

# Роль ожирения и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе инсулинорезистентности, метаболического синдрома и резистентной гипертензии

## Ключевые слова:

метаболический синдром, гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, окислительный стресс, гипертензия, инсулинорезистентность, альдостерон, рецепторы минералокортикоидов.

Ожирение, инсулинорезистентность (ИР) и гипертензия относятся к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек, формирующих метаболический синдром (МС) [13, 15, 17, 27]. Инсулин является сосудистым гормоном, который в физиологических дозах у здоровых лиц проявляет свойства вазодилататора, а в случае ИР и гиперинсулинемии — вазоконстриктора [23]. Инсулин и инсулиноподобный ростовой фактор-1 (IGF-1) вызывают релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК), ангиотензин II (AngII) и минералокортикоиды — вазоконстрикцию [7]. Значительные нарушения регуляции  $\text{Na}^+$  установлены как при гипертензии, так и в случае МС. Инсулин, повышая экспрессию транспортеров  $\text{Na}^+$  в эпителиальных натриевых каналах, увеличивает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  дистальными нефронами [20, 36]. Этот эффект может отвечать за генез гипертензии в условиях гиперинсулинемии. Резистентность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы к действию инсулина увеличивает внутриклеточное содержание  $\text{Na}^+$  и снижает уровень  $\text{K}^+$  — характерные нарушения при артериальной гипертонии (АГ). Наконец, снижение активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы вследствие ИР увеличивает внутриклеточное содержание  $\text{Ca}^{2+}$ , ведущее к гиперактивности сосудов и АГ. В  $\beta$ -клетках поджелудочной железы эти процессы вызывают компенсаторную гиперинсулинемию [20].

Экспансия адипозной ткани активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [3, 7]. Один из механизмов, с помощью которого РААС снижает чувствительность к инсулину, заключается в образовании реактивных форм кислорода (ROS), влияющих на клеточные сигналы, клеточный рост, пролиферацию и экспансию внеклеточного матрикса. Продуцировать ROS могут различные типы сосудистых клеток, включая эндотелиальные и ГМК. Окислительный стресс повреждает пути передачи инсулинового сигнала и может играть ключевую роль в патогенезе резистентной гипертензии, МС, диабета 2 типа (Д2Т). Избыток циркулирующего альдостерона (Aldo) нарушает передачу инсулинового сигнала в клетку и вызывает эндотелиальную дисфункцию, повреждает функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, снижает чувствительность к инсулину скелетных мышц, повышает продукцию провоспалительных адипокинов жировой тканью [4, 12, 18]. Все эти изменения приводят к кардиоваскулярным и почечным структурным и функциональным нарушениям, системному воспалению и



Е.В. Степанова<sup>1</sup>,  
Н.А. Кравченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет

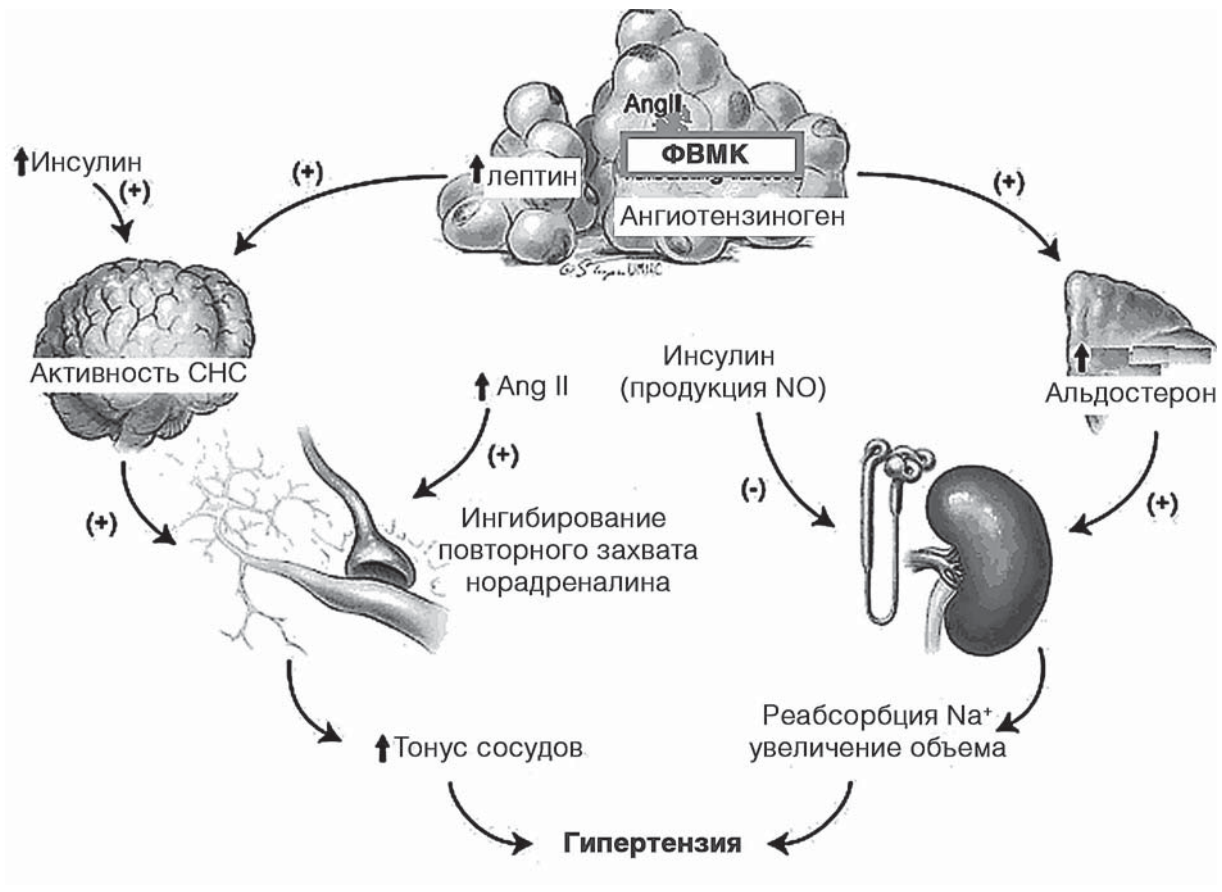
<sup>2</sup>ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Степанова Олена Володимирівна**  
асист. кафедри внутрішньої медицини № 1 та клінічної фармакології

