

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, 2004
УДК 616.12-008.331.1:616.61

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ПРИЧИНА ДИСФУНКЦИИ ПОЧКИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

O.B. Kuzmin, M.O. Pugaeva

NEUROHUMORAL DYSBALANCE AS A CAUSE OF RENAL DYSFUNCTION IN PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION

Кафедры фармакологии и госпитальной терапии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: артериальная гипертония, нейрогуморальный дисбаланс, дисфункция почки, клинические последствия.
Key words: arterial hypertension, neurohumoral dysbalance, renal dysfunction, clinical consequences.

Дисфункции почек принадлежит особая роль в развитии и прогрессировании первичной артериальной гипертонии (гипертонической болезни), несмотря на существование большого количества гипертензионных фенотипов, возникающих у больных как результат наследственной предрасположенности и приобретенных нарушений регуляции системной гемодинамики. Это прежде всего связано с выполнением почками функции «баростата» сердечно-сосудистой системы, обеспечивающего с помощью механизма прессорного натрийуреза выведение из организма избытка натрия и воды для поддержания нормального тонуса сосудов, эффективного объема и артериального давления (АД) крови [1, 2]. При артериальной гипертонии происходит постепенное ослабление, а у пациентов с высоким АД почти полное подавление прессорного натрийуреза, который является основным звеном гомеостатического механизма долгосрочной регуляции АД. Одновременно в почках формируется ряд вторичных функциональных и морфологических дефектов, имеющих негативные клинические последствия. Наиболее неблагоприятным из них является гипертоническая нефропатия, присоединение которой приводит не только к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), но и в значительной степени ускоряет прогрессирование самой болезни, повышая риск смерти от сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений.

В обзоре представлены сведения о роли дисбаланса нейрогуморальных систем, который рассматривается сейчас в качестве одной из основных причин нарушения функции почек при сердечно-сосудистых заболеваниях [3], в механизме их дис-

функции у больных с разными формами артериальной гипертонии.

Нейрогуморальный дисбаланс – одна из основных причин дисфункции почки при артериальной гипертонии

Развитие артериальной гипертонии первоначально является следствием функциональных нарушений регуляции кровообращения, к которым впоследствии присоединяются процессы ремоделирования сердца, сосудов и почек, приводящие к стабилизации повышенного АД и дальнейшему прогрессированию заболевания. В их формировании важную роль играет нарушение взаимодействия двух групп нейрогуморальных систем, регулирующих гемодинамический режим в организме: сосудосуживающих, антинатрийуретических, вызывающих при избыточной стимуляции пролиферацию клеток и ремоделирование органов, и сосудорасширяющих, натрийуретических, препятствующих этим негативным клеточным процессам. Дисбаланс этих систем, нарастающий у больных по мере прогрессирования артериальной гипертонии, оказывает весьма неблагоприятное влияние на почки, которые в результате прямо вовлекаются в патогенез этого заболевания.

Почки включаются в механизм гипертензии на самых ранних этапах ее развития в ответ на повышение активности симпатической нервной системы (СНС), которая характерна для всех клинических форм артериальной гипертонии. Ближайшим следствием этого является избыточная стимуляция β_1 -адренорецепторов ЮГА и увеличение секреции ренина, включающее почечную ре-

