



Павлова О.С.¹, Огурцова С.Э.², Ливенцева М.М.¹, Ковш Е.В.¹, Афонин В.Ю.², Мрочек А.Г.¹

ПОЛИМОРФИЗМ C(-344)Т ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ И ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

² Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Беларусь

Pavlova O.S.¹, Ogurtsova S.E.², Liventseva M.M.¹, Kovsh E.V.¹, Afonin Yu.V.², Mrochek A.G.¹

POLYMORPHISM C(-344)T OF THE ALDOSTERONE SYNTHASE GENE AND ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

² Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences Republic of Belarus,
Minsk, Belarus

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – установление ассоциации полиморфизма C(-344)Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с развитием эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) у этнических белорусов.

Материалы и методы. Генотипирование по полиморфному маркеру C(-344)Т гена CYP11B2 проводили методом полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) у 585 человек (391 пациент с эссенциальной АГ и 194 человека с нормальным или оптимальным артериальным давлением (АД)).

Результаты. Распределение генотипов полиморфизма C(-344)Т гена CYP11B2 не отличалось между группами пациентов с АГ – CC, CT, TT-генотипы были выявлены у 105 (26,8%), 182 (46,6%), 104 (26,6%) человек, и здоровых лиц – у 48 (24,7%), 97 (50,0%), 49 (25,3%) человек, соответственно. Среди пациентов с впервые выявленной АГ или нерегулярным антигипертензивным лечением достоверных различий по уровню АД, степени заболевания в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма C(-344)Т гена CYP11B2 получено не было.

Выводы. У пациентов с АГ белорусской этнической принадлежности наблюдалось равновесное распределение C (50,1%) и T (49,9%) аллелей полиморфизма C(-344)Т гена CYP11B2. Генетический полиморфизм C(-344)Т гена CYP11B2 не был ассоциирован с развитием эссенциальной АГ как в возрастных группах до или после 45 лет, так и с учетом гендерных различий.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, ген альдостерон-синтазы, генетический полиморфизм.

ABSTRACT

Objective. To study the association the aldosterone synthase gene (CYP11B2) C(-344)T polymorphism in ethnic Belarusians with essential hypertension (EH).

Materials and methods. Genotyping of polymorphic marker C(-344)T of the CYP11B2 was performed by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) in 585 people (391 patients with EH and 194 subjects with normal or optimal blood pressure (BP)).

Results. The prevalence of C(-344)T polymorphism genotypes of the CYP11B2 gene did not differ between the groups of hypertensive patients - CC, CT, TT genotypes were detected in 105 (26.8%), 182 (46.6%), 104 (26.6%), and healthy people – in 48 (24.7%), 97 (50.0%), 49 (25.3%), respectively. There were not obtained differences in the level of BP, grade of EH depending on the mutant allele T polymorphism C(-344)T of the CYP11B2 gene among the group of 208 patients without the antihypertensive treatment.

Conclusions. In patients with EH of Belarusian ethnicity it was observed equilibrium distribution of the C (50.1%) and T (49.9%) alleles polymorphism C(-344)T of the CYP11B2 gene. The genetic polymorphism C(-344)T of the gene CYP11B2 was not associated with the development of EH in the groups as well as under or after 45 years and taking into account gender differences.

Key words: essential arterial hypertension, aldosterone synthase gene, genetic polymorphism.

Сведения об авторах:

Огурцова Светлана Эдуардовна	кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакогенетики Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, 220141, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Купревича, д. 5, кв. 2, тел.: +375172-67-63-80; Svetlana E. Ogurtsova, PhD, Principal researcher, Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences Republic of Belarus, Minsk, Belarus; Kuprevicha str., 5-2, Minsk, 220141, Belarus, e-mail: svetaogurtsova2011@mail.ru
Ливенцева Мария Михайловна	кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология», 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Р.Люксембург, 110, тел.: +375172-22-16-53; Maria M. Liventseva, MD, PhD, Principal researcher, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Luxemburg str., 110, Minsk, 220036, Belarus, e-mail: mari.mml@mail.ru
Ковш Елена Васильевна	кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением №1 Республиканского научно-практического центра «Кардиология», 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, д. 110, тел.: +375172-07-33-76; MD, PhD, Head of the Cardiology Department №1, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Luxemburg str., 110, Minsk, 220036, Belarus, e-mail: sedan105@rambler.ru
Афонин Виктор Юрьевич	кандидат биологических наук, заведующий лабораторией фармакогенетики Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, 220141, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Купревича, д. 5, кв. 2, тел.: +375172-67-70-43; PhD, Head of the Laboratory of Pharmacogenetics, Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences Republic of Belarus, Kuprevicha str., 5-2, Minsk, 220141, Belarus, e-mail: viktorafonin@yandex.ru
Мрочек Александр Геннадьевич	академик Национальной академии наук Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра «Кардиология», 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, тел.: +375172-07-37-02; MD, PhD, Academician of the Belarusian National Academy of Science, Professor, Director of Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Luxemburg str., 110, Minsk, 220036, Belarus, e-mail: director@cardio.by
Автор, ответственный за контакты с редакцией: Павлова Ольга Степановна	кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология», 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, тел.: +375172-27-12-06; MD, PhD, Head of the Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Luxemburg str., 110, Minsk, 220036, Belarus, e-mail: ol_skorochod@yahoo.com

