

Генетика на артериалната хипертония. Моногенни хипертонии

Доц. Борислав Георгиев¹, проф. Сабина Захариева²

¹Национална кардиологична болница

²Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Около 30–50% от вариациите на артериалното налягане в популацията са от генетичен произход. Унаследените гени може да не доведат директно до развитие на хипертония, но повишават предразположението към развитие на хипертония в подходяща среда. Единични генни нарушения, чиято основна изява е хипертония, съществуват и са разкрити подлежащите генетични механизми. Тези нарушения разкриват и нови пътища и гени, имащи отношение към регулацията на артериалното налягане и патогенезата на хипертонията. Проучванията на есенциалната и вторичната хипертония показват общите пътища на патогенезата на хипертонията чрез бъбречната ренин-ангиотензин-алдостеронова система (РААС) и промените в транспорта на натриевите йони (Na⁺) в бъбрека. Скринингът на целия геном за локуси, свързани с артериалното налягане, показва множество региони на всички хромозоми с изключение на 13 и 20 при различни популации. Резултатите потвърждават полигенната и хетерогенната природа на заболяването и показват, че хипертонията може да се дължи на взаимодействието на много гени с умерен ефект.

Генетични фактори на хипертонията

Наследственото предаване на хипертонията се обсъжда от много години. През 50-те години проучвания за изследване на генетичните основи на хипертонията повдигнаха дебат между сър Джордж Пикеринг и сър Робърт Плат дали хипертонията е моногенна или полигенна болест. Пикеринг смята, че тъй като артериалното налягане има непрекъснато разпределение в общата популация, съществуват множество гени и фактори на околната среда, които определят нивото на налягането при човек и че хипертонията просто е горното ниво на интервала на разпределение¹. Той предлага теорията, че едно лице с есенциална хипертония е унаследило агрегат от гени и е експонирано на фактори на околна-

та среда, които благоприятстват развитието на хипертонията¹. Плат смята, че хипертонията е дискретен генетичен признак, който следва Менделовия механизъм на автозомно-доминантно унаследяване².

И двете теории изглеждат достоверни. Малък брой хипертоници в общата популация имат високо артериално налягане, което се дължи на нарушение в единичен ген. Преобладаващата част от хората в хипертоничната популация обаче нямат ясно Менделово унаследяване. Това потвърждава хипотезата, че хипертонията е под влияние на множество различни гени и множество фактори на околната среда.

Днес се приема, че есенциалната хипертония е полигенно заболяване. Това означава, че няколко гени – няколко „основни“ или множество „малки“, оказват ефектите си върху артериалното налягане и водят до развитие на хипертония.

Реалната ситуация вероятно е много по-сложна. *Първо*, вероятно е съществуването на множествени варианти на тези гени (алели), като всеки вариант има различен ефект върху артериалното налягане. *Второ*, различните комбинации от гени могат да повлияят на артериалното налягане по уникален начин, а някои генни комбинации могат да предизвикват бързо повишение на артериалното налягане. *Трето*, факторите на околната среда (напр. прием на сол) също взаимодействат с генетичните фактори и повлияват на нивото на артериалното налягане. *И накрая*, генетичната вариабилност може да е предразполагащ фактор за развитие на хипертония, но може да не е достатъчна за развитие на хипертония сама по себе си. Тя обаче може да допринесе за развитието на хипертония в комбинация с ефектите на генетичните фактори и факторите на околната среда.

Стратегии за идентифициране на гените за артериалното налягане

Идентифицирането на гените, свързани със заболявания при хората, обикновено става по два начина –

свързано унаследяване и асоциационни проучвания³. Тези инструменти са разработени първоначално за картографиране на простите Менделови признаци, но с напредъка на статистическата генетика и технологиите днес се използват за по-комплексно генно картографиране. При свързаното унаследяване съвместното унаследяване на артериалното налягане и друг генетичен маркер (обикновено микросателити) се проследява при засегнатите лица в една фамилия. Хромозомните региони, които съдържат гените за артериалното налягане, се дефинират като региони, в които идентични маркерни алели се споделят по-често от очакваното при случайно разпределение. Ако локализацията на маркерен локус и на локус, съдържащ болестен ген, върху хромозомата е във физическа близост при ниска вероятност за рекомбинация между двата локуса, генетичният маркер ще се предаде в потомството с болестния локус. Такива локуси се означават като тясно свързани. Следователно е възможно да бъде определена локализацията на болестен ген в зависимост от локализацията на маркерен локус.

