

ПОКАЗНИКИ ЕХОКАРДІОГРАМИ ТА ГЕОМЕТРИЧНІ МОДЕЛІ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ П'ЯТЬОХ ГЕНІВ

Л.П. Сигорчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетичний поліморфізм, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

В Україні, за даними активного звертання, майже 10 млн людей мають підвищений артеріальний тиск (АТ). За результатами епідеміологічних досліджень Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска, у 35% дорослого населення діагностують артеріальну гіпертензію (АГ) [4]. У 60% цих хворих розвивається гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГЛШ). За даними Фремінгемського дослідження, в осіб віком 35—64 роки з електрокардіографічними (ЕКГ) ознаками ГЛШ ступінь ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) у 3—6 разів вищий, ніж у осіб без ГЛШ: ІХС — у 3—5 разів, інфаркту міокарда — у 2—5 разів, стенокардії — в 1—6 разів, інсульту — в 6 разів, хронічної серцевої недостатності — у 6—17 разів [19]. Після появи ЕКГ-критеріїв ГЛШ протягом 5 років помирають 35% чоловіків і 20% жінок віком 35—64 роки, у старших вікових групах смертність становить відповідно 50 і 35%. Однак ГЛШ — це лише візуальна частина «айсберга» АГ, у глибинній основі якого лежать механізми структурно-функціональної перебудови серцевого м'яза, і є, швидше за все, результируючим наслідком, а не причиною складного патогенетичного нейрогуморального каскаду ремоделювання міокарда [22—23]. Окрім того, важливим не тільки з наукової точки зору, є з'ясування виду геометричної моделі гіпертрофованого міокарда, що було зазначено в нових рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) 2007 року, а саме: концентричний вид гіпертрофії ЛШ робить ризик появи ССУ найбільшим серед інших видів ремоделювання серцевого м'яза і асоціюється з найгіршим прогнозом [16]. Тому надзвичайно актуальними стають питання ранньої діагностики при АГ як ГЛШ, так і його геометричної моделі, що впливатиме не тільки на прогноз, а й на вибір лікувальної тактики.

Слід зауважити, що АГ і ГЛШ генетично детерміновані та взаємопов'язані [30]. Саме генетичний

компонент визначає АТ майже на 30%, решта — результат стилю життя чи впливу довкілля. Цікавими, на наш погляд, є дослідження С.Ф. Descherep та співавторів, котрі в експериментальній моделі на щурах довели, що зміни підвищеного АТ зумовлювали різні варіанти ГЛШ тільки в 25% випадків, у 60% ГЛШ з'являлась незалежно від АТ [11]. Отже, гемодинамічний аспект не завжди визначає появу ГЛШ, що ймовірно, реалізується через особливості генотипу індивідуума. Так, доведено, що інсерційно-дилеційний поліморфізм найбільше дослідженого гена ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) визначає появу низки серцево-судинних захворювань [6, 26, 33]: у носіїв DD-генотипу частіше бувають інфаркти міокарда, дилатаційна кардіоміопатія і раптова смерть, вищі рівні АПФ та ангіотензину II у плазмі, серцевому м'язі, зростає ренальна мРНК експресія гена АПФ (ACE) тощо. У гіпертензивних носіїв D-алеля гена ACE, С-алеля гена ангіотензину II рецепторів 1-го типу (AGTR1) та T-алеля гена ендотеліальної азоту оксиду синтази (eNOS) швидше розвивається діастолічна дисфункція [18], а носійство ProPro-генотипу гена нуклеарного рецептора- γ_2 активатора проліфератора пероксисом (PPAR- γ_2), асоційованого з інсулінорезистентністю, супроводжується найчастіше ознаками метаболічного синдрому в гіпертензивних пацієнтів [34].

Для клінічної практики важливий інтерес представляє взаємозв'язок певного генотипу, як індивідуального чинника ризику, і раннього ураження органів-мішеней при АГ, прогнозу перебігу цієї хвороби, а також можливість виділити окремі групи високого ризику щодо ГЛШ. Це своєю чергою створить передумови для розроблення ефективної профілактики, з урахуванням індивідуального генотипу, та методів лікування із фармакогенетично детермінованою відповіддю на певну групу препаратів [1, 9].

Мета роботи — вивчити особливості формування ГЛШ і ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих із АГ залежно від поліморфізму I/D в гені ACE, A1166C в гені ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR1), Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора (ADRB₁), Pro12Ala в гені PPAR- γ_2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 370 хворих із есенційною АГ I—III ступенів тяжкості за рівнем АТ (ESH 2007), що відповідало появі у пацієнтів уражень органів-мішеней II—III ступенів [16]. Із них 250 особам виконано забір венозної крові для генетичного аналізу, у 1 пацієнта не вдалося успішно провести генотипування у зв'язку з гемолізом. Серед обстежених було 66 осіб (26,5%) з АГ I ступеня, 114 (45,8%) — II, 69 (27,7%) — III ступеня; 120 (48,2%) жінок, 129 (51,8%) чоловіків; середній вік ($50,5 \pm 10,4$) року. В усіх пацієнтів із АГ II визначалася ГЛШ, у 14 хворих — транзиторна протеїнурия, у 2 — підвищення креатиніну від 120 до 150 мкмоль/л, у 38 — хронічне порушення мозкового кровообігу (ХПМК) — гіпертензивна енцефалопатія (ГЕ) I—II ступеня, у 10 — звуження артерій сітківки без екстравазатів. У 18 обстежених супутньою була ішемічна хвороба серця (ІХС), стенокардія напруження I—II ФК, у 6 — поодинокі шлуночкові екстрасистолі, 15 випадках — коморбідним станом був цукровий діабет 2 типу (ЦД 2). У 42 хворих із АГ III виявлено ГЛШ, у 12 — ХСН II ФК NYHA зі збереженням систолічної функції ЛШ, як ускладнення АГ, у 39 — супутню ІХС, ХСН I—II ФК NYHA, у 28 — стабільна стенокардія напруження I—II ФК, у 6 — Q-інфаркт міокарда в анамнезі, у 14 — транзиторні ішемічні атаки в анамнезі (ТІА), у 3 — ішемічний інсульт в анамнезі, у 26 пацієнтів — ХПМК ГЕ III ст., у 33 хворих цієї групи спостерігали різні види порушень ритму та провідності переважно невисоких градацій (1-2 класи за В. Lown, M. Wolf), у 21 хворого — ЦД 2. Обстеження пацієнтів проводили через тиждень після відміни препаратів. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком.

Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали за рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті АВРЕ-02 (Solvaig) за стандартним протоколом. Показники аналізували за допомогою програмного забезпечення цього апарата. Доплер-ЕхоКГ в імпульсному режимі виконували на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE (Medison, Корея): у 105 хворих оцінили діастолічну функцію міокарда ЛШ; в М- і В-режимах в усіх хворих аналізували стандартні лінійні показники морфофункціонального стану ЛШ, зокрема й геометрію ЛШ [ASE, Penn Convention — виключали вимірювання товщини ендокарда] — кінцеводіастолічний та систолічний розміри ЛШ (КДР, КСР) у

сантиметрах із подальшим розрахунком відповідних об'ємних показників — КДО, КСО в мілілітрах та фракції викиду (ФВ) у відсотках; товщини задньої стінки міокарда ЛШ та міжшлуночкової перегородки в діастолу в сантиметрах (ТЗСЛШД, ТМШПД), відносну товщину стінок ЛШ (ВТСЛШ) вираховували за формулою: $(ТЗСЛШД + ТМШПД) / КДР$, за нормальну приймали ВТСЛШ $< 0,42$ (ESH, ESC, 2007); масу міокарда ЛШ (ММЛШ) оцінювали відповідно до Penn Convention [16, 21], індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували за співвідношенням ММЛШ до площі поверхні тіла ($г/м^2$); критерієм наявності ГЛШ, згідно з Європейськими рекомендаціями ESH, ESC (2007), вважали ІММЛШ у чоловіків $\geq 125 г/м^2$, у жінок $\geq 110 г/м^2$. За показниками ІММЛШ і ВТСЛШ виділяли такі геометричні моделі міокарда ЛШ: нормальну геометрію ЛШ (НГ ЛШ) (ІММЛШ у чоловіків $< 125 г/м^2$, у жінок $< 110 г/м^2$, ВТСЛШ $< 0,42$), концентричне ремоделювання ЛШ (КР ЛШ) (ІММЛШ < 125 або $< 110 г/м^2$, ВТСЛШ $\geq 0,42$), ексцентричну гіпертрофію ЛШ (ЕГ ЛШ) (ІММЛШ $> 125/$ чи $> 110 г/м^2$, ВТСЛШ $< 0,42$), концентричну гіпертрофію ЛШ (КГ ЛШ) (ІММЛШ > 125 або $> 110 г/м^2$, ВТСЛШ $\geq 0,42$). Також усі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ в 12 стандартних відведеннях, УЗД нирок та органів черевної порожнини, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невропатолога. Ураження органів-мішеней визначали за наявністю: ГЛШ (ЕКГ, ЕхоКГ), товщини комплексу інтима-медія сонних артерій $> 0,9$ мм, тривалої ретинопатії (за наявністю екстравазатів, ексудатів чи геморагій), мікроальбумінурії (30—300 мг/добу) чи протеїнурії, підвищення креатиніну крові у чоловіків і 115—133 мкмоль/л, у жінок і 107—124 мкмоль/л, кліренс креатиніну за Cockcroft Gault < 60 мл/хв [16].

Алелі поліморфних ділянок I/D у гені АПФ, A1166C в гені рецептора AGTR-1, T894G в гені eNOS, Pro12Ala в гені PPAR- γ_2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, вивчали один раз до лікування шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові 249 обстежуваних із подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі Amply (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК відокремлювали методом гелелектрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача з маркером молекулярних мас.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Excel та Primer of Biostatistics. Відповідність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента, частот — за допомогою критерію χ^2 , зв'язок оцінювали в моделі логістичної регресії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Лінійні ЕхоКГ показники ТЗСЛШД і ТМШПД у хворих із АГ II—III перевищували аналогічні у пацієнтів із АГ I на 10,6 і 18,0% ($P < 0,05$) та 25,0 і 39,0% ($0,005 = P < 0,03$) відповідно, вірогідно

відрізняючись між собою ($P < 0,05$). ММЛШ при АГ II становила ($264,90 \pm 20,58$) г, АГ III — ($325,60 \pm 27,30$) г, що було більше ніж при АГ I на 24,9% ($P < 0,04$) та 53,6% ($P = 0,005$) відповідно, з вірогідною міжгруповою різницею на 22,9% ($P < 0,05$).

Дистрибуцію поліморфізму обраних генів у хворих на есенційну АГ та показники ЕхоКГ залежно від генотипів відображено на рис. 1 та в таблиці. Генотипи розподілялися відповідно до шкали Hardy-Weinberg ($P > 0,05$). У групі здорових дистрибуція генотипів істотно не відрізнялася від аналогічної серед хворих ($P > 0,05$). Варто зазначити, що 8 осіб (40%) серед практично здорових були родичами (сібсами) обстежених пробандів із АГ.

За даними ЕхоКГ розміри лівого передсердя (ЛП), КДР, КСР, ФВ між генотипами гена ACE вірогідно не відрізнялися, однак ТЗСЛШД та ТМШПД вагомо превалювали у носіїв DD-генотипу на 20,4 і 21,7% ($P < 0,05$), на відміну від гомозиготних носіїв генотипу II, а в носіїв I/D-генотипу — на 11,7 та 17,3% ($P < 0,05$) відповідно. ММЛШ та ІММЛШ у чоловіків теж були найбільшими в носіїв DD-генотипу гена ACE ($0,009 = P < 0,05$), однак у жінок величина ІММЛШ асоціювалась із D-алелем (DD + I/D-генотипи) і переважала таку в гомозиготних носіїв I-алеля на 32,5 ($P < 0,03$) і 20,3% ($P < 0,05$) відповідно. Показник ВТСЛШ не відрізнявся між генотипами, але був вірогідно вищим у носіїв DD-генотипу гена ACE, ніж у контролі.

