

Клініко-демографічна характеристика хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму генів



Л.П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Мета роботи – провести клініко-демографічний аналіз у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією (ЕАГ) залежно від поліморфізму A1166C у гені рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR1), Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора (ADR β_1), I/D у гені ангіотензиноперетворювального ферменту (ACE), Pro12Ala в гені PPAR- γ_2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, T894G у гені ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Матеріали і методи. Обстежено 249 хворих із ЕАГ I–III стадій: із АГ I – 26,5 % (66); АГ II – 45,8 % (114); із АГ III – 27,7 % (69). Жінок було 48,2 % (120), чоловіків – 51,8 % (129). Середній вік становив (50,5 \pm 10,4) року. Для порівняння обстежено 50 практично здорових осіб. Усім пацієнтам виконано аналіз поліморфізму 5 генів, асоційованих із АГ: ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), рецептора PPAR- γ_2 (Pro12Ala), ADR β_1 (Arg389Gly). Алелі поліморфних ділянок вивчали шляхом виділення геномної ДНК з венозної крові із подальшою ампліфікацією на термоциклері. Для розподілу алелей генів використовували ферменти рестрикції Ddel, BanII, CseI та FagI.

Результати та обговорення. Частота носійства у хворих становила: II-генотипу гена ACE – 20,1 % (50) осіб, I/D-генотипу – 52,2 % (130), DD-генотипу – 27,7 % (69) осіб. За геном AGTR1 вона становила для AA-генотипу – 49,4 % (123); AC-генотипу – 38,5 % (96) хворих, CC-генотипу – 12,1 % (30). За геном eNOS носіїв GG-генотипу було 37,8 % (94), TG-генотипу – 53,8 % (134), TT-генотипу – 8,4 % (21). За геном рецептора PPAR- γ_2 частота носійства AlaAla-генотипу становила 6,0 % (15 осіб), ProAla-генотипу – 28,9 % (72), ProPro-генотипу – 65,1 % (162). За геном ADR β_1 вона становила для GlyGly-генотипу – 49,0 % (122 хворих), ArgGly-генотипу – 41,0 % (102), ArgArg-генотипу – 10,0 % (25). Частіше ЕАГ II-III стадій виявляють у носіїв D-алеля гена ACE (84,0 %, або 58 осіб, і 76,9 %, або 100 відповідно; $p < 0,01$), CC-генотипу гена AGTR1 (80,0 %, або 24 особи; $p < 0,05$), T-алеля гена eNOS (76,9 %, або 103 особи, і 85,7 %, або 18 пацієнтів відповідно; $0,001 < p < 0,05$), Pro-алеля гена рецептора PPAR- γ_2 (50,0 %, або 36 осіб, і 87,0 %, або 141 відповідно; $p < 0,001$) та Arg-алеля гена ADR β_1 (81,4 %, або 83 осіб, і 92,0, або 23 відповідно; $p < 0,001$). Гіпертрофія лівого шлуночка частіше буває у чоловіків – носіїв D-алеля гена ACE ($p = 0,014$), жінок – носіїв CC-генотипу гена AGTR1 ($P \leq 0,007$), ProPro-генотипу гена рецептора PPAR- γ_2 ($p < 0,001$). Вірогідно більшими середні рівні офісного систолічного артеріального тиску були у хворих на ЕАГ – носіїв D-алеля гена ACE ($p < 0,04$), CC-генотипу гена AGTR1 ($p < 0,05$), Pro-алеля гена рецептора PPAR- γ_2 ($p < 0,05$), Arg-алеля гена ADR β_1 ($p < 0,01$). Середні показники офісного діастолічного артеріального тиску переважали у носіїв CC-генотипу гена AGTR1 ($p < 0,05$), ProPro-генотипу гена рецептора PPAR- γ_2 ($p < 0,05$), ArgArg-генотипу гена ADR β_1 ($p < 0,02$).

Висновки. Прогностична цінність позитивного результату появи ЕАГ II-III стадій у носіїв DD-генотипу гена ACE, CC-генотипу гена AGTR1 і ArgArg-генотипу гена ADR β_1 сягнула 80,0 %, у носіїв TT-генотипу гена eNOS – 76,1 %, ProPro-генотипу гена рецептора PPAR- γ_2 – 87,0 %, а за поєднання двох і більше «несприятливих» генотипів (DD-гена ACE, CC-гена AGTR1, ArgArg-гена ADR β_1 чи ProPro-генотипу гена рецептора PPAR- γ_2) прогностична цінність сягає 100,0 %.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетичний поліморфізм.

Стаття надійшла до редакції 27 вересня 2008 р.

Сидорчук Лариса Петрівна, к. мед. н.
58029, м. Чернівці, просп. Незалежності, 123/74.
Тел. (03722) 52-53-76. E-mail: lsidorchuk@ukr.net

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є актуальною проблемою не тільки в Україні, а й у всьому світі [1, 20]. Пацієнти із АГ у 90–95 % випадків змушені пожиттєво приймати антигіпертензивні препарати, а частота призначення адекватного лікування навіть у високорозвинених країнах не сягає й 50 %. За даними останніх епідеміологічних досліджень, в Україні приймають будь-які антигіпертензивні засоби 48,4 % міських і 38,3 % сільських мешканців, причому ефективно – 18,7 та 8,1 % відповідно [3, 6]. Низька прихильність хворих до лікування зменшує ефективність терапії та можливості вторинної профілактики. Причини низької прихильності та чутливості хворих на есенціальну АГ (ЕАГ) до медикаментозного і немедикаментозного лікування численні, але важливими є індивідуальна фармакогенетика та фармакогеноміка антигіпертензивних препаратів [2, 11, 23, 32].

У рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів 2007 року в розділі 3.5. «Genetic analysis» зазначено, що ЕАГ є високогетерогенним захворюванням з мультифакторною етіологією і полігенними змінами [20]. Численні мутації в генах, які кодують основні системи контролю за артеріальним тиском (АТ), розпізнані в людини, однак їхня роль у патогенезі ЕАГ ще не з'ясована [7, 30, 31]. Тому актуальними стає вивчення клінічних виявів різних видів поліморфізму генів, що асоціюються з ЕАГ та метаболічними порушеннями у таких хворих, їхньої участі у патогенезі цієї хвороби та впливу на антигіпертензивну ефективність різних медикаментозних препаратів окремо і в комбінаціях.

Велику кількість робіт присвячено мутаціям генів, пов'язаних з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС). Наприклад, результати низки досліджень свідчать, що ТТ-мутація гена ангіотензиногена (АГТ) у 2-му екзоні сайту М235Т асоціюються з підвищеним вмістом ангіотензиногена у крові [22, 26] та появою ЕАГ у хворих із обтяженою за АГ спадковістю [43]. Інсерційно-дिलейційний поліморфізм (I/D) гена ангіотензинперетворювального ферменту (АСЕ), за даними численних досліджень, має як прямий (через ангіотензинперетворювальний фермент), так і опосередкований зв'язок із розвитком ЕАГ (порушення метаболізму глюкози, розвиток інсулінорезистентності, зниження чутливості до солі, вплив на синтез брадикініну) [14, 24]. Доведено, що у хворих з АГ – носіїв DD-генотипу гена АСЕ – виразніша гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), вищий ризик серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда, серцевої недостатності, раптової коронарної смерті), нижча виживаність [4, 8, 21, 40].

А. Kalina та співавтори [25] виявили більш ранню появу діастолічної дисфункції ЛШ у хворих з ЕАГ, які є носіями D-алеля гена АСЕ, С-алеля гена рецепторів 1-го типу ангіотензину II (AGTR1) та

T-алеля гена ендотеліальної синтази азоту оксиду (eNOS), особливо за їхнього поєднання. На думку авторів, виявлення такого генетичного статусу можна використати з метою відбору хворих для ранньої профілактики діастолічної дисфункції ЛШ уже в молодому віці.

Р. Palatini та співавтори [35] помітили залежність між CC-генотипом гена AGTR1 і розвитком метаболічного синдрому (МС) у хворих із початковою ЕАГ I ступеня. Вони ж у роботі [12], мета якою була встановити асоціації мутацій генів адренергічної трансмісії (ADRA2A C/G-1291 та G/A-261; ADR β ₁ Arg389Gly; ADR β ₂ Arg16Gly та Gln27Glu; ADR β ₃ Trp64Arg) з патологічним фенотипом МС у осіб віком 30–64 роки, не виявили їхнього вірогідного взаємозв'язку. У дослідженнях, виконаних у шведській популяції (n = 6095), встановлено, що носії Arg389Arg-генотипу гена бета1-адренорецептору (ADR β ₁) із обтяженим сімейним анамнезом мали вищий ризик появи гострого інфаркту міокарда [42].

Масштабне дослідження (n = 2553) 3 генів-кандидатів МС у шести європейських популяціях пацієнтів із ЕАГ (European Project on Genes in Hypertension) довело адитивність, несинергічність, Pro12Pro генотипу гена у рецептор PPAR- γ ₂, -825T генотипу гена GNB3 та GG-генотипу гена RGS2 у реалізації МС [39].

