

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-26

УДК: 616.12-008.331.1 616-007.61:61 6.127:575.113

## ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТЕТАЗИ (CYP11B2), ЯК КОМПОНЕНТА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ В ПАТОГЕНЕЗІ ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДА ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНИЙ ДОСВІД

Лозинська М.С., Жебель В.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: lozman@ukr.net

Статтю отримано 4 лютого 2019 р.; прийнято до друку 20 березня 2019 р.

**Анотація.** Ген альдостеронсинтази є одним із кандидатних генів, відповідальних за реалізацію ефектів альдостерону. Зокрема, наявні дані про вплив даного гена на процеси ремоделювання міокарда при гіпертонічній хворобі. Мета дослідження - вивчити значення поліморфізму гена альдостеронсинтази у патогенезі та клінічному перебігу гіпертонічної хвороби. У статті проаналізовано та узагальнено результати опублікованих наукових досліджень, присвячених вивченню поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) та його значення в процесах гіпертензивного ремоделювання міокарда. При створенні статті використовували бази даних Pub Med та EMBASE. Також у статті представлено результати дослідження поліморфізму гена CYP11B2 в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2. Показано, що серед чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу і чоловіків контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, переважна більшість є носіями ТС поліморфізму гена CYP11B2, що узгоджується з даними попередніх досліджень, проведених у європейській популяції.

**Ключові слова:** альдостеронсинтаза, генетичний поліморфізм, альдостерон, РААС, гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка.

Серцево-судинні захворювання в структурі смертності у світі займають перше місце (приблизно 30% смертельних випадків на рік), причому 50% цих випадків пов'язані з гіпертонічною хворобою (ГХ) та її ускладненнями [21]. Відомо, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є найбільш раннім ускладненням ГХ і є основним фактором ризику раптової смерті, серцевої недостатності, розвитку інфаркту міокарда чи інсульту [34, 35]. Згідно сучасних поглядів, процес ремоделювання лівого шлуночка розглядають не лише в контексті збільшення розмірів кардіоміоцитів (кмц), а як комплекс змін, який включає в себе, окрім гіпертрофії кмц, ще й зміни інтерстицію міокарда (фіброз, апоптоз, ремоделювання судин) [16]. Весь цей комплекс патофізіологічних змін міокарда відбувається під впливом не лише гемодинамічних, гуморальних та нейрогенних факторів, але й генетичних. Зокрема, важливу роль у виникненні ГХ, формуванні органічних змін органів-мішеней, розвитку ускладнень належить поліморфізму генів різних ланок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [22, 28, 31].

РААС є одним з найважливіших механізмів регулювання тиску крові у нашому організмі, а гени, які кодуєть компоненти цієї системи, є вагомими кандидатами для дослідження генетичної бази наслідків гіпертензії [25]. Різноманітні компоненти РААС наявні у нирках, печінці, ендотелії судин та корі наднирників. Контррегуляторними механізмами РААС є кардіальні ендокринні фактори (зокрема, продукція кардіоміоцитами мозкового натрійуретичного пептиду), що підтримують водно-

сольовий гомеостаз організму і знаходяться в тісній регуляторній взаємодії із симпатичною нервовою системою та нейрогуморальними факторами [17]. Хронічна активація системи РААС, як наслідок системної артеріальної гіпертензії, дисфункції нирок, судинного атеросклерозу, а також серцевої недостатності, може призводити до виникнення неадаптивних відповідей у тканинах організму. Наслідками такої активації є процеси фіброзування, гіпертрофії, апоптозу в тканинах та виникнення дисфункції органів.

Активні дослідження поліморфізму окремих генів РААС та цілого геному людини ведуться в усьому світі починаючи з 90-х років минулого століття. Найбільшу увагу прикуто до генів, відповідальних за найпотужніші ефекти РААС. Серед них значна кількість робіт були присвячені вивченню ролі таких генів, як гени АПФ, реніну, рецептора першого типу до ангіотензину II (ATR1).

У світовій медичній літературі знаходимо підтвердження впливу поліморфізмів генів компонентів системи РААС на виникнення ГХ та вплив на органи мішені. Так, поліморфізми реніну AA/AG асоціюються з підвищеним рівнем артеріального тиску (АТ) [33], а також виникненням інсульту у хворих з фібриляцією передсердь [39]. Було знайдено кілька поліморфних варіантів послідовностей гена рецептора першого типу до ангіотензину II (ATR1). Найбільш добре вивчений поліморфізм A1166C - трансверсія у позиції 1166. Аallel AGT 1166-C продемонструвала асоціацію з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця [13], гіпертонічної хвороби [28], серцевої недостатності [48], виникненням

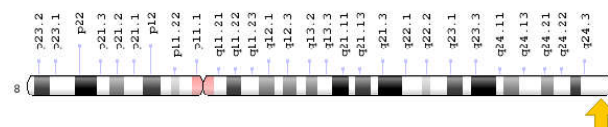
інфаркту [31], інсульту [22], розвитком ремоделювання міокарда, а також розвитком ендотеліальної дисфункції [4]. Дослідження, проведені в Національному інституті терапії ім. Л.Т.Малої НАМНУ виявили, що носії генотипу AC+CC AT1R мають більш високий ризик розвитку ремоделювання лівого шлуночка, а також вищу вірогідність виникнення гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST і розвитку гострої лівошлуночкової недостатності [5]. Дослідники харківської медичної академії післядипломної освіти виявили позитивний зв'язок між наявністю CC-генотипу поліморфізму T-786C промотора гена eNOs, D-алелі поліморфного сайту I/D гена АПФ та підвищеною вірогідністю розвитку АГ у хворих на ІХС мешканців Харківської області [7]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 було встановлено, що поліморфізм гена AT1R має суттєвий вплив на розвиток процесів ремоделювання: у чоловіків - носіїв генотипів AC та CC, хворих як на неускладнену ГХ, так і ускладнену ІМ, - зростає маса міокарда лівого шлуночка та порушується його діастолічна функція. Носії генотипу AA, хворі на неускладнену ГХ, мають більш сприятливі перспективи щодо стану міокарда ЛШ навіть при більш тяжкому перебігу хвороби, оскільки зростання тяжкості захворювання в них супроводжується менш вираженими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також структури міокарда, ніж у носіїв генотипів AC та CC [3]. Також досліджено, що носійство алелі С у жінок з ГХ, які перенесли інфаркт міокарда або мозковий інсульт, асоціювалося з вірогідно вищими показниками систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), індексом маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), з наявністю вираженої ГЛШ і діастолічної дисфункції, ніж у гомозигот за алеллю А [6]. Доведений вагомий вплив поліморфізму гена AT1R на функціональний стан ендотелію у чоловіків з есенціальною гіпертензією, мешканців Вінницької області. Наявність алеля С сприяє вираженому вазомоторному порушенню ендотеліальної функції з переважним розвитком судинозвужувальних реакцій у хворих на ЕГ та СН, що, очевидно, має вплив на розвиток цього ускладнення у чоловіків з поліморфним варіантом досліджуваного гена [37]. Крім того, за допомогою апplanationної тонометрії було виявлено тенденцію до зниження центрального діастолічного тиску та пульсового тиску у хворих на ГХ при збільшенні числа алелей С в гені AT1R [29].

