



Л. Е. Лобач¹, В. Е. Досенко², М. М. Долженко¹

Варіанти поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) та основні фактори серцево-судинного ризику

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна,

²Інститут фізіології імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: поліморфізм гена, CYP11B2–344C/T, ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, інфаркт фактори ризику.

Мета роботи – дослідити можливий взаємозв'язок основних факторів кардіоваскулярного ризику з певним поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2).

Матеріали та методи. На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика (Київ) здійснено загальноклінічне обстеження 378 пацієнтів, які були поділені на чотири підгрупи: 100 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом, 78 пацієнтів з ІХС без інфаркту в анамнезі, 100 пацієнтів високого серцево-судинного ризику (з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією або дисліпідемією) та 100 здорових пацієнтів (відсутність серцево-судинних захворювань підтверджувалася збором анамнезу, ЕКГ, вимірюванням АТ і тестом із фізичним навантаженням). Генетичне тестування здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (Київ). Критеріями виключення були гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легень, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь. Статистичний аналіз результатів виконали з використанням програми Microsoft Excel статистичної програми SPSS (версія 13, США).

Результати. Аналізуючи середні рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), виявили статистично значущу різницю між підгрупою пацієнтів ПІК і підгрупою пацієнтів високого ризику ($2,93 \pm 1,2$ ммоль/л проти $3,4 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,0075$), що свідчить про більш жорсткий контроль рівня холестерину у підгрупі ПІК, незважаючи на те, що рівень холестерину в середньому не досягав цільового. Найвищий середній рівень тригліцеридів (ТГ) спостерігали в пацієнтів із ПІК – $1,56 \pm 0,725$ ммоль/л, проміжний – у пацієнтів зі стабільною ІХС – $1,39 \pm 0,795$ ммоль/л, найнижчий – у підгрупі пацієнтів високого серцево-судинного ризику – $1,04 \pm 0,565$ ммоль/л, із вірогідною різницею між усіма групами. Рівень загального холестерину у підгрупі пацієнтів із ПІК був вірогідно вищим у підгрупі пацієнтів із рецесивним гомозиготним варіантом СС ($5,8 \pm 1,08$ ммоль/л) порівняно з гетерозиготами ТС ($4,87 \pm 1,3$ ммоль/л, $p=0,024$) та не мав статистичної значущості порівняно з домінуючими гомозиготами ТТ ($5,06 \pm 1,45$ ммоль/л). Виявлено вищий рівень загального холестерину ($5,76 \pm 1,5$ ммоль/л) у гомозигот із ТТ варіантом порівняно з ТС ($4,92 \pm 1,27$ ммоль/л, $p=0,027$) і СС ($4,74 \pm 1,23$ ммоль/л, $p=0,022$). У підгрупі пацієнтів із ПІК рівень холестерину ЛПНЩ у підгрупі гомозиготного рецесивного варіанта СС був вищим ($3,43 \pm 0,87$ ммоль/л) (невірогідно) порівняно з ТТ варіантом ($3,02 \pm 1,3$ ммоль/л) і порівняно з гетерозиготами ТС ($2,78 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,08$). Рівень ТГ у підгрупі пацієнтів зі стабільною ІХС був найнижчим у домінуючих гомозигот ТТ ($1,13 \pm 0,56$ ммоль/л) порівняно з гетерозиготами ТС ($1,54 \pm 0,97$ ммоль/л, $p=0,08$) і з рецесивними гомозиготами СС ($1,36 \pm 0,58$ ммоль/л, $p=0,2$).

Висновки. Підгрупі пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику варто приділяти особливу увагу профілактиці серцево-судинних захворювань, оскільки в цій підгрупі продемонстровані найгірші показники факторів кардіоваскулярного ризику (за рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, глюкози, САТ) на тлі відсутності відповідного лікування.

У пацієнтів підгрупи стабільної ІХС і ПІК встановлено зв'язок варіанта СС поліморфізму гена альдостерон синтетази CYP11B2–344C/T із вищими рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, що підвищує кардіоваскулярний ризик у цій підгрупі. Варіант поліморфізму СС гена альдостерон синтетази CYP11B2–344C/T був пов'язаний із вищими цифрами САТ у підгрупі пацієнтів із ПІК і стабільною ІХС, що підвищує кардіоваскулярний ризик як розвиток артеріальної гіпертензії.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 4–11

Варианты полиморфизма гена альдостерон синтетазы (CYP11B2) и основные факторы сердечно-сосудистого риска

Л. Е. Лобач, В. Е. Досенко, М. Н. Долженко

Цель работы – исследовать возможную взаимосвязь основных факторов кардиоваскулярного риска с определённым полиморфизмом гена альдостерон синтетазы (CYP11B2).

Материалы и методы. На кафедре кардиологии НМАПО имени П. Л. Шупика проведено общеклиническое обследование 378 пациентов, которые были разделены на четыре подгруппы: 100 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, 78 пациентов с ИБС без инфаркта в анамнезе, 100 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или дислипидемией) и 100 здоровых пациентов (отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний подтверждалась сбором анамнеза, ЭКГ, измерением АД и тестом с физической нагрузкой). Генетическое тестирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в Институте физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины. Критериями исключения были гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, хронические обструктивные заболевания лёгких, постоянная или временная кардиостимуляция, острая сердечная недостаточность и имплантированный кардиовертер-дефибрилятор, постоянная форма фибрилляции предсердий. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel статистической программы SPSS (версия 13, США).

