

# Генетика избытка минералокортикоидов

Расширенный реферат статьи Zennaro M.C., Rickard A.J., Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians // *European Journal of Endocrinology*, 2013, 169, R15–R25

Подготовлен Ю.П. Сыч

Альдостерон играет важную роль в регуляции содержания калия, натрия и артериального давления. В последнее время альдостерон стали рассматривать как ключевой гормон при повреждении органов-мишеней. Неконтролируемая избыточная продукция альдостерона приводит к первичному гиперальдостеронизму (ПГ) — наиболее частой причине вторичных гипертензий. Но даже умеренно высокие физиологические уровни альдостерона сопряжены с повышенным риском развития артериальной гипертензии. ПГ представляет собой наиболее распространенную и курабельную форму гипертензии, распространенность которой возрастает по мере увеличения тяжести гипертензии. Хотя генетические причины глюкокортикоид-зависимого гиперальдостеронизма были установлены еще несколько лет назад, соматические мутации калиевого GIRK4 канала при альдостеромах и семейном гиперальдостеронизме III типа были обнаружены совсем недавно. В обзоре обобщены современные знания о генетических нарушениях, связанных с изменениями уровней альдостерона и ренина в крови при семейных и спорадических формах первичного гиперальдостеронизма.

## Введение

Альдостерон — ключевой фактор сердечно-сосудистого риска. Неконтролируемая избыточная продукция альдостерона приводит к первичному гиперальдостеронизму (ПГ) — наиболее частой причине вторичных гипертензий. В последнее время стали более понятны генетические аспекты, определяющие вариабельность концентраций альдостерона в плазме в общей популяции, а также генетика семейного и спорадического ПГ.

Альдостерон действует в основном на эпителий собирательных трубочек в почках, а также на эпителиальные клетки толстого кишечника, слюнных и потовых желез. Он способствует абсорбции натрия и участвует в регуляции артериального давления. В последнее время альдостерон стали рассматривать как ключевой гормон при повреждении органов-мишеней. Альдостерон образуется в клубочковой зоне коры надпочечников из холестерина через каскад ферментных реакций [1]. Последний этап его биосинтеза катализируется ферментом альдостерон-синтазой (кодируется геном CYP11B2), а 11 $\beta$ -гидроксилаза (кодируется CYP11B1) отвечает за последнюю стадию биосинтеза кортизола в пучковой зоне коры надпочечников. Эти ферменты в высокой степени гомологичны, и

их гены расположены вместе на хромосоме 8q21–22.

Основными регуляторами биосинтеза альдостерона являются ренин-ангиотензиновая система (РАС), внеклеточный калий (K<sup>+</sup>) и АКТГ. На его синтез также могут влиять дофамин, серотонин и ряд других факторов [2]. Ангиотензин II (Анг II) или K<sup>+</sup> активируют кальций-зависимые сигнальные пути, запускают каскад фосфорилирования и стимулируют транскрипцию CYP11B2 (рис. 1А). В этом обзоре рассматривается роль генетических механизмов продукции альдостерона и избытка минералокортикоидов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, поражении почек и метаболических нарушений.

## Роль генов в регуляции уровня альдостерона и альдостерон-ренинового соотношения

Плазменные уровни ренина и альдостерона, а также соотношение альдостерона и ренина (АРС) коррелируют с артериальным давлением и частотой гипертензии в общей популяции [3–5]. Вариабельность генов, отвечающих за биосинтез альдостерона, может обуславливать индивидуальные различия в уровне альдостерона и ренина [3, 6]. Генетический анализ, проведенный в рамках Фраминге-

мского исследования, выявил два участка хромосом (11p и 5p) с умеренной связью с АРС. Локус REN (кодирует ренин) и локус CYP11B2 в этом исследовании не проявили связи ни с уровнем ренина, ни с альдостероном [7]. Недавно было показано, что распространенный полиморфизм единичного нуклеотида (single-nucleotide polymorphism — SNP), т. е. вариабельность последовательности ДНК в одном нуклеотиде, а именно нуклеотида с.–2G>C (rs2070951) гена NR3C2, кодирующего минералокортикоидный рецептор (MR), связан с уровнем ренина как у здоровых людей, так и у пациентов с легкой гипертензией. У здоровых лиц генотип GG также характеризуется более высоким содержанием альдостерона в плазме [8]. Такая связь подразумевает наличие непрямого механизма регуляции гомеостаза натрия в почках через генетические варианты экспрессии MR и изменение продукции альдостерона в коре надпочечников. Кроме этого, по последним данным, регуляция артериального давления и секреции альдостерона может зависеть от вариантов гена KCNK9, кодирующего TWIK-связанный кислоточувствительный калиевый канал 3 типа (TASK3) — один из основных калиевых каналов клеток клубочковой зоны надпочечников, секретирующих альдостерон [9].

Анализ 5'-фланкирующего (бокового) региона гена CYP11B2 человека выявил различные регуляторные элементы, участвующие в экспрессии этого гена [10]. Описаны несколько вариантов полиморфизма промотора гена CYP11B2, влияющего на уровень альдостерона [11]. Хорошо изучен полиморфизм -344Т/С. Он локализован в предполагаемом месте связывания стероидогенного фактора SF-1. Аллель -344С связывается с SF-1 примерно в 4 раза активнее, чем аллель -344Т, и, возможно, изменяет скорость транскрипции гена CYP11B2 и, соответственно, количество альдостерон-синтетазы [11, 12]. Исследования показали, что тиамин (Т) в позиции -344 сопровождается повышенным риском гипертензии, а полиморфизм этого аллеля чаще выявляется у пациентов с гипертензией, чем среди лиц с нормальным давлением [13, 14].