Отже, враховуючи наведені дані, можна стверджувати, що окрім патофізіологічних змін у міокарді ЛШ при гіпертонічній хворобі, наявна ще й вага генетична компонента, яка потребує всебічного дослідження, оскільки експресія генів впливає на формування, перебіг та прогноз гіпертонічної хвороби.

Останнім часом певний інтерес складає вивчення поліморфізму гена альдостеронсинтетази, який є компонентом системи РААС і відіграє значиму роль в процесах серцевого ремоделювання.

Альдостеронсинтетаза являється ферментом, який каталізує кінцеві етапи біосинтезу альдостерону в клубочковому шарі наднирників. Вивчення альдостерону проводилося детально протягом останніх років, і було виявлено, що він чинить патогенетичний вплив на формування та перебіг АГ не тільки через водно-електролітний обмін, але й безпосередньо. У хворих на гіпертонічну хворобу було виявлено значно більшу продукцію альдостерону в лівому шлуночку, в порівнянні із нормотензивними особами [14, 43]. Крім того, було доведено, що він може індукувати процеси фіброзування в міокарді та судинах, а також надлишок альдостерону сприяє виникненню ендотеліальної дисфункції [11, 12]. До 15% пацієнтів з гіпертонічною хворобою [45] та 22% пацієнтів з резистентною гіпертензією [24] мають неадекватний надлишок альдостерону, що призводить до збільшення ризику виникнення підвищеного артеріального тиску та серцево-судинних захворювань. Фремінгемське дослідження показало, що пацієнти з верхнього квартилю за значеннями альдостерону мають більш вагоме підвищення артеріального тиску протягом 5 років, ніж пацієнти зі значеннями альдостерону в нижньому квартилі. Суб'єкти з рівнем альдостерону між цими межевими значеннями продемонстрували проміжне підвищення артеріального тиску [40, 19].

Ген, що кодує фермент альдостеронсинтазу розташований на короткому плечі 8 хромосоми в 22 положенні і позначається CYP11B2 [30].



Цей ген експресується в основному в корі наднирників та, певною мірою, в нирках, мозку та жировій тканині. У міокарді здорової людини мРНК гена CYP11B2 експресується від 100 до 10000 разів менше, ніж у наднирниках. Водночас при серцевій патології експресія значно зростає [20]. Генетична мінливість в гені CYP11B2 асоціюється із гетерогенною продукцією альдостерону, який впливає на гомеостаз натрію, внутрішньосудинний об'єм води і, тим самим, на регуляцію артеріального тиску. Крім того, підвищена секреція альдостерону може призводити до гіпертрофії міокарда, гіпертрофії артеріальної стінки (шляхом стимуляції синтезу колагену I та III типів), ендотеліальної дисфункції (шляхом пригнічення вивільнення NO) та ушкодження коронарних артерій (шляхом стимуляції запальної інфільтрації) [10]. Ген альдостеронсинтази містить 9 екзонів. На сьогоднішній день було вивчено кілька однонуклеотидних поліморфних варіантів гену CYP11B2. Найбільш повно вивчений поліморфізм, що проявляється зміною цитозину на тимін -344-му положенні послідовності нуклеотидів, що являється регуляторною ділянкою гена альдостеронсинтази. Було доведено, що даний поліморфізм асоці-

юється не лише із схильністю до формування гіпертонічної хвороби [47], але й в значній мірі впливає на ураження органів-мішеней при даному захворюванні. Зокрема, в метааналізі літературних джерел, присвячених вивченню поліморфізму CYP11B2 -344C/T та його впливу на виникнення ішемічного інсульту, виявили, що наявність алелю Т була достовірно пов'язана з ішемічним інсультом у популяції Східної та Південної Азії [44]. Механізм, через який альдостерон здатний впливати на виникнення ішемічного інсульту на сьогоднішній день достеменно не вивчений, хоча існує думка, що він причетний до судинного запалення, ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судин. Перелічені фактори значно підвищують ризик прогресування атеросклерозу церебрального русла, виникнення структурних змін судин, і, як наслідок, ініціацію інсульту.

Альдостерон, діючи на мінералокортикоїдні рецептори, активує MR-p38 MAPK-залежний шлях, який призводить до підвищеної експресії білка кардіотропіна-1, прогіпертрофного цитокіну, IL-18 та викликає гіпертрофію кардіоміоцитів. Крім того, він може впливати на активність NAD(P)H-оксидази, яка індукує гіпертрофію та ремоделювання міокарда [18]. Можливо, цими механізмами пояснюються виявлені деякими дослідниками асоціації між поліморфізмом CYP11B2 та структурними змінами серця. Зокрема, Купарі та співавтори вперше повідомили про наявність зв'язку між поліморфізмом -344C/T (rs1799998) в CYP11B2 та розмірами і масою лівого шлуночка. Дослідження проводилося серед 120 пацієнтів без серцево-судинної патології, мешканців Хельсінкі, віком від 36 до 37 років. Було встановлено, що гомозиготи з генотипом 344 CC мали достовірно вищі значення кінцево-сistolічного (КСР) та кінцево-діастолічного (КДР) розмірів ЛШ, а маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) була на 21% більшою, ніж у гомозигот з генотипом ТТ. Крім того, у гомозигот ТТ виявили кращі показники діастолічної функції ЛШ, в порівнянні з носіями генотипу СС [26]. Водночас P. Stella et al. повідомили, що саме пацієнти з генотипом ТТ мали найбільші значення ММЛШ, товщини міжшлуночкової перетинки (МШП), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), а сама наявність алелю Т мала "адитивний" ефект на вищевказані параметри [38]. У 2008р. дослідження, проведене у японській популяції, виявило залежність товщини стінок ЛШ від поліморфізму CYP11B2. Було встановлено, що носії генотипу ТТ мали на 2,4% вищі значення товщини ЗСЛШ, в порівнянні з гомозиготними суб'єктами СС [36]. Розбіжності у результатах, з одного боку, можуть залежати від расових та популяційних особливостей, а, з іншого - від параметрів дизайну дослідження (розмір вибірки, стать, вік та ін.). Більш надійними є результати метааналізів, здатних урахувати вищезазначені обставини. Проведений у 2015 році метааналіз 20 досліджень, переважно проведених у Європейській популяції (6780 суб'єктів) [41] виявив, що в усіх дослідженнях гомозиготи з генотипом СС мали більші зна-

