

УДК 616.12-008.331.1:616.1:611-018.74

ПОЛІМОРФІЗМ П'ЯТИ ГЕНІВ, КОМПЛЕКС ІНТИМА—МЕДІА СОННИХ АРТЕРІЙ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

А.П. Сигорчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетичний поліморфізм, ендотеліальна дисфункція, товщина комплексу інтима—медіа.

Ураження сонних артерій — маркер пошкодження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), впливає головним чином на прогноз захворювання, включений до системи стратифікації ризику суб'єктів із АГ [16]. Гіпертрофія та ремоделювання клітин судинної стінки артерій супроводжуються спочатку функціональною нестабільністю — дисфункцією ендотелію (ДЕ), що своєю чергою є предиктором серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ [22]. Дослідження останніх років свідчать, що зміна балансу між захисними та пошкоджувальними гуморальними факторами (NO, активністю eNO-синтази, ендотеліальним фактором гіперполяризації, PGI vs ендотеліном-1, тромбоксаном-A2, супероксиданіоном), про- та протизапальними цитокінами, хемоатрактантами, молекулами адгезії, посилення процесів оксидантного стресу, зміни гемодинаміки (в умовах інтактного ендотелію тиск ламінарного току крові на стінку судини — напруження зсуву (shear stress), призводить до вивільнення ендогенного NO; водночас турбулентність току крові при АГ, особливо в місцях біфуркацій артеріальних стовбурів, змінює орієнтацію ендотеліальних клітин та зменшує вивільнення NO), дисліпідемії, мутації асоційованих генів, створюються передумови для розвитку та прогресування як ДЕ, так і атеросклерозу [2, 3, 7, 8, 29, 30].

S. Taddei та співавтори помітили, що зміни ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) виявляються в нащадків хворих на АГ навіть при нормальному артеріальному тиску (АТ), причому нормалізація АТ у разі його підвищення не завжди супроводжувалась відновленням ЕЗВД [28]. Достатньо суперечливими є дані щодо взаємозв'язку між тяжкістю ДЕ та рівнями АТ: S. John та співавтори не виявили залежності змін ЕЗВД від добових коливань АТ [17]; словацькі вчені спостерігали таку залежність у хворих на АГ із товщиною комплексу інти-

ма—медіа сонних артерій (КІМ) та рівнями трансформувального фактора росту β_1 ($p < 0,01$), котра зростала з появою хронічної серцевої недостатності (ХСН) I—II ФК [26]; російські дослідники теж встановили, що тяжкість ремоделювання сонних артерій і ЕЗВД при АГ із гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) асоціюється з середньодобовими рівнями АТ та віком пацієнтів [6].

У зв'язку з цим значний інтерес викликає пошук можливих генетичних детермінант розвитку ДЕ в хворих на АГ з метою ранньої діагностики ураження органів-мішеней, що впливатиме не тільки на прогноз, а й на вибір лікувальної тактики.

В Україні такі дослідження проведено під керівництвом професора В.Й. Целуйко. Вивчали інсерційно-дилатційний поліморфізм гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE I/D) у хворих на гострий інфаркт міокарда, метаболічний синдром Х, есенційну АГ, генетичні аспекти дисліпидемій та атеросклерозу [5]. Професор І.П. Кайдашев і співавтори у своїх дослідженнях виявили взаємозв'язок поліморфізму гена ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR1) з тяжкістю ренопаренхіматозної гіпертензії [4]. Професор Г.В. Дзяк та співавтори досліджували роль I/D поліморфізму гена ACE у реалізації добового профілю АТ на формування ГЛШ при АГ [1].

Виокремлення клінічно-генетичних маркерів прогнозу ураження органів-мішеней, зокрема появи ДЕ, у хворих із серцево-судинною патологією, в тому числі й АГ, дасть змогу виділити групи високого ризику і розробити методи профілактики та фармакогенетично-детермінованого лікування.

Мета роботи — вивчити особливості формування дисфункції ендотелію та зміни комплексу інтима—медіа сонних артерій у хворих на есенційну АГ залежно від поліморфізму I/D в гені ACE, A1166C в гені ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR1), t894g в гені ендотеліальної NO-син-

тази (eNOS), Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора (ADRB1), Pro12Ala в гені нуклеарного рецептора- γ 2 активатора проліфератора пероксисом (PPAR- γ 2), асоційованого з інсулінорезистентністю.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 370 хворих на есенційну АГ I—III ступенів тяжкості за рівнем АТ (ESH 2007) [16], з появою уражень органів-мішеней переважно у пацієнтів II—III ступенів АГ; у 250 осіб виконано забір венозної крові на генетичний аналіз, у 1 пацієнта не вдалося успішно провести генотипування у зв'язку з гемолізом. У 66 (26,5 %) осіб була АГ I, у 114 (45,8 %) — АГ II, у 69 (27,7 %) — АГ III ступеня. В дослідження залучено 120 (48,2 %) жінок і 129 (51,8 %) чоловіків; середній вік ($50,5 \pm 10,4$) року. Хвороба тривала від 3 років (АГ I) до 25 (АГ II—III). У 9 пацієнтів із АГ I виявили гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ); в усіх пацієнтів з АГ II визначали ГЛШ, у 14 осіб — транзиторну протеїнурію, у 2 — підвищення рівня креатиніну від 120 до 150 мкмоль/л, у 38 — хронічне порушення мозкового кровообігу (ХПМК) — гіпертензивну енцефалопатію (ГЕ) I—II ступеня, у 10 — звуження артерій сітківки без екстравазатів, у 18 хворих супутніми були ішемічна хвороба серця (ІХС), стенокардія напруження I—II ФК, у 6 пацієнтів виявлялися поодинокі шлуночкові екстрасистоли, у 15 обстежених коморбідним станом був цукровий діабет 2 типу. У 42 хворих із АГ III була ГЛШ, у 12 — ХСН II ФК NYHA зі збереженням систолічної функції ЛШ як ускладнення АГ, у 39 випадках АГ супроводжувалася ІХС, ХСН I—II ФК NYHA, у 28 пацієнтів діагностовано стабільну стенокардію напруження I—II ФК, 6 обстежених перенесли Q-інфаркт міокарда, 14 хворих мали транзиторні ішемічні атаки в анамнезі (ТІА), 3 — ішемічний інсульт в анамнезі, 26 — ХПМК ГЕ III ступеня, у 33 хворих цієї групи спостерігали різні види порушень ритму та провідності переважно невисоких градацій (1—2 клас за В. Lowp, М. Wolf), у 21 пацієнта — цукровий діабет 2 типу. Обстеження проводили через тиждень після відміни препаратів. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті АВРЕ-02 («Сольвейг», Україна) за стандартним протоколом. Аналізували показники за допомогою програмного забезпечення цього апарата. Комплекс інтима — медія сонних артерій досліджували у 50 хворих з використанням ультразвукової системи EnVisor HD (Philips, США), іншим пацієнтам — на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE (Medison, Корея) лінійним датчиком 7 МГц за стандартним протоколом у В-режимі на трьох рівнях судинного русла і білатерально в кінці діастоли: в проксимальній, медіальній та дистальних точках на протязі 1 см від біфуркації по задній стінці загальної сонної артерії

