

# Роль почки в гормональных механизмах гомеостаза

Я.Ю. Багров, Н.Б. Манусова

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН

## The role of the kidney in hormonal mechanisms of homeostasis

Y.Y. Bagrov, N.B. Manusova

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Science, St. Petersburg

*Ключевые слова:* водно-солевой гомеостаз, почка, гормональные влияния, беременность

Основная функция почки – поддержание водно-солевого гомеостаза. Гормональные механизмы работы почки позволяют ей участвовать в регуляции многих функций организма. Это достигается согласованностью работы транспортных систем почки и гормональных механизмов (эндокринных, паракринных, аутокринных). В кратком обзоре показано участие почки в некоторых физиологических и патологических процессах, требующих точной координации работы гормональных и транспортных систем, как почки, так и всего организма. Описано своеобразное участие почки через ангиотензин II в развитии плода при беременности. Гибкость и пластичность регуляции водно-солевого обмена при различных формах патологии позволяет относить эти функции почки к категории гомеостаза.

The main function of the kidneys is the maintenance of water-salt homeostasis. Hormonal mechanisms of kidney function allow it to participate in the regulation of many body functions. This is achieved by the consistent work of transport systems of the kidneys, and the hormonal (endocrine, paracrine, autocrine) mechanisms. In a brief overview we show the involvement of the kidneys in some physiological and pathological processes which require precise coordination of hormonal and transport systems of the kidneys and the whole body. The peculiarity of involvement of the kidney through angiotensin II in the development of the fetus during pregnancy is described. Flexibility and plasticity of regulation of water-salt metabolism in various forms of pathology can be attributed to these functions of the kidneys to the category of homeostasis.

*Keywords:* salt-water homeostasis, kidney, hormonal effects, pregnancy

Регуляция водно-солевого обмена – главная функция почки. Для осуществления этой функции почка не только тонко согласует работу своих транспортных систем с состоянием всего организма, но и принимает участие в их регуляции, используя практически весь арсенал гормональных средств.

Почка обычно рассматривается как объект действия гормональных веществ. Между тем, накопилось достаточное количество экспериментальных и клинических данных для того, чтобы изменить этот традиционный взгляд.

Попытаемся рассмотреть некоторые функции почки не только как объекта, но и как источника гормональных влияний.

Классическими признаками гормональных органов считаются следующие: во-первых, наличие специализированных образований (органов), которые секретируют гормоны в кровь; во-вторых, регуляция секреции и эффекты этих веществ (гормонов) осуществляются вне места их образования. В настоящее время, помимо классического, различают паракринный (действие на соседние клетки через тканевую жидкость) и аутокринный (действие на эту же самую клетку через тканевую жидкость) способ гормональной регуляции [9]. Следовательно, эффекты паракринных и аутокринных гормонов локальны. Деление это условно, поскольку одно и то же вещество в зависимости от интенсивности его синте-

за и изоформы молекулы может диффундировать в околоклеточное пространство и далее поступать в кровеносную систему, оказывая общее влияние. Почка соединяет в себе все способы гормональной регуляции и в то же время является объектом действия гормонов. Иными словами, она может как выделять гормоны, так и быть объектом их действия. Кроме того, почка может принимать участие в регуляции действия гормонов, образующихся в других органах.

Гормональными веществами почечной природы традиционно считаются биологически активные вещества: ангиотензин II и эритропоэтин. Эти гормоны повышают кровяное давление. Кроме того, из почечной ткани выделены гормоны, понижающие системное кровяное давление: натрийуретический пептид (уродилатин), реналаза и ангиотензин-(1-7).

Ангиотензин II – вазопрессор и альдостерон-стимулирующий пептид, контролирующий кровяное давление и водно-электролитный баланс. Ангиотензин II (angiotensin II) – октапептидный гормон, образующийся при гидролизе ангиотензина I под воздействием ангиотензин-превращающего фермента [34]. На образование и выделение ангиотензина II и внутрипочечный транспорт хлорида натрия оказывает влияние симпатическая нервная система. Эти влияния могут быть внутрипочечными прямыми (специфическая иннервация) или непрямыми (через ангиотензин II). В свою очередь, ангиотензин II приводит к увеличению симпатической активности. Между этими механизмами имеется тесная связь [6, 13, 23].