Другой частый вариант интрона 2 гена CYP11B2 существует в двух альтернативных формах: «дикий» тип или конвертированный аллель (Conv), где часть интрона 2 гена CYP11B1 перемещена в CYP11B2 [11]. Этот вариант сопровождается нарушением равновесия между аллелями -344С/Т и аллелями -344Т и Conv в интроне 2, что клинически проявляется гипертензией, высоким соотношением альдостерон-ренин и гиперальдостеронизмом в молодом возрасте [17]. Наконец, SNP в позиции -1651 гена CYP11B2, что приводит к дисбалансу -344 SNP, оказывает существенные аллель-зависимые эффекты на транскрипцию CYP11B2 и выработку альдостерона. Это вызвано изменениями связи репрессора транскрипции APX1 с этим участком в зависимости от варианта генотипа [18]. Полиморфизм гена CYP11B2 также сопровождается изменениями массы левого желудочка и диастолической функции сердца у людей без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Эти эффекты не зависят от других факторов, таких как пол, масса тела, артериальное давление, физическая активность, курение или употребление алкоголя [17], но это подтверждается не всеми исследователями [19, 20]. Кроме того, в литературе приводятся противоречивые

данные о повышенной частоте носительства аллелей Т или С у пациентов с гипертензией [13, 21]. Выявляемые различия с большой вероятностью обусловлены этническими особенностями, поскольку разные аллели описаны в разных популяционных группах [19, 22]. Недавно проведенный мета-анализ показал, что аллель -344С сопряжен с 17 % снижением относительного риска артериальной гипертензии и более низкой активностью ренина плазмы по сравнению с аллелем -344Т [23]. Таким образом, генетический полиморфизм может лежать в основе взаимосвязей между генотипом CYP11B2 и выработкой альдостерона и, следовательно, обуславливать риск развития гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16].

### Семейные формы первичного гиперальдостеронизма

Первичный гиперальдостеронизм (ПГ) — самая частая форма вторичных гипертензий (примерно 10 % всех случаев гипертензии и 20 % плохо контролируемой гипертензии) [24]. Он сопровождается подавлением АРП и гипокалиемией и обусловлен автономной продукцией альдостерона надпочечниками. Различают две основные формы ПГ: одностороннюю альдостеронпродуцирующую аденому (альдостерома, синдром Конна) и двустороннюю гиперплазию коры надпочечников (ДПКН), также известную как идиопатический гиперальдостеронизм. Семейные формы заболевания составляют от 1 до 10 % случаев ПГ. Описаны три различных варианта семейного ПГ с характерным Менделевским типом наследования: семейный гиперальдостеронизм I типа (СГ-I), II типа (СГ-II) и III типа (СГ-III).

### Семейный гиперальдостеронизм I типа

В 1966 г. Сазерленд (Sutherland) [25] описал случай доброкачественной гипертензии у отца и сына, сопровождавшейся гипокалиемией, повышением концентрации альдостерона и подавлением активности ренина плазмы, что свидетельствует о ПГ. Интересно, что все эти нарушения

исчезли на фоне терапии дексаметазоном. СГ-I, также называемый глюкокортикоид-зависимым гиперальдостеронизмом (ГЗГ), имеет аутосомно-доминантный тип наследования [26]. Болезнь сопровождается ранней и выраженной гипертензией, манифестирующей часто в возрасте до 20 лет. У пациентов также в разной степени выражены биохимические изменения, характерные для ПГ. В некоторых случаях выявляются узловые образования надпочечников и признаки продукции гибридных стероидов 18-гидрокортизола и 18-оксокортизола [25]. СГ-I вызван рекомбинацией генов CYP11B2 и CYP11B1 с образованием химерного гена, где промотор CYP11B1 и специфическая кодирующая последовательность CYP11B2 примыкают друг к другу, что приводит к неадекватной регуляции синтеза альдостерона [27] (рис. 1B). С учетом того что регуляторная последовательность происходит из гена CYP11B1, гибридный ген должен предположительно экспрессироваться во всей коре надпочечников [28]. При СГ-I биосинтез альдостерона регулируется преимущественно АКТГ, а не ангиотензином II, как в обычных физиологических условиях. Поэтому при СГ-I отмечаются параллельно с кортизолом циркадные изменения в синтезе альдостерона [29]. Прием экзогенных глюкокортикоидов подавляет АКТГ и снижает уровень альдостерона. Тем не менее во избежание полного подавления циркадных ритмов регуляции альдостерона следует использовать минимальные дозы глюкокортикоидов, обеспечивающие нормализацию артериального давления и/или сывороточных концентраций калия. Кроме этого, передозировка глюкокортикоидами может привести к ятрогенному синдрому Кушинга и торможению роста у детей [30]. Примечательно, что низкие дозы глюкокортикоидов в течение нескольких лет хорошо контролируют артериальную гипертензию, что подтверждается нормальными и стабильными параметрами эхокардиографии [29]. При неадекватном контроле гипертензии можно добавить к терапии блокаторы МР. У детей предпочтительно применение

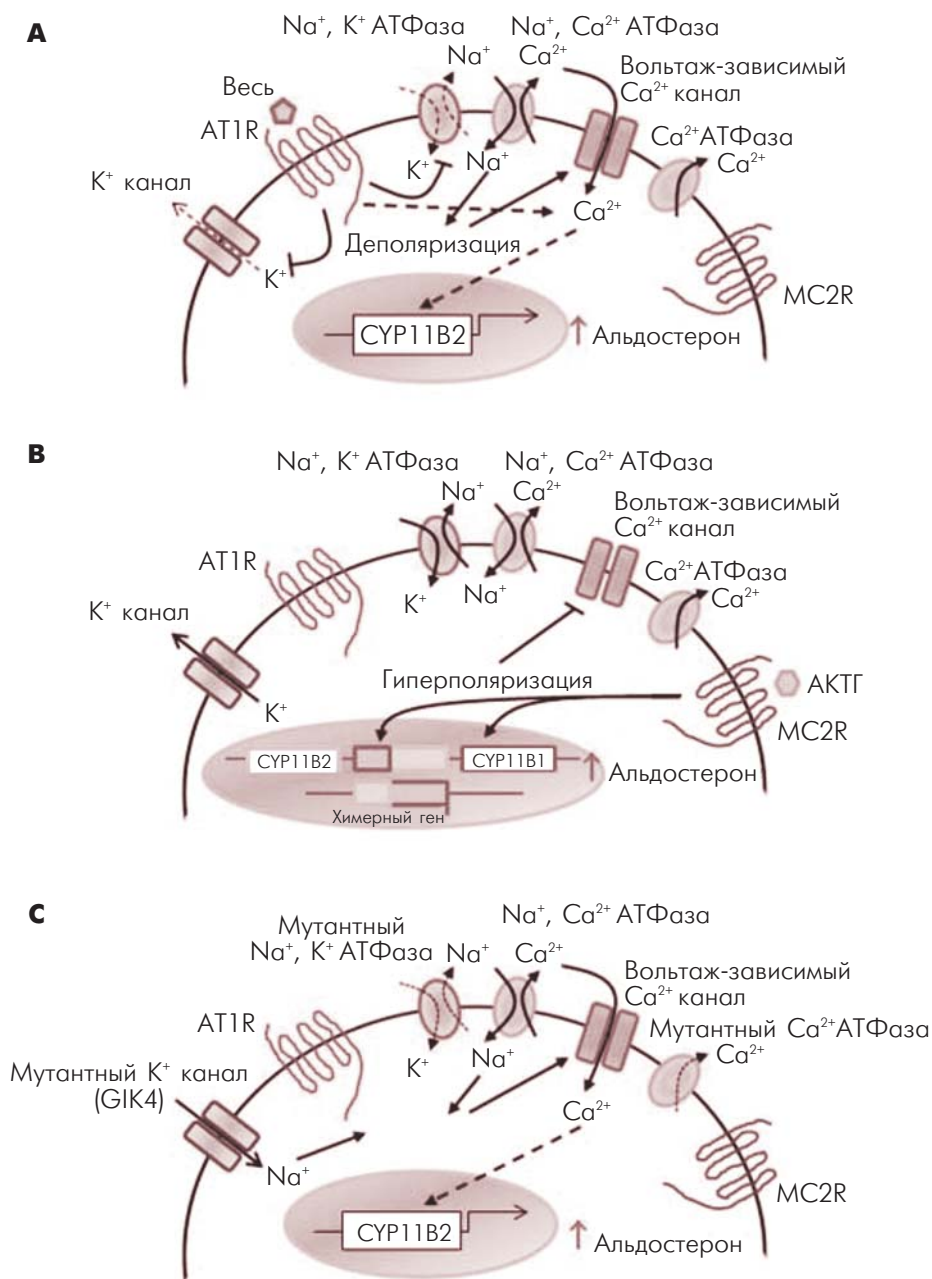
**Рис. 1.** Регуляция биосинтеза альдостерона в нормальных и патологических условиях:

