Biomed. Res. 2014;35:117–126. DOI: 10.2220/biomedres.35.117.
65. Wang J., Shibayama Y., Zhang A., Ohsaki H., Asano E., Suzuki Y., Kushida Y., Kobara H., Masaki T., Wang Z. et al. (Pro)renin receptor promotes colorectal cancer through the Wnt/beta-catenin signalling pathway despite constitutive pathway component mutations. Br. J. Cancer. 2019;120:229–237. DOI: 10.1038/s41416-018-0350-0.
66. Delforce S.J., Lumbers E.R., De Meaultsart C.C., Wang Y., Proietto A., Otton G., Scurry J., Verrills N.M., Scott R.J., Pringle K.G. Expression of rennin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer. Endocr. Connect. 2017;6:9–19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
67. Solano-Iturri J.D., Echevarría E., Unda M., Loizaga-Iriarte A., Pérez-Fernández A., Angulo J.C., López J.I., Larrinaga G. Clinical Implications of (Pro)renin Receptor (PRR) Expression in Renal Tumours. Diagnostics (Basel). 2021;11(2):272. DOI: 10.3390/diagnostics11020272.
68. Wang J., Nishiyama A., Matsuyama M., Wang Z., Yuan Y. The (pro) renin receptor: a novel biomarker and potential therapeutic target for various cancers. Cell Commun. Signal. 2020;18:1–13. DOI: 10.1186/s12964-020-0531-3.
69. Ohba K., Endo M., Sato S., Kashio-Yokota Y., Hirose T., Takahashi K. (Pro)renin receptor/ATP6AP2 is required for autophagy and regulates proliferation in lung adenocarcinoma cells. Genes Cells. 2020;25:782–795. DOI: 10.1111/gtc.12812.
70. Hu J., Zhang L.-C., Song X., Lu J.-R., Jin Z. KRT6 interacting with notch1 contributes to progression of renal cell carcinoma, and aliskiren inhibits renal carcinoma cell lines proliferation in vitro. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015;8:9182–9188.
71. Dementieva E.A., Gurina O.P. Immunological changes accompanying the development of the experimental neoplastic process. Pediatr. 2015;6(2):96–108. (In Russian).
72. Vallejo-Ardila D.L., Fifis T., Burrell L.M., Walsh K., Christophi C. Renin-angiotensin inhibitors reprogram tumor immune microenvironment: A comprehensive view of the influences on anti-tumor immunity. Oncotarget. 2018;9(84):35500–35511. DOI: 10.18632/oncotarget.26174.
73. Crowley S.D., Rudemiller N.P. Immunologic Effects of the Renin-Angiotensin System. J Am Soc Nephrol. 2017;28(5):1350–1361. DOI: 10.1681/ASN.2016101066.
74. Condeelis J., Pollard J.W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. Cell. 2006;124:263–266. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.007.
75. Cortez-Retamozo V., Etzrodt M., Newton A. et al. Angiotensin II drives the production of tumor-promoting macrophages. Immunity. 2013;38:296–308.

76. Malekov D.A., Pozdnyakov A.V., Sotnikova E.A., Kanina L.Ya., Malekova D.V., Zvereva E.A. Disseminated lymphangiomatosis. A clinical case. Visualization in Medicine. 2021;3(1):41–50. (In Russian).
77. Nakamura K., Yaguchi T., Ohmura G., Kobayashi A., Kawamura N., Iwata T., Kiniwa Y., Okuyama R., Kawakami Y. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. Cancer Sci. 2018;109(1):54–64. DOI: 10.1111/cas.13423.
78. Sugimoto M., Yamaoka Y., Shirai N., Furuta T. Role of renin-angiotensin system in gastric oncogenesis. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(3):442–51. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06964.x.
79. Kinoshita J., Fushida S., Harada S., Yagi Y., Fujita H., Kinami S., Ninomiya I., Fujimura T., Kayahara M., Yashiro M., Hirakawa K., Ohta T. Local angiotensin II-generation in human gastric cancer: correlation with tumor progression through the activation of ERK1/2, NF-kappaB and survivin. Int J Oncol. 2009;34(6):1573–82. DOI: 10.3892/ijo_00000287.
80. Jaworska K., Koper M., Ufnal M. Gut microbiota and renin-angiotensin system: a complex interplay at local and systemic levels. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021;321(4):G355-G366. DOI: 10.1152/ajpgi.00099.2021.