Проучванията на свързаното унаследяване могат да проследяват генетични локуси, чиято връзка с хипертонията е известна, или да бъдат проведени върху целия геном. Скринингът на целия геном се превърна в стандартен инструмент за изследване на комплексните заболявания, който позволява идентификацията на нови гени, които са били пропуснати до момента. Относителната вероятност за съвместната сегрегация на маркера и болестния локус при свързано унаследяване се измерва чрез стойност, която е резултат от логаритмичното преобразуване на вероятността (LOD). $LOD > 3$ обикновено се смята за наличие на силно доказателство за свързано унаследяване⁴. Когато бъде идентифициран кандидат-генът – чрез свързано унаследяване или въз основа на известната му функция, асоциационните проучвания имат за цел да установяват асоциацията между болестта и специфичните алели на гена. Асоциационните проучвания са от критично значение за идентифицирането на гените, имащи отношение към развитието на болестта. Един от най-популярните дизайни на проучванията, изследващи алелни асоциации между болестта и генетичен маркер, е дизайнът със случаи и контроли. При този тип проучвания изследователите търсят разлики в честотата на алела на маркерния локус в група хора с хипертония (случаи) и в група хора без хипертония (контроли). Сигнификантните разлики в честотата на алелите за този маркерен локус между двете групи говори за специфични алели и участието им в етиологията на болестта. Ако един алел се открива по-често при хора с болестта в сравнение с хора без болестта, алелът се смята за асоцииран с болестта. Маркерът може да бъде каузална (причинна) мутация или може да бъде в

зависимост с истинския алел, предизвикващ болестта.

В процеса на търсене на гените, свързани с повишаване на артериалното налягане, бяха разработени множество стратегии за идентифициране на локуси, свързани с предразположение към развитието на хипертония. Тук се отнасят стратегии за изследване на редки Менделови форми на хипертония, изследвания на кандидат-гени и скрининг на целия геном. Анализът на кандидат-гените е основна стратегия за определяне и тестване на гените, които имат отношение към развитието на есенциална хипертония. Този подход приема, че единичен ген или множество асоциирани гени със специфични физиологични и клетъчни функции водят до промени в артериалното налягане. Кандидат-гените се избират въз основа на техните ефекти върху сърдечно-съдовата или бъбречната функция и въз основа на известните патофизиологични механизми на хипертонията. Те могат да бъдат базирани и на данните от проучванията на свързаното унаследяване. Така например ако един ген е локализиран в регион, който е свързан с хипертонията в хромозомно или геномно проучване, този ген може да се смята за позиционен кандидат. Въпреки че хипертонията се смята за комплексно заболяване, кандидат-гените също могат да бъдат селектирани на базата на проучвания на Менделовите форми на хипертонията. Тъй като Менделовите болести са изключително редки, те не допринасят значимо за разрешаване на глобалните проблеми на хипертонията (макар че вероятно остават недиагностицирани в голямата си част). Гените, отговорни за тези редки състояния обаче, дават информация за патогенезата на хипертонията и разкриването на потенциални нови гени и пътища. Хипотезата е, че малки вариации в тези гени могат да доведат до развитие на хипертония.

Моногенна хипертония

Най-голям е напредъкът на генетиката в областта на моногенната хипертония. Днес са известни девет нарушения на единични гени, седем от които са характеризирани на функционално ниво (табл. 1). Интересно е, че въпреки множеството физиологични системи, включени в регулацията на артериалното налягане, абнормният генен продукт при всички тези нарушения засяга една и съща система – солевата хомеостаза в бъбреците.

