

© А.Ж.Карабаева, М.М.Парастаева, О.Н.Береснева, А.В. Смирнов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, 2008
УДК 616.61-008.64-036.92+616.127-003.826]:615.254.1-092.4

*А.Ж. Карабаева, М.М. Парастаева, О.Н. Береснева, А.В. Смирнов,
А.М. Есаян, И.Г. Каюков*

ВЛИЯНИЕ СПИРОНОЛАКТОНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГИПЕРТРОФИЮ МИОКАРДА У КРЫС WISTAR

*A.Zh. Karabaeva, M.M. Parastaeva, O.N. Beresneva, A.V. Smirnov,
A.M. Essaian, I.G. Kayukov*

THE INFLUENCE OF SPIRONOLACTONE ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE AND MYOCARDIUM HYPERTROPHY IN WISTAR RATS

Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить влияние терапии спиронолактоном на течение экспериментальной хронической почечной недостаточности (ХПН) и гипертрофию миокарда у крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на крысах линии Wistar с экспериментальной ХПН (модель 5/6 нефрэктомии). Первую группу составили животные, которые получали после нефрэктомии спиронолактон (0,2 мг/сут), вторую – животные с ХПН, не получавшие препарат, третью (контрольную) – ложнооперированные крысы. Перед забоем у всех животных измеряли среднее артериальное давление (АД), регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), собирали суточную мочу. В сыворотке крови, взятой во время забоя, определяли содержание альдостерона, мочевины, креатинина, электролитов, общего белка. После забоя рассчитывали индекс гипертрофии миокарда. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В 1-й группе индекс гипертрофии миокарда достоверно не отличался от 3-й группы ($2,52 \pm 0,06$ и $2,35 \pm 0,09$ соответственно, $p > 0,05$), в то время как во 2-й группе ($2,8 \pm 0,11$) была получена достоверная разница относительно контроля ($p < 0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Блокада рецепторов альдостерона спиронолактоном обеспечивает кардиопротективный эффект у крыс линии Wistar с 5/6 нефрэктомией.

Ключевые слова: альдостерон, спиронолактон, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, экспериментальная хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to estimate the influence of spironolactone therapy on progression of experimental chronic renal failure (CRF) and myocardium hypertrophy in rats. **MATERIAL AND METHODS.** The investigation was performed in Wistar rats with experimental CRF (model of 5/6 nephrectomy). The first group of animals was given spironolactone (0.2 mg/day) after nephrectomy. The animal of the second group did not receive spironolactone. The third group (control) consisted of sham-operated rats. Mean arterial pressure and heart rate were measured, daily urine was collected. In the blood serum taken during killing the content of aldosterone, urea, creatinine, electrolytes and total protein were determined. **RESULTS.** The myocardium hypertrophy index in the first group did not reliably differ from the third group (2.52 ± 0.06 and 2.35 ± 0.09 respectively, $p > 0.05$), while in the second group (2.8 ± 0.11) a reliable difference was obtained relative to control ($p < 0.05$). **CONCLUSION.** Blockade of aldosterone receptors with spironolactone provides a cardioprotective effect in Wistar rats with 5/6 nephrectomy.

Key words: aldosterone, spironolactone, arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, experimental chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные нарушения часто выявляются у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1, 2, 3], а сердечно-сосудистая смертность нефрологических больных в 10–20 раз превышает аналогичные показатели в общей популяции [4, 5].

Патологические процессы в миокарде при ХБП включают развитие гипертрофии, интерстициального миокардиального фиброза, изменение артери-

ол и капиллярного ложа [6, 7]. Перечисленные структурные отклонения способствуют уменьшению перфузии миокарда [8], изменению метаболизма в кардиомиоцитах: перераспределению кальция внутри клеток [9], нарушению адренергического ответа [10], окислительных процессов [11] и энергодифициту [12], приводя со временем к систолической и диастолической дисфункции. К началу почечной заместительной терапии более поло-

вины пациентов с ХБП имеет признаки сердечно-сосудистой патологии, обусловленной действием совокупности таких факторов, как гипертензия, анемия, гиперлипидемия, атеросклероз, уремические токсины, средние молекулы, вторичный гиперпаратиреоз, обусловленный нарушениями фосфорно-кальциевого гомеостаза [6, 8, 12]. В прогрессировании ХБП и развитии кардиоваскулярных изменений существенную роль играет также ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). При этом основными факторами, определяющими повреждение почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП, считают ангиотензин II и альдостерон [13]. Установлено, что повышение концентраций альдостерона и ангиотензина II тормозит выработку ренина. Однако значению альдостерона в качестве независимого фактора развития кардиоваскулярных и почечных повреждений внимание стали уделять сравнительно недавно [14].

