

УДК: 616.12:575.113.2+577.152.1
КП
№ держреєстрації 0114U006297
Інв. №

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
(СумДУ)

40007, Україна, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2, тел. (0542) 33 41 08

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
д-р.фіз-мат.наук, професор
_____ А.М. Черноус

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

**«Патологічне значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів у
розвитку найпоширеніших патологічних процесів і хвороб
людини»
(остаточний)**

Керівник НДР,
д-р.мед.наук, професор

О.В. Атаман

2019

Рукопис закінчено 5 червня 2019 року

Результати роботи розглянуто науковою радою, Протокол №____ від
27.06.2019

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР, д.мед.н., професор, завідувач кафедри фізіології і патофізіології	05.06.2019	О.В.Атаман (вступ, розділ 1.1)
Професор кафедри фізіології і патофізіології, д.б.н	05.06.2019	В.Ю.Гарбузова (розділи 5.1)
Доцент кафедри фізіології і патофізіології, к.б.н	05.06.2019	О.А. Обухова (розділ 3)
Доцент кафедри фізіології і патофізіології, к.б.н	05.06.2019	О.Ю. Смірнов (розділ 5.4)
Старший викладач кафедри фізіології і патофізіології, к.пед.н	05.06.2019	А.А. Бесєдіна (розділ 1.3)
Старший викладач кафедри фізіології і патофізіології, к.н.з фіз.вих і спор.	05.06.2019	А.Ю. Старченко (розділ 4)
Старший викладач кафедри фізіології і патофізіології, к.б.н	05.06.2019	М.М. Завадська (розділ 1.2)
Асистент кафедри фізіології і патофізіології, к.вет.н	05.06.2019	С.М. Півень (розділ 5.3)
Асистент кафедри фізіології і патофізіології, к.мед.н	05.06.2019	І.О. Снегірьова (розділ 5.2)
Асистент кафедри фізіології і патофізіології, к.мед.н	05.06.2019	Т.Б. Олешко (розділи 5.2, 5.3)
Асистент кафедри фізіології і патофізіології, к.мед.н	05.06.2019	О.І. Матлай (розділ 1.3)

Асистент кафедри фізіології
і патофізіології

05.06.2019

І.С. Чайка
(розділ 5.4)

Студент медичного
інституту

05.06.2019

Я.А. Чумаченко
(розділ 2)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 130 с., 10 рис., 33 табл., 261 джерела, 16 додатків.

ЕНДОТЕЛІН-1, ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ, ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА, РЕЦЕПТОР ДО ЕНДОТЕЛІНУ ТИПУ А, EDN1, EDNRA.

Об'єкт дослідження – молекулярно-генетичні механізми розвитку патологічних процесів і хвороб людини.

Мета роботи – встановлення асоціації однонуклеотидних поліморфізмів Lys198Asn гена *EDN1* та C+70G гена *EDNRA* з розвитком ішемічного інсульту, а також аналіз впливу поліморфних варіантів досліджуваних генів на виникнення ішемії головного мозку в пацієнтів з найпоширенішими факторами ризику.

Методи дослідження – полімеразна ланцюгова реакція з наступним аналізом довжин рестрикційних фрагментів.

Уперше встановлено розподіл генотипів та частоту алелів за поліморфізмами Lys198Asn гена *EDN1* та C+70G гена *EDNRA* у практично здорових осіб та хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом серед представників української популяції. Виявлено відмінність у співвідношенні генотипів за 24 Lys198Asn-поліморфним варіантом гена *EDN1* між хворими з ІІІ та особами контрольної групи. Доведено, що у гомозигот за мінорним алелем Lys198Asn-поліморфізму ризик розвитку ІІІ більший у 4 рази, порівняно з гомозиготами за основним алелем. Виявлено, що вплив вивчених генетичних чинників на розвиток цереброваскулярної патології має статеві особливості. Ризик виникнення ІІІ в осіб жіночої статі з Lys/Asn-генотипом (поліморфізм гена *EDN1*) більший у 2,6 рази, а в чоловіків, що є носіями Asn/Asn-генотипу, – у 3,5 рази, ніж у пацієнтів із Lys/Lys-генотипом. Уперше проаналізовано вплив поліморфних варіантів генів *EDN1* та *EDNRA* на розвиток ІІІ у пацієнтів із різними факторами ризику. Встановлено, що в осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м², гомозигот за мінорним алелем Lys198Asn-поліморфізму, ІІІ виникає у 4,6 рази частіше, ніж у гомозигот за основним алелем. Для носіїв

гетерозиготного Lys/Asn-генотипу, що страждають на артеріальну гіпертензію, ризик виникнення інсульту більший майже вдвічі, а в гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) ризик збільшується в 4,1 раза порівняно з носіями Lys/Lys-генотипу. Для носіїв Asn/Asn-генотипу, які не є курцями, виявлене підвищення ризику розвитку ПН у 3,4 раза.

ЗМІСТ

	с.
Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів	7
Передмова	9
Вступ.....	10
1 Огляд літератури з питання ролі однонуклеотидних поліморфізмів генів <i>EDN1</i> і <i>EDNRA</i> у розвитку ішемічного інсульту.....	13
1.1 Сучасні уявлення про патогенез ішемічного інсульту	13
1.2 Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку ішемічного інсульту.....	19
1.3 Функціональне значення ендотеліну-1 та рецепторів до ендотеліну типу А	23
2 Характеристика біологічного матеріалу дослідження	30
3 Молекулярно-генетичні дослідження. Методика проведення полімеразної ланцюгової реакції	36
4. Статистичні методи дослідження.....	40
5 Алельний поліморфізм генів <i>EDN1</i> , <i>EDNRA</i>	41
5.1 Вплив алельних поліморфізмів Lys198Asn гена <i>EDN1</i> і C+70G гена <i>EDNRA</i> на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту	41
5.2 Асоціація Lys198Asn-поліморфізму гена <i>EDN1</i> і C+70G-поліморфного варіанта гена <i>EDNRA</i> з ішемічним атеротромботичним інсультом у осіб з різними факторами ризику	45
5.3 Вплив Lys198Asn- і C+70G-алельних поліморфізмів генів <i>EDN1</i> та <i>EDNRA</i> на основні характеристики ішемічного атеротромботичного інсульту	73
5.4 Поєднаний вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів <i>EDN1</i> та <i>EDNRA</i> на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту	80
Висновки	86
Перелік джерел посилання	88
Додатки.....	115

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія.

АТ – артеріальний тиск.

АТдіаст – діастолічний артеріальний тиск.

АТпульс – пульсовий артеріальний тиск.

АТсеред – середній артеріальний тиск.

АТсист – систолічний артеріальний тиск.

АТФ – аденозинтрифосфат.

ВББ – вертебробазилярний басейн.

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр.

ГМК – гладком'язові клітини.

ДАХ – дисліпідемія атерогенного характеру.

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота.

ЕД – ендотеліальна дисфункція.

ЕКГ – електрокардіограма.

ІН – ішемічний інсульт.

ІМТ – індекс маси тіла.

КТ – комп'ютерна томографія.

МРТ – магнітно-резонансна томографія.

НАТ – нормальний артеріальний тиск.

ПрепроEDN1 – препроендотелін-1.

ПроEDN1 – проендотелін-1.

ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання.

А – аденін.

bigEDN1 – Big-ендотелін-1.

С – цитозин.

СІ – довірчий інтервал.

EDN1 – ендотелін-1.

EDNRA – рецептор до ендотеліну типу А.

EDNRB – рецептор до ендотеліну типу В.

G – гуанін.

MDR – зменшення багатфакторної розмірності.

NMDA – N-метил-D-аспартат.

NO – оксид азоту.

NOS – синтаза оксиду азоту.

OR – відношення шансів.

PCR – полімеразна ланцюгова реакція.

PCR-RFLP – полімеразна ланцюгова реакція з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

SNP – однонуклеотидний поліморфізм.

T – тимін.

ПЕРЕДМОВА

Судинні захворювання головного мозку є однією з найбільш важливих і складних проблем клінічної медицини, що обумовлено їх значною поширеністю, високою інвалідністю та смертністю. У структурі судинних захворювань головного мозку саме ішемічний інсульт є однією з найпоширеніших клінічних форм гострого порушення мозкового кровообігу. Тому у звіті відображено дані впливу однонуклеотидних поліморфізмів генів *EDN1* і *EDNRA* у розвитку ішемічного інсульту. У роботі для досягнення поставленої мети використано підхід, який полягає у з'ясуванні зв'язків між однонуклеотидними поліморфізмами генів і розвитком інсульту.

Новизною є те, що отримані дані розширюють та поглиблюють наукові відомості про роль однонуклеотидних поліморфізмів генів, причетних до розвитку ендотеліальної дисфункції і таких її наслідків, як ішемічний інсульт.

Дослідження даних про зв'язок Lys198Asn-поліморфного сайту гена *EDN1* та C+70G-поліморфізму гена *EDNRA* з розвитком ішемічного інсульту можуть застосовуватися для прогнозування ймовірності виникнення цього захворювання у пацієнтів із факторами ризику ендотеліальної дисфункції. Виявлення генетичної схильності до ПН дозволить своєчасно проводити заходи профілактики та застосовувати індивідуальний підхід до вибору методів лікування у випадку розвитку недуги.