За геном AGTR1 виявили вагомо менші показники КДР, КСР, КДО і КСО в носіїв AA-генотипу, ніж у гомозиготних носіїв С-алеля ($P < 0,05$). Істотної різниці за величинами ФВ, ТЗСЛШД і ТМШПД між генотипами гена AGTR1 не спостерігали (див. рис. 1, таблицю). ММЛШ превалювала у хворих із С-алелем (СС + АС-генотипи) над АА-генотипом

на 18,0 ($P < 0,04$) і 17,4% ($P < 0,04$) відповідно. ІММЛШ як у чоловіків, так і у жінок переважав у пацієнтів із СС-генотипом над таким у гомозиготних носіїв АА-генотипу на 17,9 і 19,0% ($P < 0,05$) відповідно, не відрізняючись значно від показника у хворих із АС-генотипом.

Аналіз Т894G поліморфізму гена eNOS показав, що розміри ЛП у носіїв Т-алеля (ТТ + ТG-генотипи) перевищували такі у хворих із GG-генотипом на 19,7 ($P < 0,05$) і 21,5% ($P < 0,03$), при цьому ФВ, КДР, КСР, КДО, КСО, ТЗСЛШД і ТМШПД вагомо в пацієнтів різних генотипів не відрізнялися (див. рис. 1, таблицю). За ММЛШ спостерігали невірогідне превалювання показника у носіїв Т-алеля із більшою різницею за ІММЛШ, але тільки у чоловіків на 18,0 ($P < 0,04$) і 16,9% ($P = 0,05$) відповідно.

У пацієнтів із ProPro-генотипом гена PPAR- γ_2 ММЛШ та ІММЛШ у чоловіків і жінок були найвищими серед обстежених і переважали такі в носіїв Ala-алеля (AlaAla + ProAla-генотипи) на 22,2 ($P = 0,05$) та 2,8% ($P > 0,05$) за ММЛШ, за ІММЛШ — на 32,6 ($P < 0,05$) і 19,3% ($P > 0,05$) у чоловіків і на 22,7 ($P < 0,05$) та 5,7% ($P > 0,05$) у жінок, відповідно (див. рис. 1, таблицю). За іншими показниками морфофункціонального стану міокарда істотних відмінностей між генотипами за геном PPAR- γ_2 не спостерігали.

За Arg389Gly поліморфізмом гена ADR β_1 аналізовані показники ЕхоКГ суттєво не відрізнялися (див. рис. 1, таблицю), із незначним превалюванням розмірів ЛП, ТЗСЛШД, ММЛШ у носіїв ArgArg-генотипу ($P = 0,05$) над гомозиготними носіями Gly-алеля.

Таким чином, групами високого ризику ураження органів-мішеней, зокрема гіпертрофії лівого шлуночка, за вірогідно вищими показниками ІММЛШ серед обстежуваних нами пацієнтів є: за

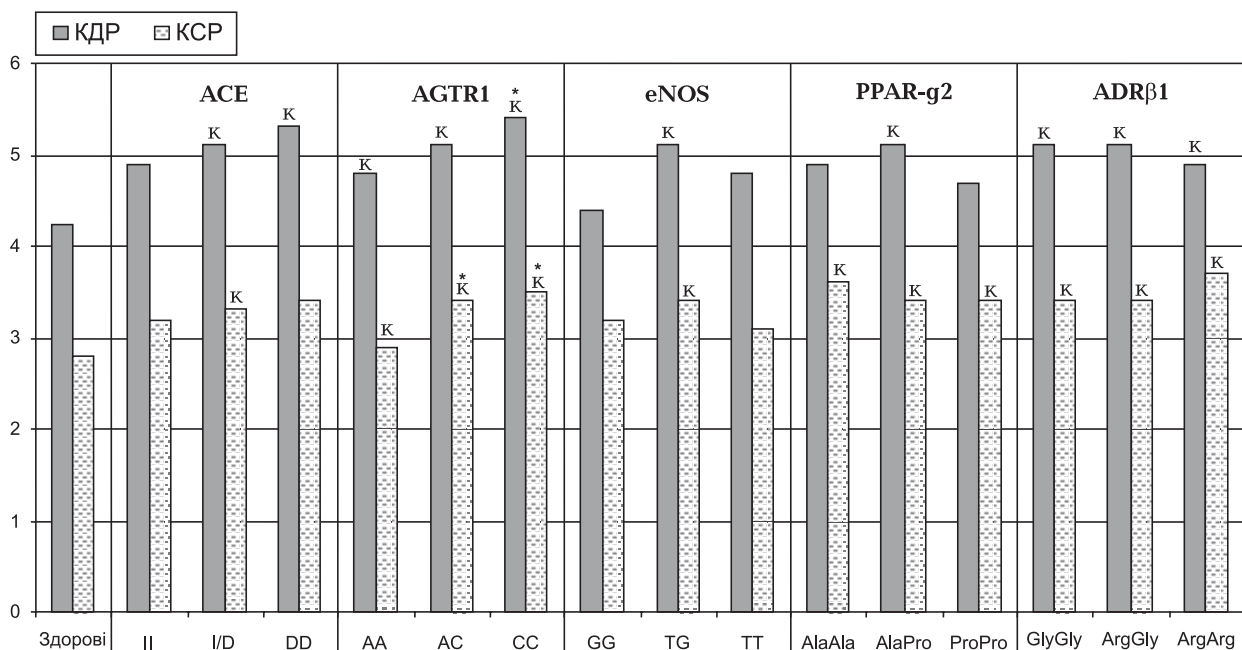


Рис. 1. ЕхоКГ показники кінцеводіастолічного (КДР, см) та кінцевосистолічного розмірів (КСР, см) міокарда лівого шлуночка у хворих на есенційну АГ залежно від генотипів п'ятиох генів.

Вірогідність різниць показників ($0,001 < P < 0,05$); * відносно контролю;

* за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly).

