

УДК 577.174.015.3: 616.12-008.331.1-092: 616-056.52

DOI: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110026

Коваль С.Н., Милославский Д.К., Снегурская И.А., Мысниченко О.В., Пенькова М.Ю.
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Полиморфизм гена альдостеронсинтазы при алиментарном ожирении, компонентах метаболического синдрома, некоторых формах вторичных артериальных гипертензий и патологии коры надпочечников (обзор литературы)

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:354-65. doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110026

Резюме. В обзоре представлены данные литературы о патогенетической роли альдостерона, уровней альдостеронсинтазы и полиморфизмов гена данного фермента при алиментарном ожирении, наличии компонентов метаболического синдрома, у больных некоторыми вторичными формами артериальной гипертензии, при патологии коры надпочечников и других эндокринных нарушениях. Ген альдостеронсинтазы представляет собой перспективный кандидатный ген в европейской и азиатской популяции при метаболическом синдроме, сахарном диабете, алиментарном ожирении, ряде вторичных форм артериальной гипертензии, патологии коры надпочечников, диабетической нефропатии, гестационной гипертензии. Генотипирование полиморфизмов гена альдостеронсинтазы может помочь в дифференциально-диагностических алгоритмах у больных с вторичными формами артериальной гипертензии, опухолями надпочечников, первичным и вторичным гиперальдостеронизмом. Рассматриваются перспективы терапевтического использования ингибиторов альдостеронсинтазы среди различных категорий больных с признаками артериальной гипертензии, ожирения и эндокринными нарушениями.

Ключевые слова: уровни и полиморфизм гена альдостеронсинтазы; ожирение; метаболический синдром; вторичная артериальная гипертензия; гиперальдостеронизм; ингибиторы альдостеронсинтазы; обзор

Обзор выполнен в рамках научно-исследовательской работы отдела артериальной гипертонии ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» «Розробити способи профілактики прогресування гіпертензивного серця у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням на основі вивчення молекулярно-генетичних, гуморальних і структурно-функціональних факторів» (2017–2019 гг.).

Среди патофизиологических механизмов становления и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ), ассоциированной с алиментарным ожирением (АО) и другими компонентами метаболического синдрома (МС), с целью разработки дифференцированных подходов к лечению и профилактике гипертензивных состояний

у данной категории пациентов значимое место отводится гормональным факторам надпочечникового (минералокортикоидного) происхождения. Среди них прежде всего следует отметить альдостерон (АЛ), фермент альдостеронсинтазу (АС), который принимает непосредственное участие в образовании данного гормона, а также генные полиморфизмы АС, имеющие не только молекулярно-генетическое, но и практическое значение при наличии АО, компонентов МС, некоторых вторичных АГ, патологии коры надпочечников [1–3].

АЛ — стероидный (минералокортикоидный) гормон коры надпочечников, который синтезируется из холестерина преимущественно в гломерулярной зоне надпочечников, высвобождается под действием ангиотензина II (АП) и ионов калия (K⁺). Действие АЛ опосредовано

через соответствующие минералокортикоидные рецепторы (МКР). МКР экспрессированы в эпителиальных тканях, таких как почечные собирающие трубочки, кишечник, потовые железы, МКР через серию транспортеров повышают реабсорбцию натрия и воды. МКР обнаружены также в неэпителиальных тканях в сердце, сосудах и жировой ткани (ЖТ).

Гормон АЛ не содержит специфические транспортные белки, но способен создавать комплексы соединения с альбумином. Структуру и физико-химические свойства АЛ установили и описали С. и Д. Тейты. С током крови АЛ попадает в печень, где трансформируется в тетрагидроАЛ-3-глюкуронид и выводится из организма вместе с мочой. Процесс секреции гормона зависит также от уровня натрия (Na^+) и магния (Mg^{2+}) в крови, активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), гипоталамо-гипофизарных факторов — уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и дофамина.

Основные эффекты АЛ заключаются в регуляции водно-солевого обмена, увеличении объема циркулирующей крови, повышении артериального давления (АД). Повышать уровни АЛ могут высокосолевая диета; мочегонные; слабительные; пероральные контрацептивы; калий; гормональные препараты; физическая нагрузка; стресс, снижать — блокаторы AT_1 -рецепторов, ингибиторы ренина, длительный прием гепарина, β -блокаторов, α_2 -миметиков, кортикостероидов [4, 5].

АЛ вызывает значимые метаболические нарушения, его параметры в крови прямо коррелируют с уровнями глюкозы, инсулина, С-пептида и величиной индекса инсулинорезистентности (НОМА-ИР) [6, 7]. На клеточном уровне АЛ усиливает экспрессию ядерного фактора транскрипции κB с увеличением продукции супероксидного радикала в стенке сосудов. АЛ вызывает дисфункцию эндотелия и вазоконстрикцию [8], индуцирует малоинтенсивное воспаление в сосудистой стенке, миокарде и почках, приводя к развитию миокардиосклероза, нефросклероза и нарушениям фибринолиза. Клетки различных тканей имеют мембранные рецепторы АЛ, в миокарде опосредованно через них активируется синтез коллагена. АЛ вызывает также инфильтрацию интимы макрофагами с усиленной экспрессией генов циклооксигеназы-2, остеопонтина, фокальными некротическими изменениями, способствуя гипертрофии и склеротическим изменениям в миокарде, апоптозу кардиомиоцитов, особенно при развитии АГ [9].

Активация локальной РАС приводит к усиленной секреции мощного вазоконстриктора АП, который стимулирует продукцию АЛ ауто- и паракринным путем. АП и АЛ имеют независимое регуляторное действие на функцию и структуру сердца и сосудов, почек, мозга и ЖТ. Оба гормона стимулируют гипертрофию кардиомиоцитов

и сосудистых гладкомышечных клеток, гиперплазию фибробластов миокарда, синтез соединительнотканного матрикса. В итоге формируется гипертрофия левого желудочка, прогрессирует ремоделирование сердца, в которых в большей степени задействован АЛ. Применение спиронолактона (Сп) тормозит негативные эффекты АЛ, поэтому назначение блокаторов МКР в большей мере оправданно у таких лиц, чем применение блокаторов рецепторов АП. При МС, АО, АГ и сердечной недостаточности (СН) активно высвобождается не только АП, но и АЛ, а уменьшение массы тела (МТ) сочетается со снижением уровня последнего в плазме крови параллельно с уровнями АП и активности ренина плазмы (АРП) [10]. Повышенный уровень АЛ установлен у лиц с МС и АГ [11, 12]. При АГ, ишемической болезни сердца и СН синтез АЛ активирован в стенке сосудов, сердце, в этих тканях экспрессия гена АС достигает 1/15 экспрессии в надпочечниках, причем высокосолевая диета только повышает синтез АЛ [13–15].

Особое значение в развитии АГ и МС принадлежит активации АЛ и плотности МКР в адипоцитах, данный феномен сопровождается ростом экспрессии провоспалительных цитокинов, лептина, адипогенным эффектом, а угнетение активности МКР — возрастанием продукции адипонектина (АН), которое в большей мере выражено у пациентов с АГ [16].

Альдостеронсинтаза — митохондриальный фермент человека, кодируемый геном CYP11B2 (англ. cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2), расположен на восьмой хромосоме. АС принадлежит к суперсемейству цитохрома P450 и регулирует синтез гормона АЛ. АС как фермент катализирует 3 ключевые реакции в синтезе АЛ из дезоксиКС (кортикостерона) (11-гидроксилирование, 18-гидроксилирование и 18-окисление). Вначале происходит 11-бета-гидроксилирование 11-дезоксиКС до КС, затем — 18-гидроксилирование КС до 18-гидроксиКС, и наконец — 18-окисливание 18-гидроксиКС до АЛ.

