

Е. С. Яцкевич, В. А. Снежицкий

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА –С/344Т ГЕНА
АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ (СУР11В2)
С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И УРОВНЕМ
АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Исследование включило 45 пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной или персистирующей неклапанной формой фибрилляции предсердий (ФП), без выраженного структурного поражения миокарда (82% мужчин), средний возраст 54 (35; 70) лет, которые составили группу 1. В группу 2 вошли 39 относительно здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии (54% мужчин), средний возраст 50 (39; 64) лет. Оценивались клинические данные, показатели ЭхоКГ, исследовался полиморфизм –344 Т/С гена СУР11В2, определялись показатели уровня альдостеронсинтазы в плазме крови. Выявлено, что в группе пациентов с ФП частота встречаемости генотипа Т/Т и аллели Т была достоверно выше, чем в группе относительно здоровых лиц. Среди пациентов с ФП гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) чаще встречалась у носителей генотипа СС, тогда как частота аллелей Т и С была сопоставима. Различий в уровне альдостеронсинтазы плазмы между группами по нуклеотидному полиморфизму гена СУР11В2 не было. Уровень альдостеронсинтазы также значимо не различался у пациентов с ФП и относительно здоровых лиц, а также не был взаимосвязан с ГЛЖ.

Ключевые слова: альдостерон, альдостеронсинтаза, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий, полиморфизм –344Т/С гена СУР11В2.

E. S. Yatskevich, V. A. Snezhitskiy

**THE ASSOCIATION OF ALDOSTERONE
SYNTHASE (CYP11B2) –344 C/T POLYMORPHISM
WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY
AND ALDOSTERONSYNTHASE PLASMA LEVEL
IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION**

There were observed 45 patients with ischemic heart disease and/or hypertension with paroxysmal or persistent nonvalvular AF, without significant structural myocardial damage (82% male), mean age 54 (35; 70) years, that consisted group 1. The second – comparison group – included 39 relatively healthy patient without cardiovascular disease ((54% male), mean age 50 (39; 64) years). Clinical data, echocardiography were assessed as well as –344 T/C gene CYP11B2 polymorphism and aldosteronsynthase plasma concentration. It was revealed that in patients with AF the frequency of T/T genotype and T allele was significantly higher than in the group of relatively healthy patients. In patients with AF the –344 CC genotype of the aldosterone synthase promoter prevails in group with left ventricular (LV) hypertrophy, whereas the frequency of the C- and T-allele didn't differ. There were no differences between nucleotide polymorphism groups and aldosteronsynthase plasma level. Aldosteronsynthase plasma level did not differ between patients with AF and relatively healthy group. So in patients with AF it was not associated with LV hypertrophy.

Key words: atrial fibrillation, aldosteronsynthase CYP11B2 gene polymorphism, aldosteronsynthase, left ventricular hypertrophy.

Следует признать, что фибрилляция предсердий (ФП) до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой. Актуальность обусловлена тем, что у большинства пациентов ФП неуклонно прогрессирует с развитием персистирующей или постоянной формы [2].

Различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе аритмогенеза, протекают, как правило, на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), и приводят к структурному ремоделированию миокарда. Однако около трети случаев ФП зафиксировано

при отсутствии явного заболевания сердца, т. е. отсутствие структурной патологии в сердце не исключает полностью вероятность развития аритмии [14].

Морфологическим субстратом ремоделирования являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Если раньше считали, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является компенсаторным ответом на повышенную нагрузку, то в последнее время большое внимание уделяется активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [11]. Активно изучается роль повышенного уровня альдостерона как в патогенезе ФП, так и в развитии ГЛЖ у больных с АГ [13].

Конечно, на скорость и степень развития ГЛЖ влияют наследственные факторы [1]. Значимая роль наследственности в развитии ФП также неоспорима [8]. Синтез альдостерона из дезоксикортикостерона катализирует альдостеронсинтаза, за первичную структуру которого отвечает ген CYP11B2 [8].

