

УДК 616.018.74:612.128:[616.12-008.331.1-085.356:618.173]-055.2

## АКТИВНОСТЬ РЕНИНА ПЛАЗМЫ, ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И СТАТУС ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ И РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

Кежун Л.В., Янковская Л.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Цель исследования:* оценить активность ренина плазмы (АРП) и его взаимосвязь с функцией эндотелия у женщин с артериальной гипертензией (АГ) II степени в пременопаузальном (группа I) и раннем постменопаузальном (группа II) периодах при восполнении дефицита/недостаточности витамина D.

*Результаты.* В подгруппах с дефицитом (IБ, IIБ) и без дефицита витамина D (IА, IIА) в плазме крови исходно не было достоверных различий по: АРП (IБ – 0,83 [0,61; 1,03] и IА – 0,83 [0,54; 1,03] нг/мл/ч; IIБ – 0,88 [0,72; 2,31] и IIА – 0,81 [0,53; 1,25] нг/мл/ч; ЭЗВД (IБ 7,2 [-21,8; 29,6] и IА 0,7 [-14,4; 28,9] %; IIБ 3,9 [-3,3; 25,7] и IIА 4,3 [-13,4; 23,9] %); нитратом/нитритом (IБ – 17,7±8,5 и IА – 18,8±8,0 мкмоль/л; IIБ – 16,8±8,5 и IIА – 14,7±5,8 мкмоль/л); СРПВ – (IБ – 4,2 [3,9; 6,9] и IА 5,6 [4,2; 7,3] м/с); IIБ – 5,7 [4,5; 7,0] и IIА – 5,2 [4,1; 6,3] м/с). При коррекции статуса витамина D в плазме крови произошло достоверное снижение АРП, СРПВ, улучшение функции эндотелия.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, витамин D, активность ренина плазмы, функция эндотелия, менопауза.

**Актуальность.** Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является важным звеном патогенеза АГ у женщин в периоде гормональной перестройки [1, 3]. Ключевым регулятором активности РААС является ренин – фермент, обуславливающий трансформацию ангиотензиногена в ангиотензин I (АТ I). АТ I под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) быстро превращается в ангиотензин II (АТ II), который является наиболее мощным из известных прессорных факторов [13], обладает прооксидантным действием, способствующим развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования, является главным антагонистом оксида азота (NO). Необходимо подчеркнуть, что если последующие этапы активации РААС могут осуществляться при участии разных ферментов (так, помимо АПФ, образование АТ II из АТ I могут катализировать химаза, катепсин G), то образование АТ I из ангиотензиногена невозможно без участия ренина, что придает этому ферменту статус ключевого, контролирующего активность РААС и от интенсивности образования АТ I и активности ренина плазмы (АРП) зависит тонус РААС в целом [5].

Согласно результатам клинических исследований, АРП представляет собой один из наиболее достоверных маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [22], а увеличение АРП ассоциируется с поражением органов-мишеней и потенциально фатальных сердечно-сосудистых (ССО) и почечных осложнений. Так, L. Sechi и соавт. (2008 г.) при обследовании 247 пациентов с эссенциальной АГ продемонстрировали, что рост плазменной активности ренина предрасполагает к активации эндотелийзависимого и плазменного звена гемостаза и, соответственно, увеличивает вероятность тромбозов, в том числе на уровне микроциркуляции, закономерно усугубляющих выраженность поражения органов-мишеней [23]. По данным V. Dzau, 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани, среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является значимым фактором в развитии эндотелиальной дисфункции [7]. С другой стороны, на функцию эндотелия, уровень артериального давления (АД) [24], риск возникновения АГ [24, 21, 6] и ССО [28, 19, 20] оказывает влияние, дефицит витамина D, распространенность которого составляет от

50% до 70% среди взрослого населения [12, 15, 26]. Представляют интерес данные о взаимосвязи витамина D с РААС. Полагают, что витамин D действует как ингибитор синтеза ренина, а активация рецепторов витамина D снижает активность РААС, уменьшает выраженность гипертрофии миокарда [16]. Учитывая негативное прогностическое значение повышения АРП, его взаимосвязь с эндотелиальной дисфункцией и витамином D, поиск его фармакологической коррекции является актуальным и перспективным.

**Цель исследования:** оценить АРП и его взаимосвязь с функцией эндотелия у женщин с АГ II степени в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах при восполнении дефицита/недостаточности витамина D.

