

© А.М.Есаян, 2002
УДК [616.12-008.331.1:616.61]-08.225.2

А.М.Есаян

ТКАНЕВАЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА ПОЧКИ. НОВАЯ СТРАТЕГИЯ РЕНОПРОТЕКЦИИ

A.M.Essaian

THE TISSUE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM OF THE KIDNEY. A NEW STRATEGY OF RENOPROTECTION

Курс нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: почки, ренин-ангиотензиновая система, почечная недостаточность, ренопротекция
Key words: kidneys, renin-angiotensin system, renal failure, renoprotection

Большое число экспериментальных и клинических исследований показало, что прогрессирование почечной недостаточности в большей степени обусловлено вторичными гемодинамическими и метаболическими факторами, нежели активностью первичного патологического процесса. При этом ангиотензин II (АНГ II) играет ключевую роль в прогрессивном снижении функции почек посредством гемодинамических и «негемодинамических» механизмов [1]. Ренин-ангиотензин-альдостероновый каскад запускается, когда происходит выброс ренина юкстагломерулярными клетками почек. Последний катализирует в печени превращение ангиотензиногена в ангиотензин I. Далее, уже локально, в тканях происходит превращение ангиотензина I в активную форму – АНГ II – при участии ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ). Продукция и выброс альдостерона, сокращение афферентной и эфферентной артериол, проксимальная канальцевая реабсорбция натрия, чувство жажды, повышенный солевой аппетит, подавление парасимпатической нервной системы, стимуляция β -адренорецепторов, усиление протеинурии – вот далеко не полный перечень эффектов, вызванных АНГ II [7, 8]. Следует отметить, что протеинурия, наряду с артериальной гипертензией, признается независимым и чрезвычайно важным фактором прогрессирования хронических почечных заболеваний (ХПЗ). По существу протеинурии придается роль нефротоксина [13, 19, 31].

Несомненно, препараты, фармакологически блокирующие ренин-ангиотензиновую систему (РАС) – ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-

рецепторов, причисляются к важнейшим инновациям в лечении хронических заболеваний почек, и особенно в предотвращении их прогрессирования (ингибиторы ренина пока не получили широкого клинического применения).

Эффективность ингибиторов АПФ в замедлении темпов прогрессирования ХПЗ в настоящее время не вызывает сомнений и доказана неоднократно в крупнейших многоцентровых рандомизированных исследованиях, таких как AIPRI (Angiotensin-Converting Inhibition in Progressive Renal Insufficiency), REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy), MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases), EUCLID (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes Mellitus) и т.д. Результаты их опубликованы и широко известны. Установлены необходимые для замедления темпов прогрессирования ХПЗ уровни АД ($<130/80$ мм рт.ст. при протеинурии <1 г/сут и $<125/75$ – при диабетической нефропатии, а также у больных с другими почечными заболеваниями при суточной протеинурии >1 г) [27].

Антагонисты АТ1-рецепторов относительно новый класс гипотензивных препаратов, которые, селективно блокируя АТ1-рецепторы, более полно подавляют РАС, но вызывают значительно меньше побочных эффектов, характерных для ингибиторов АПФ (кашель, ангионевротический отек и т.д.).

При применении блокаторов АТ1-рецепторов при диабетической нефропатии [4], при недиабетических заболеваниях почек [32] существенно снижается протеинурия – важнейший фактор прогрессирования ХПЗ. Имеются

также сведения о снижении темпов прогрессирования почечной недостаточности при лечении лозартаном [22], кандесартаном [21]. В частности, в открытом проспективном исследовании после 1 года терапии лозартаном было отмечено существенное замедление прогрессирования почечной недостаточности [22].

Однако лишь недавно завершились крупные многоцентровые клинические испытания по изучению эффективности блокаторов АТ1-рецепторов при почечных заболеваниях, основанные на принципах доказательной медицины.

Одним из крупнейших является исследование ренопротективного действия лозартана – RENAAL (Redaction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan) [4].