Нормална физиология на бъбрека

Бъбреците филтрират 188 литра плазма дневно. Този филтрат съдържа около 25 мола сол, еквивалентни на около 25 килограма, от които около 1% се екскретира. Целият процес изисква висока енергия. Бъбреците получават 7% от общия кислороден прием на тялото, независимо че те представляват само 0.5% от общото телесно тегло. 99% от тази енергия

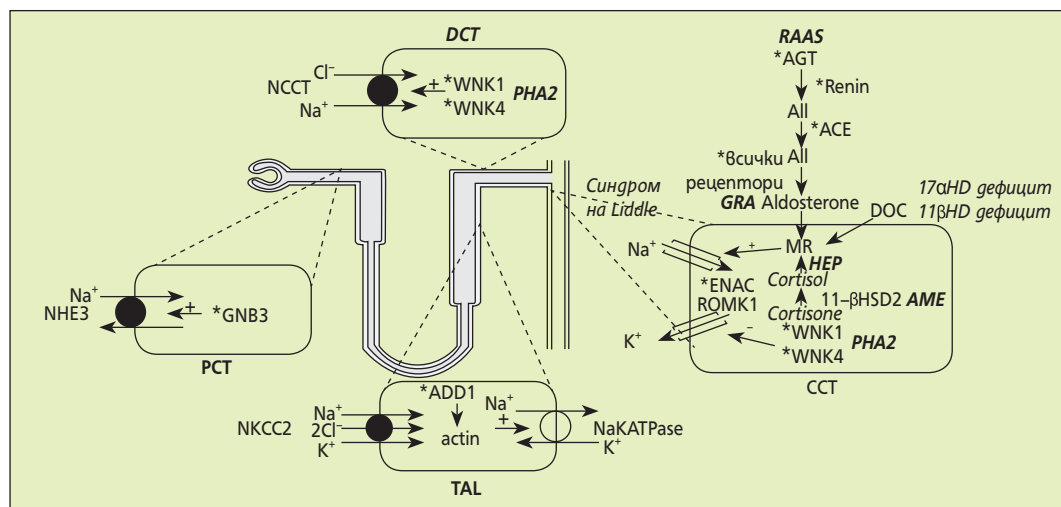
Синдром	Начин на унаследяване	Хромозома	Генен продукт	Синдром
Псевдохипоалдостеронизъм тип 2	Автомозно-доминантен	12p, 17q и 1q	WNK1, WNK4 кинази	Хипертония, ↑ K ⁺ , метаболитна ацидоза
Алдостеронизъм, лечим с глюкокортикоиди	Автомозно-доминантен	8q	Химерен протеин: алдостерон-синтаза и 11 β-хидроксилаза	Хипертония и други променливи признаци и симптоми
Клинично изявен минералкортикоиден излишък	Автомозно-рецесивен	16q	↓ 11 β-хидроксистероид-дехидрогеназа	Хипертония, ↓ K ⁺ , метаболитна алкалоза, ↓ ренин, ↓↓ алдостерон
Вродена надбъбречна хиперплазия	Автомозно-рецесивен	8q	↓ 11β-хидроксилаза	Хипертония и други променливи признаци и симптоми
		10q	↓ 11β-хидроксилаза	Хипертония, липса на полово съзряване, ↓ K ⁺
Хипертония, утежняваща се от бременността	Автомозно-доминантен	4q	Абнормен минералкортикоиден рецептор	Ранна хипертония, усложнена от бременността
Синдром на Liddle	Автомозно-доминантен	16q	Абнормно епително натриево каналче – понижен рецепторен клирънс	Хипертония, ↓ K ⁺ , метаболитна алкалоза, ↓ ренин, ↓ алдостерон
Мутации на PPARγ	Автомозно-доминантен	3p	Дисфункционален ягрен рецептор PPARγ	Хипертония, инсулинова резистентност, гуабет тип 2
Хипертония и брахидактилия	Автомозно-доминантен	12p	Неизвестен	Хипертония, брахидактилия

Табл. 1. Моногенни форми на хипертония

отива за поддържане на активния натриев транспорт. Механизмът, по който солта се реабсорбира, е комплексен. Данните за няколко елемента на тази система директно са получени от изследванията на Менделови форми на хипертония.

