

## БИОСИНТЕЗ АЛЬДОСТЕРОНА: ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ВКЛАД В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© 2019 г. Б. А. Тхоренко<sup>1, 2, \*</sup>, А. В. Цепокина<sup>2</sup>, Н. Н. Тришкина<sup>3</sup>,  
М. Б. Лавряшина<sup>1, 4, \*\*</sup>, А. В. Понасенко<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Кемеровский государственный университет, кафедра генетики, Кемерово, 650000 Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, 650002 Россия

<sup>3</sup>Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша, Кемерово, 650002 Россия

<sup>4</sup>Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, 650056 Россия

\*e-mail: tba2008@mail.ru

\*\*e-mail: lmb2001@mail.ru

Поступила в редакцию 18.09.2018 г.

После доработки 19.12.2018 г.

Принята к публикации 15.01.2019 г.

Рассматриваются данные по проблеме вклада полиморфизма генов белков и ферментов метаболизма альдостерона в патогенез артериальной гипертензии. На основе анализа научных публикаций (eLIBRARY.RU, PubMed) и открытых баз данных (NCBI, GeneCard, QIAGEN и связанные с ними ресурсы) оценено современное состояние представлений о генах метаболизма альдостерона (*STAR*, *CYP11A1*, *HSD3B1*, *CYP21A2*, *CYP11B1*, *CYP11B2*, *UGT2B7*), их экспрессии, полиморфизме и влиянии генетической вариабельности на кодируемый продукт. Проанализирована роль баланса предшественников альдостерона в регуляции давления крови и взаимовлияния минералокортикоидов в процессе биогенеза альдостерона на конечный продукт реакции. Отмечены основные дискуссии по исследуемой проблеме.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гены ферментов биогенеза альдостерона, полиморфизм, *STAR*, *CYP11A1*, *HSD3B1*, *CYP21A2*, *CYP11B1*, *CYP11B2*, *UGT2B7*.

**DOI:** 10.1134/S0016675819060183

Альдостерон – стероидный гормон минералокортикоидной природы, отвечающий за удержание солей натрия и выделение калия почками. Физиологические и патогенетические эффекты альдостерона реализуются через цепь биохимических реакций, путем воздействия на различные ткани и органы-мишени (почки, сердце, кровеносные сосуды). Ключевой этап функциональной реализации – связывание альдостерона с минералокортикоидным рецептором (МР).

Изучение регуляторных механизмов, контролируемых альдостероном, имеет полувековую историю – с середины XX в. – и активно продолжается в настоящее время. В литературе приводятся многочисленные данные о структуре, функции и путях метаболизма альдостерона, полученных на экспериментальных моделях [1–3] и в клинических исследованиях патогенеза различных заболеваний: болезни почек [4–7], метаболические нарушения [8–11], аутоиммунные болезни [12,

13], заболевания сердца и инфаркт миокарда [14–16] и другие.

Новые представления о вкладе альдостерона и минералокортикоидных рецепторов в заболевания сердечно-сосудистой системы обсуждались на XXXVIII Конгрессе IUPS (International Union of Physiological Sciences) [17], где было отмечено, что роль этого гормона и его рецептора выходит за пределы общепризнанной функции – регуляция гомеостаза натрия и калия. А именно, что: МР в эндотелиальных и иммунных клетках играют решающую роль в развитии сосудистых заболеваний, связанных со старением и ожирением; антагонизм МР предотвращает острую почечную дисфункцию, вызванную ишемией и реперфузией; гормон лептин, полученный из адипоцитов, является регулятором секреции альдостерона; лептин-опосредованное производство альдостерона – основной фактор, связанный с гипертонией, ассоциированной с ожирением у женщин.

Учитывая, что функция альдостерона, прежде всего, направлена на поддержание адекватных концентраций натрия и калия и, как результат, на контроль объемов и давления крови, особый интерес вызывают данные о вкладе альдостерона в патогенез гипертонической болезни [18–21]. В этом ключе огромный сегмент работ посвящен изучению физиологии, патофизиологии и эффективности клинического применения антагонистов альдостерона [22–25]. Отметим, что данные о физиологической роли альдостерона как основного компенсаторного механизма поддержания баланса электролитов в организме до сих пор дискутируются [26, 27].

Что касается проблемы генетического контроля баланса биогенеза альдостерона и его вклада в развитие альдостерон-зависимых реакций, то и она остается до конца нерешенной. Исследования в этой области часто носят ориентированный и фрагментарный характер. Анализ литературы показал значительное смещение интереса и, следовательно, объема накопленных данных в сторону наследственно обусловленной патологии [OMIM, PubMed, eLIBRARY.RU]. При этом вопросы регуляции экспрессии генов ферментов метаболизма альдостерона, а также вклада их полиморфизма в патогенез таких социально значимых болезней, как артериальная гипертензия, менее изучены, несмотря на многочисленные и крупномасштабные исследования, посвященные генетике артериальной гипертензии [ICBP project, dbGaP]. Обзору именно этой проблемы посвящена настоящая статья.

Для унификации обозначений в статье использована номенклатура генов HGNC database [www.genenames.org], ферментов и белков – Enzyme nomenclature database [www.enzyme.expasy.org] и UniProtKB/Swiss-Prot [www.uniprot.org]. Основными источниками информации являлись открытые базы данных NCBI [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/], GeneCard [https://www.gene-cards.org/], QIAGEN [https://www.qiagen.com/us/] и связанные с ними ресурсы. Поиск публикаций по теме статьи осуществлен с использованием библиотек eLIBRARY.RU [https://elibrary.ru] и PubMed [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/].

