

Abstract

Sokolenko A. A., Sydorчук L. P. *,
Sokolenko M. O.,
Bukovinian State Medical
University,
2 Theatralna Ploshcha, Chernivtsi,
58000, Ukraine

ALLELIC CONDITION OF GENE PPAR-GAMMA2, ACE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ABDOMINAL OBESITY

Introduction. Abdominal obesity (AO) is one of the major independent risk factors of arterial hypertension (AH). AH and AO are multifactorial polygenic diseases. The peroxisome proliferator activated by gamma 2 receptor (PPAR- γ 2) plays a pivotal role in the lipid metabolism. PPAR receptors modulate the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) through transcriptional control of the synthesis of renin, angiotensin, angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin II receptor type 1, linking biological effects of RAAS and PPARs. Therefore, the study of genes polymorphism PPAR- γ 2 receptor and ACE allows us to explore in detail their role in the pathogenesis of AH and AO.

Our **aim** was to analyze the frequency of alleles and genotypes of Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ 2 gene (rs1801282) and I/D polymorphism of ACE gene (rs4646994) in patients with essential AH (EAH) combined with overweight or AO.

Material and Methods. 110 screened patients with EAH I–III stages participated in a prospective study: 56.4 % women, 43.6 % men; mean age – 53.3 ± 6.05 years. Among them we revealed EAH I in 22.7 % cases, EAH II – in 45.45 %, EAG III – 31.8 %; overweight persons – 38.2 %, with AO – 53.6 %. The control group included 50 healthy individuals. Alleles of polymorphic locus were studied by polymerase chain reaction based method. Statistical processing was performed using the Statistica® 7.0 software. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The DD-genotype of ACE gene in EAH patients is observed in 39.1 % cases, which is 2.2 times more than in the control group. In patients with EAH dominated "unfavorable" D allele. DD-genotype is associated with a greater frequency of concomitant coronary artery disease, cerebrovascular disease, left ventricle hypertrophy (LVH) in women, higher levels of systolic blood pressure (SBP), and obliterative arterial disease of lower extremities (OADVE).

ProPro-genotype of PPAR- γ 2 gene was found in 63.6 % cases, which generally does not differ from the control group (60.0 %). Among patients with EAH dominates Pro-allele by 3.9 times (79.5 % vs. 20.4 % Ala-allele carriers), likewise in the control group by 3.5 times (78.0 % vs. 22.0 %), respectively. ProPro-genotype in patients with EAH associated with significantly more frequent cases of diabetes mellitus type 2, AO, LVH in men, OADVE, inherited AO, higher SBP, diastolic BP, and waist circumferences in men. In patients with EAH I dominates I-allele of ACE gene by 3.8 and 3.23 times and

ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2 порівняно з AlaAla-генотипом в 4,67 і 14 рази. Ексклюзивно D-алель і Pro-алель носії були доступні серед пацієнтів з ЕАН III стадії. У пацієнтів з ЕАН з нормальною масою тіла і AO I ступеня II генотип переважає над DD-варіантом в 2 і 4 рази, відповідно. У тих з надмірною масою тіла, AO II ступеня II генотип переважає над AlaAla-генотипом в 12–17 рази; серед тих з надмірною масою тіла доступні тільки D-алель носії; у пацієнтів з ЕАН AO III ступеня – це тільки ProPro-носії.

Conclusion. DD-генотип або D-алель гена ACE є фактором ризику для ЕАН II і III стадій (OR = 2,33–4,45, $p \leq 0,014–0,013$), надмірною масою тіла (OR = 4,10–4,45, $p < 0,001$), AO (OR = 4,45, $p < 0,001$) з найнижчою ймовірністю появи ЕАН I стадії (OR = 0,22, $p = 0,007$).

Key words: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, ген ACE (I/D), PPAR- γ 2 (Pro12Ala).

Corresponding author: * lsydorчук@ukr.net

Резюме

Соколенко А. А.,
Сидорчук Л. П. *,
Соколенко М. О.,
Буковинський державний
медичний університет,
Театральна площа, 2, Чернівці,
58000, Україна

АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНІВ PPAR-GAMMA2, ACE У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА АБДОМІНАЛЬНЕ ОЖИРІННЯ

Нашою метою було проаналізувати частоту зустрічання алелей і генотипів Pro12Ala-поліморфізму гена PPAR- γ 2 (rs1801282) та I/D-гена ACE (rs4646994) у структурі хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) у поєднанні з підвищеною масою тіла чи абдомінальним ожирінням (АО).

Етап скринінгу пройшли 110 хворих на ЕАГ I–III стадій: 56,4 % жінок, 43,6 % чоловіків; середній вік ($53,3 \pm 6,05$) року. Хворих на ЕАГ I стадії 22,7 % осіб, на ЕАГ II – 45,45 %, на ЕАГ III – 31,8 %; із надмірною масою – 38,2 % осіб, із АО – 53,6 %. Групу контролю становили 50 практично здорових осіб. Дослідження поліморфізму генів PPAR- γ 2 (Pro12Ala) та ACE (I/D) виконали методом ПЛР.

DD-генотип гена ACE серед хворих на ЕАГ спостерігали у 2,2 рази частіше, ніж у контрольній групі. Цей генотип асоціює із більшою частотою супутніх захворювань – ішемічної хвороби серця на 26,5 %, цереброваскулярними захворюваннями на 38,2–48,7 %, гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у жінок – на 42,9 і 20,5 %, облітерувальними захворюваннями артерій нижніх кінцівок (ОЗАНК) ($\chi^2 = 3,87–7,94$, $p \leq 0,013–0,002$), вищими рівнями систолічного артеріального тиску (САТ) на 9,27 і 6,60 %. ProPro-генотип гена PPAR- γ 2 (rs1801282) серед хворих на ЕАГ наявний у 63,6 % випадків, що загалом не відрізняється від контрольної групи – 60,0 %. ProPro-генотип у хворих на ЕАГ асоціює з достовірно частішим зустрічанням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, АО, ГЛШ у чоловіків, ОЗАНК, обтяженою спадковістю за АО, вищими рівнями САТ, ДАТ та обводу талії у чоловіків.