ВСТУП

Вивчення захворювань серцево-судинної системи було й залишається одним із актуальних питань сучасної теоретичної та практичної медицини. Серед судинних захворювань головного мозку саме ішемічний інсульт є однією з найпоширеніших хвороб. За даними міжнародних мультицентрових досліджень, співвідношення ішемічних і геморагічних інсультів становить 80–90 % та 10–20 % відповідно [1, 2, 3, 4]. Тому серед хворих із наслідками порушення мозкового кровообігу і вираженим ступенем інвалідності переважають особи, які перенесли його ішемічний варіант [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

В Україні кожного року діагностується 3 млн випадків цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) [13]. Захворюваність на мозковий інсульт у нашій країні істотно перевищує аналогічні показники в розвинених країнах світу і становить 31 % у нозологічній структурі всіх форм цереброваскулярних хвороб. Частота виникнення інсульту в Україні, за даними різних авторів, варіює від 110 до 130 тис. випадків упродовж року [14, 15, 16, 17, 18]. Кожні 5 хвилин в однієї особи в нашій країні розвивається інсульт і кожні 12 хвилин один із хворих помирає від інсульту. Статистичні дані свідчать, що 30–40 % пацієнтів з інсультом в Україні помирають упродовж одного місяця і близько половини – впродовж одного року, 20–40 % стають інвалідами, і лише менше 20 % повертаються до повноцінного життя [19]. Аналіз динаміки захворюваності на інсульт в Україні за останні 10 років свідчить про несприятливу тенденцію до її зростання, що набула значної інтенсивності за останні 2 роки [20, 21]. Близько 10 % інсультів виникає в осіб, молодших за 50 років [22].

Невпинне зростання кількості хворих із цереброваскулярними захворюваннями вимагає покращень існуючих методик діагностики, 21 попередження розвитку та лікування цієї патології. Існують численні докази генетичної залежності цілого ряду механізмів, причетних до уражень

кровоносних судин, що призводять до мультифакторіальних захворювань. Тому вивчення впливу генетичних факторів на розвиток найпоширеніших цереброваскулярних хвороб є однією з найактуальніших проблем теоретичної та практичної медицини.

У патогенезі ішемічного ураження головного мозку важливу роль відіграє порушення функції ендотелію [23, 24]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) визначається як дисбаланс між продукцією вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів, з одного боку, та вазодилатуючих, ангіопротективних та антипроліферативних факторів, з іншого, що призводить до порушень гомеостазу судинної стінки [25, 26]. Серед вазоактивних речовин, які продукують клітини ендотелію, важливими є оксид азоту та ендотелін-1 (EDN1). Порушення рівноваги між синтезом цих двох факторів є ознакою ЕД [27]. ЕД вважається раннім маркером атеросклерозу, що передує ангіографічним або ультразвуковим доказам атеросклеротичного процесу [28]. Відомо, що сироваткова концентрація EDN1 корелює з інтенсивністю набряку мозку в пацієнтів з ішемічним інсультом [29]. ЕД є ранньою патофізіологічною ознакою і предиктором судинної патології та ішемічного інсульту [30, 31]. У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом доведено наявність дисфункції ендотелію протягом перших 24 годин після госпіталізації, яка прогресивно збільшується впродовж першого тижня госпіталізації [32].

Розвитку ЕД в найбільшій мірі сприяє ендотелін-1 – біологічно активний пептид ендотеліального походження, що є одним із найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію та одним із найпотужніших ендогенних вазоконстрикторів, відомих на сьогодні [33, 34, 35, 36, 37, 38]. Крім судинозвужувального, для EDN1 також характерні прозапальний, мітогенний та проліферативний ефекти, стимуляція утворення вільних радикалів та активація тромбоцитів [5, 13, 14, 19]. На основі цих біологічних ефектів ендотелін-1 залучений як важливий фактор у розвитку судинної дисфункції та

серцево-судинних захворювань. Доведено, що рівень EDN1 підвищується у хворих в гострому періоді ішемічного інсульту [39].

Ендотелін-1 реалізує свої ефекти за допомогою взаємодії зі специфічним рецептором типу А (EDNRA), асоційованим з G-білком. У результаті їх взаємодії виникають стійка вазоконстрикція та проліферація гладких міоцитів а, отже, це сприяє виникненню і прогресуванню ЕД [38, 40, 41]. На сьогодні з'ясовано, що на ранній стадії інсульту підвищується рівень EDN1, активуються EDNRA гладком'язових клітин судин мозку, внаслідок чого виникає спазм судин [42].

Таким чином, ендотелін-1 та ендотеліновий рецептор типу А є одними з ключових факторів, від яких залежить розвиток багатьох серцево-судинних захворювань та ішемічного інсульту зокрема [36, 42, 43].

Функціонування ендотеліну-1 та ендотелінового рецептора типу А, безумовно, визначається структурними особливостями їх генів. Тому дослідження ролі однонуклеотидних поліморфізмів генів *EDN1* і *EDNRA* у розвитку ішемічного інсульту має велике теоретичне й практичне значення.

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З ПИТАННЯ РОЛІ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ *EDN1* і *EDNRA* У РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

1.1 Сучасні уявлення про патогенез ішемічного інсульту

Інсульт – це гостре порушення мозкового кровообігу, що спричинює ушкодження тканин мозку і розлади його функцій. У структурі мозкових інсультів виділяють три основні типи: ішемічний (інфаркт мозку), геморагічний (крововилив у мозок) та субарахноїдальний (прорив крові у підпаутинний простір і шлуночкову систему головного мозку) крововилив [9]. Найбільш поширеним серед них є ішемічний варіант [1, 3].

Проведення аналізу поняття «ішемічний інсульт» дозволяє виділити два підходи в розумінні його сутності – патогенетичний та клінічний. Із патогенетичної точки зору ішемічний інсульт – це гіпоксичне ураження ділянки паренхіми мозку, спричинене погіршенням кровотоку в ній, зменшенням перфузії та, як наслідок, порушенням метаболічних процесів і функціональної активності нейронів. Клінічно ішемічний інсульт – це синдром, що характеризується швидко виникаючими скаргами та/чи симптомами втрати вогнищевих мозкових та інколи загальнономозкових функцій, що зберігаються до 24 годин і більше або призводять до смерті пацієнтів унаслідок судинних порушень [6, 8, 12].

Важливим досягненням у галузі ангіоневрології є створення сучасної концепції гетерогенності ішемічного інсульту, що визначає різноманітність структурних уражень головного мозку та його клінічних проявів. Згідно з цією концепцією розрізняють такі патогенетичні підтипи ішемічного ушкодження мозку: атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний, гемодинамічний і гемореологічний [18, 44, 45].

Однією з основних причин виникнення ішемічних інсультів є тромбоз церебральних артерій: до 50 % гострих порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом є тромботичним або емболічним ускладненням атеросклеротичного процесу в артеріях великого та середнього калібру. Відомо, що процес тромбоутворення залежить від низки факторів: гемодинамічних, стану судинно-тромбоцитарного і плазмового компонентів системи гемостазу, стадії розвитку атеросклеротичної бляшки [46, 47].

Серед усіх випадків атеротромботичних уражень можна виділити два види: ураження макросудин з утворенням територіальних інфарктів (70 %) та ураження мікросудин із формуванням дрібних інфарктів (30 %). Частіше за все при гемісферних інфарктах головного мозку уражається басейн середньої (50–75 % випадків), рідше – передньої і задньої (20 та 10 % відповідно) мозкових артерій. Стенози інтракраніальних артерій є причиною 5–10 % інсультів, причому переважають ураження каротидного басейну, проксимальних ділянок середньої мозкової та основної артерій [48, 49, 50, 51, 52]. Відомо, що кожен хвилину через сонні артерії протікає 600–800 мл крові, а через хребцеві – близько 200 мл, тому частота мозкових інфарктів у передній циркуляції (каротидному басейні) в 3–4 рази вища, ніж у задній (вертебробазиллярному басейні) [53, 54].

Головний мозок, маса якого в дорослої людини становить лише 2 % від загальної маси тіла, за 1 хвилину отримує 750–850 мл крові, майже 20 % усього кисню, що потрапляє в організм, і приблизно стільки ж глюкози [55]. У фізіологічних умовах за 1 хв кожні 100 г тканини головного мозку отримують 55–60 мл крові, споживають 3–5 мл кисню [56, 57]. Постійне надходження кисню та глюкози необхідне для збереження енергетичного субстрату мозку, функціонування нейронів та підтримання їх інтегративної функції. Церебральний кровотік строго регулюється за рахунок багатьох скоординованих механізмів, зокрема регіональних і сегментарних змін судинного тонуусу та особливості міжклітинних взаємодій, що забезпечується переважно ендотелієм кровоносних судин [55].

