

С. А. Тихонова, В. П. Пісковацька

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОЛІМОРФНИХ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗИ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.331.1-092-08:616.12-008.46-036.12

С. А. Тихонова, В. П. Пісковацька

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре приведены данные современных популяционных, когортных исследований и мета-анализов относительно потенциальной патогенетической роли функционального полиморфизма -344C/T гена *CYP11B2* в возникновении определенных типов гипертензивного поражения органов-мишеней (ремоделирование миокарда левого желудочка, гипертензивная нефропатия, поражение белого вещества головного мозга, инсульт). Результаты исследований также предоставляют противоречивые данные о степени ответа на антигипертензивную терапию различными препаратами первого ряда в зависимости от гаплотипа *CYP11B2*. Дальнейшие проспективные исследования могут обосновать необходимость определения аллельного варианта гена альдостероновой синтазы с целью подбора максимально фармакогенетически обоснованной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поражение органов-мишеней, -344C/T полиморфизм гена альдостероновой синтазы *CYP11B2*, фармакогенетика.

UDC 616.12-008.331.1-092-08:616.12-008.46-036.12

S. A. Tykhonova, V. P. Piskovatska

PROGNOSTIC VALUE OF ALDOSTERONE-SYNTHASE GENE POLYMORPHISM IN ARTERIAL HYPERTENSION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Background. Massive research capacities are aiming to establish certain associations between various gene-candidates and prognosis in cardiovascular disease. Underlying hyperactivation of aldosterone synthase resulting in sodium and volume retention, as well as potent properties that modify oxidative stress, connective tissue proliferation with further cardiovascular remodeling are mechanisms that reflect the key role of aldosterone synthesis genes in onset and progression of hypertension.

Aim of the review. Current article aimed to evaluate perspectives and opportunities of early target organ damage prognosis and antihypertensive treatment administration in hypertensive patients with variable *CYP11B2* gene allelic variants.

Results. Review contains the most recent data about potential role of aldosterone-synthase gene polymorphism in development of target organ damage in hypertensive individuals. Studies in different populations accumulate growing, but still conflicting evidence of various allelic variants of *CYP11B2* significant influence on hypertension onset and such endpoints as left ventricle myocardial remodeling, hypertensive chronic kidney disease, cognitive impairment, and stroke. Studies in different ethnic groups and population represent controversial data about possible association of genotype and antihypertensive treatment response. There is lack of aldosterone synthase gene polymorphism studies in population of hypertensive patients in Ukraine.

Conclusions. Thus, further prospective studies, evaluating risk of excessive mineralocorticoid activation and personalized pharmacogenetic profile in hypertensives are required. Practical implication of various genotyping methods, including express techniques can possibly improve outcomes for hypertensive patients.

Key words: hypertension, target organ damage, -344C/T *CYP11B2* gene polymorphism, pharmacogenetics.

Вступ

Останніми десятиріччями активно досліджуються потенційні асоціації між етапами кардіоваскулярного континууму й алельними варіантами генів-кандидатів ренін-ангіо-

тензин-альдостеронової системи (РААС). Під час вивчення генів РААС при артеріальній гіпертензії (АГ) увагу зосереджують на мононуклеотидних поліморфізмах генів ангіотензину II (АII), ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ),

рецепторів до АII 1-го типу, оскільки різні алельні варіанти потенційно можуть впливати на терапевтичну стратегію при лікуванні інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів АII.

Альдостероновий компонент РААС також заслуговує



на увагу як з позицій прогностичної значущості при АГ, так і з точки зору раціональної індивідуалізованої антигіпертензивної терапії, особливо у разі резистентності до неї [1]. Ефекти альдостерону на серцево-судинну систему опосередковуються через активацію мінералокортикоїдних рецепторів (МКР), включають збільшення об'єму екстрацелюлярної рідини, ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ), ендотеліальну дисфункцію, жорсткість артеріальної стінки, запальні процеси та продукцію вільнорадикальних сполук кисню [2; 3].

Мета огляду — оцінити доцільність і перспективність досліджень, присвячених ранньому прогнозуванню потенційного типу ураження органів-мішеней (судинний, кардіальний, ренальний або церебральний) та фармакогенетично обґрунтованого (на основі урахування алельних варіантів генів-кандидатів РААС) раннього протективного медикаментозного втручання.

