

# Роль D-гормона в регуляции артериального давления

К.Б.н. Н.В. Балашова, к.м.н. И.А. Барсуков, Ю.В. Матвеев

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

В обзоре приведены данные об участии витамина D в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), о регуляции этим витамином образования ренина в юктагломерулярном аппарате почек. Отмечено, что значимость местных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС) в формировании патофизиологических нарушений при АГ гораздо больше, чем циркулирующей РААС. Заострено внимание на взаимодействии местной РААС и паракринных факторов, в частности трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), на уровне эндотелия.

Проанализированы экспериментальные и лечебные эффекты витамина D, в т. ч. его нативных форм, активных метаболитов и активаторов рецепторов к витамину D.

С учетом распространенности заболеваний, связанных с дефицитом витамина D, необходимо внедрение скринингового выявления дефицита этого витамина в популяции. С получением новых данных о патогенезе формирования АГ появляются дополнительные прогностические критерии заболевания, позволяющие разрабатывать инновационные подходы к их терапии, например, использование препаратов витамина D и его метаболитов для коррекции развития АГ, в т. ч. в рамках метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** витамин D, ренин, альдостерон, ангиотензин, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), адипонектин.

**Для цитирования:** Балашова Н.В., Барсуков И.А., Матвеев Ю.В. Роль D-гормона в регуляции артериального давления // РМЖ. 2018. № 1 (I). С. 60–64.

## ABSTRACT

The role of D-hormone in the blood pressure regulation

N.V. Balashova, I.A. Barsukov, Yu.V. Matveyev

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

This review contains data on the vitamin D participation in the pathogenesis of arterial hypertension (AH). Data on vitamin D regulation of the formation of renin in the juxtaglomerular kidney apparatus are presented. It is noted, that local renin-angiotensin-aldosterone systems (RAAS) play more important role in the formation of pathophysiological disorders in AH than circulating RAAS. Attention is focused on the interaction of local RAAS and paracrine factors, in particular TGF-beta factor (TGF-β), at the endothelium level. The experimental and therapeutic effects of vitamin D, including its native forms, active metabolites and vitamin D receptor activators are analyzed. Given the prevalence of the diseases associated with vitamin D deficiency, it is necessary to introduce screening tests to detect the deficit of this vitamin in the population. With receiving the new data on the pathogenesis of AH formation, additional prognostic criteria of the disease appear, allowing the development of innovative approaches to its therapy, for example, the use of vitamin D preparations and its metabolites to correct the development of hypertension, including AH in the metabolic syndrome.

**Key words:** vitamin D, renin, aldosterone, angiotensin, TGF-beta factor (TGF-β), adiponectin.

**For citation:** Balashova N.V., Barsukov I.A., Matveyev Yu.V. The role of D-hormone in the blood pressure regulation // RMJ. 2018. № 1 (I). P. 60–64.

Многочисленные работы посвящены изучению влияния витамина D на фосфорно-кальциевый обмен. Внекостные эффекты витамина D, его роль в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний также описаны в ряде обзоров [1, 2].

Исследованы роль витамина D в контексте процессов старения, развития опухолей и атеросклероза, влияние на состояние иммунитета и экспрессию генов. Во многих эпидемиологических исследованиях недостаточность витамина D была определена как фактор риска развития таких заболеваний, как рак, сердечно-сосудистые болезни (ССЗ), сахарный диабет (СД) [3].

Низкая концентрация 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) является независимым фактором риска сердечно-сосуди-

стых событий, в частности, инсультов и внезапной сердечной смерти [4].

В метаанализе обсервационных исследований самая высокая концентрация 25(OH) витамина D в сыворотке была ассоциирована с уменьшением кардиометаболических расстройств на 43% по сравнению с более низкими концентрациями. Более высокие уровни витамина D в популяции людей среднего и пожилого возраста ассоциировались с существенным снижением количества ССЗ, СД 2-го типа и метаболического синдрома [5].