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И МЕТАБОЛИЗМ АЛЬДОСТЕРОНА

Альдостерон – ключевой компонент ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС) – производится корой надпочечников. Его синтез регулируется двумя белками – ренином и ангиотензином II. Ренин высвобождается из почек при падении кровяного давления, уменьшении концентрации натрия в крови или повышении концентрации калия. Биологическая роль ренина заключается в расщеплении ангиотензиногена, содержащегося

в крови, с образованием прогормона ангиотензина I, который под воздействием ангиотензин-конвертирующего фермента (angiotensin converting enzyme – ACE) преобразуется в ангиотензин II. Последний способствует сокращению кровеносных сосудов и вместе с калием сыворотки стимулирует образование альдостерона, который связываясь с минералокортикоидным рецептором запускает транскрипцию целевых генов (например, gene epithelial sodium channel – ENaC), чьи продукты регулируют натриево-калиевый баланс в почечных канальцах [28]. В результате цепи реакций поднимается кровяное давление, а содержание натрия и калия поддерживается на необходимом уровне.

Артериальная гипертензия (АГ) – мультифакториальное заболевание, в основе развития которого лежат различные патогенетические механизмы, в том числе дисфункции эндотелия [29], дефектный стероидогенез [30] и другие. В контексте проблематики статьи отметим, что АГ может развиваться вследствие разных вариантов дисбаланса в соотношении ренина и альдостерона: высокий ренин/высокий альдостерон (почечная гипертензия), низкий ренин/высокий альдостерон (первичный альдостеронизм), низкий ренин/низкий альдостерон (синдром Лидла). И в каждом случае для эффективной терапии потребуются применение адекватных лечебных препаратов [25]. Отметим, что гипо- или гиперальдостеронизм – состояния, при которых кора надпочечников синтезирует иное количество альдостерона, чем требуется в норме. Это приводит к нарушению электролитного баланса и, как следствие, к гипо- или гипертензивному состоянию. Патогенез гипо- или гиперальдостеронизма может быть связан как с дефектом биосинтеза альдостерона (первичный), так и с нарушением отдельных звеньев его регуляции (вторичный).

Биосинтез альдостерона начинается с холестерина – стероида, являющегося основой для синтеза всех минералокортикоидных гормонов. В ходе каскада ферментативных реакций холестерин превращается в перегненолон, затем в прогестерон, 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон, 18-гидроксикортикостерон и в итоге в альдостерон. Синтезированный альдостерон может взаимодействовать с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ) сыворотки, но преимущественно связан с альбумином. На долю свободной фракции приходится 30–50% от общей концентрации в плазме, что определяет достаточно короткий период полужизни альдостерона – 15–20 мин и его быстрое исчезновение из плазмы. Метаболизируется альдостерон в печени и почках, превращаясь в неактивные метаболиты и конъюгаты. В печени под действием глюкуронилтрансферазы альдостерон трансформируется в неактивный тетрагидроальдостерон, а в почках – в альдостерон-18-окси-глюкуронид (этот продукт наиболее

**Таблица 1.** Гены ферментов путей биосинтеза и биодegradации альдостерона

Ген	Локализация, характеристика	Продукт, функция продукта
<i>STAR</i>	8p11.23 8.566 тыс. пн 7 экзонов 6 интронов	Регуляторный белок StAR (steroidogenic acute regulatory protein, mitochondrial), связывание и перенос холестерина из цитозоля на внутреннюю поверхность митохондриальной мембраны
<i>CYP11A1</i>	15q24.1 29.982 тыс. пн 10 экзонов 9 интронов	Холестерол монооксидаза (cholesterol side-chain cleavage enzyme, mitochondrial), холестерол → прегненолон, отщепление боковой цепи
<i>HSD3B1</i>	1p12 7.937 тыс. пн 4 экзона 3 интрона	3-β-Гидроксистероиддегидрогеназа (3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase), прегненолон → прогестерон, окислительная конверсия
<i>CYP21A2</i>	6p21.33 3.406 тыс. пн 10 экзонов 9 интронов	Стероидная 21-монооксигеназа (steroid 21-hydroxylase), прогестерон → 11-дезоксикортикостерон, добавление OH-группы к C21
<i>CYP11B1</i>	8q24.3 7.493 тыс. пн 9 экзонов 8 интронов	Стероидная 11-β-монооксигеназа (cytochrome P450 11B1, mitochondrial), 11-дезоксикортикостерон → кортикостерон, добавление OH-группы к C11
<i>CYP11B2</i>	8q24.3 7.305 тыс. пн 9 экзонов 8 интронов	Кортикостерон-18-монооксигеназа (cytochrome P450 11B2, mitochondrial), кортикостерон → альдостерон, стероидная 18-гидроксилазная активность
<i>UGT2B7</i>	4q13.2 61.739 тыс. пн 9 экзонов 8 интронов	Глюкуронозилтрансфераза (UDP-glucuronosyltransferase 2B7), биодegradация альдостерона

Примечание. Обозначение генов приведено по номенклатуре HGNC database, ферментов – Enzyme nomenclature database и в скобках UniProtKB/Swiss-Prot.

часто тестируется при диагностике нарушений секреции альдостерона).

**ГЕНЫ ФЕРМЕНТОВ ПУТИ БИОСИНТЕЗА И БИОДЕГРАДАЦИИ АЛЬДОСТЕРОНА**

Метаболизм альдостерона обеспечивается транспортными белками и ферментами. Структура кодирующих их генов достаточно хорошо описана – установлена хромосомная локализация, экзон-интронный состав (табл. 1), пополняются данные о мутациях (табл. 2), связанных с ними эффектах экспрессии генов и функциональной активности генных продуктов [NCBI, GeneCard и другие].

Первый шаг пути биосинтеза альдостерона – транспорт холестерина из цитозоля на внутреннюю матриксную поверхность митохондриальной мембраны. Этот процесс обеспечивается в

основном транспортным белком StAR, кодируемым одноименным геном (*STAR*). Ген экспрессируется в надпочечниках и гонадах. По данным QIAGEN важнейшие факторы, обеспечивающие

**Таблица 2.** Данные базы NCBI о генах ферментов метаболизма альдостерона

Ген	dbSNP	dbVar	ClinVar	OMIM
<i>STAR</i>	23656	3341	90	14
<i>CYP11A1</i>	6947	188	53	18
<i>HSD3B1</i>	2880	145	10	3
<i>CYP21A2</i>	2120	399	103	9
<i>CYP11B1</i>	3207	185	159	15
<i>CYP11B2</i>	2987	203	112	19
<i>UGT2B7</i>	16248	354	16	8

транскрипцию данного гена через связь с промотором – это ATF-2, c-Jun, AP-1.