Патогенетична роль альдостерону у розвитку артеріальної гіпертензії та прогресуванні ураження органів-мішеней

Несприятливі ефекти альдостерону при кардіоваскулярних захворюваннях реалізуються за двома патогенетичними механізмами. Геномний механізм бере участь у регуляції транспорту калію та натрію в епітеліальних клітинах. Негеномний механізм залучає прискорення фіброзу, депонування колагену, активацію запальних процесів і ремоделювання міокарда та судин. Такі ефекти альдостерону значно зростають за умови споживання надмірної кількості натрію з їжею.

Головним патогенетичним впливом альдостерону, що реалізується при кардіоваскулярній патології, є його мітогенний ефект на численні типи клітин у судинному руслі, а також у тканинах міокарда та нирок.

Альдостерон також модулює оксидативний стрес, сприяє активації та підсиленню дії АІІ. Після приєднання до МКР альдостерон здійснює транслокацію до клітинного ядра, де відбувається дисоціація гормонорецепторного комплексу та його зв'язування із регуляторними ділянками численних генів, що стимулюють продукцію білків, залучених у процесах натрієвого і калієвого транспорту, запалення й оксидативного стресу [4].

Ген альдостеронової синтази, його функціональні поліморфні варіанти та роль у перебігу артеріальної гіпертензії

Альдостеронова синтаза (АС) — мітохондріальна оксидаза системи ензимів P450, головним чином локалізується в гломерульозній зоні кори надниркових залоз, є ключовим ферментом синтезу альдостерону. Вона розміщується на внутрішній мітохондріальній мембрані та каталізує синтез 18-оксикортизолу й альдостерону. Ген АС (*CYP11B2*) належить до генів, що кодують сімейство ферментів цитохрому P450, його поліморфні варіанти впливають на експресію альдостеронової синтази й особливості біосинтезу альдостерону, концентрації альдостерону в плазмі крові, ренін-альдостеронове співвідношення. До системи цитохрому P450, окрім альдостерон-синтази, також входять оксидази, що беруть участь у метаболізмі численних лікарських засобів, у тому числі антигіпертензивних, каталізують процеси синтезу стероїдних гормонів, холестеролу. Різні мутації гена *CYP11B2* супроводжуються значним збільшенням продукції альдостерону та підвищенням артеріального тиску (АТ) або недостатнім синтезом альдостерону зі значною втратою натрію й електролітними порушеннями. Ідентифіковані кіль-

ка розповсюджених поліморфізмів гена АС, серед них поліморфізм промоторної ділянки -344C/T (*rs id 1799998*). Варіанти поліморфізму АС або збільшують альдостерон-ренінове співвідношення у гіпертензивних пацієнтів, або знижують продукцію альдостерону, сприяючи виведенню натрію та зменшенню екскреції калію і забезпечуючи протективні механізми щодо АГ у здорових осіб [5].

Ефекти альдостерону опосередковуються через МКР 1-го типу, які функціонують як медіатори альдостеронового впливу на водно-сольовий обмін в обмеженій групі клітин-мішеней. Локалізуються МКР у багатьох тканинах, у тому числі у структурах головного мозку, зумовлюючи периферичні ефекти, пов'язані з кардіометаболічними процесами, й опосередковуючи регуляцію когнітивних, афективних процесів і пам'яті у центральній нервовій системі [6].

Генетична схильність до певного ураження органів-мішеней

Потенційним фактором індивідуальної різноманітності ураження органів-мішеней (УОМ) є варіабельність патогенетичних механізмів виникнення АГ та факт того, що більшість вазоконстрикторних, антинатрійуретичних і нейробуджувальних ендогенних біологічно активних речовин (наприклад, АІІ, норадреналін, ендотелін) не лише сприяють підвищенню АТ, а й стимулюють ріст клітин і ремоделювання судин — дві загальноновизнані ознаки мікро- та макроваскулярних ускладнень АГ [7]. Характерні ознаки ремоделювання артерій дрібного калібру й артеріол у осіб із АГ та їх молодих нормотензивних нащадків сприяють не лише виникненню та підтриманню високого АТ, а й подальшому розвитку атеросклеротичних ускладнень. У результаті формування звивистостей,