Мощным антагонистом действия ангиотензина II на почку является вещество почечного происхождения ангиотензин-(1-7) [15, 35]. Ангиотензин-(1-7) образуется из ангиотензина I либо его производных – ангиотензина-(1-9) и ангиотензина II. Ангиотензин-(1-7) обладает сосудорасширяющим и натрийуретическим действием, подавляет развитие сосудистого фиброза, в частности, фиброза почек [7, 15].

Функции эритропоэтина сводятся не только к регуляции эритропоэза. Он активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, образование серотонина, эндотелина и подавляет образование оксида азота [4]. Все эти эффекты приводят к повышению артериального давления (АД). Нам кажется, что с биологической точки зрения между действием на эритропоэз и гипертензивным эффектом эритропоэтина нет принципиальной разницы, поскольку кровенаполнение играет ведущую роль в регуляции АД.

Почечный натрийуретический пептид (уродилатин) является аналогом натрийуретических пептидов предсердного и мозгового происхождения. Уродилатин обладает паракринным механизмом действия, т.е. он образуется в клетках восходящего колена петли Генле, диффундирует в интерстиций, а действует в дистальном извитом канальце и со-

бирательных трубках [5, 26]. Уродилатин поступает также и в общий кровоток, но его концентрация при этом оказывается так мала, что он не может конкурировать с натрийуретическими пептидами предсердного и мозгового происхождения. Вероятно поэтому нет сведений о его внепочечном действии.

Реналаза – недавно открытый гормон, выделяется в кровь из почечной ткани и также выводится с мочой, метаболизируется при участии катехоламинов, вероятно, регулирует концентрацию дофамина в почечных канальцах и модулирует транспорт хлорида натрия в проксимальных канальцах [12]. Дефицит реналазы приводит к увеличению симпатического тонуса и стойкой гипертензии.

Попытаемся показать гормональное участие почки в некоторых аспектах обеспечения жизненно важных функций всего организма. Прежде всего, рассмотрим особенности классической эндокринной функции почки.

Следует помнить, что АД это интегральный показатель, по которому мы судим о согласованной работе сосудодвигательной системы и систем, обеспечивающих оптимальный объем циркулирующей крови и ее осмолярность. Это позволяет нам говорить о некорректности термина «регуляция артериального давления» без указания системы, которая в каждом конкретном случае имеется в виду. Другими словами, регулируется не АД, а все системы, которые и обеспечивают его физиологический уровень.

Нарушение водно-солевого обмена и связанное с ним изменение АД может возникать и при нормальном уровне гормонов, но при нарушении чувствительности почки к ним. Рассмотрим это на примере синдрома минералокортицизма или как его чаще называют псевдоальдостеронизм. Речь идет не просто о снижении или повышении чувствительности к гормонам, а о значительно более причудливых нарушениях. Клинически при псевдоальдостеронизме возникают почечные и внепочечные признаки, характерные для усиления секреции альдостерона. В то же время, уровень альдостерона может быть даже снижен [27]. Причины псевдоальдостеронизма показаны в таблице 1. Из таблицы видно, что почка как бы симулирует избыток альдостерона, т.е. ее транспортные системы работают так, как будто в крови повышен уровень альдостерона.

Повышение АД может происходить при истинном повышении концентрации гормонов в крови больного. Клиническая картина первичного гиперальдостеронизма представлена тремя основными синдромами: сердечно-сосудистым, нейромышечным и почечным. Итог – повышение АД и отеки.

Однако и в данном случае существуют также парадоксальные состояния, при которых гиперальдостеронизм не приводит к задержке хлорида натрия и повышению АД. Более того, альдостерон не всегда адекватно поддерживает уровень хлорида натрия

Таблица 1

## Псевдоальдостеронизм

1. Мутации генов рецепторов альдостерона с появлением повышенной чувствительности к кортизолу и прогестерону.
2. Генетические дефекты натриевых каналов дистального сегмента
  - синдром Лиддала: усиленная реабсорбция хлорида натрия в тиазид-чувствительных натриевых каналах. ИТОГ – Гипертензия. Гипокалиемия. Алкалоз. Гипоренинизм.
  - синдром Гордона: усиленная реабсорбция хлорида натрия в тиазид-чувствительных натриевых каналах+мутация WNK-4 калиевого канала типа ROMK. ИТОГ – Гипертензия. Гиперкалиемия. Ацидоз. Гипоренинизм.

