

УДК 616.12 – 008.331.1 – 092
 Габорець І.Ю., Сидорчук Л.П.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСОЦІАЦІЇ Т894G ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ОКСИДУ АЗОТУ СИНТАЗИ ТА I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АНГІОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЮЧОГО ФЕРМЕНТУ ЗІ ЗМІНАМИ ПЕРИФЕРІЙНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Габорець І.Ю., Сидорчук Л.П.

Буковинський державний медичний університет

Вступ. Есенційна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) є багатофакторним, полігенним захворюванням [3-4, 6-8], пандемічний характер якої останніми роками вагомою часткою зумовлений способом життя населення. Дані офіційної статистики свідчать, що 44% дорослого населення України мають підвищений артеріальний тиск (АТ), із них 34% – працездатного віку [1-2, 5]. При цьому вплив чинників навколишнього середовища реалізується в зв'язку з генотипом окремого індивідуума, котрий у змінених соціально-побутових умовах почав проявляти своє потенційно патогенетичне призначення і став індивідуальним фактором ризику. Саме тому, вивчення генетики серцево-судинних захворювань, у т.ч. ЕАГ, набуває важливого соціально-економічного та медичного значення сьогодні. Одно-, чи полінукліотидні заміни у локусах хромосом окремих генів-кандидатів ЕАГ можуть бути так званіми "несприятливими мутаціями" і асоціюватись із активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС), чи eNOS систем, що своєю чергою, може проявлятися фенотипово їх гемодинамічною експресією на периферії, чи раннім ураженням відповідних органів-мішеней [3-4, 6-8]. Однак роль мутацій ключових генів, що кодують активність РААС, eNOS та симпатoadреналової систем, у реалізації АГ, є не до кінця вивченими, наявні результати суперечливі і вагомо відрізняються в окремих популяціях [3-4, 6-8]. Подібних досліджень в Україні, на жаль, проводиться мало [3-4, 6].

В зв'язку з цим, нашу увагу привернули зміни периферійної гемодинаміки у хворих на ЕАГ у контексті структурно-функціональної перебудови міокарда та їх можливий зв'язок із поліморфізмом 2-х генів.

Мета дослідження. Вивчити стан периферійної гемодинаміки у пацієнтів із ЕАГ та їх зв'язок із Т894G поліморфізмом гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS), I/D поліморфізмом гена ангіотензин-конвертуючого ферменту (АСЕ) і структурно-функціональними змінами міокарда.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини і Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., за наявної інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженнях.

Відбір пацієнтів та розподіл по групам за ураженням органів-мішеней і появи ускладнень ЕАГ здійснювали відповідно до класифікації вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2010) [2, 10-11]. Етап скринін-

гу пройшло 120 хворих на ЕАГ I-III стадій. Серед пацієнтів 12,5% (15) осіб – із ЕАГ I, 60,0% (72) – із ЕАГ II, 27,5% (33) – із АГ III ст.; 48,3% (58) жінок і 51,7% (62) чоловіків, середній вік – 52,91±9,24 року, тривалість захворювання від 2-х до 28-и років (у середньому 15,73±8,02 року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Офісний середній систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) вимірювали відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування АГ (2009) та Європейських товариств кардіології та гіпертензії [2, 10-11]. 24-годинне моніторування АТ (ДМАТ) виконували на апараті "ABPE-02" ("SOLVAIG", Україна) за стандартним протоколом: активація монітора кожних 15 хв у денний час (06.00-22.00) і кожні 30 хв. у нічний час (22.00-06.00). Аналіз показників поводити за допомогою програмного забезпечення даного апарату: аналізували середньодобовий САТ, ДАТ, пульсовий АТ (САТ₂₄, ДАТ₂₄, ПАТ₂₄) та ЧСС₂₄. Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ у 12-ти відведеннях, Ехо-КГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога і невропатолога.