Таблиця. Показники ЕхоКГ у хворих на есенційну АГ залежно поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), ADRβ1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR-γ2 (Pro12Ala), M ± m (n = 249)

Ген	Алеель (n = 249), %	Генотип (n = 249), %	ФВ, %	ТЗСАША, см	ТМПАША, см	ІММЛШ, г/м ²	
						Чоловіки	Жінки
Контроль, практично здорові (n = 20)			64,56 ± 2,01	0,85 ± 0,05	0,86 ± 0,05	103,06 ± 9,92	77,88 ± 10,54
ACE	I (n = 115), 46,18%	II (n = 50), 20,08%	64,40 ± 1,60	1,03 ± 0,07 [*]	1,06 ± 0,09 [*]	126,50 ± 8,31 [*]	114,54 ± 10,82 [*]
		I/D (n = 130), 52,21%	60,05 ± 2,27 [*]	1,11 ± 0,03 [*]	1,10 ± 0,04 [*]	144,0 ± 12,08 [*]	137,75 ± 10,92 [*]
	D (n = 134), 53,82%	DD (n = 69), 27,71%	64,33 ± 3,18	1,24 ± 0,08 ^{**#}	1,29 ± 0,09 ^{**#}	172,10 ± 6,09 ^{**#}	151,80 ± 15,40 ^{**#}
AGTR1	A (n = 171), 68,67%	AA (n = 123), 49,40%	67,0 ± 2,73	1,12 ± 0,05 [*]	1,07 ± 0,07 [*]	129,80 ± 14,17	118,30 ± 6,14 [*]
		AC (n = 96), 38,55%	60,82 ± 4,65	1,13 ± 0,04 [*]	1,13 ± 0,05 [*]	136,90 ± 10,14 [*]	134,0 ± 13,68 [*]
	C (n = 78), 31,33%	CC (n = 30), 12,05%	64,33 ± 3,48	1,20 ± 0,16 [*]	1,07 ± 0,09 [*]	153,10 ± 8,04 ^{**}	140,80 ± 10,34 ^{**}
eNOS	G (n = 161), 64,66%	GG (n = 94), 37,75%	65,01 ± 3,0	0,99 ± 0,04 [*]	1,05 ± 0,05 [*]	123,70 ± 11,27	119,44 ± 8,05 [*]
		TG (n = 134), 53,82%	62,09 ± 3,19	1,12 ± 0,08 [*]	1,18 ± 0,11 [*]	144,56 ± 16,07 [*]	136,15 ± 9,42 [*]
	T (n = 88), 35,34%	TT (n = 21), 8,43%	64,83 ± 1,01	1,09 ± 0,04 [*]	1,15 ± 0,07 [*]	146,0 ± 4,16 ^{**}	131,50 ± 12,94 [*]
PPAR-γ2	Ala (n = 153), 61,45%	12Ala (n = 72), 28,92%	64,01 ± 1,44	1,06 ± 0,09 [*]	1,12 ± 0,08 [*]	131,60 ± 12,02 [*]	120,0 ± 11,39 [*]
		Pro12Ala (n = 162), 65,06%	60,50 ± 4,21	1,11 ± 0,05 [*]	1,16 ± 0,08 [*]	146,30 ± 10,47 [*]	139,41 ± 14,73 [*]
	Pro (n = 96), 38,55%	Pro12 (n = 15), 6,02%	61,50 ± 1,52	1,15 ± 0,15 [*]	1,19 ± 0,21 [*]	174,50 ± 20,97 ^{**}	147,30 ± 11,52 ^{**}
ADRβ1	Gly (n = 173), 69,48%	389Gly (n = 122), 49,0%	59,84 ± 6,65	1,13 ± 0,04 [*]	1,15 ± 0,05 [*]	142,40 ± 10,32 [*]	129,80 ± 12,32 [*]
		Arg389Gly (n = 102), 40,96%	59,53 ± 4,28	1,15 ± 0,08 [*]	1,17 ± 0,11 [*]	149,40 ± 16,89 [*]	134,0 ± 14,07 [*]
	Arg (n = 76), 30,52%	Arg389 (n = 25), 10,04%	58,27 ± 4,99	1,20 ± 0,02 ^{**}	1,23 ± 0,04 [*]	150,10 ± 18,03 [*]	134,20 ± 13,59 [*]

Примітка. Вірогідність різниць показників (0,001 < P < 0,05):

^{*} відносно контролю; ^{*} за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly);

^{**} за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly) 0,001 < P < 0,05.

геном ACE — чоловіки-носії DD-генотипу та жінки-носії D-алееля (P < 0,05); пацієнти із CC-генотипом гена AGTR1 та ProPro-генотипу гена PPAR-γ2, незалежно від статі (P < 0,05); за геном eNOS — чоловіки з TT-генотипом (P < 0,05). Залежності ІММЛШ від Arg389Gly поліморфізму гена ADRβ1, не спостерігали із незначним превалюванням у носіїв ArgArg-генотипу.

Серед обстежених хворих за геометричними моделями міокарда ЛШ (рис. 2) нормальну геометрію ЛШ виявили у 64 осіб (48 — з АГ I та 16 — з АГ II), концентричне ремоделювання ЛШ — у 37 пацієнтів (17 — з АГ I та 30 — з АГ II), ексцентричну гіпертрофію ЛШ — у 61 хворого (1 — з АГ I, 32 — з АГ II та 28 — з АГ III), концентричну гіпертрофію ЛШ — у 87 обстежених (46 — з АГ II, 41 — з АГ III) ($\chi^2 = 0,024$, P > 0,05). Геометричні моделі міокарда ЛШ залежно від поліморфізму п'ятиох генів зображено на рис. 3—7. EG і KG ЛШ найчастіше виявили в

носіїв D-алееля (DD + I/D-генотипи) гена ACE у 68,1 і 72,3% проти 14,0% випадків у хворих із генотипом II (P = 0,0001); C-алееля (CC + AC-генотипи) гена AGTR1 у 76,7 і 71,9% порівняно з 45,5% випадків у пацієнтів із AA-генотипом (P = 0,0001); T-алееля (TT + TG-генотипи) гена eNOS у 57,1 і 80,6% порівняно з 29,8% випадків обстежених із GG-генотипом (0,003 ≤ P ≤ 0,014); Pro-алееля (ProPro + ProAla-генотипи) гена PPAR-γ2 у 100 і 72,8% порівняно з 20,8%

