

УДК: 616.12-008.331.1-02:[577.171.55+577.161.2]:618.173

## РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.В.Кежун, Л.В.Янковская

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь,

*К настоящему времени обсуждается ряд патогенетических механизмов, объясняющих формирование артериальной гипертензии (АГ) у женщин перименопаузального периода. Целью данного обзора является изучение возрастающей роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дефицита/недостаточности витамина D в патогенезе АГ у этой категории пациентов.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, витамин D, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, перименопаузальный период.

В общем процессе старения женского организма выделяют период перименопаузы как особый возрастной период, проявляющийся различными клиническими симптомами, в основе которых определяется изменение гормонального гомеостаза [4]. Возраст женщин в перименопаузе колеблется между 40 и 55 годами [5]. Средний возраст наступления менопаузы для белорусских женщин 48-51 год [2]. В период перименопаузы различают период пременопаузы, в среднем составляющий 2-4 года до момента полного прекращения менструации, период менопаузы - 1 год от последней менструации и период постменопаузы, определяющийся ретроспективно, спустя 1 год с момента последней в жизни женщины менструации [3].

По данным ряда исследований известно, что частота АГ у женщин, находящихся в репродуктивной фазе жизни, составляет 8,2% в то время как после наступления менопаузы она возрастает до 36,2% и достигает, по данным ряда авторов, 52,2% [1, 27]. Известно, что смертность от ССЗ повышается пропорционально росту систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД). Во Фремингемском исследовании, в котором приняли участие 5070 женщин, было показано, что женщины в возрасте от 35 до 64 лет с САД >180 мм рт. ст. подвержены в 5 раз большему риску развития инсульта по сравнению с женщинами с САД 120 мм рт. ст. [12].

Наряду с тем, что опубликованы исследования, показавшие рост АД с наступлением менопаузы [32, 33], имеются исследования, не находящие такой взаимосвязи [37]. Например, в Бельгии взаимосвязь между менопаузой, САД и ДАД изучалась на рандомизированной группе женщин в возрасте от 35 до 59 лет, из которых 278 находились в пременопаузальном и 184 - в постменопаузальном периоде. На репрезентативной выборке продемонстрированы достоверно более высокие значения исследуемых параметров АД у женщин, находящихся в периоде постменопаузы [33].

Уже хорошо известно, что в период постменопаузы у женщин появляется дополнительный фактор риска - угасание функции яичников и развитие дефицита, прежде всего, эстрогенов, чему сопутствует комплексная вегетативно-гормонально-гуморальная перестройка организма [5]. Однако патогенетические механизмы, приводящие к повышению АД у женщин в период перименопаузы, достаточно сложны и многофакторны. Наряду

со снижением уровня эстрогенов, важным звеном патогенеза АГ у женщин в постменопаузе является активация РААС, где ключевым регулятором её активности является ренин, синтезируемый клетками юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек [9, 34]. Известно, что с возрастом активность ренина в плазме (АРП) имеет тенденцию к снижению как у женщин, так и у мужчин. Однако James и согр. показали, что АРП, измеренная у мужчин и женщин в динамике на протяжении 9 лет, была выше у женщин после менопаузы, чем до нее [16].

Ренин является протеолитическим ферментом, не обладающим прессорными свойствами [11] при взаимодействии с ангиотензиногеном, приводит к образованию ангиотензина I (АТ I), как представлено на рис. 1.

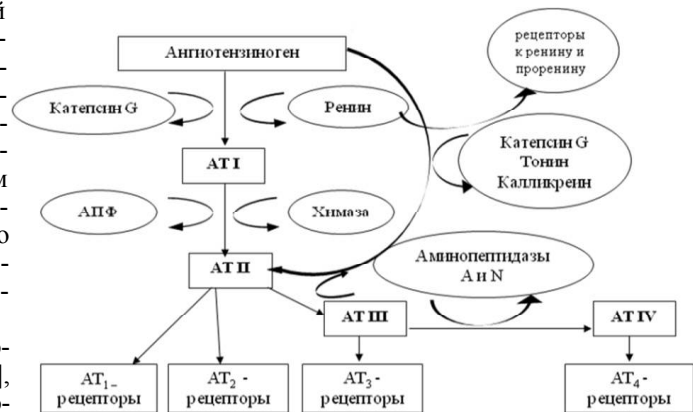


Рисунок 1 - Структура классической РААС (заимствовано [7])