81. Santisteban M.M., Qi Y., Zubcevic J. et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. Circ Res. 2017;120(2):312–323. DOI: 10.1161/circresaha.116.309006.
82. Yan D., Sun Y., Zhou X., Si W., Liu J., Li M., Wu M. Regulatory effect of gut microbes on blood pressure. Animal Model Exp Med. 2022;5(6):513–531. DOI: 10.1002/ame2.12233.
83. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. Hypertension. 2015;65(6):1331–1340. DOI: 10.1161/hypertensionaha.115.05315.
84. Domen A., Deben C., Verswyvel J., Flieswasser T., Prenen H., Peeters M., Lardon F., Wouters A. Cellular senescence in cancer: clinical detection and prognostic implications. J Exp Clin Cancer Res. 2022;41(1):360. DOI: 10.1186/s13046-022-02555-3.
85. Churilov L.P. General pathophysiology (with the basics of immunopathology). Uchebnik dlya studentov medvuzov. 5-e Izd. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. (In Russian).
86. Ghasemi M., Okay M., Turk S., Naeemaee R., Guver E., Malkan U.Y., Aksu S., Sayinalp N., Haznedaroglu I.C. The impact of At1r inhibition via losartan on the anti-leukaemic effects of doxorubicin in acute myeloid leukaemia. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2019;20(2):1470320319851310. DOI: 10.1177/1470320319851310.
87. Uemura H., Ishiguro H., Nakaigawa N., Nagashima Y., Miyoshi Y., Fujinami K., Sakaguchi A., Kubota Y. Angiotensin II receptor blocker shows antiproliferative activity in prostate cancer cells: a possibility of tyrosine kinase inhibitor of growth factor. Mol Cancer Ther. 2003;2(11):1139–47.
88. Kawabata A., Baoum A., Ohta N., Jacquez S., Seo G.M., Berkland C., Tamura M. Intratracheal administration of a nanoparticle-based therapy with the angiotensin II type 2 receptor gene attenuates lung cancer growth. Cancer Res. 2012;72(8):2057–67. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3634.
89. Zhao Y. et al. Losartan treatment enhances chemotherapy efficacy and reduces ascites in ovarian cancer models by normalizing the tumor stroma. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2019;116(6): 210–2219.
90. Chang Y.L., Chou C.H., Li Y.F. et al. Antiproliferative and apoptotic effects of telmisartan in human glioma cells. Cancer Cell Int. 2023;23:111. DOI: 10.1186/s12935-023-02963-1.
91. Baranova E.I. Antihypertensive therapy with angiotensin II receptor antagonists and the risk of developing malignant neoplasms. Arterial'naya gipertenziya. 2012;18(5):375–384. (In Russian).
92. Isobe A., Takeda T., Sakata M., Miyake A., Yamamoto T., Minekawa R., Nishimoto F., Oskamoto Y., Walker C.L., Kimura T. Dual repressive effect of angiotensin II-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin II-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation. Hum Reprod. 2008;23(2):440–6. DOI: 10.1093/humrep/dem247.
93. Khoshghamat N., Jafari N., Toloue-Pouya V., Azami S., Mirnourbakhsh S.H., Khazaei M., Ferns G.A., Rajabian M., Avan A. The therapeutic potential of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. Life Sci. 2021;270:119118. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119118.
94. Morris Z.S., Saha S., Magnuson W.J., Morris B.A., Borkenhagen J.F., Ching A., Hirose G., McMurry V., Francis D.M., Harari P.M., Chappell R., Tsuji S., Ritter M.A. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Cancer. 2016;122:2487–2495. DOI: 10.1002/cncr.30079.
95. Perdomo-Pantoja A., Mejía-Pérez S.I., Gómez-Flores-Ramos L. et al. Renin angiotensin system and its role in biomarkers and treatment in gliomas. J Neurooncol. 2018;138:1–15. DOI: 10.1007/s11060-018-2789-5.
96. Zhang R., Yin H., Yang M., Liu J., Zhen D., Zhang Z. Advanced progress of the relationship between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and cancers. J Hypertens. 2024;42(11):1862–1873. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003836.
97. Sobczuk P., Szczylik C., Porta C., Czarnecka A.M. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. Oncol Lett. 2017;14(5):5059–5068. DOI: 10.3892/ol.2017.6826.
98. Xu J., Fan J., Wu F., Huang Q., Guo M., Lv Z., Han J., Duan L., Hu G., Chen L., Liao T., Ma W., Tao X., Jin Y.. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer. Front Physiol. 2017;8:276. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276.