

УДК 616.61

*А. Ж. Карабаева, А. М. Есаян, И. Г. Каюков***ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ
НА КОНЦЕНТРАЦИЮ АЛЬДОСТЕРОНА ПЛАЗМЫ,
ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ, ВЕЛИЧИНУ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

В настоящее время изучению полиморфных маркеров, относящихся к генам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уделяется большое внимание. В частности, достаточно подробно изучен полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, рецепторов ангиотензина II 1-го и 2-го типов, ангиотензиногена. Несколько меньше данных представлено по изучению гена альдостеронсинтазы, который катализирует последнюю стадию синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона. Ген альдостеронсинтазы (CYP11B2) расположен в области g21 хромосомы 8, состоит из девяти экзонов и восьми интронов. Идентифицировано несколько мутаций гена. Наиболее полно исследован полиморфизм 5-го участка данного гена, проявляющийся заменой цитозина на тимин в 344-м положении нуклеотидной последовательности. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулятора экспрессии гена альдостеронсинтазы. Нуклеотидный полиморфизм, согласно последним исследованиям, воздействует на уровень альдостерон-ренинового соотношения: 344Т-аллель гена CYP11B2 ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [1].

Ряд исследований был предпринят для анализа взаимосвязи полиморфизма гена CYP11B2 с артериальной гипертонией (АГ), течением почечной недостаточности и поражением органов-мишеней. Одними авторами обнаружена ассоциация носительства аллеля С CYP11B2 со скоростью прогрессирования почечной недостаточности [1–3]. Другими авторами признается связь структурного полиморфизма данного гена с массой миокарда, объемом полости левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункцией у здоровых лиц [4, 5], а в исследовании Schunkert H. и соавт. не выявлено корреляции нуклеотидного полиморфизма ни с АГ, ни с уровнем альдостерона, ни с поражением органов-мишеней [6].

Целью нашей работы явилась оценка влияния полиморфизма гена альдостеронсинтазы на концентрацию альдостерона плазмы (КАП), степень АГ, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), эндотелиальную функцию (ЭД) и нарушения в фибринолитическом звене системы гемостаза у больных с III–V стадией хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы исследования. Обследовано 103 пациента с III–V стадией ХБП. Данные представлены в табл.1

Таблица 1

Контингент обследованных пациентов ($n=103$)

Диагноз	Число больных		Возраст, лет ($M \pm m$)	Пол (М/Ж)
	абс.	%		
Хронический гломерулонефрит	69	66,9	$48,9 \pm 1,4$	34/35
Хронический пиелонефрит	15	14,6	$47,5 \pm 4,3$	8/7
Сахарный диабет	7	6,8	$51,9 \pm 5,1$	2/5
Поликистоз почек	8	7,8	$49,8 \pm 3,9$	3/5
Артериальная гипертензия	4	3,9	$51,5 \pm 2,7$	4/0

Как следует из табл. 1, большинство пациентов страдает хроническим гломерулонефритом (ХГН). У 19 пациентов отмечается снижение функции почек, соответствующее III–IV стадии ХБП, у 84 пациентов — V стадии ХБП. Пациенты с ХБП V стадии находятся на программном гемодиализе (ГД). Средняя длительность терапии гемодиализом в данной группе составила $7,7 \pm 0,5$ года.

У обследованных пациентов определялась концентрация альдостерона плазмы (КАП, иммуноферментный анализ), состояние эндотелиальной функции и фибринолитического звена системы гемостаза по уровню биохимических маркеров: РАI-1 (метод хромогенных субстратов), t-РА и эндотелина-1 (иммуноферментный анализ). Забор венозной крови для измерения указанных показателей производился утром, у пациентов на ГД — до сеанса ГД. С целью оценки функционального состояния левого желудочка выполнялось ЭхоКГ-исследование. При этом оценивались следующие параметры: объем и толщина стенок ЛЖ в диастолу, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле ASE, индексированная к площади поверхности тела (ИММЛЖ), отношение толщина стенки/диаметр полости левого желудочка (ОТС). Гипертрофию и ремоделирование ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м^2 и более у мужчин и 110 г/м^2 и более у женщин, увеличение ОТС расценивалось при значениях 0,45 и выше. Тип ремоделирования определялся в соответствии с современными представлениями: нормальная геометрия (ИММЛЖ в норме, $\text{ОТС} < 0,45$), концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ повышен, $\text{ОТС} > 0,45$), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ повышен, $\text{ОТС} < 0,45$) и концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ в пределах нормы, $\text{ОТС} > 0,45$).