RENAAL – это первое большое исследование блокатора АТ1-рецепторов – лозартана (КОЗААР®) для определения ренопротективных свойств и переносимости препарата у больных сахарным диабетом типа 2 и нефропатией. Результаты показали существенное снижение (на 28%) риска развития терминальной почечной недостаточности и на 35% – уменьшение протеинурии по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо в сочетании или без обычной гипотензивной терапии (антагонисты кальция, альфа и бета-блокаторы, диуретики, препараты центрального действия и/или вазодилататоры за исключением ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-рецепторов). При этом ренопротективное действие лозартана не зависело от гипотензивного эффекта препарата. Выявлен также отчетливый кардиопротективный эффект, заключавшийся в снижении риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 32%. Результаты RENAAL оказались настолько обнадеживающими, что исходя из этических соображений 4-х летнее исследование было прекращено через 3,5 года для более быстрого внедрения результатов клинических испытаний в повседневную практику.

Аналогичные результаты были получены по данным клинических испытаний ирбесартана (AVAPRO®) у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией – IDNT [18] и IRMA-2 [26], доложенные на 16-й конференции Американского Общества по гипертонии в мае 2001 г.

Но парадокс заключается в том, что при той же диабетической нефропатии [28] и при других нефропатиях [30] активность РАС в циркуляции подавлена и, казалось бы, нет субстрата для действия указанных выше классов препаратов.

Только недавно прояснились некоторые функциональные и молекулярные механизмы прогрессирования почечных заболеваний.

Ренин-ангиотензиновая система почки

В почке чрезвычайно высоки концентрации ангиотензиногена и самые высокие в организме концентрации АПФ [12]. АПФ локализуется главным образом на микроворсинках извитых проксимальных канальцев, в прямых проксимальных канальцах и в эндотелии почечных кровеносных сосудов [12]. Концентрации АНГ II в тубулярной жидкости проксимальных канальцев в 1000 раз выше, чем в кровотоке [24].

Установлено, что интратенальный АНГ II формируется из АНГ I, поступающего из кровотока, и АНГ I, образуемого в самой почечной ткани [24].

L.G. Navar и соавт. [24] в серии элегантных экспериментов с созданием модели АНГ II-зависимой гипертензии показали, что интратенальная РАС является важнейшим фактором паракринной регуляции почечных функций и патофизиологии артериальной гипертензии. Внутрпочечный АНГ II возрастает в значительно большей степени, чем в циркуляции, даже в условиях снижения уровня почечного ренина.

Предполагается, что клетки проксимальных извитых канальцев секретируют АНГ II или его прекурсоры в канальцевую жидкость для стимуляции АТ1-рецепторов. Гистохимически установлено изобилие подобных рецепторов на люменальной поверхности клеток проксимальных и дистальных канальцев, гладкой мускулатуре афферентной и эфферентной артериол и мезангиальных клеток клубочков. АТ1-рецепторы в свою очередь стимулируют канальцевую реабсорбцию натрия [6] – еще один мощный фактор формирования артериальной гипертензии.

Хотя не вызывает сомнений, что гемодинамические эффекты АНГ II играют центральную роль в патогенезе хронического повреждения почек, многочисленные исследования установили также ряд негемодинамических эффектов АНГ II. В частности показано прямое влияние АНГ II на проницаемость базальной мембраны и развитие протеинурии [16] – независимого и весьма существенного фактора прогрессирования ХПЗ [31].

АНГ II стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и вызывает экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF- β), приводящего к повышенному синтезу экстрацеллюлярного матрикса [16]. АНГ II стимули-

рует продукцию ингибитора-1 активатора плазминогена эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками сосудов, и таким образом вызывает дальнейшее накопление экстрацеллюлярного матрикса [16]. Стимулируя активацию макрофагов и фагоцитоз, АНГ II способен усиливать воспалительный компонент повреждения почек при ХПЗ [16]. Наконец, АНГ II стимулирует образование в надпочечниках альдостерона, который, как показано в недавних исследованиях [10], является еще одним независимым и чрезвычайно важным фактором повреждения почек.

Считается, что циркулирующая РАС вызывает краткосрочные эффекты АНГ II – реабсорбцию воды и натрия, вазоконстрикцию, хронотропный, аритмогенный эффекты сердца. В то же время долгосрочные эффекты – внутриклубочковая гипертензия, гипертрофия стенок сосудов и миокарда – обусловлена тканевой РАС [9].

Таким образом, подавление АНГ II на уровне почек можно считать краеугольным камнем современной ренопротекции. Почему же, несмотря на понимание этих механизмов, широкое применение ингибиторов АПФ, а теперь и блокаторов АТ1-рецепторов, ХПЗ прогрессирует с той или иной интенсивностью практически у всех пациентов? Наиболее вероятной причиной представляется неадекватность применяемых доз препаратов для эффективного подавления РАС в самой почечной ткани [8]. Такое предположение недавно было уже высказано в отношении застойной сердечной недостаточности [20].