Результаты. При анализе средних уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) была обнаружена статистически значимая разница между подгруппой пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК) и подгруппой пациентов высокого риска ($2,93 \pm 1,2$ ммоль/л против $3,4 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,0075$), что свидетельствует о более жёстком контроле уровня холестерина в подгруппе ПИК, несмотря на то, что уровень холестерина в среднем не достигал целевого. Самый высокий средний уровень триглицеридов (ТГ) наблюдался в подгруппе пациентов с ПИК – $1,56 \pm 0,725$ ммоль/л, промежуточный – у пациентов со стабильной ИБС – $1,39 \pm 0,795$ ммоль/л, и самый низкий – у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска – $1,04 \pm 0,565$ ммоль/л, с достоверной разницей между всеми подгруппами. Уровень общего холестерина в подгруппе пациентов с ПИК был достоверно выше в подгруппе пациентов с рецессивным



гомозиготным вариантом СС ($5,8 \pm 1,08$ ммоль/л), по сравнению с гетерозиготами ТС ($4,87 \pm 1,3$ ммоль/л, $p=0,024$) и не имел статистической значимости при сравнении с доминантными гомозиготами ТТ ($5,06 \pm 1,45$ ммоль/л). Был выявлен более высокий уровень общего холестерина ($5,76 \pm 1,5$ ммоль/л) у гомозигот с ТТ вариантом по сравнению с ТС ($4,92 \pm 1,27$ ммоль/л, $p=0,027$) и СС ($4,74 \pm 1,23$ ммоль/л, $p=0,022$). В подгруппе пациентов с ПИК уровень холестерина ЛПНП в подгруппе гомозиготного рецессивного варианта СС был выше ($3,43 \pm 0,87$ ммоль/л) (недостаточно достоверно) по сравнению с ТТ вариантом ($3,02 \pm 1,3$ ммоль/л) и по сравнению с гетерозиготами ТС ($2,78 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,08$). Уровень ТГ в подгруппе пациентов со стабильной ИБС был самым низким у доминантных гомозигот ТТ ($1,13 \pm 0,56$ ммоль/л) по сравнению с гетерозиготами ТС ($1,54 \pm 0,97$ ммоль/л, $p=0,08$) и с рецессивными гомозиготами СС ($1,36 \pm 0,58$ ммоль/л, $p=0,2$).

Выводы. Подгруппе пациентов высокого кардиоваскулярного риска следует уделять особое внимание профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку в этой подгруппе были продемонстрированы худшие показатели факторов кардиоваскулярного риска (по уровням общего холестерина, холестерина ЛПНП, глюкозы, САТ) на фоне отсутствия соответствующего лечения.

У пациентов подгруппы стабильной ИБС и ПИК была установлена связь варианта СС полиморфизма гена альдостерон синтетазы CYP11B2–344C/T с более высокими уровнями общего холестерина, холестерина ЛПНП, что повышает кардиоваскулярный риск в этой подгруппе. Вариант полиморфизма СС гена альдостерон синтетазы CYP11B2–344C/T был связан с более высокими цифрами САТ в подгруппе пациентов с ПИК и стабильной ИБС, что повышает кардиоваскулярный риск с развитием артериальной гипертензии

Ключевые слова: полиморфизм генетический, CYP11B2–344C/T, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, инфаркт факторы риска.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 4–11

Gene polymorphism of aldosterone synthetase (CYP11B2) variants and main cardiovascular risk factors

L. Ye. Lobach, V. Ye. Dosenko, M. M. Dolzhenko

Purpose of the work – to investigate the possible relationship of the cardiovascular risk main factors with certain polymorphism of aldosterone synthase gene (CYP11B2).

Materials and methods. At the Cardiology Department of PL Shupyk NMAPE general clinical examination of 378 patients was held. Patients were divided into four groups: 100 patients with postinfarction cardiosclerosis, 78 patients with CAD without myocardial infarction in history, 100 high cardiovascular risk patients (with diabetes, hypertension or dyslipidemia) and 100 healthy patients (absence of cardiovascular disease was confirmed by medical history, ECG, blood pressure measurement and stress-ECG). Genetic testing was performed by polymerase chain reaction in real time at the Institute of Physiology named after O. O. Bogomolets. Exclusion criteria were hemodynamically significant valvular heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, permanent or temporary heart pacing, acute heart failure and implanted cardioverter-defibrillator, permanent form of atrial fibrillation. Statistical analysis of the results was performed using Microsoft Excel, the statistical program SPSS (version 13, US).

Results. When analyzing the average levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol statistically significant difference between the group of patients with postinfarction cardiosclerosis and the group of high-risk patients (2.93 ± 1.2 mmol/L vs 3.4 ± 1.2 mmol/L, $p=0.0075$) was demonstrated, indicating a better cholesterol control in the group of patients with postinfarction cardiosclerosis, despite the fact that the average cholesterol level did not reach the target.

The highest average levels of triglycerides (TG) were observed in patients with postinfarction cardiosclerosis – 1.56 ± 0.725 mmol/L, intermediate – in patients with stable coronary artery disease – 1.39 ± 0.795 mmol/L, and the lowest – in high cardiovascular risk patients – 1.04 ± 0.565 mmol/L, with significant differences between all groups. The level of total cholesterol in patients with postinfarction cardiosclerosis was significantly higher in the subgroup of patients with homozygous recessive variant CC (5.8 ± 1.08 mmol/L), compared with heterozygotes TC (4.87 ± 1.3 mmol/L, $p=0.024$) and had no statistical significance when compared with the dominant TT homozygotes (5.06 ± 1.45 mmol/L). Higher levels of total cholesterol (5.76 ± 1.5 mmol/L) in TT homozygotes compared with TC (4.92 ± 1.27 mmol/L, $p=0.027$) and CC (4.74 ± 1.23 mmol/L, $p=0.022$) were found. In the group of patients with postinfarction cardiosclerosis, LDL cholesterol in the subgroup homozygous recessive variant CC was higher (3.43 ± 0.87 mmol/L) (not significant) compared with a TT variant (3.02 ± 1.3 mmol/L) and compared with heterozygotes TC (2.78 ± 1.2 mmol/L, $p=0.08$). The level of TG in patients with stable coronary heart disease was the lowest in dominant homozygotes TT (1.13 ± 0.56 mmol/L) compared with CT heterozygotes (1.54 ± 0.97 mmol/L, $p=0.08$) and CC homozygotes (1.36 ± 0.58 mmol/L, $p=0.2$).