(ЗСА) як найвіддаленішої від датчика, та внутрішньої сонної артерії (ВСА). Товщину КІМ визначали як відстань між першою та другою ехогенними лініями локованої ділянки за методикою Р. Pignoli та співавторів [23]. Діаметр ЗСА і ВСА оцінювали в кінці систоли та діастоли як відстань між КІМ. За нормальну вважали товщину КІМ менше ніж 0,9 мм; наявність атеросклеротичної бляшки ідентифікували як локальне потовщення КІМ $> 1,3$ — $1,5$ мм чи фокальне потовщення КІМ ≥ 50 % навколишнього об'єму КІМ (ESH, ESC, 2007) [16].

ЕЗВД плечової артерії (ЕЗВДПА) оцінювали в пробі з реактивною гіперемією, що запропонував D. Celermajer [11] у модифікації Y. Nirooma та співавторів [18], на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE (Medison, Корея) лінійним датчиком у В-режимі та з імпульсним доплерівським картуванням потоків крові. Діаметр плечової артерії вимірювали в стані спокою у поздовжньому перетині на 2—5 см вище від ліктьового згину та після п'ятихвилинної оклюзії кінцівки манжетою сфінгоманометра, накладеної над місцем візуалізації і накачаної до тиску, що на 50 мм рт. ст. перевищував систолічний. Діаметр плечової артерії вимірювали на 60-й секунді після декompресії манжети. За адекватну ендотеліальну відповідь на ішемію вважали збільшення діаметра плечової артерії ≥ 8 % початкової величини.

Також хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога і невропатолога.

Алелі поліморфних ділянок I/D у гені АПФ, A1166C у гені рецептора AGTR1, t894g у гені eNOS, Pro12Ala у гені PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, Arg389Gly у гені ADRB1, вивчали один раз до лікування шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові 249 обстежуваних із подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі Amply (Росія). Рестрикцію алелів генів AGTR1, eNOS, PPAR- γ 2 та ADRB1 виконували за допомогою ферментів Ddel, BanII, CseI та FagI, відповідно (Fermentas, США). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача в присутності маркера молекулярних мас.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Excel, Primer of Biostatistics та Statistica (StatSoft Inc., США). Вірогідність отриманих даних обчислювали методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента (розподіл за тестом Колмогорова — Смирнова був близьким до нормального); аналіз якісних ознак — за критерієм χ^2 (при частотах менше як 5 — точний тест Фішера); кореляційні зв'язки — за коефіцієнтами Пірсона та рангової кореляції Спірмана; зв'язок генотипів (як чинника ризику) та досліджуваних показників оцінювали в моделі множинної логістичної регресії. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Середньодобові значення за даними холтерівського моніторингу систолічного АТ (САТ) в обстежуваних із АГ I дорівнювали ($134,5 \pm 1,8$) мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) — ($83,4 \pm 3,1$) мм рт. ст.; у хворих із АГ II САТ становив ($142,7 \pm 4,7$) мм рт. ст. ($p_1 < 0,05$), ДАТ — $86,9 \pm 2,5$ мм рт. ст.; у пацієнтів із АГ III середньодобовий САТ становив ($155,6 \pm 5,9$) мм рт. ст. ($p_{1-2} < 0,05$), а ДАТ — ($89,8,5 \pm 6,5$) мм рт. ст. Показники АТ вірогідно перевищували аналогічні значення у групі контролю ($0,003 \leq p < 0,05$).

Показники функції ендотелію та товщини КІМ сонних артерій наведено в табл. 1. У більшості хворих виявлено атеросклеротичні бляшки: частіше при АГ II—III — у 89 (78,1 %) і 69 (100 %) відповідно, рідше — при АГ I — у 12 (18,2 %), $p < 0,0001$, із невірогідними змінами між групами за одно- та двобічною локалізацією ($\chi^2 = 2,7$, $p = 0,259$). За розміром бляшок достовірних відмінностей між групами не спостерігали, однак меншими вони були в групі контролю ($p < 0,05$). ЕЗВДПА зменшувалась зі зростанням тяжкості гіпертензії і зворотно корелювала за рівнем САТ у хворих на АГ II—III ($r = -0,56$ і $r = -0,69$ відповідно, $p < 0,0001$), за рівнем ДАТ вірогідні зв'язки виявили у пацієнтів із АГ I і III ($r = -0,73$, $p < 0,0001$ і $r = -0,69$, $p = 0,015$ відповідно).

Товщина КІМ як ЗСА, так і ВСА збільшувалася зі зростанням тяжкості гіпертензії (див. табл. 1) і мала вірогідну кореляційну залежність із рівнем САТ у хворих із АГ II—III ступенів ($r = 0,73$ і $0,62$, $p < 0,0001$ та $r = 0,61$, $p = 0,002$ і $r = 0,52$, $p = 0,011$ відповідно). Діаметр ЗСА та ВСА як справа, так і зліва у пацієнтів із АГ II—III теж значно перевищував такий у хворих із АГ I ($p < 0,01$), вірогідно корелюючи з САТ ($r = 0,92$ і $0,79$ та $r = 0,89$ і $0,75$, $p < 0,0001$ відповідно). В осіб із АГ I спостерігали вірогідний зв'язок ДАТ із діаметром ЗСА та ВСА ($r = 0,52$, $p = 0,012$ і $r = 0,89$, $p < 0,001$).

