

© Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева, 2016

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОКСОНИДИНА (ФИЗИОТЕНЗА®) В ПРОФИЛАКТИКЕ КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ И СТАРЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Е.Н. ДУДИНСКАЯ^{1,2}, О.Н. ТКАЧЕВА^{1,2}¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Российский геронтологический научно-клинический центр, г. Москва² ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», отдел изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, г. Москва

Представлен анализ современной литературы, касающейся новых возможностей применения моксонидина у больных артериальной гипертензией. Моксонидин (Физиотенз®) в настоящее время является самым часто используемым симпатолитиком, что обусловлено не только его выраженным влиянием на артериальное давление, но дополнительными метаболическими свойствами. В ряде клинических исследований была продемонстрирована высокая эффективность моксонидина в отношении предотвращения развития инсулинорезистентности (ИР) и нормализации метаболических нарушений, связанных с ней. С уменьшением ИР, снижением активности симпато-адреналовой системы связывают органопротекторные эффекты моксонидина, в частности кардио-, нефро- и вазопротективные. Особое внимание уделяется проблеме старения сосудов, биологии теломер, ИР и кальций-фосфорному гомеостазу. Рассматриваются возможные пути влияния на данные процессы, включая возможное применение моксонидина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная жесткость, длина теломер, инсулинорезистентность, моксонидин, костный метаболизм, остеопения.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Перспективы использования моксонидина (Физиотенза®) в профилактике костной резорбции и старения сосудистой стенки. *Терапия*. 2016;4(8):114–120

PROSPECTS FOR THE USE OF MOXONIDINE (PHYSIOTENS®) IN THE PREVENTION OF BONE RESORPTION AND AGING OF THE VASCULAR WALL

YE.N. DUDINSKAYA^{1,2}, O.N. TKACHEVA^{1,2}¹ N.I. Pirogov Russian national research medical university, Russian gerontological scientific clinical center, Moscow² State scientific research center for preventive medicine, Department of the study of aging and prevention of age-associated diseases, Moscow

The article presents the analysis of the current literature regarding the new potentials for the use of moxonidine in hypertensive patients. Currently, moxonidine (Physiotens®) is the most frequently used sympatholytic, not only because of its pronounced effects on blood pressure, but due to additional metabolic effects. Several clinical studies have demonstrated high efficacy of moxonidine in prevention of development of insulin resistance and normalization of associated metabolic disorders. Organoprotective properties of moxonidine, in particular, cardio-, nephro-, and vasoprotective effects, are associated with a decrease in insulin resistance, decreased activity of the sympathetic-adrenal system. Particular attention is paid to the problem of vascular aging, telomere biology, insulin resistance, and calcium-

phosphorus homeostasis. The possible ways to impact these processes, including the possible use of moxonidine, are considered.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, telomere length, insulin resistance, moxonidin, bone metabolism, osteopenia.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Dudinskaya Ye.N., Tkacheva O.N. Prospects for the use of moxonidine (Physiotens®) in the prevention of bone resorption and aging of the vascular wall. Therapy. 2016;4(8):114–120

В XXI веке сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности как в России, так и во всем мире. Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором риска ССЗ, что доказано многочисленными исследованиями [1]. АГ повышает риск развития инсульта, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, недостаточности кровообращения. Всего на планете от высокого артериального давления (АД) страдает около 25% населения. Почти половина из них относится к возрастной категории ≥ 65 лет [1]. В Российской Федерации вклад ССЗ в общую смертность составляет до 60%, и в половине случаев главным фактором риска преждевременной смертности является АГ [2].

Распространенность АГ у женщин >50 лет превосходит таковую у мужчин. Подобная тенденция отмечается как в России, так и в других странах. Так, в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Москве [3], были выявлены существенные связанные с полом различия в возрастной динамике распространенности АГ – прогрессирующий рост частоты АГ у женщин >50 лет. В 70% АГ у женщин приводит к инсульту. Для сравнения: у мужчин АГ без сопутствующих факторов риска заканчивается инсультом только в 30% случаев. С возрастом эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) у женщин уменьшается, что обуславливается особенностями постменопаузы [4].

