

Жолдошов К.Ы.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

K.I. Zholdoshev

ROLE OF POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE, DIAGNOSTIC MARKERS AND TREATMENT AT ESSENTIAL HYPERTENSION WITH AFFECTION OF KIDNEYS

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе поражения почек при эссенциальной гипертензии (ЭГ) имеет особое значение активация гормональных вазоактивных систем, компоненты которых воздействуют на системную и внутривисцеральную гемодинамику, пролиферацию мезангиальных клеток и фибробластов, а также образование межклеточного матрикса. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии.

В почке обнаружены все компоненты РААС. Так, здесь образуются ангиотензин I (АТ I) и АТ II, там же выявлены два подтипа рецепторов для АТ II – АТ₁- и АТ₂-рецепторы. В организме взрослого человека большинство рецепторов АТ II составляют АТ₁-рецепторы. У плода преобладают АТ₂-рецепторы, но после рождения они практически исчезают. Есть предположение, что они могут играть роль в морфогенезе и развитии почек [1]. АТ₁-рецепторы локализируются, главным образом, в клубочках, проксимальных извитых канальцах и внутренней полоске наружного мозгового слоя. Высокие концентрации ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) содержится в почках [1].

АПФ является металлопротеиназой, которая содержит в активном центре атом цинка и активируется ионами хлора [2]. Под его действием АI - биологически неактивный декапептид – превращается в октапептид АТ II, являющийся высокоактивным эндогенным прессорным соединением. Кроме того, АПФ инактивирует брадикинин. АТ II регулирует распределение почечного кровотока, вызывая селективную вазоконстрикцию эфферентных клубочковых артериол (что обеспечивает управление гломерулярным давлением и скоростью фильтрации), поддерживает реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах, уменьшает выброс ренина из почки, влияет на коэффициент гломерулярной фильтрации и функцию мезангия. АПФ локализуется, главным образом, на микроворсинках проксимальных извитых канальцев, в прямых канальцах и в эндотелии почечных кровеносных сосудов. Кроме того, АПФ является интегральным белком плазматической мембраны.

Обнаружено, что АПФ является также компонентом тканей, богатых фибриллярным коллагеном, его содержание повышается с усилением фиброза. Предполагается, что он может оказывать влияние на синтез коллагена. Обнаружение АПФ в атеросклеротических бляшках в стенках сосудов указывает на участие фермента в атеросклеротических процессах. Растворимая форма фермента присутствует практически во всех биологических жидкостях.

1.1. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента и его активности на повреждение почек при АГ.

Как известно ген АПФ расположен в области q 23 хромосомы 17, который обладает свойством полиморфизма типа вставки/отсутствия вставки (insertion/ deletion I/D) в интроне 16, где имеется либо удлинённый (I), либо укороченный (D) фрагмент ДНК [2]. Данный полиморфизм определяет концентрацию (активность) АПФ в плазме и тканях: у лиц с генотипом DD отмечаются более высокие содержания указанного фермента, чем при генотипе II. Уровень АПФ в сыворотке крови у здоровых людей, гомозиготных по D-аллелю, был почти в два раза выше, чем у людей, гомозиготных по I-аллелю, и имел среднее значение у гетерозиготов [3]. Такие же результаты были получены в кыргызской популяции другими исследователями [4]. Следовательно, носители DD-генотипа более подвержены риску ассоциированного с АТ II тканевого повреждения, а также у них более выражены процессы, ведущие к возникновению системной и/или внутривисцеральной гипертензии, которые ускоряют поражение почек при ЭГ. В исследовании Ueda S. и соавт. [5] показали, что в ответ на инфузию АТ I у лиц с DD-генотипом отмечается более высокое артериальное давление, чем у лиц с II-генотипом.

Распространенность генотипов гена АПФ у разных рас не одинакова. По результатам некоторых исследований, в европейской популяции чаще встречается D аллель гена АПФ], в то время как у азиатов преобладает I аллель.