67% от филтрирания натрий се реабсорбират в проксималното извито каналче, 24% се реабсорбират в дебелото асцендентно рамо на примката на

Хенле чрез натриево-калиевия хлориден ко-транспортер и 7% от филтрирания натрий се реабсорбира в дисталното извито каналче чрез натриево-хлоридния котранспортер. Останалите 2% от филтрираните натриеви йони се реабсорбират в кортикалното събирателно каналче чрез епителното натриево каналче. Последният етап на натриевата реабсорбция е под най-стриктна регулация в системата. Фин кон-



Схематично представяне на нефрона и основните места на натриева (Na⁺) реабсорбция. Основните апикални натриеви транспортери в бъбречните клетки са 3Na⁺/H⁺ (NHE3) в проксималното извито каналче (PCT), буметамид-чувствителния Na-K-2Cl котранспортер тип 2 (NKCC2) в дебелата част на възходящото рамо на примката на Хенле (TAL), тиазид-чувствителния Na/Cl котранспортер (NCCT) в дисталното извито каналче (DCT) и амилорид-чувствителния Na/Cl котранспортер (ENaC) в кортикалното събирателно каналче и свързващите каналчета. Във всички клетки натриеви йони се реабсорбират в кръвта през базолатералната мембрана чрез Na-K АТФ-аза (NaKATPase); с цел опростяване на схемата, само тя е представена в TAL. Представена е и РААС, която участва в регулацията на натриевата реабсорбция по пътя на алдостерона. Генетични варианти на тези натриеви транспортери и техните регулатори също водят до развитие на хипертония. Посочени са моногенните форми на хипертония (означени в *болд* и *италик*) и гените, отговорни за всяко от тези нарушения. Кандидат-гените с потенциално участие в генезата на есенциалната хипертония и регулацията на натриевия транспорт са маркирани със знака*. 11βHD – 11β-хидроксилаза; 11βHSD2 – 11β-хидроксистероид-дехидрогеназа 2; 17αHD – 17α-хидроксилаза; ACE – ангиотензин-конвертиращ ензим; ADD1 – α-адюцин; AGT – ангиотензиноген; AI – ангиотензин I; AII – ангиотензин II; AME – клинично изявен минералкортикоиден излишък; DOC – геоксикортикостерон; GNB3 – ген за субединица β3 на G-протеина; GRA – алдостеронизъм, лечим с глюкокортикоиди; HEP – хипертония, утежняваща се при бременност; MR – минералкортикоиден рецептор; PHA2 – псевдохипоалдостеронизъм тип 2; ROMK1 – бъбречно външно медуларно калиево каналче; WNK – протеин от фамилията на WNK киназите (no Lifton et al).

Фиг. 1. Гени, имащи отношение към хипертонията и повлияващи на натриевия транспорт в бъбрека

трол се осигурява чрез модулиране на активността на епителното натриево каналче чрез алдостерона, който на свой ред е под контрола на РААС.

Предвид големия обем на филтрата, дори малка процентна промяна в солевия транспорт ще доведе до значителна промяна в общия натриев баланс. Следователно модифицирането на всяка от стъпките в този път може да доведе до сигнификантна (и клинично значима) промяна. Мутациите, които повишават натриевата реабсорбция и водят до развитие на хипертония, се идентифицират на различни етапи в контролния път по хода на нефрона (фиг. 1).

Псевдохипоалдостеронизъм тип 2

Известен още като фамилна хиперкалиемична хипертония (синдром на Гордън), псевдохипералдостеронизъм тип 2 е генетично хетерогенно заболяване. Ключова характеристика на състоянието е свръхреактивността на натриево-хлоридния котранспортер в дисталното извито каналче и кортикалното събирателно каналче. Това води до повишение в нетната натриева реабсорбция, което от своя страна повишава плазмения обем (тъй като плазменият осмолалитет се поддържа постоянен), а следователно – и сърдечния дебит и натриевото налягане. Понижената доставка на натрий до дисталното каналче понижава електричния градиент, който се генерира от епителното натриево каналче (лумен-негативен градиент), и по такъв начин нарушава секрецията на водородни и калиеви йони. Това обяснява класическите фенотипни характеристики на хипертонията: хиперкалиемия, хиперхлоремична метаболитна ацидоза, потисната ренинова активност и нормално или повишено алдостероново ниво (неадекватно ниско за нивото на хиперкалиемията). Тези нарушения могат да бъдат коригирани чрез приложението на тиазидни диуретици, които са специфични инхибитори на натриево-хлоридния котранспортер.