Conclusions.

1. Group of high cardiovascular risk patients requires special attention in the prevention of cardiovascular diseases, because this group showed the worst control of cardiovascular risk factors (level of total cholesterol, LDL cholesterol, glucose, SBP) in the absence of appropriate treatment.

2. In group of patients with stable coronary artery disease and postinfarction cardiosclerosis the link CC variant gene polymorphism of aldosterone synthase CYP11B2–344C/T with higher levels of total cholesterol, LDL cholesterol was established, which increases the cardiovascular risk in this group.

3. CC polymorphism of aldosterone synthase gene CYP11B2–344C/T was associated with higher levels of SBP in patients with stable coronary artery disease and postinfarction cardiosclerosis, which increases the cardiovascular risk such as the development of hypertension.

Key words: Genetic Polymorphism, CYP11B2–344C/T, Myocardial Ischemia, Postinfarction Cardiosclerosis, Infarction, Risk Factors.

Запорожский медицинский журнал 2016; №6 (99): 4–11

Оскільки ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з основних причин захворюваності та смертності [1], багато зусиль зосереджено на виявленні факторів ризику та розробленні стратегій для запобігання їхнім наслідкам. Більшість із факторів ризику може бути модифікована корекцією способу життя, дієти, прийманням медикаментозної терапії [2]. Генетичні фактори можуть

бути причиною розвитку ІХС у 20–60% випадків [3], маючи вагомий внесок у молодих пацієнтів. Приблизно 30–60% випадків підвищеного артеріального тиску зумовлено генетичними факторами [4]. Обтяженим вважається сімейний анамнез, при якому діагноз ІХС або ІМ діагностується в родичів першої лінії, в чоловіків молодше за 55 років і в жінок молодше за 60 років [5]. Згідно з дослідженням



the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) study, 42% пацієнтів з ІМ мали обтяжений сімейний анамнез стосовно ІХС [5].

Відомо, що РААС бере участь у патогенезі великої кількості кардіоваскулярних захворювань включаючи ІМ [6], кардіоміопатію [7], гіпертрофію ЛШ [8], фібриляцію передсердь [9], серцеву недостатність [10].

Альдостерон – стероїдний гормон, що відіграє важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії [11], атеросклерозу [12], гіпертрофії ЛШ [13], хронічних захворювань нирок [14]. Посилення секреції альдостерону пов'язане з активацією мінералокортикоїдних рецепторів, які розташовані в серці, судинах, головному мозку, може призводити до міокардіальної гіпертрофії та гіпертрофії артеріальної стінки (шляхом стимуляції синтезу колагену I та III типів) [15], ендотеліальної дисфункції (шляхом пригнічення вивільнення NO) та ушкодження коронарних артерій (шляхом стимуляції запальної інфільтрації) [13]. Крім того, альдостерон може спричиняти зниження барорецепторної чутливості, заважаючи поглинанню адреналіну міокардом і, як наслідок, може провокувати зміну варіабельності серцевого ритму та катехоламін-індуковані аритмії [13]. У дослідженнях продемонстрована більша схильність до виникнення аритмії і частіша раптова серцева смерть на тлі гіперальдостеронемії [16]. Згідно з дослідженням [17] альдостерон може пригнічувати диференціювання клітин, знижуючи експресію ендотеліального фактора росту 2 (VEGFR-2), негативно впливаючи на реконструкцію ендотелію.

Альдостеронова активація мінералокортикоїдних рецепторів призводила до стимулювання гіпертрофії серця, фіброзу та серцевої недостатності з симптоматикою артеріальної гіпертензії [18]. І нарешті, згідно з Cohn and Colucci [13], локальний синтез альдостерону після ІМ залежить від ступеня міокардіального пошкодження та недостатності. Ремодельовання серця за участю гормонів призводить до зміни архітектури лівого шлуночка, пошкодження систолічної функції, що в сукупності є маркером несприятливого прогнозу в пацієнтів після ІМ [13].

Згідно з дослідженням Biondi-Zoccai та інших [19], альдостерон має безпосередній вплив на апоптоз. Альдостерон може також сприяти міокардіальній ішемії, некрозу [13]. Для підтвердження участі альдостерону в патогенезі кардіоваскулярних захворювань використана блокада альдостеронових рецепторів, що призвело до зниження смертності та захворюваності [13].

Досліджуючи поліморфізм гена альдостерону, не виявили впливу на ризик ІХС та ІМ. Однак такий вплив продемонстровано в межах гена альдостерон синтетази CYP11B2. Певний поліморфізм альдостерон синтетази може призводити до вираженої гіпертензії з низьким ренином і ремодельованням лівого шлуночка [20]. 334Т/С поліморфізм у гені CYP11B2 розташований біля фактора транскрипції SF-1 – зв'язувального локусу, та може впливати на експресію [21,22] стероїдних біосинтетичних ензимів у корі наднирників [23]. –344С алель пов'язаний із більшою концентрацією альдостерону та більшим кардіоваскулярним ризиком [20]. С алель був пов'язаний із більшими значеннями кінцевого діастолічного діаметра порівняно з Т алелем у пацієнтів з

есенційною гіпертензією та з більшим кінцевим систолічним діаметром лівого шлуночка [24–26]

У великому мета-аналізі [27] підсумовані результати досліджень для виявлення взаємозв'язку між поліморфізмом гена альдостерон синтетази та морфологічними й функціональними особливостями лівого шлуночка, включаючи кінцевий діастолічний діаметр лівого шлуночка, кінцевий систолічний діаметр лівого шлуночка, масу лівого шлуночка/індекс маси міокарда лівого шлуночка, товщину задньої стінки лівого шлуночка, товщину міжшлуночкової перетинки. Порівнюючи поліморфізм ТТ і СС/ТС+СС у різних етнічних групах відносно наявності есенціальної гіпертензії або нормотензії, не виявлено статистично значущих і вірогідних даних щодо маси лівого шлуночка/індексу маси міокарда лівого шлуночка, товщини міжшлуночкової перетинки залежно від віку, статі, систолічного та діастолічного артеріального тиску, року публікації.