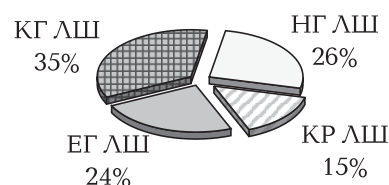


Рис. 2. Геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у обстежуваних хворих на АГ: $\chi^2 = 0,042$ (P > 0,05)

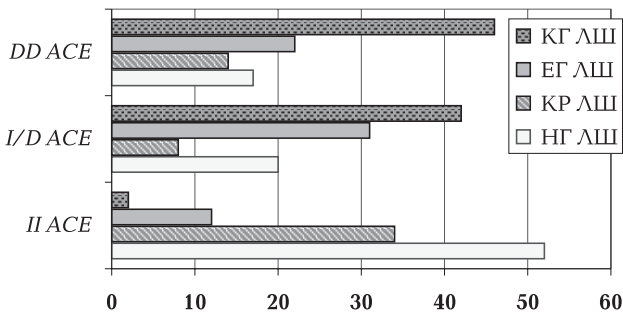


Рис. 3. Геометричні моделі міокарда ЛШ у хворих на есенційну АГ залежно від I/D поліморфізму гена ACE:

$\chi^2_{II} = 37,26, P = 0,0001; \chi^2_{I/D} = 117,77, P = 0,0001; \chi^2_{D/D} = 118,80, P = 0,0001; \chi^2_{II-I/D-DD} = 92,99, P = 0,0001; \chi^2_{НГ ЛШ} = 3,02, P = 0,082; \chi^2_{КР ЛШ} = 8,91, P = 0,003; \chi^2_{ЕГ ЛШ} = 5,79, P = 0,016; \chi^2_{КГ ЛШ} = 0,58, P > 0,05$

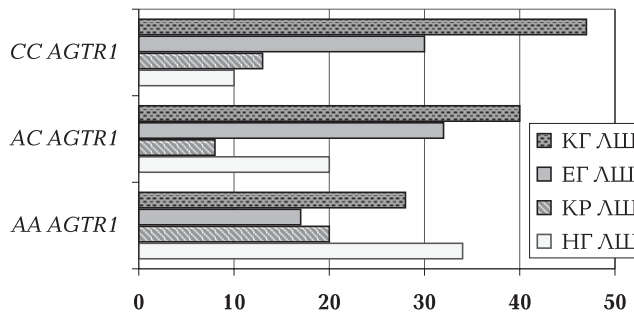


Рис. 4. Геометричні моделі міокарда ЛШ у хворих на есенційну АГ залежно від A1166C поліморфізму гена AGTR1:

$\chi^2_{AA} = 73,62, P = 0,0001; \chi^2_{AC} = 116,77, P = 0,0001; \chi^2_{CC} = 141,39, P = 0,0001; \chi^2_{AA-AC-CC} = 28,86, P = 0,0001; \chi^2_{НГ ЛШ} = 14,66, P = 0,0001; \chi^2_{КР ЛШ} = 3,0, P = 0,083; \chi^2_{ЕГ ЛШ} = 11,29, P = 0,0001; \chi^2_{КГ ЛШ} = 23,39, P = 0,0001$

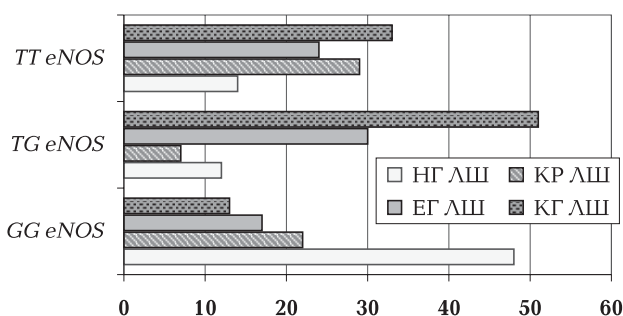


Рис. 5. Геометричні моделі міокарда ЛШ у хворих на есенційну АГ залежно від T894G поліморфізму гена eNOS:

$\chi^2_{GG} = 47,28, P = 0,0001; \chi^2_{TG} = 141,18, P = 0,0001; \chi^2_{TT} = 121,79, P = 0,0001; \chi^2_{GG-TG-TT} = 72,19, P = 0,0001; \chi^2_{НГ ЛШ} = 0,78, P > 0,05; \chi^2_{КР ЛШ} = 14,88, P = 0,0001; \chi^2_{ЕГ ЛШ} = 9,11, P = 0,003; \chi^2_{КГ ЛШ} = 6,09, P = 0,014$

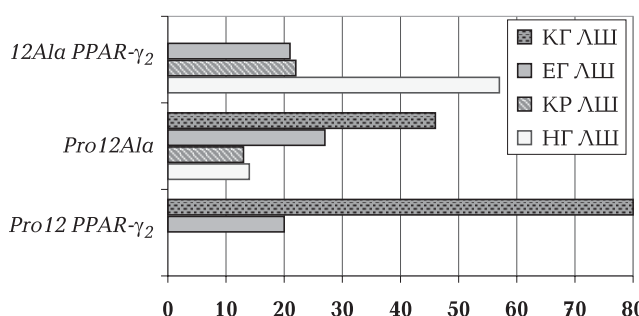


Рис. 6. Геометричні моделі міокарда ЛШ у хворих на есенційну АГ залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-gamma2:

$\chi^2_{12Ala} = 32,91, P = 0,0001; \chi^2_{Pro12Ala} = 128,93, P = 0,0001; \chi^2_{Pro12} = 189,0, P = 0,0001; \chi^2_{Pro12Ala} = 173,56, P = 0,0001; \chi^2_{НГ ЛШ} = 17,03, P = 0,0001; \chi^2_{КР ЛШ} = 9,91, P = 0,002; \chi^2_{ЕГ ЛШ} = 10,69, P = 0,001; \chi^2_{КГ ЛШ} = 121,72, P = 0,0001$