Ураховуючи високу чутливість головного мозку до рівня енергетичного постачання, що забезпечується адекватним рівнем перфузії, однією із сучасних концепцій, що проливає світло на патогенез ішемічного інсульту, є концепція порогового ішемічного кровотоку. Згідно з її положеннями первинна реакція виникає при зменшенні мозкового кровотоку нижче ніж 55 мл/100 г речовини мозку за 1 хв і проявляється гальмуванням синтезу білка. Зменшення мозкового кровообігу нижче ніж 35 мл/100 г/хв стимулює анаеробний гліколіз, нижче від 20 мл/100г/хв викликає надлишкове вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів, запускає порушення енергетичного обміну. Виділяють верхній ішемічний поріг, або поріг втрати електричної функції, з кровотоком менше ніж 20 мл/100 г речовини мозку за 1 хв, нижче від якого порушуються функції нейронів: припиняється електрична активність у клітинах кори, зменшується амплітуда викликаних потенціалів із ділянки фокальної ішемії, порушується синаптична передача. Критичним порогом для необоротного пошкодження нейронів вважають зниження мозкового кровообігу менше ніж 10 мл/100 г за 1 хв. Такий ступінь ішемії розглядають як нижній ішемічний поріг енергетичного ураження, або поріг втрати клітинного іонного гомеостазу. Відбувається різке метаболічне порушення в епіцентрі ішемії: аноксична деполяризація клітинних мембран, розвивається цитотоксичний (обмінний) набряк мозку. Внаслідок цього виникають необоротні ушкодження нейронів і клітин нейроглії — некроз, апоптоз [56, 57, 58].

Другою не менш важливою концепцією патогенезу ішемічного інсульту є концепція ішемічної напівтіні. Згідно з даною концепцією зона церебральної ішемії не є однорідною. Ділянка мозку з найбільш вираженим зниженням мозкового кровообігу (менше ніж 10 мл/100г/хв) – «ядро» мозкового інфаркту, зазнає структурних порушень, які набувають необоротного характеру за рахунок некрозу дуже швидко (впродовж перших 6–8 хв). Ця зона дістала назву «ядерної» зони ішемії. Упродовж декількох годин «ядро» інсульту оточене ішемізованою, але живою тканиною (з рівнем кровотоку до 20мл/100г/хв) – це зона «ішемічної напівтіні», або пенумбри. Для клітин цієї зони ще властиві

активні метаболічні процеси, а її межі поширюються від ядерної зони до периферичної, що оточує вогнище, тканини. Порушення функції нейронів у зоні пенумбри мають оборотний характер. Хоча клітини перебувають у стані ризику функціональних порушень, рівень кровотоку знаходиться між двома порогамі і відповідає «мізерній» перфузії. Тобто, відновивши мозковий кровотік, у зоні пенумбри можна запобігти «доформуванню» вогнища некрозу та зменшити неврологічний дефіцит. Якщо це не вдається зробити, клітини ішемічної напівтіні гинуть за механізмом апоптозу, а зона інфаркту розширюється [5, 56, 58, 59, 60, 61].

Таким чином, процес формування ділянки інфаркту мозку є динамічним та відображає каскад циркуляторно-метаболічних порушень, що може тривати декілька годин і завершується через 1–2 доби після появи перших проявів ішемічного інсульту. Остаточний розмір зони інфаркту визначається ступенем і тривалістю локальної гіперперфузії тканини мозку, що змінюється з плином часу. Уже через 3–6 годин після виникнення перших симптомів інсульту формується стійкий структурно-морфологічний дефект. Цей період одержав назву «терапевтичного вікна», адже відновлення кровопостачання ішемізованої ділянки мозку впродовж нього дозволить призупинити процес формування і, отже, мінімізувати розміри зони інфаркту. Якщо кровотік не відновлюється, то впродовж наступних 24–48 годин продовжуються формування і збільшення осередку інфаркту залежно від ступеня зниження мозкового кровотоку [5, 14, 30, 62, 63].

Протягом перших шести годин після виникнення інфаркту мозку основні патогенетичні механізми загибелі нейронів у зоні ішемічної напівтіні пов'язані з виснаженням клітинних енергетичних ресурсів, надмірним накопиченням збудливих амінокислот та виникненням ексайтотоксичності, утворенням активних форм кисню з розвитком оксидантного стресу, функціональними змінами гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та його складової – ендотелію церебральних судин, реакцією стрес-реалізуючої

імунонейроендокринної системи на ушкодження тканини головного мозку [58, 64].

Раптове зменшення перфузії головного мозку призводить до значного обмеження надходження в мозкову тканину основних енергетичних субстратів — кисню та глюкози. При ішемії мозку вміст кисню в крові недостатній для аеробного окиснення глюкози, тому запускається анаеробний механізм її розщеплення, який лише частково компенсує енергетичні потреби мозку. Внаслідок цього рівень АТФ зменшується у 19 разів порівняно з аеробним окисненням такої самої кількості глюкози. Енергетичний дефіцит є причиною порушення функції Na/K-насоса. Погіршення активного іонного транспорту призводить до пасивного відтоку K^+ із клітин та притоку Ca^{2+} до клітин, внаслідок чого відбуваються деполяризація клітинних мембран та збільшення надходження Ca^{2+} до клітин через специфічні потенціал-залежні канали [58, 65].

Гостра ішемія зумовлює надмірне утворення нейронами глутамату. Доведено, що в період наростання ішемії головного мозку ступінь вираженості деструктивних змін корелює з його вмістом [16]. Глутамат у значній кількості спричиняє перезбудження постсинаптичних рецепторів, що отримало назву глутаматної ексайтотоксичності [58, 66, 67, 68, 69]. Внаслідок зв'язування глутамату з NMDA-рецепторами відбуваються «шокове» відкриття кальцієвих каналів та масивний приток Ca^{2+} до клітин [70]. Ca^{2+} в цитоплазмі спричиняє контрактуру фібрилярних структур та пошкодження мітохондрій, що, у свою чергу, підвищує рівень цитохрому С. Унаслідок цього відбуваються активація каспази і, як наслідок, загибель клітини за механізмом апоптозу. Також Ca^{2+} сприяє активації протеаз, фосфоліпаз (активує фосфоліпазу A_2 , що виявляє детергентну дію на мембрану клітини), NO-синтази [71]. Це призводить до зростання рівня оксиду азоту та вільних радикалів, розвитку оксидантного стресу та загибелі клітин.

Іноді реперфузія призводить до більшого тканинного пошкодження, ніж її відсутність. При реперфузії ішемізованих ділянок головного мозку кисень,

що з'являється в тканинах, вступає в реакцію з проміжними компонентами дихального ланцюга з утворенням супероксид-аніона, тобто відбувається підвищене утворення активних форм кисню при реоксигенації мозку – «кисневий парадокс» [56, 58, 72].

При гострій церебральній ішемії важливе значення має загибель нейронів унаслідок пошкодження вільними радикалами. Одним із неспецифічних механізмів активації вільнорадикального окиснення в мозку є підвищена продукція оксиду азоту шляхом стимуляції індуцибельної NO-синтази. Проте фізіологічно значущий NO зв'язується супероксид-аніоном кисню, що також утворюється ендотелієм судин. Це призводить до пригнічення вазодилатації та утворення пероксинітриду (ONOO⁻). Під впливом цієї високотоксичної сполуки ендотеліальна NOS-синтаза втрачає здатність переносити електрони до L- аргініну для утворення NO і замість цього переносить їх до молекулярного кисню, що призводить до утворення супероксид-аніона. Внаслідок цього формується «зачароване коло», в якому кількість вільних радикалів постійно збільшується, що сприяє ушкодженню клітин [14, 73].

Таким чином, розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту (ІІН), який є мультифакторіальним захворюванням, обумовлений взаємодією генетичних чинників та факторів зовнішнього середовища [74–79]. Патогенетичний ланцюг механізмів ІІН умовно можна поділити на два періоди. До першого відносять розвиток атеросклеротичного ураження судин головного мозку і тромботичних ускладнень у ділянці ерозованої бляшки. Для другого періоду характерна поява комплексу реакцій тканин головного мозку у відповідь на припинення або значне послаблення надходження до них артеріальної крові [80–82]. Оскільки патофізіологічним підґрунтям процесів, властивих для обох періодів, є ендотеліальна дисфункція, вважається, що їй належить провідна роль у патогенезі даного захворювання [23, 24, 83]. Враховуючи це, виникає необхідність подальшого детального вивчення механізмів, що можуть впливати на виникнення чи прогресування ЕД.

1.2. Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку ішемічного інсульту

Ендотелій судин не просто селективний бар'єр між кров'ю й тканинами, а складна метаболічна система, активно функціонуючий орган та найбільша в організмі залоза внутрішньої секреції [23, 66, 84].

Основними функціями ендотелію є: бар'єрна (відокремлення крові від власне тканини судинної стінки), транспортна (забезпечення дифузії, фільтрації та мікровезикулярного транспорту), метаболічна (участь у процесах обміну речовин та енергії), підтримання тромборезистентності (синтез сполук, що забезпечують антитромбогенні механізми та процеси гемостазу при порушенні цілісності ендотеліального шару), взаємодія з іншими типами клітин (із гладкими міоцитами й макрофагами судинної стінки, форменими елементами крові), регуляція судинного тонуусу (гемодинамічні чинники, біологічно активні речовини, гормони, фармакологічні агенти впливають на стан скорочення гладких м'язів судинної стінки не прямо, а опосередковано – через ендотеліальні клітини, які вивільнюють, залежно від характеру стимулу, вазодилататорні або вазоконстрикторні речовини) [85].