Генотипи за аналізованими генами розподілено за шкалою Hardy — Weinberg ($p > 0,05$). У групі здорових дистрибуція генотипів не відрізнялась вагомо від аналогічної у хворих ($p > 0,05$). Варто зазначити, що 8 осіб (40 %) контрольної групи були родичами (сібсами) обстежуваних пробандів із АГ.

Частоту виявлення ендотеліальної дисфункції за ЕЗВДПА залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено на рисунку. Порушення ендотеліальної функції у хворих на АГ вірогідно асоціюється з носійством D-алеля (I/D + DD генотипи) гена ACE, $p < 0,001$; C-алеля (AC + CC генотипи) гена AGTR1, $p = 0,02$; T-алеля (TG + TT-генотипи) гена eNOS, $p = 0,002$; Pro-алеля (ProPro + ProAla-генотипи) гена PPAR- $\gamma 2$, $p < 0,001$; Arg-алеля

Таблиця 1. Показники функції ендотелію та товщини комплексу інтима — медіа залежно від ураження органів-мішеней та ступеня АГ (n = 269; M \pm m)

Показник		Контроль (n = 20)	АГ I (n = 66; 1-ша група)	АГ II (n = 114; 2-га група)	АГ III (n = 69; 3-тя група)	
Ендотеліозалежна вазодилатація плечової артерії, %	справа	9,24 \pm 0,25	8,04 \pm 0,30*	6,94 \pm 0,19***#	6,13 \pm 0,22***##&	
	зліва	9,19 \pm 0,21	8,06 \pm 0,28*	6,85 \pm 0,20***#	6,09 \pm 0,18***##&	
Товщина комплексу інтима — медіа, мм	ЗСА	справа	0,51 \pm 0,09	0,68 \pm 0,10	0,85 \pm 0,15**	1,19 \pm 0,12***##&
		зліва	0,57 \pm 0,11	0,69 \pm 0,11	0,90 \pm 0,06***#	1,25 \pm 0,09***##&
	ВСА	справа	0,49 \pm 0,12	0,62 \pm 0,11	0,82 \pm 0,19**	1,17 \pm 0,08***##&
		зліва	0,55 \pm 0,08	0,64 \pm 0,09	0,87 \pm 0,11**#	1,23 \pm 0,11***##&
Наявність атеросклеротичних бляшок	однобічна	3 (15,0 %)	3 (4,55 %)	12 (10,53 %)	8 (11,59 %)	
	двобічна	1 (5,0 %)	9 (13,64 %)	77 (67,50 %)	61 (88,41 %)	
Розмір атеросклеротичних бляшок, мм	ЗСА	справа	1,45 \pm 0,03	1,78 \pm 0,21*	1,74 \pm 0,35	1,98 \pm 0,31*
		зліва	1,50 \pm 0,03	1,75 \pm 0,17*	1,80 \pm 0,28	2,04 \pm 0,41*
	ВСА	справа	1,42 \pm 0,03	1,65 \pm 0,16*	1,70 \pm 0,26	1,95 \pm 0,29*
		зліва	—	1,71 \pm 0,20	1,78 \pm 0,25	1,93 \pm 0,37
Середній діаметр в систолу і діастолу, мм	ЗСА	справа	6,61 \pm 0,24	6,70 \pm 0,30	7,78 \pm 0,25***#	8,05 \pm 0,44***#
		зліва	6,58 \pm 0,31	6,60 \pm 0,18	7,65 \pm 0,22***#	7,89 \pm 0,40***#
	ВСА	справа	5,54 \pm 0,19	5,64 \pm 0,41	6,74 \pm 0,36***#	7,12 \pm 0,27***##
		зліва	5,55 \pm 0,23	5,58 \pm 0,26	6,70 \pm 0,15***##	6,85 \pm 0,20***##

Примітка. Вірогідність різниць показників: * відносно контролю (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$);

відносно пацієнтів 1-ї групи (# $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$);

& відносно пацієнтів 2-ї групи (& $p < 0,05$, && $p < 0,01$, &&& $p < 0,001$).

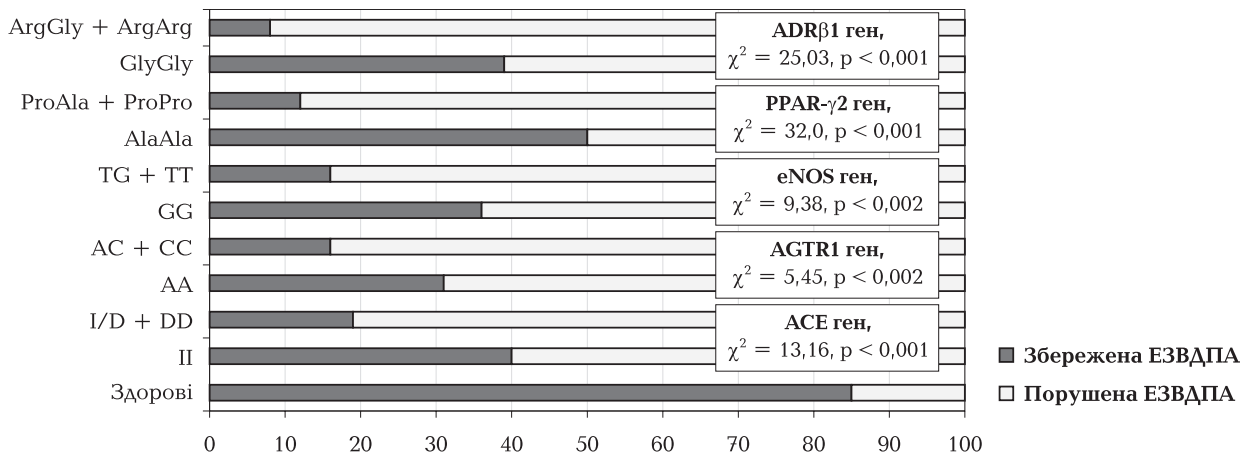


Рисунок. Частота виявлення ендотеліальної дисфункції за ЕЗВДПА (%) у хворих на АГ залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), ADRβ1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR-γ2 (Pro12Ala)