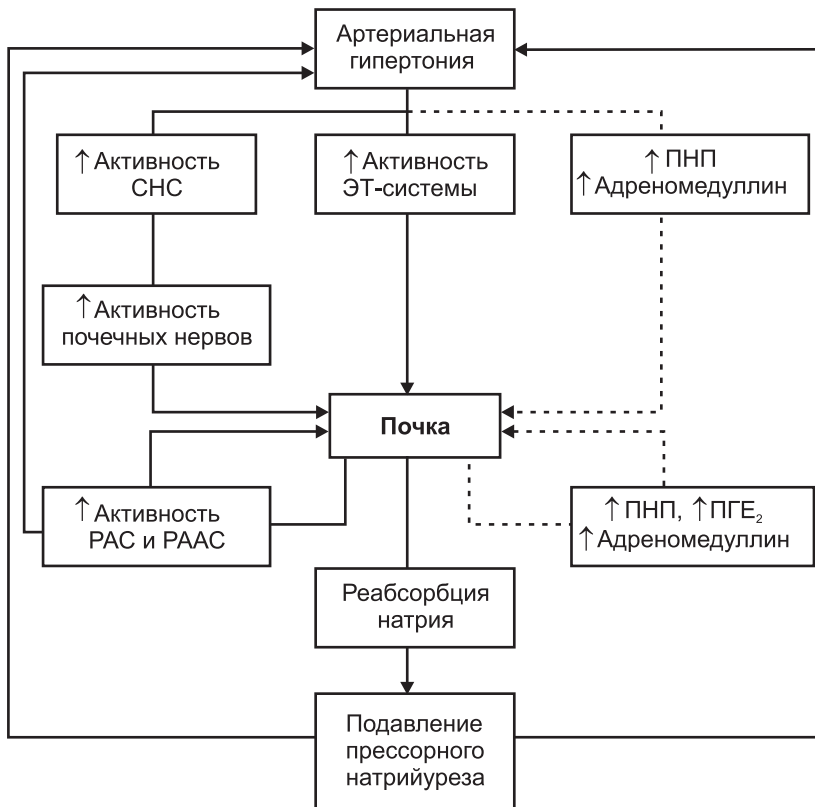


Рис. 1. Участие нейрогуморальных систем в механизме включения почки в патогенез первичной артериальной гипертензии. СНС – симпатическая нервная система, ЭТ-система – эндотелиновая система, РААС – ренин-ангиотензиновая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ПНП – предсердный натрийуретический пептид, ПГЕ₂ – простагландин E₂. Прерывистая линия – влияние нейрогуморальных факторов, препятствующих дисфункции почек при артериальной гипертензии.

нин-ангиотензиновую систему (РАС) и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в механизм дисфункции почек и повышения АД (рис. 1). Дальнейшее нарастание активности почечных нервов сопровождается возбуждением сосудистых и канальцевых α_1 -адренорецепторов, которое ведет к сужению резистивных сосудов коры и увеличению реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефрона [4]. Сейчас установлено, что почки являются также не только объектом воздействия СНС, но и сенсорным органом, который способен с помощью афферентной импульсации изменять функциональное состояние ее центральных структур. Благодаря этому по мере прогрессирования артериальной гипертензии и, особенно, присоединения нефропатии и ХПН, возрастает активность почечных хемо- и барорецепторов, контролирующих состав и гидростатическое давление интерстициальной жидкости, которая сопровождается рефлекторным возбуждением центров головного мозга и усилением симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и почки, осложняющим течение самого заболевания [5].

Особое значение в перестройке нейрогуморальной регуляции при артериальной гипертензии имеет

активация РААС, наиболее выраженная у больных с солерезистентной формой заболевания. Максимальный прирост активности ренина и концентрации альдостерона в крови наблюдается обычно в период нестабильной гипертензии, снижаясь затем по мере прогрессирования болезни [6]. Сниженная активность РААС характерна для пациентов с солечувствительной гипертензией, у которых выявляется низкий уровень активности ренина в плазме крови и отсутствие достаточно выраженной гиперальдостеронемии. Вариантом течения такой артериальной гипертензии является «синдром кажущегося избытка минералкортикоидов», который встречается у больных с мутацией гена 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, метаболизирующей в организме глюкокортикоидные гормоны. Этот генетический дефект приводит к накоплению и избыточной стимуляции гормонами минералкортикоидных рецепторов собирательных трубок и других почечных структур, обладающих одинаковым

сродством к глюко- и минералкортикоидам, с развитием артериальной гипертензии по типу ДОКА-солевой гипертензии даже на фоне отсутствия в крови повышенного уровня альдостерона [7].