Серед факторів, що можуть стимулювати клітини ендотелію, важливою є зміна швидкості кровотоку, а саме збільшення напруги зсуву, причиною якої може бути підвищення артеріального тиску. Також вагомий вплив на ендотеліоцити здійснює підвищення концентрації циркулюючих або «внутрішньостінкових» нейрогормонів, таких як, наприклад, вазопресин, катехоламіни, ацетилхолін, брадикінін, аденозин, гістамін. Крім того, фактори, що виділяються тромбоцитами при їх активації (серотонін, АДФ, тромбін). За нормальних умов, у відповідь на стимуляцію, ендотелій реагує посиленням синтезу речовин, що сприяють розслабленню гладком'язових клітин судинної стінки, насамперед NO, а також простацикліну, ендотеліального фактора гіперполяризації та ін. [30].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, антипроліферативних, ангіопротекторних факторів (оксид азоту, простациклін, тканинний активатор плазміногену та ін.), з одного боку, і

вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних, прозапальних субстанцій (ендотелін, тромбоксан А₂, супероксиданіон, інгібітор тканинного активатора плазміногену, цитокіни та ін.), з іншого [50, 73, 86, 87, 88, 89, 90, 91].

Основними причинами дисфункції ендотелію сьогодні вважають гемодинамічні фактори, зокрема пристінкова напруга зсуву, гіперхолестеринемію, гіпергомоцистеїнемію, асиметричний диметиларгінін, гіперглікемію, вільнорадикальне пошкодження ендотелію, екзогенні та ендогенні інтоксикації, а також вікові зміни [26, 31, 88].

Розвиток ЕД залежить від впливу судинних факторів ризику і відображає ступінь їх пошкоджувальної дії. За умов збереження фізіологічних функцій і компенсаторних механізмів ендотелію дія факторів ризику не призводить до судинного пошкодження. Тобто саме порушення метаболізму судинного ендотелію є раннім предиктором несприятливих наслідків при більшості форм серцево-судинних захворювань. Існують дані, що підтверджують значну поширеність ЕД серед осіб похилого віку за відсутності інших факторів ризику чи судинних захворювань. Таким чином, ендотеліальну дисфункцію розглядають як перший прояв старіння у здорових людей і вагому причину підвищення ймовірності виникнення серцево-судинних захворювань та ішемічного інсульту зокрема [31, 92].

Фактори ризику судинних захворювань рано чи пізно порушують баланс ендотеліальних судинних агентів, що в подальшому реалізується в ініціюванні та прогресуванні патологічних змін судин, в тому числі церебральних [50]. Провокуючи ангіоспазм чи тромбоз судин, ЕД може бути самостійною причиною порушення кровообігу. З іншого боку, такі порушення регіонарного кровообігу, як ішемія, можуть призводити до ендотеліальної дисфункції [93].

Ендотеліальна дисфункція проходить декілька фаз. Перша з яких – компенсації. Для неї характерне підвищення секреторної активності ендотеліоцитів в умовах зростаючих вимог до судинної системи. Наступною є фаза субкомпенсації. Її особливістю є зворотні порушення бар'єрної функції

ендотелію, підвищення проникності для моноцитів, прозапальних цитокінів, ендотеліну та ін. Під час останньої фази – декомпенсації – спостерігається структурно-метаболічне виснаження ендотелію, що призводить до функціонального згасання, загибелі та десквамації клітин, пригнічення їх регенерації [30, 58].

Фізіологічне функціонування ендотелію відрізняється безперервною базальною секрецією оксиду азоту (NO), що підтримує тонус судин. Вважається, що порушення концентрації оксиду азоту відіграє важливу роль у механізмах ініціації та прогресування ендотеліальної дисфункції. Внаслідок активації ендотеліальної NO-синтази відбувається секреція оксиду азоту на фізіологічному рівні, здійснюється цитопротективний вплив на організм. Це супроводжується вазодилатацією, зниженням клітинної проліферації, зменшенням адгезії та агрегації тромбоцитів. При активації нейрональної та індукційної NO-синтази відбувається гіперпродукція оксиду азоту. У високих концентраціях NO здійснює пряму цитотоксичну й імуногенну дію, обумовлену його здатністю в реакції з супероксидним радикалом продукувати пероксинітрит, який спричиняє мутації та пошкодження ДНК, в результаті чого виникає апоптоз і некроз клітин [44, 58, 94, 95].

Відомо, що активність ферменту NO-синтази, що забезпечує синтез оксиду азоту – одного з основних медіаторів функції ендотелію, знижується з віком. Серед осіб віком понад 75 років рівень NO в крові у 3–4 рази нижчий, ніж у осіб 25–30-річного віку. Тому вважається, що зниження активності синтезу NO є одним із механізмів старіння організму [96].

Основним проявом ендотеліальної дисфункції є порушення рівноваги між вазодилатацією і вазоконстрикцією [97, 98]. Баланс у системі вазорегуляції забезпечується фізіологічними антагоністами: оксидом азоту та ендотеліном-1 (EDN1). Порушення цього балансу є основною причиною спазму судин [86]. Спостерігаються зменшення біодоступності оксиду азоту, яка здійснюється за рахунок інактивації ендотеліальної NO-синтази, і відповідно зниження синтезу NO, а також підвищення швидкості деградації уже синтезованого NO. Крім

того, підвищується продукція ендотеліальними клітинами ендотеліну-1 та інших вазоконстрикторних субстанцій. Такі метаболічні зміни призводять до тяжкого ушкодження ендотелію, порушення його цілісності та появи ділянок, позбавлених ендотеліального покриву, внаслідок чого вазоактивні речовини безпосередньо взаємодіють із гладком'язовими клітинами судинної стінки, викликаючи їх скорочення. На думку деяких учених, саме ці обставини є вирішальними у розвитку ендотеліальної дисфункції під впливом таких факторів ризику, як артеріальна гіпертензія, куріння, цукровий діабет та інші [30, 88].

Серед показників ендотеліальної функції, дослідження яких вагоме при різних захворюваннях, в тому числі цереброваскулярних, одним із найважливіших є вивчення продукції ендотеліну-1. Підвищена концентрація EDN1 у плазмі крові вважається маркером гострого церебрального інфаркту [99, 100, 101, 102]. У хворих з ішемічним інсультом на 1-шу добу захворювання підвищується вміст EDN1 у плазмі крові, а його рівень зростає при погіршенні стану хворих, що свідчить про прогресування судинних розладів [14, 103].

Установлено, що в гострому періоді ішемічного інсульту відзначається зниження рівня стабільного метаболіту оксиду азоту – NO_2 , що свідчить про важливу роль ендотелійзалежних механізмів у патогенезі інсульту і розвиток ендотеліальної дисфункції [44]. Дослідження інших учених довели, що розвиток ішемічного інсульту супроводжується зміною вазореактивності, яка опосередковується експресією ендотеліального вазодилататора – оксиду азоту і потужного вазоконстриктора – ендотеліну-1 із значною перевагою останнього, що є причиною ендотеліальної дисфункції [104]. Крім того, доведено фундаментальну роль ЕД у механізмах, що сприяють розвитку атеросклеротичного ураження судин [55, 105]. Порушення структури та функціонування ендотелію, а також запалення впливають на прогресування атеросклеротичного процесу [88, 106]. Експерименти підтвердили, що вираженість порушень ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії

відображає ступінь атеросклеротичного ураження коронарних і сонних артерій [99].

Вважається, що дисфункція ендотелію є найбільш ранньою подією в ініціюванні судинних захворювань, проте продовжує відігравати ключову роль і впродовж усього часу захворювання. Функціональні зміни ендотеліальних судин мозку сприяють зниженню рівня кровотоку (гіперфузії), порушенню відповіді на судинорозширювальні стимули та подальшому пошкодженню клітин. Навіть незначне, але тривале зниження мозкового кровотоку, що ще не спричиняє ішемії, має вагомі функціональні наслідки [55].

Таким чином, дисфункція ендотелію відіграє провідну роль у патогенезі ішемічного інсульту. Тому вивчення молекулярно-генетичних механізмів функціонування вазодилататорних та вазоконстрикторних агентів є актуальним питанням сьогодення та, можливо, однією з найперспективніших можливостей запобігання даної судинної патології.

1.3. Функціональне значення ендотеліну-1 та рецепторів до ендотеліну типу А

З моменту відкриття японськими вченими на чолі з *M. Yanagisawa* у 1988 році ендотеліну-1 (EDN1) [107] увага вчених усього світу прикута до вивчення його фізіологічної ролі та значення в патологічних процесах. Це пов'язано з великою потужністю його вазоконстрикторного ефекту, перевершити який не в змозі жодна з відомих на сьогодні ендогенних речовин [35, 102, 106, 108, 109, 110]. У зв'язку з цим ендотелін-1 вважається одним із найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію та важливим фактором, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції [33, 34, 36, 37].