В Україні такі дослідження проводили під керівництвом проф. В.Й. Целуйко [7, 8], в яких доведено тяжчий клінічний перебіг гострого інфаркту міокарда, ЕАГ та атеросклерозу у хворих-носіїв D-алеля гена АСЕ. І.П. Кайдашев і співавтори виявили взаємозв'язок А1166С поліморфізму гена AGTR1 з тяжкістю ренопаренхіматозної АГ та ефективністю лікування кандесартаном протягом 4 міс [5]. Зовсім не вивчені в українській популяції низка поліморфізмів інших генів-кандидатів ЕАГ: АГТ, АГТ2, eNOS, ендотеліну-1 (BsiY1), гена альдостерону (CYP11B2), генів сімейства β -адренорецепторів, генів 1-ї та 2-ї фаз метаболізму сімейства цитохрому P450, генів, асоційованих з інсулінорезистентністю, та ін.

Мета роботи – провести клініко-демографічний аналіз у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму А1166С в гені рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR1), Arg389Gly у гені β ₁-адренорецептора (ADR β ₁), I/D у гені ангіотензинперетворювального ферменту, Pro12Ala у гені рецептора PPAR- γ ₂, асоційованого з інсулінорезистентністю, T894G у гені ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Матеріали і методи

Дослідження проводили на базі обласного клінічного кардіологічного диспансера та міської поліклініки № 1 м. Чернівці. Карту досліджень та форму-

ляр інформованої згоди пацієнта схвалено комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

У проспективному дослідженні взяли участь 249 хворих з ЕАГ I–III стадій (ВООЗ, 1999), яким після підписання інформованої згоди проведено генетичний аналіз [19]. Серед хворих було 48,4 % жінок і 51,6 % чоловіків, їх середній вік становив $(50,5 \pm 10,4)$ року. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю ($p > 0,05$).

Організація досліджень передбачала такі періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення і виключення); відміна антигіпертензивних засобів протягом 7 діб із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення і виключення; дистрибуції поліморфізму обраних генів-кандидатів АЕ; визначення відповідних клінічних, інструментальних та лабораторних показників (анамнез, скарги, маса тіла, зріст, обвід талії; ЕКГ, ЕхоКГ; загальні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові; генетичні дослідження).

Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) вимірювали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та гіпертензії після відміни антигіпертензивної терапії на 7-му добу [20]. Ураження органів-мішеней визначали згідно з Європейськими рекомендаціями (2007) за наявністю ГЛШ (ЕКГ, ЕхоКГ). Критерієм ГЛШ вважали індекс Соколова – Лайона > 38 мм, індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) у чоловіків ≥ 125 г/м², у жінок ≥ 110 г/м²; товщину комплексу «інтима – медіа» сонних артерій $> 0,9$ мм чи появу атеросклеротичної бляшки; мікроальбумінурію 30–300 мг/24 год і більше чи протеїнурію, підвищення рівня креатиніну в плазмі у чоловіків > 115 –133 мкмоль/л, у жінок > 107 –124 мкмоль/л [20]. Абдомінальне ожиріння визначали за обводом талії

для чоловіків > 102 см, для жінок > 88 см. Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) оцінювали за співвідношенням маси тіла до зросту, піднесеного до квадрату.

Алелі поліморфних ділянок I/D у гені АПФ, А1166С у гені рецептора АGTR-1, Т894G у гені eNOS, Pro12Ala в гені PPAR- γ_2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, активатора проліферації пероксисом, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора вивчали після включення в дослідження до призначення лікування шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові із подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі «Amplify» (Москва), з індивідуальною температурною програмою для праймерів кожного гена. Позиції праймерів на хромосомах та послідовність олігонуклеотидів у них наведено в табл. 1. Гомозиготних за алелями інсерції (I) та делеції (D) гена ACE осіб перевіряли за допомогою додаткової пари праймерів, локалізованих на довгому коліні відповідної хромосоми. Аналогічну процедуру виконували для осіб, гомозиготних за Pro- та Ala-алелями гена PPAR- γ_2 . Для рестрикції алелей генів АGTR1, eNOS, PPAR- γ_2 та АDR β_1 використовували ферменти рестрикції Ddel, BanII, CseI та FagI відповідно. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали етидієм броміду. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача в присутності маркера молекулярних мас.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Excel та Primer of Biostatistics. Вірогідність даних за кількісними показниками під час розподілу вираховували із застосуванням t-критерію Стьюдента. Вірогідність різниць за якісними дихотомічними показниками (частотою) та відхилення від шкали рівноваги генотипів Hardy – Weinberg вираховували за допомогою критерію χ^2 з використанням таблиць частот 3×3 ,

Таблиця 1

Послідовність олігонуклеотидів у праймерах, використаних для полімеразної ланцюгової реакції при ідентифікації поліморфізмів I/D гена ACE, А1166С гена АGTR1, Т894G гена eNOS, Arg389Gly гена АDR β_1 та Pro12Ala гена рецептора PPAR- γ_2

Ген	Локалізація гена на хромосомі	Праймер	Послідовність олігонуклеотидів у праймерах	Позиція праймера на хромосомі	Маса продукту ампліфікації, пар нуклеотидів
ACE	17 q23 16 інтрон	Прямий	5'-GCC GGG GAC TCT GTA AGC CAC TGC-3'	1380	553
		Зворотний	5'-CCT TGT CTC GCC AGC CCT CCC A-3'	1932	
AGTR1	3 q 23–25	Прямий	5'-GCC AAA TCC CAC TCA AAC CTТ TCA ACA A-3'	2863	420
		Зворотний	5'-AAG CAG GCT AGG GAG ATT GCA TTT CTG T-3'	3282	
eNOS	7 q 36.1	Прямий	5'-ATG AAG GCA GGA GAC AGT GGA TGG -3'	640	250
		Зворотний	5'-CCA GTC AAT CCC TTT GGT GCT CA-3'	889	
ADR β_1	10 q24–26	Прямий	5'-CGC CTC TTC GTC TTC TTC AAC TG-3'	1093	460
		Зворотний	5'-GGC TTC GAG TTC ACC TGC TAT C-3'	1552	
PPAR- γ_2	3 p 25	Прямий	5'-GAA ACT GAT GTC TTG ACT CAT GGG TG-3'	599	305
		Зворотний	5'-CAA CCT GGA AGA CAA ACT ACA AGA GC-3'	903	

3×2 та 2×3. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$. Зв'язок генотипів (як чинника ризику) та клініко-лабораторних показників оцінювали в моделі множинної логістичної регресії за допомогою пакета SPSS for Windows (SPSS Inc. 7.0, США). Багатофакторний регресійний аналіз виконували покроковим методом, як результуючі ознаки використовували генотипи аналізованих генів, як незалежні факторні ознаки — клініко-лабораторні показники.

Для характеристики генотипів як чинника ризику несприятливого перебігу АГ (II-III стадій тяжкості) розраховували: чутливість і специфічність ознаки, діагностичну точність (співвідношення суми справді позитивних і негативних випадків до загальної кількості всіх випадків), діагностичну ефективність (частка від суми чутливості та специфічності на 2), прогностичну цінність результату (за формулою Баеса як відсоток можливої появи хвороби за даною ознакою в обстежуваній популяції).

Результати та обговорення

Хворих з ЕАГ розподілили залежно від ураження органів-мішеней та ускладнень за класифікацією ВООЗ (1999) [19]: 1-шу групу склали 66 хворих із ЕАГ I стадії; в 2-гу — 114 хворих із ЕАГ II стадії. В усіх, за даними ЕхоКГ та ЕКГ, визначали ГЛШ. У 14 осіб виявлено транзиторну протеїнурію, у 2 підвищення рівня креатиніну в плазмі від 120 до 150 мкмоль/л, у 15 осіб — коморбідним ста-

ном був цукровий діабет 2 типу (ЦД), верифікований за рівнем плазматичного рівня глюкози натще $\geq 7,0$ ммоль/л при повторних вимірюваннях чи навантаженні глюкозою $> 11,0$ ммоль/л. 3-тю групу склали 69 хворих із АГ III стадії, з них у 28 осіб супутньою була стабільна стенокардія напруги I-II функціонального класу (ФК), верифікована ВЕМ чи тестом із 6-хвилинною ходьбою, хронічна серцева недостатність (ХСН) I-II ФК (НУНА) зі збереженою систолічною функцією ЛШ. У 12 осіб діагностовано ХСН II ФК НУНА зі збереженою систолічною функцією ЛШ як ускладнення АГ, у 6 — перенесений Q-інфаркт міокарда, в 14 — транзиторні ішемічні атаки в анамнезі (ТІА), у 3 — перенесений ішемічний інсульт. У 21 хворого цієї групи був ЦД 2 типу.