Известни са някои механизми за активиране на функцията на натриево-хлоридния котранспортер. Генетични проучвания откриха мутации в специфични ензими – WNK-кинази, фамилия от серин-треонин кинази, които участват в няколко сигнални пътища. WNK4-киназата инхибира натриево-хлоридния котранспортер естествено чрез понижаване на експресията му върху клетъчната повърхност, а мутантната WNK4 повишава активността на натриево-хлоридния котранспортер *in vitro*. Открити са няколко безсмислени мутации, които се сегрегират съвместно с болестно изменение на гена за WNK4 на хромозома 17⁶. Това не е единствената генетична аномалия, която предизвиква фенотипа на псевдохипоалдостеронизма тип 2. Други региони на хромозоми 1q и 12p

също са свързани в различни фамилии^{6, 7}. Хромозома 12p съдържа гена за WNK1-киназата, а интронните делеции в този ген се косегрегират прецизно с фенотипа на псевдохипоалдостеронизма тип 2. Тези интронни делеции водят до повишение на експресията на WNK1. Проучвания *in vitro* показаха, че WNK1 не инхибира натриево-хлоридния котранспортер директно, но предотвратява WNK4-медираната инхибиция на натриево-хлоридния котранспортер⁸. Трябва да се отбележи, че данните за функцията на WNK по отношение на солевия транспорт в бъбреците са все още в предварителен етап и че специфичните целеви молекули на киназите и сигналните пътища предстои да бъдат открити занапред.

Алдостеронизъм, лечим с глюкокортикоиди

Алдостеронизъм, лечим с глюкокортикоиди, е автозомно-доминантно заболяване, при което ектопичната продукция на алдостерона води до повишена натриева реабсорбция в епителните натриеви каналчета, което води до развитие на хипертония. Последните две стъпки в биосинтезния път на алдостерона от холестерол се катализират от 11 β -хидроксилазата и алдостерон-синтазата. Тези два ензима са идентични в над 90% и гените, които ги кодират, се разполагат в съседство на хромозома 8q. Генетичният дефект в глюкокортикоид-лечимия алдостеронизъм се дължи на неправилен кросингвър по време на мейозата. Това води до сливане на регулаторния 5' край на 11 β -хидроксилазния ген с каталитичния 3' край на гена за алдостерон-синтазата, създавайки по този начин химерен ген. Протеинът, който се образува, има ензимна активност на алдостерон-синтаза, но е под регулаторния контрол на адренкортикотропния хормон. Ензимът се експресира ектопично в надбъбречната *zona fasciculata* и не отговаря на обичайните сигнали (от ангиотензин II и плазменото калиево ниво) за освобождаване на алдостерон, а на адренкортикотропния хормон. Този ензим може да бъде супресиран чрез терапия с екзогенен стероид. Различни кросингвърни точки са идентифицирани при пациенти с глюкокортикоид-лечим алдостеронизъм и всички те са проксимално разположени спрямо екзон 5 на алдостерон-синтазата, което показва, че този регион е есенциален в поддържането на каталитичната активност на алдостерон-синтазата⁹.

Фенотипът за алдостеронизма, лечим с глюкокортикоиди, е вариабилен. Хипокалиемия липсва в много случаи и въпреки че лицата в някои фамилии имат много високо артериално налягане и ранна смърт от инсулт, това не винаги се наблюдава. Хипертонията

и биохимичните нарушения могат да бъдат повлияни обратно чрез терапия с дексаметазон.

Стероидни нарушения, несвързани с алдостерона

Познати са три автозомно-рецесивни заболявания, при които стероиди, различни от алдостерона, активират нормалния минералкортикоиден рецептор – клинично изявен минералкортикоиден излишък и две конгенитални форми на надбъбречна хиперплазия.

Клинично изявен минералкортикоиден излишък

In vitro кортизолът е мощен активатор на минералкортикоидния рецептор. В тялото обаче, независимо от високата плазмена концентрация, кортизолът има слаб ефект върху минералкортикоидния рецептор. Причина за това е наличието на 11 β -хидроксистероид-дехидрогеназа тип 2, която конвертира кортизола до кортизон, много по-слабо ефективен агонист. При клинично изявен минералкортикоиден излишък хомозиготните мутации предизвикват загуба на функция на 11 β -хидроксистероид-дехидрогеназата тип 2, което води до повишение на нивото на кортизола в бъбрека с последваща активация на минералкортикоидния рецептор и повишение на активността на епителните натриеви каналчета, а следователно и до развитие на хипертония¹⁰. Фенотипни характеристики на клинично изявения минералкортикоиден излишък са ранното начало на хипертонията и хипокалиемията, метаболитната алкалоза, понижените нива на ренина и ниските нива на алдостерона.

