

# Генетичні детермінанти змін периферійної гемодинаміки з урахуванням маси тіла та ступенів ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію

**А.А. Соколенко**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Досліджено зміни периферійної гемодинаміки у 110 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) і абдомінальне ожиріння (АО) залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора- $\gamma_2$  – активатора проліферації пероксисом (PPAR- $\gamma_2$ , Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (АСЕ, I/D). Наявність D-алеля гена АСЕ у хворих на ЕАГ асоціюється з вищими рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ) на 5,42–23,0% ( $p < 0,05$ – $0,01$ ), в носіїв DD-генотипу – із вищим показником пульсового середньодобового АТ на 17,7% ( $p < 0,05$ ) та більшою відносною частотою осіб із добовим профілем АТ night-peaker на 52,4% ( $\chi^2=4,91$ ,  $p=0,027$ ). Носійство Pro-алеля гена PPAR- $\gamma_2$  характеризується більшим обводом талії, як у чоловіків, так і у жінок, на 8,21–13,9% ( $p < 0,05$ ), частішим виявленням осіб із профілем АТ non-dipper і night-peaker на 54,6% ( $p=0,001$ ), а у власників ProPro-генотипу – вищим рівнем добового ДАТ<sub>24</sub> на 6,21% ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, гени АСЕ (I/D), PPAR- $\gamma_2$  (Pro12Ala).

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ), надлишкової маси тіла та абдомінального ожиріння (АО) є надзвичайно актуальною в усьому світі та, зокрема, в Україні [1, 3, 4]. На сьогоднішній день адипозну тканину розглядають не тільки як енергетичне депо, але як активно функціонуючий ендокринний орган та невід'ємну ланку імунної системи [1]. Підвищений синтез ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) та ангіотензину II (АГТ II) в умовах активації РААС, eNOS та симпатоадреналової систем результується клінічно появою та прогресуванням АГ. Відомо, що рівні АПФ та АГТ II, їх активність, ступінь рецепторного зв'язування та швидкість метаболізму є генетично детермінованими [2]. Однак роль мутацій ключових генів, що кодують активність РААС, eNOS та симпатоадреналової систем, у реалізації есенціальної АГ (ЕАГ), змін периферійної гемодинаміки у хворих із АО є не до кінця вивченими, а наявні результати досліджень є суперечливими. Тому вважали за доцільне вивчити динаміку змін периферійної гемодинаміки у хворих на ЕАГ із підвищеною масою тіла та АО з урахуванням поліморфізму генів ангіотензин-перетворювального ферменту (АСЕ, I/D) та ядерного рецептора  $\gamma_2$ , активатора проліферації пероксисом (PPAR- $\gamma_2$ , Pro12Ala).

**Мета дослідження:** дослідити зміни периферійної гемодинаміки з урахуванням маси тіла та ступенів ожиріння у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів АСЕ (I/D) та PPAR- $\gamma_2$ , (Pro12Ala).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективним дослідженням охоплено 110 хворих на ЕАГ, віком від 25 до 79 років (в середньому 53,3±6,05 року), мешканців Північної Буковини, котрі пройшли етап скринінгу і підписали інформовану згоду на участь у

дослідженні. Установлення діагнозу, розподіл пацієнтів по групах за ураженням органів-мішеней, ризиків та за ступенями АО, а також лікування здійснювали відповідно до рекомендацій Українського та Європейського товариств кардіології і гіпертензії (ESC/ESH, 2013), Міжнародної діабетичної асоціації (IDF), а також діючих протоколів за наказами МОЗ України [5, 7, 8]. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, які не були в родинних стосунках із хворими, без вірогідних відмінностей за статтю і віком.

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: вимірювання офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), обводу талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>), за яким визначали ступені АО [3, 5], електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях, ультразвукове обстеження (УЗО) нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невролога.

Офісний САТ і ДАТ вимірювали всім пацієнтам відповідно до діючих вимог вітчизняних та Європейських рекомендацій [5, 7, 8]. Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою портативних приладів «АВРЕ-02» («SOLVAIG», Україна–Франція) за стандартним протоколом (40–55 вимірювань на добу), виконано 50 хворим та 10 практично здоровим особам. Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення апаратів.