61039, м. Харків, пр-т Леніна, 4  
E-mail: Lena\_1982.82@mail.ru

Стаття надійшла до редакції  
10 жовтня 2011 р.



**Рис. 1.** Роль факторов жировой ткани в генезе гипертензии в условиях гиперинсулинемии.

СНС — симпатическая нервная система, ФВМК — факторы высвобождения минералокортикоидов, Ang II — ангиотензин II, NO-оксид азота (Manrique C., 2009 [23])

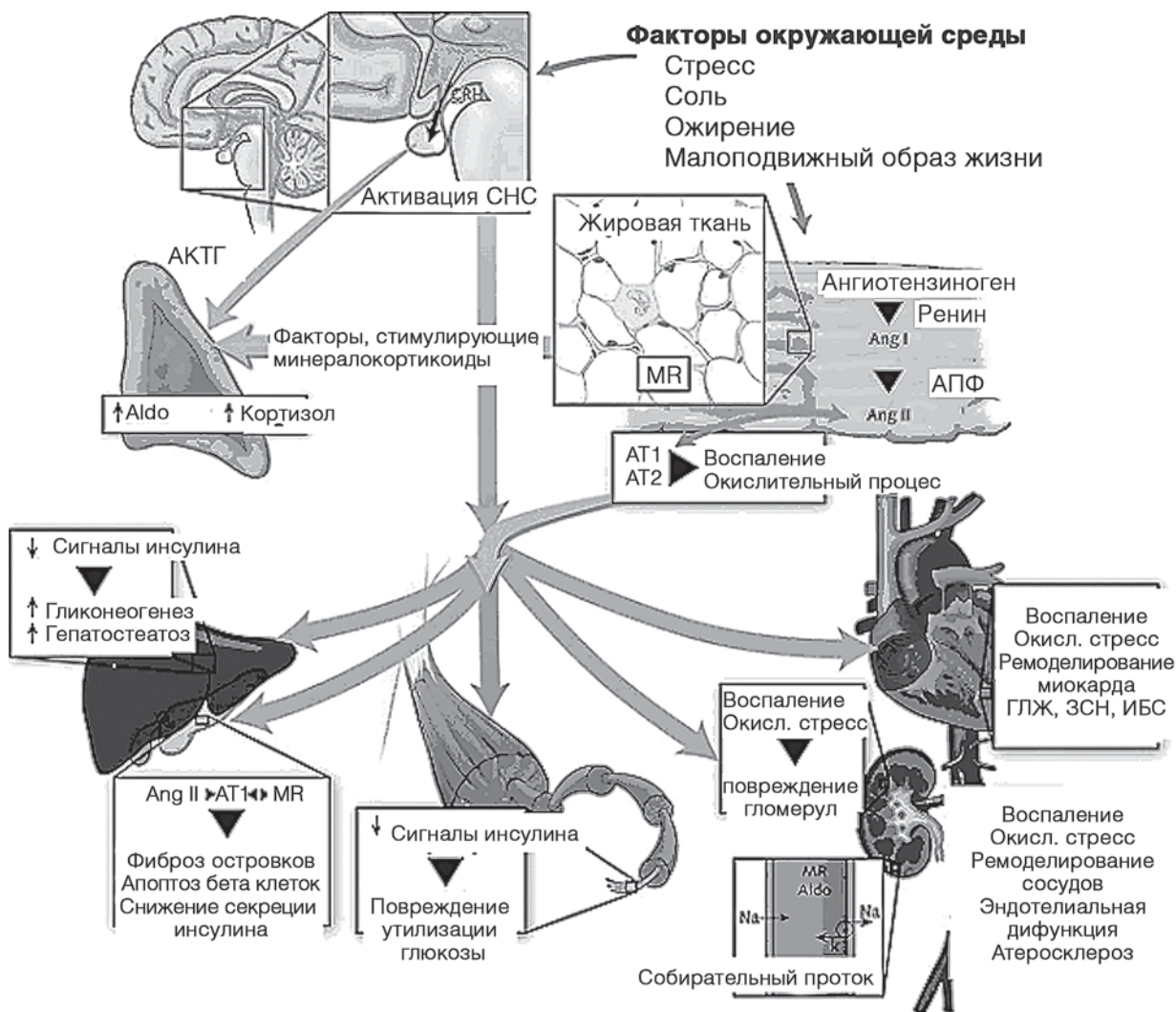
нарушению толерантности к глюкозе. Механизмы, с помощью которых окислительный стресс вызывает ИР, окончательно не исследованы. Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между ожирением, ИР, Д2Т и гипертензией, поскольку независимо коррелирует с каждым из этих нарушений [20, 24]. Детальный анализ механизмов взаимосвязи метаболических нарушений и причин, вызывающих развитие патологии, обеспечит комплексный подход к лечению сочетанной патологии и позволит повысить эффективность фармакотерапии.