чення КСР та КДР, в порівнянні з гомозиготами за алелем Т. Серед мешканців Кавказу гомозиготи СС мали також вищі значення ММЛШ та іММЛШ.

Враховуючи, що альдостерон активує каскад p38 MAPK (прогіпертрофної мітоген-активованої протеїнкінази), він здатний впливати через цей шлях не лише на ремоделювання і гіпертрофію міокарда, але й на процеси фіброзування. Каскад p38 MAPK, впливаючи на експресію фактора росту сполучної тканини, сприяє розвитку фіброзу [27]. Крім того, альдостерон потенціює проліферацію фібробластів, підвищує активність металопротеїназ, а також через TGF- $\beta$  блокує синтез NO-синтази та NO, яка, згідно літературних даних, має антифібротичні властивості [18]. На даний час відсутні дані про те, чи існує зв'язок конкретних поліморфізмів гена альдостеронсинтетази із маркерами фіброзу. Однак, наявні дослідження щодо асоціації поліморфізмів з вираженістю порушень діастолічної функції лівого шлуночка, як опосередкованого показника жорсткості міокарда. Так, було досліджено, що у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом з генотипом ТТ CYP11B2 зустрічались важчі форми порушення діастолічної функції ЛШ (псевдонормалізація, рестрикція), порівняно з даними пацієнтів із СС варіантом поліморфізму гена альдостеронсинтетази [1].

Фундаментальні дослідження показують, що альдостерон може суттєво посилювати фіброз, активуючи фактор росту колагену (CTGF) різними шляхами: як через мінералокортикоїдні рецептори, так і через альтернативний каскад p38 MAPK (прогіпертрофної мітоген-активованої протеїнкінази) [27]. Альдостерон стимулює експресію профібротичних молекул, таких як трансформуючий фактор росту- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), інгібітор активатора плазміногена 1 (PAI-1), ендотелін 1 (ET-1), фактор росту плаценти (PGF), фактор росту колагену (CTGF), остеопонтин і галектин-3.

Встановлено, також, здатність деяких речовин, зокрема, торасеміду, попереджати активацію CTGF і, таким чином, сповільнювати процес фіброзування міокарду [9]. Крім того, альдостерон потенціює проліферацію фібробластів, підвищує активність металопротеїназ, а також через TGF- $\beta$  блокує синтез NO-синтази та NO, яка, згідно літературних даних, має антифібротичні властивості [18].

Отже, цілком можливо, що фіброз міокарда може певною мірою визначатись поліморфізмом CYP11B2. Вивчення ролі альдостеронсинтетази у виникненні фіброзу є важливим питанням, адже на сьогодні відомо, що фіброз передсердь є критичним фактором, що сприяє виникненню гетерогенності проведення імпульсів у серцевому м'язі і появі серцевих аритмій. Виражена експресія гена альдостеронсинтетази може сприяти підвищенню концентрації альдостерону в тканинах та, в свою чергу, прогресуванню фіброзу. Так, було доведено, що у хворих з рецидивуючою фібриляцією передсердь (ФП) під час епізоду аритмії підвищується концентрація аль-

достерону в крові, а через добу після відновлення синусового ритму - зменшується. Призначення таким пацієнтам антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону в дозі 25-50 мг/добу протягом 6 місяців у доповнення до стандартної антиаритмічної терапії зменшувала частоту рецидивів ФП на 22,9% [32].

Метааналіз 2015 року, присвячений вивченню асоціації поліморфних варіантів CYP11B2 з фібриляцією передсердь (ФП) у хворих на гіпертонічну хворобу виявив, що в переважній більшості досліджень алель С мала виражений зв'язок з підвищеним ризиком ФП, в порівнянні з алелем Т (OR = 1,26; 95% CI = 1,09-1,45) [42].

У дослідженні, проведеному серед хворих, які перенесли інфаркт міокарда, з'ясовували причетність даного поліморфізму до антецеденту серцево-судинного ризику, серед яких брали до уваги вік при поступленні, рівень артеріального тиску, кліренс креатиніну, рівень BNP та NT pro BNP (як маркерів серцевої недостатності), фракцію викиду ЛШ, а також факт лікування β-блокаторами та інгібіторами АПФ. В результаті, хоча попередньо генотип ТТ асоціювався з підвищеним рівнем BNP та гіршими показниками гемодинаміки, при спостереженні впродовж 6 років виявили, що профіль виживання у пацієнтів з алелем Т був кращим, ніж у носіїв алелю С. В результаті дійшли висновку, що асоціація певного генотипу CYP11B2 з фактом лікування інгібіторами АПФ та β-блокаторами впливає на показник виживання [10]. Результати деяких наукових досліджень підтверджують важливу роль альдостерону в патогенезі серцевої недостатності. Дослідження EPINESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [46], у якому брали участь 6600 пацієнтів з тривалою задокументованою серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда доводить ефективність терапії блокаторами рецепторів альдостерону (еплереноном), в порівнянні із плацебо. Спостереження впродовж 16 місяців виявили, що прийом еплеренону в середній дозі 43 мг/добу знижував рівень загальної смертності на 21%, а серцево-судинної смертності - на 17%. Число смертей від гострої СН зменшилося на 21%. Також було розраховано, що кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності зменшилася на 23%.

Аналіз доступних джерел інформації показує, що ген CYP11B2 представляє собою важливу ланку ремоделювання міокарда і його наслідків, таких як гіпертензивне серце, серцева недостатність, фібриляція передсердь.