Алелі поліморфних ділянок вивчали один раз до лікування шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Amplify-4L» (Росія). Дискримінацію алелей гена PPAR- $\gamma_2$ , (Pro12Ala) проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції Cse I (HgaI) («Fermentas», Литва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом горизонтального гель-електрофорезу та забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Статистичне оброблення 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 двовибіркового t-критерію Student (при розподілі, близькому до нормального) чи U-критерію Wilcoxon–Mann–Whitney (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак проводили за критерієм  $\chi^2$ . Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених було 56,4% (62) жінок, 43,6% (48) чоловіків. Хворих на ЕАГ I стадії – 22,7% осіб (25), на ЕАГ II стадії – 45,45% (50), на ЕАГ III стадії – 31,8% (35). Серед них із нормальною масою тіла – 8,18% випадків (9), надмірною масою тіла

Офісний АТ, ЧСС та окремі антропометричні показники у обстежених та залежно від поліморфізму генів PPAR- $\gamma_2$  (Pro12Ala) та ACE (I/D)

Гени	Генотипи, n=110 (%)	№	Офісний АТ, мм рт.ст.		ЧСС за 1 хв	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ, см
			САТ	ДАТ			
Здорові, n=50			119,4±4,70	77,6±4,52	72,9±4,18	25,0±3,22	84,0±5,17
ACE	II, n=17 (15,45)	1	153,3±6,47 p<0,001	96,3±3,60 p<0,01	74,6±5,12	28,5±3,15	89,3±4,48
	I/D, n=50 (45,45)	2	152,3±6,23 p<0,001	94,1±4,05 p<0,01	75,7±6,05	30,5±2,76	89,8±6,33
	DD, n=43 (39,1)	3	164,9±11,0 p<0,001	98,5±6,44 p<0,01	78,6±5,45	31,8±3,09 p<0,05	91,7±5,26
PPAR- $\gamma_2$	12Ala, n=5 (4,54)	1	151,0±8,94 p<0,05	94,3±3,22 p<0,01	70,0±4,20	28,0±1,07	86,5±2,50
	ProAla, n=35 (31,8)	2	156,7±11,6 p<0,01	103,3±8,16 p<0,01	74,2±3,68	30,1±2,99	95,7±4,65 p, p <sub>1</sub> <0,05
	Pro12, n=70 (63,6)	3	160,5±10,8 p<0,001	97,1±4,50 p<0,01	75,8±3,92	29,7±5,22	93,9±4,40 p, p <sub>1</sub> <0,05

Примітки: p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p<sub>1</sub> – вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гомозигот (II, 12Ala); p<sub>2</sub> – вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, ProAla); n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

– 38,2% (42), із АО загалом – 53,6% (59): АО I ступеня – 27,3% осіб (30), АО II ступеня – 17,3% (19), АО III – 9,09% осіб (10).

Рівні офісного САТ і ДАТ у хворих на ЕАГ перевищували такі у практично здорових незалежно від генотипів аналізованих генів на 26,5–38,1% (p<0,01) і 21,3–33,1% (p<0,01) відповідно (табл. 1). Суттєвих змін ЧСС не встановили. ІМТ у власників DD-генотипу гена ACE вірогідно перевищував такий у групі здорових на 27,2% (p<0,05). ОТ у носіїв Pro12-алеля гена PPAR- $\gamma_2$ , був більшим, ніж у контролі та власників 12Ala-генотипу на 8,21–13,9% (p<0,05). Обвід стегон суттєво не відрізнявся між генотипами аналізованих генів та групою контролю.

Із появою та збільшенням тяжкості АО зростає ОТ у порівнянні з особами з нормальною та підвищеною масою тіла: у чоловіків на 14,7–52,6% (p<0,05–0,001), у жінок – на 25,2–41,3% (p<0,001) відповідно. Обвід стегон теж збільшувався зі зростанням АО на 8,37–19,6% (p<0,05–0,01). Офісний САТ і ДАТ у хворих на ЕАГ із АО II і III ступенів перевищували такі у пацієнтів із нормальною і надмірною масою тіла: для САТ – на 9,46–16,2% (p<0,05), для ДАТ – на 9,68–14,5% (p<0,05) відповідно.