**Материалы и методы.** Обследованы 102 женщины с АГ II степени риск 3 в возрасте 50 [48; 53] лет, из них 50 женщин – группа I АГ МП (-) – находящиеся в пременопаузальном периоде и 52 женщины – группа II АГ МП (+) – находящиеся в раннем постменопаузальном периоде. Длительность АГ в группе I АГ МП (-) составила 5 [3; 10] лет, в группе II АГ МП (+) – 6 [4; 11] лет. Наступление менопаузы у женщин группы II АГ МП (+) носило физиологический характер, продолжительность постменопаузального периода составляла от 1 до 5 лет. Наблюдаемые пациентки не получали заместительной гормональной терапии. Верификация диагноза, степени и уровня риска АГ обследованных женщин проводилась согласно Национальным (2010 г.) [2] и Европейским рекомендациям по АГ (2013 г.) [8]. До включения в исследование на антигипертензивной монотерапии были 48%, комбинированную терапию принимали 34% женщин, без терапии были 16% обследованных. Пациентки не принимали дополнительно препаратов витамина D в течение последних 12 месяцев.

Все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ГрГМУ. Всем женщинам проводилось общеклиническое обследование, включавшее общий осмотр, измерение офисного АД (систолического - САД и диастолического - ДАД), роста, массы тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетеле, проводилась регистрация ЭКГ. Обследованным выполнялись общеклинические анализы крови и мочи, определение каль-

ция и фосфора в крови и моче, глюкозы, мочевины, креатинина в плазме крови, для исключения симптоматической гипертензии и сахарного диабета.

После исходного обследования на амбулаторном этапе всем женщинам была назначена комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая приём и-АПФ (рамиприла) и тиазидоподобного диуретика (индапамида).

Продукцию оксида азота (NO) эндотелием сосудов определяли по суммарному содержанию его конечных метаболитов - нитратов/нитритов в плазме крови, спектрофотометрическим методом с применением реактива Грисса.

С помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (РБ) методом компьютерной импедансметрии оценивали вазомоторную функцию эндотелия сосудов при выполнении пробы с реактивной гиперемией. Относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения ( $\Delta dz/dt$ , %) в течение 1 минуты после декомпрессии манжеты на плече расценивали как эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), где  $\Delta dz/dt \geq 12\%$  соответствовало не нарушенной (сохранённой) ЭЗВД;  $-2\% \div 12\%$  - умеренно выраженному нарушению ЭЗВД;  $-2\% \div -15\%$  - выраженному нарушению ЭЗВД;  $< -15\%$  - резко выраженному нарушению ЭЗВД. На том же аппарате реографическим методом определяли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), величина ниже 10,2 м/с соответствовала диапазону нормальных значений.

Определение содержания общего витамина D (25(OH)D total) в плазме крови и АРП проводили методом иммуноферментного анализа с применением оригинальных реагентов «DRG» (Germany, Marburg) на базе научно-исследовательской части ГрГМУ. Дефицит витамина D расценивали при уровне 25(OH)D total в плазме крови менее 20 нг/мл, недостаточность - 20-30 нг/мл, оптимальный для здоровья уровень - 30-50 нг/мл [4]. Определение АРП проводили в активном состоянии обследуемых женщин после 30 мин. отдыха в положении их сидя, с 8 до 10 часов утра. За нормальный уровень АРП принимали значения по результатам контрольной группы -0,80 [0,54; 0,87] нг/мл/ч

После определения уровня 25(OH)D общего в плазме крови, в каждой группе обследованных женщин была выделена подгруппа с его дефицитом/недостаточностью. В группе I - АГ МП (-) - подгруппа ИБ (n=25), в группе II - АГ МП (+) - подгруппа ИБ (n=21), которым для оптимизации уровня витамина D в алгоритм лечения включался приём водного раствора холекальциферола («Аквдетрим», Польша) в суточной дозе 2000 МЕ на протяжении 3 месяцев (за исключением летнего периода). В подгруппах IA (n=25) и IIA (n=31), без дефицита витамина D, приём холекальциферола не назначался.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 7.0». Представление данных соответствовало характеру их распределения: при нормальном (по критерию Колмогорова-Смирнова) - в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при отличном от нормального - в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ;UQ]. При сравнении двух групп с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента (t), если распределение переменных не соответствовало нормальному - Wilcoxon test. Для оценки связи между переменными использовали непараметриче-