В повышении АД и нарушении функции почек при артериальной гипертензии участвует также и эндотелиновая система, хотя ее функциональные возможности по сравнению с РААС более ограничены. Эндотелин-1, в отличие от циркулирующего ангиотензина II, является ауто- и паракринно действующим пептидом, благодаря чему дисрегуляторные нарушения в этой системе развиваются преимущественно на уровне органов, хотя и могут быть связаны между собой. В результате концентрация эндотелина-1 в крови больных длительное время существенно не изменяется, увеличиваясь лишь у пациентов с высокой и злокачественной гипертензией, имеющих ХПН. Достаточно убедительные доказательства участия эндотелиновой системы в повышении АД, ремоделировании сердца, сосудов и почек получены только у животных с моделями солечувствительной гипертензии и людей с аналогичной формой заболевания [8, 9].

Одновременно с повышением активности сосудосуживающих, антинатрийуретических систем

Клинические и функциональные признаки солечувствительной и солерезистентной гипертензии у больных первичной артериальной гипертензией

Признак	Солечувствительная гипертензия	Солерезистентная гипертензия
Потребление и выделение натрия с мочой	Высокое	Нормальное или слегка повышенное
Стимуляция реабсорбции натрия в почке	Преимущественно в дистальных отделах нефрона	Преимущественно в проксимальных канальцах
Снижение среднего АД, оцениваемое по стандартной методике М.Н.Weinberger [16]	Более 10 мм рт. столба	Менее 10 мм рт. столба
Активность ренина в плазме крови	Низкая	Высокая
Содержание адреномедуллина в плазме крови	Близкое к норме	Высокое
Прирост активности ренина в плазме крови при ограничении натрия в диете	Слабый или отсутствует	Выраженный
Прирост содержания эндотелина-1 в плазме крови при ограничении натрия в диете	Выраженный	Слабый или отсутствует
Гипотензивная реакция при назначении антигипертензивных средств:		
Тиазидные диуретики	Выраженная	Слабая
Ингибиторы АПФ	Слабая	Выраженная
Блокаторы АТ ₁ -ангиотензиновых рецепторов	Слабая	Выраженная
Антагонисты ЕТ _A -эндотелиновых рецепторов	Выраженная	Слабая

в компенсацию гемодинамических нарушений, возникающих при артериальной гипертензии, включаются натрийуретические пептиды, адреномедуллин и другие сосудорасширяющие вещества, обладающие натрийуретическими и антипролиферативными свойствами. Благодаря этому в период, предшествующий повышению АД, в крови наблюдается значительный прирост содержания предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и простагландина Е₂ (ПГЕ₂), препятствующий дальнейшему прогрессированию болезни [6, 10]. Однако по мере увеличения гиперсимпатикотонии, активности РААС и других нейрогуморальных систем, стимулирующих реабсорбцию натрия в почках, развивается нейрогуморальный дисбаланс, связанный с нарастающей функциональной декомпенсацией депрессорных систем организма. Прежде всего это касается ПГЕ₂, продукция которого почками падает уже при нестабильной гипертензии, снижаясь еще в большей степени у больных с более поздними стадиями заболевания [11]. Концентрация в крови ПНП и адреномедуллина, отражающая степень их компенсаторного напряжения, при этом, как правило, нарастает, увеличиваясь максимально в 2,0–2,2 раза у пациентов со злокачественной гипертензией, но все же оказывается недостаточной для предотвращения дисфункции почек, развития нефропатии и стойкого повышения АД [12, 13].

В связи с этим можно полагать, что дисфункция почек при артериальной гипертензии первона-

чально является функциональной, поскольку в значительной степени обусловлена дисбалансом нейрогуморальных систем, оказывающих противоположное влияние на тонус почечных сосудов и транспорт натрия в нефроне. Однако по мере прогрессирования болезни под влиянием нарастающей гипертензии и избыточной активности почечной РАС, РААС и эндотелиновой системы в почках развиваются структурные нарушения, приводящие впоследствии у многих больных к формированию нефропатии и ХПН.

