

# Влияние вариантов C(-344)T гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* на уровень альдостерона сыворотки крови и риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом

Пчелина С.Н.<sup>1,2</sup>, Улитина А.С.<sup>1,2</sup>, Ма И.<sup>1</sup>, Ионин В.А.<sup>1</sup>, Пантелеева А.А.<sup>1,2</sup>,  
Заславская Е.Л.<sup>1</sup>, Баженова Е.А.<sup>1</sup>, Баранова Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Россия; e-mail: sopchelina@hotmail.com

**Актуальность работы.** Метаболический синдром (МС) с фибрилляцией предсердий (ФП) представляет собой значительную медико-социальную проблему. ФП является многофакторным заболеванием с генетической предрасположенностью. Учитывая важную роль альдостерона в фиброзировании и ремоделировании миокарда, актуально изучение влияния вариантов гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* на уровень альдостерона сыворотки крови и риск развития ФП у пациентов с МС. **Цель исследования** заключалась в анализе уровня альдостерона в сыворотке крови и частоты развития ФП у лиц с МС — носителей различных вариантов C(-344)T гена *CYP11B2* (rs1799998). **Материалы и методы.** Обследованы 201 пациент с МС (из них 99 — с ФП) и 267 лиц контрольной группы. У всех участников была измерена концентрация альдостерона в сыворотке крови, и определены варианты C(-344)T методами ПЦР и рестрикционного анализа. **Результаты.** Генотип ТТ в контроле встречался реже, чем в общей группе пациентов с МС ( $p = 0,013$ ) и реже, чем у пациентов с МС без ФП ( $p = 0,005$ ). Генотип ТТ был ассоциирован с повышенным риском развития МС [OR = 2,00 (95%CI 1,23–3,26)], в частности, с повышенным риском развития МС без ФП [OR = 1,66 (95%CI 1,11–2,48)]. Концентрация альдостерона в общей группе пациентов с МС была выше, чем в контроле ( $p < 0,001$ ), а в группе МС с ФП — выше, чем в группе МС без ФП ( $p = 0,029$ ). В контрольной группе у носителей аллеля Т концентрация альдостерона была выше, чем у носителей генотипа СС ( $p = 0,015$ ). **Выводы.** Выявлена ассоциация аллеля Т (-344) с уровнем альдостерона сыворотки крови у здоровых индивидуумов, а также ассоциация генотипа (-344) ТТ гена *CYP11B2* с риском развития МС, но не с риском развития ФП.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, фибрилляция предсердий, альдостерон, альдостеронсинтаза, *CYP11B2*, од- нонуклеотидный полиморфизм.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Influence of C(-344)T variants of the aldosterone synthase *CYP11B2* gene on serum aldosterone level and the risk of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome

Pchelina S.N.<sup>1,2</sup>, Ulitina A.S.<sup>1,2</sup>, Ma I.<sup>1</sup>, Ionin V.A.<sup>1</sup>, Panteleeva A.A.<sup>1,2</sup>,  
Zaslavskaya E.L.<sup>1</sup>, Bazhenova E.A.<sup>1</sup>, Baranova E.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute», Gatchina, Russian Federation; e-mail: sopchelina@hotmail.com

**Background.** Metabolic syndrome (MS) with atrial fibrillation (AF) is a significant medical and social problem. AF is a multifactorial disease with a genetic predisposition. Aldosterone contributes to the myocardial fibrosis and remodeling. So, investigation of influence of the aldosterone synthase *CYP11B2* gene variants on serum aldosterone level and the risk of AF in patients with MS is of great interest. **The purpose** of the study was to assess serum aldosterone level as well as the frequency of cases of AF among MS patients with different C(-344)T variants of the *CYP11B2* gene (rs1799998). **Materials and methods.** 201 MS patients (including 99 subjects with AF) and 267 controls were recruited to the study. All participants underwent serum aldosterone level measurement and C(-344)T variants detection with PCR followed by restriction analysis. **Results.** The frequency of TT genotype in controls was lower than in the MS whole group ( $p = 0.013$ ) and lower than in the «MS without AF» group ( $p = 0.005$ ). TT genotype was associated with increased risk of MS [OR = 2,00 (95%CI 1,23-3,26)] as well as with increased risk of «MS without AF» [OR = 1,66 (95%CI 1,11-2,48)]. Aldosterone level in the MS whole group was greater than in controls ( $p < 0.001$ ), and in the «MS with AF» group aldosterone level was greater than in the «MS without AF» group ( $p = 0.029$ ). In controls, the T allele carriers showed greater aldosterone level compared to the CC genotype carriers ( $p = 0.015$ ). **Conclusion.** We showed the association of (-344) T allele of the aldosterone synthase *CYP11B2* gene with the risk of MS, but not with the risk of AF.