**Мета дослідження** - вивчити значення поліморфізму гена альдостеронсинтази у патогенезі та клінічному перебігу гіпертонічної хвороби.

Було проведено дослідження розподілу поліморфізму гена альдостеронсинтази серед чоловіків віком 40-65 років, хворих на гіпертонічну хворобу. У дослідження було залучено 150 чоловіків. Серед них 50 чоловік увійшли до групи контролю, без ознак серцево-судинної

**Таблиця 1.** Розподіл поліморфізму гена CYP11B2 у групах обстежених.

Groups	CC	TC	TT		p
Група контролю (n=50)	12 (0,24)	24 (0,48)	14 (0,28)		
ГХ I стадії (n=58)	12 (0,20)	29 (0,50)	17 (0,30)	0,17	0,91
ГХ II стадії (n=42)	7 (0,17)	24 (0,57)	11 (0,26)	0,98	0,61

**Примітка.**  $\chi^2$  - достовірність відмінності поліморфізму CYP11B2 у хворих із ГХ I і II стадії у порівнянні з групою контролю.

патології, які являлися нормотензивними чоловіками віком 40-60 років і без проявів гіпертрофії лівого шлуночка при проведенні ехокардіографії (ЕХО-КГ). Інші 100 учасників дослідження увійшли до складу основної групи хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадії, які не мали незворотних уражень органів-мішеней.

Визначення поліморфізму гена альдостеронсинтази методом ПЛР виявило, що найбільша кількість осіб в групі контролю (24) мали генотип TC, 12 чоловіків - генотип CC, 14 осіб - генотип TT. Серед хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною геометрією лівого шлуночка генотип TC був виявлений у 29 осіб, у 12 визначався генотип CC, а у решти (17 осіб) - генотип TT. У групі хворих на гіпертонічну хворобу з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка 24 особи були носіями генотипу TC, 7 - CC та 11 - TT. Отримані результати представлені у таблиці 1.

Згідно з отриманими даними, в усіх трьох групах найбільша кількість осіб належали до варіанту поліморфізму TC. Такі ж тенденції розподілу частот поліморфізму даного гена спостерігали дослідники Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика серед 150 хворих з постінфарктним кардіосклерозом. Розподіл частот поліморфізму гена CYP11B2 виявився наступним: 33% TT, 50% TC, 12% CC [2]. Подібні результати були отримані у дослідженні, проведеному серед пацієнтів Чеської популяції. При визначенні поліморфізму гена альдостеронсинтази у 369 осіб, серед яких 213 мали гіпертонічну хворобу, а 156 нормотензивних осіб становили групу контролю, виявилось, що серед гіпертоніків і в групі контролю переважав генотип TC (57,3% та 51,9% відповідно), а носії алелю Т мали вищий ризик ГХ, в порівнянні з носіями алелю С ( $\chi^2=5,89$ ;  $p=0,05$ ) [23]. Схожий розподіл частот поліморфізму CYP11B2 спостерігався у дослідженнях серед пацієнтів європейської популяції з гіпертонічною хворобою і ішемічною хворобою серця (ІХС): генотип TC зустрічався найчастіше і асоціювався з підвищеним рівнем альдостерону, ГЛШ та багатосудинним ураженням коронарних артерій [8]. Так, у дослідженні Д.А. Яхонтов та співав. виявлено, що у хворих з ІХС в поєднанні з ГХ і ознаками ГЛШ в 62,5% випадків спостерігався генотип CYP11B2 T/C [8]. Отже, отримані нами дані не суперечать результатам попередніх досліджень, проведених як в межах України, так і загалом серед європейської популяції.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Серед чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадії, віком 45-60 років, мешканців Подільського регіону переважна більшість є носіями поліморфізму ТС