(ArgArg + ArgGly-генотипи) гена ADRβ1, $p < 0,001$. Кількісні показники функції ендотелію та товщини комплексу інтима—медіа залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено в табл. 2. За ге-

ном ACE ендотеліозалежна вазодилатація плечової артерії та товщина КІМ ЗСА між носіями генотипів вірогідно не відрізнялись, однак діаметр ЗСА у хворих із DD-генотипом перевищував такий у го-

Таблиця 2. Показники функції ендотелію та товщини комплексу інтима—медіа у хворих на есенційну АГ залежно від поліморфізму генів (n = 269; M ± m)

Ген	Алель	Кількість випадків	Генотип	Кількість випадків	ЕЗВДПА, %	КІМ ЗСА, мм	D ЗСА, мм
Контроль, практично здорові (n = 20)					9,21 ± 0,22	0,54 ± 0,10	6,59 ± 0,27
ACE	I	115 (46,18 %)	II	50 (20,08 %)	7,04 ± 0,76*	0,88 ± 0,13*	7,24 ± 0,20*
			I/D	130 (52,21 %)	6,56 ± 0,50*	0,98 ± 0,11*	7,86 ± 0,31*
	D	134 (53,82 %)	DD	69 (27,71 %)	6,39 ± 0,73*	1,04 ± 0,20*	7,91 ± 0,37*#
AGTR1	A	171 (68,67 %)	AA	123 (49,40 %)	6,99 ± 0,54*	0,87 ± 0,08*	7,15 ± 0,16*
			AC	96 (38,55 %)	6,78 ± 0,48*	0,90 ± 0,13*	6,94 ± 0,26
	C	78 (31,33 %)	CC	30 (12,05 %)	6,41 ± 0,62*	1,02 ± 0,07*#	7,0 ± 0,21
eNOS	G	161 (64,66 %)	GG	94 (37,75 %)	7,19 ± 0,32*	0,84 ± 0,20	6,76 ± 0,35
			TG	134 (53,82 %)	6,85 ± 0,66*	0,89 ± 0,16*	6,95 ± 0,29
	T	88 (35,34 %)	TT	21 (8,43 %)	6,48 ± 0,36*#	0,95 ± 0,09*	6,86 ± 0,21
PPAR-γ2	Ala	51 (20,48 %)	12Ala	15 (6,02 %)	7,09 ± 0,27*	0,82 ± 0,18	6,85 ± 0,16
			Pro12Ala	72 (28,92 %)	6,87 ± 0,25*	0,89 ± 0,07*	6,91 ± 0,51
	Pro	198 (79,52 %)	Pro12	162 (65,06 %)	6,62 ± 0,50*	1,05 ± 0,11*	7,33 ± 0,17*#
ADRβ1	Gly	173 (69,48 %)	389Gly	122 (49,0 %)	7,05 ± 0,39*	0,84 ± 0,15*	7,27 ± 0,42
			Arg389Gly	102 (40,96 %)	6,87 ± 0,50*	0,95 ± 0,16*	7,28 ± 0,48
	Arg	76 (30,52 %)	Arg389	25 (10,04 %)	6,48 ± 0,24*	1,02 ± 0,14*	8,07 ± 0,21*#&

Примітка. D — середній діаметр ЗСА в систолу і діастолу.

* Вірогідність різниць показників відносно контролю: $0,001 \leq p < 0,05$;

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

& вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly): $0,001 \leq p < 0,05$.

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки САТ і ДАТ із структурно-функціональними показниками ендотелію залежно від I/D поліморфізму гена ACE у хворих на АГ (n = 249)

Показник	II		I/D		DD	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
ЕЗВД	r = -0,66 p > 0,05	r = -0,28 p > 0,05	r = -0,76 p < 0,0001	r = -0,63 p > 0,05	r = -0,80 p < 0,0001	r = -0,33 p = 0,015
КІМ ЗСА	r = 0,52 p > 0,05	r = 0,24 p > 0,05	r = 0,82 p < 0,0001	r = 0,55 p > 0,05	r = 0,78 p < 0,0001	r = 0,38 p = 0,004
КІМ ВСА	r = 0,38 p > 0,05	r = 0,27 p > 0,05	r = 0,81 p < 0,0001	r = 0,43 p > 0,05	r = 0,77 p < 0,0001	r = 0,37 p = 0,005
D ЗСА	r = 0,94 p = 0,001	r = 0,16 p > 0,05	r = 0,93 p < 0,0001	r = 0,94 p < 0,0001	r = 0,90 p < 0,0001	r = 0,57 p < 0,0001
D ВСА	r = 0,87 p = 0,004	r = 0,24 p > 0,05	r = 0,79 p < 0,0001	r = 0,88 p = 0,004	r = 0,85 p < 0,0001	r = 0,46 p < 0,0001

Примітка. Тут і далі D — середній діаметр в систолу і діастолу.

мозиготних носіїв I-алеля на 9,2 % (p < 0,05). Окрім того, спостерігалася вірогідна залежність середньодобового САТ (табл. 3) і показників ЕЗВДПА, КІМ ЗСА і ВСА, діаметрів ЗСА і ВСА у хворих — носіїв D-алеля (I/D+DD-генотипів) гена ACE, а в носіїв II-генотипу — із діаметрами ЗСА і ВСА (r = 0,94, p = 0,001 і r = 0,87, p = 0,004 відповідно). ДАТ дещо слабше, але теж вірогідно корелював із аналізованими показниками в пацієнтів із DD-генотипом, а в осіб із I/D-генотипом виявили прямий сильний зв'язок ДАТ і діаметра ЗСА (r = 0,94, p < 0,0001), дещо менше — діаметра ВСА (r = 0,88, p = 0,004). Отримані нами дані узгоджуються з дослідженнями британських вчених, котрі виявили достовірне зниження ендотеліозалежної вазодилатації у носіїв DD-генотипу гена ACE вже в молодому віці ((25,0 ± 6,0) року) за зменшенням вивільнення стимульованого NO у відповідь на реактивну гіперемію та введення ацетилхоліну, котре

погіршувалось ще більше у курців, однак такої залежності не спостерігали під час проведення проб із ендотелінезалежною вазодилатацією чи вазоконстрикцією у відповідь на введення верапамілу чи NG-монометил-L-аргініну та норадреналіну [24]. Італійські вчені Gian Paolo Rossi та співавтори не встановили такої залежності I/D поліморфізму ACE гена при м'якому та помірному ступенях АГ і в здорових осіб віком (49,3 ± 9,1) року від змін ендотеліозалежної і незалежної вазодилатації у відповідь на введення ацетилхоліну і нітропрусиду натрію відповідно [15].