неоднорідності структури артерій, потовщення комплексу інтима-медіа, резерв до вазодилатації стає обмеженим, а саморегуляція АТ замикається на більш високих цифрах у більш вузькому діапазоні. Таким чином, навіть за відсутності суттєвого атеросклеротичного ураження артерій великого калібру, органи-мішені ушкоджуються комбінацією недостатнього кровопостачання та високого АТ. Маніфестація ішемічного УОМ реалізується у двох різних формах — у вигляді ураження артерій великого та середнього калібру, що кровопостачають орган, а також за рахунок атеросклеротичного ураження артерій малого калібру безпосередньо всередині органа. У віддаленій перспективі клінічно релевантна відмінність між ішемічними проявами атеросклерозу й артеріолосклерозу полягає в тому, що смертність від атеросклеротичних ускладнень нижча за частоту ускладнень, пов'язаних із артеріолосклерозом. Незважаючи на вагому підтримку в літературних джерелах ідеї щодо генетичної схильності до атеросклеротичних ускладнень АГ, у кількох дослідженнях спробували ідентифікувати гени, що можуть асоціюватися з артеріолосклеротичними ускладненнями АГ, особливо з мікровазкулярними ураженнями білої речовини головного мозку [8].

Генетичні предиктори ураження головного мозку при артеріальній гіпертензії

Хронічна гіпоперфузія та порушення церебральної авторегуляції є головними пусковими механізмами прогресування лейкоареозу та когнітивної дисфункції у гіпертензивних пацієнтів із віком. Дослідження генів-кандидатів, що включали T235M-алельні варіанти ангіотензиногену, поліморфні варіанти аполіпопротеїну Е, аполіпопротеїну А, метилтетрафолат редуктази та

параоксанази 1 не дали однозначної відповіді на запитання, зважаючи на невеликий обсяг досліджуваних груп і малу кількість повторень досліджень на прикладі різних популяцій [9–11].

T-алель гена *CYP11B2*, за даними S. Saidi et al., асоціюється із високим ризиком ішемічного інсульту у популяції туніських арабів. Генотипи СТ, ТТ і група пацієнтів з генотипами СТ і ТТ, незалежно від статі та віку, мали значний ризик мозкового інсульту. У даному дослідженні було показано розподіл алельних варіантів гена *CYP11B2* у різних групах пацієнтів згідно із віком, статтю, наявністю АГ. Достовірні відмінності було зафіксовано у групі гіпертензивних осіб. Рівні систолічного і діастолічного АТ корелювали із наявністю T-алеля та були вищими серед молодих (< 60 років) носіїв генотипів СТ і ТТ. Приймаючи нормотензивних осіб за референтну групу, регресійний аналіз ідентифікував ТТ-генотип, вік і жіночу стать як фактори ризику, що незалежно асоціюються з імовірністю інсульту [12].

У роботі Verpillat et al. було показано, що *CYP11B2*-344C/T поліморфізм має тісний взаємозв'язок із гіперінтенсивним сигналом білої речовини головного мозку при T2-режимі магніторезонансної візуалізації у пацієнтів з АГ. При порівнянні впливу поліморфізмів генів *CYP11B2*, АПФ, All та ендотеліальної NO-синтази виявлено основну роль ТТ-генотипу як головного фактора ризику виникнення захворювань головного мозку, асоційованих із АГ [13]. Окрім того, було показано синергічний ефект поліморфізмів генів *CYP11B2* та інсерційно-делеційного поліморфізму АПФ щодо ризику виникнення ішемічного інсульту [14].

Проте недавній метааналіз 12 досліджень, що включали 3620 пацієнтів з ішемічним інсульту і 4090 контрольних спостережень, не надав статис-

тичних доказів щодо можливої асоціації між поліморфізмом *CYP11B2* -344C/T та ішемічним інсульту у різних генетичних моделях. Субаналіз у різних етнічних групах також не виявив жодних переконливих результатів [15].

