

© А.Ж.Карабаева, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, 2007

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.12-008.331.1+616.127:61.001.57]:577.175.532

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

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ АЛЬДОСТЕРОНА ПЛАЗМЫ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

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

ASSOCIATION OF ALDOSTERONE SYNTHASE GENE POLYMORPHISM WITH CONCENTRATION OF PLASMA ALDOSTERONE, ARTERIAL HYPERTENSION AND MYOCARDIUM REMODELING IN PROGRAM DIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить ассоциации полиморфизма гена альдостеронсинтазы с величиной концентрации альдостерона плазмы (КАП), степенью артериальной гипертензии (АГ) и ремоделированием миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных с V стадией хронической болезни почек (ХБП), получающих программный гемодиализ (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 84 пациента с V стадией ХБП. Средний возраст обследованных – 51±15 лет. Средняя длительность терапии ГД – 7,7±0,5 лет. У 55 пациентов (65,5 %) течение основного заболевания осложнилось развитием артериальной гипертензии (АГ). Средняя длительность АГ составила 12,9±1 год. Концентрацию альдостерона плазмы (КАП) определяли иммуноферментным методом. Состояние левого желудочка (ЛЖ) оценивалось по объему и толщине стенок ЛЖ в диастолу (КДР, см), массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индексированной к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м²), отношению толщина стенки/диаметр полости левого желудочка (ОТС). Тип ремоделирования определялся как нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия ЛЖ, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ и концентрическое ремоделирование. Аллели полиморфного маркера – 344Т/С гена CYP11B2 идентифицировали с помощью полимеразной цепной реакции с последующей обработкой продуктов амплификации рестриктазой. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Различия признавали достоверными при p<0,05. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 21 пациента (25%) определен С/С генотип, у 33 – (39,3%) – С/Т генотип и у 30 – (35,7%) – Т/Т генотип. У всех пациентов, независимо от нуклеотидного полиморфизма, отмечено резкое повышение КАП (у пациентов с С/С генотипом – 653,08±186,61, у пациентов с С/Т генотипом – 454,92±78,77 и у пациентов с Т/Т генотипом – 587,94±128,09 пг/мл, при норме 10-160). Пациенты с генотипом С/С имеют более высокий уровень САД (141,1±2,8 мм рт. ст.) и ДАД (91,3±1,5 мм рт.ст.) против 135,6±2,1 (p<0,01) и 86,8±1,4 у пациентов с С/Т генотипом (p<0,05) и 132,8±1,9 и 81,1±1,1 (p<0,01) у пациентов с Т/Т генотипом. Кроме того, у пациентов с С/С генотипом отмечена большая толщина МЖП (1,39±0,09) против 1,24±0,05 у пациентов с С/Т генотипом и 1,24±0,03 (p<0,05) у пациентов с Т/Т генотипом, ММЛЖ – 312,1±34,05 против 270,43±26,75 и 238,47±16,76 (p<0,05) соответственно, и ИММЛЖ – 186,2±21,25 против 270,43±26,75 и 238,47±16,76 (p<0,01) соответственно. При этом наибольший процент концентрической ГЛЖ (61,1%) соответствовал носителям С/С генотипа. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ассоциации нуклеотидного полиморфизма с величиной КАП не выявлено. Носители С/С генотипа альдостеронсинтазы имеют достоверно более высокие цифры АД, большую массу миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и самый высокий процент концентрической ГЛЖ, что сопряжено с более неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: полиморфизм гена альдостеронсинтазы, альдостерон, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек, программный гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the investigations was to study the association of aldosterone synthase gene polymorphism with the value of concentration of plasma aldosterone (CPA), the degree of arterial hypertension (AH) and left ventricle myocardium remodeling (LVR) in patients with the V stage of chronic kidney disease (CKD) on program hemodialysis (HD). **PATENTS AND METHODS.** An examination of 84 patients with the V stage of CKD was carried on. Mean age of the patients was 51±15 years. Mean duration of HD therapy was 7.7±0.5 years. In 55 patients (65.5%) the course of the main disease was complicated by the development of arterial hypertension (AH). Mean duration of AH was 12.9±1 years. CPA was determined by an immuno-enzymatic method. The state of the left ventricle (LV) was assessed by the volume and thickness of LV walls in diastole (cm), LV myocardium mass (LVMM, g) indexed to the body surface area (ILVMM, g/m²), the ratio of the wall thickness/diameter of the LV cavity. The remodeling type was determined as normal geometry, LV concentric hypertrophy, LV excentric hypertrophy and concentric remodeling. The polymorphous marker alleles – 344T/C of gene CYP11B2 were identified using the polymerase chain reaction. The amplification products were treated with restrictase. The data obtained were processed using the application package STATISTICA 6.0. The distinctions were considered reliable at p<0.05. **RESULTS.** In 21 patients (25%) the C/C genotype was