**Список посилань**

1. Долженко, М. М., Досенко, В. Є., & Лобач, Л. Є. (2017). Поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11b2) та структурні показники лівого шлуночка в пацієнтів з ІХС, постінфарктним кардіосклерозом. *Запорізький медичний журнал*, 6 (105), 716-725.
2. Долженко, М., Досенко, В., & Лобач, Л. (2017). Поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11b2) і показники діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом (аналіз даних пацієнтів гомозигот). *Ліки України*, 3 (32), 71-76.
3. Жебель, В. М., Старжинська, О. Л., & Гефтер, Ю. О. (2006). Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу різних стадій як фактор впливу на структуру та функцію міокарду. *Український кардіологічний журнал*. Матеріали міжнародного форуму "Кардіологія вчора, сьогодні, завтра", 54-58.
4. Жебель, В. М., Старжинська, О. Л., Гефтер, Ю. О., Бланар, О. Л., Палій, І. К., & Шевчук, О. К. (2009). Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу. *Артериальна гіпертензія*, 1 (3), 54-58.
5. Петюніна, О. В. (2017). Асоціація інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST з поліморфізмом A1166C гена рецептора до ангіотензину II першого типу. *Буковинський медичний вісник*, 3 (83), 44-50.
6. Франчук, С. В., & Жебель, В. М. (2011). Структурно-функціональні особливості серця при успадкуванні різних варіантів гена рецептора ангіотензину II першого типу у жінок, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт на тлі гіпертонічної хвороби. *Вісник морфології*, 17 (3), 598-603.
7. Целуйко, В. Й., & Яковлева, Л. М. (2013). Генетичні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих на ішемічну хворобу серця. *Артериальна гіпертензія*, 5 (31), 16-20.
8. Яхонтов, Д. А., Деришева, Д. А., & Гуляева, Л. Ф. (2014). Поліморфізм гена альдостеронсинтетази у больных артеріальної гіпертензії в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка. *Системные гипертензии*, 1, 16-20.
9. Adam, O., Zimmer, C., Hanke, N., Hartmann, R. W., Klemmer, B., Bohm, M., & Laufs, U. (2015). Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 85, 140-150. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.05.019.
10. Baird, T., Palmer, B., Frampton, C., Yandle, T., Skelton, L., Richards, A., & Cameron, V. (2007). Association of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with risk factors and survival in a post-myocardial infarction cohort. *Journal of Human Hypertension*, 21 (3), 256-258. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002130.
11. Briet, M., & Schiffrin, E. L. (2012). Vascular Actions of Aldosterone. *Journal of Vascular Research*, 50, 89-99. doi: 10.1159/000345243.
12. Briet, M., Barhoumi, T., Mian, M.O.R., Coelho, S. C., Ouerd, S., Rautureau, Y., & Schiffrin, E. L. (2016). Aldosterone-Induced Vascular Remodeling and Endothelial Dysfunction Require Functional Angiotensin Type 1a Receptors. *Hypertension*, 67 (5), 897-905. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07074.
13. Capros, N., Barbacar, N., Istrati, V., & Braniste, T. (2013). Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 117 (1), 78-82. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505896>.
14. Catena, C., Colussi, G., Martinis, F., Novello, M., & Sechi, L. A. (2017). Microalbuminuria and plasma aldosterone levels in nondiabetic treatment-naive patients with hypertension. *J. Hypertens.*, 35 (12), 2510-2516. doi: 10.1097/HJH.0000000000001476.
15. Clerico, A., & Emdin, M. (2004). Endocrine paradox in heart failure: resistance to biological effects of cardiac natriuretic hormones. *Clinical Chemistry*, 50 (12), 2465-2467. DOI: 10.1373/clinchem.2004.041533.
16. Diez, J., & Frohlich, E. D. (2010). A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension*, 55 (1), 1-8.
17. Emdin, M., Fatini, C., Mirizzi, G., Poletti, R., Borrelli, C., Prontera, C., ... Vergaro, G. (2015). Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? *Clinica Chimica Acta*, 443, 85-93. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.031.
18. Essick, E., & Flora, S. (2011). Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the Metabolic Syndrome: A Role for Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor. *International Journal of Hypertension*, 264-273. DOI: 10.4061/2011/346985.
19. Funder, J. W. (2013). Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? *Nephrol Dial Transplant.*, 28 (7), 1625-1627. doi: 10.1093/ndt/gft052.
20. Gomez-Sanchez, E. P., Ahmad, N., Romero, D. G., & Gomez-Sanchez, C. E. (2004). Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology*, 145 (11), 4796-4802. DOI: 10.1210/en.2004-0295.
21. Hamrah, M., Hamrah, M., Ishii, H., Suzuki, S., Hamrah, M., Hamrah, A., & Dahi, A. (2018). Left ventricular hypertrophy and proteinuria in patients with essential hypertension in Andkhoy, Afghanistan. *Nagoya J. Med. Sci.*, 80 (2), 249-255. doi: 10.18999/nagjms.80.2.249.
22. Hernandez-Socorro, C., Rodriguez-Esparragon, F., Celli, J., & Lopez-Fernandez, J. (2017). Sonographic evaluation of atherosclerosis burden in carotid arteries of ischemic stroke patients and its relation to paraoxonase 1 and 2, MTHFR and AT1R genetic variants. *Journal of the Neurological Sciences*, 378, 146-151. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.010.
23. Hlubocka, Z., Jachymova, M., Heller, S., Umnerova, V., Danzig, V., & Lanska, V. (2009). Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. *Physiological Research*, 58 (6), 785-92.
24. Hwang, A. Y., Dietrich, E., Pepine, C. J., & Smith, S. M. (2017). Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep.*, 19 (7), 56. doi: 10.1007/s11906-017-0754-x.
25. Ji, L., Cai, X., Zhang, L., Fei, L., Wang, L., Su, J., ... Zhang, Y. (2013). Association between polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system genes and essential hypertension in the Han Chinese population. *PLoS One*, 8 (8), 1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0072701.
26. Kupari, M., Hautanen, A., Lankinen, L., Koskinen, P., Virolainen, J., Nikkila, H., & White, P. (1998). Associations Between Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms and Left Ventricular Size, Mass, and Function. *Circulation*, 97 (6), 569-75.
27. Lee, Y., Kim, J., Kim, K., Jang, H., Kim, J., Lee, J., Shin, I., ... Kim,

- D. K. (2004). Aldosterone upregulates connective tissue growth factor gene expression via p38 MAPK pathway and mineralocorticoid receptor in ventricular myocytes. *Journal of Korean Medical Science*, 19 (6), 805-811. DOI:10.3346/jkms.2004.19.6.805.
28. Liu, D., Zhang, Y., Hu, B., Zhang, J., & Zhao, Q. (2015). Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16 (4), 898-909. doi: 10.1177/1470320315584096.
29. Lozinsky, S. (2016). The association of A1166C gene polymorphism of angiotensin receptors with the parameters of central pulse wave in normotensive persons and patients with hypertension. *Folia Cardiologica*, 11 (2), 180-185. DOI: 10.5603/FC.2016.0028.
30. MacKenzie, S. M., Davies, E., & Alvarez-Madrado, S. (2017). Analysis of the Aldosterone Synthase (CYP11B2) and 11 $\beta$ -Hydroxylase (CYP11B1) Genes. *Methods Mol. Biol.*, 1527, 139-150. doi: 10.1007/978-1-4939-6625-7\_11.
31. Martinez-Quintana, E., Chirino, R., Nieto-Lago, V., Perez-Jimenez, P., Lopez-Rios, L., & Rodriguez-Gonzalez, F. (2014). Prognostic value of ACE I/D, AT1R A1166C, PAI-1 4G/5G and GP1IIa a1/a2 polymorphisms in myocardial infarction. *Cardiology Journal*, 21 (3), 229-237.
32. Neefs, J., van den Berg, N.W., Limpens, J., Berger, W. R., Boekholdt, S. M., Sanders, P., de Groot, J. R. (2017). Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, 231, 155-161.
33. Park, J., Song, K., Jang, Y., & Kim Yoon, S. (2015). Apolymorphism of the renin gene rs6682082 is associated with essential hypertension risk and blood pressure levels in Korean women. *Yonsei Medical Journal*, 56 (1), 227-34. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.227.
34. Rodilla, E., Pascual, J., Costa, J., Martin, J., Gonzalez, C., & Redon, J. (2013). Regression of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria changes during antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension*, 31 (8), 1683-1691. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361461e.
35. Shenasa, M., & Shenasa, H. (2017). Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int. J. Cardiol.*, 237, 60-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.002.
36. Sookoian, S., Gianotti, T., & Pirola, C. (2009). Role of the C-344T aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes. *Electrolyte Blood Press*, 7 (2), 67-72. DOI:10.1136/hrb.2007.119545.
37. Starzhynska, O., Zhebel, V., & Blonar, O. (2012). Polymorphism Angiotensin II Type 1 Receptor Gene and Endothelial Dysfunction in Patients With Essential Hypertension and Congestive Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*, 28 (5), S115. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.07.088.
38. Stella, P., Bigatti, G., Tizzoni, L., Barlassina, C., Lanzani, C., Bianchi, G., Cusi, D. (2004). Association Between Aldosterone Synthase (CYP11B2) Polymorphism and Left Ventricular Mass in Human Essential Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43 (2), 265-70. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736447.
39. Tsai, C. T., Chang, S. N., Chang, S. H., Lee, J. K., Lin, L. Y., & Wu, C. K. (2014). Renin-angiotensin system gene polymorphisms predict the risk of stroke in patients with atrial fibrillation: a 10-year prospective follow-up study. *Heart Rhythm*, 11 (8), 1384-90. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.04.014.
40. Vasan, R. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Wilson, P. W., Meigs, J. B., Rifai, N. ... Levy, D. (2004). Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *The New England Journal of Medicine*, 351 (1), 33-41.
41. Wang, L., Zhou, J., Zhang, B., Wang, H., Li, M., Niu, Q., ... Wen, S. (2015). Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16 (4), 858-871.
42. Xiaodan, F., Xiangyu, M., Li, Z., & Zhiyuan, S. (2015). Relationship between CYP11B2-344T>C polymorphism and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16 (1), 185-188.
43. Yamamoto, N., Yasue, H., Mizuno, Y., Yoshimura, M., Fujii, H., Nakayama, M., ... Ogawa, H. (2002). Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 39, 958-62. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12019276.
44. Yang, Yu. (2015). The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16 (2), 382-388. https://doi.org/10.1177/1470320313492362.
45. Young, W. F. (2007). Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8 (4), 309-320. DOI: 10.1007/s11154-007-9055-z.
46. Zannad, F. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker effects on the efficacy of eplerenone (EPHESUS)*. ESC Congress 2003; August 30-September 3, 2003; Vienna, Austria. Clinical Trial Update II: Heart Failure, Presentation #2458.
47. Zhang, H., Li, X., Zhou, L., Zhang, K., Zhang, Q., Li, J. ... Qiu, C. (2017). A novel haplotype of low-frequency variants in the aldosterone synthase gene among northern Han Chinese with essential hypertension. *Medicine (Baltimore)*, 96 (39), e8150. doi: 10.1097/MD.00000000000008150.
48. Zhang, J. A., Li, J. R., & Qiao, Y. J. (2015). Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis. *Genetics and Molecular Research Journal*, 14 (3), 9163-9170. doi: 10.4238/2015.August.7.26.