Ген CYP11B2 кодирует ключевой фермент синтеза АЛ 18-гидроксилазу, которая присоединяет гидроксильную группу (ОН) к С18-остатку. Этот ген в высокой степени гомологичен гену CYP11B1, кодирующему также митохондриальный фермент 11-бета-гидроксилазу, которая участвует в синтезе кортизола и стероидогенезе и присоединяет ОН-группу к С11-остатку. Понимание точной роли полиморфизма С-344Т для синтеза АЛ и регуляции АД, вероятно, будет сложным без разграничения функционального значения других, тесно связанных вариантов гена в локусе CYP11B1-CYP11B2 [17]. Слияние генов CYP11B1 и CYP11B2 в результате мутации вызывает АГ и глюкокортикоидкорректируемый альдостеронизм (GRA) [18, 19]. Из-за взаимного расположения этих ферментов и их генов в пределах восьмой хромосомы методологически верным

следует считать определение уровней АС, полиморфизма ее гена CYP11B2, а также уровня и гена CYP11B1.

Ген CYP11B2 катализирует последнюю стадию синтеза АЛ из дезоксиКС. Ген расположен в области g21 хромосомы 8 и состоит из девяти экзонов и восьми интронов. Известны такие основные виды полиморфизмов гена АС: однонуклеотидные (single nucleotide polymorphism — SNP) в промоторной области АЛ, однонуклеотидные в гене АС. Полиморфизмы гена АС представлены однонуклеотидными полиморфизмами в экзоне 3 гена АС, 5 гена АС, 6 гена АС, 7 гена АС, 9 гена АС. Ген CYP11B2 человека имеет Т/С-полиморфизм при -344-положении в его 5'-нетранслируемой области (UTR), а аллель -344Т связана с АГ. Ген CYP11B2 имеет полиморфизм А/Г в положении 735 в его 3'-UTR (rs28491316), который находится в неравновесном сцеплении с однонуклеотидным полиморфизмом при -344-положении. В научных работах часто изучают SNP-полиморфизмы гена АС, такие как 5312Т, Intron 2, Lys-173/Arg, Т-344С, 3097 С/А. Наиболее полно исследован полиморфизм пятого участка данного гена, проявляющийся заменой цитозина (С) на тимин (Т) в 344-м положении нуклеотидной последовательности 344 Т/С, rs1799998. Согласно базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI), 227 SNP гена АС были идентифицированы в разных популяциях. Европейцы, азиаты, африканцы и североамериканцы входили в их число и были генотипированы по CYP11B2 [20, 21]. Нуклеотидный полиморфизм гена АС, согласно последним исследованиям, воздействует на уровень АЛ-ренинового соотношения, а 344Т-аллель гена CYP11B2 ассоциирована с повышением АЛ-рениновой активности в плазме. У экспериментальных животных с удаленным геном АС на высокожировой диете не отмечалось повышения глюкозы в крови, макрофагальной инфильтрации ЖТ, развития стеатоза печени, но прибавка МТ и уровень инсулина не отличались от контроля.

Методы определения полиморфизмов гена АС. Определение однонуклеотидной замены Т на С в положении -344 гена CYP11B2 проводят методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Высокомолекулярную ДНК из крови выделяют с использованием экстракции смесью фенол-хлороформ. Используется также определение полиморфизмов АС с помощью секвенирования ДНК с применением методов очистки и амплификации ДНК. В настоящее время составлен список прямых и обратных праймеров, которые используют при амплификации гена CYP11B2.

В ряде работ была изучена взаимосвязь генного полиморфизма АС с факторами риска сердечно-сосудистой и эндокринной патологии. Так, Y.Q. Pan (2010) исследовал взаимосвязь генного полиморфизма АС с употреблением алкоголя, индексом массы тела (ИМТ), объемом талии, диастолическим

АД и риском эссенциальной АГ в китайско-монгольской популяции. Связь толщины кожной складки, уровней АД с полиморфизмом гена АС подтверждена E. Casiglia (2007), установлены корреляция между массой миокарда левого желудочка, мочевой экскрецией Na^+ и специфическими генотипами гена CYP11B2, вклад полиморфизма гена АС в синтез стероидов и регуляцию АД, влияние генного полиморфизма АС на развитие АГ и уровни АД у японских мужчин [22, 23].

Роль АЛ и полиморфизм гена АС при алиментарном ожирении

Для АГ, ассоциированной с АО, характерны высокая частота (30–35 %) и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, часто с переходом в резистентную форму [24, 25]. На сегодняшний день накоплено достаточно доказательств в пользу того, что ЖТ, помимо источника энергии, является активным эндокринным органом. Ее избыток сопровождается гиперактивацией тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), усилением локального и системного синтеза АЛ и возникновением вторичного альдостеронизма. АЛ, в свою очередь, оказывает прямое воздействие на ЖТ через увеличение плотности МКР, экспрессированных на поверхности адипоцитов, приводя к ускорению созревания последних и дальнейшему увеличению количества ЖТ [26–28]. Активация МКР в ЖТ играет не только ключевую роль в реабсорбции натрия почками и контроле АД, но и в дифференцировке преадипоцитов в зрелые адипоциты в ЖТ, индукции воспаления и гиперпродукции цитокинов туморнекротизирующего фактора альфа (TNF- α), моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1) и интерлейкина-6 (IL-6) в белой ЖТ, снижении термогенной активности и транскрипции разобщающего протеина-1 (UCP-1) в бурой ЖТ [29]. Гиперактивация МКР обнаружена у мышей с АО (obese *db/db* mice), ассоциирована с увеличением ИМТ у человека и вносит вклад в развитие ИР и ассоциированных с АО поражений сердца и сосудов. Гиперактивация МКР в ЖТ ведет к ИР, висцеральному АО и ДЛП, а также к сосудистой дисфункции через механизм оксидативного стресса [30, 31]. Адипоциты способны синтезировать и секретировать АЛ, который проявляет аутокринные и паракринные эффекты, влияя на саму ЖТ и ремоделирование сосудов. ЖТ содержит минералокортикоидный рилизинг-фактор, который стимулирует синтез АЛ в адренкортикальных клетках. У гипертензивных крыс линии SHR с АО найдена повышенная продукция АЛ. Угнетение продукции адипокина **лептина** снижает синтез АЛ, повышение — увеличивает синтез гормона; эндогенный или экзогенный лептин прямо активирует продукцию АЛ Ca^{2+} -зависимым путем, не зависимым от РАС и симпатической нервной системы [32]. **Лептиновые рецепторы** и МКР коэкспрессированы у человека и крыс в клетках *zona*

glomerulosa надпочечников. Адипоцитокін має протилежні лептінні ефекти. АН, метаболічно активний і антивоспалительний протеїн, отрицательно коррелює з АО, знижує ІР. **АН-рецептори** знаходяться в надпочечниках людини і мишей. АН знижує стероїдогенез, продукцію АЛ і кортикостерона. Уровні АН знижуються у ожирілих мишей *db/db*, що може бути запобіжено антагоністами МКР [33]. **Комплекмент-С1q TNF-зависимый протеин-1 (СТРР-1)** — на 30–50 % структурний і функціональний гомолог АН, експресований в стромальній фракції судин ЖТ, зона glomerulosa людини і мишей, судинистій стінці. Він регулює продукцію АЛ в надпочечниках шляхом підвищення Ca^{2+} *in vivo* і індукцію експресії МКР. Продукція СТРР-1 підвищена при АО у мишей з заблокованою продукцією АН при хронічному запаленні ЖТ. Уровні СТРР-1 в крові підвищені при МС, сахарному діабеті (СД) 2-го типу, вони позитивно коррелюють з ІМТ, глюкозою плазми натощак, TNF- α і гликованим гемоглобіном (HbA1c). Активація продукції АЛ під впливом СТРР-1 не пов'язана з вивільненням АП, а застосування сартанів не затримує даний ефект.