в плазме крови и нормальное АД. Речь идет о синдромах Барттера и Гительмана. Причиной их развития являются генетические дефекты, состоящие в нарушении синтеза белка, стимулирующего транспорт хлорида натрия в восходящем колене петли Генле. Синдром Барттера проявляется потерей хлорида натрия с развитием гипокалиемического алкалоза. При синдроме Гительмана гипокалиемия отсутствует. Гиперальдостеронизм, как и гипетрофия юкстагломерулярного аппарата, являются компенсаторными реакциями на изменение АД. Они более или менее стабильно удерживают уровень хлорида натрия в плазме крови, АД может быть несколько снижено. Таких проявлений гиперальдостеронизма как отеки и гипертензия при синдромах Барттера и Гительмана не бывает никогда [30].

Обратим внимание на парадокс. При псевдоальдостеронизме могут быть все клинические проявления истинного гиперальдостеронизма, несмотря на нормальный или даже сниженный уровень этого гормона в крови. При синдромах Барттера и Гительмана наблюдается обратная картина. Повышенный уровень альдостерона не приводит к развитию отеков и гипертензии [30]. Это, несомненно, говорит о том, что уровень натрийуреза играет основную роль в регуляции АД. Следовательно, для поддержания нормального АД *от почки требуется* скрупулезная регуляция канальцевого транспорта хлорида натрия.

Почка действительно обладает набором не только гормональных, но и биологически активных веществ, помогающих ей поддерживать водно-солевой гомеостаз при изменившемся гормональном статусе (таблица 2).

Аденозин – эволюционно древнейший активатор транспорта хлорида натрия в различных органах и системах. Нами было показано, что аденозин принимает активное участие в тонкой регуляции водно-солевого транспорта уже у простейших *Amoeba proteus* [1]. У млекопитающих и человека аденозин

является мощным стимулятором транспорта хлорида натрия в почечных канальцах [14].

Эндотелин секретируется эндотелиальными клетками различной локализации. Так эндотелин находят в почках, кишечнике, миокарде, плаценте, матке. Об эндотелине с 1988 г. стали говорить как о важном регуляторе почечной функции в нормальных и патологических условиях. О значении эндотелина в осуществлении почечной функции можно судить по простому перечислению процессов, в которых он принимает участие. Эндотелин влияет на скорость гломерулярной фильтрации, почечного кровотока и регулирует освобождение ренина. Транспорт хлорида натрия и воды, протонов и бикарбонатов также зависят от уровня эндотелина. Кроме того, он может модулировать почечную функцию экстраренальными механизмами [22].

Тромбоксану А<sub>2</sub>, влияющему через тромбоксановые рецепторы, отводят важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в развитии гломерулосклероза, канальцевой вакуолизации, интерстициального хронического воспаления также принимает активное участие тромбоксан. Это, несомненно, говорит о том, что он может считаться анти-натрийуретическим веществом [16, 19].

Дофамин, широко известный в качестве нейромедиатора позвоночных, синтезируется также в почках и оказывает на транспорт хлорида натрия в проксимальных канальцах тормозящее действие [8]. Дофамин обладает аналогичным действием и на водно-солевой гомеостаз уже у *Amoeba proteus* [1].

Брадикинин открыт в 1948 году коллективом бразильских учёных, под руководством Rocha E. Silva M [28]. Брадикинин – это физиологически и фармакологически активный пептид из кининовой группы белков, состоящий из девяти аминокислот. При уменьшении кровотока в ткани почек синтезируется фермент калликреин. Под его влиянием из кининогенов образуется белок брадикинин. Брадикинин расширяет сосуды, в том числе и почечные. Почечный кровоток и фильтрация воды в клубочках возрастают, что приводит к снижению АД. Брадикинин также может прямо ингибировать натриевые каналы дистального сегмента нефрона, что предот-

Таблица 2

**Внутрипочечные вещества  
анти-натрийуретического  
и натрийуретического действия**

1. Анти-натрийуретические вещества:
  - аденозин
  - эндотелины
  - тромбоксан
2. Натрийуретические вещества:
  - дофамин
  - брадикинин
  - оксид азота
  - простагландины ПГА, ПГЕ, ПГИ

вращает развитие соль-чувствительной гипертензии [25].