determined, in 33 patients (39.3%) – C/T genotype and in 30 (35.7%) – the T/T genotype. In all the patients, irrespective of the nucleotide polymorphism, a sharp elevation of CPA was noted (in C/C genotype patients – 653.08 ± 186.61 , in C/T genotype patients – 454.92 ± 78.77 and in T/T genotype patients – 587.94 ± 128.09 pg/ml, at the norm 10-160). C/C genotype patients have a higher level of SAP (141.1 ± 2.8 mmHg) and DAD (91.3 ± 1.5 Hg mm) compared to 135.6 ± 2.1 ($p < 0.01$) and 86.8 ± 1.4 in C/T genotype patients ($p < 0.05$) and 132.8 ± 1.9 and 81.1 ± 1.1 ($p < 0.01$) in patients with T/T genotype. Furthermore, the patients with C/C genotype have greater thickness of the interventricular septum (1.39 ± 0.09) compared to 1.24 ± 0.05 in patients with C/T genotype and 1.24 ± 0.03 ($p < 0.05$) in patients with T/T genotype, LVMM – 312.1 ± 34.05 compared to 270.43 ± 26.75 and 238.47 ± 16.76 ($p < 0.05$) respectively, and ILVMM – 186.2 ± 21.25 compared to 270.43 ± 26.75 and 238.47 ± 16.76 ($p < 0.01$) respectively. The greatest percentage of LV concentric hypertrophy (61.1%) corresponded to the C/C genotype carriers. **CONCLUSION.** An association of nucleotide polymorphism with the CPA value was not revealed. The carriers of the C/C genotype of aldosterone synthase have reliably higher AP, greater mass of the LV myocardium, index of the LV myocardium mass and the highest percentage of concentric LVH which is associated with a more unfavorable prognosis.

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

ВВЕДЕНИЕ

Минералкортикоидный гормон альдостерон является компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) организма и принимает участие в поддержании водно-солевого баланса и артериального давления через стимуляцию эпителиальных минералкортикоидных рецепторов (MR) дистального отдела нефрона, толстого кишечника, слюнных и потовых желез. Однако установлено, что альдостерон не только является регулятором мембранного транспорта ионов, но и играет большую роль в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии, связываясь с неэпителиальными MR головного мозга, миокарда и сосудов. Биосинтез альдостерона контролируется ренин-ангиотензиновой системой вместе с ионами калия, предсердным натрийуретическим гормоном, адренокортикотропным гормоном и дофамином, а катализирует синтез альдостерона из дезоксикортикостерона ген альдостеронсинтазы (CYP11B2) [1, 2].

В настоящее время изучению полиморфных маркеров, относящихся к генам РААС, уделяется большое внимание. Достаточно подробно изучен полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, рецепторов ангиотензина II 1 и 2 типов, ангиотензиногена. Несколько меньше данных представлено по изучению гена альдостеронсинтазы, который расположен в области g21 хромосомы 8, состоит из девяти экзонов и восьми интронов. Идентифицировано несколько мутаций гена. Наиболее исследован полиморфизм 5 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: 344T-аллель гена CYP11B2 ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [3].

Ряд исследований был предпринят для анализа взаимосвязи полиморфизма гена CYP11B2 с артериальной гипертензией (АГ), течением почечной недостаточности и поражением органов-мишеней. Одними авторами обнаружена ассоциация носительства аллеля С CYP11B2 со скоростью прогрессирования почечной недостаточности [3–5]. Другими – признается связь структурного полиморфизма данного гена с массой миокарда, объемом полости левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункцией у здоровых лиц [6, 7], а Н. Schunkert и соавт. не выявили корреляции нуклеотидного полиморфизма ни с АГ, ни с уровнем альдостерона, ни с поражением органов-мишеней [8].