Свое специфическое действие гормон оказывает через минералкортикоидные рецепторы (МР), расположенные в клетках эпителия (эпителиальные клетки дистального отдела нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез), осуществляющих транспорт Na^+ . В настоящее время, кроме классических эпителиальных идентифицированы и неэпителиальные МР, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, почках и центральной нервной системе. Обнаружен локальный синтез альдостерона в ГМК сосудов и миокарде [15, 16, 17]. Полагают, что именно с воздействием на неэпителиальные МР и связан патологический эффект гормона на сердечно-сосудистую систему [18]. Получены доказательства его влияния на процесс ремоделирования и формирования коллагена в органах, на изменение эндотелиальной функции, прогрессирование почечных и кардиоваскулярных поражений [19, 20, 21, 22].

С целью коррекции нарушений сердечно-сосудистой системы пациентам с хронической сердечной недостаточностью назначают блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон [23]. Проведены исследования применения спиронолактона у пациентов на хроническом гемодиализе. Показано, что малые дозы препарата, не оказывая значительного влияния на уровень калия, способствуют блокированию неблагоприятных эффектов альдостерона в неэпителиальных тканях [24]. Однако исследования эти немногочисленны и выполнены лишь на нескольких пациентах.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение влияния блокатора рецепторов

альдостерона спиронолактона на течение уремии и состояние сердечно-сосудистой системы у крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 47 взрослых самцах крыс (масса 180–200 г) Wistar (питомник Рапполово). С целью создания почечной недостаточности животных подвергли хирургическому вмешательству – резекции 5/6 почечной ткани. Операции проводили в два этапа с интервалом в 1 неделю. В качестве наркоза применяли тиопентал натрия (50 мг/кг). Для доступа к почкам использовали заднепоясничный разрез. На первом этапе выполняли резекцию 2/3 массы левой почки по методике С. Harris [25]. Второй этап заключался в удалении всей правой почки. С целью сохранения надпочечников перед резекцией почки декапсулировали. Операционный гемостаз осуществляли с помощью медицинской гемостатической губки и временного пережатия почечной артерии мягким зажимом, время ишемии почки составляло 3–5 минут.

На следующий день после второго этапа операции крысы в соответствии с целью исследования были разделены на экспериментальные группы. Животные первой группы с питьевой водой получали блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон (Gedeon Richter, Венгрия) в дозе 0,2 мг/сут. С целью предупреждения гиперкалиемии крысам давали фуросемид (Aventis Pharma Ltd, Индия) в дозе 0,25 мг/сут. Вторую группу составили животные с экспериментальной ХПН, не получавшие спиронолактон. Контролем являлись ложнооперированные крысы (третья группа). Наблюдение за животными проводили 10 недель после второго этапа нефрэктомии, что соответствовало примерно 7 годам жизни человека (продолжительность жизни крысы – около 2,5–3 лет).

Перед забоем у всех крыс измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным методом, подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Электрограмму и кривую давления в окклюзионной манжете регистрировали на самописце Н-338-2П при скорости протяжки ленты 10 мм/с. Уровень АД соответствовал величине давления в манжете в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждого животного выполняли 4–5 измерений.

За сутки до окончания срока наблюдения крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры для сбора мочи. Забор крови осуществляли в момент забоя животных. В плазме крови опре-

Таблица 1

**Биохимические показатели сыворотки крови
крыс с экспериментальной уреимией
и ложноперированных крыс, $\bar{X} \pm m$**

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	Контроль (n=17)
Альдостерон, пг/мл	281,67±39,02*	207,55±32,86	145,42±17,41
Калий, ммоль/л	7,91±0,3*	7,73±0,2*	4,51±0,22
Натрий, ммоль/л	149,5±1,5	152,3±1,5	149±1,6
Мочевина, ммоль/л	18,6±2,5**	18,7±0,9**	6,1±0,2
Креатинин, ммоль/л	0,07±0,003**	0,07±0,003**	0,04±0,002
Общий белок, г/л	62,9±1,2	62,8±1,8	63,6±1,9

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,05$ относительно группы контроля.