ВВЕДЕНИЕ

Полиморфизм генов, кодирующих синтез компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оказывает влияние на развитие АГ [1]. Белковые продукты этих генов принимают участие в контроле АД и гомеостатической функции почек. Альдостерон является главным минералокортикоидным гормоном, регулирующим содержание натрия и воды в организме. При участии фермента альдостеронсинтазы (CYP11B2), ген которой расположен на длинном плече 8 хромосомы (8q22), альдостерон образуется в клетках коркового слоя надпочечников из дезоксикортикостерона. Главными стимуляторами экспрессии гена альдостеронсинтазы являются ангиотензин II и ионы калия. Среди нескольких полиморфизмов гена CYP11B2 особенно много исследований посвящено замене нуклеотида цитозина на тимин в позиции -344-й п.н. от участка инициации транскрипции в его промо-

торной области (С-344Т). Потенциальное влияние полиморфизма С(-344)Т на промоторную активность гена CYP11B2 анализировалось в нескольких исследованиях [2,3]. Указанная замена ослабляет способность связывания гена с фактором транскрипции SF-1, который регулирует его экспрессию. По данным P.C.White и соавт. наличие С аллеля позволяет в 4 раза больше связывать SF-1 в сравнении с носительством Т аллеля [2]. Уменьшение связывания с SF-1 при замене нуклеотидов (С → Т) в положении -344 увеличивает способность связывания в следующей области гена (-129/-114), имеющей решающее значение в синтезе альдостеронсинтазы [3]. Полиморфизм С(-344)Т гена CYP11B2 также может указывать на изменение чувствительности CYP11B2 к ангиотензину II [4]. Несколько факторов, такие как этническая принадлежность, пол и возраст могут быть вовлечены в фенотипическую экспрессию этого полиморфизма [5]. Согласно опубликованным данным F. Paillard (1999) [3], K.Tsukada (2002) [6], N. Kumar

(2003) [7], S. Sookoian (2007) [8], X. Cheng (2010) [9] полиморфизм C(-344)T гена CYP11B2 взаимосвязан с синтезом альдостерона и может влиять на предрасположенность к возникновению эссенциальной АГ, однако это было показано не во всех исследованиях H. Schunkert (1999) [10], N.Kato (2000) [11], W.J.Ye (2013) [12].

Целью настоящей работы было установление ассоциации полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 с развитием эссенциальной АГ у этнических белорусов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование было проведено методом «случай-контроль», в которое было включено 585 человек белорусской национальности, постоянно проживающих в Республике Беларусь и не состоящих между собой в родственных связях. Осуществлялся набор обследуемых после получения положительной экспертизы Комитета по этике и добровольного письменного информированного согласия всех участников. Критериями включения в группу пациентов с эссенциальной АГ являлось повышение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. при не менее двух визитах к врачу с интервалом в 1-2 недели, длительный прием антигипертензивных препаратов при отсутствии клинико-инструментальных признаков вторичной АГ. Критериями исключения являлись перенесенные инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматизм, диффузные болезни соединительной ткани.

Группу пациентов с эссенциальной АГ составили 391 человек и группу сравнения – 194 человека с нормальным или оптимальным АД (АД $\leq 129/84$ мм рт. ст.).

Проводилось офисное измерение АД и пульса с использованием стандартных манжет трех размеров, соответствующих окружности плеча, три раза с интервалом в 1 минуту с автоматической оценкой средних значений полученных данных с помощью сфигмоманометра «WatchBP Office» (Швейцария).