Вродена надбъбречна хиперплазия

Вродената надбъбречна хиперплазия включва няколко наследствени заболявания, при които синтезът на алдостерон е абнормен, поради това има дефицит на кортизол. Две от по-редките форми на вродена надбъбречна хиперплазия водят до развитие на хипертония в ранна възраст – дефицит на 11 β -хидроксилазата и дефицит на 17 α -хидроксилазата, резултат от понижената концентрация на стероиди (метаболити на деоксикортикостерона) на по-проксимален етап в синтезния път. Тези стероиди могат да активират минералкортикоидния рецептор, но обикновено са в твърде ниски концентрации, недостатъчни за постигането на този ефект. Открити са повече от 20 мутации в гена за 11 β -хидроксилазата в хромозома 8q¹¹ и поне 18 мутации на 17 α -хидроксилазата в хромозома 10, които водят до дефицит на хидроксилазите. Колкото е по-тежка формата на вродена надбъбречна хиперплазия, толкова повече е нарушена ензимната активност; при леки форми на конгенитална надбъб-

речна хиперплазия се наблюдава частична активност. Фенотипно дефицитът и на двете хидроксилази – 11 β -хидроксилазата и 17 α -хидроксилазата, води често (но не винаги) до ранно развитие на хипертония и хипокалиемична алкалоза. Пациентите с дефицит на 11 β -хидроксилазата се представят с разнообразни фенотипни изяви, включително с признаци на повишена вирилизация. Признаци на дефицита на 17 α -хидроксилазата са наличие на полови органи, характерни за срещуположния пол, и първична аменорея¹².

Хипертония, влошаваща се по време на бременност

Рядка форма на Менделова хипертония се дължи не само на ексцесивната стимулация на нормалните минералкортикоидни рецептори, но и на генетично нарушение на рецепторите. Абнормният рецептор се активира от молекули, които обикновено не активират този рецептор. Наскоро бе открито едно автозомно-доминантно заболяване, при което мутация – замяна на левцин със серин на 810 позиция в минералкортикоидния рецептор, елиминира необходимостта агонистите му да притежават 21-хидроксилна група. Поради това стероидни молекули, като прогестерон и спиронолактон, които не притежават хидроксилна група на това място, могат да активират рецептора. Всички засегнати членове на една фамилия в това проучване развиват хипертония преди 20-годишна възраст, която се влошава значително по време на бременност в резултат на остро повишение на нивото на прогестерона¹³.

Сунгром на Liddle

Последният контролен пункт в бъбречната система за контрол на солта са епителните натриеви каналчета. Функцията на тези каналчета се контролира от алдостерона, но мутации на гена, кодиращ каналчето, може да доведе до повишение на активността на натриевия транспорт, ексцесивна натриева реабсорбция и хипертония. Каналчето представлява хетеротример, съдържащ три субединици (α , β и γ)¹⁴, което се отстранява от клетъчната повърхност чрез ендоцитоза. Процесът на отстраняване на този хетеродимер зависи от консервативна последователност (PPPXY) върху β - и γ -субединиците. Мутациите на β - и γ -субединицата редуцират клирънса на рецептора и по този начин повишават натриевия поток, водейки до развитие на болестта (фиг. 1)¹⁵⁻¹⁷. Пациентите с тези мутации имат ранно начало на хипертонията, хипокалиемична алкалоза и понижени нива на ренин и алдостерон. Тези нарушения могат да се контролират медикаментозно с амилорид, който блокира епителното натриево каналче.