Ендотелін-1 – біологічно активний біциклічний поліпептид ендотеліального походження, що складається з комбінації 21 амінокислоти з двома дисульфідними зв'язками Cys₁-Cys₁₅ і Cys₃-Cys₁₁.

Молекулярна маса даного білка становить 24,2 кДа, ізоелектрична точка – 5,64. Існує три ізоформи ендотелінів: ендотелін-1, ендотелін-2 та ендотелін-3 [111, 112]. Кількість амінокислот в усіх ендотелінів однакова, проте їх послідовність має деякі відмінності. Ендотелін-2 відрізняється від EDN1 лише двома амінокислотами, тоді як ендотелін-3 відрізняється шістьма амінокислотами [42, 113], серед яких EDN1 є найбільш активним, крім того, настільки потужним, що його вазоконстрикторний потенціал у 10 разів вищий ніж у ангіотензину II [66, 114]. Посттрансляційна модифікація ендотеліну-1 відбувається шляхом обмеженого протеолізу.

Попередником EDN1 є неактивний препро-EDN1, що складається з 212 амінокислот. Під дією специфічної ендопептидази від препро-ендотеліну відщеплюється фрагмент із 38 амінокислот, що має назву big-EDN1. Big-ендотелін розщеплюється під впливом ендотелінперетворюючого ферменту і утворюється EDN1 [42, 43, 115, 116, 117, 118].

За фізіологічних умов спрацьовує механізм авторегуляції між вазодилататорами і вазоконстрикторами: EDN1 синтезується в дуже низьких дозах, що за механізмом негативного зворотного зв'язку стимулює синтез NO. У здорових людей концентрація EDN1 в крові становить 0,03–0,3 пмоль/мл. Основна кількість ендотеліну-1 продукується ендотелієм судин, але він також синтезується астроцитами, гепатоцитами, гладком'язовими клітинами аорти, епітеліальними клітинами нирок, клітинами бронхіальних залоз та ендометрію [84].

Клітини ендотелію є основним джерелом EDN1, що робить цей пептид досить всюдисущим, а його конститутивне вивільнення з ендотелію може відігравати важливу роль у забезпеченні базального судинного тону. Крім того, для клітин гладкої мускулатури судин і дихальних шляхів та легневих епітеліальних клітин характерна продукція EDN1 у прозапальних станах [110].

До факторів, що стимулюють продукцію EDN1 клітинами ендотелію, відносять: механічну стимуляцію ендотелію (напруга зсуву), тромбін, іони

кальцію, епінефрин, ангіотензин II, вазопресин, допамін, еритропоетин, цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-1 β , ІЛ-5), фактори росту (фібробластичний, епідермальний, інсуліноподібний), ендотоксини, ліпіди (ліпопротеїни низької та високої щільності), стрес. Речовини, що інгібують синтез EDN1, – оксид азоту, цГМФ, передсердний натрійуретичний пептид, простациклін, брадикінін, естрогени [38, 41, 119, 120].

На думку деяких учених, EDN1 не депонується внутрішньоклітинно, за нормальних умов синтезується в низьких дозах і майже весь інактивується в легенях [66, 121]. Проте інші дослідники повідомляють про накопичення ендотеліну-1 у спеціальних регуляторних гранулах – тільцях Вейбеля-Паладе, чим і пояснюють швидке зростання його концентрації у плазмі крові у відповідь на подразнювальні чинники. Гіпоксія, стрес, тромбін, зміна напруги зсуву є тими факторами, що стимулюють екзоцитоз EDN1 із цих гранул [35, 122].

Через механізми, опосередковані G-білками, EDN1 індукує активацію фосфоліпази C та збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Внаслідок цього виникають скорочення гладких м'язів судин, а також активація коагулянтів (тромбоутворення) [42, 66].

Крім судинозвужувального, для ендотеліну-1 також характерні прозапальний, мітогенний та проліферативний ефекти, стимуляція утворення вільних радикалів та активація тромбоцитів [5, 14, 19, 37, 42, 123]. Підтверджено важливий внесок ендотеліну-1 у механізми виникнення атеросклеротичного процесу [124, 125], а саме у формуванні, прогресуванні та дестабілізації атеросклеротичної бляшки [33, 83, 106, 126]. Гіперхолестеринемія може призводити до розвитку ЕД, унаслідок чого підвищується рівень EDN1, який, у свою чергу, стимулює фактори росту, посилює адгезію нейтрофілів і тромбоцитів, сприяючи росту атеросклеротичної бляшки й тромбозу [38]. Посилення експресії ендотеліну-1 виявлено у клінічних дослідженнях та експериментальних моделях атеросклерозу, причому його рівень корелює з тяжкістю даного патологічного процесу [120]. На основі цих біологічних

ефектів ендотелін-1 залучений як важливий фактор у розвитку судинної дисфункції та серцево-судинних захворювань.

Ендотелін-1 здійснює свій вплив через активацію специфічних рецепторів: EDNRA- і EDNRB-рецепторів. Підтверджено високий рівень їх експресії у головному мозку [127, 128]. Обидва рецептори ендотеліну-1 належать до сім'ї трансмембранних протеїнів, асоційованих із G-білком. Більшою афінністю до EDN1 володіють EDNRA-рецептори [43]. Вони знаходяться в гладком'язових клітинах і відсутні в ендотеліальних клітинах. Взаємодія ендотеліну-1 з EDNRA-рецепторами викликає стійку вазоконстрикцію і проліферацію гладком'язових клітин. Більша частина EDNRB-рецепторів розміщена в мембрані ендотеліальних клітин, хоча є і в гладком'язових клітинах. Стимуляція EDNRB-рецепторів сприяє утворенню оксиду азоту і простагліцину, які викликають розширення судин, у той час як частина EDNRB-рецепторів, розміщених на гладком'язових клітинах, сприяють вазоконстрикції. Таким чином, кінцевий ефект ендотеліну-1 визначається локалізацією рецепторів і балансом між EDNRA- і EDNRB-рецепторами [37, 42, 110, 129, 130].

Взаємодія EDN1 з EDNRA-рецепторами призводить до активації фосфоліпази C із подальшим гідролізом фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфату в інозитолтрифосфат (ІТФ) і діацилгліцерол (ДАГ). ІТФ сприяє виділенню Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулума, відкриттю вольтаж-залежних Ca^{2+} -каналів клітинної мембрани, внаслідок чого зростає цитозольна концентрація кальцію [131, 132].

У здорових судинах продукція EDN1 мала, і біодоступність NO зберігається. Це означає, що баланс ефектів сприяє вазорелаксації шляхом активації цГМФ. При дисфункції ендотелію спостерігається підвищена експресія EDN1 у клітинах гладких міоцитів судин і макрофагів. Ендотелін-1 пригнічує експресію NO-синтази, тим самим знижуючи продукцію оксиду азоту. Також збільшується експресія EDNRB-рецепторів на поверхні гладком'язових клітин, що опосередковують вазоконстрикцію. Як EDNRA-, так

і EDNRB-рецептори, розміщені на гладких міоцитах, можуть взаємодіяти із супероксид-аніоном із подальшим утворенням пероксинітриту, що також зменшує біологічну активність NO. Таким чином, у сукупності баланс ефектів зміщується в бік вазоконстрикції, запалення та оксидантного стресу й прогресування ендотеліальної дисфункції [37].

Ендотеліновий рецептор типу А, як уже згадувалось, є трансмембранним білком, асоційованим із G-протеїном, з молекулярною масою 48 772 Да, що складається з 427 амінокислот. Білок містить сім трансмембранних доменів, з'єднаних разом трьома позаклітинними і трьома внутрішньоклітинними петлями з позаклітинним N-кінцем та внутрішньоклітинним C-кінцем [35, 119, 133].

Взаємодія ендотеліну-1 з ендотеліновим рецептором типу А відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні ЕД [38, 40, 41, 134]. Достовірно відомо, що на ранній стадії інсульту підвищується рівень EDN1, активуються EDNRA гладком'язових клітин судин мозку, внаслідок чого виникає спазм судин [42]. Таким чином, ендотелін-1 та ендотеліновий рецептор типу А є одними з ключових ланок, від яких залежить розвиток багатьох серцево-судинних захворювань та ішемічного інсульту зокрема [36, 42, 43].

Доведено, що EDN1 причетний до судинозвужувального ефекту кровоносних судин головного мозку, таким чином, впливає на регіональний кровообіг і церебральну мікроциркуляцію, що підтверджується в експериментах на хоріоїдному сплетенні мозку кроликів і великих церебральних артеріях котів. Вплив на судини мозку залежить від концентрації ендотеліну-1 і триває від 2 до 24 годин. Крім того, ендотелін-опосередкована вазоконстрикція поглиблювала ішемічний ефект уже існуючого церебрального пошкодження і була пов'язана зі збільшенням концентрації EDN1 у тканині головного мозку та плазмі крові [102]. Також відомо, що рівень EDN1 підвищується у хворих в гострому періоді ішемічного інсульту [39]. За даними *O. Moldes et al.* ендотелін-1 залучений до порушення функціонування гематоенцефалічного бар'єра. У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом і

високим рівнем ендотеліну-1 у плазмі крові спостерігали розвиток тяжкого набряку мозку. Це дає підстави вважати EDN1 біологічним маркером ризику розвитку набряку після ішемічного інсульту [29].