Есть сведения о том, что кроме StAR в транспорте холестерина могут участвовать и другие белки, например транслокаторный белок TSPO (прежнее название PBR – бензодиазепиновый рецептор периферического типа [30]). Однако данные о его вкладе в этот процесс как в отдельности, так и в кооперации с StAR дискутируются. Также в целом обсуждается справедливость существующих моделей транспорта холестерина [31–33].

Что касается StAR, то его критическая роль в регуляции стероидогенеза доказана [34]. Белок лимитирует скорость синтеза стероидных гормонов (и альдостерона в том числе). Активность белка StAR регулируется на уровне транскрипции, трансляции и посттрансляционных модификаций. К примеру, в процессе посттрансляционных модификаций регуляции задействованы протеинкиназы (ПК) А, С и другие [35]. Известно, что фосфорилирование StAR ПК А повышает транспортную активность белка и усиливает транспорт холестерина через внутреннюю мембрану митохондрий. Мутации в гене *STAR* провоцируют физиологические дисфункции и развитие различных заболеваний [34], в том числе врожденной дисплазии надпочечников (rs104894085, rs104894086, rs137852689, rs104894089, rs387907235 и другие), проявляющейся либо в значительном снижении синтеза минералокортикоидов, либо в полной неспособности синтезировать стероиды [OMIM].

Далее в процесс стероидогенеза вступает митохондриальный фермент холестеролмонооксидаза. Кодирующий данный фермент ген *CYP11A1* экспрессируется во всех стероидогенных тканях, однако уровень его экспрессии варьирует от высокого (в надпочечниках и гонадах) до низкого (в плаценте) [NCBI]. Небольшие количества фермента также выявлены в коже, почках, кишечнике и головном мозге [36]. Важнейшие факторы транскрипции –  $\delta$ CREB, CREB, POU6F1 (c2), Egr-2 [QIAGEN]. Экспрессия *CYP11A1* в гонадах и надпочечниках регулируется также серией транскрипционных факторов (SF-1, Sp1, AP-2, TReP-132, LBP-1b, LBP-9, AP-1, NF-1, Ets) за счет белок-ДНК-овых и белок-белковых взаимодействий. В надпочечниках и яичках центральную роль в регуляции играет SF-1, а в плаценте – Sp1, AP-2 и LBP-1b/LBP-9 [35].

Холестерол –  $C_{27}$ -стероид с углеродным скелетом, включающим 27 атомов углерода и состоящим из четырех конденсированных колец. Четвертое кольцо имеет длинную боковую цепь. Биологическая роль фермента холестеролмонооксидазы заключается в превращении холестерина в первый стероид – прегненолон ( $C_{21}$ -стероид) – соединение с укороченной на шесть атомов углерода боковой цепью. Этот процесс происходит в митохондриях.

Холестеролмонооксидаза обладает  $C_{20}$ ,  $C_{22}$  гидроксилазной и 20,22-лиазной активностью. Под ее действием, в результате двух последовательных реакций гидроксирования боковой цепи холестерина в положениях  $C_{22}$  и  $C_{20}$  и последующего разрыва связи между ними (20,22-лиазная реакция) от холестерина отщепляется боковая цепь. В результате образуется альдегид изокапроновой кислоты (изокапроальдегида) и прегненолон – предшественник всех типов стероидных гормонов [37].

В гене *CYP11A1* выявлен множественный полиморфизм (SNV, IN/DEL, CNV, STR и другие). База данных NCBI содержит информацию почти о семи тысячах мутаций, в том числе о 50, имеющих клиническую значимость (rs72547508, rs121912811, rs121912812, rs121912813, rs121912814, rs886051479, rs387906601 и др.) и приводящих к дисфункциям надпочечников и сочетанным с этим патологическим состояниям.

Несмотря на то что основная часть исследований мутаций в гене *CYP11A1* посвящена болезням эндокринной системы, существует также ряд работ, анализирующих вклад полиморфизма данного гена в развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, в работе G. Tripodi и соавт. [38] приведены результаты изучения значимости мутаций в *HSD3B2*, *CYP11A1* и *SLCO4C1* в связи с синтезом кардиотонического стероида убаина и уровнем артериального давления. Проанализированные мутации *CYP11A1* локализованы в интроне (rs2279357, rs11638442, rs1484215) и в области промотора (rs2073475). Авторы сообщают о выявленных ассоциациях вариантов *HSD3B1* и *CYP11A1* с артериальным давлением и отмечают ассоциацию *CYP11A1* rs11638442 с уровнем сывороточного холестерина, циркулирующим убаином и дневным диастолическим давлением крови. В другом исследовании [39] полиморфизм *HSD3B1* (rs2236780, rs3765945, rs6203) и *CYP11A1* (rs2279357, rs11638442, rs2073475) изучен в европейской популяции в связи с распространенной при гипертонической болезни кардиомиопатией – гипертрофией левого желудочка (left ventricle, LV). Авторы установили, что носители гаплотипа TCG *CYP11A1* имели более низкие ( $P \leq 0.017$ ) массу левого желудочка (left ventricular mass, LVM) и индекс массы LV.

Образовавшийся прегненолон покидает митохондрию, поступает в эндоплазматический ретикулум клеток соответствующих тканей и принимает участие в синтезе глюкокортикоидов, андрогенов и минералокортикоидов. Синтез последних начинается в пучковой зоне надпочечников, где под действием 3- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ HSD) прегненолон превращается в прогестерон.

Фермент цитозоля –  $3\beta$ HSD, кодируемый геном *HSD3B1*, экспрессируется в надпочечниках, тонком кишечнике и плаценте [NCBI]. Топ транскрипционных факторов по данным QIAGEN – Pbx1a, YY1, ZIC2, Sox5, RFX1, PPAR- $\gamma$ 2, PPAR- $\gamma$ 1, COMP1, LCR-F1, RelA. Экспрессия *HSD3B1* стимулируется ангиотензином II через ядерные рецепторы NR4A (NURR1 и NGFIB), факторы транскрипции ATF (ATF2), а также, по-видимому, PARP1 [28, 40].