ский корреляционный анализ Спирмена (R). Для исследования влияния нескольких факторов, а также их композиций на величину изучаемого показателя применялся многофакторный дисперсионный анализ ANOVA (test Kruskal-Wallis, median test), регрессионный анализ (Forward stepwise). Для попарного сравнения более двух групп использовался Duncan test. Рассчитывался показатель «динамика» Д - как разность значений после и до назначенной терапии. Положительные значения Д свидетельствовали об увеличении анализируемого показателя в результате лечения, отрицательные - об уменьшении. Статистические различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Подгруппы IA и IB, IIA и IIB были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, антропометрическим данным, значениям офисного САД и ДАД, а также по длительности постменопаузального периода - IIA и IIB. По назначенной комбинированной антигипертензивной терапии подгруппы IA и IB, IIA и IIB также не различались ( $p=0,31$ ) и ( $p=0,69$ ), соответственно. Так, среднесуточная доза рамиприла в подгруппе IA составила 5,0 [5,0; 5,0] мг/сутки, в подгруппе IB - 5,0 [5,0;5,0] мг/сутки; в подгруппе IIA - 5, 0 [5,0;10,0] мг/сутки, в подгруппе IIB - 5, 0 [5,0;10,0] мг/сутки. Все обследованные женщины принимали индапамид в дозе 1,5 мг/сутки утром, ежедневно. Результаты инструментальных и лабораторных методов обследования представлены в таблице 1, из которой видно, что уровень общего витамина D исходно был достоверно ниже в подгруппах IB, IIB по сравнению с сопоставимыми подгруппами IA, IIA. После проведенной 3-месячной терапии холекальциферолом уровень общего витамина D достоверно повысился в обеих подгруппах по сравнению с исходным и стал достоверно выше, чем в подгруппах без терапии холекальциферолом. Оптимальный уровень витамина D в плазме крови был достигнут у 80% женщин в подгруппе IB и 76,2% женщин в подгруппе IIB. У 12% женщин из подгруппы IB и у 14,3 % в подгруппе IIB уровень витамина D оставался в недостаточности; у 8% в подгруппе IB и у 9,5% женщин в подгруппе IIB - в дефиците.

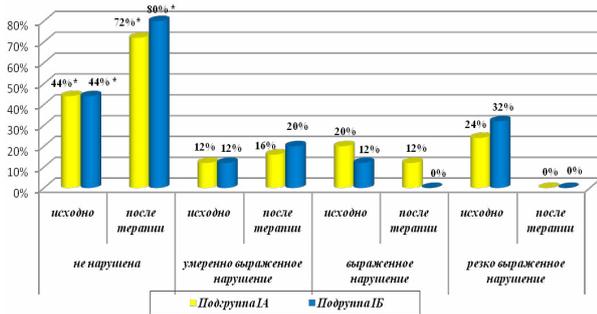
Анализируемые подгруппы (см. табл.1) исходно не различались по ЭЗВД. Данные ЭЗВД с разделением по выраженности её нарушений представлены на рисунках 1, 2. После проведенной терапии произошло достоверное повышение ЭЗВД во всех подгруппах (см. табл. 1), однако ненарушенная ЭЗВД встречалась достоверно чаще в подгруппе IIB ( $p=0,05$ ) по сравнению с подгруппой IIA (см. рис. 2). Во всех подгруппах не выявлено резко выраженного нарушения ЭЗВД. После коррекции статуса витамина D в подгруппах IB и IIB не определялось выраженного нарушения ЭЗВД, как представлена на рисунках 1 и 2, а сниженная ЭЗВД представлена только умеренным её нарушением, составившим 20 и 14,3%, соответственно.

Исходно по уровню нитратов/нитритов плазмы крови подгруппы IA и IB ( $p=0,69$ ), IIA и IIB ( $p=0,45$ ) не различались (см. табл. 1). Вместе с тем уровень нитратов/нитритов плазмы крови у женщин до менопаузы без дефицита витамина D был выше ( $p=0,02$ ), чем в сопоставимой подгруппе женщин с АГ в постменопаузальном периоде. Подгруппы IB и IIB при наличии дефицита/недостаточности витамина D исходно по данному показателю не различались ( $p=0,72$ ). После проведенной терапии уровень нитратов/нитритов плазмы крови стал достоверно выше во всех