При аналізі A1166C поліморфізму гена AGTR1 спостерігали вірогідне превалювання на 17,2 % товщини КІМ ЗСА у пацієнтів із CC-генотипом над носіями із AA-генотипом, інші показники функції та структурних змін ендотелію істотно між генотипами не відрізнялись (див. табл. 2). Зворотна залежність САТ і ЕЗВДПА була достовірною в хво-

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки САТ і ДАТ із структурно-функціональними показниками ендотелію залежно від A1166C поліморфізму гена AGTR1 у хворих на АГ (n = 249)

Показник	AA		AC		CC	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
ЕЗВД	r = -0,73 p = 0,016	r = -0,30 p > 0,05	r = -0,71 p < 0,0001	r = -0,24 p > 0,05	r = -0,83 p < 0,0001	r = -0,52 p = 0,022
КІМ ЗСА	r = 0,62 p > 0,05	r = 0,19 p > 0,05	r = 0,76 p < 0,0001	r = 0,22 p > 0,05	r = 0,91 p < 0,0001	r = 0,66 p = 0,002
КІМ ВСА	r = 0,51 p > 0,05	r = 0,11 p > 0,05	r = 0,75 p < 0,0001	r = 0,22 p > 0,05	r = 0,89 p < 0,0001	r = 0,68 p = 0,001
D ЗСА	r = 0,96 p < 0,001	r = 0,72 p = 0,019	r = 0,90 p < 0,0001	r = 0,39 p = 0,003	r = 0,94 p < 0,0001	r = 0,65 p = 0,002
D ВСА	r = 0,81 p = 0,005	r = 0,46 p > 0,05	r = 0,78 p < 0,0001	r = 0,31 p = 0,02	r = 0,84 p < 0,0001	r = 0,64 p = 0,003

рих усіх генотипів за геном AGTR1 (табл. 4), однак найбільше виявилась у носіїв СС-генотипу ($r = -0,83$, $p < 0,0001$). САТ найбільше впливав на товщину КІМ теж у носіїв СС-генотипу, дещо менше, хоча теж вірогідно — у хворих із АС-генотипом. Порівнюваний між генотипами був зв'язок САТ із діаметрами ЗСА і ВСА ($0,81 \leq r \leq 0,96$, $0,0001 \leq p = 0,005$). Відмінною особливістю хворих із СС-генотипом є виявлена залежність між середньодобовим ДАТ і всіма аналізованими показниками структурно-функціонального стану ендотелію судин, подібний зв'язок, але значно слабший спостерігався у гетерозиготних носіїв АС-генотипу, однак тільки за діаметрами ЗСА і ВСА ($r = 0,65$, $p = 0,002$ і $r = 0,64$, $p = 0,003$ проти $r = 0,39$, $p = 0,003$ і $r = 0,31$, $p = 0,02$ відповідно). Проведено низку досліджень, що мали доволі суперечливі результати. Так, М. Castellano та співавтори не знайшли взаємозв'язку між товщиною КІМ сонних артерій та артеріальним тиском [10] у хворих із АГ залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1. Тоді, як у проекті, проведеному в Чехії (Post-Monica, 250 здорових осіб), виявлено зростання швидкості пульсової хвилі у присутності С-алеля даного гена та підвищення щільності периферійних артерій м'язового типу, що не залежало від рівня АТ [13]. N.Z. Srojidinova і співавтори встановили вірогідне зниження ЕЗВДПА, зростання індексу маси міокарда ЛШ, вищі рівні плазмового альдостерону та судинної молекули адгезії, більшу товщину КІМ сонних артерій у гіпертензивних пацієнтів в присутності С-алеля гена AGTR1 [27], що частково узгоджується з нашими результатами.

У гомозиготних носіїв мутантного Т-алеля гена eNOS виявили менші показники ЕЗВДПА (див. табл. 2), ніж у хворих із GG-генотипом на 9,9 % ($p < 0,05$). При цьому товщина КІМ ЗСА і діаметр ЗСА істотно не відрізнялися між генотипами цього гена. Кореляційний аналіз виявив, що взаємозв'язки між середньодобовим ДАТ і структурно-функціональними показниками ендотелію судин чітко

залежать від присутності ТТ-генотипу гена eNOS, на відміну від хворих — носіїв інших генотипів (табл. 5). За САТ залежність від аналізованих показників функції ендотелію і КІМ між генотипами була порівнюваною, сильною і вірогідною. Наші дані частково узгоджуються з результатами досліджень російських вчених, котрі встановили теж вірогідне зростання частоти появи ендотеліальної дисфункції в присутності Т-алеля гена eNOS при АГ та ГЛШ, хоча середні величини приросту діаметра плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією, як і товщина КІМ, не залежали від Т894G поліморфізму [6]. У роботі С. Antoniadou та співавторів, виконаній за участю 60 пацієнтів віком ($45,2 \pm 4,2$) року з інфарктом міокарда в анамнезі, було доведено зниження ЕЗВДПА у носіїв Т-алеля щодо носіїв GG-генотипу в 2,8 і 2,7 рази ($p < 0,05$) відповідно та зменшення ендотеліальної вазодилатації плечової артерії у відповідь на сублінгвальний прийом нітрогліцерину ($p < 0,01$); окрім того, на 7,7 і 15,5 % ($p < 0,05$) був вищим плазмовий рівень фактора Віллебранда хворих із TG і ТТ-генотипами, без вірогідних змін за вмістом ІЛ-1 β та PAI-1 у плазмі цих хворих [9].