**Key words:** metabolic syndrome, atrial fibrillation, aldosterone, aldosterone synthase, *CYP11B2*, single nucleotide polymorphism.

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением сердечного ритма. Несмотря на значительный прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти в мире. По данным Европейского кардиологического общества, ФП независимо ассоциирована с повышением риска смерти от всех причин у женщин и мужчин в 2 и 1,5 раза соответственно. Кроме того, в ближайшие годы прогнозируется резкое увеличение числа пациентов с ФП. В настоящее время частота встречаемости ФП составляет около 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше, с большей распространенностью у пожилых людей, а также при наличии ассоциированных состояний, в том числе компонентов метаболического синдрома (МС) [1].

Причины развития ФП у пациентов с МС требуют уточнения. Наряду с очевидными предрасполагающими факторами — артериальной гипертензией и ожирением, по-видимому, имеют значение и другие. Среди патогенетических механизмов, участвующих в формировании анатомического и электрического ремоделирования предсердий, большое значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме регулирования водно-солевого обмена альдостерон играет важную роль в процессах фиброобразования и ремоделирования миокарда [2].

Альдостеронсинтаза является основным ферментом в синтезе альдостерона и кодируется геном *CYP11B2*. Показано, что активность альдостеронсинтазы может определяться полиморфными вариантами C(-344)T (rs1799998) в промоторной области гена *CYP11B2*. Аллель T (-344) ассоциируется с повышением уровня альдостерона [3, 4, 5]. В 2015 году В.А. Иониным с соавторами установлено, что у больных с МС в сочетании с ФП уровень альдостерона в сыворотке крови выше, чем значение этого показателя у пациентов с МС без нарушений ритма и у здоровых [6].

**Цель исследования:** оценить влияние вариантов C(-344)T гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* на уровень альдостерона сыворотки крови и риск развития ФП у пациентов с МС.

## Материалы и методы

В исследование дизайна «случай-контроль» были включены 468 европеоидов, жителей Северо-Западного региона России (табл. 1). Обследован 201 пациент с МС, в том числе 99 больных с ФП. Контрольную группу составили 267 практически здоровых лиц без метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Оценка компонентов МС проведена по критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом. Варианты гена *CYP11B2*, обусловленные однонуклеотидным полиморфизмом C(-344)T, выявляли путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом по протоколу, описанному ранее [7]. Уровень альдостерона определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа набором ELISA kit компании DBC Inc, Canada, минимальная концентрация определения — 15 пг/мл. Забор крови осуществляли в утренние часы (08:00—11:00) в вертикальном положении пациента.

Статистический анализ выполняли в программе Statistica 8.0 («StatSoft Inc.», США). Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Данные, имеющие нормальное распределение согласно критериям Шапиро—Уилка и Левена, представляли в виде « $M \pm m$ », где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — среднеквадратичное отклонение, и для сравнения выборок использовали параметрические методы (t-критерий Стьюдента, ANOVA). В случае отсутствия нормального распределения данные представляли в виде « $Me (Q25; Q75)$ », где  $Me$  — медиана,  $Q25$  и  $Q75$  — квартили, и для сравнения выборок использовали непараметрические методы (критерии  $\chi^2$ , Манна—Уитни, Крускала—Уоллиса, а для малых выборок — критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точный критерий Фишера). При множественных сравнениях выборок применяли поправку Бонферрони. Концентрация альдостерона в плазме крови (пг/мл) продемонстрировала логнормальное распреде-

Таблица 1

Группы обследованных лиц

| Группы обследованных        | Количество обследованных | Количество женщин (%) | Возраст при включении в исследование, годы |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| Пациенты с МС, в том числе: | 201                      | 107 (53,2)            | 55,0 (49,0; 61,0)                          |
| — МС без ФП                 | 102                      | 59 (57,8)             | 52,0 (45,0; 57,0)                          |
| — МС с ФП                   | 99                       | 48 (48,5)             | 58,0 (53,0; 63,0)                          |
| Контроль                    | 267                      | 192 (71,9)            | 42,5 (35,0; 50,0)                          |

ление, поэтому было выполнено логарифмическое преобразование ( $\text{Log}_{10}$ ) для приведения данных к нормальному виду. Отношение шансов (odds ratio, OR) рассчитывали с 95% доверительным интервалом (confidence interval, CI) по формуле  $OR = (a \cdot d) / (b \cdot c)$ , где  $a$  и  $b$  — число больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно;  $c$  и  $d$  — число лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно.