**Таблица 1** – Показатели лабораторных и инструментальных методов исследования

Показатель		Подгруппа IA	Подгруппа IB	Подгруппа IA	Подгруппа IB
	р- достоверность различий между подгруппами IA и IB			р- достоверность различий между подгруппами IA и IB	
Общий 25(ОН)D, нг/мл	исходно	26,7±11,5	19,3±8,5*	27,4±10,5	18,2±9,5*
		p=0,03		p=0,002	
АРП, нг/мл/ч	исходно	0,83[0,54;1,03]	0,83[0,61;1,03]*	0,81[0,53;1,25]	0,88[0,72;2,31]*
		p=0,74		p=0,39	
ЭЗВД, %	исходно	0,7[-14,4;28,9]*	7,2[-21,8;29,6]*	4,3[-13,4;23,9]*	3,9[-3,3;25,7]*
		p=0,92		p=0,66	
Нитраты/нитриты, мкмоль/л	исходно	18,8±8,0*	17,7±8,5*	14,7±5,8*	16,8±8,5*
		p=0,69		p=0,45	
	после терапии	22,4[18,5;28,6]*	23,3±7,3*	20,4±6,0*	24,8±6,5*
		p=0,73		p=0,014	

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей исходно и после терапии в анализируемых подгруппах IA, IB, IA, IB



**Рисунок 1** – Частота встречаемости нарушений ЭЗВД в подгруппах IA и IB

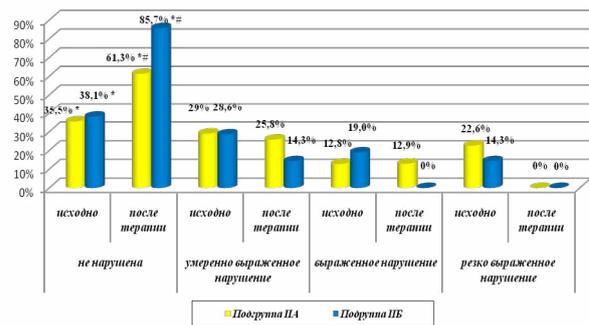
Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателем ЭЗВД до и после терапии в подгруппах IA, IB

подгруппах (см. табл. 1), кроме того, его уровень также стал достоверно выше ( $p=0,01$ ) в подгруппе IB по сравнению с подгруппой IA.

С учётом выявленных особенностей можно предположить, что при наличии дефицита/недостаточности витамина D в плазме крови у женщин снижается выработка NO эндотелием сосудов независимо от наличия менопаузы, а при отсутствии D-дефицита защитные свойства эстрогенов сохраняются и выработка NO эндотелием выше в пременопаузальном периоде, чем в постменопаузальном. Прямое влияние эстрогенов на выработку NO эндотелиальными клетками, обуславливающее вазодилатирующий эффект, описано в ряде исследований [10, 11, 24].

Снижение выработки NO эндотелиальными клетками на фоне дефицита/недостаточности витамина D в плазме крови связано с тем, что активная форма витамина D -1,25 (ОН) 2D, воздействуя на витамин D рецепторы (VDR) эндотелия сосудов, повышает активность эндотелиальной NO-синтазы [27], оказывает противовоспалительные эффекты, воздействует на молекулы адгезии, что, видимо, нарушается при D-дефиците.

При анализе СРПВ исходно не найдено достоверных различий между подгруппами IA и IB (5,6 [4,2;7,3] м/с против 4,2 [3,9;6,9] м/с,  $p=0,31$ ), а также между подгруппами IA и IB (5,2[4,1; 6,3] м/с против 5,7 [4,5; 7,0] м/с,  $p=0,30$ ). После проведенной терапии во всех подгруппах выявлена положительная динамика – уменьшение СРПВ. Однако найдены достоверные различия по анализируемому показателю между подгруппами IB и IA, IB и IA, где в подгруппах с коррекцией статуса витамина D в плазме крови СРПВ была достоверно ниже (3,7 [3,1; 4,3] м/с против 4,2 [3,6; 5,2] м/с,  $p=0,03$ ) и (4,1 [3,6; 4,5] м/с против 4,8 [4,0; 5,6] м/с,  $p=0,01$ ), соответственно.



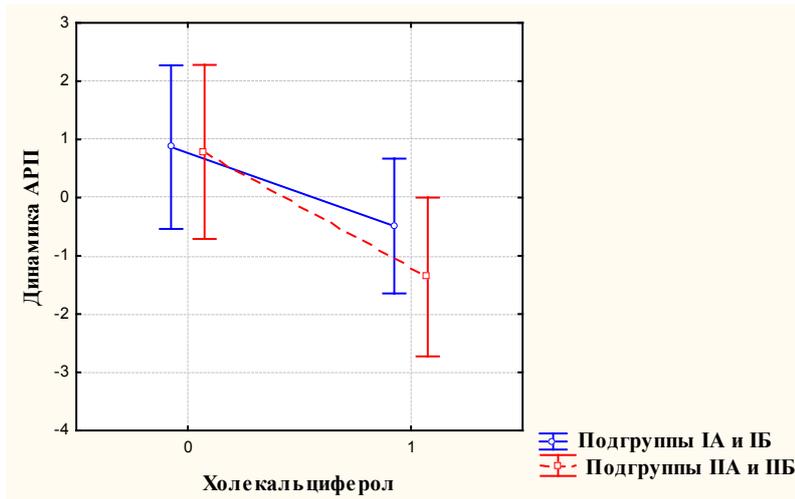
**Рисунок 2** – Частота встречаемости нарушений ЭЗВД в подгруппах IA и IB

