

**Протащик Д. В.**  
*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,  
г. Санкт-Петербург, Россия*

## **ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ НИЗКРЕНИНОВОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА**

**Аннотация:** В статье рассматриваются возможности определения уровней предшественников альдостерона с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с целью диагностики (взамен подтверждающим пробам) и дифференциальной диагностики (как в дополнение, так и взамен сравнительному селективному забору крови из надпочечниковых вен) первичного гиперальдостеронизма.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, альдостерон-рениновая система, предшественники альдостерона, высокоэффективная жидкостная хроматография.

**Protashchik D. V.**  
*North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov  
St. Petersburg, Russia*

## **STUDY OF STEROIDOGENESIS IN THE DIAGNOSIS IF LOW-RENIN HYPERALDOSTERONISM**

**Abstract:** This article discusses the possibility of determining the levels of aldosterone precursors using method of high performance liquid chromatography for diagnosis (instead of confirming tests), and the differential diagnosis (in addition, or in place of adrenal vein sampling) primary hyperaldosteronism.

**Key words:** primary hyperaldosteronism, hypertension, aldosteroneprecursors, aldosterone-renin system, high performance liquid chromatography.

Низкорениновый гиперальдостеронизм (первичный гиперальдостеронизм – [ПГА]) – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе [11]. Автономная гиперпродукция альдостерона приводит к поражению сердечно-сосудистой системы вследствие развивающейся резистентной к терапии артериальной гипертензии (АГ), гипокалиемии в результате длительной избыточной экскреции калия, подавлению ренина плазмы с задержкой натрия в организме [10, с. 15].

На настоящий момент единого мнения о распространенности ПГА нет. По данным разных авторов, встречаемость заболевания составляет 7–15 % среди лиц с эссенциальной АГ [24, с. 1230; 26, с. 13; 30, с. 1048; 34, с. 2298] и 20–30 % – среди лиц с вторичными (симптоматическими) формами АГ [20, с. 1625; 35, с. 617; 39, с. 609]. Среди пациентов с инциденталомиями надпочечника автономная гиперсекреция альдостерона выявляется в 1–6 % случаев, тогда как при наличии сочетания АГ и образования надпочечника распространенность ПГА превышает 24 % [33, с. 540].

### **Биосинтез минералкортикоидных гормонов и регуляция ренин-ангиотензиновой системы**

Минералкортикоидные гормоны синтезируются преимущественно в клубочковой зоне коры надпочечников [9, с. 184]. Единым предшественником для образования всех стероидов в коре надпочечников является холестерин, от которого в результате

отщепления боковой цепи 20,22-десмолазой образуется прегненолон. Прегненолон покидает митохондрию, после чего синтез стероидов «разветвляется» условно на три пути: синтез глюкокортикоидов, минералкортикоидов и андрогенов [8, с. 383]. Все реакции требуют присутствия молекулярного кислорода, системы НАДФ-Н<sub>2</sub>, системы донора молекулярного кислорода цитохрома P450.

Синтез минералкортикоидов начинается в пучковой зоне с превращения прегненолона в прогестерон под влиянием фермента 3 $\beta$ -ол-дегидрогеназы, который единственный в коре надпочечников не принадлежит к системе цитохрома P450. Далее происходит синтез 11-дезоксикортикостерона (DOC) из прогестерона при участии 21-гидроксилазы (P450c21) и последующее образование кортикостерона под контролем 11 $\beta$ -гидроксилазы (P450c11). Превращение кортикостерона в 18-гидроксикортикостерон (18-ОН-В), а затем – в альдостерон происходит в клубочковой зоне коры надпочечников и контролируется ферментом альдостерон-синтаза (P450-альдо) [4, с. 163]. Однако в небольшом количестве 11 $\beta$ -гидроксилаза также участвует в процессе 18-гидроксилирования предшественников альдостерона, включая прогестерон, 11-дезоксикортикостерон и кортикостерон [19, с. 4327].