Ген альдостеронсинтазы картирован в хромосоме 8q22. Он располагается рядом с геном 11b-гидроксилазы (CYP11B1) [5]. Известно несколько полиморфных маркеров в гене альдостеронсинтазы. Повышение альдостерон-ренинового соотношения описано у носителей Т-аллели [7]. Найдена связь полиморфизма гена альдостеронсинтазы с размером, массой и диастолической функцией левого желудочка у молодых людей [6, 9]. Результаты взаимосвязи между полиморфизмом гена CYP11B2 T-344C и ФП до сих пор остаются непоследовательными [8]. Sun X. и др. [15] обнаружили, что полиморфизм гена CYP11B2 T-344C не связан с ФП, но может быть ассоциирован с предсердным ремоделированием вследствие гипертензии среди китайского населения. В исследовании Yan-Yan Li и др. [10], значимая связь между полиморфизмом гена CYP11B2 T-344C и риском ФП наблюдалась у лиц с С-аллелью CYP11B2 T-344C, которые имели более высокий риск для ФП.

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциации полиморфизма –344Т/С– гена CYP11B2 с наличием гипертрофии левого желудочка у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами неклапанной ФП, а также с уровнем альдостеронсинтазы плазмы крови.

Материалы и методы

На базе отделения нарушений ритма УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» было обследовано 45 пациентов ((37 мужчин, 82%), средний возраст 54 (35; 70) лет) с ИБС и/или АГ и пароксизмальной или перси-

стирующей неклапанной формой ФП без выраженного структурного поражения миокарда, составившие группу 1. Вторую группу – группу сравнения – составили 39 относительно здоровых пациента (21 мужчин 54%), средний возраст 50 (39; 64) лет без сердечно-сосудистой патологии, которые были отобраны по критериям включения в данную группу на базе УЗ «Поликлиника УВД г. Гродно». В исследование не включали пациентов с постоянной формой ФП, тиреотоксикозом, острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда, острым миокардитом, сердечной недостаточностью – ФК 2 стадии и выше (по NYHA), сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, эндокринной патологией надпочечников, некомпенсированными сопутствующими заболеваниями, беременными.

Критериями включения в исследование для пациентов группы 1 было наличие пароксизмальной формы неклапанной ФП (как впервые возникшей, так и длительно существующей), купирующейся самостоятельно или с помощью медикаментозной кардиоверсии в течение нескольких дней. Пациенты с персистирующей (длительностью до года) ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС, были госпитализированы для выполнения электрической кардиоверсии с предшествовавшей подготовкой варфаринотерапией (как минимум 3 недели) и отсутствием тромбов в ушке левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). Пациенты включались в исследование только при условии успешной кардиоверсии. Выделение форм ФП проводилось на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов 2010 г. Пациентам было выполнено комплексное клиническое обследование с применением лабораторных и инструментальных методов исследования.

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии, используя стандартные позиции на ультразвуковой системе «Philips», IE-33 с помощью широкополосного фазированного датчика S5–1 с технологией Pure Wave Crystal (монокристалл) с расширенной частотной полосой от 1 до 5 МГц. Определялись стандартные параметры (ЛП, МЖП, ИММЛЖ, КДО, КСО, КДР, КСР, УО, ФВ, ПЖ).

Генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма гена альдостеронсинтазы с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве исследуемого материала для выявления полиморфизма гена CYP11B2 использовали цельную венозную кровь. Забор материала проводился в стериль-

□ Оригинальные научные публикации

ные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «Нуклеосорб» («Праймтех», РБ) в комплектации В, предназначенной для выделения геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови. Последующий анализ полиморфизма гена CYP11B2 rs1799998 –344 С>Т в выделенной ДНК проводили методом ПЦР в режиме реального времени в формате TaqMan. Для проведения аллельной дискриминации указанного маркера применяли систему реагентов производства «Праймтех» (РБ). Амплификацию ДНК проводили на амплификаторе RotorGene-Q («Qiagen», Германия).