Алелі поліморфних ділянок вивчали шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify-4L" (Москва). Дискримінацію алелей гена eNOS проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції Ban II (Eco241) ("Fermentas", США). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача [9].

Стан центральної гемодинаміки визначали за допомогою ЕхоКГ на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE ("Medison", Корея) в М- і В-режимах із парастернальної, субкостальної, супрастернальної та апікальної позицій. Масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ, г) обчислювали за формулою Penn Convention. Індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували за співвідношенням ММЛШ до площі поверхні тіла в г/м²; критерієм наявності гіпертрофії ЛШ, вважали ІММЛШ у чоловіків ≥ 125 г/м², у жінок ≥ 110 г/м² (ESH, ESC, 2009).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням t-критерію

Student для незалежних вибірок (розподіл за тестом Колмогорова Смирнова був близьким до нормального); аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний тест Фішера). Зв'язок показників – за допомогою рангової кореляції (r) за Spearman, параметричної – за Pearson. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Частота зустрічання ЕАГ різних стадій залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та eNOS (T894G) наведено у таблиці 1. Прогностична цінність позитивного результату появи ЕАГ II-III стадій у носіїв

D-алеля гена ACE та T-алеля гена eNOS склала понад 70,0%, а при поєднанні 2-х "несприятливих" генотипів (DD- гена ACE та TT- гена eNOS) – 100,0%. За сімейним анамнезом появи ЕАГ у батьків у віці матері до 55 років, батька до 65 років чи родичів по прямій лінії – братів і сестер серед носіїв генотипів гена ACE незалежно від статі вагової різниці не спостерігали ($p > 0,05$). Тоді як носійство TT-генотипу гена eNOS асоціювалось із вірогідно частішим у 2,5 і 1,9 разу успадкуванням ЕАГ у жінок та чоловіків, ніж за наявності GG-генотипу ($\chi^2 = 9,26$, $p = 0,002$ та $\chi^2 = 5,05$, $p = 0,025$), відповідно.

Таблиця 1. Частота зустрічання ЕАГ різних стадій залежно від аналізованих генотипів генів ACE та eNOS

Гени	Генотипи, n=120 (%)	Контроль, n=20 (%)	ЕАГ I, n=15 (%)	ЕАГ II, n=72 (%)	ЕАГ III, n=33 (%)	χ^2 p
ACE (I/D)	DD, n=34 (28,3)	4 (20,0)	2 (5,9)	19 (55,9)	13 (38,2)	$\chi^2 = 9,88$ $p = 0,043$
	ID, n=62 (51,7)	11 (55,0)	6 (9,7)	40 (64,5)	16 (25,8)	
	II, n=24 (20,0)	5 (25,0)	7 (29,2)	13 (54,2)	4 (16,7)	
eNOS (T894G)	GG, n=47 (39,2)	8 (40,0)	9 (19,1)	28 (59,6)	10 (21,3)	$\chi^2 = 5,04$ $p > 0,05$
	TG, n=64 (53,3)	12 (60,0)	6 (9,4)	39 (60,9)	19 (29,7)	
	TT, n=9 (7,5)	0	0	5 (55,5)	4 (44,5)	

Примітки: 1. χ^2 p – вірогідність різниці показників за критерієм χ^2 . 2. n (%) – кількість (відсоток) спостережень за кожним генотипом.

Розподіл генотипів за I/D поліморфізмом гена ACE обстежуваних відповідав очікуваному за рівновагою Hardy-Weinberg, що супроводжувалося відсутністю статистично значимої різниці між показниками очікуваної та фактичної гетерозигот-

ності із пограничним значенням для осіб із ЕАГ I стадії ($p = 0,053$) (таблиця 2). Серед носіїв D-алеля гена ACE переважали хворі на ЕАГ II і III стадій: 39 (65,0%) і 21 (63,6%) проти 2 (13,3%) пацієнтів із ЕАГ I ($\chi^2 = 6,85$, $p = 0,045$), відповідно.

