

© А.Ж.Карабаева, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, А.В.Смирнов, 2006
УДК 612.434.14:616.61-036.12

А.Ж. Карабаева, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.В. Смирнов

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.Zh. Karabaeva, I.G. Kayukov, A.M. Essaian, A.V. Smirnov

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедры нефрологии и диализа, пропедевтики внутренних болезней, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: уточнить роль компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в прогрессировании хронической болезни почек, ее почечных и сердечно-сосудистых нарушений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** у 214 пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита и различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) определены концентрация альдостерона плазмы (КАП), активность ренина плазмы (АРП), креатинин сыворотки крови (SCr), клиренс креатинина (CCr), общий ренин плазмы (ОР), неактивный ренин плазмы (НР). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** по мере прогрессирования ХБП отмечается нарастание КАП, выявлена четкая обратная нелинейная зависимость между ССг и КАП. Линейный корреляционный анализ выявил высоко достоверную прямую зависимость между SCr и КАП и подтвердил наличие обратной связи между ССг и КАП. Не было обнаружено взаимосвязей между изученными компонентами РААС и уровнями артериального давления, хотя выявлены корреляции АРП с ОР и НР с ОР, обнаружена статистически значимая обратная связь между АРП и SCr. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** альдостерон, А II и ренин могут быть существенными независимыми факторами развития и прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, хроническая болезнь почек, почечные и сердечно-сосудистые осложнения.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to specify the role of components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in progressing chronic kidney disease, its renal and cardiovascular injuries. **PATIENTS AND METHODS.** The concentration of plasma aldosterone (CPA), plasma renin activity (PRA), blood serum creatinine (SCr), creatinine clearance (CCr), total renin plasma (TR), inactive plasma renin (IR) were determined in 214 patients with different forms of chronic glomerulonephritis and different stages of chronic kidney disease (CKD). **RESULTS.** Increased CPA was noted in the progress of CKD, clear inverse nonlinear dependence between CCr and CPA was established. The linear correlation analysis has revealed highly reliable direct correlation between SCr and CPA and confirmed the inverse correlation between CCr and CPA. No relationships were found between the investigated components of RAAS and levels of arterial pressure, although there were correlations of PRA with TR and of IR with TR. A statistically significant feedback was found between PRA and SCr. **CONCLUSION.** Aldosterone, A II and rennin can be substantial independent factors of the development and progress of renal and cardiovascular complications in patients with CKD.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, chronic kidney disease, renal and cardiovascular complications.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) придается существенное значение как в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП), так и в развитии сердечно-сосудистых повреждений при данном состоянии [1, 2]. При этом основными факторами, определяющими повреждения почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП, считаются ангиотензин II (АII) и альдостерон. Роль АII в этих процессах известна довольно давно и достаточно хорошо изучена. Однако значению альдостерона, как независимому фактору развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и почечных повреждений, вни-

мание стали уделять сравнительно недавно [3]. Изучению состояния РААС при различных вариантах повреждений почек посвящено очень большое число исследований. Однако большинство из них сосредотачивалось на роли данной системы в развитии артериальной гипертензии (АГ) или нарушений водно-солевого гомеостаза у таких больных. Не были исключением и разработки, проведенные на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и нефрологии и диализа научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тем не менее, развитие представлений о роли РААС в этих процессах позволяет

Таблица 1

Характеристики исследуемых групп ($\bar{X} \pm m$)