## References

1. Dolzhenko, M., Dosenko, V., & Lobach, L. (2017). Polimorfizm hena aldosteron syntetazy (CYP11b2) i pokaznyky diastolichnoi funktsii livoho shlunochka u patsientiv z ishemichnoi khvoroboiu sertsia ta postinfarktym kardiosklerozom (analiz danykh patsientiv homozyhot) [Polymorphism of the aldosterone synthetase gene (CYP11b2) and left ventricular diastolic function in patients with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis (analysis of patients with homozygotes)]. *Liky Ukrainy - Medications of Ukraine*, 3 (32), 71-76.
2. Dolzhenko, M. M., Dosenko, V. Ye., & Lobach, L. Ye. (2017). Polimorfizm hena aldosteron syntetazy (CYP11b2) ta strukturni pokaznyky livoho shlunochka v patsientiv z IKhS, postinfarktym kardiosklerozom [Polymorphism of the aldosterone synthetase gene (CYP11b2) and structural left ventricular parameters in patients with coronary artery disease, post-infarction cardiosclerosis]. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal - Zaporozhye Medical Journal*, 6 (105), 716-725.
3. Zhebel, V. M., Starzhynska, O. L., Hefter, Yu. O., Blonar, O. L., Palii, I. K., & Shevchuk, O. K. (2009). Henotyp retseptora do anhiotenzynu II 1-ho typu yak faktor vplyvu na strukturu ta funktsiiu miokarda u khvorykh na hipertonichnu khvorobu [Genotype of the receptor to angiotensin II type 1 as a factor influencing the structure and function of the myocardium in patients with hypertension]. *Arterialnaya gipertenziya - Arterial hypertension*, 1 (3), 54-58.
4. Zhebel, V. M., Starzhynska, O. L., & Hefter, Yu. O. (2006). *Polimorfizm hena retseptora anhiotenzynu II u khvorykh na hipertonichnu khvorobu riznykh stadii yak faktor vplyvu na strukturu ta funktsiiu miokardu [Polymorphism of the*

