

УДК 616.1+575.13

Вплив поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на серцево-судинну систему

М.М. Долженко, Л.Є. Лобач, С.В. Поташев

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ренін-ангіотензин-альдостеронова система, поліморфізм гена альдостеронсинтази, серцево-судинний ризик

За останні десятиріччя досягнуті суттєві результати у вивченні патогенезу й клінічних особливостей ішемічної хвороби серця (ІХС) та лікуванні цього захворювання. Незважаючи на це, ІХС і сьогодні – одна з основних причин смертності серед населення. Внаслідок цього актуальним завданням є дослідження ролі генетичної детермінанти в етіології, патогенезі, особливостях перебігу та лікуванні ІХС.

Альдостерон – незалежний фактор, який може спричиняти структурні та функціональні модифікації артеріальної стінки [4, 9, 24, 28]. Він відіграє важливу роль у гіпертрофічному ефекті ангіотензину II при культивуванні клітин гладенької мускулатури судин. З приводу цього досліджені мРНК для гена альдостеронсинтази (CYP11B2). Альдостерон посилював синтез колагену на рівні мРНК та протеїнів [7]. Блокада рецепторів альдостерону шляхом призначення спіронолактону приводила до значного зниження продукції кінцевого амінопептиду проколагену III типу. Деякі дослідники продемонстрували експресію гена CYP11B2 синтезом мРНК та продукцією альдостерону в судинній стінці клітинами гладеньких м'язів судинної стінки [36, 37].

У 1992 р. R.P. Lifton та співавтори продемонстрували, що мутація в гені альдостеронсинтази може спричиняти патофізіологічні механізми, пов'язані з альдостеронізмом, який коригують прийомом глюкокортикоїдів. Ця мутація може бути причиною артеріальної гіпертензії (АГ) у тварин та людей з нормальним фенотипом [16].

Поліморфізм гена альдостеронсинтази та інфаркт міокарда

У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), нейрогуморальна активація має великий вплив на процес ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), зміну міокардіальної функції. Альдостеронсинтаза (CYP11B2) – ключовий ензим у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС). Велика кількість досліджень присвячена взаємозв'язку поліморфізму гена CYP11B2 з гіпертрофією ЛШ (ГЛШ) у пацієнтів з різною етнічною приналежністю, з використанням різних статистичних моделей, показників морфології та функції ЛШ, але результати часто були не репрезентативними [1, 6, 27, 33, 35].

Виявлено підвищення рівня альдостерону в деяких пацієнтів, яке супроводжувалося ремоделюванням ЛШ та мало значення для віддалених прогнозів [25]. Доведено, що підвищення рівня альдостерону в деяких пацієнтів після гострого ІМ пов'язано з певним поліморфізмом гена CYP11B2 [44]. Однак дані щодо впливу поліморфізму гена CYP11B2 на ризик ІМ та міокардіальну функцію в пацієнтів з ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом нечисленні й суперечливі. Встановлено, що дилатація ЛШ, яка виникає після ІМ, призводить до активації нейрогуморальної системи. У деяких пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом виявлено підвищення рівня альдостерону, що призводило до ремоделювання ЛШ та впливало на довгострокові прогнози [26, 34, 43].

У подальших дослідженнях висунуто гіпотезу про те, що рівень альдостерону міг бути обумовлений генетичними змінами. У 1998 р. М. Курагі та співавтори довели залежність поліморфізму гена *CYP11B2* з більшими розмірами ЛШ, більшою масою міокарда (ММ) ЛШ та порушенням функції ЛШ [15]. Особливо це стосувалося заміни цитазину на тимідин у позиції 2344 у регуляторній ділянці гена *CYP11B2*, що супроводжувалося збільшенням ММ ЛШ та порушенням наповнення ЛШ у здорових молодих пацієнтів [15], а також підвищенням рівня артеріального тиску (АТ) у деяких, але не всіх групах пацієнтів [3, 30, 39]. Крім того, доведено, що певний поліморфізм гена *CYP11B2* потенційно впливав на рівень альдостерону.