DD-генотип, чи D-алель гена ACE, є чинником ризику ЕАГ II і III стадій (OR = 2,33–4,45, $p \leq 0,014–0,013$), надмірної маси тіла (OR = 4,10–4,45, $p < 0,001$), АО (OR = 4,45, $p < 0,001$) за найнижчої ймовірності появи ЕАГ I стадії (OR = 0,22, $p = 0,007$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, гени ACE (I/D), PPAR- γ 2 (Pro12Ala).

Резюме

Соколенко А. А.,
Сидорчук Л. П. *,
Соколенко М. А.,
Буковинский государственный
медицинский университет,
Театральная площадь, 2,
Черновцы, 58000, Украина

АЛЛЕЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕНОВ PPAR-GAMMA2, ACE У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Нашей целью было проанализировать частоту аллелей и генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ 2 (rs1801282) и I/D гена ACE (rs4646994) в структуре больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в сочетании с повышенной массой тела или абдоминальным ожирением (АО).

Этап скрининга прошли 110 больных ЭАГ I–III стадий: 56,4 % женщин, 43,6 % мужчин; средний возраст ($53,3 \pm 6,05$) лет. Больных с ЭАГ I стадии 22,7 % человек, с ЭАГ II – 45,45 %, с ЭАГ III – 31,8 %; с избыточной массой – 38,2 % человек, с АО – 53,6 %. Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц. Исследование полиморфизма генов PPAR- γ 2 (Pro12Ala) и ACE (I/D) выполняли методом ПЦР.

DD-генотип гена ACE среди больных ЭАГ наблюдали в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе. Данный генотип ассоциирует с большей частотой сопутствующих заболеваний – ишемической болезни сердца на 26,5 %, цереброваскулярными заболеваниями 38,2–48,7 %, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у женщин – на 42,9 и 20,5 %, облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ОЗАНК) ($\chi^2 = 3,87-7,94$, $p \leq 0,013-0,002$), высокими уровнями систолического артериального давления (САД) на 9,27 и 6,60 %. ProPro-генотип гена PPAR- γ 2 (rs1801282) среди больных ЭАГ наблюдали в 63,6 % случаев, что в целом не отличается от контрольной группы – 60,0 %. ProPro-генотип у больных ЭАГ ассоциирует с достоверно большей частотой сахарного диабета (СД) 2-го типа, АО, ГЛЖ у мужчин, ОЗАНК, отягощенной наследственностью по АО, высокими уровнями САД, ДАД и окружности талии у мужчин.

DD-генотип, или D-аллель гена ACE, является фактором риска ЭАГ II и III стадий (OR = 2,33–4,45, $p \leq 0,014-0,013$), избыточной массы тела (OR = 4,10–4,45, $p < 0,001$), АО (OR = 4,45, $p < 0,001$) при низкой вероятности появления ЭАГ I стадии (OR = 0,22, $p = 0,007$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гены ACE (I/D), PPAR- γ 2 (Pro12Ala).

Автор, відповідальний за листування: * lsydorchuk@ukr.net

Вступ

Американська Асоціація серця віднесла абдоминальне ожиріння (АО) до переліку основних незалежних факторів ризику появи артеріальної гіпертензії (АГ). Наявність АО підвищує ризик виникнення АГ майже вдвічі за будь-яких показників індексу маси тіла (ІМТ), на 20 % зростає ризик ішемічного інсульту як у чоловіків, так і у жінок, а також погіршує фатальні й нефатальні серцево-судинні

прогнози [1, 2]. Оскільки АГ та ожиріння є мультифакторними полігенними захворюваннями, тому вивчення генетики поєднання цих патологій набуває важливого соціально-економічного та медичного значення.

Невеликі мутаційні зміни генів, що асоціюють із різними ланками регуляції активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), системи продукції NO, ендотеліну-1, жировим і вуглеводним обміном,

діяльністю ендокринних органів, метаболічними процесами (суперсімейство родини глутатіон-S-трансфераз, цитохрому Р-450, N-ацетилтрансфераз, тощо) можуть призвести до зміни експресії та продукції білків, що ними кодуються [3–6]. Цікавим у цьому аспекті є вплив поліморфних маркерів вищезначених генів на перебіг поєднаної патології – АГ і АО. За наявного метаболічного синдрому (МС) саме ожиріння є зв'язувальним компонентом патогенетичного ланцюга між АГ та інсулінорезистентністю (ІР). Встановлено, що ІР та компенсаторна гіперінсулінемія поєднуються з ожирінням лише за умови персистенції хронічного системного запалення та підвищеного рівня С-реактивного протеїну [7].

До продуктів синтезу абдомінальної вісцеральної жирової тканини відносять фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-6, інгібітор тканинного активатора плазміногену-1, резистин, низку компонентів РААС, що мають значний вплив на активність системного запалення та на вміст вільних жирних кислот (ВЖК) у крові. Адипоцити чепця та мезентеріальної ділянки мають підвищену ліполітичність, унаслідок чого масивний потік ВЖК та адипокінів через порталну систему потрапляє до печінки з розвитком ІР та дисліпідемії. За умов вираженої гіпертрофії вісцеральної жирової тканини спостерігають її інфільтрацію макрофагами поряд із посиленням синтезом прозапальних цитокінів. Контроль цих процесів у нормі проходить завдяки рецептору активації проліферації пероксисом- γ (PPAR- γ), що експресується здебільшого у жировій тканині та регулює проліферацію і диференціацію адипоцитів, виступаючи основним чинником розвитку їх гіперплазії та гіпертрофії [8]. PPAR-рецептори модулюють активність РААС через транскрипційний контроль синтезу реніну, ангіотензину (AGT), ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE) та ангіотензину II рецептора 1-го типу (AT-R1), зв'язуючи біологічні ефекти РААС із PPARs [9]. Саме тому вивчення поліморфізму генів вищезначених рецепторів PPAR- γ 2 та ACE дозволяє глибше дослідити їх роль у патогенезі АО і АГ [10].