Исходя из патофизиологии РАС, становится очевидным, что для максимального блокирования действия АНГ II необходимо применение более высоких доз ингибиторов АПФ, блокаторов АТ1-рецепторов или комбинаций этих препаратов, чем те, которые применяются для контроля артериального давления.

Ингибиторы АПФ

Один из крупнейших нефрологов – E.Ritz – пишет: «...мы утверждаем, что даже если нам удалось достичь необходимого уровня АД, показано дальнейшее увеличение дозы АПФ с целью более эффективного снижения экскреции белка с мочой для замедления темпов прогрессирования ХПН» [29].

В повседневной практике ориентиром для подбора дозы препарата считается хотя бы двукратное снижение протеинурии, независимо от

достигнутого уровня артериального давления, так как именно антипротеинурический эффект косвенно указывает на подавление тканевой РАС [27].

АПФ, находящийся в циркуляции, можно полностью ингибировать квинаприлом в дозе 0,1 мг/кг веса (примерно 5-10 мг в сутки), но при этом тканевой АПФ подавляется лишь частично [14]. Дозы квинаприла, необходимые для полного подавления АПФ у крыс, составляют 3-10 мг/кг при внутривенном введении [15]. У людей необходимые эффективные дозы пока не установлены, однако они превышают 1 мг/кг веса [35].

D.Moskowitz недавно запатентовал способ лечения хронической почечной недостаточности с помощью сверхвысоких доз ингибиторов АПФ (US Patent and Trademark Office – Application Numbers 60/310,064, 60/347,013, 60/350,563, 60/352,072, 60/352,074, and others pending). В частности, D.Moskowitz применял квинаприл у больных с почечной недостаточностью в дозах, превышающих 2 мг/кг веса, и получал отчетливое замедление и даже стабилизацию процесса.

Однако нельзя забывать, что треть АНГ II образуется в почках за счет альтернативного, химазного, пути без участия АПФ [33]. Следовательно, представляется проблематичным полное подавление РАС в почках даже при использовании сверхвысоких доз ингибиторов АПФ. В связи с этим логично было бы предположить, что блокаторы АТ1-рецепторов должны иметь преимущество по сравнению с ингибиторами АПФ в плане ренопротекции.

Блокаторы АТ1-рецепторов

Ингибиторы АПФ и антагонисты АТ1-рецепторов примерно одинаково воздействуют на активность РАС, но существенно отличаются друг от друга по воздействию на отдельные компоненты системы. Так, ингибирование АПФ приводит к уменьшению превращения АНГ I в АНГ II и компенсаторному повышению уровня ренина [16]. В противоположность этому антагонисты АТ1-рецепторов вызывают повышение как ренина, так и АНГ II, поскольку блокирован механизм обратной связи для юкстагломерулярных клеток, продуцирующих ренин. Таким образом, уровни, на которых происходит подавление РАС при применении ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-рецепторов, различны, и это может иметь существенное значение для их терапевтического воздействия.

Все известные эффекты АНГ II, включая вазоконстрикцию, стимуляцию синтеза и выброса альдостерона, канальцевую реабсорбцию натрия и воды опосредуют АТ1-рецепторы [11]. С другой стороны в настоящее время известно, что существуют по крайней мере два субтипа рецепторов, чувствительных к ангиотензину: АТ1 и АТ2 [34]. Следовательно, справедливо полагать, что специфическая блокада АТ1-рецепторов в условиях повышенной концентрации АНГ II должна стимулировать АТ2-рецепторы. Роль последних не совсем ясна, однако известно, что АТ2-рецепторы играют важнейшую роль в развитии почек плода, регуляции натриуреза, вызванной АНГII продукции оксида азота, внутрипочечном превращении простагландина Е2 в простагландин F2 и, что чрезвычайно важно, АНГII, действуя через АТ2-рецепторы, предотвращает развитие фиброза ткани почки, тогда как селективная блокада АТ2-рецепторов приводит к профибротическим эффектам [5, 34]. Таким образом, стимуляция АТ2-рецепторов обуславливает антипролиферативный, антифибротический и антигипертензивный эффекты, что очень ценно в контексте влияния на течение прогрессирующих почечных заболеваний.

В свете изложенного справедливо было бы ожидать наличия определенных преимуществ блокаторов АТ1-рецепторов перед ингибиторами АПФ в плане более полного блокирования РАС.