### Результаты

Распределение в исследованных группах вариантов гена *CYP11B2*, обусловленных полиморфизмом C(-344)T, приведено в табл. 2.

Распределение генотипов не отклонялось от закона Харди—Вайнберга как в контрольной группе ( $\chi^2 = 0,06$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,970$ ), так и в группах МС без ФП ( $\chi^2 = 4,18$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,123$ ) и МС с ФП ( $\chi^2 = 1,46$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,482$ ).

Генотип ТТ в группе контроля встречался реже, чем в общей группе пациентов с МС (24,3% и 34,9% соответственно;  $\chi^2 = 6,14$ ;  $p = 0,013$ ) и реже, чем у пациентов с МС без ФП (24,3% и 39,2% соответственно;  $\chi^2 = 8,02$ ;  $p = 0,005$ ). При этом носительство генотипа ТТ было ассоциировано с повышением риска развития МС [OR = 2,00 (95%CI 1,23—3,26)], в частности, с повышением риска развития МС без ФП [OR = 1,66 (95%CI 1,11—2,48)]. Частота генотипа СТ в группе контроля бы-

ла выше, чем в общей группе пациентов с МС (50,6% и 41,3% соответственно;  $\chi^2 = 3,96$ ;  $p = 0,047$ ) и несколько выше, чем у пациентов с МС без ФП (50,6% и 39,2% соответственно; различие на границе статистической значимости:  $\chi^2 = 3,81$ ;  $p = 0,051$ ). При этом у гетерозигот из группы контроля был снижен риск развития МС [OR = 0,69 (95%CI 0,48—1,00)], в частности, был снижен риск развития МС без ФП [OR = 0,63 (95%CI 0,40—1,00)]. Мы не выявили различий в частоте генотипа СС, а также в частоте аллеля Т (генотипы ТТ+СТ) в обследованных выборках ( $p > 0,050$ ). Аллель С (генотипы СТ+СС) в группе контроля детектировался чаще, чем в общей группе пациентов с МС (50,4% и 44,5% соответственно;  $\chi^2 = 6,14$ ;  $p = 0,013$ ) и чаще, чем у пациентов с МС без ФП (50,4% и 41,2% соответственно;  $\chi^2 = 8,02$ ;  $p = 0,005$ ). При этом носительство аллеля С было ассоциировано со снижением риска развития МС [OR = 0,50 (95%CI 0,31—0,81)], в частности, со снижением риска развития МС без ФП [OR = 0,60 (95%CI 0,40—0,90)].

Концентрация альдостерона в обследованных нами выборках различалась ( $df = 2$ ; ANOVA  $p < 0,001$ ), как показано в табл. 3. В группе контроля концентрация альдостерона была ниже, чем у пациентов с МС ( $1,97 \pm 0,26$  и  $2,15 \pm 0,24$  соответственно;  $p < 0,001$ ), а в группе МС с ФП концентрация альдостерона была выше, чем в группе МС без ФП ( $2,19 \pm 0,23$  и  $2,10 \pm 0,25$  соответственно;  $p = 0,029$ ).

Таблица 2

Распределение вариантов C(-344)T гена *CYP11B2* у пациентов с МС, с ФП и у лиц контрольной группы (частота варианта, % (число носителей))

| Генетический вариант   | Контроль, n = 267 [1] | МС, n = 201 [2] | МС без ФП, n = 102 [3] | МС с ФП, n = 99 [4] | p                                      |
|------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|---------------------|----------------------------------------|
| (-344)ТТ генотип       | 24,3 (65)             | 34,9 (70)       | 39,2 (40)              | 30,3 (30)           | $p_{1,2} = 0,013$<br>$p_{1,3} = 0,005$ |
| (-344)СТ генотип       | 50,6 (135)            | 41,3 (83)       | 39,2 (40)              | 43,4 (43)           | $p_{1,2} = 0,047$<br>$p_{1,3} = 0,051$ |
| (-344)СС генотип       | 25,1 (67)             | 23,8 (48)       | 21,6 (22)              | 26,3 (26)           | $p > 0,050$                            |
| (-344)Т аллель (ТТ+СТ) | 49,6 (200)            | 55,5 (153)      | 58,8 (80)              | 52,0 (73)           | $p > 0,050$                            |
| (-344)С аллель (СТ+СС) | 50,4 (202)            | 44,5 (131)      | 41,2 (62)              | 48,0 (69)           | $p_{1,2} = 0,013$<br>$p_{1,3} = 0,005$ |

Примечание. Для каждого генетического варианта выполнено одномоментное сравнение групп [1], [3] и [4], а также выполнены попарные сравнения групп [1] и [2], [1] и [3], [1] и [4], [3] и [4].