Аллели полиморфного маркера –344Т/С гена CYP11B2 идентифицировали с помощью полимеразной цепной реакции с последующей обработкой продуктов амплификации рестриктазой Hae III.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Различия признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительная оценка указанных параметров представлена в табл. 2. Как следует из данных таблицы, у всех пациентов, вне зависимости от генотипа, имеет место резко повышенный уровень альдостерона, РАI-1 и эндотелина-1. Уровень t-РА находился в пределах нормальных величин во всех группах. Не получено достоверных различий между уровнем РАI-1, t-РА и эндотелина-1 в зависимости от генотипа, пола, возраста и диагноза.

Таблица 2

Показатели КАП, РАI-1, t-РА и эндотелина-1 в зависимости от генотипа, $M \pm m^*$

Показатель	Норма	Генотип С/С ($n=27$)	Генотип С/Т ($n=41$)	Генотип Т/Т ($n=35$)
КАП, пг/мл	10–160	$653,08 \pm 186,61$	$454,92 \pm 78,77$	$587,94 \pm 128,09$
РАI-1, Ед./мл	0,5–3,5	$5,38 \pm 0,24$	$5,39 \pm 0,19$	$5,4 \pm 0,21$
t-РА, нг/мл	1–12	$5,04 \pm 0,45$	$4,86 \pm 0,28$	$4,65 \pm 0,26$
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,26 \pm 0,05$	$0,5 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,1$

* Здесь и далее M — среднее значение, m — ошибка среднего.

Анализ распределений частот генотипов по полиморфному маркеру –344Т/С гена CYP11B2 показал, что 27 пациентов (26,2 %) имеют С/С генотип, 41 пациент (39,8 %) — Т/С генотип и 35 пациентов (34 %) — Т/Т генотип.

Далее был проведен анализ уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в группах больных в зависимости от нуклеотидного полиморфизма. 1-ю группу составили больные с С/С, 2-ю — с Т/С, 3-ю — с Т/Т генотипом. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Уровень САД и ДАД в зависимости от генотипа, $M \pm m$

Показатель	Генотип С/С (n=27)	Генотип С/Т (n=41)	Генотип Т/Т (n=35)
САД, мм рт. ст.	142 ± 2	134 ± 2*	133 ± 2**
ДАД, мм рт. ст.	91 ± 1	86 ± 1***	81 ± 1***

* $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; ** $p < 0,01$ между 1-й и 3-й группами; *** $p < 0,001$ между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами.

в сравнении с пациентами с Т/Т генотипом, а ММЛЖ, ИММЛЖ и ТМЖП более высокие у пациентов с С/С генотипом в сравнении с двумя другими группами пациентов. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели КДР, ММЛЖ и ТМЖП в зависимости от генотипа, $M \pm m$

Показатель	Генотип С/С (n=21)	Генотип С/Т (n=31)	Генотип Т/Т (n=30)
КДР	4,63 ± 0,21	4,62 ± 0,14	4,13 ± 0,14*
ММЛЖ	308,88 ± 32,37	262,6 ± 21,29	216,55 ± 13,88**
ИММЛЖ	184,21 ± 20,2	148,72 ± 12,51 [#]	122,17 ± 8,01 ^{##}
ТМЖП	1,39 ± 0,09	1,2 ± 0,04***	1,22 ± 0,02****

* $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами; ** $p < 0,001$ между 1-й и 3-й группами; [#] $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; ^{##} $p < 0,001$ между 1-й и 3-й группами; *** $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; **** $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

При оценке типа ремоделирования в зависимости от нуклеотидного полиморфизма выявлено, что у носителей СС генотипа 57,9 % пациентов имеют концентрическую гипертрофию ЛЖ, 31,6 % — концентрическое ремоделирование ЛЖ, 10, 5 % — эксцентрическую гипертрофию ЛЖ, нормальная геометрия в данной группе пациентов отсутствовала. Среди носителей С/Т генотипа концентрическая гипертрофия ЛЖ выявлена у 53,8 % пациентов, концентрическое ремоделирование ЛЖ — у 19,2 %, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — у 15,4 % и нормальная геометрия — у 11,5 %. Среди носителей Т/Т генотипа концентрическая гипертрофия ЛЖ выявлена у 35,7 % пациентов, концентрическое ремоделирование ЛЖ — у 53,6 %, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — у 7,1 % и нормальная геометрия — у 3,6 %.