Последний, также не обладая вазопрессорной активностью, под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) быстро превращается в ангиотензин II (АТ II), который является наиболее мощным из известных прессорных факторов [18]. 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 [35]. В последние годы открыты альтернативные пути образования АТ II, минуя воздействие АПФ и химазы, напрямую из ангиотензиногена при участии ферментов катепсина G, тонина и калликрина. Физиологические эффекты АТ II опосредуются через его связь

со специфическими рецепторами 1-го и 2-го типа:  $AT_1$ - и  $AT_2$ -рецепторами. При связи  $AT$  II с  $AT_1$ -рецептором происходит запуск атерогенных процессов в организме: спазм сосудов, пролиферация гладких мышечных клеток, фибрирование тканей, всплеск свободнорадикального окисления. С активацией именно этой группы рецепторов связывают развитие АГ, ремоделирование стенок сосудов и сердечной мышцы, влекущих неблагоприятные изменения сердечно-сосудистой системы (ССС). Активация  $AT_2$ -рецепторов оказывает противоположный эффект: происходит дилатация сосудов, высвобождение эндотелиального оксида азота (NO), индукция секреции простаглицлина и брадикинина, торможение гипертрофии кардиомиоцитов и активности коллагеназы.

В соответствии с современными представлениями значимость локальных РААС в развитии кардиоваскулярной патологии во многих случаях превышает значимость циркулирующей. В эксперименте показано, что в патогенезе АГ у крыс ключевую роль играет локальная продукция  $AT$  II, поскольку в хроническую стадию процесса активность ренина и АПФ в плазме крови в норме или даже снижена, тогда как продукция  $AT$  II в стенке сосуда значительно возрастает [24].

В последние годы проблемы формирования АГ у женщин в перименопаузальном периоде достаточно интенсивно разрабатываются, и по данным ряда экспериментальных и клинических работ зарубежных авторов было выявлено наличие связи между витамином D и АГ, влияние недостаточности/дефицита витамина D на уровень АД, риск возникновения АГ и сердечно-сосудистых осложнений.

#### Метаболизм витамина D в организме

Витамин D является собирательным термином для группы близких по структуре витамина  $D_2$ -эргокальциферола и витамина  $D_3$ -холекальциферола. Эргокальциферол, поступающий в организм с пищей, такой как рыбий жир, печень, яичный желток, молоко и др., включается в хиломикроны и транспортируется лимфатической системой в венозный кровоток, проходя аналогичные с холекальциферолом этапы метаболизма. Метаболизм холекальциферола в организме человека включает следующие этапы: под воздействием солнечных УФ-лучей из 7-дегидрохолестерола в глубоко расположенных слоях эпидермиса образуется прехолекальциферол, последний переходит в холекальциферол под действием температуры тела. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамином D-связывающим белком, в таком виде поступает в кровь и переносится в печень. Там он метаболизируется с помощью фермента 25-гидроксилазы до 25-гидроксихолекальциферола -  $25(OH)D_3$ . Образовавшийся  $25(OH)D_3$  является главным циркулирующим метаболитом витамина D, поэтому по концентрации  $25(OH)D_3$  можно судить о содержании в организме всех форм витамина D, что может быть использовано для определения обеспеченности им организма.  $25(OH)D_3$  имеет низкую биологическую активность [8].

В проксимальных почечных канальцах под действием митохондриального фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы  $25(OH)D_3$  подвергается 1- или 24 гидроксигированию с образованием биологически активной формы витамина D - 1,25-дигидроксихолекальциферола -  $1,25(OH)_2D_3$  (кальцитриола) или 24,25-дигидроксихолекальциферола -  $24,25(OH)_2D_3$  (секакальцифедиола), соответственно [8, 14]. Наиболее активным метаболитом холекальциферола, относящимся к гормонам, является кальцитриол. Он взаимодействует со специфическими внутриклеточными рецепторами VDR на уровне органов-мишеней. VDR ак-

тивируются после связывания с лигандом и, взаимодействуя в ядре со специфической последовательностью ДНК, контролируют транскрипцию соответствующих генов. VDR обнаружены в 35 органах и тканях (кишечнике, почках, костях, мозге, сердце, в гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, поджелудочной и паращитовидной железах, предстательной железе, коже и других органах), чем и объясняются многосторонние физиологические функции витамина D [13, 14].