Дистрибуції поліморфізмів обраних генів у хворих з ЕАГ та здорових наведено в табл. 2. Розподіл генотипів відповідав шкалі Hardy — Weinberg ($p > 0,05$). У групі здорових за геном ACE носіїв II-генотипу було 28,0 % (14) осіб, носіїв I/D-генотипу — 54,0 % (27), носіїв DD-генотипу — 18,0 % (9), що майже не відрізнялося від аналогічного розподілу серед хворих на ЕАГ ($\chi^2 = 3,54$; $p > 0,05$). За геном AGTR1 розподіл був таким: носіїв AA-генотипу було 52,0 % (26), AC-генотипу — 40,0 % (20), CC-генотипу — 8,0 % (4) осіб, що теж не відрізнялось від розподілу хворих за ЕАГ ($\chi^2 = 0,90$; $p > 0,05$). За геном eNOS GG-генотип виявили у 42,0 % (21) осіб, GT-генотип — у 54,0 % (27), TT-генотип — у 4,0 % (2) ($\chi^2 = 1,53$; $p > 0,05$). За геном PPAR- γ_2 Ala12Ala-генотип зустрічався у 16,0 % (8) осіб, Pro12Ala-генотип — у 34,0 % (17), Pro12Pro — у

Таблиця 2

Дистрибуція поліморфізму I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS, Arg389Gly гена ADR β_1 та Pro12Ala гена рецептора PPAR- γ_2 у хворих на ЕАГ та здорових, %

Ген	Хворі на ЕАГ		Здорові		χ^2	P
	Алелі (n = 249)	Генотипи (n = 249)	Алелі (n = 50)	Генотипи (n = 50)		
ACE	I (n = 115) 46,2	II (n = 50) 20,1	I (n = 27) 54,0	II (n = 14) 28,0	12,21	0,016
	D (n = 134) 53,8 %	I/D (n = 130) 52,2	D (n = 23) 46,0	I/D (n = 27) 54,0		
		DD (n = 69) 27,7		DD (n = 9) 18,0		
AGTR1	A (n = 171) 68,7	AA (n = 123) 49,4	A (n = 36) 72,0	AA (n = 26) 52,0	8,24	0,083
	C (n = 78) 31,3	AC (n = 96) 38,5	C (n = 14) 28,0	AC (n = 20) 40,0		
		CC (n = 30) 12,1		CC (n = 4) 8,0		
eNOS	G (n = 161) 64,7	GG (n = 94) 37,8	G (n = 35) 70,0	GG (n = 21) 42,0	13,59	0,009
	T (n = 88) 35,3	TG (n = 134) 53,8	T (n = 15) 30,0	TG (n = 27) 54,0		
		TT (n = 21) 8,4		TT (n = 2) 4,0		
PPAR- γ_2	Ala (n = 51) 20,5	12Ala (n = 15) 6,0	Ala (n = 16) 32,0	12Ala (n = 8) 16,0	27,75	0,0001
	Pro (n = 198) 79,5	Pro12Ala (n = 72) 28,9	Pro (n = 34) 68,0	Pro12Ala (n = 17) 34,0 %		
		Pro12 (n = 162) 65,1		Pro12 (n = 25) 50,0		
ADR β_1	Gly (n = 173) 69,5	389Gly (n = 122) 49,0	Gly (n = 40) 80,0	389Gly (n = 30) 60,0	28,59	0,0001
	Arg (n = 76) 30,5	Arg389Gly (n = 102) 41,0	Arg (n = 10) 20,0	Arg389Gly (n = 19) 38,0		
		Arg389 (n = 25) 10,0		Arg389 (n = 1) 2,0		

p — вірогідність різниці частот між генотипами у хворих з ЕАГ за критерієм χ^2 .

Вірогідної різниці показників відносно шкали рівноваги генотипів Hardy — Weinberg немає.

50,0 % (25), що вірогідно відрізнялось від аналогічного розподілу хворих з ЕАГ ($\chi^2 = 6,90$; $p = 0,032$). За геном $ADRB_1$ GlyGly-генотип виявили у 60,0 % (30) осіб, ArgGly-генотип – у 38,0 % (19), ArgArg-генотип – у 2,0 % (1) осіб ($\chi^2 = 6,56$; $p = 0,038$). Таким чином, вірогідна різниця щодо розподілу генотипів серед здорових та хворих на ЕАГ спостерігається за геном рецептора PPAR- γ_2 : у здорових осіб носійство Ala12Ala-генотипу виявляють у 2,7 рази частіше, а Pro12Pro-генотипу – в 1,3 рази рідше ($p < 0,05$). Окрім того, за геном $ADRB_1$ серед здорових осіб носії ArgArg-генотипу зустрічаються в 5 разів рідше, а носії GlyGly-генотипу – в 1,2 рази частіше ($p < 0,05$).

Отримані нами результати щодо дистрибуції поліморфізмів як у хворих, так і в здорових за геном ACE (I/D) вірогідно не відрізнялися від результатів В.Й. Целуйко та співавторів [8], М. Chrostowska та співавторів [14]; за геном eNOS (T894G) вони узгоджувалися із дослідженнями Е.Г. Schulz і співавторів [37]. Дещо суперечливі результати щодо частоти поліморфізмів гена AGTR1: подібний нашому розподіл був отриманий у європейській популяції Р. Palatini і співавторами. [35], однак не бігався із даними І.П. Кайдашева та співавторів [5], де кількість носіїв СС-генотипу як серед здорових, так і серед хворих з ЕАГ була майже вдвічі більшою. Стосовно гена рецептора PPAR- γ_2 (Pro12Ala) ми отримали розподіл, близький до результатів європейського проекту «Genes in Hypertension» сто-

совно пацієнтів із ЕАГ [39]. Дані щодо дистрибуції поліморфізмів гена рецептора PPAR- γ_2 (Pro12Ala) та гена $ADRB_1$ (Arg389Gly) у здорових осіб отримано нами вперше, і вони відповідали шкали Hardy – Weinberg.

Клініко-демографічну характеристику пацієнтів наведено в табл. 3, 4.

Щодо статевого та вікового розподілу залежно від генотипів різних генів, що ми вивчали, вірогідної різниці не виявили ($p > 0,05$). При цьому за геном ACE гетерозиготних I/D-носіїв було майже вдвічі більше – 52,2 % (130), ніж DD-носіїв – 27,7 % (69); $p < 0,05$, та в 2,6 рази більше, ніж II-носіїв – 20,1 % (50); $p < 0,05$. Однак серед хворих із II-генотипом переважали пацієнти з ЕАГ I стадії – 50,0 % (25) проти 12,0 % (6) із ЕАГ III стадії, $p < 0,01$. Найтяжчий перебіг АГ II і III стадій був у носіїв D-алеля (DD+I/D-генотипи): у 84,0 % (58) пацієнтів із DD-генотипом та хворих 76,9 % (100) з I/D-генотипом.

За геном AGTR1 гомозиготне носійство А-алеля виявляли в 49,4 % (123) випадків. Серед них у 29,3 % (36) хворих була ЕАГ I стадії, тобто вірогідно частіше, ніж у осіб решти генотипів за цим геном. ЕАГ I стадії виявляли у 25,0 % (24) хворих із АС-генотипом та у 20,0 % (6) хворих із СС-генотипом $p = 0,019$. У носіїв СС-генотипу гена AGTR1 ЕАГ I стадії зустрічалася значно рідше, ніж ЕАГ II і III стадій: 20,0 % (6 хворих) проти 80,0 % (24); $p < 0,05$. Аналогічну закономірність зауважено і в

Т а б л и ц я 3

Демографічна характеристика обстежуваних залежно від поліморфізму I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS, Arg389Gly гена ADRB1 та Pro12Ala гена PPAR- γ_2 (n = 249)

Ген	Генотипи (n = 249)	Вік, роки	Стать, (n) %		χ^2 , p	Стадія АГ, (n) %			χ^2 , p
			Ж	Ч		I	II	III	
Контроль, здорові (n = 50)		43,0 ± 9,8	(25) 50,0	(25) 50,0	–	0	0	0	–
	II (n = 50) 20,1 %	46,1 ± 4,2	(25) 50,0	(25) 50,0		(25) 50,0	(19) 38,0	(6) 12,0	
	I/D (n = 130) 52,2 %	52,4 ± 6,5	(67) 51,5	(63) 48,5	$\chi^2 = 2,75$ $p = 0,253$	(30) 23,1	(64) 49,2	(36) 27,7	$\chi^2 = 37,14$ $p < 0,0001$
ACE	DD (n = 69) 27,7 %	46,3 ± 7,5	(28) 40,6	(41) 59,4		(11) 15,9	(31) 44,9	(27) 39,1	
	AA (n = 123) 49,4 %	50,4 ± 6,0	(58) 47,2	(65) 52,8		(36) 29,3	(62) 50,4	(25) 20,3	
	AGTR1				$\chi^2 = 4,88$ $p = 0,087$	(24) 25,0	(37) 38,5	(35) 36,5	$\chi^2 = 8,30$ $p = 0,081$
AGTR1	CC (n = 30) 12,1 %	50,6 ± 12,6	(18) 60,0	(12) 40,0		(6) 20,0	(15) 50,0	(9) 30,0	
	GG (n = 94) 37,8 %	53,6 ± 4,6	(40) 42,5	(54) 57,5		(32) 34,0	(50) 53,2	(12) 12,8	
	eNOS				$\chi^2 = 3,95$ $p = 0,139$	(31) 23,1	(56) 41,8	(47) 35,1	$\chi^2 = 30,76$ $p < 0,0001$
eNOS	TG (n = 134) 53,8 %	49,7 ± 7,1	(68) 50,7	(66) 49,3		(3) 14,3	(8) 38,1	(10) 47,6	
	TT (n = 21) 8,4 %	50,1 ± 8,0	(12) 57,1	(9) 42,9					
	12Ala (n = 15) 6,0 %	44,3 ± 8,6	(9) 60,0	(6) 40,0		(9) 60,0	(6) 40,0	0	
PPAR- γ_2	Pro12Ala (n = 72) 28,9 %	51,5 ± 8,2	(35) 50,0	(36) 50,0	$\chi^2 = 4,17$ $p = 0,125$	(36) 50,0	(26) 36,1	(10) 13,9	$\chi^2 = 74,07$ $p < 0,0001$
	Pro12 (n = 162) 65,1 %	52,0 ± 7,1	(75) 46,3	(87) 53,7		(21) 13,0	(82) 50,6	(59) 36,4	
	389Gly (n = 122) 49,0 %	44,8 ± 4,6	(54) 44,3	(68) 55,7		(45) 36,9	(59) 48,4	(18) 14,7	
ADRB $_1$	Arg389Gly (n = 102) 41,0 %	52,4 ± 3,7	(56) 54,9	(46) 45,1	$\chi^2 = 4,58$ $p = 0,088$	(19) 18,6	(46) 45,1	(37) 36,3	$\chi^2 = 45,48$ $p < 0,0001$
	Arg389 (n = 25) 10,0 %	56,2 ± 5,7	(10) 40,0	(15) 60,0		(2) 8,0	(9) 36,0	(14) 56,0	

Ж – жінки; Ч – чоловіки.

p – вірогідність різниці показників між генотипами за критерієм χ^2 .

n – кількість спостережень; % – відсоток спостережень за кожним генотипом.