Механізми регуляції продукції АЛ адипоцитами включають **кальціневрин/ядерний фактор активації Т (NFAT)** — сигнальний клітинний шлях, залежний від вільних радикалів O_2 . АП активують АС (CYP11B2) через рецептори к ангіотензину 1-го типу (AT1R) і **ядерний фактор активації (NFAT)** — через **кальціневрин** і сигнальний клітинний шлях [34, 35]. **Стимулятор митохондриального біосинтезу (АМРК)** активує стероїдогенез і вивільняється при голоданні. **Протеїн-переносчик холестерил-естера (СЕТР)** реалізує перенос ефірів холестерину з ліпопротеїнових високої щільності на атерогенні ліпопротеїнові частини, що містять ароВ, через експресію АС і підвищення активних форм O_2 , активацію PPAR-гамма і преобразователь сигнала і активатор транскрипції-3 (STAT-3) [36, 37]. **Інгібітори СЕТР (СЕТРІ)** (наприклад, дальцетрапіб) (dalcetrapib) викликають гіперальдостеронізм і АГ. Компанія Roche зупинила клінічні дослідження цього препарату, створеного для підвищення рівнів ліпопротеїнових високої щільності, на який возлагала дуже великі надії.

Таким чином, адипоцити ЖТ здатні регулювати продукцію АЛ, як локальну, так і надпочечникову. При АО всередині ЖТ гормон АЛ індуктує як ІР, так і малоінтенсивне запалення і може бути зв'язуючим ланкою між цими факторами. Таким чином, існує тісна зв'язь між адипоцитарною продукцією АЛ і АГ, асоційованою з АО. Блокада МКР показала виражене зниження АД у пацієнтів з АГ, асоційованою з АО, значимі позитивні ефекти при розвитку у них СН [38].

Д.Л. Бровиним і соавт. [39] були досліджені розподіл генотипів і частота зустрічаемо-

сти алелів гена АС у хворих АО. Обстежено 140 хворих АО, жителів Санкт-Петербурга. У 49,2 % пацієнтів з АО був виявлений МС. Самим частим компонентом МС у хворих АО була АГ. Розподіл генотипів і частота зустрічаемости алелів гена АС у хворих АО і в групі порівняння (56 обстежених без АО) не відрізнялися ($p > 0,05$). Уровні АД, як систолічного, так і диастолічного, були вище у носіїв -344Т-алелів гена АС. АРП, рівень АЛ плазми крові, антропометричні параметри, показателі ліпідного спектра сироватки крові і вуглеводного обміну у пацієнтів з АО, носіїв різних генотипів гена АС, не відрізнялися. При цьому носійство -344Т-алелів гена АС у хворих АО асоційовано з збільшенням ризику розвитку АГ. В статті Н.Т. Ватугіна і соавт. [26] проаналізована роль АЛ в виникненні і прогресуванні всіх основних компонентів МС: ожиріння, АГ, порушення вуглеводного обміну і дисліпидемії. Авторами розглянуто можливість застосування селективних і неселективних антагоністів МКР в комплексному лікуванні хворих з АО.

В ряду досліджень встановлено, що поліморфізм гена АС може впливати на **рівні глюкози плазми крові**. Були досліджені такі SNP-поліморфізми АС, як Т-344С; Lys-173/Arg; Intron 2, у 1368 осіб з китайської і японської популяцій в зв'язі з АС-генотипом і його кореляцією з **порушеною толерантністю до глюкози** на 60-й і 120-й хвилині після перорального глюкозотолерантного тесту і СД. Було отримано високодостоверна зв'язь між генетичними варіаціями гена АС і рівнями глюкози крові. Даний факт авторами розглядається як нова роль АЛ в глюкозному гомеостазі. Схожі дані отримані і в більшій роботі по вивченню зв'язі поліморфізму гена АС, виникнення есенціальної артеріальної гіпертензії і гомеостазу глюкози в дослідженні «случай — контроль» в китайській популяції [40]. В той же час, за даними G.J. Ко, поліморфізм гена АС не був асоційовано з прогресуванням діабетическої нефропатії (ДН), але пов'язано з наявністю АГ у осіб з СД 2-го типу [41].

Р. Purkait (2013) не підтвердив гіпотезу, що CYP11B2 поліморфізм асоційовано з ДН при СД 2-го типу в індійській популяції. Автор вивчав поліморфізм гена АС 344СТ в популяції індійців з ДН у 84 хворих на гемодіалізі, 122 хворих СД 2-го типу і ДН і 118 здорових осіб. Частота генотипів гена СС, СТ, ТТ генома CYP11B2 серед осіб з ДН становила 16,67, 51,19, 32,14 %; у пацієнтів з СД 2-го типу і ДН — 10,66, 52,46, 36,88 % і 16,95, 38,14, 44,91 % — в групі контролю. Не спостерігалося значимих відмінностей в обох генотипах ($\chi^2 = 7,289$, $p = 0,121$) і частоті алелів ($\chi^2 = 1,82$, $p = 0,403$) поліморфізму гена CYP11B2 (-344 Т > С) між хворими ДН, СД 2-го типу і суб'єктами контролю. Таким чином, результати, отримані авторами,

не подтверждают гипотезу о том, что полиморфизм CYP11B2 связан с увеличением количества пациентов с ДН при СД 2-го типа в индийской популяции, а минорная Т-аллель гена не ассоциирована с ДН при СД 2-го типа у индийцев [42, 43].

Один из механизмов развития ИР под влиянием АЛ — это деградация IRS-1 и IRS-2, опосредованная повышением фосфорилирования ядерного фактора транскрипции κВ.

Ассоциации 344Т/С и 3097 G/A полиморфизмов гена CYP 11 B2 с АГ, СД 2-го типа и МС во французской популяции исследовал N.M. Bellini [16]. Другие авторы [20] оценивали вклад варианта С-344Т гена CYP11B2 в риск МС и ФП у жителей Северо-Западного региона России. Ими было обследовано 199 пациентов с МС, из них 103 — с ФП и 267 здоровых лиц. При МС носительство генотипа ТТ(-344) встречалось чаще, чем в контроле, — 33,2 и 24,3 % соответственно ($p = 0,04$). Носительство генотипа ТТ(-344) повышало риск МС — OR = 1,54 (95% CI 1,03–2,32) и не ассоциировалось с увеличением риска ФП. Авторы заявили об ассоциации генотипа ТТ(-344) гена CYP11B2 с риском МС у жителей Северо-Западного региона России.

Полиморфизм гена АС может служить маркером отягчающего течения беременности [44, 45]. Так, О.В. Радьковым и соавт. [46] было изучено влияние полиморфизма -344Т/С гена CYP11B2 на уровни АЛ, вариабельность ритма сердца у 124 пациенток с гестационной АГ, преэклампсией и 72 беременных с нормальным течением гестации. Уровни АС были выше у беременных с генотипами ТТ и ТС по сравнению с гомозиготами по аллели С в обеих группах женщин. Уменьшение вагусных влияний на ритм сердца у беременных с нормальным течением гестации было связано с генотипом СС. Снижение вегетативной реактивности ритма сердца у пациенток с преэклампсией ассоциировалось с генотипом ТС. Генный полиморфизм АС во взаимосвязи с АГ и преэклампсией у женщин изучался также в работе А. Vogacz [47]. А по данным D. de Vasconcelos, полиморфизм гена АС не был ассоциирован с гестационной АГ и преэклампсией [48].

Полиморфизм гена АС при некоторых формах вторичных АГ и патологии коры надпочечников

Низкорениновый вариант АГ. Увеличение АРП отмечается не более чем у 15 % всех пациентов с АГ, тогда как у значительного числа лиц (до 35 %) установлено наличие низкорениновой АГ, а в ряде исследований показано существование обратной зависимости между выраженностью АГ и плазменной АРП [49, 50]. Х.Ф. Самедова не выявила отличий в полиморфизмах генов АС и гена 5312 T REN у больных идиопатическим гиперальдостеронизмом и низкорениновой АГ [51].