З огляду на вищезазначене, метою дослідження стало: дослідити частоту зустрічання алелей і генотипів поліморфізму Pro12A1a гена PPAR- γ 2 (rs1801282) та інсерційно/делеційного (I/D) гена ACE

(rs4646994) у структурі хворих на есенційну АГ (ЕАГ) у поєднанні з підвищеною масою тіла чи АО.

Матеріали і методи

У проспективному дослідженні взяло участь 140 амбулаторних хворих на ЕАГ. Скринінг, постановка діагнозу та розподіл пацієнтів по групах за ураженням органів-мішеней, ризиків та ступенями АО здійснювали відповідно до рекомендацій Українського та Європейського товариств кардіології і гіпертензії (ESC/ESH, 2013), Міжнародної діабетичної асоціації (IDF, 2005), а також чинних наказів МОЗ України [11, 12]. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Етап скринінгу пройшло 110 пацієнтів із ЕАГ, підвищеною масою тіла чи АО, які підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні з подальшим забором венозної крові на генетичний аналіз.

Вік пацієнтів становив від 25 до 79 років (у середньому $53,3 \pm 6,05$ року). Серед обстежених було 56,4 % (62) жінок, 43,6 % (48) чоловіків. Хворих на ЕАГ I стадії (ст.) – 22,7 % осіб (25), на ЕАГ II ст. – 45,45 % (50), на ЕАГ III ст. – 31,8 % (35). Серед них із нормальною масою тіла – 8,18 % випадків (9), надмірною масою – 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). Контрольну групу становили 50 практично здорових осіб, які не були в родинних стосунках із хворими.

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: вимірювання офісного систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), обводу талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), за яким визначали ступені АО [13], ЕКГ у 12 відведеннях, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невролога.

Для дослідження поліморфізму генів PPAR- γ 2 (Pro12A1a) та ACE (I/D) ДНК виділяли із лімфоцитів периферійної венозної крові пацієнтів за допомогою набору реагентів "ДНК-сорб-В" (Росія). ПЛІР-реакцію проводили з використанням Таq-ДНК-полімерази та

специфічних праймерів для гена PPAR- γ 2 (прямого 5'- gaaactgatgtcttgact catgggtg - 3' і зворотного 5'- caacctggaagacaaact acaagagc -3') та ACE (прямого 5'- Gccggggactctgtaagc cactgc - 3' і зворотного 5'- ccttgtctcggcagccct ccca -3') [14]. Проби для ПРЛ-аналізу готували для кожного хворого за допомогою набору «АмплиСенс-200-1» (ФГУН ЦИНИЭ, Росія). "Нижня" суміш містила 10 мкл праймерів та 2,5 мкл суміші олігонуклеотидів (dNTP-mix). "Верхня" суміш складалась із 10 мкл 5-х ПРЛ-буфера, 2 мкл 50ММ сульфату магнію, 7 мкл деіонізованої води (MiliQ) і 1 мкл Таq-полімерази ("Applied Biosystems", США). До складу ПРЛ-буфера входив маркерний барвник «ксиленціанол». Ампліфікатор програмували відповідно до температурних режимів приєднання праймерів (відпалювання) до одностричкових ланцюгів ДНК індивідуально для кожного гена. Для дискримінації алелей гена PPAR- γ 2 використовували ендонуклеазу рестрикції Cse I (HgaI) ("Fermentas®", Литва). Продукти ампліфікації I/D поліморфізму гена ACE та продукти рестрикції ПЛР Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2 розділяли в горизонтальному електрофорезі у 3 % агарозному гелі, концентрованому 4 мкл броміду етидію 45–60 хв. Отримані фрагменти I/D поліморфізму гена ACE (553 пари нуклеотидів (пн) для "дикого" I-алеля і 263 пн для D-алеля) та фрагменти рестрикції Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2 (для Pro-алеля – 305 пн, для Ala-алеля – фрагменти 140 і 165 пн) візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас 100–1000 пн ("СибЭнзим", Росія).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Аналіз якісних ознак проводили за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний тест Фішера). Визначали відповідність розподілу генотипів у популяції рівновазі Харді-Вайнберга. Вплив чинників на розвиток ЕАГ II і III ст. та АО оцінювали за величиною відносного ризику (RelR), відношення ризиків (RR) і відношення шансів (OR) із 95 % довірчим інтервалом [95 % CI] з урахуванням критерію χ^2 (df = 1), використовували модель логістичної регресії. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати

Серед хворих на ЕАГ гомозиготна місенс-однонуклеотидна мутація у 3-й хромосомі, 12-му кодоні, екзоні В гена PPAR- γ 2 (dbSNP id: rs1801282) зустрічається у 63,6 % випадків, що загалом не відрізняється від контрольної групи – у 60,0 %. За характером аельного розподілу Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2 домінує Pro алель як серед хворих на ЕАГ у 3,9 раза (79,5 випадків проти 20,4 % носіїв Ala алеля, $p < 0,001$), так і в осіб контрольної групи – у 3,5 раза (78,0 проти 22,0 %, $p < 0,001$) відповідно, що загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*.