Подавление прессорного натрийуреза – главный функциональный дефект почки при артериальной гипертензии

Феномен прессорного натрийуреза, обусловленный торможением реабсорбции натрия почти по всему длиннику нефрона, обеспечивает длительную адаптацию системной гемодинамики к прессорным колебаниям АД. В его формировании участвуют увеличение медулярного кровотока при уровне АД, превышающем возможности его ауторегуляции, повышение интерстициального давления в коре и мозговом веществе и угнетение активности почечной РАС с одновременным увеличением продукции в почке ПГЕ₂, брадикинина и оксида азота [14]. Уже в ранних работах А.С.Guyton было установлено, что повышение среднего АД до 200 мм рт. ст. сопровождается в обычных условиях приростом натрийуреза в 6–7 раз, в то время как у больных с аналогичным уровнем АД потеря на-

трия с мочой возрастает всего в 2,4 раза. Эти данные впервые показали, что при артериальной гипертонии происходит подавление прессорного натрийуреза со сдвигом кривой давление/натрийурез в сторону повышенного АД для поддержания нормального водно-солевого баланса организма. Главной причиной такого функционального сдвига в сердечно-сосудистой системе является увеличение реабсорбции натрия в почках, которое препятствует выведению из организма дополнительного количества натрия и воды для сохранения нормального эффективного объема и АД крови [15].

Неспособность почек экскретировать избыточное количество потребляемого натрия без повышения почечного перфузионного давления характерна прежде всего для пациентов с солечувствительной гипертонией, которые по некоторым оценкам составляют до 56 % больных гипертонической болезнью [16]. Для этой формы заболевания, отличающейся более тяжелым течением с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, характерен ряд клинических и функциональных признаков, значительно отличающих ее от солерезистентной гипертонии с ее промежуточными фенотипами. Самые существенные из них – низкий уровень активности ренина плазмы крови и отсутствие или слабый прирост его в ответ на ограничение натрия в диете [17]. Специфическим признаком солечувствительной гипертонии является также неадекватное увеличение при низком потреблении натрия концентрации в крови эндотелина-1, указывающее на нарушение функционального состояния эндотелиновой системы, активация которой на фоне сниженной активности РААС рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на поддержание повышенного АД [8] (таблица).

В развитии солечувствительной гипертонии могут участвовать генетические дефекты, проявляющиеся полиморфизмом генов β - и γ -субъединиц дистальных Na^+ -каналов [18], генетически обусловленным дефицитом ET_B -эндотелиновых рецепторов клеток собирательных трубок [19] или синдромом «кажущегося избытка минералокортикоидов» [7]. Однако у большинства больных ведущую роль в ее формировании играет дисбаланс нейрогуморальных систем, регулирующих транспорт натрия в нефроне. Об этом говорят данные, указывающие на участие в увеличении реабсорбции натрия в почках и подавлении прессорного натрийуреза повышенной активности СНС, РААС и дисбаланса эндотелиновой системы, обусловленного функциональной недостаточностью ET_B -эндотелиновых рецепторов, которые препятствуют в

обычных условиях избыточной реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона и задержке его в организме. Результаты клинических исследований, полученные в общей популяции больных с легкой и умеренной гипертонией, свидетельствуют о том, что реабсорбция натрия в почках, оцениваемая по клиренсу лития, возрастает в период становления повышенного АД как в проксимальных, так и в дистальных почечных канальцах. У пациентов с солечувствительной гипертонией основным местом функционального дефекта в нефроне являются, по-видимому, собирательные трубки коры и мозгового вещества, в которых нарушается взаимодействие альдостерона, эндотелина-1 и противостоящих им ПНП, адреномедуллина и ПГЕ_2 [20].