**(А).** Стимуляция выработки альдостерона ангиотензином II (AngII). Ангиотензин II связывается с ангиотензиновым рецептором 1 типа (AT1R), что приводит к деполяризации мембраны клеток клубочковой зоны посредством разных механизмов. Подавление калиевых каналов и натрий-калиевой АТФазы ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы) под действием ангиотензина II приводит к деполяризации мембраны, открытию вольтаж-зависимых кальциевых каналов и увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Активация рецептора AT1R стимулирует инозитол-трифосфат-зависимое высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума. Активация кальциевого сигнального пути приводит к активированию специфических факторов транскрипции гена CYP11B2;

**(В).** Генетические изменения при семейном гиперальдостеронизме I типа (СГ-I). СГ-I вызван рекомбинацией между генами CYP11B2 и CYP11B1, с образованием химерного гена, где соприкасаются промотор гена CYP11B2 и CYP11B2-специфическая кодирующая последовательность, что приводит к неадекватному увеличению синтеза альдостерона, который регулируется АКТГ (АСТН), а не ангиотензином II;

**(С).** Генетические изменения, приводящие к деполяризации клеточных мембран и изменению внутриклеточного содержания ионов. СГ-III является результатом мутации гена KCNJ5, который кодирует активируемый G-белком канал входящего прямого тока калия (GIRK4 канал). Эта мутация выявлена не только в герминативных, но и в соматических клетках пациентов с СГ-III. Недавно обнаруженные соматические мутации двух разных генов АТФаз (ATP1A1 и ATP2B3), кодирующие соответственно  $\alpha_1$ -субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы, свидетельствуют о том, что калиевые каналы не единственные регуляторы деполяризации клеточных мембран. Эти мутации приводят к увеличению внутриклеточных концентраций ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и активации CYP11B2.

Сплошные стрелки — прямая активация; пунктирные стрелки — опосредованная активация через промежуточные этапы.



эплеренона, что позволяет избежать побочных эффектов глюкокортикоидов (задержка роста), и спиронолактона (антиандрогенный эффект) [30].

Распространенность СГ-I среди пациентов с ПГ составляет 0,66–1 % [28, 31] и до 3,1 % у детей, у которых, возможно, СГ не достаточно диагностируется [32]. Согласно рекомендациям Эндокринологического общества (Endocrine Society) по лечению ПГ, генетический анализ на ГЗГ показан пациентам с тяжелой или упорной гипертензией, а также при наличии в семейном анамнезе слу-

чаев раннего начала гипертензии и/или раннего геморрагического инсульта [30]. Однако носители мутаций ГЗГ могут иметь разную степень повышения АД даже в пределах одной семьи. Такая вариабельность гипертензии может быть обусловлена влиянием других наследственных факторов или условиями жизни, например количеством потребляемой соли. Диагноз ГЗГ обычно ставится методом ПЦР или иммуноблоттинга (одинаково чувствительные и специфичные методы) и не требует определения 18-оксикортизола и

18-гидроксикортизола в моче или проведения малой дексаметазоновой пробы (результаты последних двух тестов не всегда надежны) [30].

### Семейный гиперальдостеронизм II типа

В 1991 г. был описан еще один вариант СГ, не отвечающий на терапию глюкокортикоидами, с аутосомно доминантным типом наследования, как и при СГ-I [33]. Для этой формы характерна разная степень изменения альдостерона при маршевой пробе или введении ангиотензина II, а внут-

ри одной семьи могут наблюдаться разные подтипы ПГ (как альдостерома, так и ДГКН). Тем не менее у пациентов с СГ-II нет специфических клинических, биохимических или морфологических особенностей, которые бы отличали их от спорадических случаев ПГ, и поэтому диагноз СГ-II ставится на основании выявления ПГ у двух или более членов семьи. Для заболевания характерна фенотипическая вариабельность [31, 34]. Распространенность СГ-II составляет примерно 2,8–6 % среди взрослого населения с ПГ [31, 34, 35].

Хотя молекулярные механизмы развития СГ-II неизвестны, в некоторых семьях была выявлена связь с хромосомным участком 7p22 [36–38]. В генах-кандидатах, локализованных в этом участке [fascin 1 (FSCN1) и регуляторная единица цАМФ-зависимой протеинкиназы типа Ib (PRKAR1B)], не было обнаружено каких-либо мутаций [34]. Мутаций не было найдено и в кодонах генов CYP11B2 или AGTR1, кодирующих синтез ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT1R) или в гене-супрессоре опухолей p53 [35, 39, 40]. Недавно были описаны соматические мутации KCNJ5 (см. далее) в образцах альдостером от пациентов с подавляемым глюкокортикоидами СГ, который классифицируется как СГ-II [41]. Таким образом, возможно, что СГ-II обусловлен простым накоплением в одной семье случаев спорадического ГА.