Таблиця 2. Аналіз гетерозиготності та алельного стану гена ACE залежно від стадій артеріальної гіпертензії

Групи	Генотипи, n=120 (%)			P _I	P _D	H _E	H ₀	D	χ^2	P
	DD	ID	II							
Хворі на ЕАГ I, n=15 (12,5%)	2 (13,3)	6 (40,0)	7 (46,7)	0,67	0,33	0,78	0,67	0,14	3,74	0,053
Хворі на ЕАГ II, n=72 (60,0)	19 (26,4)	40 (55,5)	13 (18,1)	0,46	0,54	0,75	1,25	-0,66	1,66	\square 0,05
Хворі на ЕАГ III, n=33 (27,5)	13 (39,4)	16 (48,5)	4 (12,1)	0,36	0,64	0,77	0,94	-0,22	1,76	\square 0,05
Контрольна n=20	4 (20,0)	11 (55,0)	5 (25,0)	0,55	0,45	0,75	1,22	-0,62	7,05	> 0,05
Всього, n=120 (%)	34 (28,3)	62 (51,7)	24 (20,0)	0,46	0,54	0,75	1,07	-0,42	1,42	\square 0,05

Примітки: 1. P_I – відносна частота алелі I; P_D – відносна частота алелі D. 2. H₀ – фактична гетерозиготність (heterozygosity observed); H_E – очікувана гетерозиготність (heterozygosity expected); D – відносне відхилення очікуваної гетерозиготності від фактичної. 3. χ^2 p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю. 4. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

У пацієнтів із ЕАГ мутантний T-алель гена eNOS зустрічали вірогідно частіше, ніж у осіб контрольної групи ($\chi^2 = 8,45$, $p = 0,015$), серед яких носіїв патологічного TT-генотипу не виявляли взагалі (таблиця 3). Дистрибуція генотипів за даним геном

знаходилась у відповідності до популяційної рівноваги Hardy-Weinberg. Однак фактична гетерозиготність вірогідно перевищила очікувану у хворих на ЕАГ II і III стадій та в контрольній групі за T894G поліморфізмом гена eNOS ($p < 0,001$).

Таблиця 3. Аналіз гетерозиготності та алельного стану гена eNOS залежно від стадій артеріальної гіпертензії

Групи, n (%)	Генотипи, n=120 (%)			P _G	P _T	H _E	H ₀	D	χ^2	P
	GG	TG	TT							
Хворі на ЕАГ I, n=15 (12,5)	9 (60,0)	6 (40,0)	0	0,80	0,20	0,84	0,67	0,21	14,72	< 0,001
Хворі на ЕАГ II, n=72 (60,0)	28 (38,9)	39 (54,2)	5 (6,9)	0,67	0,33	0,78	1,18	-0,51	18,54	< 0,001
Хворі на ЕАГ III, n=33 (27,5)	10 (30,3)	19 (57,6)	4 (12,1)	0,61	0,39	0,76	1,36	-0,78	16,45	< 0,001
Контрольна n=20	8 (40,0)	12 (60,0)	0	0,70	0,30	0,79	1,50	-0,90	33,99	< 0,001
Всього, n=120 (%)	47 (39,2)	64 (53,3)	9 (7,5)	0,66	0,34	0,78	1,14	-0,47	15,94	< 0,001

Примітки: 1. P_G – відносна частота алелі G; P_T – відносна частота алелі T. 2. H₀ – фактична гетерозиготність (heterozygosity observed); H_E – очікувана гетерозиготність (heterozygosity expected); D – відносне відхилення очікуваної гетерозиготності від фактичної. 3. χ^2 p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю. 4. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

За рівнем офісного АТ та ЧСС у носіїв DD-генотипу гена ACE САТ перевищував такий у хворих із I/D- і II-генотипами на 8,0% ($p < 0,04$) і