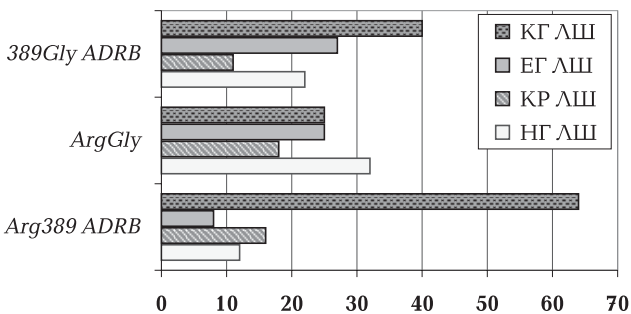


Рис. 7. Геометричні моделі міокарда ЛШ у хворих на есенційну АГ залежно від Arg389Gly поліморфізму гена ADRB1:

$\chi^2_{389Gly} = 79,86, P = 0,0001; \chi^2_{ArgGly} = 108,33, P = 0,0001; \chi^2_{Arg389} = 133,03, P = 0,0001; \chi^2_{Arg389Gly} = 39,72, P = 0,0001; \chi^2_{НГ ЛШ} = 15,73, P = 0,0001; \chi^2_{КР ЛШ} = 2,18, P = 0,139; \chi^2_{ЕГ ЛШ} = 4,76, P = 0,029; \chi^2_{КГ ЛШ} = 28,12, P = 0,0001$

випадків хворих (КР ЛШ у останніх не виявили) із AlaAla-генотипом ($0,0001 \leq P \leq 0,001$); ArgArg-генотипу гена $ADRB_1$ за кількістю пацієнтів із concentричною гіпертрофією ЛШ 64,0% порівняно з 24,6 та 40,2% випадків осіб-носіїв Gly-алеля (GlyGly + ArgGly-генотипи) ($P = 0,0001$). Таким чином, за частотою виникнення ЕГ та КГ ЛШ, найнесприятливішим є носійство D-алеля гена ACE, C-алеля ге-

на AGTR1, ArgArg-генотипу гена $ADRB_1$ (за КГ ЛШ), T-алеля гена eNOS та Pro-алеля гена PPAR-gamma2.

В обстеженій популяції хворих найчастіше виявляли гетерозиготні носії аналізованих генів, або їхнє поєднання з прогностично «сприятливими» гомозиготними генотипами (56,2%). Тільки гетерозиготне носійство спостерігалось у 20,9% випадків; у 32,9% осіб визначали комбінацію гетерозиготних і прогностично «несприятливих» гомозиготних генотипів. Поєднання чотирьох чи п'яти «несприятливих» генотипів у плані тяжкості перебігу АГ не було; реєстрували поодинокі випадки поєднання двох «несприятливих» генотипів (до 5%) і в 2 осіб поєднувалися три такі генотипи: DD-генотипу гена ACE + CC-генотипу гена AGTR1 та ArgArg-генотипу гена ADRB1. Варто зазначити, що перебіг АГ у таких хворих є доволі тяжким: АГ III ступеня, супутня ІХС, ХСН II, ХПМК III, в анамнезі ТІА, перенесені Q-інфаркти та інсульти, найбільші показники ІММЛШ і concentричний вид ремоделювання міокарда ЛШ.

Дослідження щодо взаємозв'язку гіпертрофії ЛШ, геометричних моделей міокарда ЛШ із I/D поліморфізмом гена ACE неоднозначні: окремі автори вказують, що присутність D-алеля гена ACE в нелікованих раніше пацієнтів є маркером ГЛШ [20] і незалежною ознакою ураження органів-мі-

шеней та додатковим чинником кардіоваскулярного ризику при есенційній гіпертензії [8]. Професор Г.В. Дзяк і співавтори встановили найвищі показники ММЛШ у носіїв DD-генотипу гена ACE, при цьому ІММЛШ у чоловіків-носіїв D-алеля асоціювався із величиною нічного та денного систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ), а в жінок така асоціація була тільки з нічним САТ [2]; однак інші автори не простежили взаємозв'язку поліморфізму гена ACE з підвищеним ризиком розвитку ГЛШ, потрібно зауважити, що дослідження тривалий час антигіпертензивну терапію [15, 25]. В аналогічному руслі проведено дослідження в китайській популяції (1365 осіб) і виявлено, що у 1262 нелікованих раніше гіпертензивних носіїв DD-генотипу гена ACE були вірогідно вищими показники ГЛШ, ніж у носіїв генотипу II, що також асоціювалось більше із чоловічою статтю та величиною САТ, однак такої залежності не встановлено в 103 пацієнтів, що вживали антигіпертензивні ліки і продовжували це робити [17].

Синергічний вплив A1166C поліморфізму AGTR1 гена та I/D поліморфізму ACE гена на розвиток серцево-судинних захворювань виявлено в дослідженнях Ye S. et al. [37]. Ангіотензин II інгібує продукцію інсулінстимульованого азоту оксиду, а медіатором цього процесу є AGTR1 [7]. Цікавим є факт, що в носіїв CC-генотипу гена AGTR1, відповідь на ангіотензин II зростає із відповідними клінічними виявами [36], а фармакологічна блокада відповідного рецептора індукує активацію нуклеарного рецептора γ -активатора проліфератора пероксисом [31]. Окрім того, за даними багатьох досліджень, CC-генотип гена AGTR1 є найнесприятливішим у плані прогнозу розвитку ГЛШ залежно від змін функції нирок [35] чи без неї [18], частоти та величини ГЛШ [3], що узгоджувалося з отриманими нами результатами.

Цікавими, на наш погляд, є результати Bogalusa Heart Study стосовно T894G поліморфізму гена eNOS виконаному із залученням 1023 осіб віком 19—38 років із сімейним анамнезом АГ, де встановлено залежність від присутності T-алеля із рівнями САТ, ДАТ та середнього АТ, як у афроамериканців, так і в людей білої раси. Така асоціація, вважають автори, модульована статусом інсулінорезистентності в носіїв T-алеля, а особливо TT-генотипу, незалежно від расової належності [10]. У деяких дослідженнях простежено залежність порушення ендотеліальної функції, наявності ГЛШ у гіпертензивних пацієнтів із носійством мутантного T-алеля гена eNOS, однак не знайдено такої залежності щодо вираженості ГЛШ та ремоделювання судин басейну сонних артерій [6].