Во многих литературных источниках имеются сообщения о том, что лица с DD-генотипом подвержены более высокому риску повреждения органов – мишеней при ЭГ. В исследовании, проведенном группой ученых из Испании [6], была выявлена связь DD-генотипа с гистологически подтвержденным поражением почек у пациентов с ЭГ. Авторы отметили, что данный полиморфизм может выступать в роли генетического маркера риска почечных осложнений у этих пациентов. В исследовании японских ученых [7], показано, что микроальбуминурия (МАУ) и протеинурия при ГН чаще встречались среди пациентов с DD-генотипом. В другой работе, проведенной Josep R. и соавт. [8], было выявлено, что в течение трехлетнего периода наблюдения у больных с ГН, несмотря на контролируемое АД, при DD генотипе гена АПФ сохранялась МАУ, а при наличии II и ID генотипах на фоне гипотензивных препаратов уровень белка в моче значительно снизился. Кроме того, в литературе встречаются сведения о том, что у лиц, гомозиготных по D-аллелю и соответственно имеющих повышенную активность фермента АПФ, отмечаются более высокие цифры АД [8]. Хотя в других работах это наблюдение не подтверждается [9].

В ряде исследований показана ассоциация DD-генотипа с более быстрым падением функции почек. При DD-генотипе повышенная активность РААС вызывает опосредованную АТ II внутригломерулярную гипертензию, которая является одним из важных звеньев прогрессирования ХПН. Взаимодействуя с АТ₁-рецепторами, АТ II вызывает селективную вазоконстрикцию эфферентных клубочковых артериол и передачу системной гипертензии на клубочки почек. Уменьшение уровня АТ II путем назначения ингибиторов АПФ или блокирование его действия антагонистами АТ II понижает гломерулярное капиллярное давление в экспериментальных моделях почечной недостаточности и может служить одним из механизмов, ответственных за ренопротективный эффект ингибиторов АПФ.

Кроме прямого гемодинамического и гломерулярного эффекта, АТ II оказывает ряд косвенных влияний на прогрессирование ХПН, модулируя интерстициальный воспалительный и фиброзно-склеротический ответ клубочков почек. Он стимулирует молекулы адгезии на эндотелиальных клетках, которые привлекают моноциты в мезангий клубочков, а также активирует продукцию факторов роста и цитокинов клетками мезангия и макрофагами. Это, в свою очередь, стимулирует фибробласты к синтезу внеклеточного матрикса. АТ II вызывает также выход эндотелина в почке, который, кроме гемодинамического эффекта, наряду с АТ II действует на фибробласты и макрофаги, активируя продукцию факторов роста и цитокинов. Вероятно, что РААС действует как локальная воспалительная система и, таким образом, включается в тканевой репарационный ответ на

повреждение, который происходит при ЭГ. Кроме того, АТ II поддерживает оксидативный стресс, который, как предполагается, служит общим патологическим механизмом прогрессирования ХПН.

Влияние полиморфизма гена АПФ на эндотелиальную дисфункцию изучается с давних пор. Perticone F. и соавт. [10] и Watanabe Y. и соавт. [11] выявили, что больные с DD-генотипом имели меньшую емкость выделения стимулированного NO и меньшую степень дилатации плечевой артерии при введении ацетилхолина, чем больные с II-генотипом. Другие исследователи находили ассоциацию I/D-полиморфизма гена АПФ с состоянием эндотелиальной функции у мужчин – этнических кыргызов, страдающих ЭГ [12].

Давно известно, что АТ II способен вызывать и усиливать протеинурию. Механизм этого, вероятно, связан с известным свойством АТ II вызывать сокращение клубочков, при этом размер гломерулярных пор увеличивается. АТ II также влияет на белковый обмен в мезангии. Недавно обнаружен прямой нефротоксический эффект фильтрованных белков, даже при МАУ, приводящих к увеличению образования мезангиального матрикса. Эти факторы способствуют росту объема клубочков и приводят в последующем к гломерулосклерозу. Следовательно, можно предположить, что DD-генотип полиморфизма гена АПФ может участвовать в патогенезе прогрессирования почечной недостаточности.