13,2% ($p < 0,03$), відповідно, у здорових осіб – на 27,8% ($p < 0,001$), при збереженні вагової різниці між хворими з I/D- і II-генотипами ($p < 0,05$). За

рівнем ДАТ суттєвих відмінностей між генотипами гена ACE не спостерігали. При аналізі гена eNOS достовірної різниці за САТ і ДАТ між генотипами не виявили, при вірогідному перевищенні середніх величин у здорових ($p < 0,01$). ЧСС у носіїв GG-генотипу становила $68,0 \pm 5,79$ уд/хв, що не відрізнялося від здорових, але на 14,7% і 11,0% була меншою, ніж у хворих із ТТ- та TG-генотипами, відповідно ($p < 0,05$).

Показники ДМАТ залежно від тяжкості ЕАГ і поліморфізму аналізованих генів наведено у таблицях 4-5. САТ₂₄ у хворих на ЕАГ II і III стадій тяжкості (табл. 4) вірогідно перевищував такий у пацієнтів із ЕАГ I стадії – на 6,1% ($p < 0,05$) і 15,7% ($p < 0,02$), відповідно, зі збереженням вірогідної міжгрупової: САТ₂₄ у хворих на ЕАГ III був вірогідно вищим на 9,0% ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із ЕАГ II стадії.

Таблиця 4. Показники ДМАТ у хворих на ЕАГ залежно від ураження органів-мішеней, $M \pm m$

Показники ДМАТ	Контроль, n=20	ЕАГ I, n=15, 1 група	ЕАГ II, n=72, 2 група	ЕАГ III, n=33, 3 група
САТ ₂₄ , мм рт.ст	111,06±4,88	135,40±1,79 $p=0,004$	143,75±4,08 $p=0,007$ $p_1 < 0,05$	156,04±5,45 $p=0,003$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$
ДАТ ₂₄ , мм рт.ст	68,33±4,06	82,90±3,13 $p=0,03$	85,76±2,50 $p=0,005$	89,77±6,48 $p < 0,05$
ПАТ ₂₄ , мм рт.ст	42,73±2,18	51,18±4,57	55,30±3,77 $p < 0,05$	64,67±6,21 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
ЧСС ₂₄ , уд./хв	78,57±3,64	79,26±4,41	78,42±3,78	74,45±8,05

Примітки: 1. САТ₂₄, ДАТ₂₄, ПАТ₂₄ – систолічний, діастолічний, пульсовий середньодобовий АТ. 2. p – вірогідність різниці показників відносно контролю; p_1 – вірогідність різниці показників відносно пацієнтів 1 групи; p_2 – вірогідність різниці показників відносно пацієнтів 2 групи.

САТ₂₄ і ДАТ₂₄ (табл. 5) у гомозигот за D-алелем гена ACE перевищували такі у носіїв II-генотипу на 13,5% ($p=0,01$) і 18,8% ($p < 0,04$), у носіїв I/D-генотипу – на 8,8% і 11,3% ($p < 0,05$), відповідно. ЧСС₂₄ у носіїв DD-генотипу була більшою, ніж у хворих із II-генотипом на 16,3% ($p < 0,01$). ПАТ₂₄ був вищим у носіїв D-алеля (I/D- і DD-генотипи), ніж у пацієнтів із II-генотипом на 13,2% ($p=0,05$) і 26,9% ($p=0,02$), при цьому зберігалась вірогідна різниця між носіями I/D і

DD-генотипів на 15,7% ($p < 0,05$). При аналізі гена eNOS (табл. 5) суттєвих відмінностей за показниками САТ, ДАТ, ПАТ впродовж доби між генотипами не спостерігали. Однак ЧСС₂₄ у хворих із GG-генотипом була нижчою, ніж у носіїв TG-генотипу та групою контролю на 16,9% та 16,2% ($p < 0,05$), відповідно; денна ЧССд – на 16,8% ($p=0,05$) і 18,1% ($p < 0,05$), відповідно, а нічна ЧССн – на 24,8% ($p < 0,03$) і 23,0% ($p < 0,02$), відповідно.