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателем ЭЗВД исходно и после терапии в подгруппах IA, IB;

# –  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателем ЭЗВД после терапии между подгруппами IA и IB

Исходно по АРП анализируемые подгруппы не различались (см. табл.1). После проведенной терапии АРП достоверно снизилась в подгруппах IB ( $p=0,04$ ) и IB ( $p=0,03$ ) и стала достоверно ниже по сравнению с сопоставимыми подгруппами IA ( $p=0,002$ ) и IA ( $p=0,04$ ) (см.табл.1).

Нами проанализирована динамика АРП во всех подгруппах. Наибольшая динамика АРП была в подгруппе IB и составила  $-1,36 \pm 3,19$  нг/мл/ч, что было достоверно выше динамики АРП в сопоставимой подгруппе IA, где она составила  $+0,79 \pm 3,20$  нг/мл/ч ( $p=0,04$ ). Кроме того, динамика АРП в подгруппе IB была достоверно большей по сравнению с подгруппой IA ( $+0,87 \pm 3,85$  нг/мл/ч,  $p=0,04$ ). Динамика АРП в подгруппе IB составила  $-0,49 \pm 1,37$  нг/мл/ч. С помощью многофакторного дисперсионного анализа установлено, что достоверный вклад в дисперсию показателя динамики АРП вносит приём холекальциферола:  $F=6,59$ ,  $p=0,01$ ; (рис 3).



**Рисунок 3 – Динамика АРП в обследуемых подгруппах IA, IB, IIA, IIB**

Примечание: 0 – без приёма холекальциферола; 1 – с приёмом холекальциферола на протяжении 3-х месяцев; АРП – активность ренина плазмы

Полученные результаты согласуются с работами других авторов, которые показали экспрессивное влияние витамина D на выработку ренина в экспериментальных и клинических исследованиях, выявили обратные взаимоотношения между уровнем витамина D и АРП у лиц с нормальным АД и у пациентов с АГ, установили, что витамин D вызывает отчетливое подавление активности РААС за счет торможения активности ренина [9, 14, 16]. Важность подавления АРП определяется повреждающим воздействием его на органы и ткани. Соединение ренина со своими рецепторами на мембране клеток запускает каскад внутриклеточных сигналов, который приводит к активации пролиферативных и профибротических процессов в органах-мишенях и оказывает повреждающее воздействие на них двумя путями: 1) АТ II-зависимым (через ферментативное преобразование почечки, ведущей к образованию АТ II и 2) АТ II-независимым, т.е. через связывание со своими специфическими рецепторами [5, 17, 18]. АРП позволяет судить об образовании ангиотензина II, который через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов I типа, локализованных на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, усиливает апоптоз эндотелиоцитов и вызывает миграцию и пролиферацию гладких миоцитов, что имеет большое значение в формировании дисфункции эндотелия и сосудистого ремоделирования.

### Литература

1. Ливенцева, М.М. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний / М.М.Ливенцева // Медицинские новости. – 2012. - № 9 – С. 11-14.
2. Мрочек, А.Г. Национальные рекомендации. Артериальная гипертензия: диагностика, лечение, профилактика / А.Г. Мрочек, Г.И. Сидоренко, В.П. Падпалов [и др.]. – Минск, 2010. – 36 с.
3. Подзолков, В.И. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пациентов с артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н.Родионова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. - № 6(3). – С. 306-310.
4. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в