P. Mulatero исследовал особенности полиморфизма гена АС и уровни АД при акромегалии.

Патогенез повышенного АД при акромегалии неясен, и роль уровней IGF-I и РААС в этом заболевании остается спорной. Цель исследования состояла в том, чтобы исследовать роль полиморфизмов генов РААС и оценить гомеостаз натрия при акромегалии. Проведено многоцентровое ретроспективное исследование, которое включало 100 пациентов с акромегалией, все пациенты были генотипированы по полиморфизмам ACE I/D, AGT M235T, CYP11B2 -344Т/С, B2R -58Т/С и альфа-адудина G460W. Пациенты с генотипом CYP11B2 -344СС продемонстрировали значительное увеличение риска АГ по сравнению с пациентами с генотипами СТ/ТТ (OR 4,0, 95% CI 1,4–11,6, $p = 0,01$). Пациенты с генотипом -344СС продемонстрировали значительное увеличение систолического АД ($10,2 \pm 4,3$ мм рт.ст., $p = 0,02$), но незначительное увеличение диастолического АД ($2,6 \pm 2,6$ мм рт.ст., $p = 0,32$) по сравнению с пациентами с генотипом СТ/ТТ. Впоследствии значительная часть пациентов с генотипом CYP11B2 -344СС находилась на антигипертензивном лечении (73,1 %) по сравнению с пациентами с генотипом ТТ/ТС (38,2 %, $p = 0,003$). Авторы показали связь полиморфизма гена CYP11B2 -344Т/С с уровнями АД у пациентов, страдающих акромегалией. Эти данные свидетельствуют о том, что РААС участвует в патогенезе гипертензии при акромегалии [52].

Анализ аллельного полиморфизма генов АС и химазы (СМА) при некоторых формах гипертензии у русских провели О.В. Калита и соавт. [53] для выявления возможной ассоциации аллелей этих генов с вторичной гипертензией. Обследовали выборки из 78 больных с синдромами гиперальдостеронизма (ГА): первичного (ПГА) и вторичного (ВГА), и 33 больных неспецифическим аортоартериитом. Генотипирование полиморфизма Т-344С в гене CYP11B2 проведено для 98 здоровых и 78 больных с синдромом ГА, из которых 22 имели АЛ-продуцирующие опухоли (ПГА-О), 18 — гиперплазию коры надпочечников (ПГА-Г) и у 38 ВГА развивался на фоне хронического пиелонефрита. Наблюдали значительное понижение частоты аллели С (27,8 %) и генотипа СС (5,5 %) у больных ПГА-Г по сравнению со здоровыми индивидами (44,4 и 23,3 % соответственно), больными ПГА-О (43,2 и 28,2 % соответственно) и больными ВГА (38,0 и 18,4 % соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении генов CYP11B2 и СМА в формирование вторичной гипертензии у больных с ПГА-О и ВГА.

Идиопатический гиперальдостеронизм

Увеличение содержания АЛ может иметь первичный характер, в этом случае оно является следствием избыточной секреции гормона надпочечниками и сопровождается развитием АГ. Избыток АЛ в плазме крови оказывает выраженное

патологическое действие, а риск развития резистентной АГ, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, тяжелой гипертрофии левого желудочка при первичном альдостеронизме значительно выше, чем у лиц с АГ [54]. У пациентов с **первичным ГА** увеличена толщина комплекса интимамедиа сонных артерий пропорционально уровню АЛ и соотношению АЛ/АРП [55]. Первичный ГА также ассоциируется с ИР и АО, при этом адреналэктомия или антагонисты МКР корректируют эти нарушения. **Вторичный ГА** часто развивается у лиц с СД 2-го типа и гиперинсулинемией, так как инсулин стимулирует секрецию АЛ из надпочечников при СН вследствие активации РАС и увеличения продукции АП. В ряде исследований показано, что риск развития МС в большей степени определяется повышением уровня АЛ, чем АРП или АП.

Г.А. Алимухамедовой и соавт. [56] были изучены генетические аспекты адренальных инциденталом (случайно обнаруженное новообразование в этом органе доброкачественного или злокачественного характера) путем оценки распределения С-344Т полиморфного маркера гена СYP11B2. Обследовано 80 больных узбекской национальности. При анализе ассоциаций носительства полиморфных маркеров гена СYP11B2 с параметрами гормонального статуса, электролитного баланса, показателями липидного спектра крови выявлено, что носительство СТ- и ТТ-генотипа С-344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 сопряжено с более высокими значениями АЛ в сыворотке крови больных с адренальными инциденталомами, при этом ТТ-гомозиготы достоверно отличались низкими значениями калия и высоким уровнем натрия в сыворотке крови; носительство СТ-генотипа гена СYP11B2 сопряжено с риском развития **нарушенной толерантности к глюкозе** у таких больных. Анализ корреляционных связей между параметрами АД и гормональным статусом указывает на гипорениновый характер АГ, ассоциированной с носительством Т-аллели С-344Т полиморфного маркера гена СYP11B2. Анализ полученных результатов указывает на преобладание СТ-гетерозигот по С-344Т-полиморфному маркеру гена СYP11B2 у больных узбекской национальности, страдающих адренальными инциденталомами.

Врожденные дефекты ферментной активности АС

Недостаточность АС. При этой редкой ауто-сомно-рецессивной патологии нарушено превращение КС в АЛ. Заболевание подробнее всего исследовано у группы иранских евреев. В большинстве случаев отмечаются точечные мутации гена СYP11B2, который кодирует АС. 11-гидроксилирование, необходимое для превращения дезоксикортикостерона в КС, может происходить и под действием родственного фермента СYP11B1, находящегося в клубочковой зоне коры надпочеч-

ников и сохраняющего свою активность при этом заболевании. Поэтому у больных сохраняется способность к синтезу кортизола. У детей повышена АРП и снижен уровень АЛ, содержание КС часто повышено. У некоторых больных значительно увеличивается уровень 18-гидроксиКС, но и низкая его концентрация не исключает диагноза. У грудных детей с недостаточностью АС могут наблюдаться тяжелые нарушения электролитного обмена (гипонатриемия, гиперкалиемия и ацидоз). Однако, поскольку синтез кортизола не нарушен, заболевание протекает не столь тяжело, как при синдроме потери соли, характерном для врожденной гиперплазии коры надпочечников. Позднее больные отстают в развитии и плохо растут. У взрослых заболевание часто протекает бессимптомно. Лечение сводится к введению флудрокортизона (0,05–0,3 мг/сут) и/или хлорида натрия для нормализации уровня АРП. С возрастом симптомы потери натрия обычно становятся менее выраженными, и необходимость в лекарственной терапии отпадает [57–59].

Альдостеронизм, излечиваемый глюкокортикоидами (GRA)

Это АГ, купируемая небольшими дозами глюкокортикоидов, вследствие неравного кроссинговера между генами АС (СYP11B2) и 11-бета-гидроксилазы (СYP11B1); оба гена локализованы в сегменте 8q21, являющемся областью гена цитохрома Р 450. GRA — наследуемая по ауто-сомно-доминантному типу форма АГ минералокортикоидной природы с гипокалиемией, умеренным избытком АЛ и подавлением АРП. В норме АЛ находится под контролем АП, но при GRA его уровень находится под контролем АКТГ. АГ у больных GRA наблюдается с детства, часто увеличение АД достаточно выражено. Наличие АГ у всех членов родословной с GRA демонстрирует особенности данного генетического дефекта. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 45 лет может наблюдаться у 50 % членов таких семей. Хотя GRA считается редким заболеванием, полного доминирования генного дефекта до сих пор не было выявлено. Биохимический фенотип больных GRA характеризуется гиперпродукцией АЛ и нарушениями синтеза стероидных гормонов надпочечников из 18-оксо- и 18-гидрокси-кортизона. У больных соотношение 18-гидрокортизон/АЛ в 10 раз превышает это значение у здоровых лиц. Измерение метаболитов этих продуктов с мочой дает возможность для специфической диагностики заболевания. GRA связана с «шиванием» генов, в результате чего 5'-гормон-зависимый регуляторный элемент гена 11-бета-гидроксилазы (11-ОНазы) соединяется с кодирующей областью АС, образуя химерный ген. Эти последовательно расположены на хромосоме 8q и идентичны на 95 %. По-видимому, химерный ген и является причиной болезни, так как данная дупликация всегда сцеплена с GRA. Продукт этого гена имеет

активность АС, но его действие проявляется в надпочечниках благодаря регуляторной последовательности гена 11-ОНазы. Эффективное лечение достигается с помощью небольших доз глюкокортикоидов [60].