Характеристика обстежуваних залежно від поліморфізму I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS, Arg389Gly гена ADR β_1 та Pro12Ala гена рецептора PPAR- γ_2 щодо ожиріння та ЦД 2 типу

Ген	Генотипи (n = 249)	Обвід талії, см		ІМТ, кг/м ²	Кількість осіб із ЦД, (n) %		χ^2 р
		Ж	Ч		Ж	Ч	
ACE	II (n = 50) 20,1 %	81,25 ± 11,61	92,75 ± 10,55	30,05 ± 2,76	(3) 6,0	0	$\chi^2 = 3,86$ р = 0,145
	I/D (n = 130) 52,2 %	89,57 ± 3,46	95,07 ± 2,41	29,74 ± 2,44	(21) 16,1	(9) 6,9	
	DD (n = 69) 27,7 %	85,88 ± 4,98	94,53 ± 6,12	29,27 ± 1,30	(3) 4,3	0	
AGTR1	AA (n = 123) 49,4 %	89,0 ± 4,09	95,67 ± 3,69	29,04 ± 1,09	(11) 8,9	(3) 2,4	$\chi^2 = 2,27$ р = 0,321
	AC (n = 96) 38,5 %	88,50 ± 2,57	91,35 ± 2,49	29,95 ± 1,77	(13) 13,5	(4) 4,2	
	CC (n = 30) 12,1 %	89,75 ± 10,09	97,25 ± 3,82	29,26 ± 2,29	(3) 10,0	(2) 6,7	
eNOS	GG (n = 94) 37,8 %	77,05 ± 4,21	103,01 ± 9,61	29,57 ± 1,73	(8) 8,5	(5) 5,3	$\chi^2 = 2,68$ р = 0,262
	TG (n = 134) 53,8 %	89,69 ± 7,71	91,70 ± 4,46	29,56 ± 1,37	(17) 12,7	(3) 2,2	
	TT (n = 21) 8,4 %	90,29 ± 4,96 р ₁ < 0,05	94,17 ± 2,39	30,14 ± 1,59	(2) 9,5	(1) 4,8	
PPAR- γ_2	12Ala (n = 15) 6,0 %	81,23 ± 3,14	83,40 ± 4,09	28,38 ± 1,91	0	0	$\chi^2 = 8,89$ р = 0,003
	Pro12Ala (n = 72) 28,9 %	89,63 ± 4,01 р ₁ < 0,05	94,97 ± 3,09 р ₁ < 0,05	29,93 ± 1,63	(6) 8,3	0	
	Pro12 (n = 162) 65,1 %	90,33 ± 5,41 р ₁ < 0,05	102,50 ± 1,56 р ₁ , р ₂ < 0,05	32,87 ± 1,88 р ₁ < 0,05	(21) 13,0	(9) 5,6	
ADR β_1	389Gly (n = 122) 49,0 %	83,68 ± 5,58	88,53 ± 4,81	28,32 ± 1,88	(10) 8,2	(3) 2,5	$\chi^2 = 0,15$ р = 0,930
	Arg389Gly (n = 102) 41,0 %	88,52 ± 4,64р	96,67 ± 6,44	30,04 ± 1,81	(14) 13,7	(5) 4,9	
	Arg389 (n = 25) 10,0 %	96,0 ± 10,11	93,88 ± 5,87	31,67 ± 2,90	(3) 12,0	(1) 4,0	

Ж – жінки; Ч – чоловіки; ІМТ – індекс маси тіла.

р – вірогідність різниці показників між генотипами за критерієм χ^2 ; р₁ – вірогідність різниці показників за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly); р₂ – вірогідність різниці показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly).

n – кількість спостережень; % – відсоток спостережень за кожним генотипом.

разі гетерозиготного AC носійства: 25,0 % (24) проти 75,0 % (72); р < 0,05. Таким чином, найтяжча ЕАГ II і III стадій вірогідно частіше була у носіїв СС-генотипу ($\chi^2 = 6,17$; р = 0,046).

За геном eNOS серед носіїв ТТ-генотипу, хоча він спостерігався лише в 8,4 % (21) випадків, визначали найбільший відсоток хворих із АГ II-III стадій – 85,7 % (18) хворих, а відсоток пацієнтів із ЕАГ I стадії був у 2,4 разу меншим – 14,3 % (3) осіб, ніж у носіїв GG-генотипу – 34,0 % (32) випадків відповідно; р < 0,001. При гетерозиготному TG носійстві ЕАГ I стадії виявляли у 23,1 % (31) хворих, тобто рідше, ніж ЕАГ II і III стадій – 76,9 % (103); р < 0,05.

Ala12Ala-генотип гена рецептора PPAR- γ_2 виявляли в 6,0 % (15) випадків, тобто в 10,8 разу менше, ніж гетерозиготних Pro12Ala-носіїв – 28,9 % (72) хворих, та в 4,8 разу менше, ніж Pro12Pro-носіїв – 65,1 % (162) осіб (р < 0,001). Однак саме серед пацієнтів із Pro12Pro-генотипом частота ЕАГ I стадії була найменша – 13,0 % (21) випадків проти пацієнтів із Ala12Ala-генотипом – 60,0 % (9) осіб та Pro12Ala-генотипом – 50,0 % (36) випадків (р < 0,001). Також у хворих із Pro12Pro-генотипом найчастіше діагностували ЕАГ II і III стадій – у 87,0 % (141) осіб, ніж у носіїв Pro12Ala-генотипу – у 50,0 % (36) осіб та носіїв Ala12Ala-генотипу – у 40,0 % (6) осіб відповідно (р < 0,001).

Під час аналізу гена β_1 -адренорецептора Arg-алель виявився найбільш несприятливим у плані перебігу ЕАГ: ЕАГ II-III стадій виявляли у 92,0 % (23) хворих із ArgArg-генотипом проти 8,0 % (2) із ЕАГ I стадії (р < 0,001). Серед хворих із проміжним ArgGly-генотипом ЕАГ II-III стадії був у 81,4 % (83) випадків проти 18,6 % (19) із ЕАГ I стадії (р < 0,001). Водночас, як у носіїв GlyGly-генотипу, ЕАГ I стадії виявляли в 36,9 % (45) випадків, або в 4,6 разу більше, ніж у носіїв ArgArg-генотипу (р < 0,001), а ЕАГ II-III стадій – у 63,1 % (77) осіб, тобто в 3,9 разу менше, ніж у хворих із ArgArg-генотипом (р < 0,001).

Таким чином, ЕАГ із ураженням органів-мішеней та появою ускладнень найчастіше виявляли у носіїв D-алеля гена ACE (р < 0,001); СС-генотипу гена AGTR1 (р < 0,05); Т-алеля гена eNOS (р < 0,001); Pro-алеля гена рецептора PPAR- γ_2 (р < 0,001); Arg-алеля гена ADR β_1 (р < 0,001).

Дослідження взаємозв'язку тяжкості ЕАГ із I/D поліморфізмом гена ACE неоднозначні: окремі автори свідчать, що D-алель гена ACE в нелікованих пацієнтів є маркером ГЛШ [27] і незалежною ознакою ураження органів-мішеней та додатковим чинником кардіоваскулярного ризику при ЕАГ [10]. В.Й. Целуйко і співавтори встановили, що у хворих з ЕАГ із D-алелем гена ACE в 2 рази частіше обтяжена спадковість з гіпертензії, переважає кризовий

перебіг АГ, частіше є супутніми ЦД і ХСН, вищі середні рівні САТ і ДАТ, частота і величина ГЛШ [8]. Однак деякі автори не знайшли взаємозв'язку поліморфізму гена ACE із тяжчим перебігом ЕАГ. При цьому належить зауважити, що дослідження проводили за участю пацієнтів, які отримували тривалий час антигіпертензивну терапію [18, 29].

Стосовно гена AGTR1 встановлено, що носії СС-генотипу схильніші до раннього ураження органів-мішеней, зокрема за частотою розвитку і величиною ГЛШ, діастолічної дисфункції [25], змін функції нирок [41]. Це узгоджувалось із отриманими нами результатами.