Оскільки підвищений рівень альдостерону пов'язаний зі збільшенням діаметра ЛШ та ММ ЛШ [8, 21, 22, 30], висунуто гіпотезу, що ремоделювання ЛШ після гострого ІМ може бути спричинене поліморфізмом гена *CYP11B2* [29]. Однак не виявили зв'язку між показниками кінцеводіастичного діаметра (КДД) ЛШ, товщини стінок і ММ ЛШ та приналежністю до групи певного поліморфізму гена *CYP11B2*. Після урахування чинників ризику (вік, стать, індекс маси тіла, систолічний АТ, прийом антигіпертензивної терапії) та розподілу пацієнтів на підгрупи досліджували кореляцію поліморфізму гена *CYP11B2* з ремоделюванням ЛШ після ІМ. У цьому дослідженні не виявлено достовірної кореляції між алелем 2344С гена *CYP11B2* та збільшенням діаметра й ММ ЛШ, а також порушенням діастолічної функції у великій кількості пацієнтів у віддалені терміни після ІМ. При розподілі пацієнтів залежно від розміру та локалізації ІМ також не виявлено достовірної залежності певного поліморфізму гена *CYP11B2* як із ризиком ІМ, так і з розвитком негативного ремоделювання після ІМ.

Поліморфізм гена альдостеронсинтази та ішемічний інсульт

У 2008 р. опубліковано результати метааналізу 14 досліджень, присвяченого впливу поліморфізму гена *CYP11B2* на морфологію ЛШ. У метааналіз залучено в основному європейські групи пацієнтів, але серед останніх досліджень часто були пацієнти різних етнічних груп, особливо з Азії [31]. Згідно з даними великого метааналізу [49], варіант генотипу *CYP11B2 344С/Т* був асоційований з більшою частотою ішемічних інсультів, ніж гомозиготні варіанти (варіант ТТ був більше асоційований з ішемічним інсультом, ніж варіант СС). Механізм того, як варіант генотипу *CYP11B2-344С/Т* впливає на розвиток іше-

мічного інсульту, досі не з'ясовано. Як відомо, альдостерон може впливати на запалення судинної стінки, розвиток ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судин, що може підвищувати ризик виникнення інсульту шляхом ініціації розвитку атеросклерозу та прогресування судинно-мозкового ушкодження [48]. Показано, що збільшення рівня альдостерону в плазмі або мінералокортикоїдних рецепторів пов'язано зі зростанням ризику виникнення інсульту. Крім того, в деяких експериментальних дослідженнях продемонстровано, що ризик виникнення інсульту може бути знижений при блокаді рецепторів мінералокортикоїдів.

Поліморфізм гена альдостеронсинтази та фібриляція передсердь

Механізми виникнення фібриляції передсердь (ФП) мають багатофакторний і неоднозначний характер. Генетична схильність може сприяти розвитку ФП, часто поєднуючись з АГ, ІХС, клапанною патологією серця та серцевою недостатністю [10].

Альдостерон, як складова РААС – основний мінералокортикоїдний гормон, оскільки на додаток до регуляції лужного балансу відіграє велику роль у виникненні фіброзу і ремоделювання серця [11, 42] та серцево-судинній захворюваності [11]. Як показали останні дані, розвиток ФП може бути пов'язаний з активацією синтезу альдостерону в передсердях [20, 40], тому блокада рецепторів альдостерону шляхом призначення спіронолактону може запобігати розвитку ФП у собак при стимуляції тахікардії [50]. Таким чином, альдостерон може бути залучений у процесі структурного й електричного ремоделювання, а блокада рецепторів альдостерону може бути новим терапевтичним підходом до лікування ФП, оскільки може вплинути на патогенез розвитку ФП. Заміна нуклеотиду С на Т у спільному поліморфізмі в позиції –344 відбувається в промоторній ділянці гена *CYP11B2*. І хоча клінічні дані залишаються суперечливими, в кількох дослідженнях зроблено припущення, що цей поліморфізм асоційований зі збільшенням продукції конституційного альдостерону [23, 46], що, відповідно, може призводити до фіброзу та ремоделювання серця. Таким чином, це одна з молекулярних мішеней патогенезу есенціальної гіпертензії (ЕГ) [5, 39, 41], ГЛШ [6, 14, 32], серцевої недостатності [18]. Однак залишається нез'ясованим, чи пов'язаний поліморфізм –344Т/С гена *CYP11B2* з несімейними випадка-

ми ФП. У деяких дослідженнях зроблено припущення, що цей поліморфізм може бути пов'язаним з ремоделюванням серця [6, 14, 32], АГ [5, 39, 41], що своєю чергою збільшує ризик виникнення ФП.