### Семейный гиперальдостеронизм III типа

В 2008 г. описана новая форма СГ [42]. У членов одной семьи отмечена тяжелая упорная к проводимому лечению артериальная гипертензия с ранним началом и выраженной гипокалиемией. У них также было обнаружено высокое содержание гибридных стероидов 18-оксокортизола и 18-гидрокортизола, а секреция альдостерона не подавлялась введением дексаметазона. Гиперальдостеронизм оказался следствием выраженной ДГКН, потребовавшей проведения двусторонней адреналэктомии для достижения контроля гипертензии [42].

Недавно СГ-III связали с мутацией гена KCNJ5, который отвечает за

образование G-протеин активируемого канала для входящего потока калия (GIRK4 канала) [43]. Эта мутация, р.Т158А, локализуется непосредственно над фильтром селективности канала и приводит к потере селективности для ионов калия и повышению проницаемости для ионов натрия. Поскольку мембранный потенциал клеток клубочковой зоны близок к калиевому потенциалу покоя, повышенный ток натрия вследствие описанной мутации приводит к деполяризации мембран, открытию вольтаж-зависимых кальциевых каналов, что является сигналом для биосинтеза альдостерона [44] (рис. 1С).

Позже были описаны дополнительные мутации и фенотипическая вариабельность при СГ-III. Наследуемая мутация р.G151R была обнаружена у двух детей с ранним и тяжелым гиперальдостеронизмом вследствие ДГКН, потребовавшим двусторонней адреналэктомии [45]. Аналогичная клиническая картина сопровождала мутацию р.I157S [46], а третья мутация р.G151E в гаметах была обнаружена в трех семьях с семейным гиперальдостеронизмом [41, 45]. Интересно, что все три из этих мутаций расположены внутри или рядом с фильтром селективности GIRK4, что, вероятно, и приводит к одинаковым нарушениям функции этого мембранного канала. Пациенты с мутацией р.G151E, тем не менее, отличаются более легкими симптомами, чем носители других мутаций. У них легко достигается медикаментозный контроль гипертензии и гипокалиемии и нет признаков гиперплазии коры надпочечников. Такая клиническая картина напоминает СГ-II. Дальнейшие генетические исследования позволят четко описать спектр клинических проявлений разных форм семейного гиперальдостеронизма.

### Калиевые каналы, АТФазы и новая биология спорадической альдостеромы

Как уже упоминалось, в регуляции биосинтеза альдостерона очень важную роль играет мембранный потенциал клеток клубочковой зоны. Деполяризация клеточной мембраны является одним из пусковых ме-

ханизмов для каскада внутриклеточных событий, приводящих к увеличению секреции альдостерона. Главным ионным регулятором мембранного потенциала является калий, концентрация которого меняется посредством калиевых каналов разного типа. Недавно была описана важная физиологическая роль TASK-каналов, генетический дефект которых сопровождается нарушениями секреции альдостерона [47–49]. Градиент внеклеточных и внутриклеточных концентраций калия, необходимый для поддержания мембранного потенциала, также регулируется активностью Na/K-АТФазы, которая переносит два иона калия внутрь клетки в обмен на три иона натрия из клетки. Недавно были описаны мутации генов, отвечающих за регулирование мембранного потенциала клеток клубочковой зоны, в опухолевой (соматической) ДНК из спорадических альдостером. В дополнение к герминативным мутациям у пациентов с СГ-III были описаны несколько повторяющихся соматических мутаций KCNJ5 у большей части спорадических альдостером [43, 50]. Аналогично мутациям половых хромосом мутации р.G151R и р.L168R тоже располагаются внутри или близко к фильтру селективности калиевых GIRK-каналов, что приводит к потере селективности этих каналов для ионов калия. Эти мутации обнаруживаются в 34–47 % альдостером в западных странах [50–53] и у 65 % пациентов в Японии [54] (см. таблицу). Мутации KCNJ5 при альдостероме чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Для них также характерен высокий дооперационный уровень альдостерона, но они не влияют на эффективность хирургического лечения [50]. Мутация KCNJ5 в половых хромосомах приводит к ДГКН при семейных формах заболевания, похожие мутации не были обнаружены у пациентов со спорадической ДГКН [50].

Недавно были описаны соматические мутации в двух генах Р-типа из семейства генов АТФаз: в гене ATP1A1, кодирующем  $\alpha 1$ -субъединицу Na/K-АТФазы, и в гене ATP2B3, кодирующем АТФазу для плазмемно-мембранного транспорта кальция (PMCA3). Выявлены две мутации в

**Таблица.** Частота, клинические и биологические корреляции соматических мутаций гена KCNJ5 при альдостерон-продуцирующих аденомах (АПА)

Количество АПА	Частота мутаций (%)	Половые различия	Возраст	Размер опухоли	Клинические корреляции	Экспрессия мРНК или белка KCNJ5	Ссылка
380	34	Ж > М	Моложе	=	Альдостерон плазмы перед операцией	Нет корреляции (мРНК); экспрессия (белок)	50, 82
384	45	Ж > М	Моложе мужчины-носители	У мужчин-носителей	Нет данных	Нет корреляции (белок)	52
73	41	Ж > М	Моложе	^	Нет ответа на ортостатическую пробу	Не исследовалось	51, 83*
47	38	Ж > М	=	Нет данных	Калий сыворотки до операции	Нет корреляции (мРНК и белок)	53
23	65	нет	Моложе	=	Альдостерон плазмы и калий сыворотки перед операцией	KCNJ5 (мРНК и белок)	54
22	36	Незначимо	Незначимо	=	Нет данных	Нет данных	43

\* Общие 46 пациентов для двух исследований.

гене ATR1A1: замена Leu104Arg и Val332Gly, они локализируются в трансмембранной  $\alpha$ -спирали M1 или в прилегающей  $\alpha$ -спирали M4, которые отвечают за связывание и транспорт ионов калия. Также описана дополнительная небольшая делеция р.Phe100\_Leu104del, накладывающаяся на Leu104. Разные мутации в гене ATR2B3 приводят к делеции двух аминокислот (р.Leu425\_Val426del и р.Val426\_pVal427del). Обе эти АТФазы активно экспрессируются в коре надпочечников. Эксперименты с культурами клеток коры надпочечников показали, что мутации в  $\alpha 1$ -субъединице Na/K-АТФазы приводят к полной потере ее активности, а мутации гена ATR1A1 — к нарушенной деполаризации клеточных мембран.