#### Модуляция активности симпатической нервной системы гиперинсулинемией и факторами, продуцируемыми жировой тканью

Взаимодействие между РААС и симпатической нервной системы (СНС) частично отвечает за развитие гипертензии при состояниях ИР, таких как МС. Среди лиц с МС часто отмечается повышение массы висцерального жира, воспаление и окислительный стресс в этой ткани, ведущие к локальной активации РААС. У 50 % гипертоников отмечается ИР. Коррекция ИР оказыва-

ет позитивный эффект на контроль давления крови [32].

Многие механизмы вовлечены в активацию СНС в случае МС. При ИР компенсаторная гиперинсулинемия может увеличивать симпатическую активность [23]. Помимо этого, фактор адипоцитарного происхождения лептина, уровень которого повышается при ожирении, стимулирует активность СНС (рис. 1) [23]. Роль лептина в контроле активности СНС и давления крови подтверждается тем, что у лиц с дефицитом лептина отмечается дисфункция СНС и гипотензия [24]. Результаты последующих исследований свидетельствуют о том, что лептин повышает почечную системную симпатическую активность, эффект опосредуется активацией фосфоинозитол-3-киназы (PI3K) [24]. Этот фермент вовлечен в реализацию многих метаболических сигналов инсулина [4]. РААС также влияет на активность СНС. Активация РААС улучшает симпатическую ганглиальную трансмиссию и ингибирует повторный захват норадреналина нервными окончаниями [14]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способствуют захвату норадреналина [28].



**Рис. 2.** Системный эффект РААС на ИР и гипертензию. Избыточное потребление соли, ожирение, малоподвижный образ жизни активируют РААС, что в последствие приводит к воспалению, окислительному стрессу и ремоделированию сосудов, сердца, почек.

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АКГТ — аденокортикотропный гормон, Aldo — альдостерон, Ang I — ангиотензин I; Ang II — ангиотензин II; AT1 — рецептор первого типа ангиотензина II, AT2 — рецептор второго типа ангиотензина II, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЗСН — застойная сердечная недостаточность, CRH — кортикотропинвысвобождающий гормон; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, MR — минералокортикоидный рецептор, СНС — симпатическая нервная система (Sowers J.R., 2009 [36])

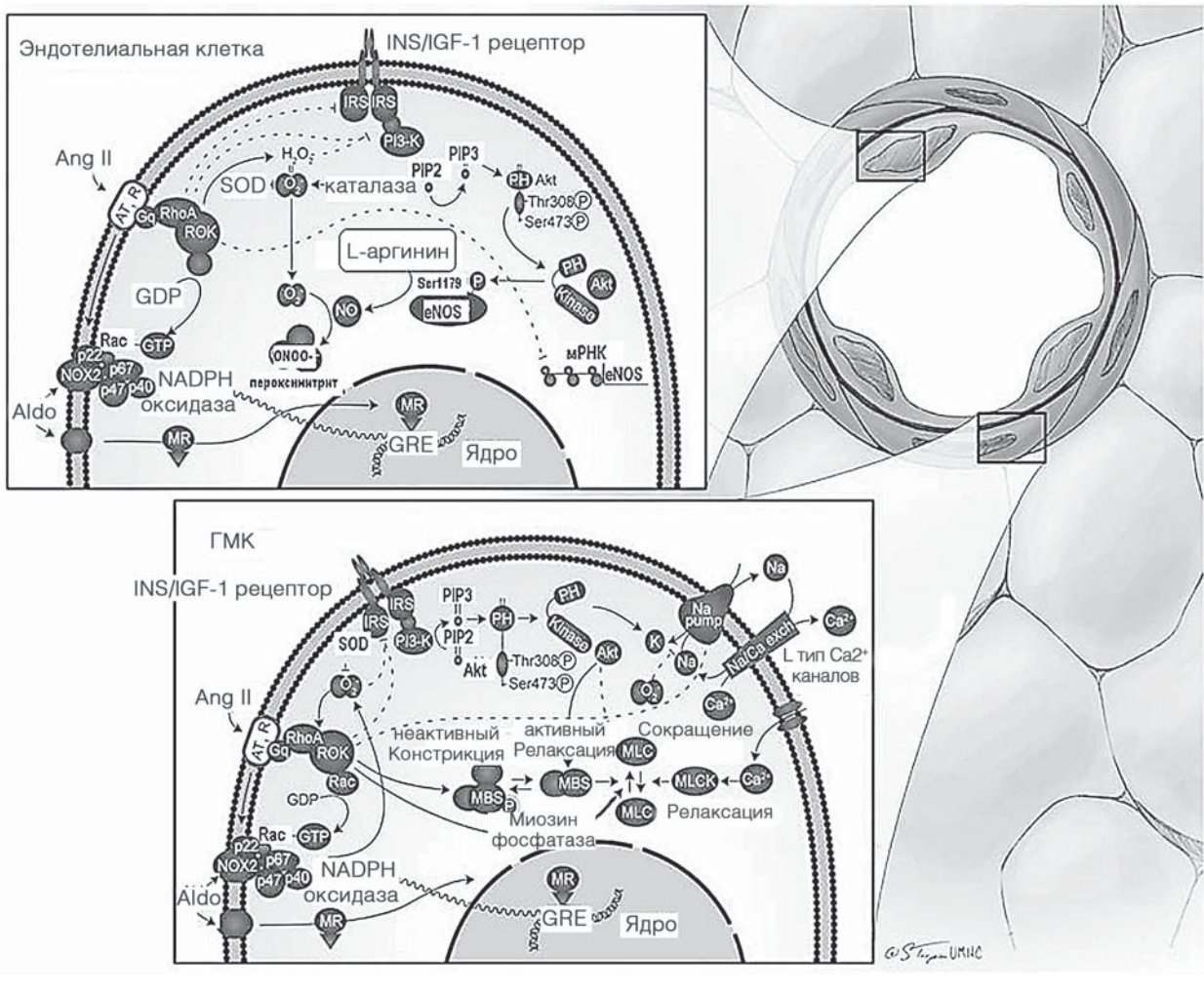
Жировая ткань также способна продуцировать и секретировать факторы высвобождения минералокортикоидов (ФВМК) [8, 25]. Aldo повышает давление крови классическим путем (реабсорбцией  $\text{Na}^+$ , повышением объема плазмы) и через рецепторы минералокортикоидов (MR) [2, 20, 23].