У дослідженні китайської популяції [47] встановлювали взаємозв'язок цього генетичного варіанта сімейної форми ФП у пацієнтів з АГ. Проаналізовано 300 пацієнтів та 10 випадків ЕГ з документованою ФП. Група контролю складалася з відповідної кількості пацієнтів з ЕГ без ФП. Групи були зіставними за віком та статтю, не спостерігали суттєвих відмінностей щодо рівня АТ, частоти виявлення цукрового діабету, куріння. Діаметр лівого передсердя (ЛП) був достовірно ($P < 0,001$) вищим у пацієнтів з ФП порівняно з групою контролю. Подібну картину спостерігали щодо товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП), кінцеводіастичного розміру (КДР) ЛШ. ММ ЛШ була також достовірно ($P < 0,001$) вищою в пацієнтів з ФП порівняно з групою контролю. Товщина задньої стінки (ТЗС) ЛШ та фракція викиду (ФВ) ЛШ в групах достовірно не відрізнялися. Аналіз генотипів не виявив відмінностей між групами за моделлю Харді – Вайнберга в пацієнтів з ФП та без неї. Діаметр ЛШ у носіїв алеля С був достовірно більшим, ніж у пацієнтів з генотипом ТТ, але не спостерігали статистично значущої різниці між групами щодо розмірів стінок, КДР та ММ ЛШ.

Логістичний регресійний аналіз продемонстрував, що скоріше КДР та діаметр ЛП мали більший вплив на ризик ФП, ніж алель С гена *CYP11B2* у пацієнтів китайської популяції.

На сьогодні дані про асоціацію між поліморфізмом $-344C/T$ та розвитком ФП обмежені й суперечливі. Так, О. Амір та співавтори [1] показали, що генотип $-344CC$ був потужним незалежним маркером щодо виникнення ФП у хворих на серцеву недостатність. Однак в іншому дослідженні [13] не виявлено взаємозв'язку між поліморфізмом $-344C/T$ гена *CYP11B2* та ФП у когорті пацієнтів з АГ. Розмір вибірки, відмінність серцево-судинних захворювань та етнічної приналежності може пояснити різницю результатів.

С.Т. Tsai та співавтори [40] також відзначали, що альдостерон може індукувати ремоделювання передсердя генетичним шляхом, що може бути нівельовано призначенням спіронолактону. Ці результати свідчать, що альдостерон може бути задіяним у патофізіологічному процесі ремоделювання передсердя та може забезпечи-

ти розуміння в лікуванні ФП у пацієнтів з різними генотипами.

Поліморфізм гена альдостеронсинтази, рівень артеріального тиску та гіпертрофія лівого шлуночка

Деякі дослідження були сфокусовані на взаємозв'язку поліморфізму гена *CYP11B2* з ГЛШ, однак отримані в них дані суперечливі. У нещодавньому метааналізі [17] підсумовано результати досліджень, спрямованих на виявлення взаємозв'язку між поліморфізмом гена *CYP11B2* та морфологічними й функціональними особливостями ЛШ, включаючи КДД ЛШ, кінцевосистолічний діаметр (КСД) ЛШ, ММ ЛШ та індекс ММ ЛШ (ІММ ЛШ), ТЗС ЛШ, ТМШП. Метааналіз охопив 20 досліджень і 6780 пацієнтів, які відповідали критеріям залучення. У 17 дослідженнях оцінювали ММ ЛШ та ІММ ЛШ. У 15 дослідженнях оцінювали кореляцію між ММ ЛШ у гомозигот ТТ ($n=1337$) і гомозигот СС ($n=846$). У 17 дослідженнях порівнювали показники в гомозигот ТТ ($n=1976$) та осіб з генотипом ТС+СС ($n=3673$). Опубліковані дані мали суперечливий характер. За даними 14 досліджень була можливість порівняти зв'язок генотипів ТТ ($n=1383$) та СС ($n=857$) з показником КДР ЛШ. Варіант СС корелював з більшими значеннями КДР порівняно з варіантом ТТ.