Определение альдостеронсинтазы в образцах плазмы крови проводилось с помощью набора Human Cytochrome P450 11B2, mitochondrial (CYP 11B2) (ELISAKit – catalog Number CSB – EL006391HU) на иммуноферментном анализаторе TECAN «Sunrise».

Данные обрабатывались непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Первым этапом определяли частоты аллелей и генотипов изучаемых генов – кандидатов, соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга, сравнительный анализ частот генотипов вышеперечисленных генов с контрольной группой выполнялось с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 процентилями), качественные данные в виде абсолютных и относительных частот. Для оценки значимости различий количественных параметров между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна–Уитни, между двумя связанными выборками – критерий Уилкоксона.

Для выявления зависимости между показателями с ненормальным распределением применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs), при нормальном распределении признака – критерий Пирсона. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст всех исследуемых пациентов составил 53 (35; 74) лет, процент мужчин был 70%. Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму С-344Т гена CYP11B2 представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей С-344Т полиморфного гена CYP11B2

Аллели, n (%)		Генотип, n (%)		
Т	С	СС	ТС	ТТ
76 (45,2%)	92 (54,8%)	31 (36,9%)	30 (35,7%)	23 (27,4%)

Сравнительная оценка распределения частот аллелей и генотипов у пациентов с ФП и относительно здоровых лиц выявила, что группе 1 частота встречаемости генотипа CYP11B2 Т/Т составила 37,8% и была в 2,5 раза выше, чем у пациентов группы 2 – 15,38% ($p < 0,05$). Частота генотипов CYP11B2 С/Т и CYP11B2 С/С существенно не различалась в сравниваемых группах (31,1% против 41% и 31,1% против 43,6%, соответственно; $p > 0,05$). Также в группе с ФП аллель Т встречалась в 53,3% случаев, то есть достоверно чаще, чем в группе 2 (36%), $p < 0,05$.

В зависимости от генотипа все пациенты с ФП были разделены на 3 подгруппы, характеристика которых представлена в таблице 2. Как видно, значимых различий между группами по полу, возрасту, АГ, ИБС и недостаточности кровообращения (по NYHA) не было.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ФП в зависимости от генотипа

Параметры	Критерии	Подгруппа А СС (n = 14)	Подгруппа Б ТС (n = 14)	Подгруппа В ТТ (n = 17)	p	
Возраст, лет		52 (41;70)	54 (38;70)	55 (34;68)	NS	
Возраст начала ФП, лет		51 (41; 69)	52 (34; 70)	52 (34; 68)	NS	
Пол (м), n (%)		11(78,6 %)	12 (85,7 %)	14(82,4%)	NS	
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	2 (14,3%)	5 (35,7 %)	5 (29,4%)	NS	
	1 ст., n (%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	1 (5,9%)	NS	
	2 ст., n (%)	9 (64,3%)	5 (35,7%)	10 (58,9 %)	NS	
	3 ст., n (%)	–	–	1 (5,9%)	NS	
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	4 (23,5%)	NS	
	ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%)		8 (57,1%)	10 (71,4%)	8 (47,1%)	NS
	СН	ФК 1, n (%)	1 (7,1%)	-	-	NS
		ФК 2, n (%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	5 (29,4%)	NS
ХСН (ФК 1 по NYHA), n (%)		1 (7,1%)	4 (28,5%)	3 (17,6%)	NS	

Таблица 3. Анализ данных ЭхоКГ исследования в группах пациентов с разными генотипами -344Т/С СYP11В2