Материалом для исследования являлась цельная венозная кровь в объеме 8-9 мл, забор которой производили в пробирки с консервантом, содержащим раствор ЭДТА (pH=8.0) и цитрата натрия. Выделение тотальной ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли с помощью наборов «NucleoSpin Blood» («MACHEREY-NAGEL», Германия). Качество выделенных образцов оценивали методом горизонтального гель-электрофореза. Определение концентрации ДНК и чистоту препаратов ДНК устанавливали с использованием спектрофотометра Agilent 8453 и оценивали из соотношения поглощения 260 нм /280 нм. Генотипирование по изучаемому полиморфному маркеру гена проводили методом ПЦР-ПДРФ. Полиморфный участок амплифицировали с использованием двухпраймерной системы ген-специфичных олигонуклеотидов к фрагменту изучаемого гена, фланкирующих полиморфный участок с последующим расщеплением соответствующей эндонуклеазой (табл. 1).

Реакцию амплификации гена проводили на приборе AGILENT SureSycler 8800, USA при следующих условиях: начальная денатурация при 940C – 5 мин с последующими 35 циклами денатурации при 940C – 60 сек, отжига праймеров при 670C – 60 сек, элонгации при 720C – 60 сек и финальной достройкой при 720C в течение 5 мин. В результате амплификации гена CYP11B2 образуется фрагмент ДНК протяженностью 538 пар нуклеотидов. Для выявления однонуклеотидных замен ампликоны подвергали рестрикции эндонуклеазой HaeIII производства New England Biolabs (США) при 370C в течение 3 часов. Полученные фрагменты разделяли в двухпроцентном агарозном геле и идентифицировали с помощью гель-документирующей системы ChemiDoc™ MP System (BIO-RAD, США). В результате рестрикции образуются 3 типа фрагментов ДНК: носителям дикого типа C/C соответствуют фрагменты длиной 203 п.н., 1138 п.н., 126 п.н. и 71 п.н.; носителям мутантного типа T/T соответствуют фрагменты длиной 274 п.н., 138 п.н. и 126 п.н.; носителям мутантного генотипа C/T соответствуют фрагменты длиной 274 п.н., 203 п.н., 138 п.н., 126 п.н. и 71 п.н.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0 for Windows. Результаты статистического анализа клинической характеристики пациентов и здоровых обследуемых представлены в виде средних значений $\bar{X}$ и среднего квадратичного (стандартного) отклонения $SD - \bar{X} \pm SD$. Равновесие Харди-Вайнберга, распределение частот аллелей и генотипов анализировалось с помощью непараметрического метода хи-квадрат (χ^2). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов с АГ средний возраст составил $49,1 \pm 11,2$ лет, из них 210 мужчин (53,7%) и 181 женщина (46,3%). Из 391 пациента регулярное антигипертензивное лечение принимали 183 человека (46,8%). Средний возраст здоровых лиц был $44,3 \pm 11,1$ года, 93 мужчины (47,9%) и 101 женщина (52,1%). Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2. У пациентов в отличие от здоровых лиц отмечались более высокие уровни АД, величина индекса массы тела и содержание общего холестерина, триглицеридов в сыворотке крови.

Согласно анамнестическим данным наследственность по развитию АГ в первой линии родства былаотягочена у 300 пациентов (76,7%), в группе нормотензивных лиц – у 121 человека (62,4%), что значительно отличалось от пациентов с АГ ($\chi^2 = 13,2$; $p < 0,001$).

Распределение генотипов полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 у пациентов с АГ и здоровых лиц соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1,87$; $p < 0,39$ и $\chi^2 = 0,1$; $p < 0,99$, соответственно) без достоверных различий между группами (табл. 3). С учетом возрастных различий в обследуемых группах был проведен также сравнительный анализ распределения генотипов и ал-

Таблица 1. Последовательность праймеров и характеристика аллелей полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2

Полиморфизм	Праймеры 5' - 3'	Размер продукта	Эндонуклеаза
CYP11B2	F: 5' → GAGGAGGAGACCCCATGTGAC - 3'	538	HaeIII
C(-344)T	R: 5' - CCTCCACCCTGTTTCAGCCC - 3'		

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и здоровых лиц

Показатель	Пациенты n=391	Здоровые лица n=194
Возраст, лет	49,1±11,2*	44,3±11,1
Пол, м/ж	210/181	93/101
АД сист., мм рт. ст.	141,5±18,5*	121,7 ±9,0
АД диаст., мм рт. ст.	90,6±12,1*	77,2 ±7,3
ЧСС, уд. в мин.	73,4±12,7	72,0 ± 10,6
Индекс массы тела, кг/м ²	29,9±4,7*	25,6 ± 4,1
Глюкоза крови, ммоль/л	5,5±0,9	5,4±0,7
Креатинин крови, мкмоль/л	87,5±20,0	89,3±15,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,2*	5,5±0,9
Триглицериды, ммоль/л	1,8±1,2*	1,3±0,7

Примечание : * $p < 0,05$ в сравнении с группой здоровых лиц.