У дослідженнях Bogalusa Heart Study стосовно Т894G поліморфізму гена eNOS, виконаних за участю 1023 осіб віком 19–38 років із сімейним анамнезом АГ, встановлено, що присутність Т-алеля (особливо ТТ-генотипу) асоціюється із тяжчим перебігом ЕАГ, вищими рівнями САТ, ДАТ та середнього АТ як у афроамериканців, так і в людей білої раси [13]. У деяких дослідженнях виявлено залежність порушення ендотеліальної функції, наявності ГЛШ у пацієнтів із ЕАГ із носійством мутантного Т-алеля гена eNOS, однак не помічено такої залежності щодо виразності ГЛШ та ремоделювання судин басейну сонних артерій [9].

ІМТ (див. табл. 4) за всіма генотипами гена ACE, eNOS, AA+AC-генотипами гена AGTR1, ProAla+ProPro-генотипами гена рецептора PPAR- γ_2 та ArgGly+ArgArg-генотипами гена ADR β_1 був у межах «підвищена маса» (25–29,9 кг/м²), а в носіїв ProPro-генотипу гена PPAR- γ_2 , асоційованого з інсулінорезистентністю, сягав найбільшого значення ((32,87 \pm 1,88) кг/м²) з вірогідною різницею з

носіями AlaAla-генотипу цього ж самого гена ($p < 0,05$). Важливо зауважити, що PPAR- γ_2 був єдиним геном, між генотипами якого за обводом талії виявлялася вірогідна різниця як у жінок, так і в чоловіків (див. табл. 4). Це вказує на тісні асоціації цього гена з метаболічними порушеннями. Також PPAR- γ_2 виявився єдиним геном із вірогідною різницею за частотою ЦД 2 типу між генотипами: ЦД виявляли у 18,6 % (29) носіїв ProPro-генотипу, у 8,3 % (6) носіїв ProAla-генотипу. Його не було в усіх носіїв AlaAla-генотипу ($p = 0,003$).

У проведених нещодавно в Європі та Китаї дослідженнях виявили, що Pro12Ala поліморфізм гена рецептора PPAR- γ_2 асоціюється з метаболізмом глюкози в хворих з ЕАГ [38, 39]. Рецептори, активовані проліфератором, пероксисом, є транскрипційними медіаторами адипогенезу, метаболізму ліпідів, чутливості до інсуліну, гомеостазу глюкози та відіграють ключову роль у запаленні клітин при АГ, серцевій гіпертрофії, застійній ХСН і атеросклерозі [15, 38]. Loss-of-function мутація гена рецептора PPAR- γ_2 (втрата Pro-алеля) призводить до зменшення інсулінорезистентності та виявів ЦД 2 типу [28], зменшує частоту інфаркту міокарда [36], знижує ДАТ [34]. При цьому серцево-судинні ефекти не залежали від метаболічних, що вирізнялися цією мутацією [34, 36].

Вірогідні відмінності в частоті виявлення ГЛШ як вияву ураження органів-мішеней між генотипами спостерігали під час аналізу гена ACE (рис. 1). ГЛШ частіше була у чоловіків-носіїв D-алеля гена ACE (I/D- і DD-генотипів) – 37,7 % (49) і 47,8 % (33) осіб відповідно проти 10,0 % (5) у носіїв II-генотипу ($p = 0,014$). У жінок-носіїв СС-генотипу ге-

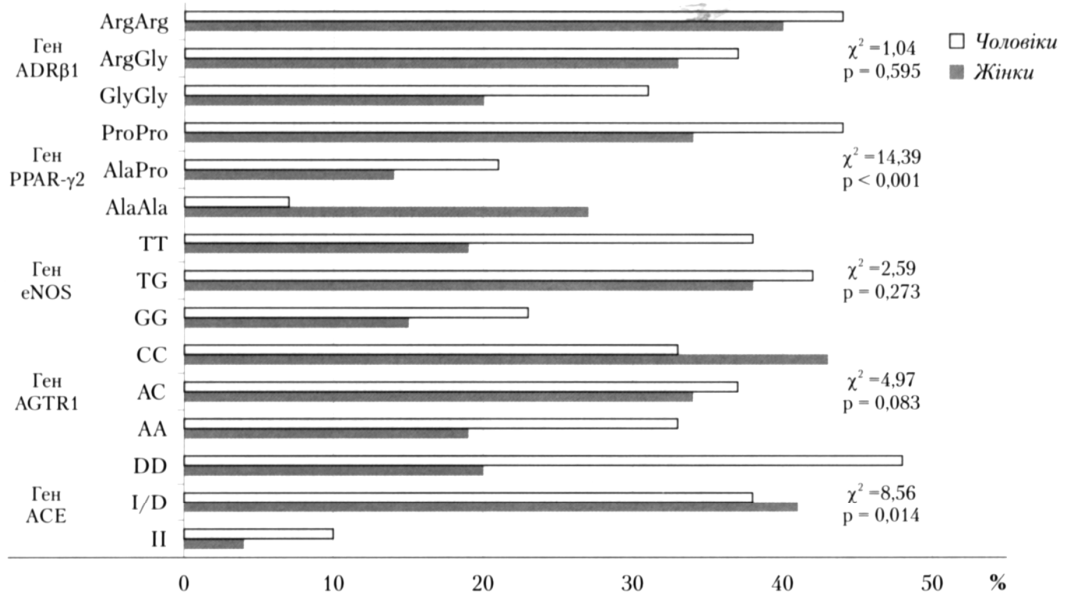


Рис. 1. Кількість хворих із ГЛШ залежно від генотипів 5 генів та статі: р – вірогідність різниці показників між генотипами за критерієм χ^2

на AGTR1 ГЛШ виявляли у 43,3 % (13) випадків, що вірогідно перевищувало такий показник у носіїв AA-генотипу – 18,7 % (23) випадків ($p = 0,003$) та AC-генотипу – 34,4 % (33) особи ($p = 0,007$). У чоловіків частота ГЛШ між носіями генотипів гена AGTR1 істотно не відрізнялася ($p > 0,05$). У хворих із ProPro-генотипом гена рецептора PPAR- γ_2 незалежно від статі частота ГЛШ превалювала над носіями Ala-алеля (ProAla і AlaAla-генотипи) – 77,8 % (126) випадків проти 34,7 % (25) і 33,3 % (5) відповідно ($p < 0,001$). Не виявили вагомих переваг частоти появи ГЛШ залежно від поліморфізму генів eNOS та ADR β_1 ($p > 0,05$; див. рис. 1).

Наші результати узгоджувались із даними Г.В. Дзяка і співавторів, які встановили найвищі показники ММЛШ у носіїв DD-генотипу гена ACE. При цьому ІММЛШ у чоловіків-носіїв D-алеля асоціювався із величиною нічного та денного САТ і ДАТ, а в жінок така асоціація була тільки з нічним САТ [4]. У аналогічному руслі виконано дослідження в китайській популяції (1365 осіб). У 1262 нелікованих раніше гіпертензивних носіїв DD-генотипу гена ACE були вірогідно вищі показники ГЛШ, ніж у носіїв II-генотипу, що асоціювалося більше також із чоловічою статтю та величиною САТ, однак такої залежності не встановлено у 103 пацієнтів, які приймали і продовжували приймати антигіпертензивні препарати [21].

За рівнем офісного АТ після відміни препаратів (рис. 2) у носіїв DD-генотипу гена ACE САТ пере-

вищував такий у хворих із I/D-генотипом на 8,0 % ($p < 0,04$), у пацієнтів із II-генотипом – на 13,2 % ($p < 0,03$), у здорових осіб – на 27,8 % ($p < 0,001$). За збереження вагової різниці між хворими з I/D- і II-генотипами ($p < 0,05$). За рівнем ДАТ істотної різниці між генотипами гена ACE не спостерігали при вірогідно більших показниках порівняно з контролем ($p < 0,001$).

У носіїв CC-генотипу гена AGTR1 (див. рис. 2) рівні САТ і ДАТ були вищими на 6,1 і 7,4 % відповідно ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із AA-генотипом без істотної різниці з проміжним AC-генотипом.

Під час аналізу гена eNOS (див. рис. 2) вірогідної різниці за САТ і ДАТ у різних генотипах не виявили, хоча всі показники вірогідно перевищували середні величини у нормі ($p < 0,01$).

У носіїв ProPro-генотипу гена рецептора PPAR- γ_2 рівні САТ і ДАТ були вищими, ніж у пацієнтів із AlaAla-генотипом (див. рис. 2) на 10,1 і 6,4 % відповідно ($p < 0,05$), а порівняно з носіями ProAla-генотипу ДАТ був більшим на 5,6 % ($p < 0,05$) без вагової різниці САТ ($p > 0,05$).