Коваріативний регресійний аналіз продемонстрував залежність кореляції КДР та гомозиготних варіантів поліморфізму від приналежності до певної етнічної групи, статі, критеріїв залучення, наявності ЕГ, рівня діастичного АТ. Після вилучення більшості гетерогенних результатів з групи ЕГ доведено зв'язок варіанта СС з вищими значеннями КДД порівняно з варіантом ТТ (Р гетерогенності: $P_g=0,96$; показник гетерогенності: $I^2=0$; $P < 0,0001$). У моделі С/Т алель С був пов'язаний з більшими значеннями КДД порівняно з алелем Т у пацієнтів з ЕГ ($I^2=0$; $P_g=0,7$; $P < 0,0001$). У 10 дослідженнях порівнювали варіанти ТТ ($n=1121$) та СС ($n=694$) поліморфізму гена *CYP11B2* ($P=0,50$; $P=0,65$ та $P=0,004$ відповідно для загальної кількості пацієнтів, для осіб з нормальним рівнем АТ та ЕГ). У 12 дослідженнях порівнювали варіант ТТ ($n=1196$) з варіантом ТТ+СС ($n=2232$). При проведенні коваріативного регресійного аналізу не виявлено відмінностей щодо показника КСД між гомозиготами залежно від кількості пацієнтів, віку, статі, рівня АТ. У підгрупі з ЕГ (понад 200 осіб) варіант СС був асоційований з більшим КСД ЛШ, ніж варіант ТТ

($P_r = 0,15$; $P < 0,0001$) [14, 32]. У моделі С/Т алель С був пов'язаний з більшими значеннями КСД ЛШ, ніж алель Т у пацієнтів з ЕГ ($I_2 = 0$; $P_r = 0,39$; $P < 0,0001$).

Проаналізовано дані 10 досліджень за участю 1484 пацієнтів з варіантом поліморфізму ТТ та 734 пацієнтів з варіантом СС ($P = 0,13$; $P = 0,98$; $P = 0,06$ відповідно для загальної кількості пацієнтів, для групи з нормальним та підвищеним АТ). Виявлено, що етнічна приналежність, кількість пацієнтів, вік, стать можуть мати вплив на результати порівняння значень ТЗС ЛШ. У підгрупі осіб з ЕГ варіант ТТ був асоційований з більшими значеннями ТЗС ЛШ, ніж варіант СС ($P_r = 0,74$; $P = 0,02$).

Таким чином, ехокардіографічні показники (КДД і КСД ЛШ) у середньому були більшими в осіб з варіантом СС, ніж ТТ. Пацієнти з варіантом СС мали більшу ММ ЛШ та ІММ ЛШ, ніж особи з варіантом ТТ, у підгрупах з нормальним рівнем АТ в європейській популяції (менше 200 осіб). В азійській популяції варіант ТТ був асоційований з більшими показниками ТМШП і ТЗС ЛШ порівняно з варіантом СС (менше 200 осіб) у підгрупі з ЕГ без гетерогенності ($P_r > 0,05$; $P < 0,01$). При дослідженні одного й того самого алеля *rs1799998* виявлено відмінності закономірностей у різних популяціях. Подібні дані отримано для діаметра ЛШ: більші значення були асоційовані з варіантом СС, менші – з ТТ. Статистично значущі відмінності спостерігали тільки при порівнянні гомозигот.

У 2008 р. S. Sookoian та співавтори виявили, що алель –344Т гена *CYP11B2* пов'язаний з більшою ТЗС ЛШ [31]. В інших дослідженнях доведено, що алель –344Т асоційований з більшими ТМШП та ТЗС ЛШ. Метааналіз охоплював 14 досліджень та понад 4000 осіб. Головним обмеженням була відсутність осіб азійської популяції, за винятком одного дослідження, в якому брали участь японці. Результати цього метааналізу оприлюднено в 2008 р. S. Sookoian та співавтори щодо невеликої підгрупи (менше ніж 200 осіб), але цієї залежності не спостерігали, коли групи об'єднали. Однією з причин може бути те, що змішані групи мали більше обтяжливих чинників. Більшість чинників не були змішаними. Більшість тих обтяжливих чинників не були задокументовані, тому асоціація чинників може відрізнятися. Через гетерогенність чутливий та коваріативний регресійний аналіз проведені для того, щоб виявити основні фактори, які могли вплинути на результати. Етнічна приналежність, розміри

групи, вік, стать, дизайн дослідження, рівень АТ могли вплинути на результати. Пацієнти були перегруповані, згідно з етнічною приналежністю та іншими характеристиками. Як і раніше, варіант СС був асоційований з більшими значеннями КДД та КСД ЛШ ($P_r > 0,05$; $P < 0,05$) при порівнянні гомозигот. Результати показали, що генотип *rs1799998* може бути асоційований з більшим діаметром ЛШ.