Представляют интерес выявленные нами обратные корреляционные взаимосвязи исходного уровня нитратов/нитритов с АРП в подгруппе IB ( $R=-0,39$ ,  $p=0,05$ ) и в подгруппе IIB ( $R=-0,42$ ,  $p=0,05$ ), и прямые корреляционные взаимосвязи в этих подгруппах между исходным уровнем нитратов/нитритов и ЭЗВД ( $R=0,54$ ,  $p=0,006$ ) и ( $R=0,58$ ,  $p=0,006$ ), соответственно. В то же время в подгруппе IB установлена обратная корреляционная взаимосвязь между исходным значением АРП и ЭЗВД ( $R=-0,45$ ,  $p=0,03$ ). Методом регрессионного анализа в подгруппе IIB установлено влияние исходного уровня АРП на ЭЗВД ( $B=-0,027$ ,  $p=0,04$ ), что, видимо, способствовало наименьшей частоте встречаемости нарушенной ЭЗВД, особенно в подгруппе IIB (14,3%), достоверному увеличению уровня нитратов/нитритов и снижению

СРПВ в данной подгруппе обследованных женщин.

При дефиците/недостаточности витамина D в плазме крови выявленные корреляционные взаимосвязи предполагают негативное влияние АРП на функцию эндотелия сосудов, её снижение при повышении АРП. После проведенной терапии и коррекции уровня витамина D в плазме крови в подгруппах IB и IIB выявленные корреляционные взаимосвязи между АРП и ЭЗВД, уровнем нитратов/нитритов не прослеживаются. В свою очередь в подгруппе IB уровень витамина D в плазме крови после терапии имел прямую корреляционную взаимосвязь с динамикой уровня нитратов ( $R=0,41$ ,  $p=0,04$ ) и обратную корреляционную взаимосвязь с динамикой АРП ( $R=-0,51$ ,  $p=0,009$ ).

Таким образом, коррекция статуса витамина D в плазме крови путём приёма холекальциферола на фоне проводимой комбинированной антигипертензивной терапии приводит к снижению АРП, улучшению функции эндотелия и наименьшей частоте встречаемости нарушенной ЭЗВД, особенно у женщин в раннем постменопаузальном периоде. В динамику АРП у женщин с АГ достоверный вклад вносит приём холекальциферола. Добавление холекальциферола к комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с АГ степени и дефицитом/недостаточностью витамина D в плазме крови можно расценивать как способ, улучшающий эффективность проводимой терапии.

### Literatura

1. Livenceva, M.M. Genderny'e osobennosti serdechno-sosudisty'x zabollevanij / M.M.Livenceva // Medicinskie novosti. – 2012. - № 9 – S. 11-14.
2. Mrochek, A.G. Nacional'ny'e rekomendacii. Arterial'naya gipertenziya: diagnostika, lechenie, profilaktika / A.G. Mrochek, G.I. Sidorenko, V.P. Padpalov [i dr.]. – Minsk, 2010. – 36 s.
3. Podzolkov, V.I. Genderny'e osobennosti renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy' pacientov s arterial'noj gipertoniej / V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, Yu.N.Rodionova i dr. // Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. – 2010. - № 6(3). – S. 306-310.
4. Prakticheskie rekomendacii po postupleniyu vitamina D i lecheniyu ego deficita v Central'noj Evrope – rekomenduемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах

целом и в группах риска по дефициту витамина D // Журнал ГрГМУ – 2014. - № 2. – С. 109-118.

5. Шестакова, М.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: эволюция представлений от открытия ренина до наших дней. Перспективы ее терапевтической блокады / М.В.Шестакова // Терапевтический архив. – 2011. - № 4. – С. 71–77.

6. Burgaz, A. Blood 25 – hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis / A.Burgaz, N.Orsini, S.C.Latsen [et al.] // J Hypertens. - 2011. - № 29. – P. 636-645.

7. Dzau, V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade / V.Dzau // J Hypertens Suppl. - 2005. - № 23(1). – P. 9-17.

8. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 // Eur. heart J. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs151.

9. Forman, J.P. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels and risk of incident hypertension / J.P.Forman, E.Giovannucci, M.D.Holmes [et al.] // Hypertension. – 2007. - № 49. - P. 1063-1069

10. Fu, X.D. Non-genomic sex steroid actions in the vascular system / X.D.Fu, T.Simoncini // SeminReprodMed. – 2007. - № 25(3). – P. 178-186.

11. Han, G. Essential role of the 90-kilodalton heat shock protein in mediating nongenomic estrogen signaling in coronary artery smooth muscle / G.Han, H.Ma, R.Chintala [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2009. - № 329 (3). - 850-855.

12. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F.Holick // N Engl. J. Med. – 2007. - № 357. - P. 266-281.

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

14. Li, C.Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / C.Y.Li, J.Kong [et al.] // J Clin Invest July. – 2002. - № 110(2). – P. 229-238.