Систолічний, діастолічний, пульсовий середньодобовий артеріальний тиск (САТ<sub>24</sub>, ДАТ<sub>24</sub> і ПАТ<sub>24</sub>) (табл. 2) у гомози-

гот за D-алелем гена ACE перевищували такі у носіїв II генотипу на 15,7% (p<0,01), 23,0% (p<0,05) і 17,7% (p<0,05) відповідно. Зворотну картину спостерігали за показниками систолічного та діастолічного добових індексів (СДІ, ДДІ): у хворих із DD-генотипом дані показники були нижчі, ніж у носіїв II генотипу на 44,7% (p<0,05) і 36,7% (p<0,05) відповідно. У власників Pro12-генотипу гена PPAR- $\gamma_2$  ДАТ<sub>24</sub> вірогідно превалював над таким у осіб із 12Ala-алелем на 6,21% (p<0,05), за рештою показників статистично значущих відмінностей не встановили (див. табл. 2).

Показники САТ<sub>24</sub> і ПАТ<sub>24</sub> у хворих на ЕАГ із АО II і III ступенів перевищували такі у пацієнтів із нормальною, надмірною масою тіла та АО I ступеня за САТ<sub>24</sub>: на 13,0–15,6% (p<0,05–0,01) за САТ<sub>24</sub> і на 24,4% і 25,7% (p<0,05) за ПАТ<sub>24</sub> відповідно. Натомість СДІ вірогідно знижувався за наявності АО II і III ступенів на 35,7% і 43,4% відповідно (p<0,05).

Фізіологічний dipper профіль АТ (табл. 3) спостерігали загалом у 56,0% осіб (n=28), non-dipper профіль АТ – у 32,0% (n=16) пацієнтів, night peaker – у 12,0% (n=6) пацієнтів, профіль over-dipper (ДІ>20%) не виявляли. Серед night peaker хворих були виключно пацієнти з ураженням організму мішеней та ускладненнями (ЕАГ II і III стадій), переважно із

Таблиця 2

Окремі показники ДМАТ у хворих на ЕАГ та ожиріння залежно від генотипів аналізованих генів ACE та PPAR- $\gamma_2$

Гени	Генотипи	САТ <sub>24</sub> , мм рт.ст.	ДАТ <sub>24</sub> , мм рт.ст.	ПАТ <sub>24</sub> , мм рт.ст.	ДІ, %	
					СДІ	ДДІ
Контроль		110,9±4,67	69,5±4,12	41,7±2,16	13,0±1,52	11,1±0,85
ACE	II	134,7±3,65 p<0,001	78,8±3,20 p<0,05	50,9±3,61 p<0,05	15,0±3,23	11,4±1,17
	I/D	142,0±3,44 p<0,001 p <sub>II</sub> =0,048	85,9±3,09 p<0,01 p <sub>II</sub> =0,046	56,0±2,99 p<0,01	13,6±3,11	12,3±4,06
	DD	155,8±6,30 p<0,001 p <sub>II</sub> <0,01	96,9±5,45 p<0,01 p <sub>II</sub> <0,05	59,9±3,70 p<0,01 p <sub>II</sub> <0,05	8,30±3,43p, p <sub>II</sub> <0,05	7,22±2,48 p, p <sub>II</sub> <0,05
PPAR- $\gamma_2$	12Ala, ProAla	146,8±5,50 p<0,001	85,3±2,51 p<0,01	58,9±6,0 p<0,05	12,0±3,14	13,6±3,39
	Pro12	154,50±4,32 p<0,001	90,6±1,98 p<0,01 p <sub>12Ala</sub> <0,05	64,2±5,14 p<0,01	14,0±5,47	12,01±4,95

Примітки: САТ<sub>24</sub>, ДАТ<sub>24</sub>, ПАТ<sub>24</sub> – систолічний, діастолічний, пульсовий середньодобовий АТ; ДІ (СДІ, ДДІ) – добовий індекс (систолічний, діастолічний); p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p<sub>II</sub>, ID – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів із II- чи ID-генотипом гена ACE; p<sub>12Ala</sub>, ProAla – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів із 12Ala, ProAla-генотипами гена PPAR- $\gamma_2$ .