	Подгруппа А СС (n = 14)	Подгруппа Б СТ (n = 14)	Подгруппа В ТТ (n = 17)	р
ЛП, мм	39,1 (34,0; 47,0)	37,9 (30,0; 44,0)	39,5 (35,0; 47,0)	NS
МЖП, мм	12,9 (12,0; 16,0)	12,2 (10,0; 16,0)	12,4 (9,0; 16,0)	NS
ЗСЛЖ, мм	11,6 (10,0; 15,0)	11,1 (9,0; 15,0)	11,4 (9,0; 15,0)	NS
ИММЛЖ, г/м ²	113,3 (93,0; 142,0)	123,2 (87,0; 223,0)	115,2 (81,0; 144,0)	NS
КДР, мм	50,4 (46,0; 56,0)	53,0 (45,0; 60,0)	52,5 (48,0; 57,0)	NS
КСР, мм	32,6 (25,0; 49,0)	34,8 (30,0; 44,0)	34,1 (28,0; 40,0)	NS
КДО, мл	122,6 (97,0; 164,0)	136,5 (93,0; 179,0)	132,8 (110,0; 158,0)	NS
КСО, мл	40,4 (23,0; 55,0)	51,1 (34,0; 89,0)	48,4 (29,0; 70,0)	NS
УО, мл	82,2 (60,0; 112,0)	85,5 (58,0; 109,0)	82,1 (60,0; 101,0)	NS
ФВ, %	66,7 (58,0; 76,0)	62,8 (47,0; 73,0)	63,8 (51,0; 77,0)	NS
ПЖ, мм	24,1 (20,0; 30,0)	22,8 (16,0; 26,0)	23,7 (14,0; 28,0)	NS

Анализ ассоциаций полиморфизма С-344Т гена СYP11В2 с учётом основных эхокардиографических параметров, в том числе и размеров ЛП, не выявил значимых различий между группами, что можно объяснить различной частотой и давностью возникновения ФП у исследуемых пациентов с данными генотипами (табл. 3).

Однако, разделив пациентов с ФП (n = 45) на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия Эхо-признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), оказалось, что у пациентов с ГЛЖ (подгруппа Б) генотип СС встречался достоверно чаще, в то время как частота аллелей Т и С значимо не различалась между группами (рис. 1), (табл. 4).

При определении концентрации альдостеронсинтазы в плазме крови оказалось, что её уровень значимо не различался между пациентами с ФП на фоне различной патологии и относительно здоровыми пациентами без заболевания сердечно-сосудистой системы (табл. 5).

Не было выявлено различий между группами нуклеотидного полиморфизма С-344Т СYP11В2 по уровню альдостеронсинтазы плазмы во всей выборке пациентов (табл. 6).

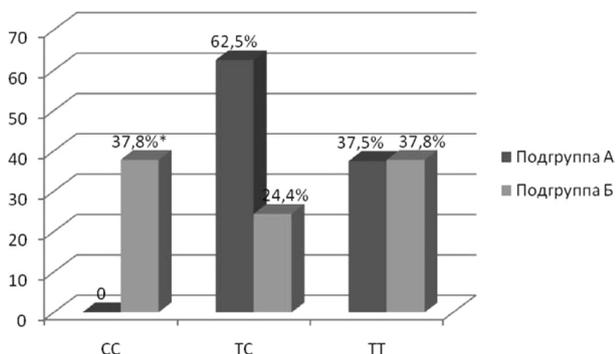


Рисунок 1. Частота встречаемости генотипов С-344Т полиморфного гена СYP11В2 у пациентов с ФП в сочетании с ГЛЖ или без неё

Примечание: * – разница в распределении частот генотипов достоверна по сравнению с таковыми у пациентов без ГЛЖ (p < 0,05).