Таблица 2

**Биохимические показатели мочи крыс
с экспериментальной уреимией
и ложноперированных крыс, $\bar{X} \pm m$**

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	Контроль (n=17)
Калий, ммоль/24 ч	2,02±0,15**	2,1±0,21*	0,92±0,08
Натрий, ммоль/24 ч	0,16±0,03	0,24±0,07	0,26±0,07
Мочевина, ммоль/24 ч	5,66±0,9	6,54±0,45	4,4±0,62
Креатинин, моль/24 ч	0,08±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01
Протеинурия, ммоль/24 ч	0,04±0,01***	0,07±0,02*	0,01±0,001
Суточный диурез, мл	13,56±1,78***	12,16±1,26***	3,79±0,36

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,01$ относительно группы контроля.

деляли концентрацию альдостерона (КАП) – иммуноферментным методом, в сыворотке крови и моче измеряли концентрации мочевины, креатинина, калия, натрия, общего белка. При оценке показателей мочи учитывали объем суточного диуреза каждой крысы. Степень гипертрофии миокарда левого желудочка оценивали по индексу гипертрофии, определяемому как отношение массы левого желудочка к массе тела животного [26, 27].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия признавали достоверными при $p < 0,05$. Значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные биохимических показателей сыворотки крови и КАП у крыс с экспериментальной уреимией и крыс контрольной группы представлены в табл. 1.

Из результатов, приведенных в таблице, следует, что у животных 1-й и 2-й групп в сравнении с контрольной группой отмечены достоверно большие показатели мочевины, креатинина, калия. Кроме того, во всех опытных группах КАП превышает уровень контрольной группы. Однако в группе крыс, получавших после нефрэктомии спиронолактон, в сравнении с контрольными животными отмечена достоверно большая КАП.

В ходе эксперимента у животных также была

измерена суточная экскреция электролитов, азотистых метаболитов и белка. Данные приведены в табл. 2. Из результатов, представленных в таблице, следует, что в опытных группах отмечена достоверно большая суточная экскреция калия и белка с мочой в сравнении с контрольной группой. Однако в группе 1 протеинурия была выражена в меньшей степени, чем в группе 2. Кроме того, у всех животных с нефрэктомией отмечен достоверно более высокий суточный диурез по сравнению с контрольными крысами. Значимого различия по этому показателю между группами 1 и 2 не выявлено.

В данной работе также оценивали влияние терапии спиронолактоном на массу миокарда крыс с экспериментальной ХПН. В качестве показателя использовали индекс гипертрофии миокарда левого желудочка (МЛЖ). Выяснилось, что в группе

животных, принимавших спиронолактон, индекс гипертрофии МЛЖ достоверно не отличается от соответствующего индекса в контрольной группе. В то же время у крыс с уреимией, не получавших блокатор альдостероновых рецепторов, отмечено достоверное увеличение массы миокарда через 10 недель после нефрэктомии. Результаты приведены на рисунке.

Результаты измерения среднего АД и ЧСС у экспериментальных животных представлены в табл. 3. Исследование показало, что к концу срока наблюдения у всех животных, подвергнутых 5/6 не-

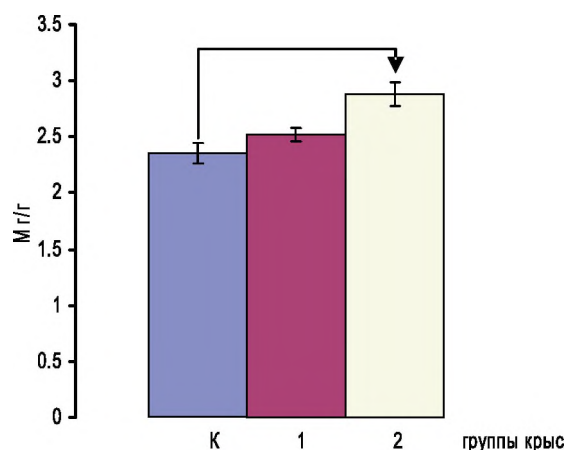


Рисунок. Индекс гипертрофии миокарда левого желудочка крыс. К – контрольная группа; 1 – группа крыс с ХПН, получавшая спиронолактон; 2 – группа крыс с ХПН, не получавшая спиронолактон; → – различия достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели АД и ЧСС у крыс с экспериментальной уреимией, $\bar{X} \pm m$