Гомозиготний ProPro-варіант гена PPAR- γ 2 зустрічається у 4 рази частіше у хворих на ЕАГ II і III стадій, ніж ЕАГ I ст. (80,0 проти 20,0 %, $p < 0,001$) та пацієнтів із надмірною масою тіла у 4,8 раза ($\chi^2 = 14,1$, $p = 0,0002$) і АО I і II ступенів – у 3,4 і 2,8 раза ($\chi^2 = 6,53$, $p = 0,011$ і $\chi^2 = 3,90$, $p = 0,048$ відповідно), ніж за нормальної маси (34,3 і 44,3 проти 7,14 %, $p \leq 0,048$ – $0,0002$ відповідно) (табл. 1–2). Серед пацієнтів із ProAla-генотипом частіше зустрічається ЕАГ II стадії, ніж ЕАГ I і III ст. у 2,5 і 2,9 раза (57,1 проти 22,9 і 20,0 %, $\chi^2 = 7,2$, $p = 0,007$ та $\chi^2 = 8,68$, $p = 0,003$ відповідно) із паритетним співвідношенням останніх ($p > 0,05$), а також особи із надмірною масою тіла – у 5,3 раза ($\chi^2 = 10,4$, $p = 0,0013$) та АО I ступеня – у 4 рази ($\chi^2 = 5,43$, $p = 0,02$), ніж із нормальною масою (45,7 і 34,3 проти 8,57 %, $p \leq 0,02$ – $0,0013$). Натомість серед носіїв AlaAla-генотипу наявні хворі на ЕАГ I і II ст. (60,0 і 40,0 % відповідно, $p > 0,05$), без достовірних відмінностей за масою тіла та ступенем АО. У хворих на ЕАГ I і II стадій ProPro-генотип домінує над AlaAla-генотипом у 4,67 ($\chi^2 = 8,91$, $p = 0,003$) і 14 разів ($\chi^2 = 29,8$, $p < 0,001$) відповідно. Серед пацієнтів із ЕАГ III ст. є присутній лише Pro-алель із переважанням гомозиготного варіанта над гетерозиготним у 4 рази ($\chi^2 = 22,9$, $p < 0,001$). У хворих із нормальною масою тіла достовірних відмінностей у частоті розподілу генотипів гена PPAR- γ 2 не встановили. У таких хворих із надмірною масою тіла АО I і II ступеня AlaAla-генотип виявляли рідше, ніж ProPro-генотип у 12 ($\chi^2 = 24,7$, $p < 0,001$), 17 ($\chi^2 = 17,9$, $p < 0,001$) і 14 разів ($\chi^2 = 15,9$, $p < 0,001$) відповідно (4,39 проти 60,4 %, $p < 0,001$).

Таблиця 1

Дистрибуція генотипів Pro12Ala-поліморфізму гена PPAR- γ 2 з урахуванням тяжкості артеріальної гіпертензії

Групи дослідження		Генотипи гена PPAR- γ 2, n (%)			χ^2 p
		AlaAla, n = 5 (%)	ProAla, n = 35 (%)	ProPro, n = 70 (%)	
Тяжкість ЕАГ, n (%)	ЕАГ I ст., n = 25	3 (60,0)	8 (22,9)	14 (20,0)	$\chi^2 = 1,29$ p > 0,05
	ЕАГ II ст., n = 50	2 (40,0)	20 (57,1)	28 (40,0)	$\chi^2 = 3,55$ p > 0,05
	ЕАГ III ст., n = 35	0	7 (20,0)	28 (40,0)	$\chi^2 = 22,9$ p < 0,001
χ^2 p		$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05	$\chi^2 = 3,80$ p > 0,05	$\chi^2 = 5,94$ p = 0,051	–
Контроль, n = 50 (%)		2 (28,6)	18 (34,0)	30 (30,0)	$\chi^2 = 2,67$ p > 0,05

ЕАГ – есенційна артеріальна гіпертензія

Таблиця 2

Дистрибуція генотипів Pro12Ala-поліморфізму гена PPAR- γ 2 у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від ступенів ожиріння

Групи дослідження		Генотипи гена PPAR- γ 2, n (%)			χ^2 p
		AlaAla, n = 5 (%)	ProAla, n = 35 (%)	ProPro, n = 70 (%)	
Нормальна маса тіла, n = 9		1 (20,0)	3 (8,57)	5 (7,14)	$\chi^2 = 1,04$ p > 0,05
Надмірна маса тіла, n = 42		2 (40,0)	16 (45,7)	24 (34,3)	$\chi^2 = 1,30$ p > 0,05
Абдомінальне ожиріння, n (%)	АО I, n = 30	1 (20,0)	12 (34,3)	17 (24,3)	$\chi^2 = 1,32$ p > 0,05
	АО II, n = 19	1 (20,0)	4 (11,4)	14 (20,0)	$\chi^2 = 1,23$ p > 0,05
	АО III, n = 10	0	0	10 (14,3)	–
χ^2 p		$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05	$\chi^2 = 2,14$ p > 0,05	$\chi^2 = 8,19$ p = 0,085	–

АО I–III – абдомінальне ожиріння I–III ступенів

У пацієнтів із АО II ступеня частота ProPro-генотипу переважає над ProAla-варіантом у 3,5 раза ($\chi^2 = 8,55$, p = 0,003), а у таких із АО III ступеня – наявне лише ProPro-носійство (табл. 1–2).

Розподіл генотипів Pro12Ala-поліморфізму гена PPAR- γ 2 у хворих на ЕАГ з урахуванням окремих демографічних та клінічно-діагностичних показників наведений у табл. 3. За віковим розподілом, тривалістю ЕАГ, ОТ у жінок, ІМТ із урахуванням генотипів гена PPAR- γ 2 достовірних відмінностей не спостерігали (p > 0,05). За сімейним анамнезом

обтяженості за ЕАГ, ІХС чи їх поєднання у батьків віком матері до 55 років, батька до 65 років чи родичів по прямій лінії – братів і сестер, а також частоти зустрічання такої супутньої патології, як ІХС і цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) та куріння з урахуванням генотипів гена PPAR- γ 2 незалежно від статі, не встановили (p > 0,05). Натомість у носіїв ProPro-генотипу САТ та ОТ у чоловіків на 11,2 (p = 0,018) і 6,33 % більші (p = 0,044), ніж у носіїв AlaAla-генотипу, а рівень ДАТ перевищує такий у власників Ala-алеля на 6,84 (p = 0,049) і 5,93 % (p = 0,048) відповідно. Частота

зустрічання гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у жінок достовірно між генотипами гена PPAR- $\gamma 2$ не відрізнялася ($p > 0,05$). Однак у хворих із ProPro-генотипом достовірно частіше, ніж у власників Ala-алеля, реєстрували: ЦД2 – у 3,3 раза ($\chi^2 = 13,0$, $p = 0,0003$), АО – у 2,3 раза ($\chi^2 = 16,4$, $p < 0,001$), ГЛШ у чоловіків – удвічі ($\chi^2 = 6,06$, $p = 0,014$) та облітерувальні захворювання артерій нижніх кінцівок (ОЗАНК) – у 2,8 раза ($\chi^2 = 15,2$, $p < 0,001$) відповідно, а також обтяжену спадковість за АО – у 2,2 раза ($\chi^2 = 15,2$, $p < 0,001$).