Продукция ангиотензиногена и Ang II адипозной тканью оказывает локальный эффект на рост жировой ткани и системный — на регулирование давления крови [29, 33]. Многие эффекты Ang II осуществляются через рецепторы первого типа (AT1R) [29]. Ожирение стимулирует локальную активацию РААС, гиперинсулинемию, окислительный стресс. Жировая ткань продуцирует липофильные факторы, стимулирующие

секрецию компонентов РААС (Ang II и Aldo), которые через рецепторы AT1 и рецепторы MR способствуют адипогенезу, инфильтрации макрофагов в адипозную ткань [4].

Подтверждением связи между активностью РААС и ожирением являются данные о корреляции между экспрессией жировой тканью ангиотензиногена, увеличением общей массы жира и развитием гипертензии среди экспериментальных животных [33, 34]. Активация AT1R в коре надпочечников стимулирует экспрессию MR, активация в других органах и тканях стимулирует многие внутриклеточные процессы, включая продукцию ROS, снижающих эффективность метаболических и пролиферативных сигналов инсулина (рис. 2). Активация AT1R повреждает





**Рис. 3.** Опозиционные эффекты ангиотензина II (Ang II) и альдостерона (Aldo) против инсулина (INS)/инсулинподобного фактора роста-1 (IGF-1) на эндотелиальные и гладкомышечные клетки (ГМК) (миозинсвязанный Ser (MBS), легкая цепь миозина (MLC)).

MLCK — MLC киназа, Na/Ca exch — Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> обменник, рецепторы минералокортикоидов (MR), рецепторы Ang II первого типа (AT1R), Akt — протеинкиназа B, PI3K — фосфоинозитол-3-киназа; GRE — элемент, ответственный за связывание с глюкокортикоидами, Gq, G<sub>q</sub> субъединицы, IRS — субстрат инсулинового рецептора, каталитическая единица никотин-амид-динуклеотид-фосфат восстановленного (NADPH) оксидазы (NOX2), субъединицы p22, p47, p40 и p67 NADPH оксидазы, PH — пласкстрингомологичный домен; PIP — фосфатидилинозитолфосфат; PIP2 — фосфатидилинозитолбифосфат, PIP3 — фосфатидил-инозитолтрифосфат; ROK — Rho киназа; SOD — супероксид дисмутаза, Na pump — Na помпа, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза (Manrique C., 2009 [23]).

передачу инсулинового сигнала, вызывая эндотелиальную дисфункцию и вторичное повышение давления крови. При ожирении и ИР также повышается уровень Aldo [36].

Основным источником ROS является мембранно-связанная никотин-амид-динуклеотид-фосфата восстановленного (NADPH) оксидазная ферментная система [15]. Ключевым компонентом этой системы являются связанные с мембраной субъединицы p22phox и Nox2, цитозольные субъединицы p47phox, p67phox, p40phox и гуанозин-трифосфатсвязывающий белок Rac1/Rac2. Активация этого комплекса включает взаимодействие цитозольных субъединиц p47phox с p67phox с последующей их транслокацией в плазматическую мембрану,

пренилирование Rac1 и взаимодействие с мембранно-связанными субъединицами комплекса (рис. 3) [23].

В сосудистой ткани NADPH оксидазный ферментный комплекс активируется в ответ на различные стимулы, включая даже низкие концентрации Ang II, Aldo. Норадреналин или Ang II в равной степени повышали давление крови, но только индуцированная Ang II гипертензия сопровождалась увеличением продукции сосудами O<sup>2-</sup>. Прямое ингибирование NADPH оксидазы в модели животных с гипертензией, индуцированной Ang II, блокирует связывание p47phox с gp91phox и снижает продукцию O<sup>2-</sup> [30]. Использование антиоксидантов снижает давление крови [1]. Антиоксидантная терапия, включаю-

шая супероксиддисмутазу (SOD), значительно снижала давление крови после инфузии животным Ang II, но не после норадреналина. Помимо этого, SOD увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию и гипотензивный ответ на ацетилхолин [23].

Метаболические нарушения, связанные с ожирением и МС, включают нарушение захвата глюкозы, стимулированного инсулином, и снижение биодоступного NO в результате снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и усиления разрушения NO [11]. Эффект инсулина на сосудистый эндотелий частично связан с повышением продукции NO через процессы фосфорилирования и повышения активности eNOS. Индуцированная IP активация рецептора AT1R снижает стабильность мРНК гена eNOS, уровень биодоступного NO, повышает активность NADPH оксидазы и, таким образом, стимулирует продукцию ROS. MR также активируют NADPH оксидазу и индуцируют продукцию ROS и пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) (рис. 3). ROS могут вызывать повреждения ткани, регулировать продукцию дополнительных ROS, превращая NO в пероксинитрит, который также способен повреждать ткани. В результате снижается уровень биодоступного NO и повреждается функция эндотелия [23]. Разобщающая роль eNOS является важной в дисфункции эндотелия и развитии гипертензии при состоянии IP, МС. Эти процессы ослабляют вазодилатацию и снижают доставку субстратов к тканям.