Делеция в ATR2B3, как и ожидалось, повреждает гомологичный M4-трансмембранный домен РМСА3 и вызывает сильное изменение места связывания с  $Ca^{2+}$ , изменяя внутриклеточный клиренс кальция. Мутации ATR1A1 и ATR2B3 обнаружены в 6,8 % среди 308 образцов тканей альдостером и исключительно в KCNJ5-негативных опухолях. В отличие от мутаций KCNJ5, мутации АТФаз чаще встречаются у мужчин и отличаются более агрессивными клиническими проявлениями: более высокими уровнями альдостерона и более тяжелой гипокалиемией. У пациентов с семейными или двусторонними формами ПГ не обнаружено мутаций АТФаз [55].

### Избыток минералокортикоидов: результаты исследований на животных

Выявление повторяющихся мутаций гена KCNJ5 при альдостеромах

и мутации того же гена в половых хромосомах при СГ-III совершило прорыв в нашем понимании причин гиперальдостеронизма [41, 43, 46, 50, 52, 56]. Это подтвердило роль повреждения калиевых каналов в развитии ПГ, что раньше было обнаружено в моделях у мышей. Обобщая результаты этих исследований, можно сказать, что мыши с генетическими изменениями калиевых TASK1 и TASK3 каналов имеют фенотипические проявления, напоминающие идиопатический первичный гиперальдостеронизм у человека [48]. Исходя из результатов экспериментов с мышами, можно предполагать, что и у человека нарушения генов TASK1 и/или TASK3 участвуют в патогенезе ПГ. Однако секвенирование этих генов у 22 пациентов с альдостерон-продуцирующими аденомами [43] не выявили соответствующих мутаций.

Установлено, что до 10 % транскриптома находится под контролем циркадных часов, поэтому неудивительно, что ряд заболеваний связаны с изменениями часовых генов [57]. Криптопротеин (Cry-протеин) является мощным репрессором транскрипции E-box (CACGTG) часовых генов-усилителей (включая период- и криптохром-кодирующие гены), а также большое количество часовых контролирующих генов [58, 59]. У мышей с отсутствием главных часовых компонентов криптохрома-1 (Cry1) и криптохрома-2 (Cry2, Cry-нулевые мыши) отмечены изменения ритмичности поведения, физиологических реакций и метаболизма [60, 61]. Интересно, что Cry-нулевые мыши имеют соль-зависимую гипертензию с повышенным образованием альдостерона в надпочечниках [62]. Исследования стероидогенеза

у Cry-нулевых мышей выявили хроническую избыточную экспрессию Hsd3b6 мРНК и повышение активности 3- $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы в коре надпочечников. Ген Hsd3b6 кодирует специфическую для клубочковой зоны дегидрогеназу-изомеразу, которая катализирует конверсию прегненолона в прогестерон, т. е. ранний этап биосинтеза альдостерона. Инактивация Cry-гена приводит к хроническому повышению синтеза минералокортикоидов и развитию соль-зависимой артериальной гипертензии [62]. Аналог мышинового гена Hsd3b6 у человека — ген HSD3B1. Он специфически экспрессируется в клубочковой зоне коры надпочечников и потенциально участвует в функционировании этой зоны.

РАС — основной регулятор синтеза альдостерона, и ее работа хорошо изучена в экспериментах на животных. Мыши с отсутствием ангиотензиновых рецепторов типа 1A (AT1A-рецептор) имеют пониженное артериальное давление [63], а животные с избыточной экспрессией этого рецептора, наоборот, страдают гипертензией с развитием фиброза в почках и миокарде [64]. Такая артериальная гипертензия сопровождается низкой активностью ренина плазмы и нормальным содержанием альдостерона, что приводит к повышению АРС [65]. Эти факты позволяют предположить, что у человека изменения или дефекты РАС могут участвовать в развитии низкорениновой формы артериальной гипертензии с повышенным уровнем альдостерона, а в некоторых случаях — и в развитии избытка минералокортикоидов.

## Последствия избытка минералокортикоидов

Помимо гипертензивного действия избытка минералокортикоидов, высокое содержание альдостерона оказывает негативные сердечно-сосудистые, почечные и метаболические эффекты. Для успешного выбора терапии и профилактики нежелательных эффектов альдостерона необходимо установить не только сам диагноз, но и определить вариант ПГ (семейный или спорадический, альдостерома или двусторонняя гиперплазия коры надпочечников). Пациенты с ПГ имеют повышенный риск фибрилляции предсердий, инсульта или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с другими вариантами гипертензии с сопоставимым уровнем артериального давления [66]. При помощи магнитного резонанса было показано, что у пациентов с ПГ часто развивается кардиосклероз без предшествующего инфаркта миокарда и независимо от уровня артериального давления [67]. Частые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения отмечены и у пациентов с семейными формами ПГ. У пациентов с СГ-I избыток альдостерона способствует утолщению миокарда желудочков и снижению диастолической функции даже при поддержании нормального артериального давления [68]. Из осложнений при СГ-I доминирует ранний геморрагический инсульт с высоким уровнем летальности [69].

Все больше информации накапливается об альдостерон-зависимом повреждении почек, которое определяет исход даже после лечения пациентов с ПГ [70]. В проспективных исследованиях сообщается о повышенной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии у пациентов с альдостеромами или ДГКН по сравнению с эссенциальной гипертензией и о значимом уменьшении этих показателей после адреналэктомии или на фоне терапии спиронолактоном [71, 72]. Повышенная скорость клубочковой фильтрации является результатом гемодинамической адаптации почек к увеличению объема внеклеточной жидкости и задержке натрия под воздействием альдостерона [73]. На ранних стади-

ях эти изменения быстро обратимы [71, 72]. Однако при длительном избытке альдостерона происходит повреждение сосудов клубочкового аппарата почек с развитием прогрессирующей почечной недостаточности и уменьшением клубочковой фильтрации [74]. Выраженность этих изменений и риск развития хронической болезни почек коррелирует с достигнутым уровнем артериального давления [75]. Таким образом, эти исследования еще раз подчеркивают важность лечения гиперальдостеронизма и необходимость нормализации артериального давления для предотвращения сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с ПГ.

Метаболические изменения у пациентов с ПГ изучены недостаточно. В нескольких исследованиях сообщалось о более высокой распространенности метаболического синдрома при ПГ по сравнению с эссенциальной гипертензией [76, 77]. При этом метаболический синдром и избыточный вес чаще выявляются у пациентов с ДГКН, чем при альдостеромах [76]. Также сообщалось об инсулинорезистентности и нарушениях углеводного обмена, коррелирующих с уровнем альдостерона в сыворотке [76, 78, 79], что не всегда подтверждается данными других исследований [80, 81].