Регуляция секреции альдостерона осуществляется активностью ренин-ангиотензиновой системы, концентрацией ионов калия и натрия в сыворотке крови, уровнем адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Ренин – протеолитический фермент, который секретируется клетками юкстагломерулярного аппарата почек при уменьшении объема циркулирующей крови (и сопутствующем снижении доставки ионов натрия), гипотензии и стимуляции  $\beta$ 1-адренергических рецепторов, приводящих к уменьшению кровоснабжения почек. Ренин катализирует расщепление вырабатываемого в печени ангиотензиногена с образованием ангиотензинаI, который, в свою очередь, под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензинII, являющийся мощным вазоконстриктором и стимулятором секреции альдостерона. Регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы осуществляется по механизму отрицательной обратной связи [3, с. 209].

Механизм стимуляции секреции альдостерона ионами калия до конца не ясен, однако, известно, что высокие концентрации калия оказывают выраженное стимулирующее влияние на синтез альдостерона, тогда как низкие концентрации ее не угнетают [5, с. 6].

АКТГ оказывает слабое влияние на уровень альдостерона, увеличение которого происходит только при выраженном избытке синтеза АКТГ [1, с. 354].

Мембрана клеток коркового вещества надпочечников свободно проницаема для стероидных гормонов, поэтому они не депонируются, а немедленно выделяются в кровяное русло. В норме в кровь выделяется также небольшое количество предшественников альдостерона.

### **Роль предшественников и метаболитов альдостерона в диагностике ПГА**

Первые предположения о роли предшественников альдостерона в развитии ПГА появились в 1960-х годах. Crane M. G. и Harris J. J. опубликовали данные об уровне дезоксикортикостерона (DOC) у 3 больных с ПГА, выявив у пациента с альдостерон-продуцирующей карциномой надпочечника повышение DOC наряду с альдостероном крови, а также усиленную экскрецию альдостерона и тетрагидродезоксикортикостерона с мочой [18, с. 1137]. Также были описаны случаи изолированной гиперсекреции DOC у пациентов с АГ, клинически схожие с наличием гиперальдостеронизма [16, с. 244; 27, с. 283].

Отмеченный положительный эффект от терапии антагонистами минералкортикоидных рецепторов на снижение АД и коррекцию метаболических нарушений у пациентов с низкорениновой АГ стимулировало дальнейшее изучение роли стероидных гормонов надпочечников в этиологии данной патологии [13, с. 881]. В опытах на крысах было показано, что экзогенное введение 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона (18-ОН-DOC), в норме продуцирующегося в коре надпочечников как у крыс,

так и у людей, вызывает повышение АД. При обследовании пациентов с АГ была чаще зафиксирована избыточная продукция 18-ОН-ДОС, по сравнению с контрольной группой с нормальным уровнем АД, что позволило сделать вывод о роли 18-ОН-ДОС в генезе АГ. Однако, в исследовании Agrin R. J. et al., где была выявлена сильная корреляция между уровнями 18-ОН-ДОС в крови и суточной моче, зависимости между 18-ОН-ДОС и альдостероном или кортизолом не отмечалось [13, с. 879], что поставило под сомнение связь повышенного уровня 18-ОН-ДОС и развития ПГА. Другого мнения придерживались Grekin R. J. et al., которые в условиях *invitro* показали, что в тканях АПА происходит усиленная конверсия 18-ОН-ДОС в 18-ОН-В и альдостерон, тогда как в нормальной ткани коры надпочечников умеренное количество 18-ОН-ДОС превращается в 18-ОН-В и лишь малая его часть – в альдостерон [25, с. 262]. Эти данные заложили основу для дальнейших исследований роли 18-ОН-В и 18-ОН-ДОС в диагностике ПГА.