Оксид азота (NO) – «гормон», производимый клетками эндотелия сосудов. В 1998 году Роберту Ферчготту, Луису Игнарро и Фериду Мураду была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине с формулировкой: «За открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы». Оксид азота способствует регулированию АД, вызывая вазодилатацию путем расслабления гладких мышц сосудов. Почки являются одним из важнейших органов, регулирующих цикл оксида азота в организме человека. Базальный уровень почечного оксида азота имеет большое значение в регуляции экскреции хлорида натрия и почечной перфузии у больных с первичной гипертензией [3]. С нарушением биосинтеза и метаболизма NO связаны такие заболевания, как эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, первичная легочная гипертензия, некоторые заболевания самих почек. В экспериментах на первично гипертензивных крысах обнаружена взаимосвязь между уровнем оксида азота и клиническими особенностями течения артериальной гипертензии [10].

В литературе неоднократно высказывалось предположение, что с дефицитом простагландинов связано возникновение и течение гипертензии. Почки – место образования всех основных видов простаноидов. Простагландин ПГЕ<sub>2</sub> является преобладающим в почках и синтезируется в мозговом слое. Ингибирующее влияние простагландинов на эффект антидиуретического гормона (АДГ) носит сложный характер. С одной стороны, существуют сведения о прямом ингибирующем действии простагландинов на чувствительные к аргинин-вазопрессину клетки собирательных трубок [24]. С другой стороны, имеются данные об ингибирующем действии простагландинов на АДГ-зависимый транспорт хлорида натрия в восходящем колоне петли Генле [24]. Это снижает накопление хлорида натрия в почечном интерстиции и препятствует созданию осмотического градиента для движения воды из просвета собирательных трубок. Гипотензивный эффект простагландинов обусловлен как прямым действием на тонус сосудов, так и угнетением транспорта хлорида натрия в канальцах [6]. Однако эти литературные данные не дают возможность сделать однозначный вывод о роли угнетения эффекта АДГ в гипотензивном действии простагландинов.

Чрезвычайно важной и относительно малоизученной гормональной функцией почки является участие ее в развитии плода при беременности. Изменения в активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при беременности определяются уровнем секреции гормонов яичниками, плацентой

и, возможно, миометрием. В первую очередь это относится к ангиотензину II. При этом порог чувствительности рецепторов ангиотензина II повышен. Проллиферативные функции ангиотензина II, также как и сосудистые, при беременности осуществляется через AT1 рецепторы, порог чувствительности которых также повышен [24]. В процессе развития плаценты под влиянием ангиотензина II участвуют оба его рецептора AT1 и AT2 [32].

Участие ангиотензина II определяет особенности регуляции кровообращения и водно-солевого обмена при беременности. Известно, что общий объем плазмы крови в этом состоянии увеличивается. Гематокрит при этом снижается («физиологическая» анемия). Общая скорость кровотока растет, как и скорость клубочковой фильтрации. Баланс хлорида натрия и воды при нормальной беременности всегда положительный [11].

При беременности существует своеобразная гормональная регуляция водно-солевого обмена (таблица 3).

Таблица 3

#### Особенности гормональной регуляции водно-солевого обмена при беременности

1. Повышение активности адренокортикотропного гормона
2. Ренин-независимое усиление секреции альдостерона на фоне повышения активности ренин-ангиотензиновой системы
3. Усиление активности антидиуретической системы

Подобные особенности гормональной регуляции водно-солевого обмена при беременности преследуют, с нашей точки зрения, две цели. Во-первых, положительный баланс натрия и воды матери, обеспечивающие оптимальные условия для развития плода, и, во-вторых, освобождение ангиотензина II от всякого участия в регуляции водно-солевого обмена и АД матери. Во время беременности высшей целью организма является развитие плода, в котором значительную роль играет ангиотензин II [32].

При лечении заболеваний, связанных с функцией почки и регуляцией АД в период беременности, следует учитывать особенности водно-солевого гомеостаза и необычную роль ангиотензина II. В это время категорически противопоказано использование ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II [17, 20, 31]. Это связано с неминуемо возникающим при действии этих препаратов угнетением развития плода, что приводит к переходу преэклампсии в эклампсию [21]. Было показано, что при преэклампсии уровень ангиотензина II понижен [29]. Развитие преэклампсии обусловлено нарушением функциональной связи плаценты и плода [19].