У літературі Pro12Ala поліморфізм гена PPAR- γ_2 асоціюється з метаболізмом глюкози у хворих на АГ [32, 34]. Рецептори, активовані проліфератором пероксидом, є транскрипційними медіаторами адіпогенезу, метаболізму ліпідів, чутливості до інсуліну, гомеостазу глюкози та відіграють ключову роль у запаленні клітин при АГ, серцевій гіпертрофії, застійній серцевій недостатності й атероскле-

рози [12, 32]. Важливим моментом є те, що за даними численних досліджень loss-of-function мутація гена PPAR- γ_2 (втрата Pro-алеля) призводить до зменшення інсулінорезистентності та виявів ЦД 2 типу [24], зменшує частоту інфарктів міокарда [29], знижує ДАТ [28]. Ці серцево-судинні ефекти були незалежними від метаболічних, що визначались цією мутацією [28, 29].

Отримані результати щодо асоціацій Arg389Gly поліморфізму гена ADR β_1 із величиною ГЛШ та частотою ГЛШ за ArgArg-генотипом, не зовсім збігалися з проведеним нещодавно в Китаї дослідженням за участю 2417 гіпертензивних осіб, де встановлено, що носії ArgArg-генотипу мають більші значення ТЗСЛШД, ТМПШД, ВТСЛШ та ІММЛШ ($P < 0,01$) порівняно з носіями Gly-алеля, незалежно від антропометричних параметрів та більшості клінічних показників [13]. В данському дослідженні, виконаному із залученням 7677 хворих із АГ, не виявлено впливу Arg389Gly поліморфізму гена ADR β_1 на появу ожиріння, однак у носіїв ArgArg-генотипу САТ, ДАТ і середній АТ був, хоча і незначно, але вірогідно вищим, ніж у носіїв Gly-алеля [14]. Muthumala A. та співавтори виконали ретельний аналіз гена ADR β_1 , в якому переконливо довели взаємозв'язок Arg389Gly поліморфізму із видами ремоделювання лівого шлуночка (не величиною гіпертрофії) та високим ризиком появи швидко прогресуючої серцевої недостатності в гомозиготних носіїв Arg-генотипу. Саме в таких пацієнтів не було адекватної відповіді на терапію бета-блокаторами, що потребувало «агресивнішого» терапевтичного втручання [27].

Отже, вивчення генетичних аспектів серцево-судинних захворювань, на нашу думку, є майбутнім кардіології, що дасть змогу проводити вчасну профілактику чи підбирати фармакогенетично детерміновану адекватну терапію [1, 9].

ВИСНОВКИ

Поліморфізми генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T893G), PPAR- γ_2 (Pro12Ala) та ADR β_1 (Arg389Gly) є додатковими незалежними предикторами ураження органів-мішеней, зокрема появи гіпертрофії лівого шлуночка.

Групами високого ризику гіпертрофії лівого шлуночка у хворих із АГ за геном ACE є чоловіки-носії DD-генотипу та жінки-носії D-алеля ($P < 0,05$); пацієнти з CC-генотипом гена AGTR1 та ProPro-генотипу гена PPAR- γ_2 , незалежно від статі ($P < 0,05$); за геном eNOS — чоловіки з TT-генотипом ($P < 0,05$). Чіткої залежності ІММЛШ від Arg389Gly поліморфізму гена ADR β_1 не спостерігали.

Групами високого ризику за частотою виникнення ексцентричної чи концентричної гіпертрофічної моделі ЛШ є носії D-алеля гена ACE, C-алеля гена AGTR1, ArgArg-генотипу гена ADR β_1 (за КГ ЛШ), T-алеля гена eNOS та Pro-алеля гена PPAR- γ_2 переважно чоловічої статі.

Планується провести аналіз результатів лікування хворих залежно від генотипу і визначення можливої чутливості певного генотипу до основних груп антигіпертензивних препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. 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.
3. Макеева О.А., Пузырёв К.В., Павлюкова Е.Н. и др. Полиморфизм генов ACE и AGTR1 в патогенезе развития гипертрофии левого желудочка у людей // Молек. биол.— 2004.— № 38 (6).— С. 990—996.
4. Сиренко Ю.Н. Артериальная гипертензия: какова наша главная цель // Терапія.— 2006.— № 2.— С. 12—16.
5. Целуйко В.Й., Кравченко Н.А., Львова А.Б., Ляшенко А.В. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика.— 2002.— Т. 5.— С. 30—33.
6. Яковлева О.И., Вахрамеева Н.В., Ларионова В.И. 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.
7. Andreozzi F., Laratta E., Sciacqua A. et al. Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells // Circ. Res.— 2004.— Vol. 94, N 9.— P. 1211—1218.
8. 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, N 1.— P. 1—9.
9. Cadman P.E., O'Connor D.T. Pharmacogenomics of hypertension // Current Opin. Nephrol. Hypertension.— 2003.— Vol. 12.— P. 61—70.
10. 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.
11. Deschepper C.F., Boutin-Ganache I., Zahabi A., Jiang Z. In search of cardiovascular genes. Interaction between phenotypes and genotypes // J. Hypertension.— 2002.— Vol. 39.— P. 332—336.
12. Duan S.Z., Ivashchenko C.Y., Russell M.W. et al. Cardiomycocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma both induce cardiac hypertrophy in mice // Circulation Research.— 2005.— Vol. 97 (4).— P. 372.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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. Hypertension.— 2007.— Vol. 25.— P. 1105—1187.
17. Headley A.P., Li Y., Li L.H., Staessen J.A. et al. Left ventricular hypertrophy in relation to systolic blood pressure and the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Chinese // J. Hypertension.— 2007.— Vol. 25 (suppl. 2).— P. 39.
18. Kalina A., Alwazir F., Volf P. et al. Relationship between diastolic function by TDI and angiotensin converting enzyme I/D, angiotensin II type 1 receptor A1166C and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphisms in hypertension // J. Hypertension.— 2007.— Vol. 25 (suppl. 2).— P. 17.77.
19. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as risk factor: the Framingham experience // J. Hypertension.— 1991.— Vol. 9 (suppl. 2).— P. 3—9.
20. 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. Hypertension.— 2000.— Vol. 14, N 7.— P. 447—454.
21. Lenter C. Geigy Scientific Tables.— Basel: CIBA-GEIGY Corp., 1990.— 278 p.
22. Levasheva E.V., Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V. et al. Cytokine levels in patients with different types of left ventricular hypertrophy // J. Hypertension.— 2006.— Vol. 24.— P. 130.
23. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study // Ann. Intern. Med.— 1988.— Vol. 108.— P. 7—13.
24. 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.
25. Lopez-Contreras J., Blanco-Vaca F., Borrás 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. Hypertension.— 2000.— Vol. 14, N 5.— P. 327—331.
26. Mizuri S., Hemmi H., Kumanomidou H. et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genotype and renal ACE gene expression // Kidney Int.— 2001.— Vol. 60.— P. 1124—1130.
27. 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.
28. Ostgren C.J., Lindblad U., Melander O. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gammaPro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: skaraborg hypertension and diabetes project // J. Hypertension.— 2003.— Vol. 21(9).— P. 1657—1661.
29. 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.
30. Robert Fraser. Studying genes and the development of cardiac hypertrophy: convenient intermediate phenotypes in man // J. Hypertension.— 2003.— Vol. 21.— P. 873—874.
31. Schupp M., Janke J., Clasen R. et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity // Circulation.— 2004.— Vol. 109, N 17.— P. 2054—2057.
32. 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.