Группа	n	SCr, ммоль/л	CCr, мл/мин	КАП, пг/мл	АРП, нг А/мл·ч	ОР, нг А/мл·ч	НР, нг А/мл·ч	АДС, мм рт. ст.	АДД, мм рт. ст.	САД, мм рт. ст.
Здоровые	15	0,10±0,006	85±6	215±23	3,62±0,46	11,59±0,91	7,97±0,73	131,0±4,0	81,0±2,0	-
МЗПГН, АГ	13	0,11±0,01	100,4±4,8	242,7±20,7	4,4±1,2	16,6±1,8	12,2±1,5	162,1±18,7	100,6±11,3	113,2±2,0
МЗПГН, ИМС	32	0,09±0,03	123,4±7,3	233,6±30,1	2,7±0,5	17,3±2,1	14,6±2,0	120,4±6,3	76,7±4,6	90,2±1,8
МПГН, АГ	28	0,11±0,04	76,0±5,9	217,6±28,3	5,6±2,3	26,2±3,0	20,6±2,4	163,9±14,5	100,3±11,9	121,4±13,4
МПГН, ИМС	14	0,09±0,03	84,0±10,2	226,1±56,9	5,3±2,6	24,1±5,3	18,8±4,1	116,7±9,5	74,2±5,1	88,4±6,2
МГН, АГ	10	0,08±0,02	129,4±7,3	262,1±56,9	7,1±2,4	25,5±4,0	18,4±3,4	158,1±20,6	100,0±8,0	121,0±10,3
ФСГС, АГ	11	0,09±0,03	107,6±15,3	236,8±73,6	6,8±2,9	20,6±5,1	13,8±3,5	152,7±11,0	101,8±8,7	118,7±8,4
ХБП III-IV ст.	22	0,40±0,06	27,0±3,4	494,2±7,1	3,03±0,8	14,7±2,1	11,7±1,3	-	-	-
ХГН, НС	15	0,126±0,02	74,0±7,0	219,0±36,0	2,56±0,44	16,6±2,7	14,1±2,6	-	-	-
ХГН, АГ	17	0,098±0,04	88,0±12,0	224,0±23,0	3,35±0,37	18,7±2,2	15,3±2,2	149,4±3,5	95,9±2,9	113,7±2,8
ХГН, ИМС	15	0,084±0,004	92,3±7,8	241,0±26,0	3,04±3,1	11,9±1,2	8,49±1,03	124,7±2,3	82,3±1,8	96,4±1,7
ХБП III-IV ст.	9	0,41±0,07	21,3±4,2	404,0±81,0	2,52±0,66	16,4±2,8	13,2±2,8	143,3±5,8	93,9±2,9	110,4±3,2
ХБП V ст.	13	0,98±0,09	0,9±0,5	1007,0±481,0	3,0±1,4	7,5±1,7	4,49±0,8	-	-	-

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, МЗПГН – мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, ИМС – изолированный мочевого синдром, МПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, МГН – мембранозный гломерулонефрит, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, ХБП – хроническая болезнь почек, ХГН – хронический гломерулонефрит, НС – нефротический синдром. АДС – систолическое артериальное давление, АДД – диастолическое артериальное давление, САД – среднее артериальное давление, ССг – клиренс креатинина, SCr – креатинин сыворотки крови.

несколько иначе взглянуть на данные, полученные в ряде предыдущих исследований. Поэтому целью настоящей работы является анализ некоторых собственных данных, полученных ранее и посвященных состоянию активности РААС у пациентов с ХБП в свете новых сведений о ее роли в развитии и прогрессировании этого состояния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы ретроспективно проанализировали некоторые результаты исследований, в основном выполненных на кафедре пропедевтики внутренних болезней и в НИИ нефрологии СПбГМУ, которые были частично опубликованы [4, 5], вошли в ряд диссертационных работ [6, 7, 8] или сохранились в архивах кафедры. В конечном итоге удалось сформировать ряд групп сравнения (табл. 1). В эти выборки вошли обследуемые с установленными концентрациями альдостерона плазмы (КАП), активности ренина плазмы (АРП), а также уровнями «общего (тотального) ренина» плазмы (ОР) и «неактивного ренина» плазмы (НР).

Как следует из табл. 1, большинство пациентов страдало различными вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН), причем в большинстве случаев диагноз данного заболевания был подтвержден с помощью прижизненного морфологического исследования нефробиоптатов. В ряде случаев морфологический диагноз оставался неизвестным, но имеющиеся клинико-лабораторные данные свидетельствовали о наличии ХГН. В большинстве случаев у пациентов отмечалось умеренное снижение функции почек, ориентировочно соответствующее I–II ст. ХБП (см. табл. 1). Некоторые выборки включали больных с большей степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), величины которой укладывались в III–IV ст. ХБП (см. табл. 1).