Таблица 4. Частота встречаемости аллелей С-344Т полиморфного гена СYP11В2 у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП с/без ГЛЖ

		Подгруппа А (n = 8) МЖП ≤ 11 мм		Подгруппа Б (n = 37) МЖП > 12 мм		р
		Абс.	%	Абс.	%	
Аллель	Т	11	68,8	37	50	0,27
	С	5	31,2	37	50	0,27

Таблица 5. Уровень альдостеронсинтазы у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 Пациенты с ФП (n = 45)	Группа 2 Относительно здоровые лица (n = 39)	р
Альдостеронсинтаза, пг/мл	294 (85,86; 440,12)	296 (117,2; 421,75)	NS

Таблица 6. Уровень альдостеронсинтазы в зависимости от генотипов С-344Т полиморфного гена СYP11В2

Показатель	Генотип СС (n = 31)	Генотип ТС (n = 30)	Генотип ТТ (n = 23)	р
Альдостеронсинтаза, пг/мл	257,46 (45,09; 438,89)	311,93 (150,37; 412,77)	323,22 (85,86; 442,16)	NS

В подгруппе пациентов с ФП и ГЛЖ уровень альдостеронсинтазы был несколько выше (381,3 (85,9; 442,2) пг/мл), чем в подгруппе без ГЛЖ (198,6 (74,12; 353,04) пг/мл), однако достоверных различий в зависимости от толщины МЖП не выявлено (p = 0,27) (рис. 2).

Таким образом, по результатам наших исследований, преобладание аллели Т и генотипа ТТ ассоциируется с развитием неклапанной ФП, в то время как среди пациентов с ФП гомозиготный генотип СС гена С/344Т СYP11В2 преобладает при наличии ГЛЖ.

Уровень альдостеронсинтазы плазмы крови не зависел ни от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ФП, ни от полиморфиз-

Оригинальные научные публикации

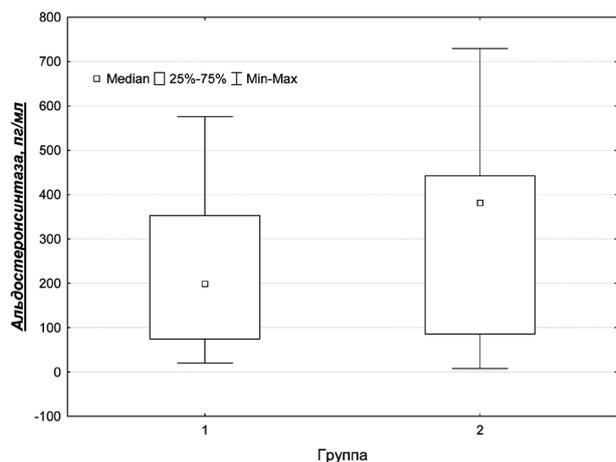


Рисунок 2. Уровень альдостеронсинтазы в зависимости от наличия/отсутствия ГЛЖ

ма С-344Т гена СYP11В2. Не было выявлено достоверных корреляций с возрастом, толщиной МЖП и другими Эхо-показателями.

Скринингу генов подверженности и изучению их полиморфизма пристальное внимание стало уделяться не так давно. Ряд исследований был предпринят для анализа взаимосвязи полиморфизма гена СYP11В2 с АГ и поражением органов-мишеней [10]. Д. А. Яхонтов и др. выявили существенное увеличение концентраций альдостерона у больных АГ при генотипе СYP11В2 Т/С. Достоверных отличий по уровню альдостерона между группами больных с генотипами СYP11В2 С/С и СYP11В2 Т/Т выявлено не было, независимо от ИММЛЖ [4].

Другими авторами признается связь структурного полиморфизма данного гена с массой миокарда, объемом полости ЛЖ и диастолической дисфункцией у здоровых лиц [16], а в исследовании Schunkert Н. и соавт. не выявлено корреляции нуклеотидного полиморфизма ни с АГ, ни с уровнем альдостерона, ни с поражением органов-мишеней [12].

Изучение распределения полиморфного маркера –344Т/С среди здоровых и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) жителей Карелии показало, что наличие в их генотипе аллели Т в гомозиготном состоянии почти в 2 раза повышает риск развития сердечно-сосудистых патологий [3].

Несмотря на значительные усилия исследований, по-прежнему неясно, как полиморфизм С-344Т влияет на биосинтез стероидов на молекулярном уровне.