33. *Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G. et al.* The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // *J. Hypertension.*— 1997.— Vol. 15.— P. 1579—1592.

34. *Tikhonoff V., Stolarz K., Brand E., Freson K et al.* The metabolic syndrome in relation to three candidate Genes in 6 European populations // *J. Hypertension.*— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— 4A.3.

35. *Tom D. J. Smilde, Mike W. Zuurman, Hans L. Hillege et al.* Renal Function Dependent Association of AGTR1 Polymorphism (A1166C) and Electrocardiographic Left-Ventricu-

lar Hypertrophy // *Am. J. Hypertens.*— 2007.— Vol. 20, N 10.— P. 1097—1103.

36. *Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. et al.* Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries // *Hypertension.*— 2000.— Vol. 35, N 3.— P. 717—721.

37. *Ye S., Dhillon S., Seear R. et al.* Epistatic interaction between variations in the angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis // *Heart.*— 2003.— Vol. 89, N 10.— P. 1195 —1199.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАММЫ И ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ПЯТИ ГЕНОВ

Л.П. Сидорчук

Изучены особенности формирования гипертрофии и ремоделирования миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от полиморфизма I/D в гене ACE, A1166C в гене ангиотензина II рецептора 1-го типа (AGTR1), Arg389Gly в гене β_1 -адренорецептора, Pro12Ala в гене PPAR- γ 2 рецептора, ассоциированного с инсулинорезистентностью, T894G в гене эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Группами высокого риска поражения органов-мишеней у больных с АГ, в частности появления ГЛЖ, по гену ACE являются мужчины-носители DD-генотипа и женщины-носители D-аллеля ($P < 0,05$); пациенты с CC-генотипом гена AGTR1 и ProPro-генотипа гена PPAR- γ 2, независимо от пола ($P < 0,05$); по гену eNOS — мужчины с TT-генотипом ($P < 0,05$). Четкой зависимости индекса массы миокарда ЛЖ от Arg389Gly полиморфизма гена ADR β_1 не наблюдали. Группами высокого риска по частоте появления эксцентрической или концентрической гипертрофических моделей ЛЖ (ЭГ, КГ) являются носители D-аллеля гена ACE, C-аллеля гена AGTR1, ArgArg-генотипа гена ADR β_1 (по КГ ЛЖ), T-аллеля гена eNOS и Pro-аллеля гена PPAR- γ 2 преимущественно мужского пола. Полиморфизмы генов ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T893G), PPAR- γ 2 (Pro12Ala) и ADR β_1 (Arg389Gly) являются дополнительными независимыми предикторами поражения органов-мишеней, в частности появления ГЛЖ.

ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AND GEOMETRIC MODELS OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF FIVE GENES

L.P. Sydorчук

The investigation has been held for the peculiarities of formation the left ventricular (LV) myocardium hypertrophy and myocardium remodeling in patients with arterial hypertension (AH) depending on the polymorphisms of I/D in ACE gene, A1166C in the gene of the first type receptor of angiotensin II (AGTR-1), Arg389Gly in the gene of β_1 -adrenergic receptor (ADR β_1), Pro12Ala in the gene of PPAR- γ 2 receptor associated with insulin resistance, T894G in the gene of endothelial NO-synthase (eNOS). The groups of high cardiovascular risk of target-organs damage in patients with AH, particular LVH, are: for ACE gene — men-carriers of DD-genotype and women-carriers of D-allele ($p < 0.05$); patients with CC-genotypes of AGTR1 gene and ProPro-genotypes of PPAR- γ 2 gene, sex independently ($p < 0.05$); for eNOS gene — men with TT-genotype ($p < 0.05$). The clear dependence of LV myocardium mass index from Arg389Gly polymorphism of ADR β_1 gene was not revealed. The groups of high risk by quantities of LV eccentric and concentric hypertrophy appearance (EH, CH) are carriers of D-allele ACE gene, C-allele of AGTR1 gene, ArgArg-genotype of ADR β_1 (by CH of LV), T-allele of eNOS gene and Pro-allele of PPAR- γ 2 gene, but preferably male. Genes polymorphisms of ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T893G), PPAR- γ 2 (Pro12Ala) and ADR β_1 (Arg389Gly) are additional independent predictors of target-organs damage, particular LVH.