Как правило, в таких группах диагноз первичного почечного повреждения был неизвестен. Наконец, отдельную выборку составили больные с V ст. ХБП (см. табл. 1). Все они получали терапию программным гемодиализом (ГД).

Во всех случаях КАП и АРП определялась радиоиммунным методом с использованием диагностических наборов фирмы «Solin» (Италия). Для определения ОР активация ренина плазмы осуществлялась трипсином [9]. Активность фермента до трипсиновой активации рассматривалась как АРП, после как ОР. Величина НР вычислялась как разность: ОР – АРП.

Во всех случаях забор венозной крови для измерения показателей РААС проводился после 30-минутной нагрузки ходьбой в спокойном темпе по ровной поверхности.

У пациентов, вошедших в группы сравнения, определялись также концентрации креатинина в сыворотке крови и моче, объем суточного диуреза и по стандартной формуле рассчитывался клиренс этого метаболита (в пересчете на 1,73 м² площади поверхности тела).

Средние значения результатов исследования соответствующих групп сравнения, представленные в табл. 1, рассматривались как независимые наблюдения. Они подвергались статистической обработке с использованием линейного и нелинейного регрессионного анализа и однофакторного дисперсионного анализа (с применением LSD-теста). Все расчеты выполнялись на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ «Statistica 6».

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе был проанализирован уровень КАП в зависимости от особенностей клиническо-

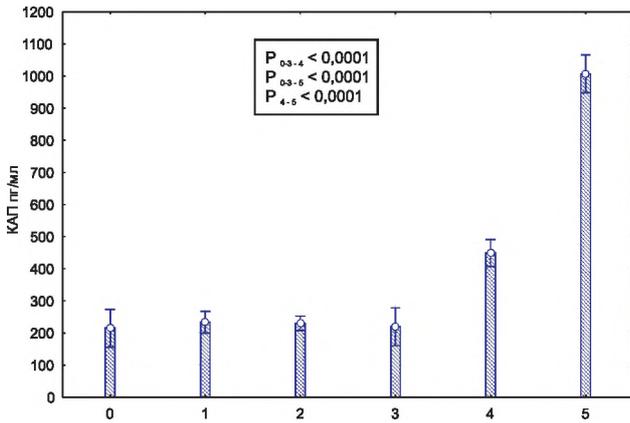


Рис. 1. Уровень КАП в исследованных группах. 0 – здоровые, 1 – ХГН с ИМС, 2 – ХГН с АГ, 3 – ХГН с НС, 4 – ХБП III-IV ст., 5 – ХБП V ст.

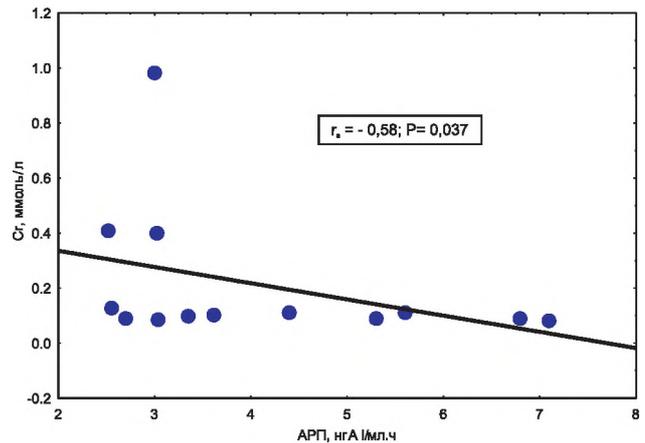


Рис. 3. Взаимосвязь между концентрацией креатинина в сыворотке крови и активностью ренина плазмы.