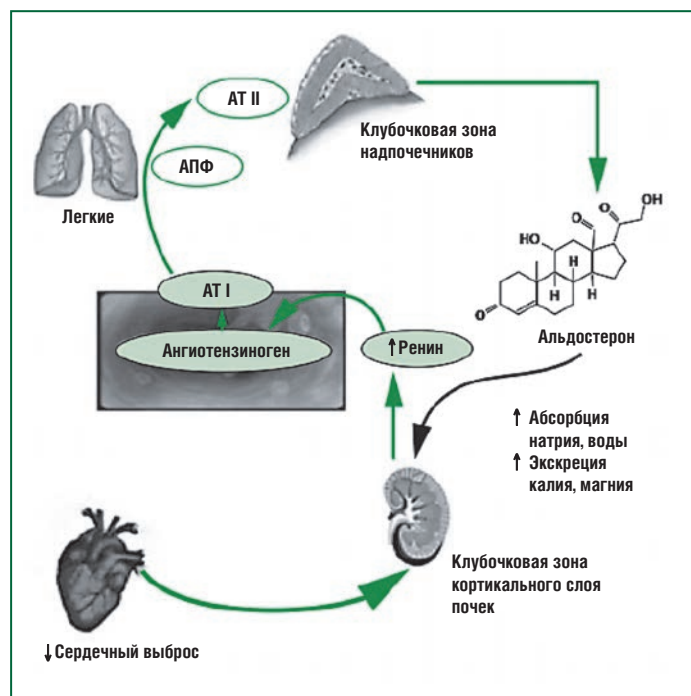
Термин «витамин D» объединяет витамин D<sub>3</sub> – холекальциферол и витамин D<sub>2</sub> – эргокальциферол. Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) синтезируется в эпидермисе кожи под воздействием ультрафиолетового излучения солнеч-

ного света (В-спектр) из 7-дегидрохолестерола. Далее он проходит два процесса гидроксилирования: в печени под действием 25-гидроксилазы образуется 25(OH)D (25-гидроксивитамин D) или кальцитриол, а в почках под действием 1 $\alpha$ -гидроксилазы синтезируется биологически активный 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-дигидроксивитамин D) или кальцитриол. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> может синтезироваться не только в почках, но и в клетках поджелудочной железы, желудка, толстого кишечника, эпидермиса, эндотелия сосудов, а также в макрофагах и плаценте. Другая форма витамина D – эргокальциферол D<sub>2</sub> синтезируется из эргостерола в растениях [6]. Широкое распределение рецепторов витамина D в организме человека (включая кишечник, почки, кости, паращитовидные железы, клетки иммунной системы, гладкие мышцы и миокард) обуславливает плеiotропные эффекты активации рецепторов витамина D [7]. Тем не менее остается недостаточно проанализированным участие витамина D в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). АГ – стойкое повышение артериального давления (АД) от 140/90 мм рт. ст. и выше. Важными патогенетическими факторами АГ признаны тканевая инсулинорезистентность, сопряженная с усилением реабсорбции натрия, активности симпатической нервной системы, экспрессией протоонкогенов и ослаблением вазодилататорных стимулов, а также повышение плотности рецепторов сосудистого русла и миокарда и их чувствительности к адренергическим воздействиям под влиянием избыточной секреции кортизола и тиреоидных гормонов. Типичными осложнениями АГ являются инсульт, инфаркт, сердечная и почечная недостаточность. По данным Минздрава России, в 2014 г. с диагнозом «болезни системы кровообращения», установленным впервые в жизни, в РФ зарегистрировано 28,8 тыс. человек, в 2015 г. – 31,2 тыс., в 2016 г. – 31,7 тыс. В 2017 г. в РФ от гипертонической болезни умерло 16 723 человек, от ССЗ – 857 980, от цереброваскулярных заболеваний – 264 854 [8].

Витамин D участвует в регулировании секреции ренина в юктагломерулярном аппарате [9]. На фоне дефицита витамина D происходит повышение активности работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует повышению АД [10, 11].

Традиционно для описания гормональной регуляции АД приводят схему работы РААС, контролирующей состояние тонуса сосудов, электролитного состава крови и водно-солевого обмена (рис. 1, 2) [12–14].