Таблиця 5. Показники ДМАТ у хворих на ЕАГ залежно від генотипів генів ACE та eNOS, $M \pm m$

Гени	Генотипи, n=104 (%)	№	САТ ₂₄ , мм рт.ст.	ДАТ ₂₄ , мм рт.ст.	ПАТ ₂₄ , мм рт.ст.	ЧСС ₂₄ , уд/хв
Контроль, n=20			111,06±4,88	68,33±4,06	42,73±2,18	78,57±3,64
ACE (I/D)	II, n=24 (20,0)	1	134,60±3,70 $p < 0,005$	78,55±3,25 $p < 0,05$	47,45±3,05	74,90±1,50
	DD, n=34 (28,3)	2	155,64±6,25 $p < 0,004$ $p_1=0,01$	96,70±4,20 $p < 0,01$ $p_1 < 0,04$	64,90±4,75 $p < 0,01$ $p_1=0,02$	89,55±1,95 $p < 0,03$ $p_1 < 0,01$
	I/D, n=62 (51,7)	3	141,90±3,57 $p < 0,01$ $p_2 < 0,05$	85,81±3,16 $p < 0,01$ $p_2 < 0,05$	54,70±3,01 $p < 0,01$ $p_1=0,05$ $p_2 < 0,05$	76,93±3,28 $p_2 < 0,05$
eNOS (T894 G)	GG, n=47 (39,2)	1	138,80±4,34 $p < 0,01$	92,50±4,39 $p < 0,01$	46,0±5,42	65,80±5,97 $p < 0,05$
	TG, n=64 (53,3)	2	143,0±4,06 $p < 0,005$	86,02±4,34 $p < 0,03$	55,29±4,89 $p < 0,03$	79,21±6,17 $p_1 < 0,05$
	TT, n=9 (7,5)	3	146,50±5,04 $p < 0,005$	88,97±5,56 $p < 0,04$	57,67±4,58 $p < 0,03$	76,60±6,61

Примітки: 1. САТ₂₄, ДАТ₂₄, ПАТ₂₄ – систолічний, діастолічний, пульсовий середньодобовий АТ. 2. p – вірогідність різниці показників відносно контролю; p_1 – вірогідність різниці показників відносно пацієнтів 1 групи; p_2 – вірогідність різниці показників відносно пацієнтів 2 групи. 3. № – групи спостереження

Кореляційні зв'язки ІММЛШ із показниками ДМАТ залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено у таблиці 6. У носіїв D-алеля гена ACE показники САТ і ДАТ впродовж доби вірогідно корелювали із ІММЛШ, особливо у хворих із DD-генотипом ($p \leq 0,027-0,001$). У хворих із T-алелем гена eNOS ІММЛШ залежав від рівня САТд ($r=0,24-0,25$, $p < 0,05$).

зиготних носіїв G-алеля ($p < 0,05$). ІММЛШ достовірно корелює у носіїв D-алеля гена ACE із САТ і ДАТ впродовж доби, у пацієнтів із T-алелем гена eNOS – із САТд ($p \leq 0,05$). Прогностична цінність позитивного результату наявності ГЛШ щодо тяжкості ЕАГ II і III стадій склала 93,5%. Офісний АТ визначає величину ГЛШ у носіїв D-алеля.

Висновки:

Таким чином, наявність D-алеля гена ACE асоціюється з більшою частотою появи ЕАГ II і III стадій ($p < 0,001$), вірогідно вищими рівнями ПАТ₂₄ ($p < 0,05$), DD-генотип – із більшими показниками САТ₂₄ і ДАТ₂₄ ($p < 0,05-0,01$). Присутність T-алеля гена eNOS супроводжується частішою появою ЕАГ II і III стадій ($\chi^2=13,54$, $p=0,001$), без суттєвих змін за САТ₂₄, ДАТ₂₄ і ПАТ₂₄. У носіїв TG-генотипу гена eNOS середньодобова ЧСС переважала таку у гомо-

1. Групою ризику частішої появи ЕАГ із ураженням органів-мішеней є носії D-алеля гена ACE та T-алеля гена eNOS.