Нейрогуморальный дисбаланс и гипертоническая нефропатия

У многих больных артериальная гипертония осложняется ремоделированием почек, которое сопровождается их структурной и функциональной перестройкой с формированием нефросклероза и ХПН. Наиболее важным фактором почечного повреждения является системная гипертензия, длительное действие которой на почки ведет к развитию прегломерулярного артериолосклероза, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [21]. Избыточная активность почечной РАС, РААС и эндотелиновой системы также участвует в ремоделировании почек, оказывая негативное влияние не только на гемодинамические механизмы прогрессирования нефропатии, но и прямо вмешиваясь в процессы склерозирования почечной ткани.

Постоянное воздействие системной гипертензии и дисбаланса нейрогуморальных систем вызывает структурное ремоделирование резистивных сосудов почек в виде гипертрофии гладкомышечных клеток, избыточной продукции белков внеклеточного матрикса, гиперплазии интимы и других морфологических дефектов, которые в итоге приводят к развитию прегломерулярного артериолосклероза. У части больных, особенно пожилых или лиц, склонных к нарушению липидного обмена, в результате выраженной деформации и утолщения стенок сосудов может преобладать ишемическое повреждение почек с последующим формированием диффузного гломерулосклероза (рис. 2).

Для большинства пациентов более характерен другой гемодинамический механизм прогрессирования гипертонической нефропатии, который проявляется в развитии внутриклубочковой гипертензии и феномена гиперфилтрации, также

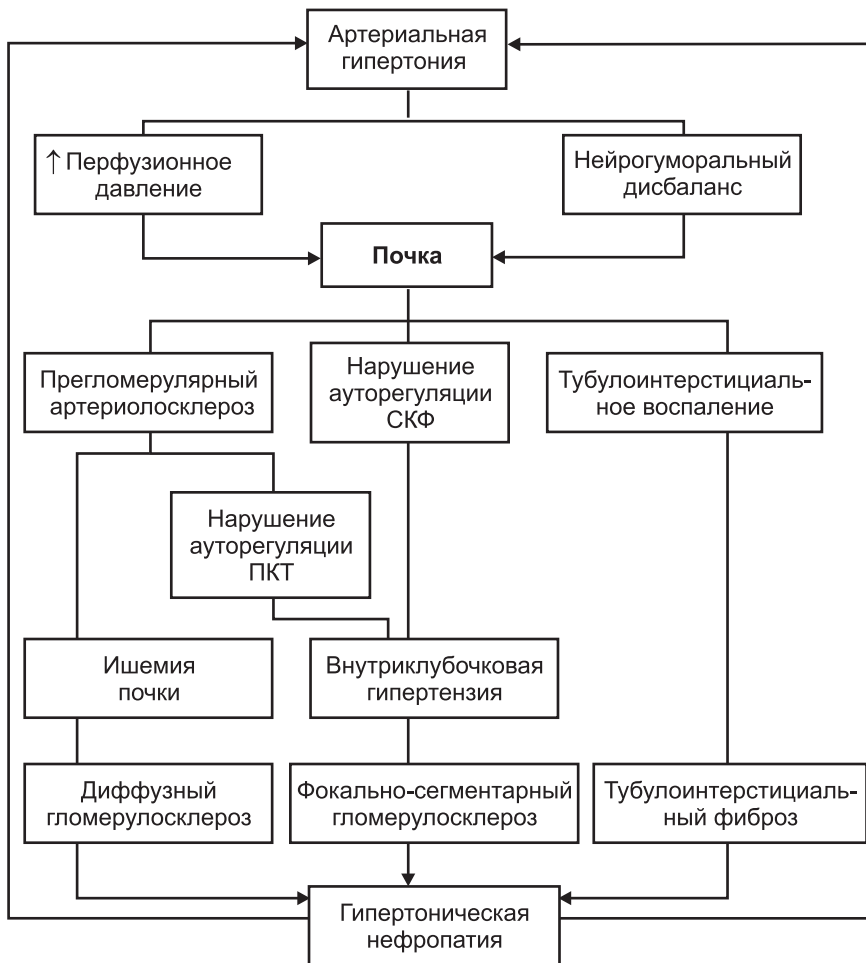


Рис. 2. Основные патогенетические звенья механизма развития нефропатии при первичной артериальной гипертензии. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПКТ – почечный кровоток.