Зависимость уровня ДОС крови и экскреции тетрагидродезоксикортикостерона с мочой от активности ренин-ангиотензиновой системы была показана в работе Schamberlan M. и Biglieri E. G. [36, с. 698]. В исследовании Tan S. Y. и Murlow P. J. у 7 из 19 пациентов с ПГА был выявлен повышенный уровень ДОС в крови, тогда как в группах с АГ, как с низким, так и с нормальным уровнем ренина, и в группе контроля гиперпродукции ДОС отмечено не было [37, с. 791]. В исследовании Oddie C. J. et al. у 6 из 10 пациентов с ПГА был выявлен повышенный уровень ДОС, тогда как значения данного показателя у больных АГ существенно не отличались от контрольной группы здоровых людей [32, с. 1045]. Все эти данные позволили предположить, что минералкортикоидная активность ДОС играет важную роль в развитии гиперальдостеронизма. В работе Brown R. D. и Strott C. A. было показано отсутствие повышения ДОС в плазме у больных с эссенциальной АГ, включая пациентов с нормальным уровнем альдостерона и сниженной активностью ренина плазмы, а также при вторичном гиперальдостеронизме с повышенной активностью ренина плазмы [17, с. 244], что дает основания говорить о специфичности измерения уровня данного предшественника альдостерона в крови. По данным исследований, проводимых на кафедре эндокринологии им. академика В. Г. Баранова СЗГМУ им. И. И. Мечникова с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с альдостерон-продуцирующей аденомой надпочечников выявлено повышение уровня ДОС до  $24,4 \pm 6,7$  нг/мл (при показателях в группе контроля  $4,6 \pm 0,6$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) [2, с. 34; 6, с. 77]. Также было выявлено повышение уровня кортикостерона крови до  $15,2 \pm 3,4$  нг/мл (против  $3,3 \pm 0,3$  нг/мл в контрольной группе;  $p < 0,05$ ) [5, с. 18].

В исследовании Fisher A. et al. *invitro* было показано, что 18-ОН-ДОС, также как и ДОС, может являться субстратом для синтеза альдостерона или 18-ОН-В альдостерон-синтазой и, в малых количествах,  $11\beta$ -гидроксилазой [19, с. 4328].

В нашем исследовании было обследовано 92 пациента с АГ и 30 человек с нормальным уровнем артериального давления. В группе пациентов с альдостерон-продуцирующей аденомой альдостерон-рениновое соотношение составило  $56,4 \pm 11,3$  (альдостерон [нг/дл], активность ренина плазмы [нг/мл/час]), в группе с идиопатическим гиперальдостеронизмом –  $48,2 \pm 7,7$ , значимо не отличавшееся от группы обследованных с эссенциальной АГ ( $46,8 \pm 4,2$ ). По данным высоко-эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) у больных ПГА отмечено повышение в крови уровня ДОС ( $6,4 \pm 1,6$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) по сравнению с обследованными с эссенциальной АГ. Более того, у пациентов с альдостерон-продуцирующими аденомами надпочечников уровень ДОС был выше, чем у пациентов с двусторонней гиперплазией коры надпочечников.

Первая публикация результатов исследования о роли 18-гидрокси-кортикостерона (18-ОН-В) в диагностике ПГА появилась в 1979 году. Biglieri E. G. и Schamberlan M. определяли концентрацию 18-ОН-В в плазме крови после ночного сна у 23 больных ПГА. У всех обследованных пациентов было выявлено повышение уровня 18-ОН-В, причем в

группе пациентов с АПА в 6 раз выше, чем при ИГА. Они предположили, что уровень 18-ОН-В более 100 нг/дл в 8:00 после ночного сна является дифференциальным критерием односторонней формы ПГА. У пациентов с ИГА была выявлена значимая отрицательная корреляция между отношением 18-ОН-В/альдостерон и концентрацией калия крови, хотя отношение 18-ОН-В/альдостерон было значимо выше в группе больных ПГА с аденомой надпочечника [15, с. 88]. Схожие результаты были получены Kem D. C. et al., в исследовании которых у 22 из 23 пациентов с АПА уровень 18-ОН-В превышал 100 нг/дл, тогда как у всех обследованных больных ИГА он не достигал 100 нг/дл [28, с. 69]. Опубликованные данные Biglieri E. G. et al. и Kem D. C. et al. были использованы при создании раздела диагностики ПГА в рекомендациях Международного общества эндокринологов, однако ввиду малочисленности групп исследования полученные референсные значения не позволили рекомендовать применение данного метода в качестве критерия дифференциальной диагностики [21, с. 3270]. Gomez-Sanchez C. E. et al. было выдвинуто предположение о зависимости секреции 18-ОН-В от уровня ангиотензина [23, с. 312].