Вплив поліморфізму гена *CYP11B2* на ремоделювання міокарда

У дослідженні M. Kupari et al. було показано зв'язок -344C/T поліморфізму із розмірами та масою міокарда ЛШ (ММЛШ), а також із ехокардіографічними (ЕхоКГ) параметрами наповнення ЛШ на прикладі 84 здорових осіб, обстежених у Фінляндії. Здорові пацієнти, що не мали жодних проявів кардіоваскулярної патології, гомозиготні за С-алелем, мали на 28 % більший кінцево-діастолічний розмір ЛШ, на 21 % більшу ММЛШ, ніж Т-гомозиготні особи. Поліморфні варіанти гена *CYP11B2* також асоційовані з розміром ЛШ, ММЛШ та його діастолічною функцією в осіб без клінічної картини серцево-судинного захворювання. Ці впливи є незалежними від потенційних факторів ризику, включаючи стать, масу тіла, АТ, рівень фізичної активності, паління та вживання алкоголю [15].

У більш масштабному субдослідженні MONICA Augsburg survey [16] порівнювали ЕхоКГ-параметри ЛШ у нормотензивних осіб і нелікованих гіпертензивних пацієнтів залежно від різних алельних варіантів гена АС. Розподіл за алельними варіантами *CYP11B2* був однаковою у осіб із наявністю та за відсутності гіпертрофії ЛШ (ГЛШ). Тренди до зменшення кінцевого діастолічного розміру ЛШ, меншого об'єму лівого передсердя та меншої пікової швидкості мітральної хвилі А спостерігали в осіб із СС-генотипом, на відміну від дослідження M. Kupari et al., що показало протилежні результати [17].



Дослідження С. Delles et al. показали, що пацієнти із АГ та -344 СС-генотипом промоторної ділянки АС мали ехокардіографічні ознаки ранньої ексцентричної ГЛШ. У дослідженні було зроблено важливі висновки щодо здатності до адекватної регуляції водно-сольового обміну та потенційного впливу на процеси ремоделювання міокарда у пацієнтів із АГ залежно від функціонального варіанта гена *CYP11B2*. По-перше, патерн ексцентричної ГЛШ у СС-гомозигот може бути результатом різної відповіді на сольове навантаження порівняно з ТТ-гомозиготами. Носії СС-генотипу не збільшували екскрецію натрію із сечею адекватно до харчового навантаження натрієм (6 г на добу харчової солі у вигляді таблеток) протягом періоду спостереження в один тиждень. Така дизрегуляція натрійурезу може репрезентувати кардіоваскулярну адаптацію протягом тривалого періоду за умови систематичного надходження в організм надлишку натрію. По-друге, було описано різну регуляцію сироваткової концентрації альдостерону у ТТ- і СС-гомозигот за умови орального натрієвого навантаження. Концентрації сироваткового альдостерону було визначено до та після тижневого навантаження натрієм. Ініціально в групах пацієнтів, згідно з алельним варіантом *CYP11B2* -344С/Т, не було достовірних відмінностей між середніми рівнями сироваткового альдостерону. Після сольового навантаження носії Т-алеля мали знижені рівні альдостерону порівняно з його базальними концентраціями, тимчасом як СС-гомозиготи мали незмінно високий рівень альдостерону. Неадекватно високі рівні альдостерону можуть призводити до затримки натрію та збільшення об'єму циркулюючої рідини, що пояснює формування ексцентричної ГЛШ у пацієнтів із АГ. Результати дослідження підтримують гіпотезу про зв'язок між порушенням структури міокарда,

змінами біохімічних і фізіологічних параметрів і поліморфізмом гена *CYP11B2* [18].

Вплив поліморфізму гена *CYP11B2* на виникнення гіпертензивної нефропатії

Слід зазначити дискусійність питання первинної ролі високого АТ у виникненні гіпертензивної нефропатії (ГН), оскільки часто АГ асоціюється з іншими нефроальтернуючими факторами (цукровий діабет, гіперурикемія, дисліпідемія, паління). Генетична предриспозитивна відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні нефропатії при АГ. У пацієнтів афроамериканського походження вперше було показано асоціацію між поліморфізмом гена міозинових волокон та виникненням і прогресуванням нефропатії при АГ. Пізніше таку асоціацію було показано і в популяції європейців [19]. С. Vapitis et al. продемонстрували асоціацію між -344С варіантом гена *CYP11B2* та виникненням фокального сегментарного гломерулосклерозу при АГ [20]. Вплив поліморфізму гена *CYP11B2* може реалізуватися за рахунок прямих нефросклеротичних впливів, що потенціюють прозапальні цитокінові реакції при АГ й атеросклерозі та призводять до прогресивної втрати ниркової функції [21].