У обстежуваних пацієнтів із ProPro-генотипом гена PPAR- $\gamma 2$ виявили на 7,0 % більший діаметр ЗСА, ніж у гомозиготних носіїв Ala-алеля ($p < 0,05$). Аналогічну тенденцію спостерігали за цим показником у хворих із ArgArg-генотипом гена ADR $\beta 1$ щодо пацієнтів-носіїв із GlyGly- та ArgGly-генотипами — на 11,0 і 10,8 % ($p < 0,05$) відповідно. За іншими параметрами (ЕЗВДПА і КІМ ЗСА) суттєвих відмінностей між генотипами генів PPAR- $\gamma 2$ і ADR $\beta 1$ не виявили (див. табл. 2).

Вплив добових рівнів САТ і ДАТ на формування дисфункції ендотелію при АГ був вірогідним у носіїв усіх генотипів гена PPAR- $\gamma 2$, асоційованого з інсулінорезистентністю, з істотно більшим превалюванням у пацієнтів із ProPro-генотипом (табл. 6). Не простежувався взаємозв'язок ДАТ і КІМ ЗСА у гомозиготних носіїв AlaAla-генотипу. Результати

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки САТ і ДАТ із структурно-функціональними показниками ендотелію залежно від Т894G поліморфізму гена eNOS у хворих на АГ (n = 249)

Показник	GG		GT		TT	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
ЕЗВД	$r = -0,78$ $p = 0,038$	$r = -0,20$ $p > 0,05$	$r = -0,74$ $p < 0,0001$	$r = -0,41$ $p > 0,05$	$r = -0,75$ $p = 0,002$	$r = -0,33$ $p = 0,009$
КІМ ЗСА	$r = 0,88$ $p = 0,008$	$r = 0,21$ $p > 0,05$	$r = 0,76$ $p < 0,0001$	$r = 0,51$ $p > 0,05$	$r = 0,85$ $p < 0,0001$	$r = 0,32$ $p = 0,011$
КІМ ВСА	$r = 0,85$ $p = 0,015$	$r = 0,18$ $p > 0,05$	$r = 0,73$ $p < 0,0001$	$r = 0,50$ $p > 0,05$	$r = 0,84$ $p < 0,0001$	$r = 0,31$ $p = 0,014$
D ЗСА	$r = 0,93$ $p = 0,002$	$r = 0,55$ $p > 0,05$	$r = 0,93$ $p < 0,0001$	$r = 0,35$ $p > 0,05$	$r = 0,88$ $p < 0,0001$	$r = 0,54$ $p < 0,0001$
D ВСА	$r = 0,87$ $p = 0,011$	$r = 0,54$ $p > 0,05$	$r = 0,80$ $p < 0,0001$	$r = 0,38$ $p > 0,05$	$r = 0,77$ $p = 0,001$	$r = 0,43$ $p = 0,001$

Таблиця 6. Кореляційні зв'язки САТ і ДАТ із структурно-функціональними показниками ендотелію залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2 у хворих на АГ (n = 249)

Показник	12Ala		Pro12Ala		Pro12	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
ЕЗВД	r = -0,74 p = 0,002	r = -0,64 p = 0,014	r = -0,73 p < 0,0001	r = -0,26 p = 0,038	r = -0,92 p = 0,029	r = -0,98 p = 0,004
КІМ ЗСА	r = 0,91 p < 0,0001	r = 0,87 p > 0,05	r = 0,75 p < 0,0001	r = 0,27 p = 0,030	r = 0,98 p = 0,003	r = 0,71 p = 0,004
КІМ ВСА	r = 0,87 p < 0,0001	r = 0,73 p = 0,003	r = 0,72 p < 0,0001	r = 0,26 p = 0,041	r = 0,99 p = 0,002	r = 0,90 p = 0,038
D ЗСА	r = 0,95 p < 0,0001	r = 0,58 p = 0,029	r = 0,90 p < 0,0001	r = 0,46 p < 0,0001	r = 0,99 p = 0,001	r = 0,98 p = 0,004
D ВСА	r = 0,91 p < 0,0001	r = 0,61 p = 0,019	r = 0,75 p < 0,0001	r = 0,37 p = 0,002	r = 0,92 p = 0,026	r = 0,92 p = 0,028

Таблиця 7. Кореляційні зв'язки САТ і ДАТ із структурно-функціональними показниками ендотелію залежно від Arg389Gly поліморфізму гена ADR β 1 у хворих на АГ (n = 249)

Показник	389Gly		Arg389Gly		Arg389	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
ЕЗВД	r = -0,77 p < 0,0001	r = -0,44 p = 0,012	r = -0,71 p < 0,0001	r = -0,29 p > 0,05	r = -0,74 p = 0,006	r = -0,22 p > 0,05
КІМ ЗСА	r = 0,82 p < 0,0001	r = 0,49 p = 0,004	r = 0,74 p < 0,0001	r = 0,29 p > 0,05	r = 0,84 p = 0,001	r = 0,17 p > 0,05
КІМ ВСА	r = 0,79 p < 0,0001	r = 0,47 p = 0,006	r = 0,73 p < 0,0001	r = 0,28 p > 0,05	r = 0,80 p = 0,002	r = 0,22 p > 0,05
D ЗСА	r = 0,94 p < 0,0001	r = 0,03 p > 0,05	r = 0,90 p < 0,0001	r = 0,51 p = 0,001	r = 0,90 p < 0,0001	r = 0,67 p < 0,0001
D ВСА	r = 0,86 p < 0,0001	r = 0,17 p > 0,05	r = 0,74 p < 0,0001	r = 0,35 p = 0,028	r = 0,79 p = 0,002	r = 0,63 p < 0,0001

досліджень, що стосуються нуклеарного рецептора активованого проліфератором пероксисом PPAR- γ 2 зазвичай описують його як есенційного медіатора адипогенезу, метаболізму ліпідів, чутливості до інсуліну і гомеостазу глюкози, що відіграє ключову роль у запаленні клітин і розвитку серцево-судинних захворювань, таких, як атеросклероз, АГ, гіпертрофія міокарда, застійна серцева недостатність, частоті випадків інфаркту міокарда [19, 21, 25]. Однак асоціації Pro12Ala поліморфізму цього гена зі структурними змінами сонних артерій чи розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ нині ще вивчають, тож відомості про них доволі стислі [12].