На сегодняшний день существует лишь ограниченное число работ, оценивающих диагностическую значимость определения 18-ОН-В. Так, в исследовании Mulatero P. et al. были выявлены более высокие уровни 18-ОН-В в сыворотке крови у больных ПГА по сравнению с пациентами с АГ и здоровыми лицами, причем в группе с АПА показатели были значительно выше, чем в группе с ИГА. При проведении пробы с нагрузкой физиологическим раствором отмечалось выраженное подавление 18-ОН-В сыворотки крови во всех группах, наименьшее подавление отмечалось в группе с АПА. Однако в данном исследовании не было получено существенных различий в экскреции 18-ОН-В с мочой больными ПГА и эссенциальной АГ [29, с. 882]. По данным исследований, проводимых на кафедре эндокринологии им. академика В. Г. Баранова СЗГМУ им. И. И. Мечникова с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных ПГА отмечается повышенный уровень 18-ОН-В как в крови, так и в суточной моче [3, с. 210; 12, с. 463].

В нашем исследовании была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем альдостерона и 18-ОН-В ( $p < 0,05$ ), которая сохранилась после деления пациентов на группы. Уровень 18-ОН-В у пациентов с ПГА был значимо выше по сравнению с больными эссенциальной АГ ( $6,4 \pm 2,1$  и  $1,3 \pm 0,7$  соответственно,  $p < 0,05$ ) и группой контроля. В группе обследованных с альдостерон-продуцирующей аденомой уровень 18-ОН-В был выше по сравнению с пациентами с идиопатическим гиперальдостеронизмом ( $7,8 \pm 1,4$  и  $4,1 \pm 0,8$  нг/мл соответственно).

Auchus R. J. et al. проводили измерение уровня 18-ОН-В во время сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССЗВК). В их исследовании была отмечена корреляция между уровнями 18-ОН-В и альдостерона. Также было предложено использование коэффициентов 18-ОН-В/кортизол (более 2) и 18-ОН-В/альдостерон (менее 0,5) в дополнение к градиенту альдостерон/кортизол для подтверждения латерализации во время проведения ССЗВК [14, с. 2650].

В исследовании Ulick S. et al. были выявлены повышенные уровни экскреции метаболитов 18-гидрокортизола (18-ОН-F) и 18-оксикортизола (18-ОХО-F) с мочой у пациентов с АПА. При этом данных нарушений у пациентов с ИГА установлено не было, что позволило предположить возможность использования определения данных показателей для дифференциальной диагностики различных форм ПГА [38, с. 875]. В исследовании Mulatero P. et al. были выявлены более высокие уровни экскреции 18-ОН-F и 18-ОХО-F с мочой у больных ПГА по сравнению с пациентами с АГ и здоровыми лицами. Статистически значимых отличий в уровнях 18-ОН-F и 18-ОХО-F сыворотки крови получено не было. При проведении пробы с нагрузкой физиологическим раствором отмечалось незначительное подавление экскреции 18-ОН-F и 18-ОХО-F с мочой во всех группах [29, с. 886], что не позволило установить дополнительные диагностические

критерии диагностики ПГА. Также в исследовании Fisher A. et al. *in vitro* не было установлено наличия патологического влияния 18-ОН-F и 18-ОХО-F на альдостеронсинтазу и 11 $\beta$ -гидроксилазу и на использование ДОС в качестве субстрата, а соответственно, на синтез минералкортикоидов. [19, с. 4326]. Тем не менее, Nakamura Y. et al. показали, что при проведении ССЗВК уровень 18-ОН-F и коэффициента 18-ОН-F/кортизол выше в крови со стороны АПА, что, по их мнению, может быть использовано в дифференциальной диагностике одно- или двусторонней гиперсекреции альдостерона [31, с. 1278].

В качестве дополнительных методов исследования для диагностики ПГА были предложены определение метаболитов альдостерона в суточной моче, таких как тетрагидроальдостерон и альдостерон-18-глюкуронид [22, с. 215], однако их применение оказалось малоинформативным в дифференциальной диагностике различных форм заболевания.