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 у пациентов с артериальной гипертензией и здоровых лиц

Генотип/ аллель	Пациенты			Здоровые		
	Вся группа n=391	До 45 лет n=127	После 45 лет n=264	Вся группа n=194	До 45 лет n=111	После 45 лет n=83
CC	105 (26,8)	36 (28,3)	69 (26,1)	48 (24,7)	29 (26,1)	19 (22,9)
CT	182 (46,6)	58 (45,7)	124 (47,0)	97 (50,0)	56 (50,4)	41 (49,4)
TT	104 (26,6)	33 (26,0)	71 (26,9)	49 (25,3)	26 (23,4)	23 (27,7)

лелей изучаемого полиморфизма гена CYP11B2 в возрасте моложе и старше 45 лет, который также не обнаружил значимой разницы между пациентами и здоровыми. Результаты молекулярно-генетического обследования показали, что распределения частот генотипов анализируемого генетического полиморфизма в возрасте до 45 лет и после 45 лет как в группах пациентов ($\chi^2 = 1,09$; $p < 0,58$ и $\chi^2 = 1,0$; $p < 0,61$, соответственно), так и в группах здоровых лиц ($\chi^2 = 0,17$; $p < 0,92$ и $\chi^2 = 0,4$; $p < 0,81$, соответственно) находились в равновесии Харди-Вайнберга.

Проведение сравнительного анализа распределения аллелей полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 не обнаружило достоверных отличий в зависимости от пола и возраста между пациентами с АГ и здоровыми лицами по частоте носительства мутантного Т аллеля (табл. 4).

Таблица 4. Частота мутантного аллеля Т гена полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 в зависимости от возраста и пола в обследуемых группах

Группа	Пациенты (n)	Здоровые (n)
Возраст <45 лет	48,8% (124)	48,7% (108)
Возраст >45 лет	50,4% (266)	52,4% (87)
Женщины	52,5% (190)	50,5% (102)
Мужчины	47,6% (200)	50,0% (93)
Группа в целом	49,9% (390)	50,3% (195)

Среди пациентов с впервые выявленной АГ или с отсутствием регулярного антигипертензивного лечения (n=208) значимых различий по уровню АД, степени заболевания в зависимости от носительства генотипов и аллелей полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании наблюдалось равновесное распределение аллелей полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 у белорусских пациентов с АГ: частота аллеля С составила 50,1%, аллеля Т – 49,9%. При анализе полученных результатов с данными аналогичных клинических исследований в различных этнических популяциях пациентов с эссенциальной АГ наблюдались некоторые отличия (табл. 5). В сравнении с европеоидной расой у представителей монголоидной расы мутантный аллель Т гена CYP11B2 (C-344T) распространен чаще, составляя от 61,3% до 71,7%.

Сравнительное английское этническое исследование, включавшее 456 представителей европеоидной расы, 441 лицо африканского происхождения и 416 выходцев из Южной Азии показало, что мутантная Т аллель C(-344)T полиморфизма гена CYP11B2 распространена больше у лиц африканского происхождения (79%) в отличие от населения белой расы (54%) и азиатов (53%) [19]. А в популяционном японском исследовании «The Suita Study» получена еще более высокая распространенность аллеля Т гена CYP11B2 у пред-

Таблица 5. Распределение аллелей полиморфизма С(-344)Т гена CYP11B2 у пациентов с артериальной гипертензией различных популяций

Этническая группа	Количество пациентов	С аллель	Т аллель
Белорусы	391	50,1%	49,9%
Русские [13]	78	49,5%	50,5%
Поляки [14]	380	44,0%	56,0%
Французы [15]	380	43,9%	56,1%
Чехи [5]	213	39,4%	60,6%
Узбеки [16]	150	38,7%	61,3%
Японцы [17]	255	32,2%	67,8%
Китайцы [18]	398	28,2%	71,7%