Исходя из вышеизложенного, уровни АЛ и полиморфизм гена АС также могут служить **дифференциально-диагностическими критериями** при АГ с низкой АРП, реноваскулярной и резистентной АГ, первичном и вторичном ГА, альдостеромах, синдроме мнимого избытка минералокортикоидов, врожденной гиперплазии коры надпочечников [49–60].

Терапевтические возможности использования полиморфизма гена АС

В последние годы сформировалось несколько перспективных терапевтических направлений для коррекции АД, особенно при АО, МС и вторичных формах заболевания. Это также новые фармакологические классы антигипертензивных препаратов (ингибиторы вазопептидаз, ингибиторы ренина, ингибиторы АС). Применение блокатора МКР Сп оказывает антигипертензивное действие даже на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов АП 1-го типа. Блокада МКР Сп позволяет избежать эффекта «ускользания» АЛ и на 30 % уменьшить риск летального исхода. Результаты ряда исследований показывают противоречивые данные о степени ответа на антигипертензивную терапию различными препаратами первого ряда в зависимости от гаплотипа СYP11B2 [61–63]. Р.С. Ruiz-Palacios (2014) исследовал полиморфизм гена АС и почечные гистологические изменения в почечном трансплантате пациентов, получавших ингибитор кальциневрина. С.А. Тихонова и соавт. (2016) изучали роль полиморфизма -344С/Т гена СYP11B2 в сочетании с традиционными факторами риска в контроле АД у пациентов с АГ. По данным авторов, наличие Т-аллели и ТТ-генотипа -344С/Т СYP11B2 в сочетании с множественными факторами риска ассоциировалось с недостаточным контролем АД независимо от антигипертензивной терапии [61]. Y. Li изучил полиморфизм гена АС, активность РАС и ответ АД на прием гидрохлортиазида [62]. В терапии низкорениновой формы АГ наиболее эффективным является сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или антагонистов рецепторов II) и диуретиков, которые уменьшают как объем циркулирующей крови, так и содержание в крови натрия, дополнительно угнетая РАС в стенке сосуда и миокарде. Даже длительная и интенсивная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов II не сопровождается уменьшением концентрации АЛ и устранением связанных с этим нарушений.

Блокаторы МКР Сп и эплеренон все чаще назначаются не только для лечения первичного ГА,

но и для пациентов с резистентной АГ, при МС. Сп — неселективный антагонист МКР (антагонист андрогена и прогестерона), рекомендован для лечения резистентной АГ, но доказал эффективность и широко используется при СН-RALES study. У пациентов с АГ и АО при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и Сп показаны преимущества добавления последнего: большее снижение АД и альбуминурии. Сп улучшал функцию левого желудочка, снижал циркулирующий уровень проколлагена у больных с АО, при СД 2-го типа с плохим контролем гликемии увеличивал уровень в крови АН, при поликистозе яичников снижал ИР и ТГ. Применение антагонистов МКР *in vivo* и *in vitro* может приводить к трансформации белых адипоцитов в бурые через повышение экспрессии разобщающего протеина-1 (UCP-1). Однако низкая селективность Сп к МКР часто ассоциируется с его прогестерон- и тестостеронзависимыми неблагоприятными эффектами [63–66].

Эплеренон (Эп) — селективный антагонист МКР, продемонстрировал серьезные преимущества при СН и дополнительные преимущества у постинфарктных пациентов с СД 2-го типа. Эп показал улучшение функции эндотелия у мышей с АО и пациентов с повышенным ИМТ. Получены доказательства положительных метаболических эффектов Эп в эксперименте на собаках с АО: снижение МТ и АД, у мышей с АО линии *db/db* — снижение ИР, МТ и экспрессии провоспалительных генов и макрофагальной инфильтрации в ЖТ, у мышей с АО линии C57/B16 — предотвращение повышения АД и уменьшение гиперинсулинемии и ИР.

Использование антагонистов АЛ связано с реактивным увеличением плазменной концентрации АЛ, что может усилить его влияние независимо от воздействия на транскрипцию генов. Оба препарата могут привести к развитию гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек и СД 2-го типа [63].

Во избежание таких побочных эффектов и для снижения сывороточной концентрации АЛ и созданы **ингибиторы альдостеронсинтазы (ИАС)**, представляющие собой новую терапевтическую опцию по предотвращению неблагоприятных эффектов антагонистов АЛ [67–71]. С учетом большой значимости проблемы разработаны новые препараты — ингибиторы АCFAD286 и LC1699, но и они также недостаточно специфичны в отношении СYP11B2 в сравнении с 11 β -гидроксилазой (СYP11B1). Позитивный эффект ИАС доказан в эксперименте [67, 71].

LC1699 был первым в классе из перорально используемых ИАС. В последние годы проводили исследования по возможности применения ИАС при АГ и ГА. В клиническом исследовании ИАС LC1699 участвовали 14 больных первичным ГА, которые через 4 недели терапии продемонстрировали снижение концентрации АЛ в плазме крови

на 70–80 % от исходного уровня, нормализацию уровня калия в плазме крови, умеренное снижение преимущественно систолического АД. Однако у 20 % пациентов, получавших 10 мг LCI699, определялось подавление АКТГ-стимуляции синтеза кортизола, что, вероятно, было связано с частичным ингибированием 11-гидроксилазы, катализирующей превращение 11-дезоксикортизола в кортизол, в связи с чем в 2010 г. разработка LCI699 была приостановлена [69]. Ингибиторы АС FAD286 и LCI699 недостаточно специфичны в отношении фермента CYP11B2 в сравнении с CYP11B1.

В настоящее время исследования сосредоточены на высокоселективных ингибиторах АС без влияния на нормальную стимуляцию синтеза кортизола АКТГ. Следующее поколение ИАС должно снижать уровень АЛ в крови, подавляя фермент, отвечающий за его синтез, — АС. Новые ингибиторы АС будут не только эффективно снижать АД, но и предотвращать развитие неблагоприятных последствий, продлевая жизнь пациентов и способствуя снижению высокого уровня общей смертности от данной патологии [70, 71].

Суммируя приведенные в обзоре данные, следует считать, что АС представляет собой перспективный кандидатный ген в европейской и азиатской популяции с наличием дисфункции жировой ткани, алиментарного ожирения, компонентов МС, СД, ДН, ряда вторичных форм АГ, патологии коры надпочечников, гестационной гипертензии. Генотипирование полиморфизмов гена АС следует использовать в скринирующих алгоритмах для диагностики вторичных эндокринных форм АГ, при опухолях надпочечников, первичном и вторичном ГА, врожденных дефектах синтеза АС. Проведение генотипирования пациентов по гену CYP11B2 до начала терапии позволит при назначении препаратов учитывать генетические факторы чувствительности к ним. Применение нового класса антигипертензивных препаратов — ингибиторов АС открывает значительные перспективы. Наряду с применением антагонистов МКР и блокаторов РАС их назначение с учетом уровней АЛ и генотипов АС позволит индивидуализировать терапию у лиц высокого риска развития указанных выше эндокринопатий и с резистентностью к лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Личный вклад авторов в подготовку статьи:

Коваль Сергей Николаевич: общее руководство работой, часть обзора относительно роли альдостерона при ожирении и терапии антагонистами МКР, введение и выводы.