#### Уровень витамина D и риск развития АГ

Дебаты о пороговых значениях витамина D продолжаются, и некоторые исследователи оценивают дефицит витамина D при значениях ниже 37,5 нмоль/л или ниже 25 нмоль/л, с учетом результатов исследований по возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, смертности и т.д. Наибольшее признание получила классификация D-зависимых состояний в зависимости от концентрации  $25(OH)D_3$  в плазме крови: оптимальный для здоровья уровень  $25(OH)D_3$  - 30-60 нг/мл (75 -150 нмоль/л); недостаточность - 21-29 нг/мл (50-75 нмоль/л); дефицит витамина D - менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л) [14]. Интоксикация витамином D может быть при уровне  $25(OH)D_3$  в крови выше 150-200 нг/мл (375-500 нмоль/л). Гиповитаминоз витамина D претендует быть эпидемией во многих странах мира. Частота встречаемости недостатка/дефицита витамина D в странах Европы, США, Африки, Средней Азии и Новой Зеландии составляет от 50% до 70% среди взрослого населения [22]. У жителей Украины в 81,8% случаев зарегистрирован дефицит витамина D [28]. Обследование 8532 постменопаузальных женщин из 9 стран Европы показало, что средний уровень  $25(OH)D$  у них составил 24,4 нг/мл [21]. Исследование постменопаузальных женщин, проживающих в Москве, показало, что оптимальный уровень витамина D был только у 3,2% женщин в постменопаузе [6].

Ещё в 1979 г. S. G. Rostand сообщил о том, что у людей, живущих в более северных широтах, выше риск развития АГ. Он предположил, что при увеличении расстояния от экватора снижается синтез витамина D и развивается его дефицит [29]. Было замечено, что с каждым  $10^\circ$  удаления от экватора происходит прогрессивное снижение интенсивности УФ-излучения и повышение АД. В исследовании INTERSALT была показана выраженная положительная связь между средними значениями САД, ДАД и значениями широты к северу или югу от экватора [15]. Кроме того, проведенные экологические исследования выявили более высокую частоту развития ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ с увеличением расстояния от экватора [29]. Беларусь находится в географической зоне выше  $40^\circ$  северной широты и имеет дефицит УФ-излучения большую часть года, что служит фактором риска развития дефицита/недостаточности витамина D у населения. Нами выполнены первые для Беларуси исследования, показавшие высокую частоту встречаемости - 95% дефицита/недостаточности витамина D у лиц с АГ и ИБС [31].

В проспективном исследовании, проведенном J.P. Forman и соавт., было выявлено, что риск развития АГ в группе мужчин и женщин, имеющих уровень  $25(OH)D_3$  в пределах дефицита, достоверно выше по сравнению с группой, где уровень  $25(OH)D_3$  был в пределах нормы. Причем эта взаимосвязь не зависела от возраста, ИМТ, физической активности, расы и других факторов [10]. Другое проспективное наблюдение за 120 участниками (из них 57 женщин) в течение 6-7 лет (в среднем 5,4 года) показало, что 5-летний уровень сердечно-сосудистых событий, скорректированный по возрасту и полу, был

вдвое выше у пациентов при концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ниже  $37,5$  нмоль/л, чем у тех, у которых уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  был выше  $37,5$  нмоль/л [36]. АГ среди взрослого населения США встречалась на 30% чаще среди имевших показатели витамина D в сыворотке крови в низком квантиле по сравнению с теми, у кого эти показатели были в верхнем квантиле. Так, увеличение риска АГ, сахарного диабета, ожирения и повышения уровня триглицеридов отмечено у тех участников, чей уровень витамина D в сыворотке крови был менее  $21$  нг/мл [23].

Наиболее крупное исследование, показавшее связь между уровнем витамина D и АД - NHANES III. Среди взрослых в этом исследовании среднее САД было на  $3$  мм рт.ст., а ДАД - на  $1,6$  мм рт.ст. ниже у лиц с показателями  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови  $\geq 85,7$  нмоль/л по сравнению с теми, у кого уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  был  $\leq 40$  нмоль/л [30]. Также в этом исследовании показана статистически достоверная ассоциация между концентрацией  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и снижением САД [36], между уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и различными факторами риска возникновения ССЗ, включая АГ у взрослых [23]. В нашем исследовании также установлены взаимосвязи между уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и цифрами АД. Так, величина САД у пациента свыше  $140$  мм рт.ст. соответствовала сывороточной концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$   $17$  нмоль/л и ниже. При уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови  $72$  нмоль/л и выше в 90% случаев наличие у пациентов повышенного САД можно исключить [31].

Таким образом, данные ряда исследований указывают на повышение значений САД, ДАД и риска развития АГ при дефиците /недостаточности витамина D у населения, с другой стороны, имеются единичные публикации, указывающие на изменение цифр АД при коррекции дефицита витамина D.