Щодо гена ADR β_1 , то у носіїв ArgArg-генотипу САТ був вищим на 20,9 %, ніж у хворих із GlyGly-генотипом ($p < 0,001$; див. рис. 2) і на 11,4 % вищим, ніж у носіїв ArgGly-генотипу ($p = 0,005$) за збереження вірогідної різниці між GlyGly- і ArgGly-генотипами ($p < 0,001$). Це засвідчує наявність асоціації Arg-алеля гена ADR β_1 із підвищенням САТ. ДАТ при цьому був вірогідно вищим

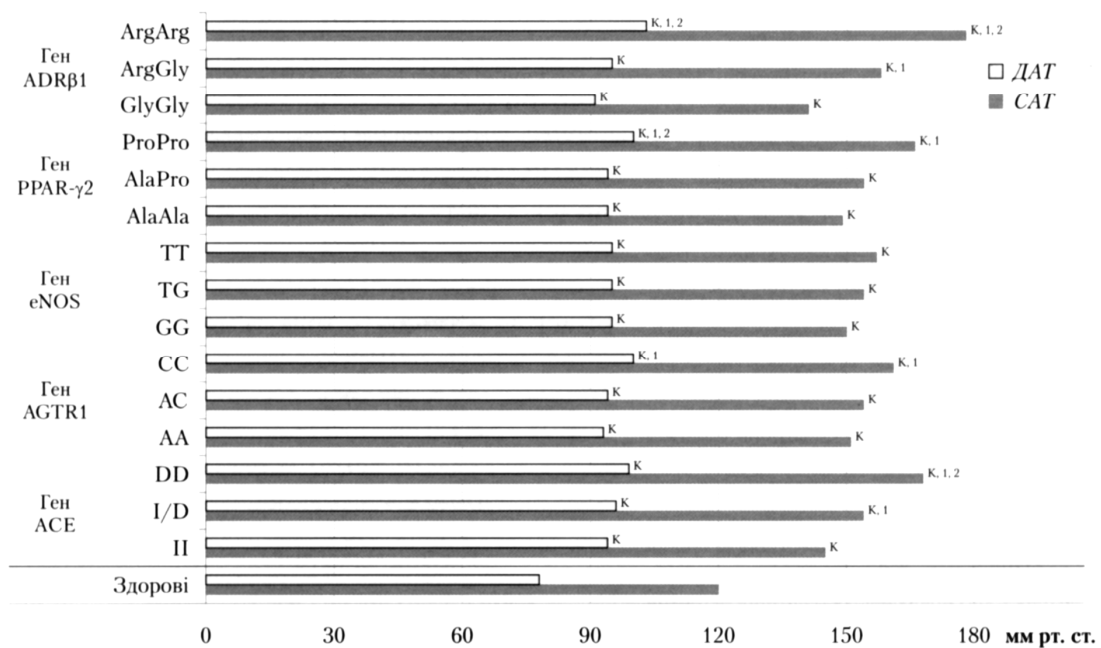


Рис. 2. Середній офісний артеріальний тиск у хворих з ЕАГ залежно від генотипу.

^K Вірогідність різниці показників відносно контролю ($0,001 < p < 0,05$);

¹ вірогідність різниці показників за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly); $0,001 < p < 0,05$;

² вірогідність різниці показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly); $0,001 < p < 0,05$.

тільки у носіїв ArgArg-генотипу стосовно решти генотипів цього гена ($p < 0,02$).

Отримані нами результати узгоджуються із даними проведених у Данії досліджень за участю 7677 хворих із ЕАГ. Там виявлено залежність Arg389Gly поліморфізму гена ADR β_1 від рівнів АТ: у носіїв ArgArg-генотипу САТ, ДАТ і середній АТ були вірогідно вищими, ніж у носіїв Gly-алеля. Окрім того, не помічено впливу Arg389Gly поліморфізму на появу абдомінального ожиріння [17]. Результати, отримані в китайському дослідженні ($n = 2417$) щодо асоціацій Arg389Gly поліморфізму гена ADR β_1 із величиною ГЛШ та частотою ГЛШ у носіїв ArgArg-генотипу, не зовсім збігаються із нашими. Встановлено, що носії ArgArg-генотипу мають більші значення товщини задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки в діастолу, ІММ/ЛШ порівняно з носіями Gly-алеля ($p < 0,01$) незалежно від антропометричних параметрів та більшості клінічних показників [16]. А. Muthumala та співавтори проаналізували ген ADR β_1 і довели взаємозв'язок Arg389Gly поліморфізму із видами ремоделювання ЛШ (але не величиною ГЛШ) та високим ризиком швидкого прогресування ХСН у гомозиготних носіїв Arg-генотипу. Саме такі пацієнти потребували «агресивнішо-

го» терапевтичного втручання за допомогою β -адреноблокаторів [33].

Таким чином, D-алель гена ACE у хворих на ЕАГ асоціюється з вірогідно більшою частотою ГЛШ у чоловіків ($p = 0,014$), вищими показниками САТ ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із II-генотипом. Носійство СС-генотипу гена AGTR1 супроводжується вищими рівнями офісного САТ і ДАТ ($p < 0,05$) та більшою частотою ГЛШ у жінок ($p < 0,01$), ніж у хворих з ЕАГ носіїв AA-генотипу. Присутність Про-алеля гена рецептора PPAR- γ_2 характеризується вищими показниками САТ, ніж у носіїв AlaAla-генотипу ($p < 0,05$), а у пацієнтів із ProPro-генотипом вищі значення ДАТ ($p < 0,05$) та частота ГЛШ ($p < 0,001$), ніж у носіїв Ala-алеля згаданого гена ($p < 0,001$). Наявність Arg-алеля гена ADR β_1 у хворих на ЕАГ супроводжується вищим САТ, ніж у пацієнтів із GlyGly-генотипом ($p < 0,001$), а гомозиготні носії Arg-алеля мають вірогідно вищий ДАТ, ніж особи із Gly-алелем ($p < 0,02$). Отже, найбільш «несприятливими» генотипами в плані тяжкості перебігу ЕАГ із ураженням органів-мішеней, появою ускладнень та високими показниками офісного АТ є носії DD-генотипу гена ACE, СС-генотипу гена AGTR1, TT-генотипу гена eNOS, ProPro-генотипу гена рецептора PPAR- γ_2 (в т. ч. за

Т а б л и ц я 5

Найчастіші поєднання генотипів у хворих з ЕАГ та їхня частота

Хворі з ЕАГ – гомо- чи гетерозиготні носії за геном	Поєднання генотипів	Частота
10 алелей – 5 генотипів (усі гетерозиготи) за ACE, AGTR1, ADR β_1 , PPAR- γ_2 , eNOS генами	I/D ACE; AC AGTR1; ArgGly ADR β_1 ; ProAla PPAR- γ_2 ; TG eNOS	52 (20,9 %)
10 алелей – 10 генотипів (5 гетерозиготних + 5 «сприятливих» гомозиготних генотипів)	I/D+II ACE; AC+AA AGTR1; ArgGly+GlyGly ADR β_1 ; ProAla+AlaAla PPAR- γ_2 ; TG+GG eNOS	87 (34,9 %)
10 алелей – 10 генотипів (5 гетерозиготних + 5 «несприятливих» гомозиготних генотипів)	I/D+ DD ACE; AC+ CC AGTR1; ArgGly+ ArgArg ADR β_1 ; ProAla+ ProPro PPAR- γ_2 ; TG+ TT eNOS	82 (32,9 %)
9 алелей – 1 «несприятливий» генотип гена рецептора PPAR- γ_2	I/D ACE; AC AGTR1; ArgGly ADR β_1 ; ProPro PPAR- γ_2 ; TG eNOS	45 (18,1 %)
9 алелей – 1 «несприятливий» генотип гена ACE	DD ACE; AC AGTR1; ArgGly ADR β_1 ; ProAla PPAR- γ_2 ; TG eNOS	2 (0,8 %)
9 алелей – 1 «несприятливий» генотип гена AGTR1	I/D ACE; CC AGTR1; ArgGly ADR β_1 ; ProAla PPAR- γ_2 ; TG eNOS	5 (2,0 %)
9 алелей – 1 «несприятливий» генотип гена ADR β_1	I/D ACE; AC AGTR1; ArgArg ADR β_1 ; ProAla PPAR- γ_2 ; TG eNOS	2 (0,8)
9 алелей – 1 «несприятливий» генотип гена eNOS	I/D ACE; AC AGTR1; ArgGly ADR β_1 ; ProAla PPAR- γ_2 ; TT eNOS	10 (4,0 %)
Поєднання 2 «несприятливих» генотипів за генами ACE та AGTR1	DD ACE; CC AGTR1	10 (4,0 %)
Поєднання 2 «несприятливих» генотипів за генами ACE та рецептора PPAR- γ_2	DD ACE; ProPro PPAR- γ_2	23 (9,2 %)
Поєднання 2 «несприятливих» генотипів за генами ACE та ADR β_1	DD ACE; ArgArg ADR β_1	10 (4,0 %)
Поєднання 2 «несприятливих» генотипів за генами ACE та eNOS	DD ACE; TT eNOS	7 (2,8 %)
Поєднання 3 «несприятливих» генотипів генів ACE, AGTR1 та ADR β_1	DD ACE; CC AGTR1; ArgArg ADR β_1	2 (0,8 %)
Поєднання 3 «несприятливих» генотипів генів ACE, AGTR1 та рецептора PPAR- γ_2	DD ACE; CC AGTR1; ProPro PPAR- γ_2	2 (0,8 %)

Напівжирним виділено «несприятливі» генотипи в структурі решти генотипів.

частотою ІД 2 типу й ожирінням) і ArgArg-генотипу гена ADRβ₁.