Назначение АГТ и достижение целевых уровней АД – стратегическая задача у пациентов с АГ. Целью АГТ является не только нормализация уровней АД, но и снижение заболеваемости и смертности от ССЗ. Это в свою очередь снижает риск развития осложнений и улучшает прогноз. При этом, выбирая антигипертензивный препарат, следует учитывать весь комплекс факторов риска, имеющих у пациента.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

Одним из других важнейших факторов риска ССЗ является возраст. Возраст-ассоциированные

изменения артерий создают метаболически и ферментативно активную среду, которая способствует началу и прогрессированию заболевания сосудов. Основными изменениями являются: утолщение стенки артерий, развитие субклинического атеросклероза, кальцификация сосудов, повышение жесткости артерий. Известно, что повышение артериальной жесткости связано с утолщением комплекса интима-медиа, увеличением диаметра центральных артерий, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток, увеличением содержания коллагена, деградацией эластина [5]. Чем сильнее выражены возрастные изменения в стенке сосуда, тем легче и быстрее развивается атеросклероз, АГ и другие патологические процессы, которые в свою очередь ускоряют возрастные изменения. Эти изменения связаны как с генетическими особенностями, важнейшими из которых является длина теломер и активность фермента теломеразы, так и с показателями метаболического статуса, в первую очередь с инсулинорезистентностью (ИР) и состоянием кальций-фосфорного обмена.

БИОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР: МАРКЕРЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Изучение биологии теломер (длины теломер и активности теломеразы) на сегодняшний день считаются важнейшими направлениями научного поиска в определении маркеров биологического возраста сосудов [6]. Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей TTAGGG. Теломеры, защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. После того как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т.е. ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений (при сохранении метаболической активности). По мере увеличения в тканях с возрастом популяции

старых (сенесцентных) клеток функциональная способность этих тканей снижается и начинает формироваться фенотип старения. Существующие данные позволяют говорить о связи укорочения теломер с процессами сосудистого старения и развития ССЗ [7]. Короткие теломеры ассоциируются с повышенной жесткостью артерий, ускоренным сосудистым старением, риском развития ишемической болезни сердца. Поддерживает длину теломер фермент теломеразы, которая достраивает теломерные повторы ДНК. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс и относится к классу РНК-зависимых ДНК-полимераз или обратных транскриптаз. Она включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы [8, 9]. Высокая теломеразная активность наблюдается в эмбриональных, стволовых и раковых клетках, в половых клетках человека в течение всей его жизни. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломеразы снижается, а теломеры начинают укорачиваться, т.е. с каждым делением такие клетки приближаются к состоянию старения. Эта картина характерна для большинства клеток эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения. Теломеразная активность обнаруживается в таких «смертных» клетках, как макрофаги и лейкоциты [10].

ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Одной из важнейших медико-биологических проблем является изучение возможностей влияния на процессы клеточного старения, перспектив использования регуляции клеточного старения в терапии возраст-ассоциированных заболеваний. Наибольший интерес в этой связи представляет регуляция активности теломеразы, которая обладает способностью не только поддерживать длину теломер, но и оказывать антиоксидантное и анти-апоптотическое действие. Результаты некоторых исследований показали, что теломераза обнаруживается не только в ядре клеток, но и в митохондриях. И именно теломераза этой локализации может оказывать протективное действие как на митохондрии, так и на клетку в целом в условиях стресса. TERT, находящаяся на митохондриях, в своей последовательности имеет N-концевой домен [11]. Благодаря этой последовательности TERT способна перемещаться из ядра клеток в митохондрии при окислительном стрессе и связываться с митохондриальной ДНК. Исследования, проведенные в некоторых лабораториях, показывают, что митохондриальная теломераза уменьшает выработку активных форм кислорода и защищает митохондриальную ДНК от повреждения [12, 13].

Нельзя исключить, что повышение активности теломеразы может быть довольно перспективным направлением предупреждения и лечения возраст-ассоциированных изменений сосудов. Подтверждением этой возможности могут служить работы D. Ornish и соавт., которые показали положительное влияние физической активности и диеты с низким содержанием жира на активность теломеразы, вероятнее всего, за счет снижения ИР [14]. Укорочение теломер ускоряется под влиянием хронического воспаления, окислительного стресса и ИР [8]. В связи с этим становится понятным, почему, по результатам некоторых работ, у лиц с ИР теломеры короче [15].