Не установлено достоверных различий в частоте диастолической дисфункции в зависимости от генотипа, в среднем ее развитие по I типу диагностировано у 50 % пациентов в каждой группе.

Обсуждение. Результаты нашего исследования позволили обнаружить ряд ассоциаций между носительством определенных генотипов полиморфного маркера гена

CYP11B2 и состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП. При этом обращает на себя внимание факт выявления более высоких цифр АД и более значимых изменений структуры ЛЖ у носителей С-аллеля гена альдостеронсинтазы.

При изучении ассоциаций полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с течением и прогрессированием ХГН рядом авторов С-аллель отнесен к так называемому неблагоприятному, поскольку выявлена ассоциация этого аллеля с худшим прогнозом в отношении как прогрессирования заболеваний почек, так и поражения сердечно-сосудистой системы [1–3, 7].

Так, данные нашего исследования свидетельствуют о том, что все пациенты с ХБП, независимо от нуклеотидного полиморфизма, имеют очень высокие значения КАП, однако при наличии С/С генотипа выявлены достоверно более высокий уровень АД, объем полости ЛЖ и толщина миокарда ЛЖ. Наши результаты согласуются с данными других исследований, в которых среди носителей С-аллеля, CYP11B2 выявлена более тяжелая симптоматика и наличие АГ у больных с ХГН [8]. В качестве основных причин, обуславливающих худший прогноз при носительстве С-аллеля, обсуждается прямая (вследствие повышенного образования альдостерона) и опосредованная (вследствие относительного избытка ангиотензина II на фоне недостаточной продукции оксида азота) активация РААС [9, 10].

Роль РААС в патогенезе АГ до сегодняшнего дня остается предметом изучения, однако показано, что более 10 % пациентов с АГ имеют повышенное альдостерон-рениновое соотношение (ARR) в плазме [11]. У этих пациентов АД плохо поддается коррекции, несмотря на комбинированную антигипертензивную терапию. Было высказано предположение, что применение блокаторов альдостероновых рецепторов могло бы оказать положительное влияние на коррекцию АД у этой категории пациентов. И действительно, в исследовании Lim P.O. и соавт. показана стабилизация АД у больных с повышенным ARR при применении блокатора альдостероновых рецепторов спиронолактона [12].

Наряду с высокими значениями КАП у обследованных нами пациентов, независимо от нуклеотидного полиморфизма, выявлен также резко повышенный уровень PAI-1 и эндотелина-1, что свидетельствует о выраженной активации эндотелия и угнетении фибринолиза. Активация эндотелия и дисбаланс в фибринолитическом звене системы гемостаза у больных с ХБП обусловлены избыточной секрецией альдостерона. Хроническая активация эндотелия неизбежно ведет к эндотелиальной дисфункции (ЭД), ответственной за развитие кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП.

Патогенез ЭД при ХБП имеет многофакторную природу. В качестве основного механизма рассматривается воздействие альдостерона на систему активаторов плазминогена. Этот эффект РААС является одним из основных путей защиты от развития интраваскулярного тромбоза и играет важную роль в ремоделировании сосудов и тканей. Внутрисосудистый баланс в фибринолитическом звене системы гемостаза в значительной мере определяется конкурирующим воздействием активаторов плазминогена и его ингибиторов, наиболее важными из которых являются PAI-1 и t-РА. Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в сосудистом эндотелии. Гиперпродукция альдостерона ведет к усилению экспрессии PAI-1, это содействует подавлению системы фибринолиза и развитию повреждений микроциркуляторного русла [13, 14], что в конечном итоге способствует альтерации и фиброзированию тканей. Более того, установлено, что альдостерон способствует усиленной экспрессии PAI-1 в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, клетках проксимального тубулярного эпителия и мезангиальных клетках, что неизбежно влечет за собой развитие и прогрессирование ЭД [15, 16].