Кроме того, обнаружена зависимость скорости прогрессирования болезни от пола: у мужчин с DD-генотипом отмечалось более быстрое прогрессирование болезни, чем у женщин.

Таким образом, результаты проводимых исследований неоднозначны, что, по-видимому, объясняется расовыми и этническими особенностями, гетерогенностью исследованных групп больных. В то же время роль полиморфизма гена АПФ на поражение почек при ЭГ в кыргызской популяции не изучалась.

1.2. Диагностические маркеры повреждения почек при АГ.

Для предупреждения прогрессирующего поражения почек при ЭГ нужно как можно раньше выявлять изменения и принимать меры, направленные на их коррекцию.

Одним из ранних маркеров поражения почек у больных гипертонической болезнью (ГБ) является МАУ. У здоровых людей экскреция белка с мочой составляет менее 150 мг/дл, а экскреция альбуминов с мочой - менее 30 мг/дл. МАУ считается тот диапазон концентраций альбуминов, который колеблется от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин.

Распространенность МАУ в общей популяции колеблется от 5 до 15%.

Экскреция альбуминов с мочой зависит не только от уровня АД, но и от возраста и расы, а

также массы тела. Повышенная экскреция альбуминов с мочой чаще встречается у лиц пожилого возраста, чем у молодых; характерно для негров, и нередко сочетается с ожирением. МАУ чаще встречается у курильщиков, чем у некурящих.

Данные литературы о частоте обнаружения МАУ среди больных ГБ противоречивы. В то же время, распространенность МАУ при ГБ колеблется в очень широких пределах - от 3% до 72%, в зависимости от тяжести гипертензии и сопутствующих заболеваний. По наблюдениям большинства исследователей, у нелеченых больных мягкой и умеренной АГ распространенность МАУ колеблется от 15 до 40%, составляя, в среднем, около 25% [13]. Частота обнаружения МАУ выше у больных с впервые диагностированной ЭГ и больных, не получающих антигипертензивных препаратов.

Влияние массы тела на частоту выявления и уровни альбуминурии при ГБ обсуждены во многих научных работах. Так, Mimran A. и Ribstein J. [13] обнаружили, что МАУ встречается у 35% нелеченых больных с АГ с ожирением, но лишь у 26% худых больных с АГ. В исследовании GUBBIO [14] сообщается, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 4 кг/м² вероятность роста экскреции альбумина с мочой увеличивается в 1,83 раза у мужчин и в 1,33 раза у женщин. В отношении поражения органов-мишеней при ЭГ наиболее прогностически неблагоприятным считают абдоминальный вариант ожирения. В работах Liese A. и соавт. [15] и в крупном исследовании DESIR [16] подтверждено значение увеличения окружности талии как одной из ключевых детерминант МАУ, и это рассматривают как последствие «органотоксического» действия гормонов, продуцируемых адипоцитами, главным образом, бурыми, в том числе индукции ими дисфункции эндотелиоцитов. У пациентов с ожирением еще до повышения АД и при нормальных параметрах, характеризующих углеводный обмен, возрастает экспрессия плазменных маркеров эндотелиальной дисфункции – растворимого Е-селектина, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1.

Cottone S. и соавт. [17] выявили МАУ у молодых пациентов с непродолжительно существующей ЭГ без признаков атеросклероза: при этом у них также было отмечено повышение сывороточной концентрации молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Судя по этим данным, можно считать, что МАУ возможна даже при недлительно существующей ЭГ и является предиктором развития дисфункции эндотелия уже на первом этапе становления ЭГ, который подтверждается и данными исследования K.Klausen с соавт. [18], установившими, что даже при начальной МАУ риск смерти увеличивается почти в два раза. Но, Pontremoli R. с соавт. [19] и Ritz E. с соавт. сообщают о значительно более низкой частоте МАУ у больных ГБ преимущественно среднего возраста. Так, Pontremoli R. и соавт. 19 обнаружили МАУ у 6,7% из 787 больных ГБ, причем