Ренин является протеолитическим ферментом, не обладающим прессорными свойствами [15], при взаимодействии с ангиотензиногеном приводит к образованию ангиотензина I (АТ I). АТ I не обладает вазопрессорной активностью, под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) быстро превращается в ангиотензин II (АТ II), который является наиболее мощным из известных прессорных факторов [16]. Возможно преобразование АТ I в АТ II с помощью фермента химазы, активность которого максимальна в ткани сердца и стенке сосудов, в то время как активность АПФ максимальна в ткани почек [17]. Существуют альтернативные пути образования АТ II, минуя воздействие АПФ и химазы, напрямую из ангиотензиногена при участии ферментов катепсина G, тонина и калликреина. Физиологические эффекты АТ II опосредуются через его связь со специфическими рецепторами 1-го и 2-го типа: АТ<sub>1</sub>- и АТ<sub>2</sub>-рецепторами. При связи АТ II с АТ<sub>1</sub>-рецептором происходит запуск атерогенных процессов в организме:

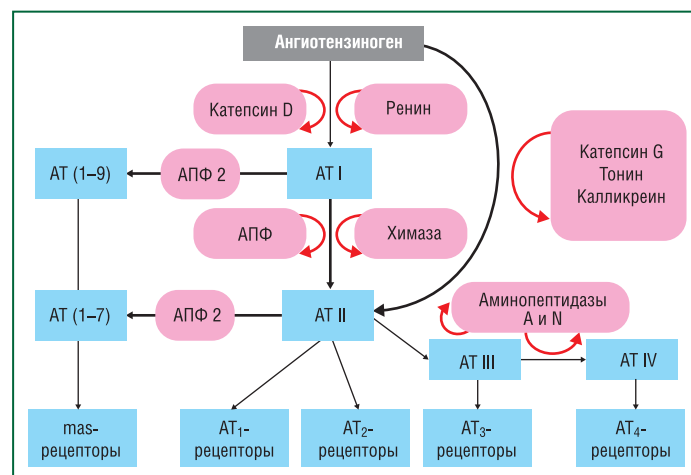


**Рис. 1.** Классическая схема активации РААС  
АТ I – ангиотензин I; АТ II – ангиотензин II; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

спазм сосудов, пролиферация гладких мышечных клеток, фиброзирование тканей, всплеск свободнорадикального окисления [18]. С активацией именно этой группы рецепторов связывают развитие АГ, ремоделирование стенок сосудов и сердечной мышцы, приводящих к неблагоприятным изменениям сердечно-сосудистой системы. Активация АТ<sub>2</sub>-рецепторов оказывает противоположное действие: происходят дилатация сосудов, высвобождение эндотелиального оксида азота (NO), индукция секреции простациклина и брадикинина, торможение гипертрофии кардиомиоцитов и активности коллагеназы.

В эксперименте показано, что в патогенезе АГ у крыс ключевую роль играет локальная продукция АТ II, поскольку в хроническую стадию процесса активность ренина и АПФ в плазме крови в норме или даже снижена, тогда как продукция АТ II в стенке сосуда значительно возрастает [19].

Взаимодействие местной РААС и паракринных факторов, в частности трансформирующего фактора роста бета



**Рис. 2.** Структура РААС

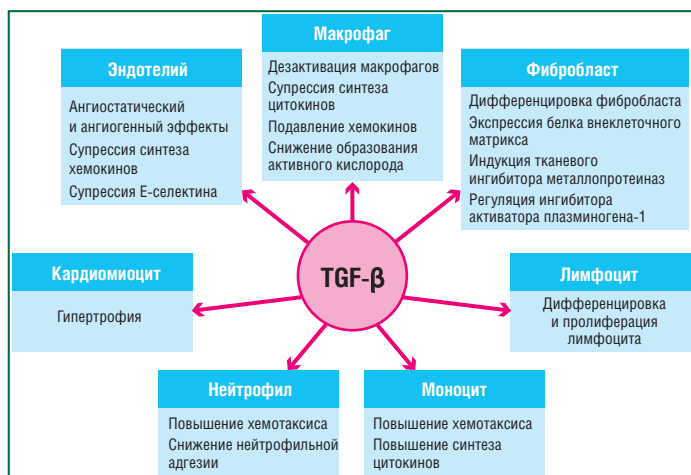


Рис. 3. Биологические эффекты TGF-β

(TGF-β), на уровне эндотелия описано в обзоре А.В. Москалева [20]. TGF-β принадлежит к семейству димерных полипептидов с молекулярной массой 25 кДа. Источниками TGF-β являются преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации. Кроме того, TGF-β могут продуцировать и другие клетки, такие как фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей [21, 22]. Выявлено, что молекула TGF-β проявляет 3 основных типа биологической активности: ингибирует пролиферацию большинства клеток, в т. ч. эпителиальных, стимулирует рост некоторых мезенхимальных клеток; обладает иммуносупрессорным эффектом; усиливает формирование межклеточного матрикса (рис. 3). Три изоформы TGF-β имеют сходные биологические эффекты, однако наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает TGF-β1 [23].