Епідеміологічний аналіз ризику появи ЕАГ II і III стадій засвідчив, що наявність ProPro-генотипу чи Pro-алеля гена PPAR- $\gamma 2$ у хворих на ЕАГ не визначає достовірно ризиків появи ЕАГ II і III стадій тяжкості (OR = 1,26, 95 % CI OR = 0,63–2,65 і OR = 1,29, 95 % CI OR = 0,68–2,33), а також підвищення маси тіла чи ступенів АО (OR = 1,23 і OR = 1,88, $p > 0,05$), за низької ймовірності розвитку ЕАГ I ст. (OR = 0,72 і OR = 0,85, $p > 0,05$).

Гомозиготна делеція у 16-му інтроні гена ACE (dbSNPId.: rs 4646994) серед хворих на ЕАГ спостерігається у 39,1 % випадків, що є у 2,2 раза частіше, ніж серед осіб контрольної групи (OR = 2,92, $p = 0,008$). У пацієнтів із ЕАГ за характером алельного розподілу I/D поліморфізму гена ACE переважає "несприятливий" D-алель: 61,8 випадків проти 38,2 % носіїв I алеля (OR = 2,6, $p < 0,001$); за паритетного співвідношення в осіб контрольної групи: 45,0 проти 55,0 % носіїв I-алеля ($p > 0,05$). Отриманий розподіл за групами спостереження відображає загальний у обстежених популяції, де превалює нефункціональний D-алель над I-алелем у 1,3 раза (13,2 %) (OR = 1,69, $p = 0,0012$), що загалом відповідає очікуваній популяційній рівновазі за Hardy-Weinberg ($F = 0,02$, $p > 0,05$).

Серед хворих на ЕАГ I стадії домінує сприятливий I-алель над DD-генотипом у 3,8 і 3,23 разу ($\chi^2 = 7,45$, $p = 0,024$). Серед пацієнтів із ЕАГ III стадії наявні виключно носії D-алеля із переважанням DD-генотипу над ID у 2,5 раза ($\chi^2 = 11,2$, $p = 0,001$) (табл. 4). У хворих на ЕАГ із нормальною масою тіла та АО I ступеня переважає сприятливий II-генотип над DD-варіантом у 2 ($p = 0,048$) і 4 рази ($p < 0,001$) відповідно (табл. 5). Серед пацієнтів із надмірною масою тіла наявні лише носії D-алеля із домінуванням DD-генотипу над ID- у

2,1 раза ($p = 0,0015$). У носіїв DD-генотипу достовірно частіше визначаються ЕАГ II і III стадій у 3,5 і 6,25 раза ($\chi^2 = 23,5$, $p < 0,001$) та особи із надмірною масою тіла – у 4,5–13,5 раза ($\chi^2 = 19,7–30,0$, $p < 0,0001$). Серед пацієнтів із ID-генотипом переважають хворі на ЕАГ II ст., над такими із ЕАГ III у 2,5 раза ($\chi^2 = 8,62$, $p = 0,003$) та особи із АО I ступеня над такими із нормальною масою, АО II і III ступенів у 6,7 і 2,2 раза ($\chi^2 = 4,86–14,5$, $p \leq 0,027–0,0001$); без достовірних відмінностей розподілу за тяжкістю ЕАГ, масою тіла і АО у власників II-генотипу.

Клінічно-анамнестична характеристика хворих залежно від I/D поліморфізму гена ACE наведена у табл. 6. Спадкову обтяженість за АО та супутнє АО реєстрували частіше у носіїв I-алеля, ніж DD-генотипу: для обтяженості за АО – на 35,4 і 26,2 % (особливо ID-генотипу над DD-, $\chi^2 = 10,25$, $p = 0,0014$), для супутнього АО – на 31,4 ($\chi^2 = 7,93$, $p = 0,005$) і 43,9 % ($\chi^2 = 7,80$, $p = 0,005$) відповідно. Супутню ІХС та ЦВЗ, а також ГЛШ у жінок, навпаки, спостерігали з більшою відносною частотою у власників DD-генотипу, ніж ID- та II-: для ІХС – на 26,5 % ($\chi^2 = 6,27$, $p = 0,012$), для ЦВЗ – на 48,7 ($\chi^2 = 7,94$, $p = 0,002$) і 38,2 % ($\chi^2 = 6,20$, $p = 0,013$), для ГЛШ на 42,9 ($\chi^2 = 7,31$, $p = 0,007$) і 20,5 % ($\chi^2 = 3,87$, $p = 0,049$) відповідно, без достовірної різниці між ID- та II-генотипами ($p > 0,05$). Показники САТ переважали у носіїв D-алеля над II-генотипом на 9,27 і 6,60 % ($p < 0,05$).