Снижение продукции ROS сопровождается улучшением чувствительности к инсулину и снижением патологических изменений в тканях. Агонисты MR повышают активность NADPH оксидазы в скелетных мышцах, частично путем активации связанных с мембраной Nox2 и p22phox и цитозольной p47phox субъединиц.

### **Альдостерон: роль в развитии метаболического синдрома и резистентной гипертензии**

Повышение уровня Aldo плазмы ассоциируется с МС независимо от других компонентов РААС, в том числе Ang II [9, 12, 39]. При первичной гиперальдостеронемии и низкой активности ренина и Ang II отмечается высокий уровень глюкозы плазмы и преобладание МС по сравнению с лицами с эссенциальной гипертензией [9]. Другими исследованиями было установлено, что чувствительность к инсулину и уровень адипонектина ниже в случае первичной гиперальдостеронемии по сравнению с эссенциальной гипертензией [16, 29, 37]. Связь между повышенным уровнем Aldo и IP подтверждается

также тем, что резекция опухоли, продуцирующей Aldo, повышает чувствительность к инсулину [10].

У 17–22 % лиц с резистентной гипертензией отмечается первичный альдостеронизм, что значительно превышает показатели среди лиц с гипертензией в популяционных исследованиях. Также отмечено, что среди лиц с резистентной гипертензией, но без первичной гиперальдостеронемии, средний уровень Aldo и экспансия внутрисосудистого объема выше по сравнению с контролем [11].

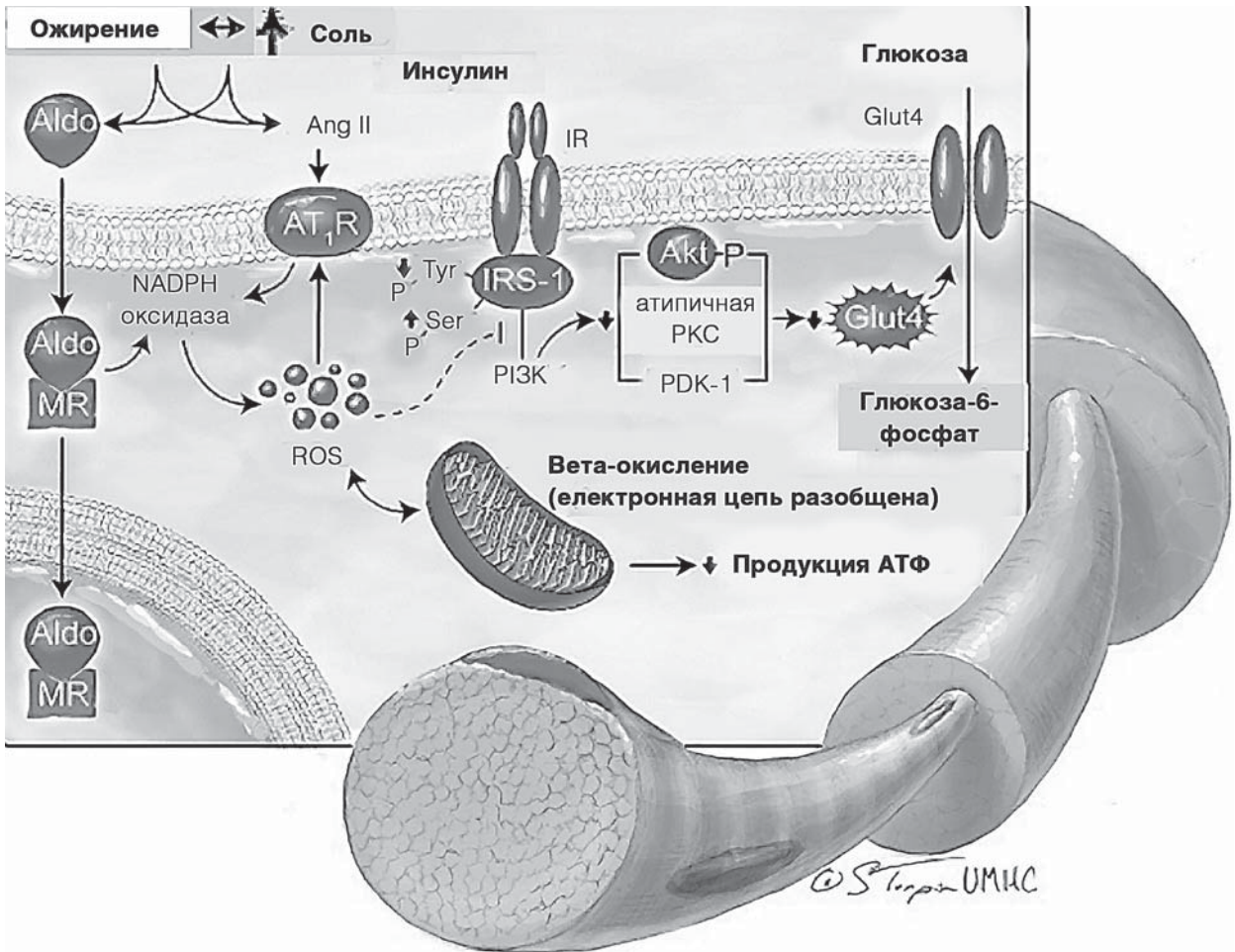
D.A. Calhoun и соавт. [5] установлено, что у afro-американцев с гипертензией уровень сывороточного Aldo и кортизола слюны выше, а уровень ренина ниже по сравнению с контролем. Предполагают, что высокий уровень кортизола и Aldo у пациентов с резистентной гипертензией связан с активацией СНС. Помимо этого, факторы, секретируемые адипозной тканью, также стимулируют экспрессию Aldo [8]. Причины высокой активности Aldo могут быть генетически обусловлены и связаны с полиморфизмом генов альдостеронсинтазы и 11-β гидроксилазы [9, 22, 26, 37].