Таблица 3

Концентрация альдостерона в плазме крови в группах обследованных лиц

| Группы обследованных лиц                             | Контроль, n = 123 [1] | МС, n = 201 [2] | МС без ФП, n = 102 [3] | МС с ФП, n = 99 [4] | p                                                                                                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{Log}_{10}$ (концентрация альдостерона, пг/мл) | $1,97 \pm 0,26$       | $2,15 \pm 0,24$ | $2,10 \pm 0,25$        | $2,19 \pm 0,23$     | $p_{1,3,4} < 0,001$<br>$p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$<br>$p_{1,4} < 0,001$<br>$p_{3,4} = 0,029$ |

Мы выявили ассоциацию концентрации альдостерона в плазме крови с вариантами С(-344)Т гена *CYP11B2* только в группе контроля ( $df = 2$ ; ANOVA  $p = 0,049$ ) (табл. 4). При этом носители аллеля Т (генотипов СТ и ТТ) продемонстрировали более высокую концентрацию альдостерона, чем носители генотипа СС ( $2,00 \pm 0,25$  и  $1,87 \pm 0,24$  соответственно;  $p = 0,015$ ).

### Обсуждение

В настоящем исследовании мы выявили ассоциацию вариантов С(-344)Т гена альдостеронсинтазы с риском развития МС, но не с риском развития ФП. Ранее ассоциация генотипа ТТ(-344) и аллеля Т (-344) гена *CYP11B2* с риском развития МС была продемонстрирована в нескольких исследованиях [8, 9]. В метаанализе, проведенном Xiaodan Fu с соавторами (2015), представлены результаты 9 клинических исследований по типу «случай-контроль», и показано влияние варианта С(-344)Т гена *CYP11B2* альдостеронсинтазы на развитие ФП в азиатской популяции [4]. В исследовании Wu-Hong Lu (2015) было показано, что ТТ(-344) генотип гена *CYP11B2* альдостеронсинтазы ассоциирован с ФП [5]. Различия в полученных данных могут быть связаны с несколькими обстоятельствами. Во-первых, существуют значительные межпопуляционные различия в распространенности ФП и чувствительности к ее факторам риска [10]. Во-вторых, считается, что в большинстве случаев возникновению ФП способствует сочетанное носительство определенных вариантов нескольких генов-кандидатов [11], и эта гипотеза согласуется с результатами полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, Genome-Wide Association Studies): в выборках лиц европейского и азиатского происхождения были описаны 14 генетических локусов, ассоциированных с ФП [12]. В 2017 году Christophersen I.E. и соавторы осуществили широкомасштабный метаанализ на основе 31 полногеномного исследования (17 931 пациентов с ФП, 115142 человека без аритмии) и 17 полноэкзомных исследований (22 346 пациентов с ФП, 132 086 лиц без аритмии) и

выявили еще 12 генетических локусов, ассоциированных с ФП [13]. В-третьих, учитывая многофакторность патогенеза ФП и относительно небольшое число пациентов, включенных в исследование, нельзя исключить, что у обследованных нами лиц полиморфизм С(-344)Т влияет на риск развития ФП, однако эта ассоциация недостаточно сильна, чтобы она могла быть обнаружена в выборках данного объема. Таким образом, для более точной оценки генетического риска развития ФП у носителей различных вариантов С(-344)Т гена *CYP11B2* в популяции Северо-Западного региона России представляется целесообразным выполнение углубленного исследования на увеличенных выборках.

У обследованных нами лиц мы обнаружили ассоциации вариантов гена альдостеронсинтазы, обусловленных полиморфизмом С(-344)Т, с риском развития МС относительно контроля. А именно, носительство генотипа ТТ повышало риск развития МС в 2,0 раза, в частности, риск развития МС без ФП в 1,7 раза.

Концентрация альдостерона в сыворотке крови в настоящем исследовании повышалась по мере нарастания метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, а именно в ряду групп «Контроль (Практически здоровые)» — «МС без ФП» — «МС с ФП».