У нещодавньому повногеномному дослідженні асоціацій був підтверджений взаємозв'язок між артеріальним тиском та CYP11B2–344С/Т [28]. Тому визначення можливого взаємозв'язку основних кардіоваскулярних факторів ризику з певним поліморфізмом гена альдостерон синтетази є важливим для підвищення ефективності первинної профілактики пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Мета роботи

Дослідити можливий взаємозв'язок основних факторів кардіоваскулярного ризику з певним поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2).

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 378 пацієнтів, які були поділені на чотири підгрупи: 100 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом (ПК) (середній вік – 57,3±0,5 року), 78 пацієнтів з ІХС без інфаркту в анамнезі (середній вік – 59±0,4 року), 100 пацієнтів високого серцево-судинного ризику (з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією або дисліпідемією) (середній вік – 59,42±0,3 року) та 100 здорових пацієнтів (відсутність серцево-судинних захворювань підтверджувалася збором анамнезу, ЕКГ, вимірюванням АТ і тестом із фізичним навантаженням).

З метою дослідження поширеності атеросклерозу здійснили ультразвукове дослідження екстракраніальних судин, біохімічне дослідження крові. Генетичне тестування – методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України.

Критерії виключення – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легень, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь.

Статистичний аналіз результатів здійснили з використанням програми Microsoft Excel статистичної програми SPSS (версія 13, США). Вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Результати наведені у вигляді $M \pm m$. Аналіз генетичних даних виконали за допомогою он-лайн калькулятора СНІП'Ка <https://thething.shinyapps.io/SNPcalc/>.



Таблиця 1

Результати та їх обговорення

Під час порівняння підгруп без урахування приналежності до певного поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) (табл. 1), середній рівень холестерину у трьох підгрупах не мав вірогідних статистичних розбіжностей та дорівнював $5,03 \pm 1,35$ ммоль/л для підгрупи пацієнтів із ПІК, $5,08 \pm 1,36$ ммоль/л – для підгрупи пацієнтів зі стабільною ІХС, $5,28 \pm 1,39$ ммоль/л – для підгрупи пацієнтів високого серцево-судинного ризику. Але, аналізуючи середні рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), виявили статистично значущу різницю між підгрупою пацієнтів ПІК і підгрупою пацієнтів високого ризику ($2,93 \pm 1,2$ ммоль/л проти $3,4 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,0075$), що свідчить про більш жорсткий контроль рівня холестерину в групі ПІК, незважаючи на те, що рівень холестерину в середньому не досягав цільового. Рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) становили $1,45 \pm 0,95$ ммоль/л для пацієнтів із ПІК, $1,35 \pm 0,26$ ммоль/л – для підгрупи пацієнтів зі стабільною ІХС, $1,4 \pm 0,49$ ммоль/л – для підгрупи пацієнтів високого серцево-судинного ризику та не мали статичної різниці. Найвищий середній рівень тригліцеридів (ТГ) спостерігали у підгрупі пацієнтів із ПІК – $1,56 \pm 0,725$ ммоль/л, проміжний – у пацієнтів зі стабільною ІХС – $1,39 \pm 0,795$ ммоль/л, найнижчий – у пацієнтів високого серцево-судинного ризику – $1,04 \pm 0,565$ ммоль/л, з вірогідною різницею між усіма групами ($p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} = 0,023$). Найнижчий середній рівень глюкози був у підгрупі пацієнтів із ПІК – $6,13 \pm 1,9$ ммоль/л, проміжне значення спостерігали в пацієнтів зі стабільною ІХС – $6,49 \pm 1,99$ ммоль/л і найвищий рівень глюкози – в підгрупі пацієнтів високого серцево-судинного ризику – $7,13 \pm 3,5$ ммоль/л, з вірогідною різницею між підгрупою з ПІК та підгрупою високого серцево-судинного ризику ($p=0,02$). Слід відзначити, що відсоток хворих на цукровий діабет в усіх підгрупах був зіставним. Дані, що отримали, свідчать про більш жорсткий контроль рівня глюкози в підгрупі пацієнтів із ПІК порівняно з пацієнтами високого серцево-судинного ризику. Найвищий рівень середнього систолічного артеріального тиску (САТ) виявився в підгрупі високого серцево-судинного ризику – $138 \pm 16,7$ мм рт. ст., що мало статистично вірогідну різницю порівняно з підгрупою пацієнтів із ПІК – $132,6 \pm 14,8$ мм рт. ст. ($p=0,016$) та порівняно з підгрупою пацієнтів зі стабільною ІХС, в якій САТ був найнижчим – $127,8 \pm 15,56$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Рівні паління становили 34 %, 19,2 % та 25 % у підгрупі пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС і високого серцево-судинного ризику відповідно, з найбільшою різницею відсотків паління між пацієнтів із ПІК і стабільною ІХС, що показує внесок паління в ризик розвитку ГІМ ($p=0,028$).