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПОВЫШЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ

ИР может способствовать укорочению теломер в стволовых клетках и последующему снижению их функциональной активности за счет хронического воспаления. Об этом свидетельствуют некоторые клинические исследования, демонстрирующие высокую корреляцию скорости укорочения теломер с ИР [10]. При этом сама ИР может являться результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной невысокой длине теломер в стволовых клетках.

Возможно, именно ускоренное укорочение теломер в стволовых и прогениторных клетках является объяснением того, что хроническое воспаление и окислительный стресс являются общей патологической платформой большинства ССЗ и возрастных изменений сосудистой стенки. Но разрушительное воздействие ИР простирается шире и затрагивает различные звенья сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что ИР воздействует на ряд механизмов регуляции АД [16].

ИР может приводить к повышению жесткости артерий еще до развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета, что было показано в группе пожилых пациентов с АГ [17]. Это свидетельствует о существовании других, не связанных с накоплением конечных продуктов гликирования механизмов повышения артериальной жесткости на фоне ИР. Последняя может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее развития в виде нарушений суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, т.е. к возникновению ночной гипертензии [16].

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ГОМЕОСТАЗА В РАЗВИТИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АРТЕРИЙ

Патогенез кардиоваскулярной патологии, согласно некоторым исследованиям, в определенной мере

связан с дефицитом витамина D [18, 19]. Прежде всего это касается АГ, связь которой с низкой инсоляцией и пониженным уровнем витамина D в сыворотке крови была отмечена еще в 90-е гг. XX века. Так, еще в 1980 г. McCarron и соавт. установили, что нарушения кальциевого гомеостаза могут быть вовлечены в механизмы развития АГ, и доказали существенное снижение экскреции кальция у пациентов с гипертензией в сравнении с контрольной группой [20]. M.B. Zemel и соавт. (1990) показали снижение уровня АД на фоне длительного приема солей кальция [21]. Колебания кальций-фосфорного гомеостаза играют важную роль в развитии возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки, в частности в ее кальцинировании. В ходе ряда исследований было установлено, что существует четкая обратная зависимость между степенью кальцинирования сосудов и уровнем минерализации костей. Это явление получило название «кальцификационный парадокс». С выявлением ключевых белков, стимулирующих или ингибирующих внескелетную кальцификацию, стало понятно, что сосудистая кальцификация является не только пассивным процессом, обусловленным отложением кальция и фосфора, но и активным — протекающим с «осификацией» сосудистых структур. В дальнейшем была подтверждена ассоциация между остеопорозом, снижением минеральной плотности кости (МПК) и сосудистой кальцификацией в общей популяции [22].

Принимая во внимание результаты клинических и экспериментальных исследований в области клеточного и сосудистого старения и роли АГ в их усилении, хотелось бы использовать препараты для АГТ, которые не только бы решали задачу снижения АД, но и благоприятно влияли на метаболический статус и кальций-фосфорный обмен. Особенно актуален такой подход у женщин после наступления менопаузы с наличием метаболических нарушений и риском развития остеопороза.

Потенциально таким препаратом мог бы стать моксонидин, агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОКСОНИДИНА, ЗАМЕДЛЯЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

Моксонидин — антигипертензивный препарат, стимулирующий имидазолиновые рецепторы, расположенные в рострентролатеральном отделе продолговатого мозга. Указанные рецепторы играют важную роль в центральной регуляции АД, модулируя активность симпато-адреналовой системы [23]. В настоящее время установлено, что патогенез атеросклероза, АГ, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца связан с симпатической гиперактивностью. Она приводит

к гипертрофии миокарда левого желудочка, аритмиям, прогрессирующему поражению почек и развитию ИР [24].