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет ключевую роль в интеграции деятельности почек и сердечно-сосудистой системы для регуляции артериального давления, объема жидкости и баланса электролитов в организме, а также в процессах фибрирования и ремоделирования тканей почек и сердца. Альдостерон является у человека основным минералокортикоидным гормоном и осуществляет свое действие через минералокортикоидные рецепторы, которые экспрессируются, в частности, в различных видах лейкоцитов: CD34+, клетках-предшественниках гемопоэза, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. Таким образом, альдостерон задействован в молекулярных механизмах, объединяющих процессы регуляции водно-солевого обмена и артериального давления с процессами воспаления (альдостерон стимулирует провоспалительные реакции

Таблица 4

**Концентрация альдостерона в плазме крови у пациентов с МС, с ФП и у лиц контрольной группы — носителей различных вариантов С(-344)Т гена *CYP11B2* ( $\log_{10}$ (концентрация альдостерона, пг/мл) (число обследованных))**

| Группы обследованных лиц                                                                                                                                                                                            | (-344)ТТ генотип [1] | (-344)СТ генотип [2] | (-344)СС генотип [3] | (-344)Т аллель [4] | (-344)С аллель [5] | p                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Контроль, n = 123                                                                                                                                                                                                   | 2,01 ± 0,27 (35)     | 1,99 ± 0,25 (56)     | 1,87 ± 0,24 (32)     | 2,00 ± 0,25 (91)   | 1,95 ± 0,25 (88)   | $p_{1,2,3} = 0,049$<br>$p_{(1+2),3} = 0,015$<br>$p_{3,4} = 0,015$ |
| МС, n = 201                                                                                                                                                                                                         | 2,15 ± 0,27 (70)     | 2,13 ± 0,23 (83)     | 2,17 ± 0,22 (48)     | 2,14 ± 0,25 (153)  | 2,15 ± 0,23 (131)  | $p > 0,050$                                                       |
| МС без ФП, n = 102                                                                                                                                                                                                  | 2,12 ± 0,31 (40)     | 2,10 ± 0,22 (40)     | 2,08 ± 0,15 (22)     | 2,11 ± 0,27 (80)   | 2,10 ± 0,20 (62)   | $p > 0,050$                                                       |
| МС с ФП, n = 99                                                                                                                                                                                                     | 2,20 ± 0,21 (30)     | 2,15 ± 0,24 (43)     | 2,26 ± 0,23 (26)     | 2,17 ± 0,23 (73)   | 2,19 ± 0,24 (69)   | $p > 0,050$                                                       |
| Примечание. Для каждой группы обследованных выполнено одномоментное сравнение вариантов [1], [2] и [3], а также выполнены попарные сравнения вариантов [1] и [2+3], [1] и [5], [2] и [1+3], [3] и [1+2], [3] и [4]. |                      |                      |                      |                    |                    |                                                                   |



в различных тканях организма) и иммунного ответа [2]. Альдостерон задействован в патогенезе различных компонентов МС. Существует гипотеза, что альдостерон стимулирует адипогенез, а жировая ткань, особенно висцеральная, в свою очередь, способна продуцировать жирорастворимый фактор, который стимулирует экспрессию альдостерона. Более того, повышенный кардиометаболический риск, связанный с инсулинорезистентностью, может быть частично обусловлен эффектами альдостерона через минералокортикоидный рецептор [14]. Вышесказанное согласуется с результатами одного из этапов широкомасштабного американского Фремингемского исследования, в котором была произведена оценка относительного вклада циркулирующих в крови биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза МС, на риск развития МС в выборке из 2292 чел. (средний возраст 57 лет, 56% женщин). Оказалось, что концентрация альдостерона в сыворотке крови прямо коррелирует с систолическим артериальным давлением и обратно коррелирует с концентрацией холестерина в составе липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, концентрация альдостерона крови является важным параметром при оценке риска развития МС [15]. Известно, что альдостерон стимулирует минералокортикоидные рецепторы, что приводит к синтезу коллагена I и III типов, активирует фибробласты и способствует развитию фиброза предсердий и ФП. Ранее повышенный уровень альдостерона был выявлен в плазме крови у пациентов с ФП, в том числе у пациентов Северо-Западного региона России [6].