Р.Кгайсе и соавт. подвергали УФ-излучению пациентов с АГ 3 раза в неделю в течение 6 недель. Наряду с увеличением уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в плазме крови (с  $26$  нмоль/л до  $100$  нмоль/л) происходило снижение АД на  $6$  мм рт.ст. [19]. По данным Pfeifer M. и соавт., 4-недельная терапия витамином D и кальцием уменьшала систолическое АД в группе пожилых женщин без АГ, имеющих дефицит витамина D, а терапия витамином D в течение 18 недель у лиц с АГ снижала АД, активность ренина плазмы и уровень АТ II [26].

#### Витамин D и РААС

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 [25].

Y.C. Li и соавт. выдвинули гипотезу, что витамин D - негативный регулятор экспрессии ренина *in vivo*. Если гипотеза верная, то разрушение витамина D приводит к разрегулированному повышению экспрессии ренина, а повышение уровня сывороточного витамина D приводит к ингибированию экспрессии ренина. Эта гипотеза была проверена на ген-модифицированных мышах, содержащих рецепторы витамина D и так называемых VDR-O мышях, т.е., либо не имеющих этих рецепторов, либо имеющих дефектные рецепторы. С помощью количественных методов было доказано, что уровень мРНК ренина в почках VDR-O мышей был в 3 раза выше, чем таковой у обычных мышей. Соответственно, уровень АТ II в плазме у таких мышей был в 2,5 раза выше. Авторами было показано, что значения САД и ДАД гораздо выше (более  $20$  мм рт.ст.) у VDR-O мышей по сравнению с таковыми у обычных мышей. Таким образом авторы

доказали, что витамин D является негативным регулятором экспрессии ренина.

Клинические исследования выявили обратные взаимоотношения между концентрацией витамина D и активностью ренина плазмы у лиц с нормальным АД и у пациентов с АГ. Установлено, что витамин D вызывает подавление активности РААС за счет торможения активности ренина [20, 10].

Таким образом, учитывая указание на наличие возможного влияния витамина D на механизмы развития АГ в целом, и у женщин в перименопаузальном периоде, в частности, с учётом возрастающей роли РААС в формировании АГ в этом возрастном периоде, а также географическое положение нашей страны, располагающее к развитию дефицита/недостаточности витамина D, всё это предполагает необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов формирования АГ у женщин в перименопаузальном периоде с коррекцией выявленных нарушений.

#### Литература

1. Вихляева, Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии / Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. - 1997. - № 5. - С. 51-56.
2. Кисляк, О.А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде / О.А. Кисляк // Кардиология. - 2007. - № 11. - С. 29-31
3. Кудряшова, О.Ю. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы / О.Ю. Кудряшова, Д.А. Затейщиков, // Кардиология. - 1998. - № 4. - С. 51-58.
4. Приленская, В.П. Перименопауза и гормональная контрацепция / В.П. Приленская // Науч.-информ. спец. мед. журнал. - 2001. - № 3. - С. 27-30.
5. Сметник, В.П. Менопауза и сердечно-сосудистая система / В.П. Сметник, И.Г. Шестакова // Терапевтический архив. - 1999. - № 71(10). - С. 61-65.
6. Торопцова, Н.В. Уровень витамина D в сыворотке крови у женщин в постменопаузе / Н.В. Торопцова, Л.И. Беневоленская / Сборник тезисов 2-го Российского конгресса по остеопорозу. - Ярославль, 2005. - С. 97-98.
7. 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.
8. Ших, Е.В. Витаминно-минеральная недостаточность / Е.В. Ших // РМЖ. - 2004. - № 12 (23). - С. 1334-1337.
9. Campbell, W.G.J. Plasma and renal prorenin/renin, renin mRNA and blood pressure in Dahl S and R rats / F. Ganhem, D.F. Catanzaro [et al.] // Hypertension. - 1996. - № 27. - P. 1121-1133.
10. 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.
11. Haber, E. The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis / E. Haber // Circulation. - 1976. - № 54. - P. 849-861.
12. Haider, A.W. Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study / A.W. Haider, M.G. Larson, S.S. Franklin, D. Levy // Ann. Intern Med. - 2003. - № 1(138). - P. 10-16.
13. Holick, M.F. The vitamin D epidemic and its health consequences / M.F. Holick // J. Nutr. - 2005 Nov; 135:11. - P. 2739-2748.
14. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // N Engl. J. Med. - 2007. - № 357. - P. 266-281.
15. INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24-hour urinary sodium and potassium / Br Med. J. - 1988; 297: - P. 319-328.