15. Lokker, A.C. Vitamin D Status: United States, 2001 – 2006 / A.C. Lokker, C.L. Johnson, D.A. Lachner // NCHS Data Brief. – 2011. - № 56. – P. 2001-2006.

16. Muller, D.N. Vitamin D review / D.N.Muller, M. Kleinewietfeld, H. Kvakan // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2011. – Vol. 12. – P. 125–128.

17. Nguyen, G. Pivotal role of the renin/prorenin receptors in angiotensin II production and cellular responses to renin / G. Nguyen, F. Delarue, S. Burckle [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. - № 109. – P. 1417-1427.

18. Nguyen, G. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents / G. Nguyen, A.H. Danser // Exp. Physiol. – 2009. - № 93. – P. 557-563.

19. Pilz, S. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality / S. Pilz, A. Tomaschitz, W. Marz [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. - № 75. – P. 575-584.

20. Pilz, S. Vitamin D deficiency and myocardial diseases / S. Pilz, A. Tomaschitz, C. Drechsler [et al.] // Mol Nutr Food. – 2010. - № 54. – P. 1103–1113.

21. Pittas, A.G. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. A.G. Pittas, M. Chung, T. Trikalinos [et al.] // Ann Intern Med. – 2010. - № 152. – P. 307–314.

22. Sealey, J.E. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium-depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels / J.E.Sealey, M.H.Alderman, C.D.Furberg [et al.] // Am J Hypertens. - 2013. – Jun №26(6). – P. 727-738

23. Sechi, L.A. Relationship of plasma renin with a

riska po deficitu vitamina D // Zhurnal GrGMU – 2014. - № 2. – С. 109-118.

5. Shestakova, M.V. Renin-angiotenzin-aldosteronovaya sistema: e'voluciya predstavlenij ot otkry'tiya renina do nashix dnei. Perspektivy' ee terapevticheskoy blokady' / M.V.Shestakova // Terapevticheskij arxiv. – 2011. - № 4. – S. 71–77.

6. Burgaz, A. Blood 25 – hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis / A.Burgaz, N.Orsini, S.C.Latsen [et al.] // J Hypertens. - 2011. - № 29. – P. 636-645.

7. Dzau, V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade / V.Dzau // J Hypertens Suppl. - 2005. - № 23(1). – P. 9-17.

8. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 // Eur. heart J. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs151.

9. Forman, J.R. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels and risk of incident hypertension / J.R.Forman, E.Giovannucci, M.D.Holmes [et al.] // Hypertension. – 2007. - № 49. - P. 1063-1069

10. Fu, X.D. Non-genomic sex steroid actions in the vascular system / X.D.Fu, T.Simoncini // SeminReprodMed. – 2007. - № 25(3). – P. 178-186.

11. Han, G. Essential role of the 90-kilodalton heat shock protein in mediating nongenomic estrogen signaling in coronary artery smooth muscle / G.Han, H.Ma, R.Chintala [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2009. - № 329 (3). - 850-855.

12. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F.Holick // N Engl. J. Med. – 2007. - № 357. - P. 266-281.

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

14. Li, S.Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / S.Y.Li, J.Kong [et al.] // J Clin Invest July. – 2002. - № 110(2). – P. 229-238.

15. Lokker, A.C. Vitamin D Status: United States, 2001 – 2006 / A.C. Lokker, C.L. Johnson, D.A. Lachner // NCHS Data Brief. – 2011. - № 56. – P. 2001-2006.

16. Muller, D.N. Vitamin D review / D.N.Muller, M. Kleinewietfeld, H.Kvakan // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2011. – Vol. 12. – P. 125–128.

17. Nguyen, G. Pivotal role of the renin/prorenin receptors in angiotensin II production and cellular responses to renin / G.Nguyen, F.Delarue, S.Burckle [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. - № 109. – P. 1417-1427.

18. Nguyen, G. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents / G. Nguyen, A.N. Danser // Exr. Physiol. – 2009. - № 93. – P. 557-563.

19. Pilz, S. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality / S. Pilz, A. Tomaschitz, W.Marz [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. - № 75. – P. 575-584.

20. Pilz, S. Vitamin D deficiency and myocardial diseases / S. Pilz, A. Tomaschitz, C. Drechsler [et al.] // Mol Nutr Food. – 2010. - № 54. – P. 1103–1113.

21. Pittas, A.G. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. A.G. Pittas, M. Chung, T. Trikalinos [et al.] // Ann Intern Med. – 2010. - № 152. – P. 307–314.