Висновки

Таким чином, поліморфізм гена *CYP11B2*, що опосередковує не лише біосинтез альдостерону та реалізацію патогенетичних механізмів, які залучають процеси ушкодження ендотелію, атерогенезу, електrolітні та запальні зміни в тканинах органів-мішеней, але й метаболізм антигіпертензивних препаратів, має дедалі більшу прогностичну вагу.

Зростає доказова база щодо Т-алеля *CYP11B2* як фактора ризику для певного патерну УОМ у гіпертензивних пацієнтів, а також ризику виникнення АГ *de novo* у нормотензивних осіб. У точці зіткнення вразливого генотипу та відповідних довготривало повторю-

ваних або персистуючих факторів ризику реалізується не лише виникнення АГ, але й розвиток УОМ і аспекти, пов'язані з індивідуальними особливостями відповіді на антигіпертензивну терапію, а саме виникнення резистентності та побічних ефектів вищевказаних лікарських засобів.

Подальшого ретельного дослідження потребують фармакогенетичні ризики, оптимізація й індивідуалізація антигіпертензивної терапії з метою ранньої профілактики кардіальних, церебральних і реціальних подій.

Перспективним є вивчення синергічних ефектів поліморфізмів кількох генів у рамках як первинної предриспозитивності до АГ, так і в комплексній взаємодії з множинними факторами ризику. Генотипування з метою уточнення поліморфного варіанта гена *CYP11B2* при АГ може мати клінічні переваги для пацієнтів за умови доведення в проспективних дослідженнях покращання віддалених результатів персоналізованого лікування АГ з урахуванням гіперальдостеронового механізму.

Розуміння генетичного підґрунтя надмірної мінералокортикоїдної складової АГ може допомогти у винайденні більш ефективних методів індивідуалізованого менеджменту пацієнта, сприяти сповільненню прогресування УОМ і модифікувати глобальний кардіоваскулярний ризик.

ЛІТЕРАТУРА

1. He B. J. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter / B. J. He, M. E. Anderson // Trends Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 24. – P. 21–30.
2. Ferrario C. M. Role of the RAAS and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C. M. Ferrario, W. B. Strawn // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 121–128.
3. Sowers J. R. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension / J. R. Sowers, A. Whaley-Connell, M. Epstein // Ann Int Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 776–783.
4. Zennaro M. C. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for cli-



nicians / M. C. Zennaro, A. J. Rickard, S. Boulkroun // *European Journal of Endocrinology*. – 2013. – Vol. 169. – P. 15–25.

5. PubMed GENE [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1585>.

6. Gomez-Sanchez E. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor / E. Gomez-Sanchez, C. E. Gomez-Sanchez // *Compr Physiol*. – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 965–994.

7. Zizek B. Target Organ Damage in Essential Hypertension Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension / B. Zizek. – InTech Europe, Rijeka, 2012. – P. 21–42.

8. Oparil S. Pathogenesis of Hypertension / S. Oparil, M. A. Zaman, D. A. Calhoun // *Ann Intern Med*. – 2003. – Vol. 139. – P. 761–776.

9. Sierra C. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension / C. Sierra, A. Coca // *The Scientific World J*. – 2006. – Vol. 6. – P. 494–501.

10. Paternoster L. Genetic Determinants of White Matter Hyperintensities on Brain Scans: A Systematic Assessment of 19 Candidate Gene polymorphisms in 19 000 Subjects / L. Paternoster, W. Chen, C. L. M. Sudlow // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 2020–2026.

11. Freudenberger P. Genetics of age-related white matter lesions from linkage to genome wide association studies / P. Freudenberger, R. Schmidt, H. Schmidt // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 322. – P. 82–86.

12. Saidi S. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs / S. Saidi, T. Mahjoub, W. Y. Almawi // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (Including other Peptidergic systems)*. – 2010. – Vol. 11, N 3. – P. 180–186.

13. Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and metaanalysis / P. Vepriat, A. Camuzat, D. Hannequin [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2002. – Vol. 10 (7). – P. 399–405.