- angiotensin II receptor gene in patients with hypertensive disease of different stages as a factor affecting the structure and function of the myocardium*. Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal. Materialy mizhnarodnoho forumu "Kardiologhiia vchora, sohodni, zavtra" - Ukrainian Cardiology Magazine. Materials of the International Forum "Cardiology Yesterday, Today, Tomorrow", 54-58.
5. Petiunina, O. V. (2017). Asotsiatsiia infarktu miokarda z pidiomom sehmenta ST z polimorfizmom A1166S hena retseptora do anghiotenzynu II pershoho typu [Association of myocardial infarction with the rise of the ST segment with A1166C polymorphism of the receptor gene to angiotensin II of the first type]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk - Bukovinsky medical bulletin*, 3 (83), 44-50.
  6. Franchuk, S. V., & Zhebel, V. M. (2011). Strukturno-funktsionalni osoblyvosti sertsia pry uspadkuvanni riznykh variantiv hena retseptora anghiotenzynu II pershoho typu u zhynok, yaki perenesly infarkt miokarda ta mozkovy insult na tli hipertonichnoi khvoroby [The structural-functional features of the heart when inheriting various variants of the gene of the angiotensin II receptor of the first type in women who suffered a myocardial infarction and a cerebral stroke against a background of hypertension]. *Visnyk morfologii - Reports of Morphology*, 17 (3), 598-603.
  7. Tseluiko, V. Y., & Yakovleva, L. M. (2013). Henetychni aspekty arterialnoi hipertenzii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia [Genetic aspects of arterial hypertension in patients with coronary heart disease]. *Arterialna hipertenzia - Arterial hypertension*, 5 (31), 16-20.
  8. Yahontov, D. A., Derisheva, D. A., & Gulyaeva, L. F. (2014). Polimorfizm gena aldosteronsintazy u bolnykh arterialnoy gipertenzii v sochetanii s ishemicheskoy boleznyu serdca pri razlichnoy masse miokarda levogo zheludochka [Polymorphism of the aldosterone synthase gene in patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease with a different mass of the myocardium of the left ventricle]. *Sistemnye gipertenzii - Systemic hypertension*, 1, 16-20.
  9. Adam, O., Zimmer, C., Hanke, N., Hartmann, R. W., Klemmer, B., Bohm, M., & Laufs, U. (2015). Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 85, 140-150. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.05.019.
  10. Baird, T., Palmer, B., Frampton, C., Yandle, T., Skelton, L., Richards, A., & Cameron, V. (2007). Association of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with risk factors and survival in a post-myocardial infarction cohort. *Journal of Human Hypertension*, 21 (3), 256-258. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002130.
  11. Briet, M., & Schiffrin, E. L. (2012). Vascular Actions of Aldosterone. *Journal of Vascular Research*, 50, 89-99. doi: 10.1159/000345243.
  12. Briet, M., Barhoumi, T., Mian, M.O.R., Coelho, S. C., Ouerd, S., Rautureau, Y., & Schiffrin, E. L. (2016). Aldosterone-Induced Vascular Remodeling and Endothelial Dysfunction Require Functional Angiotensin Type 1a Receptors. *Hypertension*, 67 (5), 897-905. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07074.
  13. Capros, N., Barbacar, N., Istrati, V., & Braniste, T. (2013). Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 117 (1), 78-82. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505896>.
  14. Catena, C., Colussi, G., Martinis, F., Novello, M., & Sechi, L. A. (2017). Microalbuminuria and plasma aldosterone levels in nondiabetic treatment-naive patients with hypertension. *J. Hypertens.*, 35 (12), 2510-2516. doi: 10.1097/HJH.0000000000001476.
  15. Clerico, A., & Emdin, M. (2004). Endocrine paradox in heart failure: resistance to biological effects of cardiac natriuretic hormones. *Clinical Chemistry*, 50 (12), 2465-2467. DOI: 10.1373/clinchem.2004.041533.
  16. Diez, J., & Frohlich, E. D. (2010). A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension*, 55 (1), 1-8.
  17. Emdin, M., Fatini, C., Mirizzi, G., Poletti, R., Borrelli, C., Prontera, C., ... Vergaro, G. (2015). Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? *Clinica Chimica Acta*, 443, 85-93. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.031.
  18. Essick, E., & Flora, S. (2011). Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the Metabolic Syndrome: A Role for Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor. *International Journal of Hypertension*, 264-273. DOI: 10.4061/2011/346985.
  19. Funder, J. W. (2013). Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? *Nephrol Dial Transplant.*, 28 (7), 1625-1627. doi: 10.1093/ndt/gft052.
  20. Gomez-Sanchez, E. P., Ahmad, N., Romero, D. G., & Gomez-Sanchez, C. E. (2004). Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology*, 145 (11), 4796-4802. DOI: 10.1210/en.2004-0295.
  21. Hamrah, M., Hamrah, M., Ishii, H., Suzuki, S., Hamrah, M., Hamrah, A., & Dahi, A. (2018). Left ventricular hypertrophy and proteinuria in patients with essential hypertension in Andkhoy, Afghanistan. *Nagoya J. Med. Sci.*, 80 (2), 249-255. doi: 10.18999/nagjms.80.2.249.
  22. Hernandez-Socorro, C., Rodriguez-Esparragon, F., Celli, J., & Lopez-Fernandez, J. (2017). Sonographic evaluation of atherosclerosis burden in carotid arteries of ischemic stroke patients and its relation to paraoxonase 1 and 2, MTHFR and AT1R genetic variants. *Journal of the Neurological Sciences*, 378, 146-151. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.010.
  23. Hlubocka, Z., Jachymova, M., Heller, S., Umnerova, V., Danzig, V., & Lanska, V. (2009). Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. *Physiological Research*, 58 (6), 785-92.
  24. Hwang, A. Y., Dietrich, E., Pepine, C. J., & Smith, S. M. (2017). Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep.*, 19 (7), 56. doi: 10.1007/s11906-017-0754-x.
  25. Ji, L., Cai, X., Zhang, L., Fei, L., Wang, L., Su, J., ... Zhang, Y. (2013). Association between polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system genes and essential hypertension in the Han Chinese population. *PLoS One*, 8 (8), 1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0072701.
  26. Kupari, M., Hautanen, A., Lankinen, L., Koskinen, P., Virolainen, J., Nikkila, H., & White, P. (1998). Associations Between Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms and Left Ventricular Size, Mass, and Function. *Circulation*, 97 (6), 569-75.
  27. Lee, Y., Kim, J., Kim, K., Jang, H., Kim, J., Lee, J., Shin, I., ... Kim, D. K. (2004). Aldosterone upregulates connective tissue growth factor gene expression via p38 MAPK pathway and mineralocorticoid receptor in ventricular myocytes. *Journal of Korean Medical Science*, 19 (6), 805-811. DOI:10.3346/jkms.2004.19.6.805.
  28. Liu, D., Zhang, Y., Hu, B., Zhang, J., & Zhao, Q. (2015). Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16 (4), 898-909. doi: 10.1177/1470320315584096.
  29. Lozinsky, S. (2016). The association of A1166C gene polymorphism of angiotensin receptors with the parameters of central pulse wave in normotensive persons and patients with hypertension. *Folia Cardiologica*, 11 (2), 180-185. DOI: 10.5603/FC.2016.0028.
  30. MacKenzie, S. M., Davies, E., & Alvarez-Madrazo, S. (2017). Analysis of the Aldosterone Synthase (CYP11B2) and 11β-Hydroxylase (CYP11B1) Genes. *Methods Mol. Biol.*, 1527, 139-