Биологическая роль  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы – образование прогестерона из прегненолона. Фермент катализирует окислительную конверсию  $\delta$ -5- $3\beta$ -гидроксистероидных предшественников в  $\delta$ -4-кетостероиды. Окисление гидроксигруппы атома углерода в третьей позиции (C3) и сдвиг двойной связи от C5 к C4 приводят к образованию прогестерона. Отметим, что прогестерон, конкурируя с альдостероном, способен связываться с минералокортикоидным рецептором [41] и блокировать его активацию. Повышенный уровень прогестерона снижает натрийсберегающую функцию альдостерона, а дисрегуляция MR может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [42], так как комплекс альдостерон/MR играет центральную роль в регуляции давления крови [43].

Описаны клинически значимые мутации гена *HSD3B1*, соотнесенные с полиморфными сайтами rs6203, rs6201, rs6428829, rs1047303 и некоторыми другими. В когортных и модельных исследованиях выявлены особенности экспрессии данного гена при раке молочной железы [44], показана значимость полиморфизма *HSD3B1* при заболеваниях кожи (Acne vulgaris, вариант *HSD3B1* rs6428829 [45]), колоректальном раке, в терапии рака предстательной железы (вариант *HSD3B1* rs1047303 [46, 47]).

Как было отмечено выше, в ряде публикаций сообщается об ассоциации мутаций в данном гене с подверженностью артериальной гипертензии [38, 39]. Анализ литературы выявил еще несколько подобных работ [48–50]. Однако однозначного мнения о влиянии полиморфизма гена *HSD3B1* на поддержание уровня давления крови и подверженность АГ нет. В одной из работ по этому поводу G.C. Verwoeg и соавт. [51] протестировали экспрессию гена *HSD3B1* в различных адренокортикальных тканях и первичных культурах клеток надпочечников, а также проанализировали (метаанализ,  $n = 11192$ ) три однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism – SNP) в сайтах кодирующей части гена (rs4986952, rs1047303, rs6203), а также интроне (rs6428829) и в регуляторных областях (rs10754400, rs11581942), среди них четыре из ICBP project. Авторы не подтвердили, что генетическая вариабельность *HSD3B1* влияет на кровяное давление или гипертензию. В

другой публикации [52] с применением метаанализа также не выявлен вклад rs6203 в гене *HSD3B1* в АГ.

Следующим шагом биогенеза альдостерона из прогестерона синтезируется 11-дезоксикортикостерон. Этот этап обеспечивается стероидной 21-монооксигеназой, кодируемой геном *CYP21A2*. Продукт гена экспрессируется во многих тканях и органах, но сверхэкспрессия приходится на кору надпочечников [NCBI]. К факторам, обеспечивающим транскрипцию гена, относятся p53, GR-beta, GR-alpha, GR, CREB, deltaCREB, ATF-2, c-Jun [QIAGEN].

Дезоксикортикостерон (deoxicorticosterone, DOC) – минералокортикоид пучковой зоны коры надпочечников, предшественник кортикостерона, альдостерона и кортизола. Дефицит фермента 21-монооксигеназы приводит к развитию врожденной гиперплазии надпочечников и болезни Аддисона. Транскрипция *CYP21A2* регулируется такими факторами как SF-1 и NUR77 [53, 54]. Есть также данные о влиянии на транскрипцию *CYP21A2* витамина D [55].

Функционально DOC ориентирован в большей степени на выведение калия, чем на сохранение натрия и, вероятно, играет вспомогательную роль, дублируя эффекты альдостерона. Повышение концентрации калия усиливает синтез DOC, который вызывает снижение содержания ренина и косвенно ингибирует синтез альдостерона. Учитывая этот факт, логично предположить влияние дисбаланса дезоксикортикостерона, регистрируемое при мутациях в гене *CYP21A2* в результате изменения активности стероидной 21-монооксигеназы на давление крови и развитие гипертензии. Однако основная масса исследований полиморфизма гена *CYP21A2* связана с врожденной гиперплазией надпочечников, адреногенитальным синдромом и болезнью Конна. Анализ доступной литературы выявил лишь две публикации, в которых изучается вклад данного гена в развитие АГ. Полученные в них результаты противоречивы. Так, китайские исследователи [56], изучая новые генетические варианты, влияющие на изменение артериального давления, выявили ассоциации с артериальным давлением трех новых локусов (*CACNA1D*, *CYP21A2* и *MED13L*). В другом исследовании [57] полиморфизм сайта rs6471 *CYP21A2* проанализирован в двух группах беременных женщин: с выявленной на фоне беременности гипертензией и в контрольной группе. Авторы не подтвердили связи данного полиморфизма с гипертензией беременных.

Следующая реакция на пути синтеза альдостерона – процесс образования кортикостерона из 11-дезоксикортикостерона. Он идет под контролем стероидной 11- $\beta$ -монооксигеназы (cytochrome P450 11b1), кодируемой геном *CYP11B1*, экспрес-

сирующимся в надпочечниках. Транскрипция гена контролируется факторами HEN1, YY1, Lmo2, Bach1, GCNF-2, GCNF-1, GCNF, NF-1, NF-1/L, Iκ-1 [QIAGEN].

Известно, что стероидная 11-β-монооксигеназа катализирует ряд реакций, связанных с метаболизмом лекарств, синтезом стероидов и липидов. Фермент локализован на внутренней мембране митохондрий и функционирует преимущественно в пучковой зоне коры надпочечников. Как уже отмечалось, биологической ролью стероидной 11-β-монооксигеназы является превращение 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон — фермент добавляет гидроксильную группу к 11-дезоксикортикостерону в позиции 11 атома углерода. Кортикостерон — глюкокортикоидный гормон, образующийся в пучковой и клубочковой зонах коры надпочечников и участвующий в регуляции водно-солевого баланса. Есть данные, что кортикостерон имеет в 10 раз больший аффинитет к минералкортикоидным рецепторам, чем к глюкокортикоидным, что позволяет даже минимальным концентрациям кортикостероидов практически полностью оккупировать МР [цит. по 58].