Моксонидин в настоящее время является самым часто используемым симпатолитиком [25], что обусловлено не только его выраженным влиянием на АД, но дополнительными метаболическими свойствами. Хотя он не входит в первую линию антигипертензивных средств, существует определенная категория пациентов, для которых моксонидин является препаратом выбора. В клинических исследованиях была показана явная и бесспорная эффективность моксонидина в плане снижения АД и хорошая его переносимость, в частности у пожилых пациентов, а также практически полное отсутствие синдрома отмены.

В ряде клинических исследований была продемонстрирована высокая эффективность моксонидина не только в плане снижения АД, но и в отношении предотвращения развития ИР и нормализации метаболических нарушений, связанных с ней [26–31]. С уменьшением ИР, повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением активности симпато-адреналовой системы связывают органопротекторные эффекты моксонидина, в частности кардио-, нефро- и вазопротективные [27, 28]. В настоящее время моксонидин все чаще применяется при сочетании АГ и метаболического синдрома. На фоне его приема показано повышение чувствительности тканей к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам [29]. В другом клиническом исследовании у больных мягкой АГ и ожирением лечение моксонидином хорошо переносилось, отказов от приема препарата не было отмечено. Помимо достоверного гипотензивного эффекта, моксонидин повышал индекс чувствительности к инсулину в среднем на 11% [31].

В экспериментальном исследовании при применении моксонидина было показано снижение активности Na^+ -независимого Cl^- /бикарбонатного обменного протеина (АЕ-протеин), который имеет существенное значение для жизнедеятельности остеокласта — основного участника процессов костной резорбции. Подавление активности АЕ-протеина ингибирует остеокласт и снижает процессы костной резорбции, а молекула моксонидина способствует именно снижению активности АЕ-протеина [32]. Таким образом, результаты экспериментальных работ показали способность моксонидина ингибировать процессы костной резорбции путем влияния на активность остеокластов. В экспериментальных исследованиях также показана способность моксонидина замедлять потерю костной массы у лабораторных животных, что служит предпосылкой для клинического изучения влияния препарата на МПК [32]. Результаты проведенного недавно пилотного

исследования подтвердили ранее полученные экспериментальные данные. Было показано достоверное снижение активности процессов костной резорбции в виде уменьшения концентрации ее маркера — С-концевого телопептида коллагена I типа, а также выявлена тенденция к увеличению МПК на фоне применения моксонидина [33]. Однако на сегодняшний день данных о влиянии моксонидина на параметры костного обмена и МПК в мировой литературе недостаточно.

Несмотря на то, что эффективность моксонидина в лечении АГ, возможность его влияния на ИР и костный метаболизм были продемонстрированы в ряде экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований, некоторые вопросы остаются малоизученными. Неизвестна, в частности, его связь с биологией теломер, не изучены эффекты на костный метаболизм, мало данных о влиянии моксонидина на возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки и вероятных механизмах этого эффекта: опосредован ли он снижением ИР и увеличением активности теломеразы.

Не вызывает сомнений, что чрезвычайно перспективной областью для исследования является поиск средств эффективной терапии основных хронических неинфекционных заболеваний, нацеленной не только на лечение таких болез-

ней, но и на замедление процессов старения. Возможный плейотропный эффект моксонидина может позволить снизить риск развития или прогрессирования остеопении, увеличения жесткости артериальной стенки, что станет дополнительным аргументом в пользу назначения данного препарата пациенткам с АГ.

В настоящее время на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» проводится рандомизированное открытое одноцентровое клиническое исследование COMPASS (COMPARATIVE EFFECTS OF MOXONIDINE AND BISOPROLOL ON BONE METABOLISM, VASCULAR AND CELLULAR MARKERS OF AGEING, BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSIVE POSTMENOPAUSAL WOMEN), первичной целью которого является изучение влияния моксонидина (препарата Физиотенз®), ООО «Эбботт Лэбораториз») на уровень С-концевого телопептида коллагена I типа у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы. Результаты исследования помогут оптимизировать подходы к лечению этой категории больных, а также получить дополнительные данные о наличии взаимосвязи между прогрессированием костной резорбции как показателя старения кости и увеличением жесткости артериальной стенки.