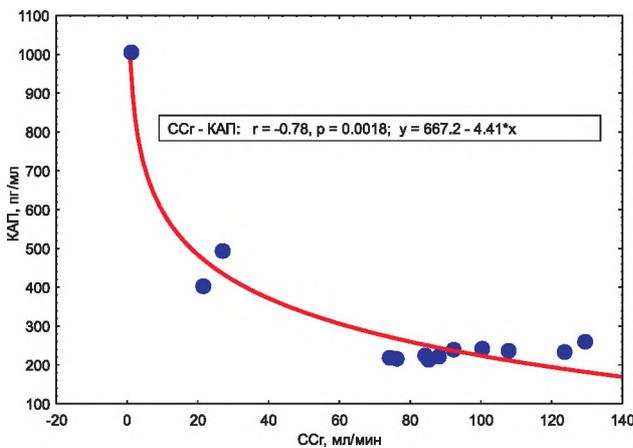


Рис. 2. Взаимосвязь между концентрацией альдостерона в плазме и клиренсом креатинина.

го течения заболевания (например, наличия или отсутствия АГ или НС) и степени снижения функционального состояния почек (рис. 1). При этом отдельные выборки больных с однотипными клиническими признаками, в частности, с ИМС или вторичной артериальной гипертензией (ВАГ), были объединены (рис. 1), полученные результаты обработаны с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Оказалось, что клинико-лабораторная картина ХБП при таком подходе практически не влияет на величину КАП, поскольку уровни этого показателя достоверно не отличались у здоровых лиц, пациентов с ИМС, НС или АГ (см. рис. 1). Однако дальнейшее ухудшение функции почек приводило к резкому нарастанию КАП у больных с III-IV ст. ХБП, а максимума этот параметр достигал в V ст. ХБП (см. рис. 1).

Далее был выполнен поиск зависимости между КАП и величинами клиренса креатинина. В результате регрессионного анализа была выявлена четкая обратная нелинейная (линейно-логарифмическая) зависимость между ССг и КАП (рис. 2).

Линейный корреляционный анализ выявил высоко достоверную прямую зависимость между ССг и КАП и подтвердил наличие обратной связи между ССг и КАП (табл. 2). Не было обнаружено взаимосвязей между изученными компонентами РААС и уровнями артериального давления, хотя выявлены вполне ожидаемые корреляции АРП с ОР и НР с ОР (см. табл. 2).

С другой стороны, использование непараметрического коэффициента корреляции Спирмена позволило обнаружить статистически значимую обратную связь между АРП и концентрацией креатинина в сыворотке крови (рис. 3).

Таблица 2
Взаимосвязи между компонентами РААС, характеристиками функционального состояния почек и показателями уровня АД (коэффициент линейной корреляции Пирсона)

Показатели	КАП	АРП	ОР	НР
SCr	0,96	НЗ	НЗ	НЗ
CCr	-0,71	НЗ	НЗ	НЗ
АДС	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
АДД	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
САД	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
КАП	-	НЗ	НЗ	НЗ
АРП	НЗ	-	0,77	НЗ
ОР	НЗ	0,77	-	0,96
НР	НЗ	НЗ	0,96	-

Примечание. НЗ – не значимо.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования, представляющего собой, по сути, своеобразный метанализ ранее полученных данных, в общем, свидетельствуют о нарастании КАП по мере прогрессирования ХБП. Это, в принципе, согласуется с представлениями о существенной роли данной системы в прогрессировании повреждений почек. С другой стороны, наличие корреляционной связи между теми или иными параметрами, строго говоря, не позволяет однозначно определить причинно-следствен-

ные отношения между ними. Например, возможно, что нарастание уровня КАП у пациентов с ХБП может определяться именно снижением СКФ, но не доказывает того, что альдостерон в какой-то мере усугубляет повреждения почек. С другой стороны, по данным экспериментальных исследований показано, что адреналэктомия замедляет прогрессирование нефропатии у крыс с частичным удалением почечной ткани, несмотря на адекватную заместительную терапию глюкокортикоидами [10]. Постоянное введение альдостерона и соли как интактным крысам [11], так и животным с односторонней нефрэктомией [12, 13] способствовало развитию гипертензии, протеинурии, гломерулярных и тубулоинтерстициальных повреждений в виде фиброза и аккумуляции коллагена в интерстиции [14]. Наконец, введение экзогенного альдостерона препятствовало реализации ренопротекторного эффекта блокады АП у спонтанно гипертензивных крыс с частичной аблацией почечной паренхимы [15] или крыс линии SHRSP [16].