К сожалению, к настоящему времени известны лишь единичные работы, посвященные данной проблеме.

Andersen S. и соавт. получили дальнейшее снижение протеинурии у больных сахарным диабетом типа 1 при повышении дозы лозартана с 50 до 100 мг [2].

М. Weinberg доложил на 33-й ежегодной конференции Американского Общества нефрологов в октябре 2000 г., что при постепенном повышении дозы кандесартана с 8 до 80 мг (максимальная рекомендуемая доза FDA 32 мг) получил обратную линейную зависимость между дозой препарата и выраженностью протеинурии. Препарат хорошо переносился пациентами. Не отмечено ни одного случая гиперкалиемии, у единичных пациентов наблюдалось транзиторное повышение креатининемии на низких дозах кандесартана. Автор намеревается продолжить исследования с назначением более высоких доз препарата.

Комбинированная терапия

Теоретически ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов должны взаимно дополнять

положительные эффекты каждого из классов при их комбинированном применении: антагонисты АТ1-рецепторов в достаточной дозе обеспечивают полное блокирование АТ1-рецепторов, а ингибиторы АПФ, кроме подавления образования АНГ II, способствуют повышенному синтезу брадикина. Последний, как стало известно недавно, вносит существенный вклад в снижение артериального давления и ряд других положительных эффектов на сердечно-сосудистую систему и почки [25].

У больных с IgA-нефропатией комбинированная терапия лозартаном и ингибитором АПФ приводила к более выраженному антипротеинурическому эффекту, нежели применение каждого препарата в отдельности [32]. Заметим, что все обследованные пациенты имели нормальный уровень артериального давления (среднее АД 88,9±2.2 мм рт.ст.).

Присоединение кандесартана к терапии ингибитором АПФ также приводило к большему снижению протеинурии без существенного дополнительного гипотензивного эффекта [3].

Такие же результаты получены в известном исследовании CALM [21], где у больных с диабетической нефропатией изучался антипротеинурический эффект кандесартана, лизинорила в отдельности и их комбинации. Интересно, что не было отмечено различий в уровне АД, что могло бы объяснить более выраженное антипротеинурическое влияние комбинированной терапии.

На последних двух конференциях Американского Общества нефрологов было представлено более 20 сообщений об антипротеинурическом эффекте комбинированной терапии ингибиторами АПФ и антагонистами АТ1-рецепторов и практически во всех случаях отмечалось более существенное снижение протеинурии при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией, хотя при назначении препарата в отдельности дозы препаратов повышали.

Совсем недавно Р. Kincaid-Smith и соавт. опубликовали результаты открытого рандомизированного, контролируемого исследования, выявившего дополнительный ренопротективный эффект при присоединении к базовой терапии ингибиторами АПФ блокатора АТ1-рецепторов кандесартана [17]. Исследование проводилось на 60 пациентах и было отмечено достоверное снижение протеинурии и замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности.

Таким образом, накопились серьезные патофизиологические, экспериментальные и клини-