Найчастіші поєднання генотипів у пацієнтів із ЕАГ наведено в табл. 5. Результати досліджень засвідчують, що переважно в обстежуваній нами популяції зустрічалися гетерозиготні носії чи з їхнім поєднанням прогностично «сприятливих» гомозиготних генотипів – 34,9 % (87) осіб: I/D- чи II-генотипи гена ACE; AC- чи AA-генотипи гена AGTR1; GG- чи TG-генотипи гена eNOS; AlaAla- чи ProAla-генотипи гена рецептора PPAR-γ₂; GlyGly- чи ArgGly-генотипи гена ADRβ₁. Меншою була питома частка гетерозиготних носіїв – 20,9 % (52) випадків. Загальна частота комбінацій гетерозиготного і прогностично «несприятливого» гомозиготного носійства (DD-генотип гена ACE, CC-генотип гена AGTR1, TT-генотип гена eNOS, ProPro-генотип гена рецептора PPAR-γ₂ і ArgArg-генотип гена ADRβ₁) визначалась у 32,9 % (82) випадків. Поєднання 4 чи 5 «несприятливих» щодо тяжкості перебігу ЕАГ генотипів не спостерігалося. Вагомою була питома частка поєднань 2 «несприятливих» генотипів DD-гена ACE та ProPro-гена рецептора PPAR-γ₂ – у 8,4 % (21) осіб та присутність «несприятливого» ProPro-генотипу гена рецептора PPAR-γ₂ серед гетерозиготних генотипів інших генів – у 18,1 % (45) осіб. Реєстрували поодинокі випадки поєднання 2 «несприятливих» генотипів: DD-генотипу гена ACE та CC-генотипу гена AGTR1 – у 4,0 % (10) осіб; DD-генотипу гена ACE та ArgArg-генотипу гена ADRβ₁ – у 4,0 % (10) осіб; DD-генотипу гена АПФ та TT-генотипу гена eNOS – у 2,8 % (7) осіб (див. табл. 5). «Несприятливий» TT-генотип гена eNOS серед гетерозигот-

них генотипів інших генів виявляли в 4,0 % (10) випадків. Поєднання 3 «несприятливих» генотипів: DD-гена ACE, CC-генотипу гена AGTR1 та ArgArg-генотипу гена ADRβ₁ зареєстрували у 2 осіб (0,8 %), а поєднання DD-генотипу гена ACE, CC-генотипу гена AGTR1 та ProPro-генотипу гена рецептора PPAR-γ₂ виявили теж у 2 (0,8 %) пацієнтів. Варто зазначити, що перебіг ЕАГ у хворих із поєднанням 2 і більше «несприятливих» генотипів був досить тяжким: у всіх їх (n = 25) була АГ III стадії з кризовим перебігом, супутні ІХС, ХСН II ФК за NYHA, у 14 хворих в анамнезі вказувалося на ТІА, у 6 – Q-інфаркт міокарда, у 3 – мозковий інсульт.

Аналіз генотипів 5 генів виявив переважно високу специфічність та прогностичну цінність позитивного результату для прогнозування тяжкого перебігу АГ II-III стадій за наявності D-алеля гена ACE, C-алеля гена AGTR1, TT-поліморфізму гена eNOS, ProPro-генотипу гена рецептора PPAR-γ₂ та ArgArg-генотипу гена ADRβ₁ (табл. 6). В усіх хворих із поєднанням 2 і більше «несприятливих» генотипів (n = 25): DD-генотипу гена ACE, CC-генотипу гена AGTR1, ArgArg-генотипу гена ADRβ₁ чи ProPro-генотипу гена рецептора PPAR-γ₂ специфічність та прогностична цінність позитивного результату для АГ II-III стадій становила 100,0 %. Методом множинної логістичної регресії встановлено, що наявність D-алеля гена ACE (вірогідність моделі p = 0,04) та CC-генотипу гена AGTR1 (p = 0,02) є незалежними предикторами тяжкого перебігу ЕАГ, який відповідає II-III стадії, тобто ураженню органів-мішеней і появі ускладнень тощо. Таким чином, індивідуальний генотип є самостій-

Таблиця 6

Специфічність та прогностична цінність позитивного результату щодо ЕАГ II-III стадій залежно поліморфізму I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS, Arg389Gly гена ADRβ₁ та Pro12Ala гена рецептора PPAR-γ₂, %

Ген	Алелі (n = 249)	Генотипи (n = 249)	Специфічність	Прогностична цінність позитивного результату	χ ² p
ACE	I (n = 115) 46,2 %	II (n = 50) 20,1 %	66,7	56,0	χ ² = 22,06 p < 0,0001
	D (n = 134) 53,8 %	I/D (n = 130) 52,2 %	60,6	73,9	
		DD (n = 69) 27,7 %	72,7	80,0	
AGTR1	A (n = 171) 68,7 %	AA (n = 123) 49,4 %	40,9	68,3	χ ² = 35,95 p < 0,0001
	C (n = 78) 31,3 %	AC (n = 96) 38,5 %	68,2	78,1	
		CC (n = 30) 12,1 %	90,9	80,0	
eNOS	G (n = 161) 64,7 %	GG (n = 94) 37,8 %	57,6	70,2	χ ² = 46,48 p < 0,0001
	T (n = 88) 35,3 %	TG (n = 134) 53,8 %	51,5	71,4	
		TT (n = 21) 8,4 %	90,9	76,1	
PPAR-γ ₂	Ala (n = 51) 20,5 %	12Ala (n = 15) 6,0 %	53,0	56,9	χ ² = 71,84 p < 0,0001
	Pro (n = 198) 79,5 %	Pro12Ala (n = 72) 28,9 %	47,0	78,4	
		Pro12 (n = 162) 65,1 %	82,9	87,0	
ADRβ ₁	Gly (n = 173) 69,5 %	389Gly (n = 122) 49,0 %	51,5	71,6	χ ² = 38,87 p < 0,0001
	Arg (n = 76) 30,5 %	Arg389Gly (n = 102) 41,0 %	56,1	73,8	
		Arg389 (n = 25) 10,0 %	92,4	80,0	

p – вірогідність різниці показників між генотипами за критерієм χ².

ним генетичним маркером прогнозу щодо ЕАГ і дає змогу виділити групи високого ризику.

Висновки

Наявність D-алеля гена ACE, CC-генотипу гена AGTR1, T-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена рецептора PPAR- γ_2 та Arg-алеля гена ADR β_1 асоціюються з більшою частотою появи ЕАГ II і III стадій ($0,001 < p < 0,05$) і гіпертрофії лівого шлуночка (D-алель гена ACE, CC-генотип гена AGTR1, ProPro-генотип гена рецептора PPAR- γ_2 , $0,001 < p < 0,01$), високими рівнями офісного систолічного артеріального тиску (D-алель гена ACE, CC-генотип гена AGTR1, Pro-алель гена рецептора PPAR- γ_2 , Arg-алель гена ADR β_1 ; $0,01 < p < 0,05$) і діастолічного артеріального тиску (CC-генотип гена AGTR1, ProPro-генотип гена рецептора PPAR- γ_2 , ArgArg-генотип гена ADR β_1 ; $p < 0,05$).

Прогностична цінність позитивного результату щодо ЕАГ II-III стадій у носіїв DD-генотипу гена ACE, CC-генотипу гена AGTR1 і ArgArg-генотипу гена ADR β_1 становила 80,0 %, у носіїв TT-генотипу гена eNOS – 76,1 %, ProPro-генотипу гена рецепто-

ра PPAR- γ_2 – 87,0 %, а при поєднанні 2 і більше «несприятливих» генотипів (DD-гена ангіотензин-перетворювального ферменту, CC-гена AGTR1, ArgArg-гена ADR β_1 чи ProPro-генотипу гена рецептора PPAR- γ_2) – 100 %.

ProPro-генотип гена рецептора PPAR- γ_2 у хворих з ЕАГ асоціюється з підвищеною частотою метаболічних порушень: абдомінальним ожирінням та цукровим діабетом 2 типу незалежно від статі (прогностична цінність 93,4 і 100,0 % відповідно).

Розподіл поліморфізмів за генами ACE (I/D), AGTR1 (A1166C) та eNOS (T894G) у хворих з ЕАГ та здорових вірогідно не відрізняється. AlaAla-генотип гена рецептора PPAR- γ_2 у здорових осіб виявляють у 2,7 разу частіше, ніж у хворих з ЕАГ, ProPro-генотип – в 1,3 разу рідше ($p < 0,0$). Носіїв ArgArg-генотипу гена ADR β_1 серед здорових у 5 разів менше, ніж серед хворих з ЕАГ, а носіїв GlyGly-генотипу – в 1,2 разу більше ($p < 0,05$).

Перспектива дослідження полягає в оцінці прогнозу щодо ризику ускладнень ЕАГ залежно від генотипу і визначення можливої чутливості певних генотипів до основних груп антигіпертензивних препаратів.