Полиморфизм гена альдостеронсинтазы ассоциируется с тяжестью АГ. Так, показано, что у больных с С-аллелем наблюдалась тенденция к более частому выявлению тяжелой АГ (АД свыше 160/110 мм рт. ст.) по сравнению с носителями Т-аллеля [8, 17]. В нашем исследовании также носители С-аллеля имеют более выраженную тяжесть гипертонии. Более того, среди пациентов с С/С генотипом отмечен достоверно более высокий уровень как САД, так и ДАД в сравнении не только с носителями Т/Т, но и с носителями С/Т генотипа.

Ген альдостеронсинтазы отнесен к генам-кандидатам в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Предпосылками к поиску генетических маркеров ГЛЖ и ремоделирования сосудов послужили данные клинических и экспериментальных исследований. Было установлено, что ГЛЖ достаточно часто распространена среди лиц, у которых нет гемодинамических причин к ее развитию [18], у нормотензивных лиц с отягощенной по АГ наследственностью наблюдаются более высокие значения ММЛЖ, чем в контроле [19], у больных с АГ, так же, как и в общей популяции, отмечается наследование предрасположенности к гипертрофии ЛЖ [20], а в линиях экспериментальных животных с генетической предрасположенностью к АГ ремоделирование сердца и сосудов опережает развитие АГ [21, 22]. Кроме того, характер ремоделирования миокарда также в определенной степени обусловлен наследственными факторами [23].

Результаты нашего исследования выявили наибольшие структурно-функциональные изменения ЛЖ среди носителей неблагоприятного С-аллеля. Достоверно больший размер ЛЖ в диастолу диагностирован среди пациентов с С/Т генотипом, а достоверно большие ММЛЖ, ИММЛЖ и ТМЖП имеют пациенты с С/С генотипом в сравнении с двумя другими группами пациентов. Кроме того, наличие С-аллеля оказывает неблагоприятное влияние в отношении типа нарушения геометрии ЛЖ. Среди носителей этого аллеля мы обнаружили наибольший процент самого неблагоприятного в отношении прогноза типа — концентрической ГЛЖ (57,9 % против 53,8 и 35,7 % у больных с С/Т и Т/Т генотипами соответственно).

У больных с ХБП ремоделирование сердца и сосудов в известной степени объясняется усиленной выработкой альдостерона, поскольку установлено, что именно этот гормон (как в комплексе с ангиотензином II, так и самостоятельно) является стимулятором клеточной гипертрофии и фиброза кардиоваскулярной системы [24, 25]. В ряде исследований продемонстрирована зависимость ММЛЖ от уровня альдостерона плазмы [26–28]. Доказано, что в формировании ГЛЖ не последнюю роль играет нарушение нейрогуморальных систем, в частности, активация РААС [29].

При избыточной секреции альдостерона выявлена корреляция между уровнем альдостерона, ТМЖП и ЗСЛЖ. У пациентов с альдостеронсинтезирующими аденомами отмечена ГЛЖ, которая исчезала после резекции опухоли. У молодых здоровых лиц гомозиготы по С-аллелю имели достоверно большую массу миокарда, конечный систолический и диастолический размер ЛЖ по сравнению с гомозиготами по Т-аллелю. Однако по данным тех же авторов у большинства больных с АГ такой взаимосвязи не установлено [5].

Геометрия ЛЖ оказывает значительное влияние на прогноз. Во Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз в сравнении с эксцентрической, далее следует концентрическое ремоделирование, которое имеет также большее количество осложнений, чем нормальная геометрия. Таким образом, определение ОТС и ИММЛЖ имеет значение в оценке прогноза [30].

Анализируя результаты нашего исследования, можно заключить, что все пациенты, независимо от нуклеотидного полиморфизма, имеют резко повышенную КАП, что

обуславливает развитие ЭД и дисбаланс в фибринолитическом звене системы гемостаза. Носители C/C генотипа гена альдостеронсинтазы имеют достоверно более высокие цифры АД, наибольшие структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ, характеризующиеся достоверно большим объемом полости ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и самым высоким процентом концентрической ГЛЖ, что сопряжено с более неблагоприятным прогнозом.