В группе контроля нами была выявлена ассоциация аллеля Т (-344) *CYP11B2* с повышением концентрации альдостерона в сыворотке крови. Влияние данных вариантов на уровень альдостерона крови было показано ранее [14] и имеет функциональное объяснение. Данная однонуклеотидная замена расположена в сайте связывания транскрипционного фактора SF1 (стероидогенный фактор 1), являющегося одним из ключевых регуляторов транскрипции гена *CYP11B2*. Этот транскрипционный фактор реализует свой репрессорный эффект путем связывания со структурным элементом Ad4 в промоторе гена *CYP11B2*. В указанном элементе Ad4 расположен полиморфный локус rs1799998, представляющий собой однонуклеотидный полиморфизм С(-344)Т. При этом у аллеля Т сходство к SF1 примерно в 4 раза ниже, чем у аллеля С. Соответственно, у носителей аллеля Т репрессорный эффект SF1 снижен, и экспрессия гена *CYP11B2* повышена, что приводит к повышенной активности альдостеронсинтазы и более высокой концентрации альдостерона в крови [16, 17].

Мы не наблюдали ассоциации варианта С(-344)Т с уровнем альдостерона сыворотки крови у пациентов с МС, а также у пациентов с МС с ФП. Можно предположить, что, несмотря на обсуждаемую выше роль уровня альдостерона крови в патогенезе МС и ФП, исследованный вариант С(-344)Т гена *CYP11B2* не является

строгим предиктором уровня альдостерона при развитии данных заболеваний.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с современными представлениями о значении альдостерона в патогенезе ФП и о молекулярных механизмах, определяющих различную функциональную активность вариантов, обусловленных полиморфизмом С(-344)Т.

### Выводы

Результаты, полученные в настоящем исследовании гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* у жителей Северо-Западного региона России, позволили сделать следующие выводы:

1. Генотип (-344)ТТ ассоциирован с риском развития МС у жителей Северо-западного региона России.
2. У лиц контрольной группы аллель (-344)Т ассоциирован с повышением уровня альдостерона в сыворотке крови.
3. Уровень альдостерона в сыворотке крови повышен как у лиц с МС, так и у лиц с МС с ФП. При этом лица с МС и ФП имеют уровень альдостерона сыворотки крови выше, чем лица с МС без ФП.

### Список литературы

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал 2017; 7(147):7-86.
2. Munoz-Durango N, Vecchiola A, Gonzalez-Gomez LM et al. Modulation of immunity and inflammation by the mineralocorticoid receptor and aldosterone. Biomed Res Int. 2015;2015:652738.
3. Zhang XL, Wu LQ, Liu X et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene -344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. Exp Ther Med. 2012;4(4):741-747.
4. Fu X, Ma X, Zhong L, Song Z. Relationship between CYP11B2 -344T>C polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015;16(1):185-8.
5. Lu WH, Bayike M, Liu JW et al. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) -344C/T polymorphism and atrial fibrillation among Han and Kazak residents of the Xinjiang region. Int J Clin Exp Med. 2015;8(4):5513-9.
6. Ионин ВА, Соболева АВ, Листопад ОВ и др. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал 2015;120(4):79-83.
7. Rajan S, Ramu P, Umamaheswaran G, Adithan C. Association of aldosterone synthase (CYP11B2 C-344T) gene polymorphism & susceptibility to essential hypertension in a south Indian Tamil population. Indian J Med Res. 2010;132:379-85.
8. Bellili NM, Foucan L, Fumeron F et al. Associations of the -344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a French population. Am J Hypertens. 2010;23(6):660-7.
9. Kim YR, Kim SH, Kang SH et al. Association of CYP11B2 polymorphisms with metabolic syndrome patients. Biomed Rep. 2014;2(5):749-754.

10. Huang H, Darbar D. Genetic heterogeneity of atrial fibrillation susceptibility loci across racial or ethnic groups. *Eur Heart J*. 2017;38(34):2595-2598.

11. Кускаева АВ, Никулина СЮ, Чернова АА, Аксютина НВ. Генетические предикторы фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):331-336.

12. Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet*. 2016;61(1):61-70.

13. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2017;49(6):946-952.

14. Pereira PF, Priore SE, Bressan J. Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone? *Nutr Hosp*. 2014;30:1191-1202.

15. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2007;116:984-992.

16. Bassett MH, Zhang Y, Clyne C et al. Differential regulation of aldosterone synthase and 11 $\beta$ -hydroxylase transcription by steroidogenic factor-1. *J Mol Endocrinol*. 2002;28(2):125-35.

17. White PC, Rainey WE. Editorial: polymorphisms in CYP11B genes and 11-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):1252-5.