Други моногенни форми на хипертония

Познати са две други моногенни форми на хипертония. Едната представлява автозомно-доминантна хипертония с брахидактилия, с тежка хипертония и намалена продължителност на живота; отговорът на РААС е нормален. Болестта е свързана с областта 3.15 Mb на хромозома 12p. Наскоро в една турска фамилия бе установено комплексно хромозомно преустройство, което включва делеция, реинсерция и инверсия.¹⁸ Въпреки че са изследвани няколко кандидат-гени в посочения регион на хромозома 12p, нито един от тях не изглежда свързан със синдрома. Необходими са повече проучвания в тази насока.

Друга моногенна форма на хипертония се дължи на мутация на PPAR γ рецептора. При трима пациенти от две несвързани семейства са открити автозомно-доминантни мутации, свързани със загуба на функция, които засягат свързващия домен на PPAR γ рецептора. Клинично синдромът се изявява с тежка инсулинова резистентност, ранен диабет и хипертония¹⁹. PPAR γ рецепторът е ключов регулатор на адипогенезата, диференциацията, глюкозната регулация и ангиогенезата. Той се експресира в ендотелните и гладкомускулните клетки. PPAR γ рецепторът участва в регулацията на артериалното налягане чрез мо-

дулиране на съдовия тонус, но точната му роля не е известна. Медикаментите, които стимулират този рецептор, понижават и артериалното налягане.

Заклучение

Превенцията на хипертонията и целесъобразното лечение на тази болест продължава да бъде предизвикателство за лекарите по целия свят. С откриването на генетичния компонент на хипертонията и напредъка на молекулните техники бяха проведени много проучвания с цел разкриване на генетичните основи на хипертонията. Генетичните изследвания на артериалното налягане хвърлят нова светлина върху молекулните механизми на артериалното налягане и неговия контрол.

Най-големият напредък в знанията ни за генетичните взаимодействия, контрола на артериалното налягане и патогенезата на хипертонията идва от проучване на редки моногенни форми на хипертония. Структурата и функцията на гените, отговорни за тези нарушения, стават ясни и се открива директна връзка между генетичния вариант и молекулния механизъм на хипертонията. Откриването на тези гени нарушения разкри и нови пътища и гени, участващи в регулацията на артериалното налягане, и предостави нови инструменти за клинична диагноза и направлявана терапия при тези състояния.

Литература

1. Pickering, G. W. The nature of essential hypertension. – *Lancet*, 1959, (ii), 1027–1028.
2. Platt, R. The nature of essential hypertension. – *Lancet*, 1959, 2, 55–57.
3. Strachan, T., A. P. Read. Human Molecular Genetics. 2nd ed. New York: Wiley, 1999.
4. Lander, E., L. Kruglyak. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. – *Nat Genet*, 1995, 11, 241–247.
5. Lifton, R. P., A. G. Gharavi, D. S. Geller. Molecular mechanisms of human hypertension. – *Cell*, 2001, 104 (4), 545–556.
6. Wilson, F. H., S. Disse-Nicodeme, K. A. Choate, K. Ishikawa, C. Nelson-Williams, I. Desitter, M. Gunel, D. V. Milford, G. W. Lipkin, J. M. Achard, M. P. Feely, B. Dussol, Y. Berland, R. J. Unwin, H. Mayan, D. B. Simon, Z. Farfel, X. Jeunemaitre, R. P. Lifton. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. – *Science*, 2001, 293, 1107–1112.
7. Mansfield, T. A., D. B. Simon, Z. Farfel, M. Bia, J. R. Tucci, M. Lebel, M. Gutkin, B. Vialettes, M. A. Christofilis, R. Kauppinen-Makelin, H. Mayan, N. Risch, R. P. Lifton. Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21. – *Nat Genet*, 1997, 16, 202–205.
8. Yang, C. L., J. Angell, R. Mitchell, D. H. Ellison. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na–Cl cotransport. – *J Clin Invest*, 2003, 111, 1039–1045.
9. Lifton, R. P., R. G. Dluhy, M. Powers, S. Ulick, J. M. Lalouel. The molecular basis of glucocorticoid-remediable aldosteronism, a Mendelian cause of human hypertension. – *Trans Assoc Am Physicians*, 1992, 105, 64–71.
10. Stewart, P. M., Z. S. Krozowski, A. Gupta, D. V. Milford, A. J. Howie, M. C. Sheppard, C. B. Whorwood. Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. – *Lancet*, 1996, 347, 88–91.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.