Summary

Karabaeva A. Zh., Esayan A. M., Kayukov I. G. Influence of aldosterone synthase gene polymorphism on plasma aldosterone concentration, endothelial function, size of arterial pressure and condition of left ventricular myocardium at patients with chronic kidney diseases.

To estimate influences of aldosterone synthase gene polymorphism on plasma aldosterone concentration (PAC), arterial hypertension degree, left ventricular hypertrophy (LVH), endothelial function and fibrinolytic infringements at patients with III–V a stages of chronic kidney diseases (CKD). 103 patients with III–V stages CKD are surveyed. Patients with CKD V item are on a hemodialysis (HD) program. The average duration of HD therapy is $7,7 \pm 0,5$ years. PAC, the condition of the endothelial function and a fibrinolytic part of the hemostasis system according to the level of biochemical markers: the 1 type (PAI-1) plasminogen activator inhibitor, the (t-PA) tissue plasminogen activator and endothelin-1 were defined at patients. The left ventricular (LV) condition was estimated by diastolic volume and LV walls thickness, the weight of left ventricular myocardium indexed to the area of the body surface, wall thickness/ LV cavity diameter ratio. The remodeling type was defined as normal geometry, LV, concentric hypertrophy, LV eccentric hypertrophy and concentric remodeling. Polymorphic allele of CYP11B2 gene 344T/C marker was identified with the aid of a polymerase chain reaction with the subsequent products processing of Hae III restrictionase amplification. Statistical data processing was made by means of a STATISTICA applied programs package 6.0. Distinctions were recognized authentic at $p < 0,05$. A C/C genotype at 27 patients (26,2 %), a C/T genotype at 41 patients (39,8 %) and a T/T genotype at 35 patients (34 %) were determined. All patients have sharply raised PAC. Patients with a C/C genotype have an authentically higher level of the SAD — 142 ± 2 mm Hg. against 132 ± 2 at patients with a C/C genotype ($p < 0,05$), 133 ± 2 at patients with a T/T genotype ($p < 0,01$) and DAD — 91 ± 1 mm Hg against 86 ± 1 at patients with a C/C genotype ($p < 0,001$), 81 ± 1 at patients with a T/T genotype ($p < 0,001$). Patients with C/C ($4,63 \pm 0,2$) and C/T genotype ($4,62 \pm 0,14$) in comparison with carriers of a T/T genotype ($4,13 \pm 0,14$, $p < 0,05$) have greater LV size. Patients with a C/ genotype C have the greater weight of left ventricular myocardium — $308,88 \pm 32,37$ against $262,6 \pm 21,29$ and $216,55 \pm 13,88$ ($p < 0,001$), the weight of left ventricular myocardium to the area — $184,21 \pm 20,2$ against $148,72 \pm 12,51$ ($p < 0,05$) and $122,17 \pm 8,01$ ($p < 0,001$), thickness interventricular partitions — $1,39 \pm 0,09$ against $1,2 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) and $1,22 \pm 0,02$ at patients with C/T and T/T genotypes accordingly. Thus the greatest percent of concentric LVH (57,9 %) corresponded to carriers from a C/C genotype. All patients, irrespective of nucleotid polymorphism, have sharply raised PAC, that causes endothelial dysfunction development and infringements in a fibrinolytic part of the hemostasis system. Carriers of C-allele gene of aldosterone synthase have authentically higher figures of AP, the greater volume of LV cavity, of left ventricular myocardium weight and of left ventricular myocardium weight, the highest percent of LVH concentric that is conjugated with more unfavorable prognosis.

Key words: aldosterone synthase polymorphism gene, aldosterone, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, chronic kidney diseases, program hemodialysis.

Литература

1. Lovati E., Richard A., Frey B. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone systems in end-stage renal disease// Kidney Int. 2001. Vol. 60. P. 46–54.
2. Song J., Narita I., Goto S. et al. Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA nephropathy // J. Med. Genet. 2003. Vol. 40. P. 372–376.