Враховуючи те, що функціонування EDN1 та ендотелінового рецептора типу A визначається структурними особливостями їх генів, тому необхідність їх вивчення не викликає сумнівів.

Ген ендотеліну-1 (*EDN1*) міститься на короткому плечі шостої хромосоми (6p24-p23), складається з 5 екзонів, 4 інтронів, а також спеціальних ділянок зв'язування субстратів, що регулюють експресію ендотеліну [35, 44, 135, 136]. Окрім стандартних TATA, CAAT боксів, промотор містить сайти зв'язування для AP1 (активууючий протеїн-1-модулятор транскрипції), HIF1 (гіпоксією індукований фактор 1), що робить свій внесок у регулювання EDN1 гіпоксією, NFAT (ядерний фактор активованих T-клітин), NF-κB (ядерний фактор капа-B) [42, 137].

Згідно з даними National Center for Biotechnology Information (NCBI) відомо понад п'ять тисяч однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена *EDN1*. Відомо, що алельні варіанти гена ендотеліну-1 залучені до механізмів розвитку та прогресування багатьох патологічних процесів і хвороб. На сьогодні вивчено асоціацію поліморфізмів гена *EDN1* з артеріальною гіпертензією [138, 139, 140], легеневою гіпертензією [141], гострим коронарним синдромом [142, 143], серцевою недостатністю [144], інфарктом міокарда [145] субарахноїдальним крововиливом, пов'язаним з аневризмою [146] та ішемічним інсультом [147].

Ген рецептора до ендотеліну типу A (*EDNRA*) локалізований на довгому плечі 4-ї хромосоми (4q31.22) і складається з промоторної ділянки, 8 екзонів та 7 інтронів [131, 148, 149]. Ген *EDNRA* охоплює 63,97 тисячі пар нуклеотидів геномної ДНК [127].

На сьогодні досліджено більше ніж сім тисяч однонуклеотидних поліморфізмів гена *EDNRA* в людини (NCBI), і їх подальше вивчення триває. Доведено важливу роль гена *EDNRA* та його алельних варіантів у механізмах виникнення багатьох мультифакторіальних захворювань, а саме легеневої

гіпертензії [150], мігрени та головного болю напруги [151, 152, 153], інтракраніальних аневризм [154], а також атеротромботичного церебрального інфаркту [155].

Серед відомих поліморфізмів найбільш клінічно значущими є Lys198Asn (rs5370) поліморфізм гена *EDN1* і C+70G (rs5335) поліморфний сайт гена *EDNRA*. Враховуючи роль ендотеліну-1 та його рецептора типу А в патогенетичних механізмах розвитку ендотеліальної дисфункції та ішемічного атеротромботичного інсульту та можливий вплив поліморфних сайтів на експресію й функціональні властивості білка, дослідження даних генетичних маркерів набуває значної актуальності.

2 ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для проведення досліджень було використано венозну кров 170 хворих з ПН, які перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні № 5, і 124 осіб контрольної групи, у яких відсутність цереброваскулярних захворювань підтверджували шляхом аналізу анамнестичних даних, оцінки неврологічного статусу, реєстрації ЕКГ і вимірювання артеріального тиску. Наявність виражених когнітивних порушень та психічних захворювань, онкологічних захворювань, цукрового діабету, тяжких захворювань печінки та нирок, вираженої серцевої недостатності, порушення ритму серця та провідності слугували критеріями виключення із контрольної групи.

Стосовно групи хворих з ПН критерієм включення було підтвердження ішемічного характеру інсульту, що здійснювалося за допомогою даних анамнезу, неврологічної симптоматики та результатами нейровізуалізації методом комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [1, 156, 157] на підставі анамнезу і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, електрокардіограми та КТ або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку. Згідно з цими критеріями виділяють п'ять основних підтипів ішемічних інсультів: атеротромботичний, кардіоеMBOLІчний, лакунарний, інсульт унаслідок рідкісних причин та інсульт невстановленої етіології. Атеротромботичний інсульт підтверджували за наявності характерної клінічної симптоматики, вогнища ураження мозку діаметром більше ніж 1,5 см на КТ або МРТ, стенозу або оклюзії мозкових артерій на 50 % просвіту і більше, що пов'язано з атеросклеротичними проявами, та за умови виключення кардіогенної емболії [156].

Серед хворих з ПН було 42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків віком від 40 до 85 років (середній вік становив $(64,7 \pm 0,73)$ року), а в групі контролю 36,3 % жінок і 63,7 % чоловіків (середній вік – $(76,7 \pm 0,93)$ року). Досліджувані групи не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P = 0,294$), проте середній вік першої ($(76,7 \pm 0,93)$ року) був істотно вищим, ніж другої ($P < 0,001$). Дана відмінність підвищувала надійність контрольної групи, адже ймовірність розвитку ПН в майбутньому в цих осіб знижувалася.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженнях із подальшим забором венозної крові на генетичний аналіз.

Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів з інсультом та осіб контрольної групи представлена в таблиці 2.1.1.

Таблиця 2.1 – Загальна клінічна характеристика хворих з ПН та осіб контрольної групи

<i>Показник</i>	<i>Група хворих з ПН (n = 170)</i>	<i>Контрольна група (n = 124)</i>	<i>P</i>
Вік, років	$64,7 \pm 0,73$	$76,7 \pm 0,93$	$< 0,001$
Стать, ж/ч	72/98	45/79	0,294*
Маса тіла (ж), кг	$77,6 \pm 1,42$	$69,8 \pm 1,8$	0,001
Маса тіла (ч), кг	$82,6 \pm 1,33$	$75,7 \pm 1,77$	0,002
Зріст (ж), см	$163,6 \pm 0,65$	$156,1 \pm 1,26$	$< 0,001$
Зріст (ч), см	$172,9 \pm 0,76$	$167,2 \pm 0,96$	$< 0,001$
ІМТ (ж), кг/м ²	$29,0 \pm 0,54$	$28,7 \pm 0,77$	0,744
ІМТ (ч), кг/м ²	$27,6 \pm 0,41$	$27,0 \pm 0,55$	0,355
Глюкоза крові, ммоль/л	$5,92 \pm 0,12$	$5,29 \pm 0,06$	$< 0,001$

Примітка: n – кількість пацієнтів; ж – жінки; ч – чоловіки; P – статистична значущість відмінностей; * – за χ^2 -критерієм Пірсона

Хворі з ПН мали істотно вищі показники зросту, маси тіла, концентрації глюкози крові натще порівняно з особами контрольної групи. Проте відмінності між групами за індексом маси тіла були статистично не достовірними як в осіб жіночої, так і чоловічої статі ($P > 0,05$).

Порівняння представників жіночої і чоловічої статей, які були хворі на ПН, дало наступні результати (табл. 2.1.2). Статистично достовірних відмінностей за віком, масою тіла та ІМТ не було виявлено. Показники усіх видів артеріального тиску (систоличного, діастолічного, пульсового та середнього) у групах порівняння також не відрізнялися.

Таблиця 2.2 – Загальна клінічна характеристика пацієнтів з ПН

Показники	Жінки ($n = 72$)	Чоловіки ($n = 98$)	P
Вік, повних років	$67,13 \pm 1,20$	$62,89 \pm 0,87$	0,084
Зріст, см	$163,77 \pm 0,66$	$173,64 \pm 0,74$	0,004
Маса тіла, кг	$78,37 \pm 1,50$	$82,80 \pm 1,42$	0,865
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,27 \pm 0,58$	$27,45 \pm 0,42$	0,143
АТ _{сист} , мм рт. ст.	$172,57 \pm 3,57$	$162,86 \pm 2,81$	0,519
АТ _{діаст} , мм рт. ст.	$98,82 \pm 1,78$	$92,81 \pm 1,56$	0,460
АТ _{пульс} , мм рт. ст.	$73,75 \pm 2,57$	$70,05 \pm 2,12$	0,517
АТ _{серед} , мм рт. ст.	$123,40 \pm 2,22$	$116,16 \pm 1,81$	0,952

Примітка: n – кількість пацієнтів; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Наявність найбільш поширених факторів ризику в групі хворих з ПН відображено в таблиці 2.1.3. Провідне місце серед наведених факторів ризику посідала артеріальна гіпертензія, яку виявляли у 75,3 % пацієнтів (81,9 % жінок і 70,4 % чоловіків). Порушення ліпопротеїнового складу та гіперкоагуляція крові теж посідали важливе місце і становили 58,6 % (58,8 % жінок і 58,4 % чоловіків) та 53,5 % (62,5 % жінок і 46,9 % чоловіків) відповідно. Порівняння показників, що характеризують ожиріння, цукровий діабет і куріння, дозволило встановити істотні статеві відмінності. Надмірну вагу виявляли частіше у жінок: 43,1 % проти 28,6 % у чоловіків ($P = 0,05$). Серед хворих з ПН 17,6 %

мали цукровий діабет, який також спостерігали частіше в осіб жіночої статі ($P = 0,031$). Проте така шкідлива звичка, як куріння, більш поширеною виявилась у чоловіків, ніж у жінок (42,9 % проти 11,1 %, $P < 0,001$).