Мутации в гене *CYP11B1* способны вызвать редкую форму врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие недостаточности 11-β-гидроксилазы. В организме человека также может произойти слияние генов *CYP11B1* и *CYP11B2*, обладающих высокой гомологией. В результате формируется глюкокортикоид-корректируемый альдостеронизм [OMIM].

В литературе опубликовано достаточно много данных об ассоциациях различных генетических вариантов *CYP11B1* с гипертензией, которые будут обсуждены ниже вместе с *CYP11B2* — геном, кодирующим фермент кортикостерон-18-монооксигеназу. Данный фермент контролирует дальнейшее превращение кортикостерона в 18-гидроксикортикостерон и альдостерон. Этот процесс происходит в клубочковой зоне коры надпочечников, где данный ген и экспрессируется под контролем транскрипционных факторов NF-1/L, NF-1, Lmo2, ZID, YY1, Roaz, HSF1 (long), HSF1short, δCREB, CREB [QIAGEN].

Минералокортикоиды — стероиды, регулирующие гомеостаз натрия, калия и объем внеклеточной жидкости за счет увеличения реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах. Также они увеличивают реабсорбцию хлора и бикарбонатов, увеличивают экскрецию ионов калия и водорода. Биологическая активность минералокортикоидов в порядке убывания выглядит следующим образом: альдостерон, деоксикортикостерон и 18-гидроксикортикостерон.

В отношении генов *CYP11B1* и *CYP11B2*, отвечающих за терминальные стадии биогенеза аль-

достерона, и их связи с давлением крови и гипертензией ведутся достаточно интенсивные исследования, в которых устанавливаются все новые мутации, генетические регионы и гаплотипические варианты. Тем не менее сформированная на данный момент картина далеко не однозначна. Так, в работах М. Вагг и соавт. [59, 60] продемонстрирована связь мутаций в гене *CYP11B2* и гипертензии с повышенным уровнем альдостерона по отношению к ренину и протестированы восемь мутаций в гене *CYP11B1*, изменяющих субстратную специфичность (H125R и L186V) и активность (H125R — снижение, L186V — усиление) фермента. При этом авторам не удалось выявить варианты гена *CYP11B1*, ассоциированные с гипертензией и дисбалансом соотношения альдостерон/ренин. В исследовании S. Alvarez-Madrazo и соавт. [61] сообщается о двух новых регионах, мутации в которых способствуют риску гипертензии: один из них охватывает интрон 2 *CYP11B2* (Intron 2 Conv), другой — 5'-регулирующий регион *CYP11B1*. Кроме того, авторы предполагают этнические особенности частот генетических вариантов, оказывающие влияние на результаты исследований и приводящие к их противоречивости. Ассоциация rs1799998 (–344 C/T) в *CYP11B2* и гипертензии (в том числе резистентной артериальной гипертензии) подтверждена многими исследователями. V. Fontana и соавт. [62] сообщают о моделирующем влиянии rs1799998 (–344T, аддитивный эффект) в *CYP11B2* на концентрацию альдостерона в плазме крови, в том числе при использовании спиронолактона. В другой работе [63] показано, что лица с аллелем –344C *CYP11B2* подвергаются более высокому риску повышенного систолического артериального давления, но не обнаружены данные, свидетельствующие об ассоциации между полиморфизмом *CYP11B2* и восприимчивостью к гипертензионной болезни в китайском населении Хань.

В завершение этой части статьи отметим, что среди всех вышеописанных этапов реакции шага, регулируемые *STAR* и *CYP11B2*, считаются стадиями ограничения скорости биосинтеза альдостерона [64, 65]. В последнее время также дискутируются данные о вкладе в этот процесс *HSD3B1* [40, 66].

После синтеза альдостерон достаточно быстро метаболизируется как глюкуроноидные конъюгаты при участии фермента глюкуронозилтрансферазы, кодирующегося геном *UGT2B7*. Экспрессируется данный ген в основном в печени и почках (основные органы, где происходит биотрансформация альдостерона до тетрагидроальдостерона и альдостерон-18-окси-глюкуроида соответственно), небольшие количества обнаружены также в тонком кишечнике, двенадцатиперстной кишке и желчном пузыре [NCBI].

Есть публикация в отношении данного гена при гипертонии беременных [67], но основная масса найденных работ по генетическому разнообразию *UGT2B7* нацелена на исследование биотрансформации лекарственных препаратов [PubMed]. Тем не менее вклад продукта данного гена в АГ изучается. Так, в работе У.В. Jaggar и соавт. [68] анализируется генетический полиморфизм *UGT2B7* и способность к глюкуронидированию 20-НЕТЕ (20-гидроксиэтокситетраеновая кислота) в контексте анализа модификации уровней экспрессии генного продукта и возможной роли в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных продемонстрировал наличие в современном научном сообществе исследовательского интереса в поиске таргетных генетических мишеней для управления артериальной гипертензией. Исследовательский интерес направлен не только на генетические мутации, обеспечивающие клинические проявления, связанные с нарушением синтеза альдостерона, но и на другие факторы, ассоциированные с путями его биосинтеза и биодegradации, в том числе и транскрипционные. Опираясь на понимание мультифакториальности заболевания и знание об участии множества генов в контроле поддержания оптимального давления, следует отметить, что за пределами научных работ на сегодняшний день еще осталось большое количество нерешенных вопросов. В том числе: регуляция транскрипции дезоксикортикостерона, полиморфизм генов рецепторов витамина Д, активность транскрипционных факторов, роль митохондрий и митохондриального генома и множество других. При этом даже при анализе наиболее изученных путей патогенеза выявлена противоречивость полученных разными научными коллективами данных относительно вклада полиморфизма генов ферментов метаболизма альдостерона в подверженность развитию артериальной гипертензии, что предполагает проведение дальнейших исследований в этом направлении. Помимо множества работ, доказывающих или опровергающих роль ангиотензин-конвертирующего фермента при различных патологических состояниях, ассоциированных с артериальной гипертензией, ни один из возможных кандидатных генов и их сочетаний не имеет на сегодняшний день заключений крупномасштабных исследований в межэтническом сравнении в оценке генетического разнообразия при контроле уровня кровяного давления.