16. James, G.D. Renin Relationship to Sex, Race and Age in Normotensive Population / G.D. James, J.E. Sealey, F. Muller [et al.] // *J Hypertension*. - 1998. - № 31. - P. 435 - 439
17. Judd, S.E. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / S.E. Judd, M.S. Nanes, T.R. Ziegler, P.W.F. Wilson, V. Tangpricha // *The American Journal of Clinical Nutrition*. - 2008. - Vol. 87, № 1. - P. 136-141.
18. Kobori, H. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / H. Kobori, M. Nangaku, Q. Navar, A. Nishiyama // *Pharmacol. Rev.* - 2007. - № 59 (3). - P. 251-287.
19. Krause, R. Ultraviolet B and blood pressure / R. Krause, M. Buhning, W. Hopfenmuller, M.F. Holick, and A.M. Sharma // *Lancet*. - 1998. - № 352. - P. 709-710.
20. Kristal-Boneh, E Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men / E. Kristal-Boneh, P. Froom, G. Harari & J. Ribak // *Hypertension*. - 1997. - № 30. - P. 1289 - 1294.
21. Lips, P. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation / P. Lips, D. Hosking, K. Lippuner [et al.] // *J Intern Med*. - 2006. - № 260. - P. 245-254.
22. 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/
23. Martins, D. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. Martins, M. Wolf, D. Pan [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. - 2007. - Vol. 167, №11. - P. 1159-1165.
24. Mueller, C.F.H. One driving force behind atherogenesis / C.F.H. Mueller, G. Nickenig, II. Angiotensin // *Hypertension*. - 2008. - Vol. 51. - P. 175-181.
25. Muller D.N. Vitamin D review / D.N. Muller M. Kleinewietfeld, H. Kvakan // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. - 2011. - Vol. 12. - P. 125-128.
26. Pfeifer, M. Effect of short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women / M. Pfeifer, B. Begerow [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2001. - № 86. - P. 1633-1637.
27. Pines, A. Hormone therapy and the cardiovascular system / A. Pines // *Maturitas*. - 2002. - № 43 (suppl.). - P. 3-10.
28. Povorozyuk, V.V. Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population / V.V. Povorozyuk, N.L. Balatska, V.Y. Muts, F. Klymovytsky, O. Synenky // *STANDARDY MEDYCZNE - PEDIATRIA*. - Warszawa, 2012. - T.9. - P. 584-589.
29. Rostond, S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences / S.G. Rostond // *Hypertension*. - 1979. - № 30. - P.150-156.
30. 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
31. 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. Povorozyuk, N.I. Balatskaya, S.A. Lyalikov, L.V. Kezhun, I.V. Karaulko // *STANDARDY MEDYCZNE - PEDIATRIA*. - Warszawa, 2012. - T.9. - P. 577 - 582.
32. Staessen, J.A. The epidemiology of menopause and its association with cardiovascular disease. In Messerli F (ed): *Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors After the Menopause* / J.A. Staessen, L. Bieniazewski, I. Brosens, R. Fagard // New York, Marsel Dekker Inc. - 1995 - P. 43-78.
33. Staessen, J. The influence of menopause on blood pressure / J. Staessen, C.J. Bulpitt, K. Fagard, P. Lijnen, A. Amery // *J Human Hypertension*. - 1989. - № 3. - P. 427-433.
34. Taugner, R. Morphology of the juxtaglomerular apparatus / R. Taugner, C.P. Buhle, E. Hackenthal [et al.] // *Contrib. Nephrol*. - 1984. - № 43. - P. 76-101.
35. Urata, H. Identification of high specific chymase as a major angiotensin II-forming enzyme in the human heart / H. Urata, A. Kinoshita, K.S. Misono [et al.] // *J. Biol. Chem*. - 1990. - № 265. - P. 22348-22357.
36. 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.
37. Wilhelmsen, L. Multiple risk prediction of myocardial infarction in women as compared with men / L. Wilhelmsen [et al.] // *Brit Heart J*. - 1977. - № 39. - P. 1179-1185.

## ROLE OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND VITAMIN D IN DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PERIMENOPAUSAL WOMEN (literature review)

L.V. Kezhun, L.V. Yankovskaya

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*At present a number of pathogenetic mechanisms of arterial hypertension (AH) in perimenopausal women are being discussed. The purpose of the given article is to study the increasing role of rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and vitamin D deficiency/insufficiency in pathogenesis of AH in this category of patients.*

**Key words:** arterial hypertension, vitamin D, rennin-angiotensin-aldosterone system, perimenopausal period.

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

Поступила 15.02..2013