## Заключение

Альдостерон относится к ключевым гормонам, ответственным за повреждение органов-мишеней. Генетическая вариабельность экспрессии альдостерон-синтазы может сопровождаться более высокими уровнями альдостерона и повышать риск развития артериальной гипертензии. Автономная гиперпродукция альдостерона (первичный гиперальдостеронизм) составляет до 10 % всех случаев гипертензии. Диагностика ПГ, а также клиническая и генетическая верификация его подтипов необходимы для выбора адекватного метода лечения и профилактики сердечно-сосудистых и почечных негативных эффектов альдостерона.

Семейные формы ПГ составляют от 1 до 10 % всех случаев заболевания. СГ-I следует заподозрить у пациентов с ПГ и тяжелой или труд-

но контролируемой гипертензией, а также при наличии в семье случаев ранней манифестации гипертензии и/или геморрагического инсульта. В свою очередь, кандидатами на диагноз СГ-III являются молодые пациенты с неподтвержденным СГ-I и с выраженным гиперальдостеронизмом, гипокалиемией и тяжелой упорной гипертензией. В обоих случаях для подтверждения диагноза требуется генетическое исследование, которое поможет определиться с вариантом лечения. СГ-II, напротив, практически не отличим от спорадических форм ПГ, и в настоящее время специфические генетические маркеры для его верификации пока отсутствуют. Генетические исследования на выявление соматических мутаций *KCNJ5*, *ATP1A1* и *ATP2B3* у пациентов с альдостерон-продуцирующими опухолями надпочечников в будущем могут иметь клиническое значение. Для этого следует дождаться результатов проспективных исследований, которые позволят определить связь этих мутаций с исходами и прогнозом после хирургического лечения.

Выявленные генетические нарушения при ПГ потенциально могут быть использованы при создании новых вариантов лечения и диагностических процедур, которые помогут примерно 10 % пациентов с артериальной гипертензией.

## Литература

1. Connell J.M. & Davies E. The new biology of aldosterone // *Journal of Endocrinology*, 2005, 186 1–20.
2. Quinn S.J. & Williams G.H. Regulation of aldosterone secretion // *Annual Review of Physiology*, 1988, 50 409–426.
3. Newton-Cheh C., Guo C.Y., Gona P., Larson M.G., Benjamin E.J., Wang T.J., Kathiresan S., O'Donnell C.J., Musone S.L., Camargo A.L. et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample // *Hypertension*, 2007, 49 846–856.
4. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G., Wilson P.W., Meigs J.B., Rifai N., Benjamin E.J. & Levy D. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in non-hypertensive persons // *New England Journal of Medicine*, 2004, 351 33–41.
5. Meneton P., Galan P., Bertrais S., Heudes D., Hercberg S. & Menard J. High plasma aldosterone and low renin predict blood pressure increase and hypertension in middle-aged Caucasian populations // *Journal of Human Hypertension*, 2008, 22 550–558.
6. Kathiresan S., Larson M.G., Benjamin E.J., et al. Clin-