Следующая группа доказательств важной и независимой роли альдостерона в развитии и прогрессировании повреждений почек была получена в клинических наблюдениях пациентов с первичным гиперальдостеронизмом (ПГА) [3]. В частности, оказалось, что частота встречаемости и выраженность протеинурии у пациентов с ПГА значимо больше, чем у больных с эссенциальной гипертензией [17, 18].

В недавнем исследовании [19] было подтверждено, что у больных с ПГА отмечается более высокая экскреция альбумина и β 2-микроглобулина с мочой, чем у пациентов с эссенциальной гипертензией при сравнимых уровнях АД, СКФ и эффективного почечного плазматока.

Многочисленные исследования, выполненные за последние 15 лет, результаты которых суммированы в ряде обзоров [3, 20–26] навели на мысль о том, что действие альдостерона не исчерпывается влиянием на хорошо известные минералкортикоидные рецепторы (MR-рецепторы) в эпителии дистальных отделов почечных канальцев и толстого кишечника. Были обнаружены рецепторы к этому гормону и в неэпителиальных тканях: кровеносных сосудах, сердце, мозге [27–29].

Как полагают в настоящее время, альдостерон проявляет прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей. Кроме того, данный стероидный гормон участвует в процессе фиброгенеза за счет прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле сосудистых фибробластов. При акти-

вации эти рецепторы теряют соответствующий белок (heat shock protein) и их мономерные формы проникают в клеточное ядро, где связываются с определенным участком ДНК, ответственным за экспрессию мРНК коллагена типа I или других протеинов [3, 30].

Другим механизмом, с помощью которого альдостерон может способствовать усилению фиброгенеза в органах-мишенях, включая почки, может быть его воздействие 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 фибринолитический баланс в значительной мере определяется конкурирующим воздействием активаторов плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в стенках кровеносных сосудов и частично в эндотелии. По-видимому, и альдостерон, и АП независимо друг от друга (или альдостерон способствует этому эффекту АП) ведут к усилению экспрессии PAI-1. Все это содействует подавлению системы фибринолиза и развитию повреждений микроциркуляторного русла [21, 22, 31], что в конечном итоге способствует фиброзированию почечной ткани. Данный эффект опосредуется развитием воспалительной реакции с развитием микроангиопатии и последующим формированием околососудистого и интерстициального фиброза. Повышенная продукция PAI-1 и TGF- β вызывает фибропролиферативную деструкцию клубочков и интерстиция [31, 33].

Биосинтез альдостерона, главным образом, контролируется ренин-ангиотензиновой системой. Ренин катализирует гидролиз ангиотезиногена (ренин-субстрата) до ангиотензина I, который превращается в ангиотензин II при участии ангиотезин-превращающего фермента, представленного в легких и сосудистом русле. Все компоненты РААС также обнаружены в других тканях, включая головной мозг, сосуды и кору надпочечников.

Существенно, что в недавнем исследовании *in vitro* Y. Huang и соавт. [34] показали, что и ренин сам по себе, возможно, играет существенную роль в процессах фиброирования почечной паренхимы посредством стимуляции трансформирующего фактора роста TGF- β 1 мезангиальных клеток, причем независимым от АП механизмом. Наши данные (см. рис. 3), показавшие обратную зависимость между АП и уровнем сывороточного креатинина, казалось бы, не вполне согласуются с такой точкой зрения. Однако здесь следует учитывать, что активность РААС при заболеваниях почек