ЛИТЕРАТУРА



1. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Под ред. S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2013. 155 с. [World atlas of cardiovascular diseases and struggle with them. Ed. by S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. The world health organization. Geneva, 2013. 155 p. (in Russian)]
2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва, 2011. 64 с. [Cardiovascular prevention. The national recommendations. Developed by the Committee of experts of the Russian scientific society of cardiology. Moscow, 2011. 64 p. (in Russian)]
3. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертонии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов. Кардиология. 2001;4:39–43. [Konstantinov V.V., Zhukovsky G.S., Timofeeva T.N. et al. Prevalence of hypertension and its relationship with mortality and risk factors among male population in cities of different regions. Kardiologiya. 2001;4:39–43 (in Russian)]
4. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин. Трудный пациент. 2006;4(8):13–16. [Prokhorovich Ye.A., Tkacheva O.N., Adamenko A.N. Features of clinical flow and treatment of arterial hypertension at women. Difficult patient. 2006;4(8):13–16 (in Russian)]
5. Virmani R., Avolio A.P., Mergner W.J., Robinowitz M., Herderick E.E., Cornhill J.F., Guo S.Y., Liu T.H., Ou D.Y., O'Rourke M. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. Am. J. Pathol. 1991;139:1119–29.
6. Fyhrquist F., Saijonmaa O., Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. Nat. Rev. Cardiol. 2013;10:274–83.
7. Ротарь О.П., Могучая Е.В., Костарева А.А., Конради А.О. Теломеры: реальная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями или чрезмерные надежды? ПМЖ. 2012; 4:4–12 [Rotar O.P., Moguchaya Ye.V., Kostareva A.A., Konradi A.O. Telomeres: real association with cardio-vascular diseases or inflated expectations? Russian medical journal. 2012;34:4–12 (in Russian)]
8. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):91–7. [Boyctsov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya Ye.N., Kruglikova A.S., Tkacheva O.N. Insulin resistance: good or evil? Mechanisms of development and the relationship with age-associated vascular changes. Cardiovascular therapy and prevention. 2013;12(4):91–7 (in Russian)]
9. Greider C.W., Blackburn E.H. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. Cell. 1987;51:887–98.