Здійснюючи генотипування поліморфізму CYP11B2–344C/T у пацієнтів із ПІК, виявили співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і гомозигот СС – 33 %, 50 %, 12 % відповідно, що відповідало закону Харді-Вайнберга. Рівень загального холестерину в підгрупі пацієнтів із ПІК був вірогідно вищим у підгрупі пацієнтів із рецесивним гомозиготним варіантом СС ($5,8 \pm 1,08$ ммоль/л) порівняно з гетерозиготами ТС ($4,87 \pm 1,3$ ммоль/л, $p=0,024$) та не мав

Порівняльний аналіз між підгрупами за основними факторами серцево-судинного ризику

Підгрупи хворих	ПІК, n=100	Стабільна ІХС, n=78	Високий ризик, n=100	Вірогідність
ХС, ммоль/л	$5,03 \pm 1,35$	$5,08 \pm 1,36$	$5,28 \pm 1,39$	$p_{1,2}=0,81$ $p_{1,3}=0,2$ $p_{2,3}=0,31$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,45 \pm 0,95$	$1,35 \pm 0,26$	$1,4 \pm 0,49$	$p_{1,2}=0,31$ $p_{1,3}=0,64$ $p_{2,3}=0,42$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,93 \pm 1,26$	$3,09 \pm 1,2$	$3,4 \pm 1,2$	$p_{1,2}=0,39$ $p_{1,3}=0,0075$ $p_{2,3}=0,089$
ТГ, ммоль/л	$1,56 \pm 0,72$	$1,39 \pm 0,79$	$1,04 \pm 0,56$	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3}=0,023$
Глюкоза, ммоль/л	$6,13 \pm 1,9$	$6,49 \pm 1,99$	$7,13 \pm 3,5$	$p_{1,2}=0,22$ $p_{1,3}=0,02$ $p_{2,3}=0,18$
САТ, мм рт. ст.	$132,6 \pm 14,8$	$127,8 \pm 15,56$	$138 \pm 16,7$	$p_{1,2}=0,037$ $p_{1,3}=0,016$ $p_{2,3} < 0,001$
Паління, %	34	19,2	25	$p_{1,2}=0,028$ $p_{1,3}=0,16$ $p_{2,3}=0,36$

Таблиця 2

Рівень загального холестерину в пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) (ммоль/л)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=100	$5,06 \pm 1,45$	$4,87 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,08$	$p_{1,2}=0,53$ $p_{1,3}=0,12$ $p_{2,3}=0,024$
Стабільна ІХС, n=78	$5,76 \pm 1,5$	$4,92 \pm 1,27$	$4,74 \pm 1,23$	$p_{1,2}=0,027$ $p_{1,3}=0,022$ $p_{2,3}=0,61$
Високий ризик, n=100	$5,1 \pm 1,06$	$5,34 \pm 1,31$	$5,34 \pm 2,0$	$p_{1,2}=0,39$ $p_{1,3}=0,56$ $p_{2,3}=1$

статистичної значущості порівняно з домінантними гомозиготами ТТ ($5,06 \pm 1,45$ ммоль). Під час генотипування в пацієнтів зі стабільною ІХС виявили таке співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і гомозигот СС за поліморфізмом CYP11B2–344C/T – 26,9 %, 47,4 % та 25,6 % відповідно, розподіл відповідав закону Харді-Вайнберга.

Здійснюючи порівняльний аналіз, виявили вищий рівень загального холестерину ($5,76 \pm 1,5$ ммоль/л) у гомозигот із ТТ варіантом порівняно з ТС ($4,92 \pm 1,27$ ммоль/л, $p=0,027$) і СС ($4,74 \pm 1,23$ ммоль/л, $p=0,022$), що може свідчити про зв'язок домінантного варіанта поліморфізму ТТ у пацієнтів з ІХС із більшими рівнями загального холестерину, але суперечить даним, що були отримані під час аналізу підгрупи пацієнтів із ПІК. Під час оцінювання даних у пацієнтів групи високого



серцево-судинного ризику виявили таке співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і гомозигот СС варіантів поліморфізму СYP11B2–344C/T – 32%, 49%, 19% відповідно, розподіл відповідав закону Харді-Вайнберга.

Під час порівняльного аналізу рівня холестерину між підгрупами за варіантами поліморфізму вірогідних розбіжностей не виявили. Дані підсумували в таблиці 2.

Аналізуючи рівні холестерину ЛПВЩ, вірогідної різниці показників серед підгруп не виявили (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) (ммоль/л)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=33	1,64±1,57	1,34±0,26	1,38±0,15	$p_{1,2}=0,17$ $p_{1,3}=0,57$ $p_{2,3}=0,61$
Стабільна ІХС, n=21	1,39±0,19	1,37±0,29	1,3±0,25	$p_{1,2}=0,76$ $p_{1,3}=0,17$ $p_{2,3}=0,3$
Високий ризик, n=32	1,34±0,25	1,47±0,64	1,3±0,33	$p_{1,2}=0,28$ $p_{1,3}=0,63$ $p_{2,3}=0,28$

При аналізі холестерину ЛПНЩ у підгрупі пацієнтів із ПІК рівень холестерину ЛПНЩ у підгрупі гомозиготного рецесивного варіанта СС був вищим (3,43±0,87 ммоль/л) (невірогідно) порівняно з ТТ варіантом (3,02±1,3 ммоль/л) і порівняно з гетерозиготами ТС (2,78±1,2 ммоль/л, $p=0,08$). У підгрупі пацієнтів зі стабільною ІХС спостерігали зворотну картину: рівень холестерину ЛПНЩ був вищим у доміантних гомозигот ТТ (3,85±1,37 ммоль/л) порівняно з рецесивним гомозиготним варіантом (2,76±1,12, $p=0,003$) та порівняно з гетерозиготами ТС (2,86±1,07 ммоль/л, $p=0,008$). Під час порівняння рівня холестерину ЛПНЩ у пацієнтів високого ризику вірогідних розбіжностей не виявили (табл. 4).

Рівень ТГ у підгрупі пацієнтів зі стабільною ІХС був найнижчим у доміантних гомозигот ТТ (1,13±0,56 ммоль/л) порівняно з гетерозиготами ТС (1,54±0,97 ммоль/л, $p=0,08$) і з рецесивними гомозиготами СС (1,36±0,58 ммоль/л, $p=0,2$). У пацієнтів із ПІК і високого ризику рівні ТГ не мали статистично вірогідної різниці (табл. 5).