Добовий профіль АТ у хворих на ЕАГ залежно від ступенів АО та тяжкості гіпертензії

Добовий профіль АТ		Нормальна, надмірна маса тіла, n=26 (%)	АО I ступеня, n=10 (%)	АО II ступеня, n=8 (%)	АО III ступеня, n=6 (%)
Dipper, n (%)	Контроль, n=10	8 (80,0)	2 (20,0)	0	0
Dipper, n=28 (56,0%)	ЕАГ I, n=5	4 (15,4)	1 (10,0)	0	0
	ЕАГ II, n=15	11 (42,3)	2 (20,0)	1 (12,5)	1 (16,7)
	ЕАГ III, n=8	1 (3,85)	3 (30,0)	3 (37,5)	1 (16,7)
Non-dipper, n=16(32,0%)	ЕАГ I, n=1	1 (3,85)	0	0	0
	ЕАГ II, n=9	5 (19,2)	2 (20,0)	1 (12,5)	1 (16,7)
	ЕАГ III, n=6	2 (7,69)	0	2 (25,0)	2 (33,3)
Night-peaker, n=6(12,0%)	ЕАГ I, n=0	0	0	0	0
	ЕАГ II, n=3	1 (3,85)	1 (10,0)	0	1 (16,7)
	ЕАГ III, n=3	1 (3,85)	1 (10,0)	1 (12,5)	0

Примітки: АО – абдомінальне ожиріння; ЕАГ I-III – есенціальна артеріальна гіпертензія I-III стадій тяжкості; АТ – артеріальний тиск; n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

АО: 4 (66,7%) проти 2 (33,3%) осіб із нормальною і надмірною масою тіла ( $p > 0,05$ ). Вірогідних відмінностей у частоті зустрічання різних профілей АТ залежно від ступенів АО не встановили (табл. 3).

Серед носіїв ID-генотипу гена ACE переважали за профілем АТ dipper та non-dipper на 86,6% ( $\chi^2=19,2$ ,  $p < 0,001$ ), у хворих із DD-генотипом превалювала відносна частота із профілем night-peaker над dipper на 52,4% ( $\chi^2=4,91$ ,  $p=0,027$ ). Серед власників Ala-алеля гена PPAR- $\gamma_2$  переважали особи із АТ профілем dipper на 37,5% ( $\chi^2=14,8$ ,  $p < 0,001$ ), за паритетного співвідношення у носіїв Pro12-генотипу: dipper 17 (50,0%) проти non-dipper і night-peaker 17 (50,0) із вірогідним превалюванням осіб із АТ профілем dipper над такими із night-peaker на 35,3% ( $\chi^2=8,13$ ,  $p=0,004$ ).

Схожі асоціації DD-генотипу із розвитком АГ та її тяжким (кризовим) перебігом у чоловіків виявили у незалежних дослідженнях G. Sunder-Plassmann та співавторів [9] і M. Morshed та співавторів [10]. Г.В. Дзяк та співавтори [2, 3] і В.Й. Целуйко та співавтори [6] встановили що I/D поліморфізм гена ACE впливає на клінічний перебіг АГ: наявність D-алеля асоціюється із вищими рівнями САТ і ДАТ, меншою фракцією викиду лівого шлуночка та більш вираженими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки і маси міокарда. Щодо гена PPAR- $\gamma_2$  (rs1801282) наші ре-

зультати частково узгоджуються із твердженням, що Pro-алель асоціюється з більш частим виявленням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, АО за наявного ЦД, а ProPro-генотип із вищим показником інсулінорезистентності [13], атерогенною дисліпідемією та прозальними цитокінами (адипокінами) [12], більшим ОТ [11] у чоловіків, вищим офісним САТ [11] і ДАТ, натомість, не визначає величини ІМТ, ризику тяжкості АГ, АО чи надмірної маси тіла у хворих на ЕАГ.

## ВИСНОВКИ

Наявність D-алеля гена ACE у хворих на ЕАГ асоціює з вірогідно вищими рівнями середньодобових САТ і ДАТ на 5,42–23,0%, у носіїв DD-генотипу – із вищим показником ПАТ<sub>24</sub> на 17,7% та більшою відносною частотою осіб із патологічним добовим профілем АТ night-peaker на 52,4%. Носійство Pro-алеля гена PPAR- $\gamma_2$  у пацієнтів із ЕАГ характеризується більшим ОТ як у чоловіків, так і у жінок на 8,21–13,9%, частішим виявленням осіб із добовим профілем АТ non-dipper і night-peaker на 54,6%, а у власників ProPro-генотипу – вищим рівнем ДАТ<sub>24</sub> на 6,21%.

**Перспективи дослідження:** планується провести аналіз показників у динаміці лікування залежно від поліморфізму аналізованих генів.