ческие предпосылки для разработки новой стратегии и новых подходов к ренопротективной терапии. Какие из них окажутся предпочтительными покажут дальнейшие крупные проспективные многоцентровые исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ренц Д.Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных заболеваний// Современная нефрология. Международный нефрологический семинар, II. – М., 1997. – С.162-172.
2. Andersen S., Tarnow L., Cambien F. et al. Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: Interaction with ACE insertion/deletion genotype?// *Kidney Int.* – 2002. – Vol.62, N1. – P.192-198.
3. Berger E.D., Bader B.D., Ebert C. et al. Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition// *J. Hypertens.* – 2002. – Vol.20, N4. – P.739-743.
4. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy// *NEJM.* – 2001. – Vol.345, N12. – P.861-869.
5. Carey R.M., Jin X-H., Siragy H.M. Role of the angiotensin AT₂ receptor in blood pressure regulation and therapeutic implications// *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol.14. – P.98S-102S.
6. Chobanian A., Hill M. National heart, lung, and blood institute workshop on sodium and blood pressure: A critical review of current scientific evidence// *Hypertension.* – 2000. – Vol.35, N4. – P.858-863.
7. Dina R., Jafari M. Angiotensin II-receptor antagonists: An overview// *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2000. – Vol.57, N13. – P.1231-1238.
8. Dzau V.J. Short- and long-term determinants of cardiovascular function and therapy: contributions of circulating and tissue renin-angiotensin systems// *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1989. – Vol.14, Suppl. 4. – P.S1-5.
9. Dzau V.J. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis// *Hypertension* – 2001. – Vol.37, N4. – P.1047-1052.
10. Epstein M., Buckalew Jr., Martinez F. et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria// *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol.15, N4, pt. 2. – OR-54.
11. Hollenberg N.K., Naomi D.L., Fisher N.D.L., Price D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system// *Hypertension.* – 1998. – Vol.32. – P.387-392.
12. Imig J.D., Navar G.L., Zou L.X. et al. Renal endosomes contain angiotensin peptides, converting enzyme, and AT(1A) receptors// *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol.277, N8(2 Pt. 2). – F303-311.
13. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. AIPRD Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibition and progression of renal disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease// *Kidney Int.* – 2001. – Vol.60, N3. – P.1131-1140.
14. Johnston C.I., Fabris B., Yamada H. et al. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors// *J. Hypertens.* – 1989. – Suppl. 7(5). – S11-16.
15. Kaplan H.R., Taylor D.G., Olson S.C., Andrews L.K. Quinapril-a preclinical review of the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology// *Angiology.* – 1989. – Vol.40, N4 (Pt 2). – P.335-350.
16. Kim S., Iwao H. Molecular and Cellular Mechanisms of Angiotensin II-Mediated Cardiovascular and Renal Diseases// *Pharmacol. Rev.* – 2000. – Vol.52, N3. – P. 11-34.
17. Kincaid-Smith P., Fairley K., Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria// *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol.17. – P.597-601.
18. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes// *NEJM.* – 2001. – Vol.345, N12. – P.851-860.
19. Locatelli F., Marcelli D., Comelli M. et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure// *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol.11, N3. – P.461-467.
20. Luzier A.B., Forrest A., Feuerstein S.G., et al. Containment of heart failure hospitalizations and cost by angiotensin-converting enzyme inhibitor dosage optimization // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol.86, N5. – P.519-523.
21. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., Oren S. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study// *BMJ.* – 2000. – Vol.321, N9. – P.1440-1444.
22. Mora-Macia J., Cases A., Calero F., Barcelo P. Effect of angiotensin II receptor blockade on renal disease progression in patients with non-diabetic chronic renal failure// *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol.16, Suppl. 1. – P.82-84.
23. Murakami M., Matsuda H., Kubota E. Role of angiotensin II generated by angiotensin converting enzyme-independent pathways in canine kidney// *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – S132-S135.
24. Navar L.G., Harrison-Bernard L.M. Intrarenal angiotensin II augmentation in angiotensin II dependent hypertension// *Hypertens. Res.* – 2000. – Vol.23, N4. – P.291-301.
25. Nussberger J., Cugno M., Amstutz C. et al. Plasma bradykinin in angio-oedema// *Lancet.* – 1998. – Vol.351, N9117. – P.1693-1697.
26. Parving H-H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes// *NEJM.* – 2001. – Vol.345, N12. – P.870-878.
27. Praga M. Slowing the progression of renal failure// *Kidney Int.* – 2002. – Vol.61, N 5 – P. 18.
28. Price D.A., Porter L. E., Gordon M. et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy// *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol.10. – P.2382-2391.
29. Ritz E. Dosing angiotensin II blockers – beyond blood pressure// *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol.14. – P.2568-2570.
30. Rosenberg M.E., Smith L.J., Correa-Rotter R., Hostetter T.H. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease// *Kidney Int.* – 1994. – Vol.45, N2. – P.403-410.
31. Ruggerenti P., Perna A., Mosconi L. et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. «Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia» (GISEN)// *Kidney Int.* – 1998. – Vol.53, N5. – P.1209-1216.
32. Russo D., Pisani A., Balletta M.M. et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy// *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol.33, N5. – P.851-856.
33. Sica D. A. Clinical pharmacology of the angiotensin receptor antagonists// *J. Clin. Hypertens.* – 2001. – Vol.3, N1. – P.45-49.
34. Stoll M., Unger T. Angiotensin and its AT₂ receptor: new insights into an old system// *Regul. Pept.* – 2001. – Vol.15, N99 (2-3). – P.175-182.
35. Wei L., Clauser E., Alhenc-Gelas F., Corvol P. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors// *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol.267, N19. – P.13398-13405.

Поступила в редакцию 08.06.2002 г.