Многими исследованиями отмечается критическая роль сывороточного Aldo в развитии IP и резистентной гипертензии [2, 5, 11]. Aldo повышает продукцию тканями свободных радикалов кислорода и системное воспаление. Повышение плазменного уровня Aldo отвечает за снижение метаболических эффектов инсулина в тканях сосудов [35].

Растет число данных, свидетельствующих о том, что кардиоваскулярные и почечные нарушения связаны с IP и опосредуются, в частности, «геномными» и «негеномными» сигналами Aldo через MR [12]. При МС отмечается повышение глюкокортикоидов, которые также могут активировать MR сигналы в сердце, сосудах, скелетных мышцах, нейронах и печени. Подтверждаются данные о способности жировой ткани продуцировать жирорастворимые факторы, стимулирующие продукцию Aldo надпочечниками [23].

Доказана тесная связь между чувствительностью к соли и инсулину среди лиц с АГ [22]. Диета с высоким содержанием соли не только повышает давление крови, но также снижает чувствительность к инсулину. В эпидемиологических исследованиях показано, что риск диабета возрастает среди лиц, злоупотребляющих солью. Добавление калия в диету у пациентов с солечувствительной гипертензией не только снижало давление крови, но также улучшало чувствительность к инсулину. Aldo синтезируется в ответ на Ang II, адренкортикотропный гормон (АКТГ), соль и липофильные факторы, про-





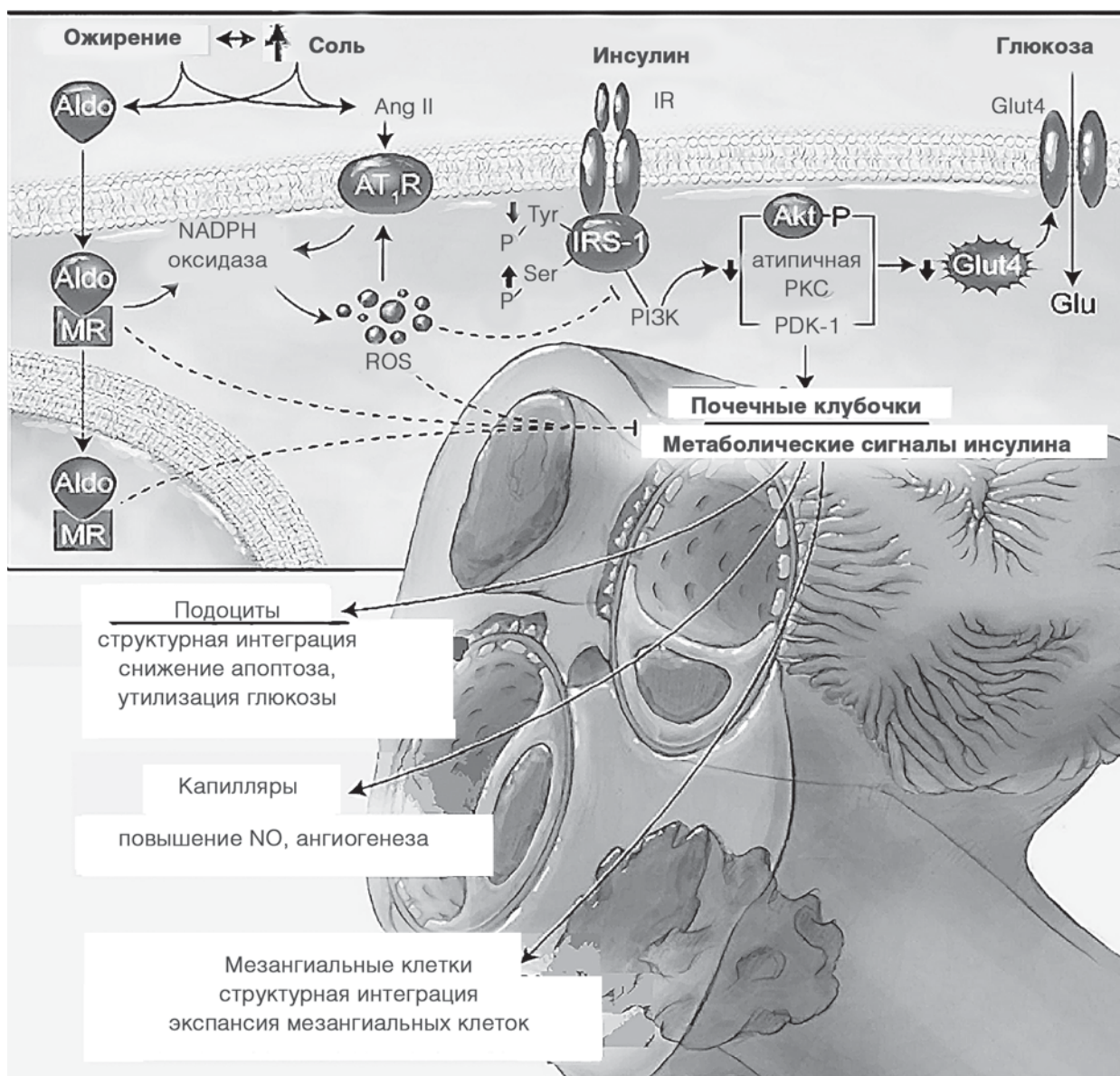
**Рис. 4.** Генерация реактивных форм кислорода (ROS), стимулированная Aldo через рецепторы минералокортикоидов (MR) и активацию оксидазы никотин-амид-динуклетидфосфата восстановленного (NADPH) и Ang II через AT1R, ингибирует передачу сигнала инсулина в миоцитах.