- ical and genetic correlates of serum aldosterone in the community: the Framingham Heart Study // *American Journal of Hypertension*, 2005, 18: 657–665.
7. Imrie H., Freel M., Mayosi B.M., et al. Association between aldosterone production and variation in the 11 $\beta$ -hydroxylase (CYP11B1) gene // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91: 5051–5056.
  8. Van Leeuwen N., Caprio M., Blaya C., et al. The functional c.K2GOC variant of the mineralocorticoid receptor modulates blood pressure, renin, and aldosterone levels // *Hypertension*, 2010, 56: 995–1002.
  9. Jung J., Barrett P.Q., Eckert G.J., Edenberg H.J., Xuei X., Tu W. & Pratt J.H. Variations in the potassium channel genes KCNK3 and KCNK9 in relation to blood pressure and aldosterone production: an exploratory study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97: 2160–2167.
  10. Clyne C.D., Zhang Y., Slutsker L., Mathis J.M., White P.C. & Rainey W.E. Angiotensin II and potassium regulate human CYP11B2 transcription through common cis-elements // *Molecular Endocrinology*, 1997, 11: 638–649.
  11. White P.C. & Slutsker L. Haplotype analysis of CYP11B2 // *Endocrine Research*, 1995, 21: 437–442.
  12. Bassett M.H., Zhang Y., Clyne C., White P.C. & Rainey W.E. Differential regulation of aldosterone synthase and 11 $\beta$ -hydroxylase transcription by steroidogenic factor-1 // *Journal of Molecular Endocrinology*, 2002, 28: 125–135.
  13. Brand E., Chatelain N., Mulatero P., Fery I., Curnow K., Jeunemaitre X., Corvol P., Pascoe L. & Soubrier F. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension // *Hypertension*, 1998, 32: 198–204.
  14. Casiglia E., Basso G., Guglielmi F., Martini B., Mazza A., Tikhonoff V., Scarpa R., Saugo M., Caffi S. & Pessina A.C. German origin clusters for high cardiovascular risk in an Italian enclave // *International Heart Journal*, 2005, 46: 489–500.
  15. Paillard F., Chansel D., Brand E., Benetos A., Thomas F., Czekalski S., Ardaillou R. & Soubrier F. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population // *Hypertension*, 1999, 34: 423–429.
  16. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C., Inglis G.C., Friel E.C., Morrison C., Anderson N.H., Fraser R. & Connell J.M. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 // *Hypertension*, 1999, 33: 703–707.
  17. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L., Koskinen P., Virolainen J., Nikkila H. & White P.C. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function // *Circulation*, 1998, 97: 569–575.
  18. McManus F., Sands W., Diver L., MacKenzie S.M., Fraser R., Davies E. & Connell J.M. APEX1 regulation of aldosterone synthase gene transcription is disrupted by a common polymorphism in humans // *Circulation Research*, 2012, 111: 212–219.
  19. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y. & Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese // *Hypertension*, 1999, 33: 266–270.
  20. Tsukada K., Ishimitsu T., Teranishi M., Saitoh M., Yoshii M., Inada H., Ohta S., Akashi M., Minami J., Ono H. et al. Positive association of CYP11B2 gene polymorphism with genetic predisposition to essential hypertension // *Journal of Human Hypertension*, 2002, 16: 789–793.
  21. Hautanen A., Lankinen L., Kupari M., Janne O.A., Adlercreutz H., Nikkila H. & White P.C. Associations between aldosterone synthase gene polymorphism and the adrenocortical function in males // *Journal of Internal Medicine*, 1998, 244: 11–18.
  22. Lim P.O., Macdonald T.M., Holloway C., Friel E., Anderson N.H., Dow E., Jung R.T., Davies E., Fraser R. & Connell J.M. Variation at the aldosterone synthase (CYP11B2) locus contributes to hypertension in subjects with a raised aldosterone-to-renin ratio // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87: 4398–4402.
  23. Sookoian S., Gianotti T.F., Gonzalez C.D. & Pirola C.J. Association of the CK344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis // *Journal of Hypertension*, 2007, 25: 5–13.
  24. Hannemann A. & Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies – a review of the current literature // *Hormone and Metabolic Research*, 2012, 44: 157–162.
  25. Sutherland D.J., Ruse J.L. & Laidlaw J.C. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone // *Canadian Medical Association Journal*, 1966, 95: 1109–1119.
  26. New M. Hypertension of childhood with suppressed renin // *Endocrine Reviews*, 1980, 1: 421–430.
  27. Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M., Rich G.M., Cook S., Ulick S. & Lalouel J.M. A chimaeric 11 $\beta$ -hydroxylase aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension // *Nature*, 1992, 355: 262–265.
  28. Pascoe L., Jeunemaitre X., Lebrethon M.C., Curnow K.M., Gomez-Sanchez C.E., Gasc J.M., Saez J.M. & Corvol P. Glucocorticoids suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree // *Journal of Clinical Investigation*, 1995, 96: 2236–2246.
  29. Stowasser M., Bachmann A.W., Huggard P.R., Rossetti T.R. & Gordon R.D. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85: 3313–3318.
  30. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., Gomez-Sanchez C.E., Mantero F., Stowasser M., Young W.F. Jr & Montori V.M. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93: 3266–3281.
  31. Mulatero P., Tizzani D., Viola A., Bertello C., Monticone S., Mengozzi G., Schiavone D., Williams T.A., Einaudi S., La Grotta A. et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms) // *Hypertension*, 2011, 58: 797–803.
  32. Aglony M., Martinez-Aguayo A., Carvajal C.A., Campino C., Garcia H., Bancalari R., Bolte L., Avallous C., Loureiro C., Trejo P. et al. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation // *Hypertension*, 2011, 57: 1117–1121.
  33. Stowasser M., Gordon R.D., Tunny T.J., Klemm S.A., Finn W.L. & Krek A.L. Familial hyperaldosteronism type II: five families with a new variety of primary aldosteronism // *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 1992, 19: 319–322.
  34. Medeau V., Assie G., Zennaro M.C., Clauser E., Plouin P.F. & Jeunemaitre X. Familial aspect of primary hyperaldosteronism: analysis of families compatible with primary hyperaldosteronism type 2 // *Annales d'Endocrinologie*, 2005, 66: 240–246.
  35. Stowasser M. & Gordon R.D. Familial hyperaldosteronism // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2001, 78: 215–229.
  36. Gordon R.D., Stowasser M., Tunny T.J., Klemm S.A., Finn W.L. & Krek A.L. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety // *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 1991, 18: 283–286.
  37. So A., Duffy D.L., Gordon R.D., Jeske Y.W., Lin-Su K., New M.I. & Stowasser M. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity // *Journal of Hypertension*, 2005, 23: 1477–1484.
  38. Sukor N., Mulatero P., Gordon R.D., So A., Duffy D., Bertello C., Kelemen L., Jeske Y., Veglio F. & Stowasser M. Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families // *Journal of Hypertension*, 2008, 26: 1577–1582.
  39. Davies E., Bonnardeaux A., Plouin P.F., Corvol P. & Clauser E. Somatic mutations of the angiotensin II (AT1) receptor gene are not present in aldosterone-producing adenoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82: 611–615.
  40. Ballantine D.M., Klemm S.A., Tunny T.J., Stowasser M. & Gordon R.D. PCR-SSCP analysis of the promoter region of the renin gene in patients with aldosterone-producing adenomas // *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 1996, 23: 584–586.
  41. Mulatero P., Tauber P., Zennaro M.C., Monticone S., Lang K., Beuschlein F., Fischer E., Tizzani D., Pallau A., Viola A. et al. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism // *Hypertension*, 2012, 59: 235–240.
  42. Geller D.S., Zhang J., Wisgerhof M.V., Shackleton C., Kashgarian M. & Lifton R.P. A novel form of human Mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93: 3117–3123.
  43. Choi M., Scholl U.I., Yue P., Bjorklund P., Zhao B., Nelson-Williams C., Ji W., Cho Y., Patel A., Men C.J. et al. KC channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension // *Science*, 2011, 331: 768–772.
  44. Oki K., Plonczynski M.W., Luis Lam M., Gomez-Sanchez E.P. & Gomez-Sanchez C.E. Potassium channel mutant