Література

1. Амосова К.М. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 19–25.
2. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 2. – С. 92–99.
3. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 2. – С. 21–25.
4. Дзяк Г.В., Горovenko Н.Г., Колесник Т.В. и др. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 31–39.
5. Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II 1-го типу // Лікарська справа. – 2006. – № 7 (1088). – С. 62–66.
6. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 9–13.
7. Целуйко В.І., Кравченко Н.А., Львова А.Б., Ляшенко А.В. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2002. – Vol. 5. – С. 30–33.
8. Целуйко В.І., Пелецька О.В. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 1. – С. 33–36.
9. Яковлева О.І., Вахрамеева Н.В., Ларионова В.І. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 3, Т. 11. – С. 78–85.
10. Buraczynska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease // Kardiol. Pol. – 2003. – Vol. 58, № 1. – P. 1–9.
11. Cadman P.E., O'Connor D.T. Pharmacogenomics of hypertension // Current Opin. Nephrol. Hypertension. – 2003. – Vol. 12. – P. 61–70.
12. Castellano M., Muijesan M.L., Agliozzo E. et al. Association between genetic polymorphisms of adrenergic transmission and metabolic syndrome phenotypes // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25 (suppl. 2). – P. 37.194.
13. Chen W., Srinivasan S.R., Elkasabany A. et al. Combined effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and insulin resistance status on blood pressure and familial risk of hypertension in young adults: the Bogalusa Heart Study // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14, N 10. – P. 1046–1052.
14. Chrostowska M., Bieniaszewski L., Pawlowski R. et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and insulin sensitivity in normotensive subjects // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17 (suppl 3). – P. 112.
15. Duan S.Z., Ivashchenko C.Y., Russell M.W. et al. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma both induce cardiac hypertrophy in mice // Circulation Research. – 2005. – Vol. 97 (4). – P. 372.
16. Fu C., Wang H., Wang S. et al. Association of beta (1)-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension // Clin. Biochem. – 2008. – Vol. 15. – P. 392–397.
17. Gjesing A.P., Andersen G., Albrechtsen A. et al. Studies of associations between the Arg389Gly polymorphism of the beta1-adrenergic receptor gene (ADRB1) and hypertension and obesity in 7677 Danish white subjects // Diabet. Med. – 2007. – Vol. 24 (4). – P. 392–397.
18. Gomez-Angelats E., de la Sierra A., Enjuto M. et al. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension // J. Hum. Hypertension. – 2000. – Vol. 14, N 1. – P. 47–49.
19. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 151–183.
20. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

21. Headley A.P., Li Y., Li L.H. et al. Left ventricular hypertrophy in relation to systolic blood pressure and the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Chinese // J. Hypertens.— 2007.— Vol. 25 (suppl 2).— P. 39.253.
22. Hingorani A.D., Sharma P., Jia H. et al. Blood pressure and M235T polymorphism of the angiotensinogen gene // J. Hypertens.— 1996.— Vol. 28.— P. 907–911.
23. Hlubocka Z., Jachymova M., Horky K. et al. Association of selected candidate genes polymorphisms with essential hypertension and resistance to therapy // J. Hypertens.— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— S. 333.
24. Jankowska K., Niklas A., Gluszek J. Link between carbohydrate metabolism, hypotensive response and I/D polymorphism of ACE gene in patients with essential hypertension treated with ACEI // J. Hypertens.— 2007.— Vol. 25 (suppl 2).— P. 15.400.
25. Kalina A., Alwazir F., Volf P. et al. Relationship between diastolic function by TDI and angiotensin convertin enzyme I/D, angiotensin II type 1 receptor A1166C and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphisms in hypertension // J. Hypertens.— 2007.— Vol. 25 (suppl 2).— P. 17.77.
26. Kun H.S., Krege J.H., Kluckman K.D. et al. Genetic control of tenisogen locus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1995.— Vol. 92.— P. 2735–2739.
27. Kuznetsova T., Staessen J.A., Wang J. et al. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta analysis // J. Hum. Hypertens.— 2000.— Vol. 14, N 7.— P. 447–454.
28. Lindi V.I., Uusitupa M.I., Lindstrom J. et al. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish diabetes prevention study // Diabetes.— 2002.— Vol. 51 (8).— P. 2581–2585.
29. Lopez-Contreras J., Blanco-Vaca F., Borras X. et al. Usefulness of the I/D angiotensin-converting enzyme genotype for detecting the risk of left ventricular hypertrophy in pharmacologically treated hypertensive men // J. Hum. Hypertens.— 2000.— Vol. 14, N 5.— P. 327–331.
30. Luft F.C. Molecular genetics of human hypertension // J. Hypertens.— 1998.— Vol. 16.— P. 1871–1878.
31. Melander O. Genetics factors in hypertension — what is known and what does it mean? // Blood Press.— 2001.— Vol. 10.— 254–270.
32. Mooser V., Waterworth D.M., Isenhour T., Middleton L. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era // J. Thromb. Haemost.— 2003.— Vol. 1, Is.7.— P. 1398–1402.
33. Muthumala A., Drenos F., Elliott P.M., Humphries S.E. Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: systematic review and meta-analysis // Eur. J. Heart Fail.— 2008.— Vol. 10 (1).— P. 3–13.
34. Ostgren C.J., Lindblad U., Melander O. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: Skaraborg hypertension and diabetes project // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 21 (9).— P. 1657–1661.
35. Palatini P., Ceolotto G., Dorigatti F. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predict development of metabolic syndrome // J. Hypertens.— 2007.— Vol. 25 (suppl 2).— P. 8.197.
36. Ridker P.M., Cook N.R., Cheng S. et al. Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.— 2003.— Vol. 23 (5).— P. 859–862.
37. Schulz E.G., Stanke M., Bargfeld M. et al. The possible role of an EC Nitric Oxide Synthase Gene -polymorphism for the development of severe hypertensive endorgan damages and vascular events // J. Hypertens.— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— P. 326.
38. Sheng Zhong Duan, Christine Y. Ivashchenko, Michael G. Usher, Richard M. Mortensen. PPAR-s in the Cardiovascular System // PPAR Res.— 2008.— Vol. 10.— P. 745–856.
39. Tikhonoff V., Stolarz K., Brand E., Freson K. et al. The metabolic syndrome in relation to three candidate Genes in 6 European populations // J. Hypertens.— 2006.— Vol. 24 (suppl 4).— 4A.3.
40. Tirt L., Blanc H., Ruidavets J.B. et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE Study // J. Hypertens.— 1998.— Vol. 16.— P. 37–44.
41. Tom D. J. Smilde, Mike W. Zuurman, Hans L. Hillege. et al. Renal Function Dependent Association of AGTR1 Polymorphism (A1166C) and Electrocardiographic Left-Ventricular Hypertrophy // Am. J. Hypertens.— 2007.— Vol. 20, N 10.— P. 1097–1103.
42. Wowern F., Melander O., Carison J. et al. The Arg389Gly Variant of the β_1 adrenergic receptor is associated with familial, early onset myocardial infarction in a Swedish population // J. Hypertens.— 2006.— Vol 24 (suppl. 4).— S.14.
43. Wu K., Ye Q., Xie L. The association between polymorphism of renin-angiotensinogen genes and hypertension in Chinese // J. Hypertens.— 1999.— Vol. 17 (suppl. 3).— P. 297.

Клинико-демографическая характеристика больных с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от полиморфизма генов

Л.П. Сидорчук

Цель работы — провести клинико-демографический анализ у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в зависимости от полиморфизма A1166C в гене рецептора ангиотензина II первого типа (AGTR1), Arg389Gly в гене β_1 -адренорецептора (ADRB₁), I/D в гене ангиотензинпревращающего фермента (ACE), Pro12Ala в гене PPAR- γ_2 рецептора, ассоциированного с инсулинорезистентностью, T894G в гене эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Материалы и методы. Обследовано 249 больных с ЭАГ I–III стадии: с АГ I — 26,5 % (66); с АГ II — 45,8 % (114); с АГ III — 27,7 % (69); в т. ч. женщин — 48,2 % (120), мужчин — 51,8 % (129). Средний возраст составил (50,5 ± 10,4) года. Для сравнения обследовали 50 практически здоровых людей. Всем провели анализ полиморфизма 5 генов, ассоциированных с АГ: ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), рецептора PPAR- γ_2 (Pro12Ala), ADRB₁ (Arg389Gly). Аллели полиморфных участков изучали методом выделения геномной ДНК из венозной крови с последующей амплификацией на термоциклере. Для разделения аллелей генов использовали ферменты рестрикции Ddel, BanII, CseI и FagI.

Результаты и обсуждение. Частота носительства у больных с ЭАГ составила: II-генотипа гена ACE — 20,1 % (50) пациентов, I/D-генотипа — 52,2 % (130), DD-генотипа — 27,7 % (69). По гену AGTR1 она составила для AA-генотипа — 49,4 % (123 больных), AC-генотипа — 38,5 % (96), CC-генотипа — 12,1 % (30). По гену eNOS носителей GG-генотипа было 37,8 % (94) пациентов, TG-генотипа — 53,8 % (134), TT-генотипа — 8,4 % (21). По гену рецептора PPAR- γ_2 частота носительства AlaAla-генотипа составила 6 % (15) больных, ProAla-генотипа — 28,9 % (72), ProPro-генотипа — 65,1 % (162). По гену ADRB₁ она составила для GlyGly-генотипа — 49,0 % (122 больных), ArgGly-генотипа — 41,0 % (102), ArgArg-генотипа — 10,0 % (25) носителей. Чаще ЭАГ II–III стадий наблюдалась у носителей D-аллели гена ACE (84,0 %, или 58 пациентов) и 76,9 %, 100 соответственно; $p < 0,01$), CC-генотипа гена AGTR1 (80,0 %, или 24 больных; $p < 0,05$), T-аллели гена eNOS (76,9 %, или 103 больных) и 85,7 %, или 18 соответственно; $0,001 < p < 0,05$), Pro-аллели гена рецептора PPAR- γ_2 (50,0 %, или 36 больных, и 87,0 %, или 141 соответственно; $p < 0,001$) и Arg-аллели гена ADRB₁ (81,4 %, или 83 пациента, и 92,0 %, или 23 соответственно; $p < 0,001$). Гипертрофия левого желудочка чаще встречалась у мужчин — носителей D-аллели гена ACE ($p = 0,014$), у женщин — носителей CC-генотипа гена AGTR1 ($p \leq 0,007$), ProPro-генотипа гена рецептора PPAR- γ_2 ($p < 0,001$). Достовер-