может определяться многими факторами. В частности, не исключено, что по мере нарастания склеротических изменений в почечной паренхиме, по мере прогрессирования ХБП снижается образование ренина в почках – основных продуцентах данного фермента в организме. Кроме того, по мере прогрессирования почечной недостаточности развивается задержка натрия и воды, т.е. развивается низкорениновая объемзависимая гипертензия, хотя по данным наших исследований (см. табл. 2) не получено значимой корреляционной взаимосвязи уровня АД с КАП и АРП. Возможно, в какой-то степени это обусловлено разнородностью групп обследованных пациентов. Эти предпосылки подавления РАС, наряду с приведенными выше данными о нарастании КАП по мере ухудшения функции почек (см. рис. 1 и 2), наводят на мысль, что в стимуляции биосинтеза альдостерона в такой ситуации более важное значение могут иметь другие стимулы (калий?, АКТГ?) или замедление деградации данного гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В любом случае, прогрессирование хронической болезни почек неизбежно ассоциируется со сложными и, возможно, разнонаправленными изменениями различных компонентов РААС. При этом результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований наводят на мысль о том, что альдостерон, АП и ренин могут быть существенными независимыми факторами развития и прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, уточнение роли каждого из них в этих процессах требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Weber KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4: 51–55
2. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689 – 1697
3. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med.* 2001 Jul; 40(7):573-83
4. Рябов СИ, Каюков ИГ, Гадаев АГ и др. Морфофункциональные параллели при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер арх* 1992; (6): 26-29
5. Котовой ЮО. Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гломерулонефрите. *Урология и нефрология* 1989; (5): 53-58
6. Каюков ИГ. Особенности нарушений водно-солевого гомеостаза у больных хроническим гломерулонефритом в дозотемическом периоде. Дисс. докт. мед. наук... СПб, 1994
7. Гадаев А. Механизмы артериальной гипертензии при хроническом гломерулонефрите. Дисс. докт. мед. наук... СПб, 1992
8. Котовой ЮО. Состояние ренин-ангиотензин-аль-

достероновой системы при гломерулонефрите в динамике развития почечной недостаточности. Дисс. канд. мед. наук...СПб, 1986

9. Osmond DH, Loh EK, Loh AY et al. Kallikrein and plasmin as activators of inactive renin. *Lancet* 1978; 2, 8104-5: 1375-1376
10. Quan ZY, Walser M, Hill GS. Adrenalectomy ameliorates ablative nephropathy in the rat independently of corticosterone maintenance level. *Kidney Int* 1992; 41: 326–333
11. Nishiyama A, Yao L, Nagai Y et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43: 841–848
12. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791–1800
13. Peng H, Carretero OA, Raji L et al. Antifibrotic effects of N-acetyl-seryl-aspartyl-Lysyl-proline on the heart and kidney in aldosterone-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 794–800
14. Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci* 2006 Jan; 100(1): 9-16. Epub 2006 Jan 6
15. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063–1068
16. Rocha R, Chander PN, Khanna K et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 451–458
17. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964; 107: 159-172
18. Nishimura M, Uzu T, Fujii T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266
19. Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2005 Jan; 18(1): 50-5
20. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 2001 Aug; 94(8): 378-83
21. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinology* 2005; 186: 1-20
22. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Oct; 18(10): 1984-1992
23. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД, Моисеев СВ, Фомин ВВ. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 76 (6):39-47
24. Карабаева АЖ. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология* 2006; 1(10): 25-34
25. Есаян АМ, Каюков ИГ, Карабаева АЖ. Минералкортикоидные рецепторы: строение, механизмы активации. *Нефрология* 2006; 2 (10): 28-32
26. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. *Нефрология* 2001; 4(5): 9-16
27. Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334
28. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 1984-1992
29. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246
30. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 3-16
31. Nancy J. Brown, Kyung-Soo Kim, Yan-Qun Chen et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production 1. *J Clinl Endocrinol Metabo* 2000; 85(1): 336-344

32. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: Pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 677-688

33. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI – 1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002; 15 (3): 230-235

34. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69 (1): 105-113

Поступила в редакцию 11.08.2006 г.