Перегрузки, давление активируют РААС с генерацией АТ II. Гипертрофические эффекты АТ II опосредуются активацией TGF-β1-сигнальных путей. TGF-β1 индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. В почечной, сердечной, сосудистой тканях АТ II индуцирует воспалительную реакцию путем стимуляции экспрессии провоспалительных хемокинов, ответственных за тканевое накопление иммунокомпетентных клеток [24]. АТ II также вовлечен в контроль адипогенеза в виде регуляции синтеза липидов и их накопления в адипоцитах [25].

В обзоре А.В. Барсукова установлена четкая связь между активностью РААС, в т. ч. местной в жировой ткани, и метаболическими факторами сердечно-сосудистого риска [26].

В своей работе S. Engeli et al. продемонстрировали, что экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ангиотензиногена в абдоминальной жировой ткани значительно выше, чем в подкожной. Адипоциты также экспрессируют как рецепторы к АТ II, которые превращают жировые клетки в своеобразную мишень для паракринных влияний этого гормона, так и АТ II, который, в свою очередь, приводит к нарушению дифференцировки преадипоцитов до зрелых клеток, вызывая тем самым накопление липидов не в адипоцитах, а в висцеральных паренхиматозных органах и поперечно-полосатых мышцах [27].

Предполагается, что ренин-ангиотензиновая система жировой ткани обладает прогипертензивными эффек-

тами. В экспериментальных исследованиях было установлено, что искусственная экспрессия гена ангиотензиногена в жировой ткани трансгенной линии мышей приводит к увеличению содержания АТ II в крови на 20% и некоторому повышению АД. Выявлено, что у людей с висцеральным ожирением отмечаются более высокие уровни ангиотензиногена, альдостерона, а также повышенная экспрессия генов рецепторов к АТ II. Это связано с аутокринно-паракринной ролью жировой ткани, способной к выработке альдостеронстимулирующего фактора [28, 29].

Увеличение активности РААС жировой ткани при ожирении сопровождается снижением уровня адипонектина [30]. У детей с ожирением на фоне приема витамина D повышается уровень адипонектина, снижаются уровень триацилглицеридов и индекс НОМА (индекс инсулинорезистентности) [31].

В обзоре В.С. Пыхтиной с соавт. о взаимодействии РААС и репликативного клеточного старения в ходе старения сосудов РААС рассматривается в роли одного из главных источников хронического воспаления и окислительного стресса [14].

Л.В. Кежун, Л.В. Янковская в своем обзоре анализируют роль РААС и витамина D в развитии АГ у женщин в перименопаузальном периоде [32].

В обзоре Е.Н. Дудинской и О.Н. Ткачевой о роли витамина D в развитии АГ приведены данные об ассоциации дефицита витамина D с нарушением кальциевого обмена, повышением тонуса РААС, дисфункцией эндотелия, формированием метаболического синдрома. Представленные результаты исследований открывают перспективу применения созданного на основе витамина D нового класса антигипертензивных препаратов [33].

Метаанализ по изучению данных 11 клинических испытаний, проводимых у людей с гипертонией, в которых витамин D обладал антигипертензивным действием, показал, что данные не достигли уровня статистической значимости (95% доверительный интервал (ДИ) от -0,8 до 0,7), однако были получены достоверные данные о снижении диастолического давления (95% ДИ от -5,5 до -0,6). На основании анализа был сделан вывод о том, что витамин D не оказывает существенного влияния на АД у людей с нормальным АД [34].

Подавление секреции ренина витамином D через активацию его рецепторов происходит независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого обмена. В культуре клеток *in vitro* введение активного метаболита – кальцитриола подавляло транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные PBD (рецепторы к витамину D), что указывает на способность D-дефицита увеличивать риск развития АГ [35].