вызывающих склероз клубочков с последующей потерей функции канальцев. В модельных экспериментах внутриклубочковая гипертензия выявляется уже на самых ранних этапах развития артериальной гипертензии еще до повышения системного АД [22]. В ее формировании участвует ряд нейрогуморальных и гемодинамических механизмов, включающихся на разных стадиях заболевания. Основным нейрогуморальным фактором является избыточная активность почечной РАС с гиперпродукцией ангиотензина II, который, взаимодействуя с AT_1 -ангиотензиновыми рецепторами гладкой мускулатуры эфферентных артериол, способствует повышению внутриклубочкового давления. Благодаря этому объем клубочковой фильтрации у больных первоначально оказывается повышенным, а впоследствии на фоне выраженного сужения прегломерулярных сосудов длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, снижаясь лишь при формировании ХПН. Причины гиперактивности почечной РАС различны и могут включать повышение активности СНС, возбуждающей β_1 -адренорецепторы гра-

нулярных клеток ЮГА, снижение чувствительности клеток *macula densa* к NaCl и стимуляцию реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, которая активирует механизм тубулогломерулярной обратной связи, обеспечивающий сужение эфферентных артериол и увеличение объема клубочковой фильтрации [23]. На более поздних этапах гипертонической болезни к этому механизму внутриклубочковой гипертензии присоединяется потеря эластичности склерозированных резистивных сосудов коры с нарушением ауторегуляции почечного кровотока и прямой передачей повышенного АД на капилляры клубочков, которая значительно ускоряет процессы склерозирования почечной ткани.

В патогенез гипертонической нефропатии вовлекаются также морфологические дефекты, возникающие в сосудах, клубочках и других почечных структурах вследствие прямого воздействия на них эффекторных гормонов прессорных систем организма. Так, под влиянием избыточного

возбуждения ангиотензином II клеточных AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в этих структурах возрастает продукция цитокинов, фиброзирующих факторов (трансформирующий фактор роста- β , тромбоцитарный фактор роста и др.) и супероксидных радикалов, которая приводит к пролиферации мезангиальных клеток, избыточному накоплению фиброкинетина, коллагенов I и IV типов, других компонентов мезангиального матрикса, вызывающих развитие гломерулосклероза. Одновременно в почечном интерстиции происходит пролиферация фибробластов с повышенным накоплением внеклеточного матрикса и инфильтрация ткани макрофагами и лимфоцитами, способствующие интерстициальному фиброзу [24, 25]. Благодаря этому подавление активности почечной РАС сопровождается достаточно выраженным нефропротективным действием, которое не связано с влиянием на системное АД и проявляется как у больных артериальной гипертензией, имеющих микроальбуминурию [26], так и у пациентов с ХПН, длительно получающих ингибитор АПФ фозиноприл [27].

Выявление феномена ускользания альдостерона при длительном применении ингибиторов АПФ и их недостаточная эффективность у больных с солечувствительной гипертонией предполагают возможность участия в прогрессировании нефросклероза и других неблагоприятных факторов. Одним из них является стимуляция альдостероном неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов, локализованных в гладкой мускулатуре почечных сосудов и мезангиальных клетках клубочков. В результате их избыточного возбуждения в почках постепенно развивается воспалительная микроангиопатия, вызывающая околосоудистый и интерстициальный фиброз почечной ткани, и фибропролиферативная деструкция клубочков и интерстиция, обусловленная повышенной экспрессией ингибитора-1 активатора плазминогена и увеличением активности трансформирующего фактора роста- β [28, 29]. Установлено также, что селективный антагонист этих рецепторов эплеренон оказывает выраженное нефропротективное действие у крыс с моделью солечувствительной гипертонии, препятствуя развитию гломерулосклероза, фибриноидного некроза сосудов и интерстициального фиброза благодаря подавлению гиперэкспрессии генов и избыточной продукции белка, привлекающего моноциты-1, интерлейкина-6 и интерлейкина-11, обладающих провоспалительными свойствами [30]. Патогенетическое значение альдостерона в ремоделировании почек у пациентов с гипертонической нефропатией остается неясным, но в исследовании 4E trial, включавшем 202 больных легкой и умеренной гипертонией с микроальбуминурией, показано, что эплеренон спустя 9 месяцев лечения не только достоверно уменьшает индекс альбумин/креатинин мочи на 29,4%, но и потенцирует нефропротективное действие ингибитора АПФ эналаприла, дополнительно снижая величину этого показателя при их совместном применении [31].