АТФ — аденозинтрифосфат, Akt — протеинкиназа В, PKC — протеинкиназа С, Glut4 — транспортер глюкозы — 4, PI3K — фосфоинозитол-3-киназа, SerK — сериновые киназы, MR — рецепторы минералокортикоидов, AT1R — рецептор Ang II первого типа, IR — рецептор инсулина, PDK-1 — киназа-1 пируватдегидрогеназы) (Whaley-Connell A. и др., 2010 [39]).

дуцируемые жировой тканью (рис. 2) [39]. Классический путь действия Aldo опосредован связыванием с цитозольными MR и последующей транслокацией сигнала в ядро, транскрипцией генов и трансляцией эффекторных протеинов, регулирующих баланс Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в почечных тубулярных эпителиальных клетках.

Через кардиоваскулярную и центральную нервную систему Aldo также оказывает «негеномные» эффекты на процессы ремоделирования тканей, ведущие к МС, ИР и гипертензии. «Негеномный» путь Aldo не зависит от реабсорбции Na<sup>+</sup> почками и увеличения объема плазмы, а также от реализации сигналов быстрой активации тирозинкиназы и последующей активации киназы ERK1/2, Rho киназы и протеинкиназы С, связанных с повышением цитозольного кальция и генерацией ROS. Последствиями активации этих путей является повышение активности

NADPH оксидазы/ROS продукции, разобщение транспорта электронов в митохондриях и активация редоксчувствительной сериновой киназы. Так как MR экспрессируются многими тканями, повышение уровня циркулирующего Aldo через «геномные» и «негеномные» механизмы оказывает эффекты на различные ткани и органы. Активация РААС приводит к генерации ROS, активации редоксчувствительной сериновой киназы, с помощью которой происходит процесс фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) [23]. Фосфорилирование IRS-1 снижает его взаимодействие с PI3K, снижается активность протеинкиназы В (Akt), атипичной протеинкиназы, активирующей фосфорилирование, активность eNOS [11]. Поэтому лица с ИР, ожирением и повышенным уровнем Aldo более склонны к эндотелиальной дисфункции и развитию гипертензии (рис. 4) [10, 11].



**Рис. 5.** Эффекты альдостерона (Aldo) и ангиотензина II (Ang II), оппозиционирующие действию инсулина, индуцируют гипертрофию гломерулярного мезангиума в почках, способствуют повреждению подоцитов, гломерулосклерозу, протеинурии и ремоделированию почек (Whaley-Connell A. и соавт., 2010 [39])

### Эффект альдостерона на сердце и почки: данные клинических и экспериментальных исследований

Гипертрофия левого желудочка, фиброз миокарда и диастолическая дисфункция являются следствием гиперальдостеронемии [6, 18, 21]. Активация MR сердца потенцирует локальную РААС, повышая уровень экспрессии AT1R, экспрессию АПФ, а также стимулирует индуцированный Ang II окислительный стресс [23]. Антагонисты MR снижают экспрессию субъединиц NADPH оксидазы и генерацию ROS у гипертензивных крыс, а также предупреждают гипертрофию левого желудочка, синтез коллагена и сердечную аритмию у пациентов с гипертензией.

Aldo также оказывает неблагоприятные эффекты на функцию почек при МС. Высокий уровень Aldo вызывает гиперфильтрацию в почках и способствует развитию гломерулярной и тубулоинтерстициальной болезни [36]. Aldo индуцирует гипертрофию гломерулярного мезангиума в почках гипертензивных крыс, вызывает повреждение подоцитов, гломерулосклероз и протеинурию [2, 36, 39]. Индуцированные Aldo повреждения почек сходны с повреждениями, индуцированными дефицитом инсулинового сигнала (рис. 5).

Высказываются предположения, что блокирование MR может улучшить эффекты инсулина (утилизацию глюкозы, эндотелийзависимую вазодилатацию). Применение антагонистов MR,



возможно, будет эффективным в лечении резистентной гипертензии, предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у пациентов с МС и диабетом [16, 31]. Антагонисты MR отменяют локальные сигналы РААС, снижают гломерулярное ремоделирование и улучшают эффекты инсулина, снижая NADPH оксидазную активность и генерацию ROS [38]. У пациентов с почечной болезнью комбинация блокаторов MR с ингибиторами АПФ или блокаторами AT1R эффективно снижает протеинурию и альбуминурию [19, 31].

Таким образом, несколько патофизиологических факторов вовлечены в связь между гипертензией и другими компонентами метаболического синдрома, включая активацию РААС, окислительный стресс и воспаление. Другие факторы включают нарушение инсулинопосредованной вазодилатации, повышение активности СНС и нарушение регуляции концентрации натрия почками. Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между ожирением, ИР, Д2Т и гипертензией, поскольку независимо коррелирует с каждым из этих нарушений.