2. Присутність DD-генотипу гена ACE характеризується вірогідно вищими рівнями САТ₂₄, ДАТ₂₄, D-алеля – ПАТ₂₄. Т894G поліморфізм гена eNOS не асоціюється з вірогідними змінами периферійної гемодинаміки. Носійство TG-генотипу гена eNOS супроводжується більшою ЧСС₂₄.

Таблиця 6. Кореляційні зв'язки (r) ІММЛШ та показників ДМАТ у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та eNOS (T894G)

Гени	Генотипи, n=249 (%)	САТ ₂₄	ДАТ ₂₄	САТ _д	ДАТ _д	САТ _н	ДАТ _н
ACE	II, n=50 (20,1)	r=0,24 p>0,05	r=0,11 p>0,05	r=0,23 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=-0,07 p>0,05
	I/D, n=130 (52,2)	r=0,43 p=0,003	r=0,34 p=0,028	r=0,46 p=0,002	r=0,38 p=0,021	r=0,30 p=0,038	r=0,26 p=0,05
	DD, n=69 (27,7)	r=0,61 p<0,001	r=0,44 p=0,035	r=0,65 p<0,001	r=0,49 p=0,002	r=0,54 p=0,001	r=0,36 p=0,027
eNOS	GG, n=94 (37,8)	r=0,17 p>0,05	r=-0,12 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=0,11 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=-0,06 p>0,05
	TG, n=134 (53,8)	r=0,22 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,25 p=0,05	r=-0,02 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=-0,03 p>0,05
	TT, n=21 (8,4)	r=0,15 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=0,24 p=0,046	r=0,07 p>0,05	r=0,21 p>0,05	r=0,19 p>0,05

Примітки: 1. САТ₂₄, ДАТ₂₄ – середньодобовий САТ і ДАТ; САТ_д, ДАТ_д – САТ і ДАТ в денний період; САТ_н, ДАТ_н – САТ і ДАТ у нічний період; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка. 2. p – вірогідність різниці показників.

3. ІММЛШ вірогідно корелює із САТ і ДАТ впродовж доби, офісним АТ у хворих на ЕАГ II і III стадій та носіїв D-алеля гена ACE; САТ_д визначає величину ІММЛШ у пацієнтів із T-алелем гена eNOS.