Группа крыс	АД, мм рт. ст.	ЧСС/мин
1-я группа	151,3 $\pm$ 2,7*	393,8 $\pm$ 17,6
2-я группа	151,4 $\pm$ 2,3*	369 $\pm$ 14,1
Контроль	121,15 $\pm$ 1,8	347,8 $\pm$ 10,3

Примечание: * – $p < 0,001$ относительно группы контроля.

фрэктомии, происходит достоверный рост уровня АД относительно контрольной группы. Значимых различий по этому показателю между группами 1 и 2 в нашем эксперименте не отмечалось. ЧСС во всех группах достоверно не отличалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у экспериментальных животных отмечается повышение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови, суточной экскреции калия и белка с мочой, уровня АД, что обусловлено снижением массы действующих нефронов и развитием почечной недостаточности на фоне нефрэктомии. Полученные нами результаты согласуются с данными других экспериментальных исследований [28].

Кроме того, у животных 2-й группы отмечена достоверно большая КАП, объясняемая приемом спиронолактона. Так как спиронолактон находится в конкурентных взаимоотношениях с альдостероном в отношении минералкортикоидных рецепторов, то при экзогенном введении он связывает эти рецепторы, что приводит к подавлению механизма обратной связи и повышению КАП [29].

В нашем исследовании у всех животных с экспериментальной ХПН развивалась гипертрофия миокарда. Следует подчеркнуть, что патогенез гипертрофии миокарда при уремии до настоящего времени недостаточно ясен. На начальном этапе развития почечной недостаточности она может рассматриваться как компенсаторная реакция на увеличение преднагрузки на сердце в условиях формирующейся артериальной гипертензии. Однако по мере прогрессирования ХПН адаптивные механизмы переходят в дезадаптивные, и гипертрофия выступает в качестве одной из основных причин нарушения функции левого желудочка [11, 19]. Кроме того, при всей важности артериальной гипертензии в развитии гипертрофии МЛЖ следует все же отметить, что это не единственная причина ее возникновения.

В течение последнего десятилетия пересмотрен вопрос некоторых патогенетических аспектов кардиоваскулярных осложнений при заболеваниях почек. В частности установлено, что не только

ангиотензин II, но и альдостерон выступает в качестве повреждающего фактора, причем альдостерон проявляет свои неблагоприятные эффекты как в совокупности с ангиотензином II, так и самостоятельно [30, 31]. В экспериментальных работах показано, что альдостерон является одним из ведущих факторов гипертрофии и фиброзирования миокарда, сосудов и почек в условиях почечной недостаточности [30]. Он проявляет свое неблагоприятное действие через классический минералкортикоидный механизм. Связываясь с минералкортикоидными рецепторами, данный гормон запускает ряд патологических процессов, морфологическим субстратом действия которых являются воспаление и фибриноидный некроз мелких артерий и артериол, стимуляция трансформирующего фактора роста- β , накопление экстрацеллюлярного матрикса. Под влиянием альдостерона развиваются апоптоз кардиомиоцитов, изменения капиллярного ложа, угнетение системы фибринолиза [30, 32]. Одним из механизмов, с помощью которого гормон вызывает повреждение миокарда и сосудов, может быть его воздействие на систему активаторов пламиногена. Увеличивая экспрессию PAI-1 в эндотелиальных клетках, ГМК сосудов, альдостерон способствует фиброзированию тканей, развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, гипертрофии и ремоделирования миокарда и сосудов [33, 34].

Не исключено, что гормон участвует в процессе фиброгенеза и за счет прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле сосудистых фибробластов. При активации данные рецепторы теряют соответствующий белок (heat shock protein) и их мономерные формы проникают в клеточное ядро, связываются там с участком ДНК, ответственным за экспрессию mPНК коллагена I типа [14].