- KCNJ5 T158A expression in HAC-15 cells increases aldosterone synthesis // *Endocrinology*, 2012, 153, 1774–1782.
45. Scholl U.I., Nelson-Williams C., Yue P., Grekin R., Wyatt R.J., Dillon M.J., Couch R., Hammer L.K., Harley F.L., Farhi A. et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5 // *PNAS*, 2012, 109: 2533–2538.
  46. Charmandari E., Sertedaki A., Kino T., Merakou C., Hoffman D.A., Hatch M.M., Hurt D.E., Lin L., Xekouki P., Stratakis C.A. et al. An ovelpoint mutation in the KCNJ5 gene causing primary hyperaldosteronism and early-onset autosomal dominant hypertension // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97: E1532–E1539.
  47. Heitzmann D., Derand R., Jungbauer S., Bandulik S., Sterner C., Schweda F., El Wakil A., Lalli E., Guy N., Mengual R. et al. Inactivation of TASK1 potassium channels disrupts adrenal gland zonation and mineralocorticoid homeostasis // *EMBO Journal*, 2008, 27: 179–187.
  48. Davies L.A., Hu C., Guagliardo N.A., Sen N., Chen X., Talley E.M., Carey R.M., Bayliss D.A. & Barrett P.Q. TASK channel deletion in mice causes primary hyperaldosteronism // *PNAS*, 2008, 105: 2203–2208.
  49. Penton D., Bandulik S., Schweda F., Haubs S., Tauber P., Reichold M., Cong L.D., El Wakil A., Budde T., Lesage F. et al. Task3 potassium channel gene inactivation causes low renin and salt-sensitive arterial hypertension // *Endocrinology*, 2012, 153: 4740–4748.
  50. Boulkroun S., Beuschlein F., Rossi G.P., Golib-Dzib J.F., Fischer E., Amar L., Mulatero P., Samson-Couterie B., Hahner S., Quinkler M. et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism // *Hypertension*, 2012, 59: 592–598.
  51. Azizan E.A., Murthy M., Stowasser M., Gordon R., Kowalski B., Xu S., Brown M.J. & O'Shaughnessy K.M. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal aldosteronomas // *Hypertension*, 2012, 59: 587–591.
  52. Akerstrom T., Crona J., Delgado Verdugo A., Starker L.F., Cupisti K., Willenberg H.S., Knoefel W.T., Saeger W., Feller A., Ip J. et al. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the *kcnj5* potassium channel selectivity filter // *PLoS ONE*, 2012, 7 e41926.
  53. Monticone S., Hattangady N.G., Nishimoto K., Mantero F., Rubin B., et al. Effect of KCNJ5 mutations on gene expression in aldosterone-producing adenomas and adrenocortical cells // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97: E1567–E1572.
  54. Taguchi R., Yamada M., Nakajima Y., Satoh T., Hashimoto K., et al. Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97: 1311–1319.
  55. Beuschlein F., Boulkroun S., Osswald A., Wieland T., Nielsen H.N., Lichtenauer U.D., Penton D., Schack V.R., Amar L., Fischer E. et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension // *Nature Genetics*, 2013, 45, 440–444.
  56. Murthy M., Azizan E.A., Brown M.J. & O'Shaughnessy K.M. Characterization of a novel somatic KCNJ5 mutation delI157 in an aldosterone-producing adenoma // *Journal of Hypertension*, 2012, 30: 1827–1833.
  57. Hastings M.H., Reddy A.B. & Maywood E.S. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease // *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, 4 649–661.
  58. Matsuo T., Yamaguchi S., Mitsui S., Emi A., Shimoda F. & Okamura H. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo // *Science*, 2003, 302 255–259.
  59. Kume K., Zylka M.J., Sriram S., Shearman L.P., Weaver D.R., Jin X., Maywood E.S., Hastings M.H. & Reppert S.M. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop // *Cell*, 1999, 98, 193–205.
  60. van der Horst G.T., Muijtjens M., Kobayashi K., Takano R., Kanno S., et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms // *Nature*, 1999, 398, 627–630.
  61. Vitaterna M.H., Selby C.P., Todo T., Niwa H., Thompson C., et al. Differential regulation of mammalian period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2 // *PNAS*, 1999, 96: 12114–12119.
  62. Doi M., Takahashi Y., Komatsu R., Yamazaki F., Yamada H., et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6 // *Nature Medicine*, 2010, 16: 67–74.
  63. Sugaya T., Nishimatsu S., Tanimoto K., Takimoto E., Yamagishi T., Imamura K., Goto S., Imaizumi K., Hisada Y., Otsuka A. et al. Angiotensin II type 1a receptor-deficient mice with hypotension and hyperreninemia // *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270: 18719–18722.
  64. Le T.H., Kim H.S., Allen A.M., Spurney R.F., Smithies O. & Coffman T.M. Physiological impact of increased expression of the AT1 angiotensin receptor // *Hypertension*, 2003, 42: 507–514.
  65. Billet S., Bardin S., Verp S., Baudrie V., Michaud A., Conchon S., Muffat-Joly M., Escoubet B., Souil E., Hamard G. et al. Gain-of-function mutant of angiotensin II receptor, type 1A, causes hypertension and cardiovascular fibrosis in mice // *Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117: 1914–1925.
  66. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., Blacher J., Safar M.E. & Mourad J.J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 45, 1243–1248.
  67. Freel E.M., Mark P.B., Weir R.A., McQuarrie E.P., Allan K., Dargie H.J., McClure J.D., Jardine A.G., Davies E. & Connell J.M. Demonstration of blood pressure-independent noninfarct myocardial fibrosis in primary aldosteronism: a cardiac magnetic resonance imaging study // *Circulation Cardiovascular Imaging*, 2012, 5, 740–747.
  68. Stowasser M., Sharman J., Leano R., Gordon R.D., Ward G., Cowley D. & Marwick T.H. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90, 5070–5076.
  69. Litchfield W.R., Anderson B.F., Weiss R.J., Lifton R.P. & Dluhy R.G. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism // *Hypertension*, 1998, 31, 445–450.
  70. Wu V.C., Chueh S.C., Chang H.W., et al. Association of kidney function with residual hypertension after treatment of aldosterone-producing adenoma // *American Journal of Kidney Diseases*, 2009, 54 665–673.
  71. Sechi L.A., Novello M., Lapenna R., Baroselli S., Nadalini E., Colussi G.L. & Catena C. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism // *Journal of the American Medical Association*, 2006, 295, 2638–2645.
  72. Ribstein J., Du Cailar G., Fessler P. & Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism // *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, 16: 1320–1325.
  73. Sechi L.A., Di Fabio A., Bazzocchi M., Uzzau A. & Catena C. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94: 1191–1197.
  74. Hollenberg N.K. Aldosterone in the development and progression of renal injury // *Kidney International*, 2004, 66: 1–9.
  75. Utsumi T., Kawamura K., Imamoto T., Nagano H., Tanaka T., Kamiya N., Nihei N., Naya Y., Suzuki H. & Ichikawa T. Preoperative masked renal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy // *International Journal of Urology*, 2013, In press.
  76. Giacchetti G., Ronconi V., Turchi F., Agostinelli L., Mantero F., Rilli S. & Boscaro M. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study // *Journal of Hypertension*, 2007, 25: 177–186.
  77. Fallo F., Veglio F., Bertello C., Sonino N., Della Mea P., Ermani M., Rabbia F., Federspil G. & Mulatero P. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91 454–459.
  78. Mosso L.M., Carvajal C.A., Maiz A., Ortiz E.H., Castillo C.R., Artigas R.A. & Fardella C.E. A possible association between primary aldosteronism and a lower b-cell function // *Journal of Hypertension*, 2007, 25 2125–2130.
  79. Reincke M., Meisinger C., Holle R., Quinkler M., Hahner S., Beuschlein F., Bidlingmaier M., Seissler J. & Endres S. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry // *Hormone and Metabolic Research*, 2010, 42: 435–439.
  80. Matrozoza J., Steichen O., Amar L., Zacharieva S., Jeunemaitre X. & Plouin P.F. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study // *Hypertension*, 2009, 53: 605–610.
  81. Catena C., Lapenna R., Baroselli S., Nadalini E., Colussi G., Novello M., Favret G., Melis A., Cavarape A. & Sechi L.A. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91, 3457–3463.