Таким образом, проблема генетического контроля остается актуальной для изучения, а ее значимость для решения вопросов диагностики и лечения артериальной гипертензии является высокой.

Работа выполнена при поддержке Фонда молодых ученых в области биомедицинских наук, проект № 2017\_2.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов Е.В., Маркель А.Л., Якобсон Г.С. Альдостерон и стрессзависимая артериальная гипертензия // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2011. Т. 152. № 8. С. 148–151.
2. Логвиненко Н.С., Каткова Л.Е., Соленов Е.И., Иванова Л.Н. Роль PI3-киназы в быстрых негеномных эффектах альдостерона в главных клетках собирательных трубок почек крыс в постнатальном онтогенезе // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 2. С. 146–153.
3. Leite-Dellova D.C.A., Szriber S.J., Merighe G.K.F. et al. Signaling pathways involved in the rapid biphasic effect of aldosterone on Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rat proximal tubule cells // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2018. V. 182. P. 87–94. doi 10.1016/j.jsbmb.2018.04.014
4. Боровкова Н.Ю., Боровков Н.Н., Сиднев Б.Н. Состояние системы ренин–альдостерон у больных хроническим гломерулонефритом гипертонической формы с сохранной функцией почек // Клинич. медицина. 2009. Т. 87. № 8. С. 61–63.
5. Карабаева А.Ж. Альдостерон как фактор прогрессирования кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. 40 с.
6. Иващенко В.В., Чернышев И.В., Курпатовский В.И. и др. Кортизол и альдостерон – факторы риска мочекаменной болезни // Хирургич. практика. 2017. № 3. С. 46–54.
7. Santoro A., Mandreoli M. Hyperkalemia as a limiting factor in the use of drugs that block the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) // G. Ital. Nefrol. 2018. V. 35(3). pii: 2018-vol.3.
8. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Голубева А.А. Альдостерон – возможный предиктор сердечной недостаточности у больных ожирением? // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 51. С. 18–25.
9. Бровин Д.Л., Баженова Е.А., Попов Р.Э. и др. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением // Уч. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2015. Т. 22. № 2. С. 20–23.
10. Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н., Дегтярева А.Э. Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? // Архив внутренней медицины. 2016. № 4(30). С. 21–29.
11. Lefranc C., Friederich-Persson M., Palacios-Ramirez R., Nguyen Dinh Cat A. Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor // J. Endocrinol. 2018. V. 238(3). P.143–159. doi 10.1530/JOE-18-0163
12. Комарова Е.Б., Реброва О.А. Влияние уровня альдостерона на морфоструктуру синовиальной оболоч-

- ки у больных ревматоидным артритом // Пермский мед. журн. 2016. Т. 33. № 4. С. 55–60.
13. *Muñoz-Durango N., Vecchiola A., Gonzalez-Gomez L.M. et al.* Modulation of immunity and inflammation by the mineralocorticoid receptor and aldosterone // *Biomed. Res. Int.* 2015:652738. doi 10.1155/2015/652738
  14. *Антонов А.Р., Чернякин Ю.Д., Якобсон М.Г.* Альдостерон и электролиты крови больных с инфарктом миокарда // *Фундамент. исследования.* 2007. № 9. С. 43–44.
  15. *Рак Л.И.* Состояние системы ренин–ангиотензин–II–альдостерон при различных формах патологии миокарда у детей и подростков // *Україн. радіол. журн.* 2010. Т. 18. № 3. С. 317–320.
  16. *Lemarie J., Huttin O., Girerd N. et al.* Usefulness of speckle-tracking imaging for right ventricular assessment after acute myocardial infarction: a magnetic resonance imaging/echocardiographic comparison within the relation between aldosterone and cardiac remodeling after myocardial infarction study // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. V. 28(7). P. 818–827. e4. doi 10.1016/j.echo.2015.02.019
  17. *Davel A.P., Jaffe I.Z., Tostes R.C. et al.* New roles of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease: translational and sex-specific effects // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2018. V. 315(4): H989–H999. doi 10.1152/ajpheart.00073.2018
  18. *Воробьев В.Б., Бехтерева Н.А., Фомичев В.Л., Воробьева Э.В.* Роль эритроцитов в формировании гемостазиологических нарушений у больных ренин–ангиотензин–альдостерон–зависимым патогенетическим типом гипертонической болезни // *Фундамент. исследования.* 2006. № 11. С. 99.
  19. *Славнов В.Н., Савицкий С.Ю.* Оценка состояния ренин–ангиотензин–альдостерон у больных с артериальной гипертензией по данным радиоиммунного анализа // *Україн. радіол. журн.* 2013. Т. 21. № 3. С. 284–288.
  20. *Xanthakis V., Vasan R.S.* Aldosterone and the risk of hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2013. V. 15(2). P. 102–107. doi 10.1007/s11906-013-0330-y
  21. *Chang Y.Y., Lee H.H., Hung C.S. et al.* Study group association between urine aldosterone and diastolic function in patients with primary aldosteronism and essential hypertension // *Clin. Biochem.* 2014. V. 47(13–14). P. 1329–1332. doi 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.062
  22. *Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В.* Альдостерон. Физиология, патофизиология, клиническое применение антагонистов. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. 396 с.
  23. *Волкова С.Ю., Томашевич К.А., Солобоева М.Ю., Шевелева О.Е.* Некоторые фармагенетические аспекты применения антагонистов альдостерона у больных хронической сердечной недостаточностью // *Евраз. кардиол. журн.* 2017. № 3. С. 101.
  24. *Гуревич М.А., Кузьменко Н.А.* Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона) // *РМЖ.* 2017. Т. 25. № 11. С. 776–779.
  25. *Spence J.D.* Controlling resistant hypertension // *Stroke Vasc. Neurol.* 2018. V. 3(2). P. 69–75. doi 10.1136/svn-2017-000138
  26. *Тумов В.Н.* Инверсия представлений о биологической роли системы ренин → ангиотензин II → альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма // *Клинич. лаб. диагностика.* 2015. Т. 60. № 2. С. 4–13.
  27. *Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И.* Оценка показателей ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, водно–электролитного обмена и функционального состояния эндотелия у новорожденных детей женщин с хронической артериальной гипертензией // *Физиол. человека.* 2015. Т. 41. № 1. С. 124–129.
  28. *Noro E., Yokoyama A., Kobayashi M. et al.* Endogenous purification of NR4A2 (Nurr1) identified poly(ADP-ribose) polymerase 1 as a prime coregulator in human adrenocortical H295R cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19(5). pii: E1406. doi 10.3390/ijms19051406
  29. *Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И.* Артериальная гипертензия: молекулярно–генетические и фармакогенетические подходы // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015. № 2. С. 4–8.
  30. *Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R. et al.* Translocator protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function // *Trends Pharmacol. Sci.* 2006. V. 27. P. 402–409. doi 10.1016/j.tips.2006.06.005
  31. *Miller W.L.* Mechanism of StAR’s regulation of mitochondrial cholesterol import // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007. V. 265–266. P. 46–50. doi 10.1016/j.mce.2006.12.002
  32. *Morohaku K., Pelton S.H., Daugherty D.J. et al.* Translocator protein/peripheral benzodiazepine receptor is not required for steroid hormone biosynthesis // *Endocrinology.* 2014. V. 155(1). P. 89–97. doi 10.1210/en.2013-1556
  33. *Tu L.N., Morohaku K., Manna P.R. et al.* Peripheral benzodiazepine receptor/translocator protein global knock-out mice are viable with no effects on steroid hormone biosynthesis // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289(40). P. 27444–27454. doi 10.1074/jbc.M114.578286
  34. *Manna P.R., Stetson C.L., Slominski A.T., Pruitt K.* Role of the steroidogenic acute regulatory protein in health and disease // *Endocrine.* 2016. V. 51(1). P. 7–21. doi 10.1007/s12020-015-0715-6
  35. *Manna P.R., Dyson M.T., Stocco D.M.* Regulation of the steroidogenic acute regulatory protein gene expression: present and future perspectives // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. V. 15. P. 321–333.
  36. *Slominski A.T., Kim T.K., Li W. et al.* Detection of novel CYP11A1 – derived secosteroids in the human epidermis and serum and pig adrenal gland // *Sci. Rep.* 2015. V. 5:14875. doi 10.1038/srep14875
  37. *Guo I.C., Shih M.C., Lan H.C. et al.* Transcriptional regulation of human CYP11A1 in gonads and adrenals // *J. Biomed. Sci.* 2007. V. 14(4). P. 509–515. doi 10.3390/ijms19051406