М. Kuragi та співавтори відзначили збільшення ММ ЛШ, пов'язане з варіантом –344С в осіб молодого віку [15]. С. Delles та співавтори також підтвердили взаємозв'язок варіанта СС з більшим КДР ЛШ в осіб з АГ; отже, генотип СС може бути більшою мірою (порівняно з варіантом ТТ) асоційований з ранньою ГЛШ [6].

У нещодавньому повногеномному дослідженні асоціацій також підтверджено взаємозв'язок між рівнем АТ та варіантом –344С/Т гена *CYP11B2* [38]. Результати продемонстрували, що алель –344С може бути тісніше пов'язаний з більшими розмірами ЛШ. В останньому дослідженні така залежність підтверджена лише для гомозигот (при використанні адитивної генетичної моделі з вибірковими/крайніми генотипами) щодо ММ ЛШ, ТМШП, КДР ЛШ, кінцевосистолічного розміру ЛШ [17]. При використанні домінантної моделі не виявлено достовірної асоціації між поліморфізмом –344С/Т гена *CYP11B2* та морфологією ЛШ. При використанні рецесивної моделі (ТТ+ТС порівняно з СС) не виявлено достовірної різниці навіть при сумарному аналізі. Одним із обмежень останнього метааналізу була гетерогенність досліджень. Для того щоб зменшити цей ефект, дослідження були перегруповані. Виявлено зв'язок з усіма морфологічними показниками ЛШ та генотипу *CYP11B2* –344С/Т у деяких підгрупах, в яких не було гетерогенності ($P_r > 0,05$). Результати в підгрупах без гетерогенності можуть бути точнішими, ніж у загальній кількості груп з гетерогенністю. Другим обмеженням метааналізу було те, що в спостереженнях, у яких показано асоціацію КДД ЛШ та КСД ЛШ з варіантом –344С/Т гена *CYP11B2*, припустилися системних помилок. Лише дослідження, в яких оцінювали діаметри та товщину стінок ЛШ, насправді заслуговують на довіру. І, нарешті, дані деяких досліджень не знайдено в базах даних PubMed та Embase. При проведенні коваріативного аналізу з порівнянням гомозигот, з урахуванням розміру груп, віку, статі, рівнів АТ, виявлено залежність ехокардіографічних параметрів ЛШ від етнічної приналежності. Також у

цьому дослідженні підтверджено гіпотезу, за якою особи з варіантом СС *rs1799998* гена *CYP11B2* можуть мати більший діаметр ЛШ, незалежно від етнічної приналежності або соматотипу.

Висновки

Рівень альдостерону генетично обумовлений і може впливати на серцево-судинний ризик. Варіант *-344C/T* поліморфізму гена альдостеронсинтази (*CYP11B2*) асоційований з більшою частотою виявлення ішемічних інсультів, ніж гомозиготні варіанти. Дані щодо впливу поліморфізму гена *CYP11B2* на ризик виникнення ІМ та міокардіальну функцію в пацієнтів з ІХС, після інфарктним кардіосклерозом суперечливі або не мають статистичної значущості. Варіант *-344T* поліморфізму гена *CYP11B2* *-344* частіше асоційований з більшими розмірами ЛШ і з більшою частотою розвитку несімейної ФП у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Література