Таким образом, определение уровней предшественников альдостерона в крови и суточной моче представляется перспективной и информативной методикой, для использования которой в диагностике ПГА и дифференциальной диагностике его форм необходимо определение референсных значений для каждого минералкортикоидного гормона и разработка соответствующего алгоритма. На кафедре эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова СЗГМУ им. И. И. Мечникова проводится научно-исследовательская работа по усовершенствованию диагностического протокола ПГА при поддержке гранта правительства Санкт-Петербурга.

#### **Список литературы**

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
2. Великанова, Л. И. Информативность различных технологий в формировании алгоритмов лабораторной диагностики заболеваний коры надпочечников. Автореф. дис.... докт. биол. наук. – СПб., 2005. – 40 с.
3. Ворохобина, Н. В. Информативность различных технологий в лабораторной диагностике низкорениновой артериальной гипертензии / Н. В. Ворохобина, Д. В. Протащик, Л. И. Великанова, З. Р. Шафигуллина, Р. К. Галахова // Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Сборник научно-практических работ. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2013. – С. 209-210.
4. Гончаров, Н. П. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клинические проявления / Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова // М.: Адамант. – 2002. – 220 с.
5. Жижина, О. Л. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения больных с первичным гиперальдостеронизмом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 22 с.
6. Жижина, О. Л. Первичный гиперальдостеронизм в общей врачебной практике / О. Л. Жижина, Н. В. Ворохобина, Л. И. Великанова // Российский семейный врач. – 2004. – Т. 8. – № 2. – С. 76-79.
7. Заболевания надпочечников / под ред. проф. Н. В. Ворохобиной и проф. П. А. Сильницкого. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2009. – 330 с.
8. Калинин А. П., Майстренко Н. А., Ветшев П. С. Хирургическая эндокринология: Руководство. – СПб.: Питер. – 2004. – 960 с.
9. Кэтгайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы: пер. с англ. – СПб.: Невский Диалект. – 2001. – 336 с.
10. Павленко, А. К. Диагностика первичного гиперальдостеронизма / А. К. Павленко, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47. – № 2. – С. 15-25.

11.Панькин В. И. Гиперальдостеронизм: определение, этиология, классификация, клинические признаки и синдромы, диагностика, лечение [Электронный ресурс] // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 39. – № 7. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/23012> (дата обращения: 02.06.2013).

12.Шафигуллина, З. Р. Хроматографические профили кортикостероидов и состояние ренин-альдостероновой системы при первичномгиперальдостеронизме / З. Р. Шафигуллина, Л. И. Великанова, С. Б. Шустов, Д. В. Протазик, Е. В. Объедкова // VI Всероссийский конгресс эндокринологов. Сборник тезисов – Москва, 2012. – С. 463.

13.Agrin, R. J. Urinary free 18-hydroxy-11-desoxycorticosterone excretion in normal and hypertensive patients / R. J. Agrin, S. L. Dale, M. Holbrook et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1978. – Vol. 47. – № 4. – P. 877-884.

14.Auchus, R. J. Measurement of 18-hydroxycorticosterone during adrenal vein sampling for primary aldosteronism / R. J. Auchus, D. W. Chandler, S. Singeetham et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – № 7. – P. 2648-2651.

15.Biglieri, E. G. The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism / E. G. Biglieri, M. Schambelan// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1979. – Vol. 49. – № 1. – P. 87-91.

16.Brown, J. J. Apparently isolated excess desoxycorticosterone in hypertension / J. J. Brown, J. B. Ferriss, R. Fraser, A. F. Lever, D. R. Love, J. I. S. Robertson, A. Wilson // Lancet. – 1972. – Vol. 2. – P. 243-245.

17.Brown, R. D. Plasma deoxycorticosterone in man / R. D. Brown, C. A. Strott // Clin. Endocr. – 1971. – Vol. 32. – P. 744-750.

18.Crane, M. G. Desoxycorticosterone secretion rates in hyperadreno-corticism / M. G. Crane, J. J. Harris // J. Clin. Endocr. – 1966. – Vol. 26. – P. 1135-1143.