Милославский Дмитрий Кириллович: систематизация литературных источников и написание обзора.

Снегурская Ирина Александровна: поиск литературных источников, обсуждение названия и выводов.

Мысниченко Ольга Владиславовна: часть обзора относительно роли альдостерона при ожирении, поиск литературных источников.

Пенькова Марина Юрьевна: оформление обзора и перечисления литературных источников.

References

1. Vecchiola A, Lagos CF, Carvajal CA, Baudrand R, Fardella CE. Aldosterone Production and Signaling Dysregulation in Obesity. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(3):20. doi: 10.1007/s11906-016-0626-9.
2. Jones ES, David Spence J, McIntyre AD, et al. High Frequency of Variants of Candidate Genes in Black Africans with Low Renin-Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30(5):478-83. doi: 10.1093/ajh/hpw167.
3. Alvarez-Madrazo S, Connell JM, Freel EM. Role of genetic variation in regulation of aldosterone biosynthesis. *Endocr Dev.* 2011;20:106-15. doi: 10.1159/000321229.
4. Ruilope LM. Aldosterone, hypertension, and cardiovascular disease: an endless story. *Hypertension.* 2008 Aug;52(2):207-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111211.
5. Sun J, Zhao M, Miao S, Xi B. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: A systematic meta-analysis. *Blood Press.* 2016;25(2):117-22. doi: 10.3109/08037051.2015.1110923.
6. Colussi G, Catena C, Lapenna R. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2007 Sep; 30(9): 2349-54. doi:10.2337/dc07-0525.
7. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Oct;293(4):H2009-23. doi: 10.1152/ajpheart.00522.2007.
8. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension.* 2008 Feb;51(2):161-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095489.
9. Gluba A, Banach M, Mikhailidis DP, Rysz J. Genetic determinants of cardiovascular disease: the renin-angiotensin-aldosterone system, paraoxonases, endothelin-1, nitric oxide synthase and adrenergic receptors. *In Vivo.* 2009;23(5):797-812. PMID: 19779116.
10. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome. Is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertens.* 2008;51(5):1252-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.109439.
11. Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, et al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. *Hypertension.* 2007 Mar;49(3):704-11. doi: 10.1161/01.HYP.0000253258.36141.c7.
12. Kim YR, Kim SH, Kang SH, Kim HJ, Kong MH, Hong SH. Association of CYP11B2 polymorphisms with metabolic syndrome patients. *Biomed Res.* 2014 Sep;2(5):749-54. doi: 10.3892/br.2014.316.

13. Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbat TV, et al. Polygenic association of the renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2016;22(3):253-62. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262. (in Russian).
14. Cheng X, Xu G. Association between aldosterone synthase CYP11B2 polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32(2):128-40. doi: 10.1159/000215738.
15. Iwai N, Kajimoto K, Tomoike H, Takashima N. Polymorphism of CYP11B2 determines salt sensitivity in Japanese. *Hypertension*. 2007;49(4):825-31. doi: 10.1161/01.HYP.0000258796.52134.26.
16. Bellili NM, Foucan L, Fumeron F, et al. Associations of the -344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a French population. *Am J Hypertens*. 2010 Jun;23(6):660-7. doi: 10.1038/ajh.2010.44.
17. MacKenzie SM, Davies E, Alvarez-Madrazo S. Analysis of the Aldosterone Synthase (CYP11B2) and 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) Genes. *Methods Mol Biol*. 2017;1527:139-150. doi: 10.1007/978-1-4939-6625-7-11.
18. Freel EM, Ingram M, Friel EC, et al. Phenotypic consequences of variation across the aldosterone synthase and 11-beta hydroxylase locus in a hypertensive cohort: data from the MRC BRIGTH Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):832-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02971.x.
19. Zhang GX, Wang BJ, Ouyang JZ, et al. Polymorphisms in CYP11B2 and CYP11B1 genes associated with primary hyperaldosteronism. *Hypertens Res*. 2010 May;33(5):478-84. doi: 10.1038/hr.2010.21.
20. Ma I, Ulitina AS, Ionin VA, et al. C(-344)T polymorphism of aldosterone synthase gene, risk of metabolic syndrome, and atrial fibrillation risk for inhabitants of the Northwest regions of Russia. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova*. 2016;23(2):46-49. (in Russian).
21. Ramachandran V, Ismail P, Stanslas J, Shamsudin N. Analysis of renin-angiotensin aldosterone system gene polymorphisms in Malaysian essential hypertensive and type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Feb 25;8:11. doi: 10.1186/1475-2840-8-11.
22. Pan X, Liu Y, Zhang Y, Zhang X, Xu Q, Tong W. Interaction of the C-344T polymorphism of CYP11b2 gene with body mass index and waist circumference affecting diastolic blood pressure in Chinese Mongolian population. *Blood Press*. 2010 Dec;19(6):373-9. doi: 10.3109/08037051.2010.495859.
23. Casiglia E, Tikhonoff V, Schiavon L, [et al.] Skinfold thickness and blood pressure across C-344T polymorphism of CYP11B2 gene. *J Hypertens*. 2007;25(9):1828-33. doi: 10.1097/HJH.0b013e32826308a0.
24. Dinh Cat AN, Friederich-Persson M, White A, Touyz RM. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension. *J Mol Endocrinol*. 2016 Jul;57(1):F7-F21. doi: 10.1530/JME-16-0025.
25. Kawarazaki W, Fujita T. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016 Apr;29(4):415-23. doi: 10.1093/ajh/hpw003.
26. Vatutin NT, Shevelyok AN, Degtiarova AE. Aldosterone and obesity: where to look for the key to therapy? *Archive of Internal Medicine*. 2016;30(4):21-29. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-21-29. (in Russian).
27. Borghi F, Seva-Pessoa B, Grassi-Kassisse DM. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome. *Cell Tissue Res*. 2016;366(3):543-8. doi: 10.1007/s00441-016-2515-6.
28. Garg R, Adler GK. Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor: Risk Factors for Cardiometabolic Disorders. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(7):52. doi: 10.1007/s11906-015-0567-8.
29. Schutten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(3):197-209. doi: 10.1152/physiol.00037.2016.
30. Xing Y, Cohen A, Rothblat G, et al. Aldosterone production in human adrenocortical cells is stimulated by high-density lipoprotein 2 (HDL2) through increased expression of aldosterone synthase (CYP11B2). *Endocrinology*. 2011;152(3):751-63. doi: 10.1210/en.2010-1049.
31. Matsuda M, Shimomura I. Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;19(2):75-88. doi: 10.1515/hmbci-2014-0001.
32. Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, et al. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2015;132(22):2134-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226.
33. Hofmann A, Peitzsch M, Brunssen C, et al. Elevated Steroid Hormone Production in the db/db Mouse Model of Obesity and Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2017;49(1):43-49. doi: 10.1055/s-0042-116157.
34. Yamashiro T, Kuge H, Zhang J, Honke K. Calcineurin mediates the angiotensin II-induced aldosterone synthesis in the adrenal glands by up-regulation of transcription of the CYP11B2 gene. *J Biochem*. 2010;148(1):115-23. doi: 10.1093/jb/mvq037.
35. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069-78. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223.
36. Rios FJ, Neves KB, Nguyen Dinh Cat A, et al. Cholesteryl ester-transfer protein inhibitors stimulate aldosterone biosynthesis in adipocytes through Nox-dependent processes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353(1):27-34. doi: 10.1124/jpet.114.221002.
37. Zhu L, Ke Y, Shao D, et al. PPAR γ co-activator-1 α co-activates steroidogenic factor 1 to stimulate the synthesis of luteinizing hormone and aldosterone. *Biochem J*. 2010;432(3):473-83. doi: 10.1042/BJ20100460.