Перспектива подальших досліджень. Пода-

льші наукові пошуки спрямовані на аналіз структурно-функціональних змін міокарда у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму аналізованих генів та плазмових рівнів метаболітів монооксиду нітрогену та ангіотензин-конвертуючого ферменту.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Коваленко В.М. Виконання державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №6. – С. 7-12.
 2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артер. гіпертензія – 2009. – № 1. – С. 38-75.
 3. Роль поліморфізму гена ангіотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией / Г.В. Дзяк, Н.Г. Горюченко, Т.В. Колесник [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №6. – С. 31-37.
 4. Сидорчук Л.П. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії / Лариса Петрівна Сидорчук. – Чернівці: БДМУ, 2010. – 532 с.
 5. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба: Довідкове видання / Юрій Миколайович Сіренко. – К.: Здоров'я, 2009. – 240 с.: іл.
 6. Целуйко В.И. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпре-вращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни / В.И. Целуйко, О.В. Пелецкая // Укр. кардіол. журн. – 2008. – №1. – С. 33-36.
 7. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women's Genome Health Study / D. Conen, S. Cheng, L. Steiner [et al.] // J.Hypertens. – 2009. – Vol.27(3). – P.476-483.
 8. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3 / N.P. Paynter, D.I. Chasman, J.E. Buring [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 65-72.
 9. **Entrez Gene.** Sequence analysis / National Center for Biotechnology Information. – U.S. National Library of Medicine, 2011. – [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene]
 10. ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of abridged ESC Guidelines 2010 / [ESC and ESH Committee for Practice Guidelines]. – London, UK: Springer Healthcare, 2010. – 392 p.
 11. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2009. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: European Society of Hypertension (ESH) Task Force Document / **Giuseppe Mancia, Stephane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei [et al.]** // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.
- Габорець І.Ю., Сидорчук Л.П.** Патогенетичні асоціації Т894g поліморфізму гена ендотеліальної оксиду азоту синтази та I/D поліморфізму гена ангіотензин-конвертуючого ферменту зі змінами периферійної гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 50-53.
- Проаналізовано стан периферійної гемодинаміки у 120 пацієнтів із есенційною артеріальною гіпертензією (ЕАГ) та їх зв'язок із Т894G поліморфізмом гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS), I/D поліморфізмом гена ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE) і структурно-функціональними змінами міокарда. Групою ризику частішої появи ЕАГ із ураженням органів-мішеней є носії D-алеля гена ACE та T-алеля гена eNOS. Присутність DD-генотипу гена ACE характеризується вірогідно вищими рівнями середньодобового систолічного та діастолічного АТ (САТ₂₄, ДАТ₂₄). Т894G поліморфізм гена eNOS не впливає суттєво на периферійну гемодинаміку. САТ₂₄, ДАТ₂₄, офісний АТ корелюють із індексом маси міокарда ЛШ у носіїв D-алеля гена ACE.
- Ключові слова:** поліморфізм генів, есенційна гіпертензія, периферійна гемодинаміка, гіпертрофія міокарда.
- Габорець І.Ю., Сидорчук Л.П.** Патогенетические ассоциации Т894g полиморфизма гена эндотелиальной оксида азота синтазы и I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с изменениями периферической гемодинамики у больных артериальной гипертензией // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 50-53.
- Проанализировано состояние периферической гемодинамики у 120 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и их связь с Т894G полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), I/D полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и структурно-функциональными изменениями миокарда. Группой риска частого появления ЭАГ с поражением органов-мишеней есть носители D-аллели гена ACE и T-аллели гена eNOS. Присутствие DD-генотипа гена ACE сопровождается достоверно большими уровнями среднесуточного систолического и диастолического АД (САТ₂₄, ДАТ₂₄). Т894G полиморфизм гена eNOS не влияет существенно на периферическую гемодинамику. САТ₂₄, ДАТ₂₄, офисное АД коррелируют с индексом массы миокарда ЛЖ у носителей D-аллели гена ACE.
- Ключевые слова:** полиморфизм генов, эссенциальная гипертензия, периферическая гемодинамика, гипертрофия миокарда.
- Gaborec I.Y., Sydorчук L.P.** Pathogenetic association of Т894g polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene and I/D polymorphism of ace gene with changes of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 50-53.
- The state of peripheral hemodynamics in 120 patients with essential hypertension (EAH) and their relationship with the Т894G polymorphism of endothelial NO-synthase gene (eNOS), I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene (ACE) and the structural and functional changes in the myocardium were evaluated. Risk group of frequent occurrence of EAH with target-organ damage is D-allele carriers of ACE gene and the T-allele of the eNOS gene. The presence of DD-genotype of ACE gene is accompanied by significantly greater levels of daily systolic and diastolic blood pressure (SBP₂₄, DBP₂₄). Т894G polymorphism of eNOS gene don't influence reliably on peripheral hemodynamics. SBP₂₄, DBP₂₄, office BP correlated with left ventricular mass index in carriers of D-allele of ACE gene.
- Key words:** genetic polymorphism, essential hypertension, peripheral hemodynamics, myocardial hypertrophy.

Надійшла 14.05.2012 р.
Рецензент: проф. Н.К.Казимірко