## Список литературы

- Beswick R.A., Zhang H., Marable D. et al. Long-term antioxidant administration attenuates mineralocorticoid hypertension and renal inflammatory response // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — P. 781—786.
- Bomback 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, N 2. — P. 140—146.
- Boustany C.M., Bharadwaj K., Daugherty A. et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. R943—R949.
- Brown N.J. Aldosterone and vascular inflammation // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51. — P. 161—167.
- Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A. et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 40. — P. 892—896.
- Choi E.Y., Ha J.W., Yoon S.J. et al. Increased plasma aldosterone-to-renin ratio is associated with impaired left ventricular longitudinal functional reserve in patients with uncomplicated hypertension // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2008. — Vol. 21, N 3. — P. 251—256.
- Cooper S.A., Whaley-Connell A., Habibi J. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2007. — Vol. 293. — P. H2009—H2023.
- Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A. et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2003. — Vol. 100. — P. 14211—14216.
- Freel E.M., Ingram M., Friel E.C. et al. Phenotypic consequences of variation across the aldosterone synthase and 11-beta hydroxylase locus in a hypertensive cohort: data from the MRC BRIGHT Study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2007. — Vol. 67. — P. 832—839.
- Fallo F., Veglio F., Bertello C. et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 2. — P. 454—459.
- Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N. et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168, N 11. — P. 1159—1164.
- Giacchetti G., Ronconi V., Turchi F., Agostinelli L., Mantero F., Rilli S. et al. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, N 1. — P. 177—186.
- Gideon R., Hajer, Timon W. van Haeften, Frank L.J. Visseren. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases // *European Heart Journal*. — 2008. — Vol. 29. — P. 2959—2971.
- Grassi G. Renin-angiotensin-sympathetic crosstalks in hypertension: reappraising the relevance of peripheral interactions // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1713—1716.
- 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. — P. 1141—1148.
- Guo C., Ricchiuti V., Lian B.Q. et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — P. 2253—2261.
- Hayden M.R., Sowers J.R. Pancreatic Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Cardiometabolic Syndrome and Type-2 Diabetes // *J. Cardiometab. Synd.* — 2008. — Vol. 3. — P. 129—131.
- Johar S., Cave A.C., Narayanapanicker A. et al. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase // *FASEB J.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1546—1548.
- Jansen P.M., Danser A.H., Imholz B.P., van den Meiracker A.H. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, N 4. — P. 680—691.
- Kashyap S., Defronzo R. The insulin resistance syndrome: physiological considerations // *Diabetes. Vasc. Dis. Res.* — 2007. — Vol. 4. — P. 13—19.
- Li R., Richey P.A., DiSessa T.G. et al. Blood aldosterone-to-renin ratio, ambulatory blood pressure, and left ventricular mass in children // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 155, N 3(2). — P. 170—175.
- Makhanova N., Hagaman J., Kim H.S., Smithies O. Salt-sensitive blood pressure in mice with increased expression of aldosterone synthase // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51. — P. 134—140.
- Manrique C., Lastra G., Gardner M., Sowers J.R. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress // *Med. Clin. North. Am.* — 2009. — Vol. 93, N 3. — P. 569—582.
- Morgan D.A., Thedens D.R., Weiss R. et al. Mechanisms mediating renal sympathetic activation to leptin in obesity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2008. — Vol. 295. — P. R1730—R1736.
- Nagase M., Yoshida S., Shibata S. et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephrology of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 3438—3446.
- Newton-Cheh C., Guo C.Y., Gona P. et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49, N 4. — P. 846—856.
- Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 447—452.
- Raasch W., Betge S., Dendorfer A. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition improves cardiac neuronal uptake of noradrenaline in spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1827—1833.
- Ran J., Hirano T., Fukui T. et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance // *Metabolism*. — 2006. — Vol. 55. — P. 478—488.
- Rey F.E., Cifuentes M.E., Kiarash A. et al. Novel competitive inhibitor of NAD(P)H oxidase assembly attenuates vascular O<sup>2-</sup> and systolic blood pressure in mice // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 89. — P. 408—414.
- Rutkowski B. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 52, N 3. — P. 486—493.
- Saad M.F., Rewers M., Selby J. et al. Insulin resistance and hypertension. The insulin resistance atherosclerosis study // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38, N 2. — P. 253—259.



- tention. — 2004. — Vol. 43, N 6. — P. 1324—1331.
33. Saint-Marc P., Kozak L.P., Ailhaud G. et al. Angiotensin II as a trophic factor of white adipose tissue: Stimulation of adipose cell formation // *Endocrinology*. — 2001. — Vol. 142. — P. 487—492.
  34. Sharma A.M. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? // *Int. J. Biochem. — Cell Biol.* — 2003. — Vol. 35. — P. 807—825.
  35. Skurk T., van Harmelen V., Hauner H. Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF- $\kappa$ B // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1199—1203.
  36. Sowers J.R, Whaley-Connell A., Epstein M. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150, N 11. — P. 776—783.
  37. Stowasser M., Gordon R.D. Aldosterone excess, hypertension, and chromosome 7p22: evidence continues to mount [Editorial] // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49. — P. 761—762.
  38. Whaley-Connell A., Habibi J., Wei Y. et al. Mineralcorticoid receptor antagonism attenuates kidney renin-angiotensin-aldosterone system mediated filtration barrier remodeling in the transgenic Ren2 rat // *Am. J. of Physiol. Renal. Physiol.* — 2009. — Vol. 296, N 5. — P. F1013—F1022.
  39. Whaley-Connell A., Megan S. Johnson, James R. Sowers Aldosterone: Role in the Cardiometabolic Syndrome and Resistant Hypertension // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 52, N 5. — P. 401—409.

### **О.В. Степанова, Н.О. Кравченко**

#### Роль ожиріння та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в генезі інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та резистентної гіпертензії

Декілька патофізіологічних факторів причетні до зв'язку між гіпертензією та іншими компонентами метаболічного синдрому, зокрема активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, окиснювальний стрес та запалення. Інші фактори включають порушення опосередкованої інсуліном вазодилатації, підвищення активності симпатичної нервової системи і порушення регуляції натрію нирками.

### **E.V. Stepanova, N.A. Kravchenko**

#### The role of obesity and renin-angiotensin-aldosterone system in the genesis of insulin resistance, metabolic syndrome, and resistant hypertension

Several pathophysiologic factors are involved in the relationship between hypertension and the other components of the metabolic syndrome, including activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress, and inflammation. Other factors include impaired insulin-mediated vasodilatation, enhanced sympathetic nervous system activation, and abnormal sodium regulation by the kidneys.