Гомозиготна делеція функціональної зони гена ACE чи наявність D-алеля підвищує ризик формування ЕАГ II і III стадій у 2,87 і 1,45 раза (OR = 4,45, $p = 0,014$ та OR = 2,33, $p = 0,013$ відповідно), надмірної маси тіла – у 1,61 і 2,11 раза (OR = 4,45, OR = 4,10 відповідно, $p < 0,001$), ожиріння (у власників D-алеля) – у 2,75 раза (OR = 4,45, $p < 0,001$) за найнижчої ймовірності появи ЕАГ I ст. – 0,35 і 0,69 відповідно (OR = 0,22, $p = 0,007$). Наявність I-алеля гена ACE є протективним чинником щодо появи ЕАГ II і III стадій (OR = 0,43, $p = 0,014$) та підвищення маси тіла і появи АО (OR = 0,22, $p < 0,001$) при збільшенні шансів на формування ЕАГ I стадії у 1,61 раза (OR = 2,33, $p = 0,009$), а також відносної частоти обтяженого спадкового анамнезу за АО ($\chi^2 = 10,25$, $p = 0,0014$).

Таблиця 3

Клінічно-діагностичні показники у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Pro12Ala-поліморфізму гена PPAR- γ 2

Групи дослідження		Генотипи гена PPAR- γ 2, n (%)			p
		AlaAla, n = 5(%)	ProAla, n = 35(%)	ProPro, n = 70 (%)	
Вік, роки		52,6 \pm 1,69	53,1 \pm 2,41	53,7 \pm 3,56	–
Стать, n (%)	Чоловіки, n = 48	2 (40,0)	11 (31,4)	35 (50,0)	> 0,05
	Жінки, n = 62	3 (60,0)	24 (68,6)	35 (50,0)	> 0,05
Тривалість ЕАГ, роки		10,8 \pm 3,85	14,2 \pm 5,33	13,7 \pm 6,15	–
Спадкова обтяженість, n (%)	за ЕАГ, n = 38	2 (40,0)	10 (28,6)	26 (37,1)	> 0,05
	ІХС, n = 31	1 (20,0)	11 (31,4)	19 (27,1)	> 0,05
	ЕАГ+ІХС, n = 38	1 (20,0)	11 (31,4)	26 (37,1)	> 0,05
	АО, n = 58	2 (40,0)	16 (45,7)	40 (57,1)	< 0,001
Паління, n = 45 (%)		2 (40,0)	16 (45,7)	27 (38,6)	> 0,05
Супутня патологія, n (%)	ІХС, n = 30	1 (20,0)	6 (17,1)	23 (32,9)	> 0,05
	ЦД 2, n = 26	0	6 (17,1)	20 (28,6)	< 0,001
	АО, n = 59	2 (40,0)	16 (45,7)	41 (58,6)	< 0,001
	ОЗАНК, n = 38	0	10 (28,6)	28 (40,0)	< 0,001
	ЦВЗ, n = 53	2 (40,0)	17 (48,6)	34 (48,6)	> 0,05
АТ офісний, мм рт. ст	САТ	149,3 \pm 5,95	154,1 \pm 3,07	166,0 \pm 8,12*	–
	ДАТ	93,6 \pm 2,06	94,4 \pm 1,41	100,0 \pm 3,16*#	–
Обвід талії, см	Чоловіки	90,0 \pm 1,05	93,2 \pm 4,09	95,7 \pm 3,09*	–
	Жінки	87,2 \pm 3,41	88,9 \pm 1,94	88,3 \pm 5,41	–
Індекс маси тіла, кг/м ²		30,1 \pm 1,91	28,7 \pm 1,63	31,2 \pm 1,88	–
ГЛШ, n = 82 (%)	Чоловіки, n = 33	1 (20,0)	10 (28,6)	22 (31,4)	0,013
	Жінки, n = 49	1 (20,0)	20 (57,1)	28 (40,0)	> 0,05

Примітки: 1. ІХС – ішемічна хвороба серця; ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання; ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу; ЕАГ – есенційна артеріальна гіпертензія; АО – абдомінальне ожиріння; ОЗАНК – облітерувальні захворювання артерій нижніх кінцівок; САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка. 2. p – достовірність різниць показників за критерієм χ^2 ; * – достовірність різниць показників із носіями 12Ala-генотипу p < 0,05; # – достовірність різниць показників із носіями ProAla-генотипу p < 0,05. 3. n (%) – кількість (відсоток) спостережень за кожним генотипом

Таблиця 4

Дистрибуція генотипів I/D-поліморфізму гена ACE у хворих залежно від тяжкості артеріальної гіпертензії

Групи дослідження	Генотипи гена ACE, n (%)	χ^2 p			
		II, n = 17 (%)	ID, n = 50 (%)	DD, n = 43(%)	
Тяжкість ЕАГ, n (%)	ЕАГ I ст., n = 25	6 (35,3)	15 (30,0)	4 (9,30)	$\chi^2 = 7,45$ p = 0,024
	ЕАГ II ст., n = 50	11 (64,7)	25 (50,0)	14 (32,6)	$\chi^2 = 5,84$ p = 0,054
	ЕАГ III ст., n = 35	0	10 (20,0)	25 (58,1)	$\chi^2 = 12,7$ p < 0,001
χ^2 p	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05	$\chi^2 = 6,57$ p = 0,037	$\chi^2 = 23,5$ p < 0,001	–	

ЕАГ – есенційна артеріальна гіпертензія

Таблиця 5

Дистрибуція генотипів I/D-поліморфізму гена ACE у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від ступенів ожиріння

Групи дослідження	Генотипи гена ACE, n (%)	χ^2 p			
		II, n = 17 (%)	ID, n = 50 (%)	DD, n = 43(%)	
Нормальна маса тіла, n = 9	4 (23,5)	3 (6,0)	2 (4,65)	$\chi^2 = 6,36$ p = 0,042	
Надмірна маса тіла, n = 42	0	15 (30,0)	27 (62,8)	$\chi^2 = 10,4$ p = 0,0015	
Абдомінальне ожиріння, n (%)	АО I, n = 30	8 (47,1)	20 (40,0)	2 (4,65)	$\chi^2 = 18,5$ p < 0,001
	АО II, n = 19	4 (23,5)	9 (18,0)	6 (13,95)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
	АО III, n = 10	1 (5,9)	3 (6,0)	6 (13,95)	$\chi^2 = 2,02$ p > 0,05
χ^2 p	$\chi^2 = 3,22$ P > 0,05	$\chi^2 = 8,58$ p > 0,05	$\chi^2 = 27,8$ p < 0,001	–	