Целью нашей работы явилось изучение ассоциации полиморфизма гена альдостеронсинтазы с артериальной гипертензией и ремоделированием миокарда у больных на программном гемодиализе (ГД).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 84 пациента с V стадией хронической болезни почек (ХБП). Средний возраст обследованных – 51 ± 15 лет. Средняя длительность терапии ГД – $7,7 \pm 0,5$ лет. У 55 пациентов (65,5%) отмечена АГ, средняя длительность которой составила $12,9 \pm 1$ год. У обследованных пациентов определялась концентрация альдостерона плазмы (КАП) с применением иммуноферментного анализа. Забор венозной крови для измерения указанных показателей производился утром, до сеанса ГД. С целью оценки функционального состояния ЛЖ выполнялось ЭхоКГ исследование. При этом оценивались следующие параметры: объем и толщина стенок ЛЖ в диастолу, 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/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более у женщин, увеличение ОТС расценивалось

при значениях 0,45 и более. Тип ремоделирования определялся в соответствии с современными представлениями: нормальная геометрия (ИММЛЖ в норме, $ОТС < 0,45$), концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ повышен, $ОТС > 0,45$), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ повышен, $ОТС < 0,45$) и концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ в пределах нормы, $ОТС > 0,45$).

Аллели полиморфного маркера – 344Т/С гена СYP11В2 идентифицировали с помощью полимеразной цепной реакции с последующей обработкой продуктов амплификации рестриктазой *NotI*.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распределений частот генотипов по полиморфному маркеру – 344Т/С гена СYP11В2 показал, что 21 пациент (25%) имеет С/С генотип, 33 (39,3%) – С/Т генотип и 30 (35,7%) – Т/Т генотип.

У всех пациентов, вне зависимости от генотипа, имеет место резко повышенный уровень альдостерона. При норме 10-160 пг/мл КАП у пациентов с С/С генотипом составила $653,08 \pm 186,61$, у пациентов с С/Т генотипом – $454,92 \pm 78,77$ и у пациентов с Т/Т генотипом – $587,94 \pm 128,09$.

Далее был проведен анализ уровня систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в группах больных в зависимости от

Таблица 1

Уровень САД и ДАД в зависимости от генотипа, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Генотип С/С (n=21)	Генотип С/Т (n=33)	Генотип Т/Т (n=30)
САД, мм рт. ст.	142±2	134±2*	133±2**
ДАД, мм.рт.ст	91±1	86±1***	81±1***

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1 и 2 группами, ** – $p < 0,01$ между 1 и 3 группами, *** – $p < 0,001$ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 группами.

Таблица 2

Показатели КДР, ММЛЖ и ТМЖП в зависимости от генотипа, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Генотип С/С (n=21)	Генотип С/Т (n=33)	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****

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1 и 3 группами, ** – $p < 0,001$ между 1 и 3 группами, # – $p < 0,05$ между 1 и 2 группами, ## – $p < 0,001$ между 1 и 3 группами, *** – $p < 0,05$ между 1 и 2 группами, **** – $p < 0,05$ между 1 и 3 группами.

нуклеотидного полиморфизма. Первую группу составили больные с С/С, вторую – с Т/С, третью – с Т/Т генотипом. Данные представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что пациенты с генотипом С/С имеют достоверно более высокий уровень САД и ДАД в сравнении с пациентами с генотипом С/Т и Т/Т.

Функциональное состояние ЛЖ также оценивалось в зависимости от нуклеотидного полиморфизма. Данные исследования свидетельствуют о том, что пациенты с С/С и С/Т генотипом имели достоверно больший размер ЛЖ в диастолу в сравнении с пациентами с Т/Т генотипом, а ММЛЖ, ИММЛЖ и ТМЖП были достоверно выше у пациентов с С/С генотипом в сравнении с двумя другими группами пациентов. Результаты представлены в табл. 2.

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 выявлено 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 СYP11В2 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, так как выявлена ас-

социация этого аллеля с худшим прогнозом в отношении как прогрессирования заболеваний почек, так и поражения сердечно-сосудистой системы [3-5, 9].

Так данные нашего исследования свидетельствуют о том, что все пациенты, независимо от нуклеотидного полиморфизма, имеют очень высокие значения КАП, однако при наличии С/С генотипа выявлены достоверно большие уровень АД, объем полости ЛЖ и толщина миокарда ЛЖ. Наши результаты согласуются с данными других исследований, в которых среди носителей С-аллеля СУР11В2 выявлена более тяжелая симптоматика и наличие АГ у больных с ХГН [10]. 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 [11, 12].