Открытие патогенетической роли альдостерона в развитии фиброза сердца и сосудов способствовало изучению влияния антагонистов альдостероновых рецепторов на проявления сердечной недостаточности и профилактику сердечно-сосудистых осложнений. Однако необходимо отметить, что нет полной ясности в механизмах патогенеза этих осложнений, в связи с чем они остаются предметом исследований и на сегодняшний день.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что в группе животных, получавших блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон, индекс гипертрофии миокарда достоверно не отличался от индекса гипертрофии миокарда животных контрольной группы. Наши данные соотносятся с данными других авторов и подтверждают, что

блокада минералкортикоидных рецепторов способствует снижению ГЛЖ и, соответственно, снижает риск развития кардиоваскулярных осложнений [31, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ полученных нами результатов позволяет заключить, что альдостерон является важным фактором развития и прогрессирования гипертрофии миокарда при ХПН, а блокада рецепторов альдостерона спиронолактоном у крыс линии Wistar с 5/6 нефрэктомией обеспечивает кардиопротективный эффект.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патологические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-153
2. Шишкин АН. Современные проблемы уремической кардиопатии. *Нефрология* 2003; 7(1): 14-20
3. McMahon AC, Greenwald SE, Dodd SM et al. Prolonged calcium transient and myocardial remodeling in early experimental uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5): 759-7642
4. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Швецов МЮ, Кушнир ВВ. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2006; 5: 45-50
5. Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ, Томилина НА и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности. *Рос Мед Журнал* 2005; 2: 4-8
6. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7(приложение 1): 7-13
7. Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Advanc renal replacement ther* 1997; 4(3): 2212-2246
8. Ishikawa M, Akishita M, Kozaki K et al. Amino-terminal fragment (1-34) of PTH inhibits migration and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1998; 136(1): 59-66
9. Qing DP, Ding H, Vadgama J et al. Elevated myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1-stimulated protein synthesis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 19(1): 84-92
10. Dhein S, Rohnert P, Markau S. Cardiac beta-adrenoceptors in chronic uremia: studies in humans and rats. *J Am Col Cardiol* 2000; 36(2): 608-617
11. Hatori N, Havu N, Hofman-Bang C et al. Myocardial morphology and cardiac function in rats with renal failure. *Jap Circ J* 2000; 64(8): 606-610
12. Cortassa S, Aon MA, Marban E. An integrated model of cardiac mitochondrial energy metabolism and calcium dynamics. *Biophys J* 2003; 84(4): 2734-2755
13. Norris K, Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1): 51-63
14. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med* 2001; 40(7): 573-583
15. Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334
16. Wehling M, Spes CH, Win N et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-3522
17. Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9): 2253-2255
18. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246
19. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 2001; 94(8): 378-383
20. Nishiyama A, Abe Y. Aldosterone and renal injury. *Folia Pharmacol Jap* 2004; 124(2): 101-109
21. Oberleithner H, Ludwig T, Iethmuller C et al. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension* 2004; 43(5): 952-957
22. Jucknevicus I, Segal Y, Kren S et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol* 2004; 286(6): F1059-F1062
23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
24. Gross F, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 94-101
25. Harris C, Meyer T, Brenner BM. Nephron ablation to renal injury. The Kidney. Eds. Brenner BM, Rector FC. Philadelphia, London, Tokyo 1986; 1555-1565
26. Okoshi K, Ribero HB, Okoshi MP et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004; 45(4): 647-656
27. Sevilla M, Voces F, Carron R et al. Amlodipine decreases fibrosis and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: persistent effects after withdrawal. *Life Sci* 2004; 75(2): 881-891
28. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143: 4828-4836
29. Barr CS, Lang CC, Hanson J et al. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery diseases. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259-1265
30. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2): 85-94
31. Rocha R, Stier CTJ, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878
32. Struthers AD. Aldosterone an important mediator of cardiac remodeling in heart failure. *Br J Cardiol* 2005; 12(3): 211-218
33. Connell JCM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005; 186: 1-20.
34. Cases A, Bragulat E, Serradell M et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Nephrologia* 2003; 23(4): 42-51.
35. Weber KT. Targeting pathological remodeling. Concepts of cardioprotection and reparation. *Circulation* 2000; 102: 1342-1345

Поступила в редакцию 27.11.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.