На хромосоме 8q24 гены, кодирующие альдостеронсинтазу СYP11В2 и 11В-гидроксилазу СYP11В1 расположены в непосредственной близости [5]. СYP11В1 катализирует последний шаг в синтезе кортизола. Близость этих генов озна-

чает, что неравномерный кроссовер в этом локусе может привести к глюкокортикоид-индуцируемому альдостеронизму, редкой наследственной форме гипертензии.

Непосредственная близость СYP11В2 и СYP11В1 даёт возможное объяснение того, почему полиморфизм СYP11В2 связан с изменениями, которые могут быть результатом процессов, происходящих в СYP11В1.

Таким образом, анализ литературных и наших собственных данных показывает, что возникновению ФП во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность. Крупномасштабные исследования о взаимосвязи между ФП и полиморфизмом гена СYP11В2 Т-344С проведены еще относительно недостаточно. Дальнейшее изучение может служить в качестве основы для разработки индивидуальных методов диагностики ФП и новых терапевтических стратегий.

Выводы

1. В группе пациентов с ФП частота встречаемости генотипа СYP11В2 Т/Т достоверно выше, чем в группе относительно здоровых пациентов. Выявление аллели Т достоверно чаще наблюдается у пациентов с ФП.

2. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой неклапанной ФП и ГЛЖ достоверно чаще встречается генотип СС.

3. У пациентов с ФП уровень альдостеронсинтазы плазмы крови достоверно не отличается от такового у лиц без ССЗ в анамнезе. Не выявлено достоверных отличий её уровня в зависимости от генотипов полиморфного С-344Т гена СYP11В2 и толщины МЖП.

Литература

1. Бражник, В. А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка / В. А. Бражник, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 78–88.

2. Снежицкий, В. А. Фибрилляция предсердий. Особенности регуляции ритма сердца и транспорта кислорода кровью / В. А. Снежицкий, Е. С. Пелеса, М. С. Дешко // LAP Lambert Academic Publishing – ISBN: 978-3-659-32591-5. – 2013. – 116 с.

3. Роль полиморфного маркера 344 Т/С гена альдостеронсинтазы в генетической предрасположенности жителей Карелии к сердечно-сосудистым заболеваниям / В. А. Корнева [и др.] // Медицинская генетика. – 2011. – № 5. – С. 28–32.

4. Яхонтов, Д. А. Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных с артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева, Л. Ф. Гуляева // Системные гипертонии. – 2014. – № 1. – С. 16–20.

5. *A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension* / R. P. Lifton [et al.] // *Nature*. – 1992. – Vol. 355. – P. 262–265.

6. *Aldosterone synthase (CYP11B2)-344C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension* / C. Delles [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 878–884.

7. *Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population* / A. Barbato [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1895–1901.

8. *Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure* / O. Amir [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 326–329.

9. *Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass and function* / M. Kupari [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 569–575.

10. *CYP11B2 T-344C gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis of 2,758 subjects* / Y. Y. Li [et al.] // *Epub*. – 2012. – Vol. 7, № 11. – P. 658–675.

11. *Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial*

Оригинальные научные публикации

fibrillation / C. T. Tsai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 758–770.

12. *Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure* / H. Schunkert [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2225–2260.

13. *Marney, A. M. Aldosterone and endorgan damage* / A. M. Marney, N. J. Brown // *Clin Sci*. – 2007. – Vol. 113. – P. 267–278.

14. *Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal* / U. Schotten [et al.] // *Physiol Rev*. – 2011. – Vol. 91. – P. 265–325.

15. *Relationship between -344T/C polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension* / X. Sun [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2011. – Vol. 12. – P. 557–563.

16. *The relationship of aldosterone synthase gene polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy* / A. Chen [et al.] // *X Zhonghua*. – 2002. – Vol. 41, № 5. – P. 298–301.

Поступила 3.03.2015 г.