38. Tripodi G., Citterio L., Kouznetsova T. et al. Steroid biosynthesis and renal excretion in human essential hypertension: association with blood pressure and endogenous ouabain // *Am. J. Hypertens.* 2009. V. 22(4). P. 357–363. doi 10.1038/ajh.2009.3
39. Jin Y., Kuznetsova T., Citterio L. et al. Left ventricular structure and function in relation to steroid biosynthesis genes in a white population // *Am. J. Hypertens.* 2012. V. 25(9). P. 986–993. doi 10.1038/ajh.2012.69
40. Ota T., Doi M., Yamazaki F. et al. Angiotensin II triggers expression of the adrenal gland zona glomerulosa-specific 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase isoenzyme through de novo protein synthesis of the orphan nuclear receptors NGFIB and NURR1 // *Mol. Cell. Biol.* 2014. V. 34(20). P. 3880–3894. doi 10.1128/MCB.00852-14
41. Sutanto W., de Kloet E.R. Mineralocorticoid receptor ligands: biochemical, pharmacological, and clinical aspects // *Med. Res. Rev.* 1991. V. 11(6). P. 617–639.
42. Connell J.M., MacKenzie S.M., Freel E.M. et al. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function // *Endocrine Rev.* 2008. V. 29(2). P. 133–154. doi 10.1210/er.2007-0030
43. Barr M., MacKenzie S.M., Wilkinson D.M. et al. Regulation of sodium transport by steroid hormones // *Kidney Intern. Suppl.* 1998. V. 65. P. 49–56.
44. Hanamura T., Ito T., Kanai T. et al. Human 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in human breast cancer: clinical significance and prognostic associations // *Cancer Med.* 2016. V. 5(7). P. 1405–1415. doi 10.1002/cam4.708
45. Yang X.Y., Wu W.J., Yang C. et al. Association of *HSD17B3* and *HSD3B1* polymorphisms with acne vulgaris in Southwestern Han Chinese // *Dermatology.* 2013. V. 227(3). P. 202–208. doi 10.1159/000353581
46. Alyamani M., Emamekhoo H., Park S. et al. *HSD3B1*(1245A > C) variant regulates dueling abiraterone metabolite effects in prostate cancer // *J. Clin. Invest.* 2018. Jun 25. pii: 98319. doi 10.1172/JCI98319
47. Hettel D., Zhang A., Alyamani M. et al. Signaling in prostate cancer regulates a feed-forward mechanism of androgen synthesis by way of *HSD3B1* upregulation // *Endocrinology.* 2018. V. 159(8). P. 2884–2890. doi 10.1210/en.2018-00283
48. Rosmond R., Chagnon M., Bouchard C., Bjorntorp P. Polymorphism in exon 4 of the human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I gene (*HSD3B1*) and blood pressure // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 293. P. 629–632. doi 10.1016/S0006-291X(02)00234-6
49. Speirs H.J., Katyk K., Kumar N.N. et al. Association of G-protein-coupled receptor kinase 4 haplotypes, but not *HSD3B1* or *PTP1B* polymorphisms, with essential hypertension // *J. Hypertens.* 2004. V. 22. P. 931–936.
50. Shimodaira M., Nakayama T., Sato N. et al. Association of *HSD3B1* and *HSD3B2* gene polymorphisms with essential hypertension, aldosterone level, and left ventricular structure // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. V. 163. P. 671–680. doi 10.1530/EJE-10-0428
51. Verwoert G.C., Hofland J., Amin N. et al. Expression and gene variation studies deny association of human *HSD3B1* gene with aldosterone production or blood pressure // *Am. J. Hypertens.* 2015. V. 28(1). P. 113–120. doi .10.1093/ajh/hpu103
52. Zhang C., Wang L., Liao Q. et al. Genetic associations with hypertension: meta-analyses of six candidate genetic variants // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2013. V. 17(10). P. 736–742. doi 10.1089/gtmb.2013.0080
53. Wijesuriya S.D., Zhang G., Dardis A., Miller W.L. Transcriptional regulatory elements of the human gene for cytochrome P450c21 (steroid 21-hydroxylase) lie within intron 35 of the linked C4B gene // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 38097–38106.
54. Kelly S.N., McKenna T.J., Young L.S. Modulation of steroidogenic enzymes by orphan nuclear transcriptional regulation may control diverse production of cortisol and androgens in the human adrenal // *J. Endocrinol.* 2004. V. 181. P. 355–365.
55. Lundqvist J., Wikvall K., Norlin M. Vitamin D-mediated regulation of *CYP21A2* transcription – a novel mechanism for vitamin D action // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1820(10). P. 1553–1559. doi 10.1016/j.bbagen.2012.04.017
56. Lu X., Wang L., Lin X. et al. Genome-wide association study in Chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension // *Hum. Mol. Genet.* 2015. V. 24(3). P. 865–874. doi 10.1093/hmg/ddu478
57. Coto E., Tavira B., Marín R. et al. Functional polymorphisms in the *CYP3A4*, *CYP3A5*, and *CYP21A2* genes in the risk for hypertension in pregnancy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. V. 397(3). P. 576–579. doi 10.1016/j.bbrc.2010.06.003
58. Карабаева А.Ж. Минералкортикоидные рецепторы и альдостерон // *Вестн. ВГМУ.* 2008. Т. 7. № 2. С. 1–7.
59. Barr M., MacKenzie S.M., Wilkinson D.M. et al. Functional effects of genetic variants in the 11beta-hydroxylase (*CYP11B1*) gene // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006. V. 65(6). P. 816–825. doi 10.1111/j.1365-2265.2006.02673.x
60. Barr M., MacKenzie S.M., Friel E.C. et al. Polymorphic variation in the 11beta-hydroxylase gene associates with reduced 11-hydroxylase efficiency // *Hypertension.* 2007. V. 49(1). P. 113–119. doi 10.1161/01.HYP.0000249904.93940.7a
61. Alvarez-Madrazo S., Mackenzie S.M., Davies E. et al. Common polymorphisms in the *CYP11B1* and *CYP11B2* genes: evidence for a digenic influence on hypertension // *Hypertension.* 2013. V. 61(1). P. 232–239. doi 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200741
62. Fontana V., de Faria A.P., Barbaro N.R. et al. Modulation of aldosterone levels by –344 C/T *CYP11B2* polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014. V. 8(3). P. 146–151. doi 10.1016/j.jash.2013.12.001
63. 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. V. 41(9). P. 795–799.