## Генетические детерминанты изменений периферической гемодинамики с учетом массы тела и степени ожирения у больных артериальной гипертензией А.А. Соколенко

Исследованы изменения периферической гемодинамики у 110 больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и абдоминальным ожирением (АО) в зависимости от полиморфизма генов ядерного рецептора –  $\gamma_2$ -активатора пролиферации пероксисом (PPAR- $\gamma_2$ , Pro12Ala) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D). Наличие D-аллеля гена ACE у больных ЭАГ ассоциируется с более высокими уровнями систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) на 5,42–23,0% ( $p < 0,05–0,01$ ), у носителей DD-генотипа – с более высоким пульсовым среднесуточным АД на 17,7% ( $p < 0,05$ ) и большей относительной частотой лиц с патологическим суточным профилем АД night-peaker на 52,4% ( $\chi^2=4,91$ ,  $p=0,027$ ). Носительство Pro-аллеля гена PPAR- $\gamma_2$  характеризуется большей окружностью талии как у мужчин, так и у женщин на 8,21–13,9% ( $p < 0,05$ ), более частым профилем АД non-dipper и night-peaker на 54,6% ( $p=0,001$ ), а у владельцев ProPro-генотипа – с более высоким уровнем суточного ДАТ<sub>24</sub> на 6,21% ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, гены ACE (I/D), PPAR- $\gamma_2$  (Pro12Ala).

## Genetic determinants of peripheral hemodynamics changes depending on body weight and obesity severity in patients with arterial hypertension A.A. Sokolenko

The peripheral hemodynamics changes in 110 Essential Arterial Hypertensive patients (EAH) with abdominal obesity (AO) depending on genes polymorphism of nuclear Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPAR- $\gamma_2$ , Pro12Ala) and angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D) were evaluated. The presence of D-allele of ACE gene in EAH patients is associated with higher systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) by 5,42–23,0% ( $p < 0,05–0,01$ ), DD-genotype associated with higher daily pulse BP by 17,7% ( $p < 0,05$ ) and greater relative frequency of persons with abnormal circadian blood pressure profile «night-peaker» by 52,4% ( $\chi^2=4,91$ ,  $p=0,027$ ). Pro-allele carriers of PPAR- $\gamma_2$  gene associate with longer waist size in both men and women by 8,21–13,9% ( $p < 0,05$ ) more frequent z blood pressure profile «non-dipper» and «night-peaker» by 54,6% ( $p=0,001$ ), in ProPro-genotype carriers – higher level of daily DBP<sub>24</sub> by 6,21% ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** hypertension, obesity, genes ACE (I /D), PPAR- $\gamma_2$  (Pro12Ala).

## Сведения об авторе

Соколенко Алина Андреевна – кафедра семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета, 58000, г. Черновцы, Театральная пл., 2; тел.: (050) 541-03-41. E-mail: alina\_sokolenko@ukr.net

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2009. – 620 с.
2. Дзяк Г.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 2. – С. 37–43.
3. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. / Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України: О.І. Мітченко, М.І. Лутай, Є.П. Свіщенко [та ін.] // *Новости медицины и фармации.* – 2011. – № 19 (391). – С. 11–15.
4. Коваленко В.Н. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 5. – С. 80–87.
5. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. – Київ: МОЗ. – 2012. – 108 [1] с.
6. Целуйко В.Й. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни / В.Й. Целуйко, О.В. Пелецкая // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 1. – С. 33–36.
7. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Online Version <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>
8. 2013 ESC/ESH Guideline for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancina, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertension.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357.
9. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis / G. Sunder-Plassmann, H. Kittler, C. Eberle [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 10. – P. 2236–2241.
10. Morshed M. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals of the Bangladeshi population / M. Morshed, H. Khan, S. Akhteruzzaman // *J. Biochem. Mol. Biology.* – 2002. – Vol. 35, № 3. – P. 251–254.
11. PPARγ Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome / Angela Passaro, Edoardo Dalla Nora, Caterina Marcello [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* – 2011. – Vol. 10. – P. 112–120. – Режим доступу до журн.: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2840-10-112.pdf>
12. The Pro12Ala Polymorphism of PPAR-γ Gene Is Associated with Sepsis Disease Severity and Outcome in Chinese Han Population / Guoda Ma, Haiyang Wang, Guixi Mo [et al.] // *PPAR Research.* – 2014. – Vol. 2014. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/701971>.
13. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma2 (PPAR-γ2) Gene Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus / Salwa Sokkar, Jehan A. El-Sharnouby, Amal Helmy [et al.] // *Eur. J. Gen. Med.* – 2009. – Vol. 6 (2). – P. 78–86.

Статья поступила в редакцию 26.01.2015