Таблица 4

## Реакция почек на одностороннее сужение почечной артерии

Почка со стенозом артерий	Почка без стеноза артерий
Снижение доставки жидкости к ЮГА ↓ Активация ренин-ангиотензиновой системы ↓ Увеличение скорости клубочковой фильтрации и системного АД  NB! Подавление образования и эффекта ангиотензина II  <u>нежелательно</u>	Механическое растяжение мелких сосудов из-за подъема АД ↓ Повреждение интимы сосудов ↓ Развитие артериосклероза ↓ Фиброз почечной паренхимы  NB! Подавление образования и эффекта ангиотензина II  <u>необходимо</u>

Возникает вопрос, почему при таких особенностях водно-солевого обмена и его регуляции у беременных лишь в 10% случаев возникает гипертензия. Более того, в раннем периоде беременности АД понижено. Одним из механизмов компенсации может быть то обстоятельство, что гиперволемиа распространяется только на венозный, а не артериальный сектор кровообращения [33]. Показано, что прогестерон снижает чувствительность рецепторов АТ1 в культуре клеток [24]. Однако четких данных о роли прогестерона в предотвращении гипертензии беременных пока не существует [33]. Таким образом, убедительного объяснения отсутствия гипертонического эффекта повышенного содержания ангиотензина II и альдостерона в крови беременных нет.

Есть еще одно достаточно распространенное состояние, при котором противопоказано подавление образования и действия ангиотензина II, несмотря на высокие цифры АД. Речь идет о реноваскулярной гипертензии [2]. При этом состоянии ангиотензин II необходим для преодоления высокого сосудистого сопротивления почек. Угнетение эффекта ангиотензина II может привести к развитию почечной недостаточности. Парадоксальным свойством тяжелой реноваскулярной гипертензии при одностороннем сужении сосудов почки является более выраженное поражение почки без первичного сужения сосудов. При этом состоянии псевдосохранная почка страдает не от сужения своих сосудов, а от последствий сужения сосудов другой почки. Патогенез патологии «непораженной» почки представлен в таблице 4. Поражение почки без стеноза (правая часть таблицы) является вторичным и носит системный характер. Иными словами, состояние «левой» почки можно оценить как синдром, а «правой» как проявление заболевания всего организма.

Для лечения гипертензии, вызванной односторонним стенозом почечной артерии, наиболее эффективным является хирургическое вмешательство.

Следует помнить, что пластичность – свойство не только физиологической регуляции водно-солевого обмена, но и регуляции в условиях патологии. Вследствие этого лечение больного не допускает стандартного подхода. Гибкость и пластичность регуляции водно-солевого обмена при различных формах патологии позволяют относить такую регуляцию к категории гомеостаза. Именно с этих позиций следует оценивать роль почки как эндокринного органа.

*Авторы не имеют конкурирующих интересов.*

## Литература

1. Багров Я.Ю., Манусова Н.Б. Влияние аденозина и допамина на регуляцию водно-солевого обмена амёбы *A. proteus* // Цитология. 2014. Т. 56(4). С. 271-276.
2. Baumgartner I., Lerman L.O. Renovascular hypertension: screening and modern management // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32(13). P. 1590-1598.
3. Bech J.N., Starklint J., Bentzen H. et al. Renal and hormonal effects of systemic nitric oxide inhibition in patients with congestive heart failure and in healthy control subjects // J. Card. Fail. 2013. Vol. 19(11). P. 776-785.
4. Bunn H.F. Erythropoietin // Cold Spring Harb Perspect. Med. 2013. Vol. 3(3). P. 011619.
5. Cea L.B. Natriuretic peptide family: new aspects // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents. 2005. Vol. 3(2). P. 87-98.
6. Cerqueira-Gomes M., Polónia J., Brandão F., Ramalhão C. Neuro-hormonal mechanisms in heart failure – from pathophysiology to treatment // Rev. Port. Cardiol. 2001. Vol. 20 Suppl 5. P. 99-122.
7. Chappell M.C., Marshall A.C., Alzayadneh E.M., et al. Update on the Angiotensin Converting Enzyme 2-Angiotensin-(1-7)-Mas Receptor Axis: Fetal Programming, Sex Differences, and Intracellular Pathways // Front Endocrinol (Lausanne). 2014. Vol. 9(4). P. 201-205.
8. Citarella M.R., Choi M.R., Gironacci M.M. et al. Urodilatin and dopamine: a new interaction in the kidney // Regul. Pept. 2009. Vol. 153(1-3). P. 19-24.
9. Corriden R., Insel P.A. Basal release of ATP: an auto-crine-paracrine mechanism for cell regulation // Sci. Signal. 2010. Vol. 12. 3(104). re1.
10. Elesgaray R., Caniffi C., Savignano L. et al. Renal actions of atrial natriuretic peptide in spontaneously hypertensive rats: the role of nitric oxide as a key mediator // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2012. Vol. 302(11). F1385-F1394.
11. Davison J.M., Lindheimer M.D. Volume homeostasis and osmoregulation in human pregnancy // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 3(2). P. 451-472.
12. Desir G.V. Role of renin in the regulation of blood pressure and the renal dopamine system // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2011. Vol. 20(1). P. 31-36.