Рівень глюкози у підгрупі пацієнтів зі стабільною ІХС був найнижчим у першій підгрупі ТТ (5,82±0,94 ммоль/л) порівняно (невірогідно) з ТС (6,23±1,97 ммоль/л) і СС варіантом (6,88±2,64 ммоль/л, $p=0,09$) поліморфізму гена альдостерон синтетази СYP11B2–344C/T. Тоді як у підгрупах пацієнтів із ПІК і високого ризику спостерігався вищий рівень глюкози в доміантних гомозигот ТТ порівняно з іншими підгрупами, але ця різниця не була вірогідною (табл. 6).

При аналізі САТ у групі пацієнтів зі стабільною ІХС у рецесивних гомозигот СС спостерігалися вищі показники САТ (131,91±15,6 мм рт. ст.) порівняно з ТТ (123,25±10,4 мм рт. ст., $p=0,04$) і ТС варіантом (128,04±17,8 мм рт. ст., $p=0,4$).

У підгрупі пацієнтів із ПІК і високого ризику рівень САТ також був найвищим (невірогідно) в рецесивних гомозигот СС (табл. 7).

Найменше курців серед пацієнтів зі стабільною ІХС було в підгрупі гетерозигот ТС (10,8%) порівняно з гомозиготами ТТ (28,6%, $p=0,08$) та невірогідно – порівняно з СС (25%)

Таблиця 4

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) (ммоль/л)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=33	3,02±1,3	2,78±1,2	3,43±0,87	$p_{1,2}=0,38$ $p_{1,3}=0,32$ $p_{2,3}=0,08$
Стабільна ІХС, n=21	3,85±1,37	2,86±1,07	2,76±1,12	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,008$ $p_{2,3}=0,74$
Високий ризик, n=32	3,33±0,8	3,33±1,22	3,6±1,62	$p_{1,2}=1$ $p_{1,3}=0,42$ $p_{2,3}=0,46$

Таблиця 5

Рівень ТГ у пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) (ммоль/л)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=100	1,58±0,71	1,57±0,76	1,44±0,55	$p_{1,2}=0,95$ $p_{1,3}=0,54$ $p_{2,3}=0,58$
Стабільна ІХС, n=78	1,13±0,56	1,54±0,97	1,36±0,58	$p_{1,2}=0,08$ $p_{1,3}=0,2$ $p_{2,3}=0,45$
Високий ризик, n=100	0,94±0,54	1,16±0,59	0,94±0,49	$p_{1,2}=0,45$ $p_{1,3}=1$ $p_{2,3}=0,15$

Таблиця 6

Рівень глюкози в пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) (ммоль/л)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=33	6,12±2,27	6,16±1,81	6,02±1,29	$p_{1,2}=0,93$ $p_{1,3}=0,89$ $p_{2,3}=0,8$
Стабільна ІХС, n=21	5,82±0,94	6,23±1,97	6,88±2,64	$p_{1,2}=0,37$ $p_{1,3}=0,09$ $p_{2,3}=0,3$
Високий ризик, n=32	7,15±3,8	7,25±3,27	6,94±3,72	$p_{1,2}=0,9$ $p_{1,3}=0,84$ $p_{2,3}=0,74$



варіантом поліморфізму альдостерон синтетази CYP11B2. При аналізі цих пацієнтів підгрупи ППК та високого ризику вірогідної різниці в рівнях тютюнопаління не виявлено (табл. 8).

Згідно з дослідженнями [20,22], курців було найменше серед пацієнтів із варіантом СС поліморфізму гена альдостерон синтетази, тоді як отримані нами дані суперечливі: в підгрупі пацієнтів із ППК і пацієнтів високого ризику курців було найменше серед гомозигот за СС варіантом, тоді як у підгрупі зі стабільною ІХС найменший рівень паління був серед гетерозигот ТС.

У дослідженнях [20,29] найменше гіпертоніків спостерігали серед пацієнтів із СС варіантом генотипу. Середній рівень САТ також був найнижчим у цих пацієнтів. У нашому дослідженні рівень САТ у пацієнтів із СС варіантом генотипу гена альдостерон синтетази був навпаки вищим (але невірогідно). Стосовно залежності показників ліпідного спектра та глюкози (залежно від певного поліморфізму), дані, що отримані в різних дослідженнях [20,22,29], суперечливі, як і в нашому дослідженні.

Висновки

1. Підгрупі пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику слід приділяти особливу увагу профілактиці серцево-судинних захворювань, оскільки в цій підгрупі продемонстровані найгірші показники факторів кардіоваскулярного ризику (за рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, глюкози, САТ) на тлі відсутності відповідного лікування.

2. У пацієнтів підгрупи стабільної ІХС і ППК встановлений зв'язок варіанта СС поліморфізму гена альдостерон синтетази CYP11B2-344C/T із вищими рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, що підвищує кардіоваскулярний ризик у цій підгрупі.

3. Варіант поліморфізму СС гена альдостерон синтетази CYP11B2-344C/T пов'язаний із більш високими цифрами САТ у підгрупі пацієнтів із ППК і стабільною ІХС, що підвищує кардіоваскулярний ризик як розвиток артеріальної гіпертензії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Таблиця 7

Рівень САД у пацієнтів із ППК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) (мм рт. ст.)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ППК, n=33	131,5±12,9	131,84±15,0	139,3±18,3	$p_{1,2}=0,91$ $p_{1,3}=0,12$ $p_{2,3}=0,21$
Стабільна ІХС, n=21	123,25±10,4	128,04±17,8	131,91±15,6	$p_{1,2}=0,26$ $p_{1,3}=0,04$ $p_{2,3}=0,4$
Високий ризик, n=32	138,47±17,8	138,48±15,2	139,29±19,6	$p_{1,2}=1$ $p_{1,3}=0,88$ $p_{2,3}=0,86$