- Amir O., Amir R., Paz H. et al. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure // *Am. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 102.– P. 326–329.
- Passett M.H., Zhang Y., Clyne C. et al. Differential regulation of aldosterone synthase and 11beta-hydroxylase transcription by steroidogenic factor-1 // *J. Mol. Endocrinol.*– 2002.– Vol. 28.– P. 125–135.
- Brand E., Chatelain N., Mulatero P. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension // *Hypertension.*– 1998.– Vol. 32.– P. 198–204.
- Brown N.J. Eplerenone: Cardiovascular protection // *Circulation.*– 2003.– Vol. 107.– P. 2512–2518.
- Cheng X., Xu G. Association between aldosterone synthase *CYP11B2* polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis // *Kidney Blood. Press. Res.*– 2009.– Vol. 32.– P. 128–140.
- Delles C., Erdmann J., Jacobi J. et al. Aldosterone synthase (*CYP11B2*) *-344 C/T* polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2001.– Vol. 37.– P. 878–884.
- Delyani J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: The evolution of utility and pharmacology // *Kidney Int.*– 2000.– Vol. 57.– P. 1408–1411.
- Duprez D., Bauwens F., De Buyzere M.L. et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension // *Am. J. Cardiol.*– 1993.– Vol. 71.– P. 17–20.
- Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: Its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction – a paradigm shift // *J. Hypertens.*– 2001 – Vol. 19.– P. 829–842.
- Fatkin D., Otway R., Vandenberg J.I. Genes and atrial fibrillation: a new look at an old problems // *Circulation.*– 2007.– Vol. 116.– P. 782–792.
- Funck R.C., Wilke A., Rupp H. et al. Regulation and role of myocardial collagen matrix remodeling in hypertensive heart disease // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 1997.– Vol. 432.– P. 35–44.
- Heller S., Linhart A., Jindra A. et al. Association of *344T/C* aldosterone synthase polymorphism (*CYP11B2*) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men // *Blood Pressure.*– 2004.– Vol. 13.– P. 158–163.
- Huang M., Gai X., Yang X. et al. Functional polymorphisms in ACE and *CYP11B2* genes and atrial fibrillation in patients with hypertensive heart disease // *Clin. Chem. Lab. Med.*– 2009.– Vol. 47 – P. 32–37.
- Isaji M., Mune T., Takada N. et al. Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of *CYP11B2* // *J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 23.– P. 1149–1157.
- Kupari M., Hautanen A., Lankinen L. et al. Associations between human aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97.– P. 569–575.
- Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M. et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension // *Nature.*– 1992.– Vol. 355.– P. 262–265.
- Lijuan Wang, Jiapeng Zhou, Bei Zhang et al. Association of echocardiographic left ventricular structure and *-344C/T* aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone* // System published online.– 2014.– 10 September.
- McNamara D.M., Tam S.W., Sabolinski M.L. et al. Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HEFT trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48 – P. 1277–1282.
- Melby J.C. Aldosterone – an independent risk factor in cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2002.– Vol. 87 – P. 447.
- Milliez P., Deangelis N., Rucker-Martin C. et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 2193–2199.
- Muscholl M., Schunkert H., Muders F. et al. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension // *Am. Heart J.*– 1998.– Vol. 135.– P. 58–66.
- Navarro-Lopez F., Coca A., Pare J.C. et al. Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. J).– P. 38–41.
- Pojoga L., Gautier S., Blanc H. et al. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 1998.– Vol. 11 – P. 856–860.
- Rajagopalan S., Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage // *Curr. Hypertens. Rep.*– 2001.– Vol. 3.– P. 240–248.
- Rouleau J., Packer M., Moye L. et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1994.– Vol. 24.– P. 583–591.
- Rouleau J.L., Packer M., Moye L. et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1994.– Vol. 24.– P. 583–591.
- Safar M., Cattan V., Lacolley P. et al. Aldosterone synthase gene polymorphism, stroke volume and age-related changes in aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension // *J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 23.– P. 1159–1166.
- Safar M.E., Millasseau S., Mahmud A. et al. Relations between large artery structure and function and aldosterone // *J. Hypertens.*– 2011.– Vol. 29.– P. 1676–1683.
- Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Evaluation of the aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphism in patients with myocardial infarction // *Hypertension.*– 2000.– Vol. 35.– P. 704–709.
- Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99.– P. 2255–2260.
- Sookoian S., Gianotti T.F., Pirola C.J. Role of the *C-344T* aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes // *Heart.*– 2008.– Vol. 94.– P. 903–910.
- Stella P., Bigatti G., Tizzoni L. et al. Association between aldosterone synthase (*CYP11B2*) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 265–270.
- Sun X., Yang J., Hou X. et al. Relationship between *-344T/C* polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension // *J. Renin.*