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 [13]. У этих пациентов АД плохо поддается коррекции, несмотря на комбинированную антигипертензивную терапию. Было высказано предположение о том, что применение блокаторов альдостероновых рецепторов могло бы оказать положительное влияние на коррекцию АД у этой категории пациентов. Действительно, в исследовании P.O.Lim и соавт. [14] была показана стабилизация АД у больных с повышенным ARR при применении блокатора альдостероновых рецепторов – спиронолактона.

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 [10, 15]. 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 не только в сравнении 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 [16], у нормотензивных лиц с отягощенной по АГ наследственностью наблюдаются более высокие значения ММЛЖ, чем в контроле [17]. У больных с АГ, так же как и в общей популяции, отмечается наследование предрасположенности к гипертрофии ЛЖ [18], а в линиях экспериментальных животных с генетической предрасположенностью к АГ ремоделирование сердца и сосудов опережает развитие АГ [19, 20]. Кроме того, характер ремоделирования миокарда также в определенной степени обусловлен наследственными факторами [21].

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. Наличие С-аллеля оказывает также 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 [22,23]. В ряде исследований продемонстрирована зависимость ММЛЖ от уровня альдостерона плазмы [24–26]. Доказано, что в формировании ГЛЖ не последнюю роль играет нарушение нейрогуморальных систем, в частности активация РААС [27].

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 [7].

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 [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 С/С генотипа гена альдостеронсинтазы имеют достоверно более высокие цифры АД, наибольшие структурные изменения миокарда ЛЖ, характеризующиеся достоверно большим объемом полости ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и самым высоким процентом концентрической ГЛЖ, что сопряжено с более неблагоприятным прогнозом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foster RH, MacFarlane CH, Bustamante MO. Recent progress in understanding aldosterone secretion. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 647-651
2. Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334
3. Lovati E, Richard A, Frey B et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone systems in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 46-54
4. 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; 40: 372-376
5. Камышова ЕС, Кутырина ИМ, Носиков ВВ и др. Ассоциация комплекса полиморфных маркеров генов ангиотензинпревращающего фермента, синтетазы альдостерона и эндотелиальной синтетазы оксида азота с прогрессированием хронического гломерулонефрита. *Тер арх* 2004; 9: 16-20
6. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular size, mass and function. *Circulation* 1998; 97: 569-575
7. 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; 41(5): 298-301
8. Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer SR et al. Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation* 1999; 99: 2225-2260
9. WandY, 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; 14: 2898-2902
10. Камышова ЕС, Кутырина ИМ, Носиков ВВ и др. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита. *Тер арх* 2005; 6: 16-20
11. 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; 11(3): 461-467
12. Remuzzi G, Rugenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15
13. Lim PO, Dow E, Brennan G et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertensive clinic population. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 311-315
14. Lim PO, Rodgers P, Cardale K et al. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999; 353: 40
15. Pontremoli R, Rawera M, Viazzi F et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 561-569
16. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population. *The Tomso Study Eur Heart J* 1999; 20: 429-438
17. Mo R, Nordrehaug JE, Omvik P et al. Prehypertensive changes in cardiac structure and function in offsprings of hypertensive families. *Blood pressure* 1995; 4: 16-22
18. Schunkert H, Bryckel U, Hengstenberg C et al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1685-1691
19. Eccleston-Joyner CA, Gray SD. Arterial hypertrophy in the fatal and neonatal spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1988; 12: 513-518
20. Бабак ОЯ, Кравченко НА. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов. *Украинский терапевтический журнал* 2005; 2: 89-97
21. Шляхто ЕВ, Конради АО. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия* 2002; 3(4): 22-29
22. Takeda Y, Yoneda T, Demura M et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000; 141: 1901-1904
23. Fiebeler A, Schmidt F, Muller DN et al. Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor-kappa B activation in angiotensin II induced cardiac injury. *Hypertension* 2001; 37: 787-793
24. Duprez DA, Bauwens FR, Byzere ML et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 17A-20A
25. Navarro-Lopez F, Coca A, Pare JC 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; 14 (Suppl. J): 38-41
26. Schunkert H, Hense HW, Danser J. Association between circulating components of the renin angiotensin aldosterone system and left ventricular mass. *Br Heart J* 1997; 77: 24-31
27. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 2001; 94(8): 378-83
28. Конради АО. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. *Артериальная гипертензия* 2005; 2 (11)

Поступила в редакцию 24.04.2007 г.

Принята в печать 22.06.2007 г.