ставителей монголоидной расы – 69% без значимых отличий между группами здоровых и пациентов с АГ [20]. Возможно, в связи с большей распространенностью мутантного Т аллеля полиморфизма С(-344)Т гена CYP11B2 можно объяснить наличие достоверной взаимосвязи его носительства с более частым развитием ишемических инсультов в популяции Восточной и Южной Азии в отличие от европеоидной расы, что было показано в недавно опубликованном мета-анализе Y.Yu (2013) [21]. И у носителей ТТ генотипа полиморфизма С(-344)Т гена CYP11B2 в сравнении с СС генотипом шанс развития инсульта увеличивался в 2 раза (ОШ=2,04; ДИ 1,21-3,45), а в сравнении с ТС+СС генотипами – в 1,56 раза (ОШ=1,56; ДИ 1,18-2,05). Влияние указанного полиморфизма доказано и в отношении развития повторной ишемии головного мозга у китайских пациентов с атеросклеротическим поражением интракраниальных артерий при проспективном наблюдении в течение 35 месяцев [22]. При этом было получено, что наличие ТТ генотипа полиморфизма гена CYP11B2 было ассоциировано с развитием повторных мозговых атак и повышало их вероятность развития в 1,98 раза.

В результате выполнения нашей работы было получено, что наличие генетического полиморфизма С(-344)Т гена CYP11B2 не было ассоциировано с развитием эссенциальной АГ как в возрастных группах до или после 45 лет, так и с учетом гендерных различий.

Актуальным является также и возраст, который оказывает влияние на пенетрантность генетических факторов при эссенциальной АГ. В эпидемиологическом итальянском исследовании, включившем 437 пожилых людей старше 65 лет, было обнаружено, что полиморфизм С(-344)Т гена CYP11B2 оказывает влияние на уровень САД и его повышение с увеличением возраста именно в присутствии мутантного ТТ генотипа, а у носителей немутантного С аллеля подобной ассоциации получено не было [23]. В японском исследовании 1242 жителей старше 40 лет города Охасамы доказано, что при носительстве патологической Т аллели полиморфизм С(-344)Т гена CYP11B2 увеличивается распространенность АГ, а в возрасте старше 60 лет – и других сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на отсутствие различий в группах по возрасту, полу, курению, употреблению алкоголя и антигипертензивной терапии [24].

В проведенном исследовании мы не анализировали влияния других генов-кандидатов на развитие эссенциальной АГ.

В настоящее время опубликован ряд работ, в которых продемонстрировано преимущество изучения совместного вклада нескольких полиморфных локусов генов-кандидатов в повышение АД. В проспективном наблюдении J.A. Staessen и соавт. (2001) было показано, что эпистатические взаимодействия между генами CYP11B2, ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и альфа-аддуцина (ADD) способствуют увеличению распространенности и заболеваемости АГ в европейской популяции [25]. Подобные выводы были подтверждены и в другом исследовании среди 479 китайских участников, где на повышение САД оказывал влияние совместный вклад трех генов кандидатов, и особенно в условиях повышенного потребления поваренной соли (37 ммоль в день) [26].

Таким образом, вопрос о детерминированности развития эссенциальной АГ в связи с носительством мутантного Т аллеля полиморфизма С(-344)Т гена CYP11B2 на сегодняшний день не имеет однозначного ответа. Поскольку наблюдается различная пенетрантность гена, обусловленная этническими и возрастными особенностями, эпистатическим взаимодействием с другими генетическими факторами, участвующими в регуляции АД. Существует также мало сведений о взаимодействии генов или гаплотипов с внешними факторами окружающей среды в различных популяциях, которые влияют на индивидуум на протяжении всей его жизни, в том числе образ жизни, наличие вредных привычек, определенный стиль питания, которые в конечном итоге приводят к формированию клинического фенотипа заболевания. Необходимо дальнейшее проведение исследований, посвященных изучению совместного влияния генетических факторов и факторов окружающей среды, участвующих в развитии эссенциальной АГ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с АГ белорусской этнической принадлежности наблюдалось равновесное распределение С (50,1%) и Т (49,9%) аллелей полиморфизма С(-344)Т гена CYP11B2 и значимо не отличалось от других представителей европеоидной расы.
2. Генетический полиморфизм С(-344)Т гена CYP11B2 не был ассоциирован с развитием эссенциальной АГ у белорусских пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matsubara M. Genetic determination of human essential hypertension. *Tohoku J. Exp. Med.* 2000. Vol.192,N.1. P.19-33.
2. White P.C., Slutsker L. Haplotype analysis of CYP11B2. *Endocr. Res.* 1995. Vol.21,N.1-2. P.437-442.
3. Paillard F., Chansel D., Brand E. et al. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension.* 1999. Vol.34,N.3. P.423-429.
4. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension.* 1999. Vol.33,N.2. P.703-7.
5. Hlubocká Z., Jáchymová M., Heller S. et al. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with