Таблиця 2.1.3 – Дані про наявність факторів ризику в осіб жіночої і чоловічої статей, хворих на ПН

Показники	Жінки (n = 72)	Чоловіки (n = 98)	Загалом (n = 170)
Ожиріння	31 (43,1)	28 (28,6)	59 (34,7)
	$\chi^2 = 3,843; P = 0,050$		
Артеріальна гіпертензія	59 (81,9)	69 (70,4)	128 (75,3)
	$\chi^2 = 2,969; P = 0,085$		
Цукровий діабет	18 (25,0)	12 (12,2)	30 (17,6)
	$\chi^2 = 4,647; P = 0,031$		
Дисліпопротеїнемія [#]	40 (58,8)	52 (58,4)	92 (58,6)
	$\chi^2 = 0,002; P = 0,960$		
Гіперкоагуляція крові	45 (62,5)	46 (46,9)	91 (53,5)
	$\chi^2 = 2,969; P = 0,085$		
Куріння	8 (11,1)	42 (42,9)	50 (29,4)
	$\chi^2 = 20,15; P < 0,001$		

Примітка: n – кількість пацієнтів; у дужках – %; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона; # – для цього показника: n = 68 (жінки); n = 89 (чоловіки); n = 157 (загалом);

У таблиці 2.1.4 наведено характеристику інсульту залежно від ступеня тяжкості ПН, повторності інсульту, його локалізації за артеріальним басейном та наявних неврологічних проявів у пацієнтів жіночої та чоловічої статей.

За тяжкістю клінічного перебігу ПН може бути легкого, середнього і тяжкого ступенів. Ступінь тяжкості визначали під час госпіталізації. При легкому ступені перебігу ПН спостерігали слабовиражену неврологічну симптоматику, яка повністю відновлювалася протягом трьох тижнів. Перебіг середнього ступеня тяжкості супроводжувався наявністю осередків

неврологічної симптоматики без симптомів набряку мозку чи порушення свідомості.

Таблиця 2.1.4 – Клінічна характеристика ішемічного інсульту в осіб жіночої і чоловічої статей

	Жінки, n (%)	Чоловіки, n (%)	Загалом, n (%)
<i>За тяжкістю</i>			
Легкий	26 (36,1)	29 (29,6)	55 (32,4)
Середньої тяжкості	25 (34,7)	41 (41,8)	66 (38,8)
Тяжкий	21 (29,2)	28 (28,6)	49 (28,8)
$\chi^2 = 1,091; P = 0,579$			
<i>За повторністю</i>			
Первинний	51 (70,8)	54 (55,1)	105 (61,8)
Вторинний	21 (29,2)	44 (44,9)	65 (38,2)
$\chi^2 = 4,349; P = 0,037$			
<i>За артеріальним басейном</i>			
Передня, середня, задня мозкові артерії	62 (86,1)	70 (71,4)	132 (77,6)
Вертебральні та базилярна артерії	7 (9,7)	17 (17,3)	24 (14,1)
Поєднаний	3 (4,2)	11 (11,3)	14 (8,3)
$\chi^2 = 5,372; P = 0,068$			
<i>За неврологічними проявами</i>			
Сенсорні порушення	10 (13,9)	18 (18,4)	28 (16,5)
Рухові порушення	0	4 (4,0)	4 (2,4)
Сенсорно-рухові порушення	62 (86,1)	76 (77,6)	138 (81,1)
$\chi^2 = 3,819; P = 0,148$			

Примітка: n – кількість пацієнтів; у дужках – %; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Тяжкий ступінь інсульту призводив до появи виражених загально мозкових симптомів із пригніченням свідомості, ознаками набряку мозку, значним осередковим дефектом, вегетативними і трофічними порушеннями.

У 32,4 % хворих з інсультом було виявлено легкий ступінь перебігу. Середній ступінь тяжкості й тяжкий діагностували у 38,8 і 28,8 % пацієнтів відповідно.

Щодо повторності інсульту, у 38,2 % хворих розвивався повторний інсульт. Проаналізувавши отримані дані за статтю, виявили, що вторинний ІН частіше виникав у чоловіків, ніж у жінок (44,9 % проти 29,2 %; $P = 0,037$).

Різноманітність клінічних проявів ІН пов'язано з ураженням певних церебральних артерій чи артеріальних басейнів. Так, розвиток інфаркту мозку в ділянці передньої, середніх і задньої мозкових артерій може призводити до розвитку парезу нижньої кінцівки або геміпарезу з переважним ураженням ноги на протилежному боці, геміплегії, геміанестезії, геміанопсії на протилежному щодо вогнища боці тіла та зорових розладів (гомонімна геміанопсія зі збереженням макулярного зору або квадрантна геміанопсія). При ушкодженні вертебральних і базилярної артерій спостерігаються втрата свідомості, окорухові порушення внаслідок ураження III, IV, VI пар черепних нервів, розвиток тризму, тетрапарезу або тетраплегії, порушення м'язового тону (короткочасна децеребраційна ригідність, горметонічні судоми, що змінюються м'язовою гіпо- і атонією). Серед представників дослідної групи 77,6 % мали ураження передньої, середніх і задньої мозкових артерій; 14,1 % – ураження у вертебро-базиллярному басейні і 8,3 % хворих мали поєднаний варіант ураження. Різниця у розподілі осіб різної статі залежно від артеріального басейну виявлено не було ($\chi^2 = 5,372$; $P = 0,068$).

Прояви неврологічного дефіциту залежать від ураженого артеріального басейну. Можлива поява сенсорних порушень, рухових розладів або, що відбувається найчастіше, сенсорних неврологічних проявів. Наявність сенсорних порушень виявили у 16,5 % хворих на ІН, у 2,4 % хворих – лише рухові розлади, а поєднання рухових і сенсорних неврологічних проявів було у 81,1 % хворих. Порівняння розподілу осіб різної статі залежно від неврологічних проявів достовірної різниці не дало ($\chi^2 = 3,819$; $P = 0,148$).

3 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ

Матеріалом для дослідження була венозна кров, забір якої проводили кваліфіковані спеціалісти в клінічних умовах із дотриманням правил медичної асептики і антисептики. Кров хворих з ПН та осіб контрольної групи набирали у моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstedt», Німеччина) у якості антикоагулянта, заморожували та зберігали за температури $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Основним методом для проведення генотипування була полімеразна ланцюгова реакція.

Виділення ДНК із лейкоцитів венозної крові

ДНК виділяли за допомогою набору DIAtom DNA Prep 200 («Isogene», Росія) з використанням протоколу, запропонованого комерційним набором.

Протокол виділення ДНК:

1. Цільну венозну кров (100 мкл) внести у пробірку об'ємом 1,5 мл.
2. Додати 400 мкл лізуючого реагенту і перемішати вміст пробірок за допомогою обертання (10 разів).
3. Пробірки з сумішшю термостатувати 5 хвилин за температури $65\text{ }^{\circ}\text{C}$.
4. Суміш осадити шляхом центрифугування пробірок при 5 000 об/хв протягом 10 с.
5. Додати до суміші 20 мкл ретельно змішаної на вортексі суспензії сорбенту *NucleoSTM*.
6. Пробірки помістити на ротатор і перемішувати 10 хв.
7. Центрифугувати пробірки впродовж 10 с при 5 000 об/хв.
8. Видалити супернатант за допомогою помпи, не зачіпаючи осаду.
9. У пробірку з осадом додати 200 мкл лізуючого реагента та ретельно перемішати до гомогенного стану на вортексі.
10. Додати в пробірку 1 мл сольового буфера, перемішати обертанням 10 разів.

11. Центрифугувати 10 с при 5 000 об/хв, видалити супернатант, не зачіпаючи осаду, за допомогою помпи.
12. У пробірку додати 1 мл сольового буфера, перемішати вміст до гомогенного стану.
13. Центрифугувати пробірки протягом 10 с при 5 000 об/хв, видалити супернатант, не зачіпаючи осаду, за допомогою помпи.
14. Повторно виконати пункти 12 і 13 протоколу.
15. Осад пробірок висушити за температури 65 °С упродовж 5 хвилин.
16. У пробірку з осадом внести 50 мкл ЕкстраГену™, забір якого від загальної кількості здійснювати при постійному помішуванні.
17. Суспензувати вміст до однорідного стану на вортексі 10 с.
18. Термостатувати пробірки 5 хв за температури 65 °С.
19. Суспензувати вміст пробірок на вортексі, центрифугувати протягом 1 хв при 10 000 об/хв.
20. Перенести супернатант із ДНК у мікропробірки, зберігати за температури – 20 °С.