19.Fisher, A. Effects of 18-hydroxylated steroids on corticosteroid production by human aldosterone synthase and 11b-hydroxylase / A. Fisher, E. C. Friel, R. Bernhardt, C. Gomez-Sanchez et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – N. 9. – P. 4326-4329.

20.Funder, J. W. Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 48. – P. 1625-1627.

21.Funder, J. W. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline / J. W. Funder, R. M. Carey, C. Fardella et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 3266-3281.

22.Gomez-Sanchez, C. E. Urinary tetrahydroaldosterone and aldosterone-18-glucuronide excretion in white and black normal subjects and hypertensive patients / C. E. Gomez-Sanchez, O. B. Holland // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1981. – Vol. 52. – № 2. – P. 214-219.

23.Gomez-Sanchez, C. E. Urinary 18-hydroxycortisol and its relationship to the excretion of other adrenal steroids / C. E. Gomez-Sanchez, R. J. Upcavage, P. G. Zager et al.// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1987. – Vol. 65. – № 2. – P. 310-314.

24.Gouli, A. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension / A. Gouli, G. Kaltsas, A. Tzunov et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 44. – P. 1227-1236.

25.Grekin, R. J. The role of 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone as a precursor in human adrenal tissue in vitro / R. J. Grekin, S. L. Dale, J. C. Melby // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1973. – Vol. 37. – № 2. – P. 261-264.

26.Hannemann, A. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies / A. Hannemann, M. Bidlingmaier, N. Friedrich et al. // European Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 167. – P. 7-15.

27.Kahn, M. Isolated DOC excess: a unique syndrome simulating hyperaldosteronism with marked fluid retention / M. Kahn, J. C. Melby, D. R. Jacobs // Clin. Res. – 1966. – Vol. 14. – P.

282-285.

28. Kem, D. C. The prediction of anatomical morphology of primary aldosteronism using serum 18-hydroxycorticosterone levels / D. C. Kem, K. Tang, C. S. Hanson et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1985. – Vol. 60. – № 1. – P. 67-73.

29. Mulatero, P. 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol, and 18-oxo-cortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes / P. Mulatero, S. Morra di Cella, S. Monticone et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 3. – P. 881-889.

30. Mulatero, P. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents / P. Mulatero, M. Stowasser, K. C. Loh et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – № 3. – P. 1045-1050.

31. Nakamura, Y. 18-oxocortisol measurement in adrenal vein sampling as a biomarker for subclassifying primary aldosteronism / Y. Nakamura, F. Satoh, R. Morimoto et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – № 8. – P. 1272-1278.

32. Oddie, C. J. Plasma deoxycorticosterone levels in man with simultaneous measurement of aldosterone, corticosterone, cortisol and 11-deoxycortisol / C. J. Oddie, J. P. Coghlan, B. A. Scoggins // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1972. – Vol. 34. – № 6. – P. 1039-1054.

33. Pappa, T. Pattern of adrenal hormonal secretion in patients with adrenal adenomas: the relevance of aldosterone in arterial hypertension / T. Pappa, L. Papanastasiou, G. Kaltsas et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 4. – P. 537-545.

34. Rossi, G. P. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients / G. P. Rossi, G. Bernini, C. Caliumi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2293-2300.

35. Rossi, G. P. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment / G. P. Rossi, A. C. Pessina, A. M. Heagerty // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 26. – P. 613-621.

36. Schamberlan, M. Deoxycorticosterone production and regulation in man / M. Schamberlan, E. G. Biglieri // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1972. – Vol. 34. – № 4. – P. 695-703.

37. Tan, S. Y. Low renin essential hypertension: failure to demonstrate excess 11-deoxycorticosterone production / S. Y. Tan, P. J. Murlow // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1979. – Vol. 49. – № 4. – P. 790-793.

38. Ulick, S. The unique steroidogenesis of the aldosteronoma in the differential diagnosis of primary aldosteronism / S. Ulick, J. D. Blumenfeld, S. A. Atlas et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1993. – Vol. 76. – № 4. – P. 873-878.

39. Young, W. F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome // *Clinical Endocrinology*. – 2007. – Vol. 66. – P. 607-618.