у мужчин и женщин распространенность МАУ была практически одинаковой. Ritz E. и соавт. обследовали 856 амбулаторных больных с ГБ и выявили повышенную экскрецию альбуминов с мочой у 5,8% больных ГБ моложе 60 лет и у 12,2% больных пожилого возраста. Следовательно, распространенность МАУ у амбулаторных больных ГБ среднего возраста, получающих гипотензивные препараты, практически не отличалась от таковой в общей популяции.

Регистр NHANES III продемонстрировал, что уже повышенное нормальное АД по классификации JNC 7 (130–139/85–89 мм рт. ст.) предрасполагает к МАУ: вероятность ее у этой категории пациентов увеличивается в 2,13 раза по сравнению со строго нормотензивными. Увеличение среднего артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. повышает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, систолического АД – в 1,27 раза, диастолического АД – в 1,29 раза.

По данным других исследований одной из наиболее значимых в популяции детерминант МАУ является именно повышение систолического АД. Так, в крупном исследовании GUBBIO, включавшем 1567 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 64 лет, исходно не страдавших сахарным диабетом и не имевших МАУ, риск ее развития увеличивался в 4,95 раза при наличии изолированной систолической артериальной гипертензии и в 1,71 раза при повышении пульсового АД на каждые 15 мм рт. ст.. Это подтверждают и другие исследователи.

По данным недавних работ нельзя исключить наследственную предрасположенность к повышенной экскреции альбуминов с мочой. Так, Fauvel J. с соавт. [20] и Grunfeld B. с соавт. [21] сообщили о повышенном содержании альбуминов в моче у детей с нормальным АД, родители и близкие родственники которых страдали ГБ, чем у нормотензивных детей, у родителей которых не было АГ. Valensi P. и соавт. [22] обнаружили высокую частоту МАУ у лиц с ожирением, особенно среди тех, в семейном анамнезе которых имелись указания на АГ. Woo J. и соавт. [23] отметили связь альбуминурии с уровнем АД и сывороточными уровнями инсулина натощак у лиц без сахарного диабета. Следовательно, существует семейная предрасположенность к развитию МАУ, которая, возможно, сочетается с предрасположенностью к метаболическим нарушениям.

Влияние МАУ на увеличение жесткости сосудистой стенки продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях. У пациентов, страдающих синдромом перемежающейся хромоты, наличие МАУ указывает на высокую вероятность атеросклеротического поражения коронарных артерий. В исследовании The Bruneck Study [24], включавшем 684 больных общей популяции, выявлено увеличение распространенности атеросклероза сосудов по мере повышения экскреции альбумина с мочой.

Но еще до этого по литературным данным было известно, что возрастающая экскреция альбумина с мочой является прогностически неблагоприятным признаком в отношении ранней смерти.

Имеется тесная негативная связь между МАУ и поражениями основных органов-мишеней при ЭГ. Присоединение МАУ у больных с ГБ увеличивает риск возникновения инсульта с 4,9 до 7,3%, развитие гипертрофии левого желудочка – с 13,8 до 24%, а КБС – с 22,4 до 31%.

В исследовании MARPLE [25] наличие МАУ у больных с ЭГ увеличивало вероятность сердечно-сосудистых осложнений и смерти на 54,7%.