За геном ADR β 1 аналіз асоціацій рівнів САТ і ЕЗВДПА засвідчив, що вони були зворотними і вагомішими в носіїв GlyGly-генотипу, ніж у носіїв Arg-алеля (r = -0,77, p < 0,0001 проти r = -0,71 і r = -0,74, 0,0001 \leq p = 0,006 відповідно). САТ

більше впливав на величину КІМ у гомозиготних носіїв Arg-алеля (r = 0,84, p = 0,001 і r = 0,80, p = 0,002). Зв'язок САТ із діаметром ЗСА і ВСА був порівнюваним між групами спостереження із незначною перевагою в хворих із GlyGly-генотипом (табл. 7). ЕЗВДПА і КІМ вірогідно залежали від рівня ДАТ тільки в пацієнтів із GlyGly-генотипом, однак за діаметром ЗСА і ВСА такий взаємозв'язок був у носіїв Arg-алеля із дещо більшим перевагуванням у осіб із ArgArg-генотипом гена ADR β 1 (r = 0,67 і r = 0,63, p < 0,0001). В багатьох дослідженнях Arg-алель цього гена асоціюється з гіпертензією, більшою частотою серцевих скорочень як у стані спокою, так і під час навантаження, більшим ступенем гіпертрофії ЛШ, деякі автори вказують на вищі рівні загального холестеролу плазми крові та реніну, більшу котрактильність на введення добутаміну, кращу відповідь в разі лікування метопрололом і атенололом, ніж у гомози-

готних носіїв Gly-алеля, однак відомості щодо розвитку ендотеліальної дисфункції стислі [14, 20].

Отже, вивчення генетики серцево-судинних хвороб дасть змогу виявити групи ризику, прогнозувати перебіг АГ, появу ускладнень і, відповідно, проводити вчасну профілактику та фармакогенетично детерміноване лікування.

ВИСНОВКИ

Групами високого ризику появи дисфункції ендотелію серед хворих на есенційну АГ (за ЕЗВДПА) є: носії D-алеля гена ACE (хворі з I/D+DD генотипами), $p < 0,001$; C-алеля гена AGTR1 (AC+CC генотипи), $p = 0,02$; Pro-алеля гена PPAR- γ 2 (ProPro+ProAla-генотипи), $p < 0,001$; Arg-алеля гена ADR β 1 (ArgArg+ArgGly-генотипи), $p < 0,001$; T-алеля гена eNOS (TG+TT-генотипи), $p = 0,002$, окрім того, хворі з TT-генотипом гена eNOS мають найнижчі показники ЕЗВДПА ($p = 0,049$).

Групами високого ризику ураження органів-мішеней, зокрема потовщення КІМ і компенсаторної зміни діаметра сонних артерій, як однієї з ознак їх ремоделювання у хворих на есенційну АГ є: носії DD генотипу гена ACE, ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2 і ArgArg-генотипу гена ADR β 1 за збільше-

ним діаметром ЗСА ($p < 0,05$); носії CC-генотипу гена AGTR1 за товщиною КІМ ($p < 0,05$).

Середньодобовий САТ вірогідно впливає на зменшення ЕЗВДПА, збільшення КІМ і діаметра загальної та внутрішньої сонних артерій при АГ носіїв D-алеля гена ACE; товщину КІМ — у пацієнтів із C-алелем гена AGTR1; на всі аналізовані показники структури і функції ендотелію незалежно від генотипу гена eNOS, PPAR- γ 2 (сильніше в носіїв ProPro-генотипу), ADR β 1 (за товщиною КІМ сильніше у хворих із ArgArg-генотипом, за змінами ЕЗВДПА і D сонних артерій — з носіями GlyGly-генотипу).

Середньодобовий ДАТ вірогідно впливає на зменшення ЕЗВДПА, збільшення КІМ та діаметра загальної та внутрішньої сонних артерій у хворих на АГ носіїв DD-генотипу гена ACE і TT-генотипу гена eNOS, за діаметром сонних артерій у носіїв I/D-генотипу гена ACE та Arg-алелю гена ADR β 1 (сильніше в осіб із ArgArg-генотипом); зміни ЕЗВДПА і товщину КІМ у пацієнтів із CC-генотипом гена AGTR1 та GlyGly-генотипом гена ADR β 1.

Перспектива дослідження полягає в аналізі результатів лікування хворих на АГ залежно від генотипу основними групами препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Кайгашев 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.
3. Корж А.Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы // Междунар. мед. журн.— 2003.— № 3.— С. 10—14.
4. Лутай М.И., Голицова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 5.— С. 37—47.
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.— № 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.— Т.11, № 3.— С. 78—85.
7. Anderson T.J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction // Heart. Failure Reviews.— 2003.— Vol. 8.— P. 71—86.
8. Antoniadou C., Tousoulis D., Stefanadis C. Effect of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on oxidative stress, inflammatory status, and coronary atherosclerosis: an example of transient phenotype // J. Am. Coll. Cardiol.— 2007.— Vol. 49, N 11.— P. 1226.
9. Antoniadou C., Tousoulis D., Vasiladou C. et al. Genetic polymorphism G894T on endothelial Nitric Oxide Synthase, affects endothelial activation in young myocardial infarction survivors // J. Clin. Hypertens.— Vol. 9, N 9 (suppl. A).— A72.
10. Castellano M, Muiesan M.L, Beschi M. et al. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism: relationship with blood pressure and cardiovascular structure // J. Hypertension.— 1996.— Vol. 28.— P. 1076—1080.
11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of differences // Lancet.— 1992.— Vol. 340.— P. 1111—1115.
12. Ding G., Fu M., Qin Q. et al. Cardiac peroxisome proliferator-activated receptor gamma is essential in protecting cardiomyocytes from oxidative damage // Cardiovascular Research.— 2007.— Vol. 76, N 2.— P. 269.
13. Filipovsky J., Mayer O., Pesta M. et al. the relationship of Angiotensin II receptor polymorphism with stiffness of aorta and arteries of low extremity // J. Hypertension.— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— P.235.
14. 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.
15. Gian Paolo Rossi, Stefano Taddei, Agostino Virdis et al. Exclusion of the ACE D/I Gene Polymorphism as a Determinant of Endothelial Dysfunction // J. Hypertension.— 2001.— Vol. 37.— P. 293—295.
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. of Hypertension.— 2007.— Vol. 25.— P. 1105—1187.
17. John S., Schmieder R.E. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences // J. Hypertension.— 2000.— Vol. 18.— P. 363—374.