38. Lastra G, Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease: role of adipose tissue, inflammation, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2013;15(2):49-57. doi: 10.1515/hmbci-2013-0025.
39. Brovin DL, Bazhenova EA, Popov RE. Distribution of genotypes and alleles of the aldosterone-synthase gene in patients with abdominal obesity. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova.* 2015;22(2):20-23. (in Russian).
40. Li XM, Ling Y, Lu DR, et al. Association of the aldosterone synthase gene -344T>C polymorphism with essential hypertension and glucose homeostasis: a case-control study in a Han Chinese population. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38(9):598-604. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05555.x.
41. Ko GJ, Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim HK, Cha DR. Polymorphism of the aldosterone synthase gene is not associated with progression of diabetic nephropathy, but associated with hypertension in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton).* 2008 Dec;13(6):492-9. doi: 10.1111/j.1440-1797.2008.01005.x.
42. Purkait P, Suthar PC; Purohit VK; Naidu JM; Sarkar BN. Renin Angiotensin Aldosterone System gene polymorphisms in Type 2 Diabetic patients among the Mewari population of Rajasthan. *Int J Biol Med Res.* 2013;4(2):3128-34.
43. Purkait P, Raychodhury P, Bandhyopadhyaya S, Naidu JM, Sarkar BN Analysis of Aldosterone Synthase Gene Promoter (-344 C >T) Polymorphism in Indian Diabetic Nephropathy Patients. *J Diabetes Metab.* 2013;4:271. doi: 10.4172/2155-6156.1000271.
44. Ramírez-Salazar M, Romero-Gutiérrez G, Zaina S, Malacara JM, Kornhauser C, Pérez-Luque E. Relationship of aldosterone synthase gene (C-344T) and mineralocorticoid receptor (S810L) polymorphisms with gestational hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011;25(5):320-6. doi: 10.1038/jhh.2010.58.
45. Verlohren S, Muller DN, Luft FC, Dechend R. Immunology in hypertension, preeclampsia, and target-organ damage. *Hypertension.* 2009;54:439-46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.120253.
46. Radkov OV, Kalinkin MN, Zavarin VV. Impact of the polymorphism -344T/C of aldosterone synthase gene on components of renin-angiotensin-aldosterone system and heart rate variability in pregnant women with preeclampsia. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2012;32(3):102-106. (in Russian).
47. Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Procyk D, et al. Analysis of the gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) and atrial natriuretic peptide (ANP) in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:11-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.012.
48. de Vasconcelos D, Izidoro-Toledo TC, Sandrim VC, Tanus-Santos JE, Palei AC, Cavalli RC. Aldosterone synthase gene polymorphism is not associated with gestational hypertension or preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2009;400(1-2):139-41. doi: 10.1016/j.cca.2008.11.002.
49. Chikhladze NM, Samedova KhF, Sudomoina MA, et al. Comparative genetic analysis of different forms of low-renin arterial hypertension. *Mol Biol (Mosk).* 2008;42(4):588-98. (in Russian). PMID: 18856058.
50. Chikhladze NM, Samedova KhF, Sudomoina MA, et al. Contribution of CYP11B2, REN and AGT genes in genetic predisposition to arterial hypertension associated with hyperaldosteronism. *Kardiologiya.* 2008;48(1):37-42. PMID: 18260994 (in Russian).
51. Samedova HF. Research of genetic predisposition to the lowrenin forms of arterial hypertension with hyperaldosteronism, in comparison with the features of clinical features of disease. *Avt. dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskih nauk.* Moscow, 2009:27 (in Russian).
52. Mulatero P, Veglio F, Maffei P, et al. CYP11B2 -344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):5008-12. doi: 10.1210/jc.2006-0049.
53. Kalita OV, Parfenov MG, Chikhladze NM, et al. Analysis of allele/nle genes polymorphism of aldosteronsintase in patients with arterial hypertension in russians. Available from: www.rgmu.ru/old/theses024.htm (in Russian)
54. Rossi G, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism an update on screening diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2008 Apr;26(4):613-21. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4b3e6.
55. Matrozova J, Steichen O, Amar L, et al. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism. A controlled cross-sectional study. *Hypertens.* 2009;53:605-612.
56. Alimukhamedova GA, Khalimova ZYu, Ismailov SI. Genetic aspects of adrenal incidentalomas. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal.* 2010;5(29):23-28. (in Russian).
57. Vorohobina NV, Serebryakova IP, Galahova RK, Balandina KA. Arterial hypertension in patients with adrenal pathology. *Lechaschiy vrach.* 2017;3:21-24. (in Russian).
58. Kalinchenko NYu, Zubkova NA, Tyulpakov AN. Molecular genetic verification of isolated mineralocorticoid deficiency due to aldosterone synthase deficiency. *Problemy endokrinologii.* 2009;1(55):28-30 (in Russian).
59. Li N, Li J, Ding Y, et al. Novel mutations in the CYP11B2 gene causing aldosterone synthase deficiency. *Mol Med Rep.* 2016;13(4):3127-32. doi: 10.3892/mmr.2016.4906.
60. Xu L, Xia W, Wu X, et al. Chimeric CYP11B2/CYP11B1 causing 11 β -hydroxylase deficiency in Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia. *Steroids.* 2015;101:51-5. doi: 10.1016/j.steroids.2015.06.002.
61. Tykhonova SA, Piskovats'ka VP. Prognostic meaningfulness of polymorphic allelic variants of aldosterone synthase gene in patients with arterial hypertension. *Odes'kij medichnij zhurnal.* 2015;5(151):81-85. (in Ukrainian)
62. Li Y, Yang P, Wu SL, et al. Effect of CYP11B2 gene -344T/C polymorphism on renin-angiotensin-aldosterone system activity and blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2012 Feb;29(1):68-71. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.01.017. (in Chinese)
63. Karashima S, Yoneda T, Kometani M, et al. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res.* 2016;39(3):133-7. doi: 10.1038/hr.2015.129.
64. Morales E, Gutiérrez E, Caro J, et al. Beneficial long-term effect of aldosterone antagonist added to a traditional blockade

of the renin-angiotensin-aldosterone system among patients with obesity and proteinuria. *Nefrologia*. 2015;35(6):554-61. doi: 10.1016/j.nefro.2015.09.008.

65. Armani A, Cinti F, Marzolla V, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. *FASEB J*. 2014;28(8):3745-57. doi: 10.1096/fj.13-245415.

66. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A, Mammi C, Marzolla V, Fabbri A, Zennaro MC, Fève B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-25. doi: 10.1210/en.2010-0674.

67. Hofmann A, Brunssen C, Peitzsch M, et al. The Aldosterone Synthase Inhibitor FAD286 is Suitable for Lowering Aldosterone Levels in ZDF Rats but not in db/db Mice. *Horm Metab Res*. 2017;49(6):466-471. doi: 10.1055/s-0043-101821.

68. Abdel-Magid AF. Aldosterone synthase inhibitors: targeting chronic kidney disease and diabetic nephropathy. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(2):157-8. doi: 10.1021/ml4000172.

69. Andersen K, Hartman D, Peppard T, et al. The effects of aldosterone synthase inhibition on aldosterone and cortisol in patients with hypertension: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(9):580-7. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00667.x.

70. Hu Q, Yin L, Hartmann RW. Aldosterone synthase inhibitors as promising treatments for mineralocorticoid dependent cardiovascular and renal diseases. *J Med Chem*. 2014;57(12):5011-22. doi: 10.1021/jm401430e.