В повреждении почек при солечувствительной гипертонии участвует гиперактивность эндотелиновой системы, связанная с возбуждением ее ET_A -эндотелиновых рецепторов. Рецепторы этого подтипа экспрессированы в почках в эндотелии и гладкой мускулатуре микроциркуляторного русла и других структурах, включая клубочки, клетки канальцевого эпителия и гранулярные клетки ЮГА, секретирующие ренин. В результате их избыточной стимуляции эндотелином-1 в почках развиваются процессы гломерулосклероза, сосудистого и интерстициального фиброза, которые напоминают неблагоприятные морфологические эффекты, возникающие под влиянием ангиотензина II, но специфически устраняются при блокаде ET_A -эндотелиновых

рецепторов [32, 33]. В экспериментальных условиях показано, что длительное назначение дарусентана или других антагонистов этих рецепторов способно существенно замедлять нарушение функции почек и прогрессирование ХПН у животных с различными моделями солечувствительной гипертонии как за счет антигипертензивного эффекта, так и благодаря прямому вмешательству в процессы склерозирования почечной ткани [34, 35].

Становится поэтому очевидным, что развитие нефропатии у больных с разными формами артериальной гипертонии непосредственно связано с возникающим у них дисбалансом нейрогуморальных систем. У большинства из них ведущее значение в ее формировании имеет избыточная активность почечной РАС, которая участвует в гемодинамических механизмах прогрессирования нефросклероза, а также в процессах прямого склеротического повреждения почечной ткани. Альдостерон и эндотелин-1 также вовлекаются в процесс ремоделирования почек, но их роль в патогенезе гипертонической нефропатии и возможность ее лекарственной коррекции с помощью антагонистов минералкортикоидных и ET_A -эндотелиновых рецепторов нуждаются в клиническом подтверждении.

Заключение

Дисфункция почек при первичной артериальной гипертонии, проявляющаяся в подавлении прессорного натрийуреза, нефропатии и ХПН, в значительной степени обусловлена нарушением взаимодействия в почках нейрогуморальных систем, регулирующих гемодинамический режим в организме. Дисбаланс этих систем проявляется в избыточном влиянии на почки СНС, почечной РАС, РААС и эндотелиновой системы, взаимосочетание которых специфично для больных с солечувствительной и солерезистентной формами заболевания. Эти нейрогуморальные факторы сами по себе или в комбинации увеличивают реабсорбцию натрия в разных сегментах нефрона и подавляют прессорный натрийурез, способствуя переходу АД на более высокие уровни для поддержания адекватного баланса натрия в организме. Одновременно с повышением АД в почках развиваются морфологические дефекты, которые у многих больных приводят к прегломерулярному артериолосклерозу, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу. В их формировании важную роль играет активация почечной РАС с избыточной продукцией ангиотензина II, который участвует не только в гемодинамических механизмах прогрессирования гипертонической нефропатии, но и прямо вмешивается в процессы склерозирования почечной тка-