В экспериментальных работах было показано, что кальцитриол подавляет высвобождение воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-10), регулирует АД, электролитный баланс, гомеостаз [36, 37].

По данным Y. Talmor et al., в экспериментальных моделях терапия витамином D также уменьшает повреждение, вызванное оксидативным стрессом. Витамин D *in vitro* уменьшает образование интерлейкина-6 (ИЛ-6) и активность ядерного транскрипционного фактора NF-κB, а также предотвращает ингибирование продукции эндотелиальной NO-синтазы конечными продуктами гликозилирования [38].

В эксперименте на мышах, генетически лишенных витамин D-связывающего белка, наблюдались повышенная продукция ренина и АТ II, развитие гипертензии, гипертрофии левого желудочка сердца, полидипсии [39].

Применение препаратов витамина D и его активных метаболитов в клинической практике прописано в отечественных и международных клинических рекомендациях.

В большинстве случаев применяются нативные формы витамина D, однако в ситуации, когда имеется предполагаемое нарушение метаболизма витамина D, например, при выраженном поражении почек (скорость клубочковой фильтрации 60 мл/мин и менее) или печени, требуется назначение активных метаболитов витамина D – кальцитриола, альфакальцидола или их аналогов. Кальцитриол идентичен самому активному метаболиту витамина D – 1,25-дигидроксивитамину D, а альфакальцидол отличается от кальцитриола лишь отсутствием гидроксильной группы в 25-м положении.

Прием кальцитриола (0,25–1,0 мкг/сут) может вызывать гиперкальциемию, в связи с этим нужно учитывать, что, в отличие от нативных форм, его прием должен обязательно сопровождаться регулярным контролем уровня кальция и фосфатов в крови (в начале лечения – 1 р./нед., при достижении оптимальной эффективной дозы – каждые 2–3 нед. лечения). Назначение альфакальцидола ассоциируется с несколько меньшим риском гиперкальциемии за счет того, что в кишечнике он находится в неактивной форме, активизируясь после биотрансформации в печени. При хронической почечной недостаточности также требуется контроль уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ), кроме того, требуется предварительная коррекция гиперфосфатемии (при ее наличии). В случае лечения активными метаболитами витамина D уровень в крови 25(OH)D нельзя использовать для контроля эффективности лечения.

Также в настоящее время в клинической практике кардиологов и нефрологов для кардиоренальной протекции используют аналоги витамина D – селективный активатор рецептора витамина D парикальцитол [40]. Термин «селективный» означает, что молекула действует в основном на парацинтовидные железы и в меньшей степени – на клетки кишечника и костей, вызывая меньшие концентрации сывороточного кальция и фосфора. По данным D. Andress, такого рода селективные активаторы оказывают также противовоспалительное и антитромботическое действие и могут подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, активность РААС, кальцификацию сосудов и их жесткость, способствуют регрессии гипертрофии левого желудочка [41].

На рисунке 4 представлена схема активации рецепторов PBD в сердечно-сосудистой системе.

Таким образом, анализ доступных современных научных данных позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Несомненное участие витамина D в регуляции АД (как прямое, так и опосредованное через местную РААС) позволяет расширить представление о роли D-гормона, сформировав представление о D-эндокринной системе, ее взаимосвязи с другими механизмами патогенеза АГ.
2. Значимость местных РААС в формировании патофизиологических нарушений гораздо больше, чем циркулирующей РААС.
3. Учитывая распространенность заболеваний, связанных с дефицитом витамина D, необходимо активно внедрять

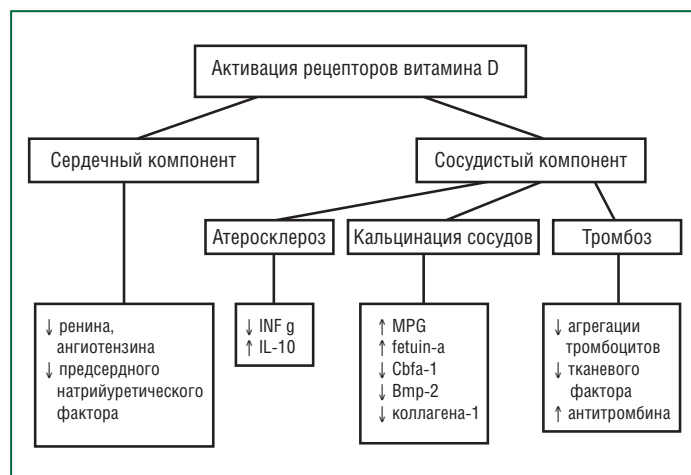


Рис. 4. Механизм ингибирования гипертрофии миокарда и повреждения сосудов через активацию PBD [33]

скрининговые методы выявления дефицита этого витамина в популяции (например, в рамках ежегодной диспансеризации и т. п.).