АО I–III – абдомінальне ожиріння I–III ступенів

Обговорення

Літературні повідомлення щодо особливостей розподілу генотипічних варіантів Pro12Ala-поліморфізму гена PPAR- γ 2 та I/D гена ACE у популяціях характеризуються неоднорідністю та суперечливістю даних. Расовий, етнічний та популяційний аналіз засвідчив, що частота виявлення несприятливого DD-генотипу гена ACE серед обстежених нами осіб (у хворих на ЕАГ – 39,1 %, у здорових – 18,0 %, загалом – 32,5 %) достовірно не відрізняється від переважної більшості популяцій європеїдної раси (22,0–40,0 %), перевищуючи відповідний усереднений показник у представників монголоїдної раси (22,5 % [7,0–41,0 %], p < 0,05) та є дещо меншою, ніж серед переважної більшості

популяцій екваторіальної раси (36 проти 32,5 %, p > 0,05) [15; 16]. Щодо гена PPAR- γ 2, то частота зустрічання несприятливого Pro12-алеля (78–79,5 %) відповідала такій в осіб європеїдної раси (P_{Pro12} = 71,5–83,7 %, p > 0,05), будучи достовірно меншою, ніж в окремих представників монголоїдної (P_{Pro12} = 90,8–99,9 %, p < 0,05) та екваторіальної рас (P_{Pro12} = 93,2–95,1 %, p < 0,05) [17–19]. Тобто отримані расові та популяційні розбіжності засвідчують високу гетерогенність та неоднорідність за поліморфними ділянками досліджуваних генів.

Таблиця 6

Клінічно-діагностичні показники у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від I/D-поліморфізму гена ACE

Групи дослідження		Генотипи гена ACE, n (%)			p
		DD, n = 43(%)	ID, n = 50(%)	II, n = 17(%)	
Вік, роки		51,2 ± 7,45	52,7 ± 6,55	56,0 ± 4,14	–
Стать, n (%)	Чоловіки, n = 48	23 (53,5)	20 (40,0)	5 (29,4)	> 0,05
	Жінки, n = 62	20 (46,5)	30 (60,0)	12 (70,6)	0,012
Тривалість ЕАГ, роки		11,1 ± 5,16	12,6 ± 5,95	6,80 ± 2,77	–
Спадкова обтяженість, n (%)	за ЕАГ, n = 38	19 (44,2)	15 (30,0)	4 (23,5)	> 0,05
	ІХС, n = 31	15 (34,9)	12 (24,0)	4 (23,5)	> 0,05
	ЕАГ+ІХС, n = 38	18 (41,9)	17 (34,0)	3 (17,6)	> 0,05
	АО, n = 58	14 (32,6)	34 (68,0)	10 (58,8)	0,02
Паління, n = 45 (%)		16 (37,2)	25 (50,0)	4 (22,2)	> 0,05
Супутня патологія, n (%)	ІХС, n = 30	20 (46,5)	10 (20,0)	0	0,012
	ЦД 2, n = 26	12 (27,9)	12 (24,0)	2 (11,8)	> 0,05
	АО, n = 59	14 (32,6)	32 (64,0)	13 (76,5)	0,009
	ОЗАНК, n = 38	18 (41,9)	20 (40,0)	0	> 0,05
	ЦВЗ, n = 53	26 (60,5)	25 (50,0)	2 (11,8)	< 0,001
АТ офісний, мм рт. ст	САТ	160,7 ± 5,15	156,1 ± 3,60	145,8 ± 4,19 ^{*#}	–
	ДАТ	99,0 ± 3,88	97,3 ± 5,12	96,9 ± 4,0	–
Обвід талії, см	Чоловіки	98,5 ± 6,12	101,1 ± 5,41	102,8 ± 10,6	–
	Жінки	89,9 ± 4,89	93,6 ± 3,65	87,3 ± 11,3	–
Індекс маси тіла, кг/м ²		28,5 ± 1,61	30,5 ± 2,37	31,8 ± 2,82	–
ГЛШ, n = 82 (%)	Чоловіки, n = 33	13 (30,2)	15 (30,0)	5 (29,4)	> 0,05
	Жінки, n = 49	26 (60,5)	20 (40,0)	3 (17,6)	> 0,05

Примітки: 1. ІХС – ішемічна хвороба серця; ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання; ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу; ЕАГ – есенційна артеріальна гіпертензія; АО – абдомінальне ожиріння; ОЗАНК – облітерувальні захворювання артерій нижніх кінцівок; САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка. 2. p – достовірність різниць показників за критерієм χ^2 ; * – достовірність різниць показників із носіями DD-генотипу $p < 0,05$; # – достовірність різниць показників із носіями ID-генотипу $p < 0,05$. 3. n (%) – кількість (відсоток) спостережень за кожним генотипом

Висновки

Гомозиготна делеція у 16-му інтроні гена ACE (rs 4646994) серед хворих на ЕАГ спостерігається у 39,1 % випадків, що у 2,2 раза частіше, ніж серед осіб контрольної групи. У пацієнтів із ЕАГ переважає "несприятливий" D-алель, за паритетного співвідношення в осіб

контрольної групи. DD-генотип асоціює із більшою частотою супутньої ІХС, ЦВЗ, ГЛШ у жінок, вищими рівнями САТ та ОЗАНК.