10. Blackburn E.H., Greider C.W., Henderson E., Lee M.S., Shampay J., Shippen-Lentz D. Recognition and elongation of telomeres by telomerase. *Genome*. 1989;31:553–60.
11. Santos J.H., Meyer J.N., Skovvaga M., Annab L.A., Van Houten B. Mitochondrial hTERT exacerbates free-radical-mediated mtDNA damage. *Aging Cell*. 2004;3:399–411.
12. Ahmed S., Passos J.F., Birket M.J., Beckmann T., Brings S., Peters H., Birch-Machin M.A., von Zglinicki T., Saretzki G. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress. *J. Cell Sci*. 2008;121:1046–53.
13. Haendeler J., Dröse S., Büchner N., Jakob S., Altschmied J., Goy C., Spyridopoulos I., Zeiher A.M., Brandt U., Dimmeler S. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2009;29:929–35.
14. Ornish D., Lin J., Daubenmier J., Weidner G., Epel E., Kemp C., Magbanua M.J., Marlin R., Yglesias L., Carroll P.R., Blackburn E.H. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol*. 2008;9(11):1048–57.
15. Gardner J.P., Li S., Srinivasan S.R., Chen W., Kimura M., Lu X., Berenson G.S., Aviv A. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005;111:2171–7.
16. Vasan R.S., Demissie S., Kimura M., Cupples L.A., Rifai N., White C., Wang T.J., Gardner J.P., Cao X., Benjamin E.J., Levy D., Aviv A. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:1138–44.
17. Sengstock D.M., Vaitkevicius P.V., Supiano M.A. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 2005;90(5):2823–7.
18. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.F., Liu S.Q., Cao L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest*. 2002;110(2):229–38.
19. Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997;30(2):150–6.
20. McCarron D.A., Pingree P.A., Rubin R.J., Gaucher S.M., Molitch M., Krutzik S. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension*. 1980;2(2):162–8.
21. Zemel M.B., Zemel P.C., Bryg R.J., Sowers J.R. Dietary calcium induces regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive non-insulin-dependent diabetic blacks. *Am. J. Hypertens*. 1990;3(6):458–63.
22. Abedin M., Tintut Y., Demer L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004;24:1164–70.
23. van Zwieten P.A. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. *Mechanisms and haemodynamics. J. Hypertens*. 1997;15(Suppl. 1):S3–S8.
24. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. 2-й пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;6(Прил. 2):1–29. [The recommendations of the experts of the Russian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. 2nd revision. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;6(Suppl. 2):1–29 (in Russian)]
25. Алексанян Л.А., Полосьянц О.Б. Моксонидин в современном лечении кардиоваскулярных заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2006;4. [Alexanyan L.A., Pelosiyans O.B. Moxonidine in modern treatment of cardiovascular diseases. *Russian medical journal*. 2006;4 (in Russian)]
26. Strojek K., Grzeszczak W., Górska J., Leschinger M.I., Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by sympaticoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2001;12:602–5.
27. Krespi P. G., Makris T. K., Hatzizacharias A. N., Triposkiadis P., Stoical C., Kiribati D., Votteas V., Kyriakidis M. Moxonidine effect on microalbuminuria, trombomodulin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1998;12:463–7.
28. Waters J., Ashford J., Jager B.A., Wonnacott S., Verboom C.N. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial of Physiotens in Combination) study. *J. Clin. Basic Cardiol*. 1999;2:219–24.
29. Sharma A. M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *Hum. Hypertens*. 2004;18:669–75.
30. Rapelli A. Hypertension and obesity in menopause. *J. Hypertens*. 2002;20:S26–S28.
31. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Гладышева Е.А. Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом. *Системные гипертензии*. 2008;4:37–9. [Podzolkov V.I., Bragina A.Ye., Gladysheva Ye.A. Role of moxonidine in combined antihypertensive therapy of patients with metabolic syndrome. *Systemic hypertension*. 2008;4:37–9 (in Russian)]
32. Rupp H., Eisele B., Ziegler D. et al. United States patent. Method for the treatment of diseases requiring inhibition or reduction in the activity of pH value-regulating bicarbonate transporter proteins. US 7.309.706.B2. Dec 18, 2007
33. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дополнительные преимущества антигипертензивной терапии моксонидином у женщин с артериальной гипертензией в период постменопаузы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(1):8–15. [Dudinskaya Ye.N., Tkacheva O.N. Additional benefits of antihypertensive therapy moxonidine in women with arterial hypertension in postmenopause. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(1):8–15 (in Russian)]

Поступила: 24.07.2016

Received: 24.07.2016

Принята в печать: 10.08.2016

Accepted: 10.08.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ведущий научный сотрудник отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины». Адрес: 129226, г. Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16. Телефон: (903) 191-46-90. E-mail: katharina.gin@gmail.com

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины». Адрес: 129226, г. Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16. . Телефон: (985) 211-85-23. E-mail: tkacheva@rambler.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Dudinskaya Yekaterina Nailievna, PhD, Head of Laboratory of age-related metabolic endocrine disorders of the Russian gerontological scientific clinical center, N.I. Pirogov Russian national research medical University; leading researcher of Department of the study of aging and prevention of age-associated diseases, State scientific research center for preventive medicine. Address: 129226, Moscow, 16 1st Leonov St. Tel.: +79031914690. E-mail: katharina.gin@gmail.com

Tkacheva Olga Nikolaevna, MD, professor, Head of the Russian gerontological scientific clinical center, N.I. Pirogov Russian national research medical University; Head of the Department of the study of aging and prevention of age-associated diseases, State scientific research center for preventive medicine. Address: 129226, Moscow, 16 1st Leonov St. Tel.: +79852118523. E-mail: tkacheva@rambler.ru



XV
АССАМБЛЕЯ

ЗДОРОВЬЕ МОСКВЫ



29-30 ноября 2016 года состоится XV Ассамблея «Здоровье Москвы».
Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.

Организаторы
Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория:
главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты отрасли.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России.
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году.
- Специализированная медицинская помощь.
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ.
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России.
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала.
- Научно-практическая деятельность специалистов.
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Секретариат Ассамблеи
тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

e-mail: info@moscowhealth.ru
Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru

KST Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»

www.moscowhealth.ru

 Реклама