ни. В механизм нефросклероза при артериальной гипертензии вовлекаются также альдостерон и эндотелин-1, однако степень их участия в ремоделировании почек у больных с разными формами заболевания остается пока недостаточно ясной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лебедев АА, Бранчевский ЛЛ, Карышева СС, Кузьмин ОБ. Натрийурез, объем циркулирующей крови при гемодинамических сдвигах, вызванных изменением сосудистого тонуса. *Кардиология* 1972; 12 (2): 99-106
2. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW et al. Arterial pressure regulation. Over-reading dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52 (5): 584-594
3. Кузьмин ОБ. Дисфункция почек при сердечной недостаточности и ее лекарственная коррекция. Медицина: М.; 2003: 152
4. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11(2): 197-200
5. Ciriello J, de Oliveira CV. Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2): 136-142
6. Шустов СБ, Баранов ВЛ, Яковлев ВА, Карлов ВА. Артериальные гипертензии. Специальная литература: СПб; 1997: 320
7. Shirley DG, Unwin RJ. Adrenal steroids and the kidney: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and renal function. *J Physiol Proc* 2000; 523: 34-35
8. Eliyovich F, Loffer CL, Amador E et al. Regulation of plasma endothelin in salt-sensitive hypertension. *Circulation* 2001; 103 (2): 263-268
9. Iglarz M, Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (2):144-148
10. Melander O, Fradsen E, Groop L, Hulthen VL. Plasma proANP reflects salt-sensitivity in subjects with heredity for hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (5): 996-999
11. Некрасова АА, Клембовский АА, Левицкая ЮВ и др. Простагландины почек и гипертоническая болезнь. *Там же* 1986; 16 (3): 13-21
12. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 1999; 94 (5): 2158-2161
13. Kato J, Kitamura K, Matsui E et al. Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential or malignant hypertension. *Hypertens Res* 1999; 22 (1): 61-65
14. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2):152-159
15. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW et al. Arterial pressure regulation. In: Laragh JH, ed. *Hypertension*. New-York, 1975; 1-24
16. Weinberger MH, Miller JZ, Senftlerber I et al. Definitions and characteristics of salt sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 (Pt. 2): P.II-127- II-134
17. Wienberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27 (3): 481-490
18. Su YR, Menon AJ. Epithelial sodium channels and hypertension. *Drug Metabol Dispos* 2001; 25 (4): 553-556
19. Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. The intrarenal endothelin system and hypertension. *News Physiol Sci* 2001; 16 (4):152-156
20. Strazzullo P, Galletti F, Barba J. Altered renal handling of sodium in human hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1000-1005
21. Johnston RJ, Rodriguez-Iturbe B, Schreiner GF, Herrera-Acasba J. Hypertension: a microvascular and tubulointerstitial disease. *J Hypertens* 2002; [Suppl 3]: S1-S7
22. Simons JL, Provoost AP, Anderson S et al. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int* 1994; 46 (3): 396-404
23. Semplicini A, Ceolotto G, Sartori M et al. Regulation of glomerular filtration in essential hypertension: role of abnormal Na⁺ transport and atrial natriuretic peptide. *J Nephrol* 2002; 15, (5): 489-496
24. Boffa JJ. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (5):1132-1144
25. Edigo J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49 (3): 578-597
26. Redon J. Renal protection with antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens* 1998; 16: 2091-2100
27. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FASET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21 (4): 597-603
28. Brown NJ, Vanghan DE, Fogo AV. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002; 15(3): 230-235
29. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (4): 677-688
30. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induced renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1791-1798
31. Комаров АП. Новости доказательной медицины. *Сердце* 2002; 1 (5): 257-258
32. Boffa JJ, Tharaux P-L, Dussaule J-C, Chatziantoniou C. Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. *Hypertension* 2001; 37(2): 490-496
33. Gomezgarre D, Ruizortega M, Ortego M et al. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension* 1996; 27 (5): 885-992
34. Rothermund L, Traupe T, Dieterich M et al. Nephroprotective effects of endothelin ET(A) receptor antagonist darusentan in salt-sensitive genetic hypertension. *Eur J Pharmacol* 2003; 68 (3): 209-216
35. Trenkner J, Priem F, Bauer C et al. Endothelin receptor A blockade reduced proteinuria and vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats on high-salt diet in a blood-pressure-independent manner. *Clin Sci* 2002; 103 [Suppl 48]: 385S-388S

Поступила в редакцию 09.09.2003 г.