- Angiotensin. Aldosterone. Syst.– 2011.– Vol. 12.– P. 557–563.
34. Swinfard R.W., Diaz-Arias A.A. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling // *Steroids.*– 1995.– Vol. 60.– P. 125–132.
35. Takai E., Akita H., Kanazawa K. et al. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular volume in patients with dilated cardiomyopathy // *Heart.*– 2002.– Vol. 88.– P. 649–650.
36. Takeda Y., Miyamori I., Inaba S. et al. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats // *Hypertension.*– 1997.– Vol. 29.– P. 45–48.
37. Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T. et al. Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1996.– Vol. 81.– P. 2797–2800.
38. Takeuchi F., Yamamoto K., Katsuya T. et al. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: A replication study and meta-analysis with a larger sample size // *Hypertens. Res.*– 2012.– Vol. 35.– P. 825–831.
39. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y. et al. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese // *Hypertension.*– 1999.– Vol. 33.– P. 266–270.
40. Tsai C.T., Chiang F.T., Tseng C.D. et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55.– P. 758–770.
41. Tsukada K., Ishimitsu T., Teranishi M. et al. Positive association of CYP11B2 gene polymorphism with genetic predisposition to essential hypertension // *J. Hum. Hypertens.*– 2002.– Vol. 16.– P. 789–793.
42. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E. et al. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone // *Basic Res. Cardiol.*– 1993.– Vol. 88 (Suppl. 1).– P. 107–124.
43. Weber K.T., Sun Y., Campbell S.E. et al. White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action // *New Engl. J. Med.*– 1994.– Vol. 331.– P. 250–258.
44. Weber K.T., Sun Y., Campbell S.E. et al. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling // *Steroids.*– 1995.– Vol. 60.– P. 125–132.
45. White P.C., Hautanen A., Kupari M. Aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphisms and cardiovascular function. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*– 1999.– Vol. 69.– P. 409–412.
46. White P.C., Slutsker L. Haplotype analysis of CYP11B2 // *Endocr. Res.*– 1995.– Vol. 21.– P. 437–442.
47. Xiaojian Sun, Jun Yang, Xiaofei Hou et al. Relationship between –344T/C polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension // *Jing J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System.*– 2011.– Vol. 12.– P. 557–563.
48. Yan G., Wang Y. Association of CYP11B2 gene polymorphism with ischemic stroke in the north Chinese Han population // *Neurol. India.*– 2012.– Vol. 60.– P. 504–509.
49. Yang Yu. The CYP11B2 –344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System.*– 2013.
50. Zhao J., Li J., Li W. et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodelling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing // *Br. J. Pharmacol.*– 2010.– Vol. 159.– P. 1584–1594.

Надійшла 24.06.2015 р.

Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) на сердечно-сосудистую систему

М.Н. Долженко, Л.Е. Лобач, С.В. Поташев

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Представлен обзор данных современной литературы о влиянии полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) на сердечно-сосудистую систему. Рассмотрено влияние полиморфизма гена CYP11B2 на развитие инфаркта миокарда, ишемического инсульта, фибрилляции предсердий, уровень артериального давления и гипертрофию левого желудочка. Сделан вывод о генетической обусловленности уровня альдостерона, что может влиять на сердечно-сосудистый риск. Вариант –344C/T гена CYP11B2 ассоциирован с большей частотой ишемических инсультов, чем гомозиготные варианты. Данные о влиянии полиморфизма гена альдостеронсинтазы на риск возникновения инфаркта миокарда и миокардиальную функцию у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом противоречивы. Аллель 344T чаще ассоциирован с большими размерами левого желудочка. Вариант –344C/T гена CYP11B2 ассоциирован с большей частотой развития несемейной фибрилляции предсердий у пациентов с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, полиморфизм гена альдостеронсинтазы, сердечно-сосудистый риск.

The influence of gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) on the cardiovascular system

M.M. Dolzhenko, L.Ye. Lobach, S.V. Potashev

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article provides overview of recent data regarding impact of gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) on the cardiovascular system. The authors reviewed the impact of gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) on myocardial infarction, ischemic stroke, atrial fibrillation, blood pressure and left ventricular hypertrophy. It is concluded that the level of aldosterone may be genetically based, which may influence cardiovascular risk. CYP11B2 –344C/T is associated with higher frequency of ischemic stroke than homozygous variants. Data regarding impact of polymorphism aldosterone synthase gene upon risk of myocardial infarction are controversial. 344T allele is more often associated with larger left ventricular dimensions. CYP11B2 –344C/T is associated with greater incidence of non-family atrial fibrillation in patients with essential hypertension.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, gene polymorphism of aldosterone synthase, cardiovascular risk.