3. Камышова Е. С., Кутырина И. М., Носиков В. В. и др. Ассоциация комплекса полиморфных маркеров генов ангиотензинпревращающего фермента, синтетазы альдостерона и эндотелиальной синтетазы оксида азота с прогрессированием хронического гломерулонефрита // *Терапевт. арх.* 2004. № 9. С. 16–20.
4. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular size, mass and function // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 569–575.
5. Chen A., Zhang W., Tang X., Lu Q. Qian. The relationship of aldosterone synthase gene polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy // *X Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi*. 2002. Vol. 41. № 5. P. 298–301.
6. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // *Circulation*. 1999. Vol. 99. P. 2225–2260.
7. Wand Y., Kikuchi S., Suzuki H. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1999. Vol. 14. P. 2898–2902.
8. Камышова Е. С., Кутырина И. М., Носиков В. В. и др. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита // *Терапевт. арх.* 2005. № 6. С. 16–20.
9. Locatelli F., Marcelli D., Comelli M., Giangrade A. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1996. Vol. 11. № 3. P. 461–467.
10. Remuzzi G., Rugenenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // *Kidney Int*. 1997. Vol. 51. P. 2–15.
11. Lim P. O., Dow E., Brennan G. et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertensive clinic population // *J. Hum. Hypertens*. 2000. Vol. 14. P. 311–315.
12. Lim P. O., Rodgers P., Cardale K. et al. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population // *Lancet*. 1999. № 353. P. 40.
13. Brown N.J., Kim K-S., Chen Y-Q. et al. Synergistic Effect of Adrenal Steroids and Angiotensin II on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Production // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000. Vol. 85. No 1. P. 336–344.
14. Connell J.M.C., Davies E. The new biology of aldosterone // *J. Endocrinol*. 2005. Vol. 186. P. 1–20.
15. Cases A., Bragulat E., Serradell M. et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure // *Nephrologia*. 2003. Vol. 23. № 4. P. 42–45.
16. Landray M.J. et al. Inflammation, Endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study // *Amer. J. Kidney Dis*. 2004. Vol. 43 № 2. P. 244–253.
17. Pontremoli R., Rawera M., Viazzi F. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension // *Kidney Int*. 2000. Vol. 57. P. 561–569.
18. Schirmer H., Lunde P., Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population // *The Tromsø Study. Eur. Heart. J.* 1999. Vol. 20. P. 429–438.
19. Mo R., Nordrehaug J.E., Omvik P. et al. Prehypertensive changes in cardiac structure and function in offsprings of hypertensive families // *Blood pressure*. 1995. № 4. P. 16–22.
20. Schunkert H., Bryckel U., Hengstenberg C. et al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy // *J. Amer. Coll. Cardiol*. 1999. Vol. 33. P. 1685–1691.
21. Eccleston-Joyner C.A., Gray S.D. Arterial hypertrophy in the fatal and neonatal spontaneously hypertensive rats // *Hypertension*. 1988. № 12. P. 513–518.
22. Бабак О. Я., Кравченко Н. А. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов // *Укр. терапевт. журн.* 2005. № 2. С. 89–97.
23. Шляхто Е. В., Конради А. О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // *Артер. гипертенз.* 2002. Т. 3. № 4. С. 22–29.

24. *Takeda Y., Yoneda T., Demura M. et al.* Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy // *Endocrinol.* 2000. Vol. 141. P. 1901–1904.
25. *Fiebeler A., Schmidt F., Muller D. N. et al.* Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor-kappa B activation in angiotensin II induced cardiac injury // *Hypertension.* 2001. Vol. 37. P. 787–793.
26. *Duprez D. A., Bauwens F. R., Byzere M. L. et al.* Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension // *Amer. J. Cardiol.* 1993. Vol. 71. P. 17A–20A.
27. *Navarro-Lopez F., Coca A., Pare J. C. et al.* Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase of sodium-proton exchanger activity // *Eur. Heart. J.* 1993. Vol. 14 (Suppl. J). P. 38–41.
28. *Schunkert H., Hense H. W., Danser J.* Association between circulating components of the renin angiotensin aldosterone system and left ventricular mass // *Br. Heart. J.* 1997. Vol. 77. P. 24–31.
29. *Epstein M.* Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction // *J. R. Soc. Med.* 2001 Vol. 94. № 8. P. 378–83.
30. *Конради А. О.* Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных: Гипертрофия левого желудочка // *Артер. гипертенз.* 2005. Т. 11. № 2.

Статья принята к печати 19 декабря 2007 г.