18. Hirooka Y., Egashira K., Imaizumi T. et al. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1994.— Vol. 24.— P. 948—955.
19. Lin Li, Long-Xian Cheng, Ripen Nsenga et al. Association between Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 and myocardial infarction in the Chinese Han population // *Clin. Cardiol.*— 2006.— Vol. 29.— P. 300—304.
20. Michael A. Pacanowski, Julie A. Johnson. PharmGKB Submission Update: IX. ADRB1 Gene Summary // *Pharm. Rev.*— 2007.— Vol. 59, N 1.— P. 2—4.
21. 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. Hypertension.*— 2003. Vol. 21, N 9.— P. 1657.
22. Petricone F., Ceravolo R., Rujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.*— 2001.— Vol. 104.— P. 191—196.
23. Pignoli P., Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging // *J. Nucl. Med. Allied Science.*— 1988.— Vol. 32.— P. 166—173.
24. Robert Butler, Andrew D. Morris, Brian Burchell, Allan D. Struthers. DD Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism Is Associated With Endothelial Dysfunction in Normal Humans // *J. Hypertension.*— 1999.— Vol. 33.— P. 1164—1168.
25. 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.
26. Skultetyova D., Filipova S., Riecanaky I., Skultety J. Relationship between growth factor-beta 1, lipid levels and ultrasound parameters of arterial wall in patients with arterial hypertension // *J. Hypertension.*— 2007.— Vol. 25 (suppl. 2).— P. 135.
27. Srojedinova N.Z., Eliseyeva M.R. Vascular remodeling markers and genetic polymorphism // *J. Hypertension.*— 2006.— Vol. 24 (suppl. 4).— P.68.
28. Taddei S., Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implication // *J. Hypertension.*— 2002.— Vol. 20.— P. 1671—1674.
29. Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L. Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators // *JAMA.*— 2007.— Vol. 297, N 15.— P. 1675—1682.
30. Tousoulis D. Davies. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis // *Heart.*— 2003.— Vol. 89.— P. 993—997.

ПОЛИМОРФИЗМ ПЯТИ ГЕНОВ, КОМПЛЕКС ИНТИМА—МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л.П. Сидорчук

Изучены особенности формирования дисфункции эндотелия (ДЭ) и изменения толщины комплекса интима—медиа сонных артерий (КИМ) у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), A1166C гена ангиотензина II рецептора первого типа (AGTR1), t894g гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), Arg389Gly гена β_1 -адренорецептора (ADRB1), Pro12Ala гена нуклеарного рецептора- γ_2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR- γ_2), ассоциированного с инсулинорезистентностью. Группами высокого риска появления ДЭ среди больных с АГ являются: носители D-аллеля гена АСЕ, $p < 0,001$; С-аллеля гена AGTR1, $p = 0,02$; Pro-аллеля гена PPAR- γ_2 , $p < 0,001$; Arg-аллеля гена ADRB1, $p < 0,001$; T-аллеля гена eNOS, $p = 0,002$. Кроме того, больные с TT-генотипом гена eNOS имели самые низкие показатели ЭЗВДПА ($p = 0,049$). Группами высокого риска поражения органов-мишеней (утолщение КИМ и увеличение диаметра сонных артерий) являются: носители DD-генотипа гена АСЕ, ProPro-генотипа гена PPAR- γ_2 и ArgArg-генотипа гена ADRB1 по диаметру сонных артерий ($p < 0,05$); носители CC-генотипа гена AGTR1 за толщиной КИМ ($p < 0,05$). Полиморфизм анализированных генов влияет на частоту появления и тяжесть ДЭ, а также на состояние КИМ у больных с АГ.

POLYMORPHISM OF FIVE GENES, INTIMAE—MEDIA COMPLEX OF CAROTID ARTERIES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

L.P. Sydorчук

The study has been held to evaluate the peculiarities of formation of endothelial dysfunction (ED) and changes in the intimae—media thickness (IMT) of carotid arteries in patients with arterial hypertension (AH) dependently polymorphisms of I/D in the angiotensin-converting enzyme gene (ACE), A1166C in the gene of the first type receptor of angiotensin II (AGTR1), Arg389Gly in the gene of β_1 -adrenergic receptor (ADRB1), Pro12Ala in the gene of PPAR- γ_2 receptor associated with insulin resistance, t894g in the gene of endothelial NO-synthase (eNOS). It has been revealed that groups of high cardiovascular risk of ED onset among patients with AH were: D-allele-carriers of ACE gene ($p < 0.001$); patients with C-allele of AGTR1 gene ($p = 0.02$); Pro-allele-carriers of PPAR- γ_2 gene ($p < 0.001$); Arg-allele-carriers of ADRB1 gene ($p < 0.001$); patients with T-allele of eNOS gene ($p = 0.002$), also the patients with TT-genotype had the lowest data of endothelium dependent dilatation ($p = 0.049$). The groups of high risk of target-organs damage (by IMT and increased diameter of carotid arteries (CA) were: the DD-genotype carriers of ACE gene, ProPro-genotype carriers of PPAR- γ_2 gene and ArgArg-genotype carriers of ADRB1 gene by the diameter of CA ($p < 0.05$); CC-genotype carriers of AGTR1 gene by thickness IMT ($p < 0.05$). Polymorphisms of analyzed genes influenced the quantities and severity of ED and IMT in patients with AH.