4. С получением новых данных о патогенезе формирования АГ появляются дополнительные прогностические критерии заболевания, позволяющие разрабатывать инновационные подходы к их терапии, например, использование препаратов витамина D и его метаболитов для коррекции развития АГ, в т. ч. в рамках метаболического синдрома.

### Литература

1. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) // РМЖ. 2017. № 1. С. 53–56 [Dreval A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A., Tevosyan L.K.H. Vnekostnyye efekty vitamina D (obzor literatury) // RMZH. 2017. № 1. S. 53–56 (in Russian)].
2. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 3. С. 27–30 [Yegshatyan L.V., Dudinskaya Ye.N., Tkacheva O.N., Kashtanova D.A. Rol' vitamina D v patogeneze khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy // Osteoporoz i osteopatii. 2014. № 3. S. 27–30 (in Russian)].
3. Gouni-Berthold I., Krone W., Berthold H.K. Vitamin D and cardiovascular disease // Curr Vasc Pharmacol. 2009. Vol. 7(3). P. 414–422.
4. Pilz S., Kienreich K., Tomaschitz A. et al. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook // Scand J Clin Lab Invest. 2012. Suppl. 243. P. 83–91.
5. Parker J., Hashmi O., Dutton D. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis // Maturitas. 2010. Vol. 65 (3). P. 225–236.
6. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. In: M. F. Holick, and. Vitamin D: Plum L.A., DeLuca H.F. Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. 2nd edn. N.-Y.: Humana Press. 2010. P. 61–97.
7. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // Am J Physiol Renal Physiol. 2005. Vol. 289(1). P. 8–28.
8. Федеральная служба государственной статистики [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (in Russian)] / URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#) (дата обращения: 12.02.2018).
9. Li Y.C., Kong J., Wei M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // J Clin Invest. 2002. Vol. 110(2). P. 229–238.
10. Chen S., Sun Y., Agrawa D.K.J. Vitamin D deficiency and essential hypertension // Am Soc Hypertens. 2015. Vol. 9(11). P. 885–901.
11. Müller D.N., Kleinewietfeld M., Kyakan H. Vitamin D review // J Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2011. Vol. 12 (2). P. 125–128.
12. Шестакова М.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: эволюция представлений от открытия ренина до наших дней. Перспективы ее терапевтической блокады // Терапевтический архив. 2011. № 4. С. 71–77 [Shestakova M.V. Renin-angiotenzin-al'dosteronovaya sistema: evolyutsiya predstavleniy ot otkrytiya renina do nashikh dney. Perspektivy yeye terapevticheskoy blokady // Terapevticheskiy arkhiv. 2011. № 4. S. 71–77 (in Russian)].
13. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010. Т. 13. № 3. С. 14–19 [Shestakova M.V. Rol' tkanevoy renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy v razvitiy metabolicheskogo sindroma, sakharnogo diabeta i yego sosudistykh oslozhneniy // Sakharnyy diabet. 2010. T. 13. № 3. S. 14–19 (in Russian)].

14. Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Агалцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10(3). С. 312–316 [Pykhtina V.S., Strazhesko I.D., Agal'tsov M.V., Tkacheva O.N. Renin-angiotensin-al'dosteronovaya sistema i replikativnoye kletochnoye starenie: ikh vzaimodeystviye v khode stareniya sosudov // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2014. T. 10(3). S. 312–316 (in Russian)].

15. Haber E., George C. Griffith lecture. The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis // Circulation. 1976. Dec. Vol. 54(6). P. 849–861.

16. Kobori H., Nangaku M., Navar Q. et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // Pharmacol Rev. 2007. № 59(3). P. 251–287.