64. *Stocco D.M.* Tracking the role of a star in the sky of the new millennium // *Mol. Endocrinol.* 2001. V. 15. P. 1245–1254. doi 10.1210/mend.15.8.0697
65. *Connell J.M., Davies E.* The new biology of aldosterone // *J. Endocrinol.* 2005. V. 186. P. 1–20.
66. *Gomez-Sanchez C.E., Lewis M., Nanba K. et al.* Development of monoclonal antibodies against the human  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase isozymes // *Steroids.* 2017. V. 127. P. 56–61. doi 10.1016/j.steroids.2017.08.011
67. *Kim H., Joiakim A., Park J.-A. et al.* Soluble epoxide hydrolase (sEH)- and UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-dependent hypertension in pregnancy // *The FASEB J.* 2013. V. 27:1\_supplement, 560.1–560.1.
68. *Jarrar Y.B., Cha E.Y., Seo K.A. et al.* Determination of major UDP-glucuronosyltransferase enzymes and their genotypes responsible for 20-HETE glucuronidation // *J. Lipid. Res.* 2014. V. 55(11). P. 2334–2342. doi 10.1194/jlr.M051169

## Aldosteron Biosynthesis: Genetic Control and Contribution to Development of Arterial Hypertension

**B. A. Tkhorenko<sup>a, b, \*</sup>, A. V. Tsepokina<sup>b</sup>, N. N. Trishkina<sup>c</sup>,  
M. B. Lavryashina<sup>a, d, \*\*</sup>, and A. V. Ponasenko<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>*Department of Genetics, Kemerovo State University, Kemerovo, 650000 Russia*

<sup>b</sup>*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, 650002 Russia*

<sup>c</sup>*Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiac Cardiology Dispensary, Kemerovo, 650002 Russia*

<sup>d</sup>*Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, 650056 Russia*

\*e-mail: tba2008@mail.ru

\*\*e-mail: lmb2001@mail.ru

Examination of data on the contribution of polymorphism of protein genes and enzymes of aldosterone metabolism to arterial hypertension. Based on the analysis of scientific publications (eLIBRARY.RU, PubMed) and open databases (NCBI, GeneCard, QIAGEN and related resources), an evaluation was conducted on the current state of ideas about the genes of aldosterone metabolism (*STAR*, *CYP11A1*, *HSD3B1*, *CYP21A2*, *CYP11B1*, *CYP11B2*, *UGT2B7*), their expression, polymorphism, and the effect of genetic variability on the encoded product. Analyzed the role of balance of aldosterone precursors in the regulation of blood pressure and the mutual influence of mineralocorticoids on each other in the process of aldosterone biogenesis and on the final product of the reaction. The main discussions on the investigated problem were noted.

**Keywords:** arterial hypertension, genes of aldosterone biogenesis enzymes, polymorphism, *STAR*, *CYP11A1*, *HSD3B1*, *CYP21A2*, *CYP11B1*, *CYP11B2*, *UGT2B7*.