Таблиця 8

Рівень паління в пацієнтів із ППК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) (%)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ППК, n=33	36,4	36,4	16,67	$p_{1,2}=1$ $p_{1,3}=0,21$ $p_{2,3}=0,19$
Стабільна ІХС, n=21	28,6	10,8	25,0	$p_{1,2}=0,08$ $p_{1,3}=0,8$ $p_{2,3}=0,16$
Високий ризик, n=32	28,12	26,5	15,79	$p_{1,2}=0,2$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,35$

Список літератури

- Neutrophil superoxide anion generation during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention / J. Kowalski, M. Barylski, M. Banach, et al. // J Cardiovasc Pharmacol. – 2006. – Vol. 48. – P. 143–147.
- Ebrahim S. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease / S. Ebrahim, G.D. Smith // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 1666–1674.
- Kraus W.E. Genetic approaches for the investigation of genes associated with coronary heart disease / W.E. Kraus // Am Heart J. – 2000. – Vol. 140. – S27–S35.
- Evidence for a blood pressure gene on chromosome 17: Genome scan results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study / D. Levy, A.L. DeStefano, M.G. Larson et al. // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 477–483.
- O'Donnell C.J. Family history, subclinical atherosclerosis, and coronary heart disease risk barriers and opportunities for the use of family history information in risk prediction and prevention / C.J. O'Donnell // Circulation. 2004. – Vol. 110. – P. 2074–2076.
- Inhibition by angiotensin II type I receptor antagonist of cardiac phenotypic modulation after myocardial infarction / A. Hanatani, M. Yoshizawa, S. Kim, et al. // J Mol Cell Cardiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 1905–1914.
- Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II forming chymase in the heart / H. Urata, K.D. Boehm, A. Philip, et al. // J Clin Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 1269–1281.
- Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension / C.G. Brilla, R. Pick, L.B. Tan, et al. // Circ Res. – 1990. – Vol. 67. – P. 1355–1364.
- Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation / C.T. Tsai, L.P. Lai, J.L. Lin, et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1640–1646.
- Weber K.T. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors / K.T. Weber, C.G. Brilla, J.S. Janicki // Cardiovasc Res. – 1993. – Vol. 27. – P. 341–348.
- Williams G.H. Dysregulation of aldosterone secretion and its relationship to the pathogenesis of essential hypertension / G.H. Williams, T.J. Moore, N.K. Hollenberg // Endocrinol Metab Clin North America. – 1991. – Vol. 20. – P. 423–447.
- The role of aldosterone in myocardial dysfunction of Egyptian patients with essential hypertension / S. Refaat, N.A. El-Ghaffar, H.A. El-Rahman Negm, T. Yousri // Arch Med Sci. – 2008. – Vol. 4. – P. 161–166.
- Cohn J.N. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology / J.N. Cohn, W. Colucci // Am Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 4–12.
- Donderski R. Aldosteron i jego znaczenie w uszkodzeniu układu sercowo-naczyniowego u osób z przewlekłą chorobą nerek /