Серед хворих на ЕАГ гомозиготна місенс-однонуклеотидна мутація у 3-й хромосомі, 12-му кодоні, екзоні В гена PPAR- γ 2 (rs1801282) зустрічається у 63,6 % випадків, що загалом не

відрізняється від контрольної групи – у 60,0 %. За характером алейного розподілу Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2 домінує Pro-алель як серед хворих на ЕАГ у 3,9 раза (79,5 випадків проти 20,4 % носіїв Ala-алеля), так і в осіб контрольної групи – у 3,5 раза (78,0 проти 22,0 %) відповідно, що загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги Hardy-Weinberg. ProPro-генотип у хворих на ЕАГ асоціює з достовірно частішим зустрічанням ЦД2, АО, ГЛШ у чоловіків, ОЗАНК, обтяженою спадковістю за АО, вищими рівнями САТ, ДАТ та ОТ у чоловіків.

У хворих на ЕАГ із нормальною масою тіла та АО I ступеня переважає сприятливий II-генотип над DD-варіантом у 2 і 4 рази відповідно. У таких хворих із надмірною масою тіла, АО I і II ступенів ProPro-генотип домінує над AlaAla у 12–17 разів; серед осіб із надмірною масою тіла наявні лише носії D-алеля; у хворих на ЕАГ із АО III ступеня наявне лише ProPro-носіїство.

Гомозиготна делеція функціональної зони гена ACE чи наявність D-алеля підвищує ризик формування ЕАГ II і III стадій у 2,87 і 1,45 раза (OR = 4,45, p = 0,014 та OR = 2,33, p = 0,013 відповідно), надмірної маси тіла – у 1,61 і 2,11 раза (OR = 4,45, OR = 4,10 відповідно p < 0,001), ожиріння (у власників D-алеля) – у 2,75 раза (OR = 4,45, p < 0,001) за найнижчої ймовірності появи ЕАГ I ст. – 0,35 і 0,69 відповідно (OR = 0,22, p = 0,007). Наявність ProPro-генотипу чи Pro-алеля гена PPAR- γ 2 у хворих на ЕАГ не визначає достовірно ризиків появи ЕАГ II і III стадій, а також підвищення маси тіла чи ступенів АО (OR = 1,23 і OR = 1,88, p > 0,05).

У перспективі планується провести аналіз асоціації гаплотипів гена ACE (rs 4646994) та PPAR- γ 2 (rs1801282) у хворих на ЕАГ із тяжкістю недуги та ступенями АО.

References (список літератури)

1. Kovalenko VM, Talayeva TV, Kozliuk AS. [Metabolic syndrome: mechanisms, value as a predictor of cardiovascular diseases, approaches in diagnosis and treatment]. *Ukr J Cardiology*. 2013;5:80–87.
2. Mitchenko OI, Romanov VYu, Kulyk OYu, Shkroba GO. [Leptin resistance in patients with essential hypertension and metabolic syndrome]. *Ukr J Cardiology*. 2014;2:31–35.
3. Ataman AV, Garbusova VY, Ataman YuA,

Matlaj OI, Obuchova OA. Investigation of the MGP promoter and exon 4 polymorphisms in patients with ischemic stroke in the Ukrainian population. *J Cell and Molecular Biology*. 2012;10(1):19–26.

4. Sydorochuk LP, Gaborets IY, Sydorochuk AR, Ursulyak YuV, Sokolenko AA, Ivashchuk SI et al. Combined effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) genes polymorphism in patients with arterial hypertension in the realization of molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy. *The New Armenian Medical J*. 2013;7(2):44–54.
5. Sydorochuk LP, Gaborets IY, Sydorochuk AR, Bukach OP, Sokolenko AA, Ursuliak JV, et al. Value of angiotensin-converting enzyme and monoxide nitrogen in pathogenesis of myocardium remodeling depending on genes' polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in patients with arterial hypertension. *Intern J of Collabor Research on Int Med & Public Health*. 2013;5(3):168–178.
6. Sydorochuk LP, Amosova KM. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension. *The New Armenian Medical J*. 2011;5(2):35–43.
7. Ye X, Yu Z, Li H, Franco OH, Liu Y, Lin X. Distribution of C-reactive protein in its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1798–1805.
8. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, Kadowaki T. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPRA α) activation increases adiponectin receptor and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. Comparison of activation of PPRA α , γ , and their combination. *Diabetes*. 2005;54(12):3358–3370.
9. Roszer T, Ricote M. PPARs in the renal regulation of systemic blood pressure. *PPAR Res*. 2010;2010:698730.
10. Vergotine Z, Yako YY, Kengne AP, Erasmus RT, Matsha TE. Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa. *BMC Genetic*. 2014;15:10.
11. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J,

- Zanchetti A, Bohm M, et al. 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). *J Hypertension*. 2013;31(10):1281–1357.
12. Ministry of Health of Ukraine Order № 384 dated 24.05.2012 [Guidelines and clinical protocols of medical care "Hypertension". On approval and implementation of medical and technical documents on standardization of medical care in patients with arterial hypertension]. Kyiv: Ministry of Health Crae of Ukraine Publ., 2012.
 13. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 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. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl. 2):S102–38.
 14. Entrez Gene. Sequence analysis 2014. National Center for Biotechnology Information. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 15. Sekerli E, Katsanidis D, Papadopoulou V, Makedou A, Vavatsi N, Gatzola M. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. *J Genetics*. 2008;87(1):91–93.
 16. Topal NP, Ozben B, Hancer VS, Tanrikulu AM, Diz-Kucukkaya R, Fak AS, Basaran Y, Yesildag O. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *J RAAS*. 2011;12(4):549–556.
 17. Kaydashev IP, Rasine AM, Shlykova OA, Gorbash IM, Smirnov IP, Petrushov AV, et al. Frequency of Pro12Ala PPAR γ 2 gene polymorphism in Ukrainian population and its possible connection with the development of metabolic syndrome. *Cytology and Genetics*. 2007;5:43–47.
 18. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*. 2002;51(8):2341–2347.
 19. Pinterova D, Cerna M, Kolostova K, Novota P, Cimbuřova M, Romzova M, Kubena A, Andel M. The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes. *Folia Biol (Praha)*. 2004;50(5):153–6.

(received 07.07.2014, published online 16.10.2014)

(отримано 07.07.2014, опубліковано 16.10.2014)