71. Ménard J, Rigel DF, Watson C, et al. Aldosterone synthase inhibition: cardiorenal protection in animal disease models and translation of hormonal effects to human subjects. *J Transl Med*. 2014;12:340. doi: 10.1186/s12967-014-0340-9.

Получено 18.08.2017 ■

Коваль С.М., Милославський Д.К., Снігурська І.О., Мисніченко О.В., Пенькова М.Ю.
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Поліморфізм гена альдостеронсинтази при аліментарному ожирінні, компонентах метаболічного синдрому, деяких формах вторинних артеріальних гіпертензій і патології кори надниркових залоз (огляд літератури)

Резюме. В огляді подано дані літератури про патогенетичну роль альдостерону, рівнів альдостеронсинтази і поліморфізмів гена даного ферменту при аліментарному ожирінні, наявності компонентів метаболічного синдрому, у хворих на вторинні форми артеріальної гіпертензії, при патології кори надниркових залоз й інших ендокринних порушеннях. Ген альдостеронсинтази становить собою перспективний кандидатний ген у європейській і азійській популяції при метаболічному синдромі, цукровому діабеті, аліментарному ожирінні, деяких вторинних формах артеріальної гіпертензії, патології кори наднирників, діабетичній нефропатії, гестаційній гіпертензії. Генотипування поліморфізмів гена альдостеронсинтази може допомогти в диференціально-діагностичних алгоритмах у хворих зі вторинними формами артеріальної гіпертензії, пухлинами наднирників, первинним і вторинним гіперальдостеронізмом. Розглядаються перспективи терапевтичного використання інгібіторів альдостеронсинтази серед різних категорій хворих з ознаками артеріальної гіпертензії, ожиріння й ендокринними порушеннями.

типування поліморфізмів гена альдостеронсинтази може допомогти в диференціально-діагностичних алгоритмах у хворих зі вторинними формами артеріальної гіпертензії, пухлинами наднирників, первинним і вторинним гіперальдостеронізмом. Розглядаються перспективи терапевтичного використання інгібіторів альдостеронсинтази серед різних категорій хворих з ознаками артеріальної гіпертензії, ожиріння й ендокринними порушеннями.

Ключові слова: рівні і поліморфізм гена альдостеронсинтази; ожиріння; метаболічний синдром; вторинна артеріальна гіпертензія; гіперальдостеронізм; інгібітори альдостеронсинтази; огляд

S.N. Koval, D.K. Miloslavsky, I.A. Snegurskaya, O.V. Mysnichenko, M.Yu. Penkova
State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Science of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine

Aldosterone synthase gene polymorphism in alimentary obesity, metabolic syndrome components, some secondary forms of arterial hypertension, pathology of the adrenals glands core (literature review)

Abstract. Hormonal factors of adrenal origin belong to the pathophysiological mechanisms of the formation and progression of arterial hypertension (AH) and should be considered while developing differentiated approaches to the treatment and prevention of hypertensive states, their primary, secondary and resistant forms. The first thing we should point up is aldosterone (AL), enzyme aldosterone synthase (AS), which takes a direct part in the formation of this hormone, as well as gene polymorphisms of AS, which have not only molecular genetic, but also differential diagnostic and therapeutic significance for secondary forms of arterial hypertension, abdominal obesity (AO), metabolic syndrome (MS), adrenal pathology and other endocrine disorders. AL is a steroid (mineralocorticoid) hormone of the adrenal cortex, which is synthesized from cholesterol (CH), mainly in the glomerular

ular zone of the adrenal glands, is released under the action of angiotensin II (A II) and potassium ions (K⁺). AL activity is mediated through the corresponding mineralocorticoid receptors (MKR). The particular importance in AH and MS development belongs to AL activation and MKR density in adipocytes, this phenomenon is accompanied by increased expression of pro-inflammatory cytokines, leptin, an adipogenic effect, and the inhibition of MCR activity is accompanied by increased production of adiponectin, which is more pronounced in patients with AH. Aldosterone synthase, a mitochondrial human enzyme encoded by the CYP11B2 gene (cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2) is located on the 8th chromosome. AS belongs to the superfamily of cytochrome P450 and regulates the synthesis of AL hormone. The CYP11B2 gene encodes the key enzyme for the

synthesis of AL 18-hydroxylase. In scientific papers, single nucleotide polymorphism (SNP) of AS gene is often studied, such as 5312T, Intron 2, Lys-173/Arg; T-344C, 3097 C/A. 227 SNP of the AS gene were identified in different populations. Europeans, Asians, Africans and North Americans were among them and were genotyped by CYP11B2. To date, there is ample evidence that fatty tissue (FT), apart from a source of energy, is an active endocrine organ that plays a key role in maintaining homeostasis and participating in the pathogenesis of a number of diseases. Its excess is accompanied by hyperactivation of tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), strengthening of local and systemic synthesis of AL and the emergence of secondary aldosteronism. AL, in its turn, has a direct effect on FT due to increased MKR density expressed on adipocytes surface, leading to acceleration in the maturation of the latter and a further increase in FT. Getting into the systemic blood circulation and effecting other organs, the excess AL promotes the development of insulin resistance, atherosclerosis, the progression of systemic inflammatory reactions. MKR activation in FT plays not only the key role in sodium reabsorption by kidneys and the control of BP, but also in the differentiation of preadipocytes into mature adipocytes in FT, induction of inflammation and hyperproduction of cytokines — tumor necrotic factor alpha (TNF- α), monocyte chemotactic protein (MCP-1) and interleukin 6 (IL-6) in the white FT, a decrease in the thermogenic activity and transcription of the uncoupling protein-1 (UCP-1) in brown FT. MCR hyperactivation was detected in mice with AO (obese db/db mice), associated with increased BMI in humans and contributes to the development of IR and associated with AO cardiovascular diseases. The gene polymorphism of AS may be a marker of aggravated pregnancy, the presence of gestational hypertension or pre-eclampsia. Some studies found that AS gene polymorphism can affect plasma glucose levels. AS gene polymorphism was not associated with the progression of diabetic nephropathy (DN), but is associated with AH in persons with type 2 diabetes mellitus. National authors

conclude about the association of the genotype TT(-344) of the gene CYP11B2 with the risk of MS among residents of the North-West region of Russia. The carrier of 344T allele of AS gene in patients with AO was associated with an increased risk of hypertension development. The features of AS gene polymorphism and blood levels in acromegaly have been studied, and the allelic polymorphism of AS and chymase genes (CMA) has been analyzed to identify the possible association of alleles of these genes with secondary hypertension and hyperaldosteronism in Russians. The congenital defects of the enzymatic activity of AS are of undoubted interest. AS gene is a promising candidate gene in the European and Asian populations for a number of secondary forms of hypertension, MS, diabetes mellitus, abdominal obesity, renal pathology, diabetic nephropathy, gestational hypertension. Genotyping of AS gene polymorphisms can be useful in differential diagnostic in patients with secondary forms of arterial hypertension, hypertension with low plasma renin activity, renovascular and resistant hypertension, adrenal tumors, primary and secondary hyperaldosteronism, aldosteromas, imaginary excess of mineralocorticoids syndrome, congenital hyperplasia of adrenal cortex. The advantages and disadvantages of the therapeutic use of MCR antagonists and the prospects for the administration of aldosterone synthase inhibitors among various categories of patients are considered. Carrying out the genotyping of patients by the CYP11B2 gene before therapy starting will allow take into account the genetic factors of sensitivity to drug in patients with the phenomenon of arterial hypertension and endocrine disorders. New AS inhibitors will not only effectively reduce blood pressure, but also will be able to prevent the development of adverse humoral and hormonal changes, what will prolong the life of patients and will help to reduce the level of total mortality from this pathology.

Keywords: levels and gene polymorphism of aldosterone synthase; obesity; metabolic syndrome; secondary arterial hypertension; hyperaldosteronism; aldosterone synthase inhibitors; review