- R. Donderski, M. Grajewska, & J. Manitus // *Kardiol Pol.* – 2006. – Vol. 64. – P. 423–427.
15. Sutton M.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction pathophysiology and therapy / M.G. Sutton, N. Sharpe // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2981–2988.
16. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias / A. Ouvrard-Pascaud, Y. Sainte-Marie, J.P. Bénitah, et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3025–3033.
17. Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation / T. Marumo, H. Uchimura, M. Hayashi, et al. // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48. – P. 490–496.
18. Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure / W. Qin, A.E. Rudolph, B.R. Bond, et al. // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 93. – P. 69–76.
19. Biondi-Zoccai G.G. Potential antiapoptotic activity of aldosterone antagonists in postinfarction remodeling [letter] / G.G. Biondi-Zoccai, A. Abbate, A. Baldi // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – e26.
20. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / M. Kupari, A. Hautanen, I. Lankinen, et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 569–575.
21. White P.C. Haplotype analysis of CYP11B2 / P.C. White, L. Slutsker // *Endocr Res.* – 1995. – Vol. 21. – P. 437–442.
22. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 / E. Davies, C.D. Holloway, M.C. Ingram, et al. // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 703–707.
23. Lala D.S. Steroidogenic factor I, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu-factor I / D.S. Lala, D.A. Rice, K.L. Parker // *Mol Endocrinol.* – 1992. – Vol. 6. – P. 1249–1258.
24. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese / S. Tamaki, N. Iwai, Y. Tsujita, M. Kinoshita // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 266–270.
25. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension / P. Stella, G. Bigatti, L. Tizzoni, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 265–270.
26. Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2 / M. Isaji, T. Mune, N. Takada, et al. // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1149–1157.
27. Association of echocardiographic left ventricular structure and –344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis / L. Wang, J. Zhou, B. Zhang, et al. // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2014. – 10 September.
28. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: A replication study and meta-analysis with a larger sample size / F. Takeuchi, K. Yamamoto, T. Katsuya, et al. // *Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35. – P. 825–831.
29. Saidi S. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs / S. Saidi, M. Touhami, A. Wassim // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2010. – Vol. 11(3). – P. 180–6.
- References**
1. Kowalski, J., Barylski, M., Banach, M., Grycewicz, J., Irzmański, R., & Pawlicki, L. (2006). Neutrophil superoxide anion generation during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol*, 48, 143–147. doi: 10.1097/01.fjc.0000246150.52382.07.
2. Ebrahim, S., & Smith, G. D. (1997). Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ*, 314, 1666–1674. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.314.7095.1666.
3. Kraus, W. E. (2000). Genetic approaches for the investigation of genes associated with coronary heart disease. *Am Heart J*, 140, 27–35. doi: 10.1067/mhj.2000.109380.
4. Levy, D., DeStefano, A. L., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., Lifton, R. P., Gavras, H., et al. (2004). Evidence for a blood pressure gene on chromosome 17: Genome scan results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 36, 477–483.
5. O'Donnell, C. J. (2004). Family history, subclinical atherosclerosis, and coronary heart disease risk barriers and opportunities for the use of family history information in risk prediction and prevention. *Circulation*, 110, 2074–2076. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000145539.77021.AC.
6. Hanatani, A., Yoshiyama, M., Kim, S., Omura, T., Toda, I., Akio, K., et al. (1995). Inhibition by angiotensin II type I receptor antagonist of cardiac phenotypic modulation after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*, 27, 1905–1914.
7. Urata, H., Boehm, K. D., Philip, A., Kinoshita, A., Gabrovsek, J., Bumpus, F. M., & Husain, A. (1993). Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II forming chymase in the heart. *J Clin Invest*, 91, 1269–128.
8. Brilla, C. G., Pick, R., Tan, L. B., Janicki, J. S., & Weber, K. T. (1990). Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res*, 67, 1355–1364. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.67.6.1355.
9. Tsai, C. T., Lai, L. P., Lin, J. L., Chiang, F. T., Hwang, J. J., Ritchie, M. D., et al. (2004). Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation*, 109, 1640–1646. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000124487.36586.26.
10. Weber, K. T., Brilla, C. G., & Janicki, J. S. (1993). Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*, 27, 341–348.
11. Williams, G. H., Moore, T. J., & Hollenberg, N. K. (1991). Dysregulation of aldosterone secretion and its relationship to the pathogenesis of essential hypertension. *Endocrinol Metab Clin North America*, 20, 423–447.
12. Refaat, S., El-Ghaffar, N. A., El-Rahman Negm, H. A., & Yousri, T. (2008). The role of aldosterone in myocardial dysfunction of Egyptian patients with essential hypertension. *Arch Med Sci*, 4, 161–166.
13. Cohn, J. N., & Colucci, W. (2006). Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am Cardiol*, 97, 4–12.
14. Donderski, R., Grajewska, M., & Manitus, J. (2006). Aldosteron i jego znaczenie w uszkodzeniu układu sercowo-naczyniowego u osób z przewlekłą chorobą nerek. *Kardiol Pol*, 64, 423–42.
15. Sutton, M. G., & Sharpe, N. (2000). Left ventricular remodeling after myocardial infarction pathophysiology and therapy. *Circulation*, 101, 2981–2988. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.25.2981.
16. Ouvrard-Pascaud, A., Sainte-Marie, Y., Bénitah, J. P., Perrier, R., Soukaseum, C., Cat, A. N., et al. (2005). Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 111, 3025–3033. doi: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503706.
17. Marumo, T., Uchimura, H., Hayashi, M., Hishikawa, K., & Fujita, T. (2006). Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation. *Hypertension*, 48, 490–496. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000235681.25685.cf.
18. Qin, W., Rudolph, A. E., Bond, B. R., Rocha, R., Blomme, E. A., Goellner, J. J., et al. (2003). Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res*, 93, 69–76. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000080521.15238.E5.
19. Biondi-Zoccai, G. G., Abbate, A., & Baldi, A. (2003). Potential antiapoptotic activity of aldosterone antagonists in postinfarction remodeling. *Circulation*, 108, 26.
20. Kupari, M., Hautanen, A., Lankinen, I., Koskinen, P., Virolainen, J., Nikkila, H., & White, P. C. (1998). Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation*, 97, 569–575. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.97.6.569.
21. White, P. C., & Slutsker, L. (1995). Haplotype analysis of CYP11B2. *Endocr Res*, 21, 437–442.
22. Davies, E., Holloway, C. D., Ingram, M. C., Inglis, G. C., Friel, E. C., Morrison, C., et al. (1999). Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension*, 33, 703–707. doi: 10.1161/01.HYP.33.2.703.



23. Lala, D. S., Rice, D. A., & Parker, K. L. (1992). Steroidogenic factor I, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu-factor I. *Mol. Endocrinol*, 6, 1249–1258.
24. Tamaki, S., Iwai, N., Tsujita, Y., & Kinoshita, M. (1999). Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension*, 33, 266–270. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.33.1.266>.
25. Stella, P., Bigatti, G., & Tizzoni, L. (2004). Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am CollCardiol*, 43, 265–270. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.034.
26. Isaji, M., Mune, T., & Takada, N. (2005). Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2. *J Hypertens*, 23, 1149–1157. doi: 10.1097/01.hjh.0000170377.00591.7e.
27. Wang, L., Zhou, J., Zhang, B., Wang, H., Li, M., Niu, Q., et al. (2014). Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 1–14. doi: 10.1177/1470320314535459.
28. Takeuchi, F., Yamamoto, K., & Katsuya, T. (2012). 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*, 35, 825–831. doi: 10.1038/hr.2012.43.
29. Saidi, S., Touhami, M., & Wassim, A. (2010). Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 11(3), 180–6. doi: 10.1177/1470320309360816.

Відомості про авторів:

Лобач Л. С., асистент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна, E-mail: lidialobach@mail.ru.

Досенко В. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної та молекулярної патофізіології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця, Київська обл., Україна, E-mail: dosenko@biph.kiev.ua.

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна, E-mail: marinadolzhenko@mail.ru.

Сведения об авторах:

Лобач Л. Е., ассистент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина, E-mail: lidialobach@mail.ru.

Досенко В. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей и молекулярной патофизиологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца, Киевская обл., Украина, E-mail: dosenko@biph.kiev.ua

Долженко М. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина, E-mail: marinadolzhenko@mail.ru

Information about authors:

Lobach L. Ye., MD, Assistant, Cardiology department of the P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, E-mail: lidialobach@mail.ru.

Dosenko V. Ye., MD, PhD, DSci, Professor, Head of General and Molecular Pathophysiology Department of the Bogomolets Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine, E-mail: dosenko@biph.kiev.ua.

Dolzhenko M. N., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Cardiology Department of the P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, E-mail: marinadolzhenko@mail.ru.

Поступила в редакцию 26.10.2016 г.