22. Sealey, J.E. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium-depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels / J.E.Sealey, M.H.Alderman, C.D.Furberg [et al.] // Am J Hypertens. - 2013. – Jun №26(6). – P. 727-738

23. Sechi, L.A. Relationship of plasma renin with a

prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage / L.A. Sechi, M. Novello, G. Colussi [et al.] // *Am J Hypertens.* - 2008. - № 21(12). - P. 1347-1353.

24. Scragg, R.C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // *American Journal of Hypertension.* - 2007. - Vol. 20. - № 7. - P. 713-719.

25. Simoncini, T. Genomic and non-genomic effects of estrogens on endothelial cells / T. Simoncini, P. Mannella, L. Fornari [et al.] // *Steroids.* - 2004. - 69 (8-9). - P. 537-542.

26. Snezhitskiy, V.A. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology / V.A. Snezhitskiy, L.V. Yankovskaya, V.V. Povorozniuk [et al.] // *Standarty Medyczne – Pediatria – Warszawa.* 2012. - T.9. - P. 577 – 582.

27. Tarcin, O. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects / O. Tarcin, D.G. Yavuz, B. Ozben [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2009. - № 94. - P. 4023-4030.

28. Wang, T.J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booh [et al.] // *Circulation.* - 2008. - № 117. - P. 503-511.

prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage / L.A. Sechi, M. Novello, G. Colussi [et al.] // *Am J Hypertens.* - 2008. - № 21(12). - P. 1347-1353.

24. Scragg, R.C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // *American Journal of Hypertension.* - 2007. - Vol. 20. - № 7. - P. 713-719.

25. Simoncini, T. Genomic and non-genomic effects of estrogens on endothelial cells / T. Simoncini, P. Mannella, L. Fornari [et al.] // *Steroids.* - 2004. - 69 (8-9). - P. 537-542.

26. Snezhitskiy, V.A. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology / V.A. Snezhitskiy, L.V. Yankovskaya, V.V. Povorozniuk [et al.] // *Standarty Medyczne – Pediatria – Warszawa.* 2012. - T.9. - P. 577 – 582.

27. Tarcin, O. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects / O. Tarcin, D.G. Yavuz, B. Ozben [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2009. - № 94. - P. 4023-4030.

28. Wang, T.J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booh [et al.] // *Circulation.* - 2008. - № 117. - P. 503-511. *Clin Endocrinol Metab.* - 2009. - № 94. - P. 4023-4030.

28. Wang, T.J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booh [et al.] // *Circulation.* - 2008. - № 117. - P. 503-511.

## PLASMA RENIN ACTIVITY, ENDOTHELIAL FUNCTION, AND VITAMIN D STATUS IN WOMEN WITH HYPERTENSION IN PREMENOPAUSAL AND EARLY POSTMENOPAUSAL PERIODS

*Kezhun L.V., Yankouskaya L.V.*

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*The aim of the study was to assess plasma renin activity (PRA) and its relationship with endothelial function in women with arterial hypertension (AH) stage II in premenopausal (group I) and early postmenopausal (group II) periods after correction of vitamin D deficiency/insufficiency. Results: in the subgroups with deficit (IB, IIB) and without deficit of vitamin D (IA, IIA) in plasma at baseline there were no significant differences in terms of: PRA (IB- 0.83 [0.61, 1.03] vs IA-0, 83 [0.54, 1.03] ng / ml / hr; IIB - 0.88 [0.72, 2.31] vs IIA of 0.81 [0.53, 1.25] ng / ml / hr; EZVD- (IB 7.2 [-21.8, 29.6 vs] IA 0.7 [-14.4, 28.9]%, IIB 3.9 [-3.3, 25.7] vs IIA 4.3 [-13.4, 23.9]%), nitrate / nitrite (IB 17,7 ± 8,5 vs 18,8 ± 8,0 IA mol / L; IIB-16,8 ± 8,5 vs IIA- 14,7 ± 5,8 mmol / l); PWV - (IB - 4.2 [3.9, 6.9] vs IA 5.6 [4.2, 7.3] m / s; IIB- 5.7 [4.5, 7.0] vs IIA- 5.2 [4.1, 6.3] m / s. When correcting vitamin D status in plasma PRA, PWV decreased significantly, while endothelium function improved.*

**Key words:** arterial hypertension, vitamin D, plasma renin activity, endothelial function, menopause.

Адрес для корреспонденции: e-mail: kezhun.liudmila@yandex.by

Поступила 16.10.2014