150. doi: 10.1007/978-1-4939-6625-7\_11.
31. Martinez-Quintana, E., Chirino, R., Nieto-Lago, V., Perez-Jimenez, P., Lopez-Rios, L., & Rodriguez-Gonzalez, F. (2014). Prognostic value of ACE I/D, AT1R A1166C, PAI-1 4G/5G and GP1IIa a1/a2 polymorphisms in myocardial infarction. *Cardiology Journal*, 21 (3), 229-237.
32. Neefs, J., van den Berg, N.W., Limpens, J., Berger, W. R., Boekholdt, S. M., Sanders, P., de Groot, J. R. (2017). Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, 231, 155-161.
33. Park, J., Song, K., Jang, Y., & Kim Yoon, S. (2015). A polymorphism of the renin gene rs6682082 is associated with essential hypertension risk and blood pressure levels in Korean women. *Yonsei Medical Journal*, 56 (1), 227-34. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.227.
34. Rodilla, E., Pascual, J., Costa, J., Martin, J., Gonzalez, C., & Redon, J. (2013). Regression of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria changes during antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension*, 31 (8), 1683-1691. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361461e.
35. Shenasa, M., & Shenasa, H. (2017). Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int. J. Cardiol.*, 237, 60-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.002.
36. Sookoian, S., Gianotti, T., & Pirola, C. (2009). Role of the C-344T aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes. *Electrolyte Blood Press*, 7 (2), 67-72. DOI:10.1136/hrt.2007.119545.
37. Starzhynska, O., Zhebel, V., & Blana, O. (2012). Polymorphism Angiotensin II Type 1 Receptor Gene and Endothelial Dysfunction in Patients With Essential Hypertension and Congestive Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*, 28 (5), S115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.07.088>.
38. Stella, P., Bigatti, G., Tizzoni, L., Barlassina, C., Lanzani, C., Bianchi, G., Cusi, D. (2004). Association Between Aldosterone Synthase (CYP11B2) Polymorphism and Left Ventricular Mass in Human Essential Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43 (2), 265-70. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736447>.
39. Tsai, C. T., Chang, S. N., Chang, S. H., Lee, J. K., Lin, L. Y., & Wu, C. K. (2014). Renin-angiotensin system gene polymorphisms predict the risk of stroke in patients with atrial fibrillation: a 10-year prospective follow-up study. *Heart Rhythm*, 11 (8), 1384-90. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.04.014.
40. Vasan, R. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Wilson, P. W., Meigs, J. B., Rifai, N. ... Levy, D. (2004). Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *The New England Journal of Medicine*, 351 (1), 33-41.
41. Wang, L., Zhou, J., Zhang, B., Wang, H., Li, M., Niu, Q., ... Wen, S. (2015). Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System*, 16 (4), 858-871.
42. Xiaodan, F., Xiangyu, M., Li, Z., & Zhiyuan, S. (2015). Relationship between CYP11B2-344T>C polymorphism and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System*, 16 (1), 185-188.
43. Yamamoto, N., Yasue, H., Mizuno, Y., Yoshimura, M., Fujii, H., Nakayama, M., ... Ogawa, H. (2002). Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 39, 958-62. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12019276>.
44. Yang, Yu. (2015). The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System*, 16 (2), 382-388. <https://doi.org/10.1177/1470320313492362>.
45. Young, W. F. (2007). Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8 (4), 309-320. DOI:10.1007/s11154-007-9055-z.
46. Zannad, F. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker effects on the efficacy of eplerenone (EPHESUS)*. ESC Congress 2003; August 30-September 3, 2003; Vienna, Austria. Clinical Trial Update II: Heart Failure, Presentation #2458.
47. Zhang, H., Li, X., Zhou, L., Zhang, K., Zhang, Q., Li, J. ... Qiu, C. (2017). A novel haplotype of low-frequency variants in the aldosterone synthase gene among northern Han Chinese with essential hypertension. *Medicine (Baltimore)*, 96 (39), e8150. doi: 10.1097/MD.00000000000008150.
48. Zhang, J. A., Li, J. R., & Qiao, Y. J. (2015). Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis. *Genetics and Molecular Research Journal*, 14 (3), 9163-9170. doi: 10.4238/2015.August.7.26.

# **ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТЕТАЗИ (CYP11B2), ЯК КОМПОНЕНТА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ В ПАТОГЕНЕЗІ ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДА ПРИ ГІПЕРТОНІЧЕСЬКІЙ БОЛЕЗНІ: ОБЗОР ЛІТЕРАТУРИ І СОБСТВЕНОГО ОПИТ**

**Лозинська М.С., Жебель В.М.**

**Анотація.** Ген альдостеронсинтази являється одним із кандидатних генів, відповідальних за реалізацію ефектів альдостерону. В частині, існують дані про вплив даного гена на процеси ремоделювання міокарда при гіпертонічній хворобі. В статті проаналізовані та узагальнені результати опублікованих наукових досліджень, присвячених вивченню поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) та його значення в процесах гіпертонічного ремоделювання міокарда. При створенні статті використали бази даних Pub Med і EMBASE. Також в статті представлені результати дослідження поліморфізму гена CYP11B2 в рамках науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2. Мета дослідження - вивчити значення поліморфізму гена альдостеронсинтази в патогенезі та клінічному перебігу гіпертонічної хвороби. Показано, що серед чоловіків з гіпертонічною хворобою та чоловіків контрольної групи, жителів Подільського регіону України, подавляюче більшість є носіями ТС поліморфізму гена CYP11B2, що узгоджується з даними попередніх досліджень, проведених в європейській популяції.

**Ключові слова:** альдостеронсинтаза, генетичний поліморфізм, альдостерон, РААС, гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка.

## **SIGNIFICANCE OF ALDOSTERONE SYNTHASE GENE (CYP11B2) POLYMORPHISM AS A COMPONENT OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN HYPERTENSION: LITERATURE REVIEW AND OWN EXPERIENCE**

**Lozinska M., Zhebel V.**

**Annotation.** Aldosterone synthase gene is one of the candidate genes responsible for the effects of aldosterone. In particular, there



*are some evidences concerning the influence of this gene on the myocardial remodeling in hypertension. The analysis and summary of the results of published researches devoted to the study of aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphism and its importance in the processes of hypertensive myocardial remodeling are presented in the article. Pub Med and EMBASE databases were used. The results of the study of CYP11B2 polymorphism within the framework of the research work at the Department of Internal Medicine of Medical Faculty №2 are presented in the article. The aim of the study is to study the importance of polymorphism of aldosterone synthase gene in the pathogenesis and clinic of hypertension. It has been shown that among both, hypertensive and males, residents of Podillia region of Ukraine, the overwhelming majority were carriers of TC polymorphism of CYP11B2 gene. These data are in the agreement with the previous studies in the European population.*

**Keywords:** aldosterone synthase, genetic polymorphism, aldosterone, RAAS, hypertension, left ventricular hypertrophy.

---