- essential hypertension. *Physiol. Res.* 2009. Vol.58. P.785-792.
6. Tsukada K., Ishimitsu T., Teranishi M. et al. Positive association of CYP11B2 gene polymorphism with genetic predisposition to essential hypertension. *Journal of Human Hypertension.* 2002. Vol.16. P.789-793.
7. Kumar N.N., Benjafield A.V., Lin R.C. et al. Haplotype analysis of aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphisms shows association with essential hypertension. *Hypertens.* 2003. Vol.21, N.7. P.1331-1337.
8. Sookoian S., Gianotti T.F., González C.D., Pirola C.J. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2007. Vol.25, N.1. P.5-13.
9. Cheng X., Xu G. Association between aldosterone synthase CYP11B2 polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2009. Vol.32, N.2. P.128-140.
10. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 2255-2260.
11. Kato N., Sugiyama T., Morita H. et al. Comprehensive analysis of the renin-angiotensin gene polymorphisms with relation to hypertension in the Japanese. 2000. Vol.18, N.8. P.1025-32.
12. Ye W.J., Zheng L., Wang Z.H., Chen H.H. Meta-analysis on the association of CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension in Chinese Han population. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2013. Vol.41, N.9. P.795-9.
13. Асадуллина Г.В., Туктарова И.А., Мустафина О.Е., Хуснутдинова Э.К. Связь полиморфного маркера -344T/C гена альдостеронсинтазы с эссенциальной гипертензией. *Молекулярная биология.* 2002. Том 36, № 5. С.805-806. / Asadullina G.V., Tuktarova I.A., Mustafina O.E., Husnutdinova Je.K. Svjaz' polimorfnoogo markera -344T/S gena al'dosteronsintetazy s jessencial'noj gipertenziej. *Molekuljarnaja biologija.* 2002. Том 36, № 5. С.805-806.
14. Boduła A., Dołyk A., Protasiewicz J., Adamiec R. The role of the -344C/T polymorphism of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) in cardiovascular diseases. *Postepy Hig Med Dosw. (online).* 2007. Vol.61. P.838-847.
15. Brand E., Chatelain N., Mulatero P. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertension.* 1998. Vol.32, N.2. P.198-204.
16. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З. и др. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии. Ташкент. 2009. 269 стр. / Eliseeva M.R., Hamidullaeva G.A., Srozhidinova N.Z. i dr. *Molekuljarno-geneticheskie aspekty jessencial'noj gipertenzii.* Tashkent. 2009. 269 str.
17. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension.* 1999. Vol.33, N.1. P.266-70.
18. He F.R., He X.Y., Shen G.X., Wang Y.M. Relationship between metabolic syndrom and CYP11B2-344T/C gene polymorphisms in hypertensive patients of Wuhan Chinese. *Chin. J. Microcircul.* 2007. Vol.17. P.26-28.
19. Barbato A., Russo P, Siani A et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population. *J. Hypertens.* 2004. Vol.22, N.10. P.1895-1901.
20. Tsujita Y., Iwai N., Katsuya T. et al. Lack of association between genetic polymorphism of CYP11B2 and hypertension in Japanese: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2001. Vol.24, N.2. P.105-9.
21. Yu Y. The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013. N.6. P.11-19.
22. Ji P., Jiang L., Zhang S. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) -344C/T polymorphism contributes to the risk of recurrent cerebral ischemia// *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2013. Vol.17, N.7. P.548-52.
23. Casiglia E., Tikhonoff V, Mazza A. et al. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study. *J. Hypertens.* 2005. Vol.23, N.11. P.1991-1996.
24. Matsubara M., Sato T., Nishimura T. CYP11B2 polymorphisms and home blood pressure in a population-based cohort in Japanese: the Ohasama study. *Hypertens Res.* 2004. Vol.27, N.1. P.1-6.
25. Staessen J.A., Wang J.G., Brand E. et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J. Hypertens.* 2001. Vol.19, N.8. P.1349-58.
26. Wang J.G., Liu L., Zagato L. et al. Blood pressure in relation to three candidate genes in a Chinese population. *J. Hypertens.* 2004. Vol.22, N.5. P.937-44.