13. *DiBona G.F.* Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic. *Hypertension* // 2000. Vol. 36 (6). P. 1083–1088.
14. *Di Sole F.* Adenosine and renal tubular function // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. Vol. 17(4). P. 399-407.
15. *Ferrario C.M., Trask A.J., Jessup J.A.* Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 289(6). H2281-H2290.
16. *Francois H., Makhanova N., Ruiz P. et al.* A role for the thromboxane receptor in L-NAME hypertension // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. Vol. 295(4). F1096-F1102.
17. *Gersak K., Cvijic M., Cerar L.K.* Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a report of five cases // *Reprod. Toxicol.* 2009. Vol. 28(1). P. 109-112.
18. *Harris R.C.* Physiologic and pathophysiologic roles of cyclooxygenase-2 in the kidney // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2013. Vol. 124. P. 139-115.
19. *Irani R.A., Zhang Y., Blackwell S.C., et al.* The detrimental role of angiotensin receptor agonistic autoantibodies in intra-uterine growthrestriction seen in preeclampsia // *J. Exp. Med.* 2009. Vol. 206(12). P. 2809-2822.
20. *Karthikeyan V.J., Ferner R.E., Baghdadi S., et al.* Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy: a report of ninety-one pregnancies // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29(2). P. 396-399.
21. *Kim G.H.* Renal Effects of Prostaglandins and Cyclooxygenase-2 Inhibitors // *Electrolyte Blood Press.* 2008. Vol. 6 (1). P. 35-41.
22. *Koban D.E., Inscho E.W., Wesson D., Pollock D.M.* Physiology of endothelin and the kidney // *Compr. Physiol.* 2011. Vol. 1(2). P. 883-919.
23. *Lu J., Ling Z., Chen W., Du H.* Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the rennin-angiotensin system and endothelin-1 // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014. Feb 4. Epub ahead of print.
24. *Lumbers E.R., Pringle K.G.* Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. Vol. 306(2). R91-R101.
25. *Mamenko M., Zaika O., Pochynyuk O.* Direct regulation of ENaC by bradykinin in the distal nephron. Implications for renal sodium handling // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2014. Vol. 23(2). P. 122-129.
26. *Meyer M., Richter R., Forssmann W.G.* Urodilatin, a natriuretic peptide with clinical implications // *Eur J Med Res.* 1998. Vol. 21. 3(1-2). P. 103-110.
27. *Riepe F.G.* Pseudohypoaldosteronism // *Endocr. Dev.* 2013. Vol. 24. P. 86-95.
28. *Rocha E Silva M, Beraldo W.T., Rosenfeld G.* Bradykinin, hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin // *Am. J. Physiol.* 1949. Vol. 156(2). P. 261-273.
29. *Seki H.* The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia – new insights into the renin-angiotensin system in preeclampsia // *Med. Hypotheses.* 2014. Vol. 82(3). P. 362-367.
30. *Seyberth H.W., Schlingmann K.P.* Review Bartter – and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26(10). P. 1789-1802.
31. *Spaggiari E., Heidet L., Grange G., et al.* Renin-Angiotensin System Blockers Study Group. Prognosis and outcome of pregnancies exposed to renin-angiotensin system blockers // *Prenat. Diagn.* 2012. Vol. 32(11). P. 1071-1076.
32. *Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW.* Hormones and Hemodynamics in Pregnancy // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 12(2). e14098.
33. *Tower C.L., Lai S., Charlesworth N.R., et al.* Differential expression of angiotensin II type 1 and type 2 receptors at the maternal-fetal interface: potential roles in early placental development // *Reproduction* 2010. Vol. 140(6). P. 931-942.
34. *Yang R., Smolders I, Dupont A.G.* Blood pressure and renal hemodynamic effects of angiotensin fragments // *Hypertens. Res.* 2011. Vol. 34(6). P. 674-683.
35. *Zimmerman D., Burns K.D.* Angiotensin-(1-7) in kidney disease: a review of the controversies // *Clin. Sci. (Lond).* 2012. Vol. 123(6). P. 333-346.

Дата получения статьи: 02.07.2014  
Дата принятия к печати: 10.08.2014