Среди диагностических исследований для оценки суммарной функции почек наиболее полезными оказались показатели клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Обычно оценка функции почек традиционно основана на определении концентрации креатинина сыворотки крови. Принято считать за патологию уровни креатинина, превышающие 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л) у мужчин или 1,2 мг/дл (114,9 мкмоль/л) у женщин. У пожилых даже 1,1 мг/дл можно принять за дисфункцию почек. При ХПН повышается секреция креатинина канальцами, поэтому показатели СКФ могут оказаться завышенными. У значительной части пациентов, имеющих снижение СКФ < 90 мл/мин, уровень креатинина в сыворотке крови находится в пределах нормальных значений. Испанские исследователи провели оценку функции почек по уровню креатинина сыворотки крови, формуле Cockcroft-Gault и клиренсу креатинина у 2686 пациентов с ЭГ и выявили повышение креатинина в сыворотке крови лишь у 7,6% больных, а снижение СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault и клиренсу креатинина, у 21,5% и 22,3% пациентов соответственно, что свидетельствует о серьезной недооценке почечной функции основанной на определении одного лишь креатинина сыворотки крови.

Наиболее точно СКФ может быть определена по клиренсам инулина или таких радиофарм-препаратов, как йотоламат, DTPA или EDTA. Последние секретируются в канальцах почек крайне незначительно. К сожалению, эти методики повышают стоимость обследования и сопряжены контактом больного с нефротоксичным и радиоактивным материалом. Недавно стало известно, что СКФ можно определить довольно точно по клиренсу йохексола – нерадиоактивного и неионного контрастного вещества.

Для дифференцирования ЭГ от вторичных гипертензий важное значение имеет интерпретация результатов пункционной биопсии почек. При гипертензивном нефросклерозе поражаются не только артерии, но и все структуры почечной ткани. В дуговых и междольковых артериях наблюдаются миоинтимальная гипертрофия, удвоение внутреннего эластического слоя и гипертрофия меди. Стенки

артерий утолщаются за счет отложения гиалина, эозинофильных PAS-положительных депозитов. Гладкомышечные клетки атрофируются, просветы сосудов сужаются. Наряду с изменениями артерий наблюдается ишемия клубочков с утолщенными и согнутыми капиллярными стенками. Канальцы почек также атрофируются, базальные мембраны их утолщаются, содержат белковые слепки. В злокачественной фазе ЭГ наблюдаются артериолярный фибриноидный некроз и ярко выраженное концентрическое утолщение интимы междольковых артерий. Эти сосудистые изменения при начальной и злокачественной гипертензии приводят к ишемическому коллапсу клубочков с характерным сморщиванием их базальной мембраны. При отсутствии таких изменений исключается гипертензивный нефросклероз/

1.3. Лечение гипертензивной нефропатии.

К современным требованиям в лечении ГБ относят не только адекватное снижение АД, но и метаболическую нейтральность, коррекцию дисфункции эндотелия и нарушений в системе микроциркуляции. Клиническая значимость этих эффектов достаточно велика. Так, отрицательные метаболические эффекты диуретиков и бета-адреноблокаторов в виде ухудшения липидного профиля и усугубления инсулинорезистентности при длительной терапии ЭГ могут значительно чаще приводить к развитию сахарного диабета (СД), чем при применении более метаболически нейтральных препаратов. К последним относят ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов кальция, блокаторов рецепторов ангиотензина II. Их эффективность и безопасность в отношении метаболического синдрома продемонстрированы в крупномасштабных международных исследованиях. На фоне применения ингибиторов АПФ (лизиноприл) в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан) в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) и антагонистов кальция (верапамил СР) в исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) частота развития СД была достоверно ниже, чем среди пациентов, получавших бета-адреноблокаторы и диуретики.

Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на состояние микроциркуляции на сегодняшний день практически не изучено. Однако оно чрезвычайно важно, поскольку, являясь показателем адекватности перфузии органов и тканей, может объяснить частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, особенно у тех, у кого есть предикторы повреждения почек. Препараты, способные корригировать дисфункцию эндотелия, нарушения в системе микроциркуляции и не оказывающие неблагоприятные метаболические эффекты, потенциально должны более эффективно

предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений, чем средства, не обладающие перечисленными свойствами. Поэтому, при терапии АГ органопротективные свойства антигипертензивных препаратов – кардио- и нефропротективный эффекты, имеют огромное значение. Наряду с этим, при ЭГ выраженность протеинурии, которая связана с патологической активацией РААС, оказывает влияние на прогрессирование самой болезни, и на повреждение органов – мишеней, в том числе почек. Кроме повышения системного АД и усиления протеинурии, АТ II вызывает целый комплекс неблагоприятных изменений в почках (внутрипочечная гипертензия, снижение экскреции натрия, подавление синтеза оксида азота и других вазодилаторов, непосредственная активация пролиферации и отложения компонентов внеклеточного матрикса в клубочках и интерстиции). Блокируя негативные аспекты действия ангиотензина II, ингибиторы АПФ способствуют регрессии гипертрофии левого желудочка, улучшению функции эндотелия, оказывают нефропротективный эффект. Они благоприятно воздействуют на внутрипочечную гемодинамику, ослабляя вазоконстрикторное влияние ангиотензина II на эфферентные (выносящие) артериолы почечных клубочков, что ведет к увеличению почечного плазмотока и снижению повышенного внутриклубочкового давления.

Ингибиторы АПФ уменьшают экскрецию альбуминов с мочой, что объясняется не только снижением внутриклубочкового давления, но и ослаблением проницаемости стенки клубочковых капилляров. Они сокращают реабсорбцию натрия и воды в проксимальных почечных канальцах. Кроме того, подавляя секрецию альдостерона ингибиторы АПФ, косвенным образом уменьшают реабсорбцию натрия в обмен на ионы калия в дистальных почечных канальцах.

В настоящее время нет сомнений в том, что ингибиторы АПФ могут улучшать отдаленный прогноз у больных ГБ за счет снижения риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем до сих пор нет доказательств, что ингибиторы АПФ более эффективно, чем другие антигипертензивные препараты, предупреждают развитие ТПН у больных ГБ. Дело в том, что у больных с мягкой и умеренной формами ГБ нарушение функции почек прогрессирует довольно медленно. Поэтому для того, чтобы оценить эффект какого-либо антигипертензивного препарата на прогрессирование дисфункции почек, необходимо длительное время наблюдать за большими группами больных. Такие крупные рандомизированные исследования пока не проводились.

В нескольких небольших исследованиях было показано, что у больных ГБ клубочковая фильтрация при лечении ингибиторами АПФ падает медленнее, чем при лечении β-адреноблокаторами. Не выявлено различий в темпах снижения СКФ при лечении каптоприлом и нифедипином-ретард. Интересно, что

СКФ может снижаться в начале терапии ингибиторами АПФ, однако не изменяется или даже несколько повышается при их длительном назначении.

Что касается больных с МАУ, то данные литературы о влиянии различных антигипертензивных препаратов на экскрецию альбуминов с мочой довольно разноречивы. У больных гипертонической болезнью с макроальбуминурией ингибиторы АПФ, по-видимому, более эффективно, чем антагонисты кальция и другие антигипертензивные препараты, уменьшают экскрецию альбуминов с мочой. В то же время результаты подавляющей части небольших исследований показали, что ингибиторы АПФ значительно уменьшают скорость экскреции альбуминов с мочой у больных гипертонической болезнью с МАУ. Тогда как по некоторым наблюдениям, не уступали ингибиторам АПФ по эффективности верапамил, дилтиазем и индапамид. Agrawal В. и соавт. [26] недавно опубликовали результаты своих исследований, о том, что ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, тиазидные диуретики и β-адреноблокаторы были одинаково эффективны в устранении МАУ у больных моложе 65 лет с ГБ, у больных 65 лет или старше β-адреноблокаторы не оказывали влияния на МАУ, а остальные препараты были в одинаковой мере эффективными наряду с ингибиторами АПФ.

Таким образом, в настоящее время нет достаточно убедительных данных, свидетельствующих о том, что у больных ГБ ингибиторы АПФ более эффективны, чем другие гипотензивные препараты, которые предупреждают развитие или замедляют прогрессирование поражения почек.