17. Urata H., Kinoshita A., Misono K.S. et al. Identification of a highly specific chymase from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // J Biol Chem. 1990. Vol. 265(36). P. 22348–22357.

18. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D. et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells // Circ Res. 1994. Vol. 74(6). P. 1141–1148.

19. Mueller C.F., Nickenig G. Angiotensin II: one driving force behind atherogenesis // Hypertension. 2008. Vol. 51(2). P. 175–176.

20. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. и др. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора  $\beta$  и иммунопатология // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. Т. 2(54). С. 206–216 [Moskalev A.V., Rudoy A.S., Archel A.V. i dr. Osobennosti biologii transformiruyushchego rostovogo faktora  $\beta$  i immunopatologiya // Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2016. T. 2(54). S. 206–216 (in Russian)].

21. Globe G.C., Schiemann W.P., Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease // N Engl J Med. 2000. Vol. 342(18). P. 1350–1358.

22. Engel M.E., Datta P.K., Moses H.L. Signal transduction by transforming growth factor beta: a cooperative paradigm with extensive negative regulation // J Cell Biochem Suppl. 1998. Vol. 72. Issue Suppl. S. 30–31. P. 111–122.

23. Пелипенко Л.В., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Эффекты трансформирующего фактора роста бета-1 // Междунар. журн. эксперим. образ. Материалы международных научных конференций «Инновационные медицинские технологии». Биологические науки. Франция (Париж), 18–25 марта 2015 г. 2015. № 3. С. 558–559 [Pelipenko L.V., Sergiyenko A.V., Ivashhev M.N. Effekty transformiruyushchego faktora rosta beta-1 // Mezhdunar. zhurn.eksperiment. obrazov. Materialy mezhdunarodnykh nauchnykh konferentsiy «Innovatsionnyye

meditsinskiye tekhnologii». Biologicheskiye nauki. Frantsiya (Parizh), 18–25 marta 2015 g. 2015. № 3. S. 558–559 (in Russian)].

24. Greider C.W., Blackburn E.H. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity // Cell. 1987. Vol. 51(6). P. 887–898.

25. Sharma A.M., Janke J., Gorzelnik K. et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells // Hypertension. 2002. Vol. 40 (5). P. 609–611.

26. Барсуков А.В. Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPAR $\gamma$ -рецепторов? // Артериальная гипертензия. 2008. № 2. С. 116–124 [Barsukov A.V. Kardiometabolicheskiy sindrom: naskol'ko vazhna v real'noy klinicheskoy praktike aktivatsiya PPAR $\gamma$ -retseptorov? // Arterial'naya gipertenziya. 2008. № 2. S. 116–124 (in Russian)].

27. Engeli S., Sharma A.M. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension // Curr Opin Cardiol. 2002. Vol. 17 (4). P. 355–359.

28. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension // An Intern Med. 2009. Vol. 150 (11). P. 776–783.

29. Bombardieri A.S., Klemmer P.J. Interaction of aldosterone and extracellular volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney disease // Am J Nephrol. 2009. Vol. 30(2). P. 140–146.

30. Yasue S., Masuzaki H., Okada S. et al. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy // Am J Hypertens. 2010. Vol. 23. P. 425–431.

31. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Ильина М.Н., Буданова М.В. и др. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21(4). С. 426–435 [Nikitina I.L., Todiyeva A.M., Il'ina M.N., Budanova M.V. i dr. Opyt lecheniya vitaminom D: vozmozhno li povliyat' na metabolicheskiye i kardiovaskulyarnyye faktory riska u detey s ozhireniyem? // Arterial'naya gipertenziya. 2015. T. 21(4). S. 426–435 (in Russian)].

32. Кежун Л.В., Янковская Л.В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и витамина D в развитии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 1. С. 14–17 [Kezhun L.V., Yankovskaya L.V. Rol' renin-angiotensin-al'dosteronovoy sistemy i vitamina D v razvitiy arterial'noy gipertenzii u zhenshchin v perimenopauzal'nom periode (obzor literatury) // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013. № 1. S. 14–17 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама

# СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих  
врачей

[www.RMJ.RU](http://www.RMJ.RU)



Полные тексты статей по заболеваниям желез внутренней секреции в разделе «Эндокринология». Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!