14. Gene polymorphisms and related risk factors in Mongolian hypertensive stroke patients / H. Huriletemuer, C. Zhang, G. Niu [et al.] // *Neurosciences*. – 2010. – Vol. 15, N 3. – P. 184–189.

15. Lack of an Association between CYP11B2 C-344T Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of 7,710 Subjects / Y. Pi, L. L. Zhang, K. Chang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 8. – P. 68842.

16. Lack of Association Between a Polymorphism of the Aldosterone Synthase Gene and Left Ventricular Structure / H. Schunkert, C. Henstenberg, S. R. Holmer [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2255–2260.

17. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene

polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / M. Kupari, A. Hautanen, L. Lankinen [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 569–575.

18. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension / C. Delles, J. Erdmann, J. Jacobi [et al.] // *JACC*. – 2001. – Vol. 37, N 3. – P. 878–884.

19. Rood I. M. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice / I. M. Rood, J. K. J. Deegens, J. F. M. Wetzels // *Nephrol Dial Transplant*. – 2012. – Vol. 27. – P. 1–9.

20. Influence of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on focal segmental glomerulosclerosis / C. Bantis, P. J. Heering, M. Stangou [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2011. – Vol. 16. – P. 730–735.

21. Pawlik M. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene -344T/C polymorphism with the risk of primary chronic glomerulonephritis in the Polish population / M. Pawlik, A. Mostowska, M. Lianeri // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2013. – Vol. 0 (0). – P. 1–6.

REFERENCES

1. He B.J., Anderson M.E. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24: 21-30.

2. Ferrario C.M., Strawn W.B. Role of the RAAS and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 121-128.

3. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Int Med* 2009; 150: 776-83.

4. Zennaro M.C., Rickard A.J., Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology* 2013; 169: 15-25.

5. PubMed GENE [Electr. resource]. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1585>.

6. Gomez-Sanchez E., Gomez-Sanchez C.E. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. *Compr Physiol* 2014; 4 (3): 965-94.

7. Zizek B. Target Organ Damage in Essential Hypertension Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension. *Tech Europe, Rijeka*. 2012, p. 21-42.

8. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139: 761-776.

9. Sierra C., Coca A. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension. *The Scientific World J* 2006; 6: 494-501.

10. Paternoster L., Chen W., Sudlow C.L.M. Genetic Determinants of White Matter Hyperintensities on Brain

Scans: A Systematic Assessment of 19 Candidate Gene polymorphisms in 46 Studies in 19 000 Subjects. *Stroke* 2009; 40: 2020-2026.

11. Freudenberger P., Schmidt R., Schmidt H. Genetics of age-related white matter lesions from linkage to genome wide association studies. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 322: 82-86.

12. Saidi S., Mahjoub T., Almawi W.Y. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (Including other Peptidergic systems)* 2010; 11 (3): 180-186.

13. Vepriat P., Camuzat A., Hannequin D. et al. Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and metaanalysis. *European Journal of Human Genetics* 2002; 10 (7): 399-405.

14. Huriletemuer H., Zhang C., Niu G. et al. Gene polymorphisms and related risk factors in Mongolian hypertensive stroke patients. *Neurosciences* 2010; 15 (3): 184-189.

15. Pi Y., Zhang L.L., Chang K. et al. Lack of an Association between CYP11B2 C-344T Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of 7,710 Subjects. *PLoS One* 2013; 8 (8): 68842.

16. Schunkert H., Henstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of Association Between a Polymorphism of the Aldosterone Synthase Gene and Left Ventricular Structure. *Circulation* 1999; 99: 2255-2260.

17. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L. et al. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation* 1998; 97: 569-575.

18. Delles C., Erdmann J., Jacobi J. et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension. *JACC* 2001; 37 (3): 878-884.

19. Rood I.M., Deegens J.K.J., Wetzels J.F.M. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1-9.

20. Bantis C., Heering P.J., Stangou M. et al. Wetzels Influence of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 730-735.

21. Pawlik M., Mostowska A., Lianeri M. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene -344T/C polymorphism with the risk of primary chronic glomerulonephritis in the Polish population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2013; 0 (0): 1-6.

Надійшла 16.02.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Г. Марічереда