Литература:

1. Орехович В.Н., Елисеева Ю.Е., Павлихина Л.В. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. Вопросы медицинской химии. Вестник АМН СССР 1976; 33(9): 42-47.
2. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. Биоорганическая химия 1998; 24: 262-270.
3. Rigat В., Hubert С., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res. 1992; 20(6): 1433.
4. Халматов А.Н., Полупанов А.Г., Калмырзаев Б.Б., Ким Е.В., Алдашев А.А., Джумагулова А.С. I/D полиморфизм гена АПФ в кыргызской популяции: взаимосвязь с уровнем артериального давления. Сб. «Физиология, морфология и патология человека и животных в климато-географических условиях Кыргызстана». Бишкек, 2001: 119-123.
5. Ueda S., Elliot H.L., Morton J.J., Connell J.M.C. Enhanced presser response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. Hypertension 1995; 25: 1266-1269.
6. Fernandez-Llama P., Poch E., Oriola J. et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D poly-

- morphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int.* 1998; 53(6): 1743-1747.
7. Kario K., Kanai N., Nishiuma Sh. et al. Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1997; 17: 252-256.
 8. Josep R., Felipe J. Ch., Youlian L. et al. Influence of the I/D Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene on the Outcome of Microalbuminuria in Essential Hypertension. *Hypertension* 2000; 35(1 Pt 2): 490-495.
 9. Matsubara M., Suzuki M., Fujiwara T. et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: The Ohasama study. *J. of Hypertension* 2002; 20: 1121-1126.
 10. Petricone F., Ceravolo R., Maio R. et al. is associated with endothelial-dependent vasodilatation in never treated hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 31(4): 900-905.
 11. Watanabe Y., Ichigami T., Iwamoto T. et al. Association analysis of polymorphism for the angiotensin-converting enzyme gene in patients with cerebral infarction in Japan [Abstract]. *J Hypertens.* 1996; 14(1): 32.
 12. Полупанов А.Г., Ческидова Н.Б., Наврузов К.Ф., Исалиева Б.А., Пак О.А. Состояние эндотелиальной функции у больных эссенциальной гипертензией с учетом I/D-полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента. *ЦАМЖ* 2005; 1: 10-15.
 13. Mimran A., Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension *Clin. Exper. Hypertension* 1993; 15(6): 1061-1067.
 14. Cirillo M., Senigalliesi L., Laurenzi M. et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med.* 1998; 158(17): 1933-1939.
 15. Liese A.D., Hense H.W., Brown A.A. et al. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens.* 2001; 15: 799-804.
 16. Bonnet F., Marre M., Halimi J.M. et al. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *J Hypertens.* 2006; 24(6): 1157-1163.
 17. Cottone S., Mule G., Nardi E. et al. Microalbuminuria and early endothelial activation in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2006; 36: 115-118.
 18. Dell'Omo G., Penno G., Giorgi D. et al. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(1): 1-8.
 19. Pontremoli R., Nicoletta C., Viazzi F. et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Amer. J. Hypertens.* 1998; 11(4): 430-438.
 20. Fauvel J.P., Haji-Aissa A., Laville M. et al. Microalbuminuria in normotensive with genetic risk of hypertension. *Nephron.* 1991; 57: 375-376.
 21. Grunfeld B., Perelstein E., Simolo B. et al. Renal function reserve and microalbuminuria in offsprings of hypertensive patients. *Hypertension* 1990; 15: 257-261.
 22. Porro E., Calamita P., Nardelli M. et al. Epidemiologic correlation between microalbuminuria in children and hypertension in their parents. *Pediatr. Med. Chir.* 1993; 15: 33-36.
 23. Valensi P., Busy M., Combes M.E., Atali J.R. Microalbuminuria and hypertension in obese patients. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1992; 85: 1193-1195.
 24. Furtner M., Kiechl S., Mair A. et al. Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population. *Eur Heart J.* 2005; 26: 279-287.
 25. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J Hypertens.* 2006; 24(3): 541-548.
 26. Agrawal B., Wolf K., Berger A., Inft F.C. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 550-5.