Проведення PCR-RFLP

Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 ("Applied Biosystems", США). Склад реакційної суміші для проведення ампліфікації наведено в **таблиці 3.2.1.**

Таблиця 3.1 – Склад реакційної суміші для проведення ампліфікації

<i>Реакційна суміш</i>	<i>Lys198Asn-поліморфізм гена EDN1</i>	<i>C+70G-поліморфізм гена EDNRA</i>
ДНК	0,75 мкл	0,75 мкл
5×PCR buffer blue	5 мкл	5 мкл
10×dNTP-mix	2,5 мкл	2,5 мкл
DreamTag™ DNA Polymerase	0,15 мкл	0,15 мкл
Праймер Fwd	0,15 мкл	0,1 мкл
Праймер Rev	0,15 мкл	0,1 мкл
dH ₂ O	16,3 мкл	16,4 мкл
Разом	25 мкл	25 мкл

Примітка: dNTP-mix – суміш нуклеотидів; Fwd – прямий праймер; Rev – зворотний

праймер; dH₂O – деіонізована вода

Ампліфікацію проводили впродовж 35 циклів. Режими ампліфікації ділянок ДНК, що містять досліджувані поліморфізми, та нуклеотидна послідовність праймерів (“Metabion”, Німеччина) наведені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2 – Режими ампліфікації

Полі-морфізм	Прай-мер	Нуклеотидна послідовність	Ампліфікація		
			D (t, час)	H (t, час)	E (t, час)
<i>Lys198Asn</i>	Fwd	5' TCTTGCTTTATTAGGTCGGGAGACC 3'	94 °C, 60 с	61 °C, 60 с	72 °C, 45 с
	Rev	5' TTTGAACGAGGACGCTGGTC 3'			
<i>C+70G</i>	Fwd	5' TAGAAGCACTCCTCGGTACTCC 3'	94 °C, 50 с	60 °C, 40 с	72 °C, 60 с
	Rev	5' TCGTAGATGTTGTGGGTGGATA 3'.			

Примітка: Fwd – прямий праймер; Rev – зворотний праймер; D – денатурація; H – гібридизація праймерів; E – елонгація

Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували з відповідною рестриктазою: 2 ОД *Cac81* – *Lys198Asn*-поліморфізм (у буфері G такого складу: 10 мМ трис-НСl (рН 7,5), 10 мМ хлориду магнію, 50 мМ хлориду натрію і 0,1 мг/мл альбуміну); 3 ОД *NtuCl* – *C+70G*-поліморфізм (у буфері R такого складу: 10 мМ трис-НСl (рН 8,5), 10 мМ MgCl₂, 100 мМ KCl, і 0,1 мг/мл альбуміну) (табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.3 – Рестрикційний аналіз за *Lys198Asn*-поліморфізмом гена *EDN1* та *C+70G*-поліморфізмом гена *EDNRA*

Поліморфізм	Ендонуклеаза рестрикції	Сайт рестрикції	Температура інкубації, час
<i>Lys198Asn</i>	<i>Cac81</i>	5'...GCN↓NGC...3' 5'...CGN↑NCG...3'	37 °C, 18 год
<i>C+70G</i>	<i>NtuCl</i>	5'...↓GTSAC...3' 3'...CASTG↑...5'	37 °C, 20 год

Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез проводили в камері Helicon (0,13 А; 160 V; 35 хв – *Lys198Asn*-поліморфізм; 0,1 А; 140 V;

25 хв – С+70G-поліморфізм). Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

Інтерпретація результатів PCR-RFLP

Lys198Asn-поліморфізм гена EDN1. Наявність у 5665-й позиції гена *EDN1* гуаніну призводила до розщеплення ампліфікату, що складався з 262 пар основ, рестриктазою *Cac81* на два фрагменти – 189 і 73 пари основ. При заміні гуаніну на тимін сайт рестрикції для *Cac81* втрачався і утворювався один фрагмент розміром 262 пари основ (рис. 3.2.1).

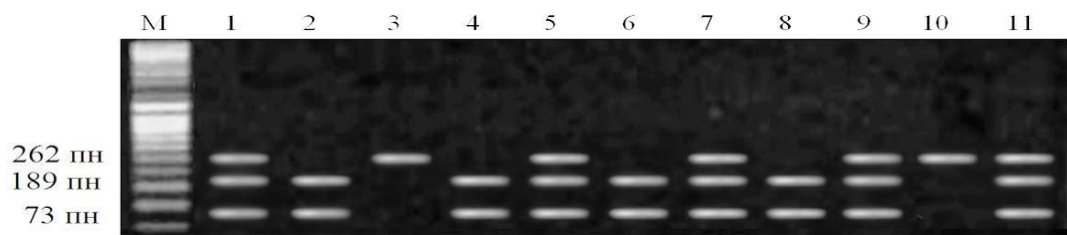


Рисунок 3.2.1 – Результати рестрикційного аналізу *Lys198Asn-поліморфізму* гена *EDN1*: М – маркер молекулярної маси; пн – пари нуклеотидів; доріжки 2, 4, 6, 8 – відповідають *Lys/Lys*-генотипу; доріжки 1, 5, 7, 9, 11 – *Lys/Asn*-генотипу; 3, 10 – *Asn/Asn*-генотипу

С+70G-поліморфізм гена EDNRA. Якщо в 211-й позиції 8-го екзона гена *EDNRA* містився цитозин, ампліфікат, що складався із 174 пар нуклеотидів, розщеплювався рестриктазою *NtuCI* на два фрагменти – 116 і 58 пар нуклеотидів. У разі заміни цитозину на гуанін сайт рестрикції для *NtuCI* втрачався і утворювався один фрагмент розміром 174 пари нуклеотидів (рис. 3.2.2).

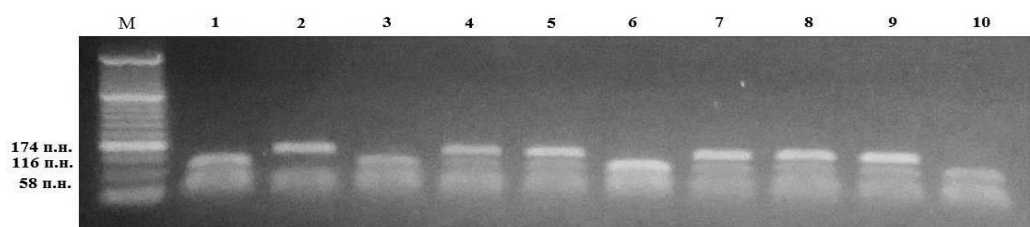


Рисунок 3.2.2 – Результати рестрикційного аналізу *С+70G-поліморфізму* гена *EDNRA*: М – маркер молекулярної маси; пн – пари нуклеотидів; доріжки 1, 3, 6, 10 відповідають *С/С*-генотипу; 4, 5, 7, 8, 9 – *С/Г*-генотипу; 2 – *Г/Г*-генотипу

4 СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Статистичне опрацювання одержаних результатів здійснювали за допомогою програми SPSS-17.0. Відповідно до вимог ГОСТ 11.006-74 перед перевіркою статистичних гіпотез був проведений аналіз нормальності розподілу величин у вибірках за допомогою критерію Колмогорова – Смирнова за алгоритмами, реалізованими у програмі SPSS-17.0.

Перевірку різниці розподілу генотипів здійснювали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона. Значення $P < 0,05$ вважали статистично значущими.

Значущість відмінностей між середніми значеннями декількох груп даних (групи з різними генотипами) визначали використовуючи однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA – analysis of variance) із критерієм Фішера [128].

Для визначення достовірності відмінностей між двома вибірками використовували критерій Стюдента (t). Ймовірність відмінностей двох вибірок (P) визначали на основі величини t й кількості ступенів вільності ($l = n_1 + n_2 - 2$) за таблицею розподілу Стюдента. Відмінність вважали достовірною, якщо ймовірність випадкової різниці не перевищувала 0,05 ($P < 0,05$) [129].

Для встановлення ризику розвитку ПН розраховували відношення шансів (OR) та 95 % довірчий інтервал (CI) для доміантної, рецесивної, наддоміантної та адитивної моделей успадкування. Такі фактори ризику ПН, як вік, стать, ІМТ, АГ та куріння були застосовані як коваріанти під час мультиваріабельного логістичного регресійного аналізу.

Моделювання міжлокусних взаємодій реалізовували за допомогою методу скорочення багатофакторної розмірності (MDR). Усі тести були двосторонніми, значення $P < 0,05$ вважали статистично значущими.

5 АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ *EDN1*, *EDNRA*

5.1 Вплив алельних поліморфізмів Lys198Asn гена *EDN1* і C+70G гена *EDNRA* на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту

З'ясування ролі генетичного фактора у розвитку поширених мультифакторіальних захворювань належить до основних завдань сучасної медицини. Важливим методом, що використовується для виявлення спадкової схильності до тих чи інших хвороб, є аналіз однонуклеотидного поліморфізму генів.

Lys198Asn (rs5370) поліморфізм гена *EDN1* являє собою заміну пурину гуаніну (G) на піримідин тимін (T) у 5665-му положенні гена, що відображається на 61-му нуклеотиді 5-го екзона і призводить до амінокислотної заміни лізину на аспарагін у 198-му кодоні білка [158]. Відомо, що наявність мінорного алеля за даним поліморфним сайтом асоційована з більш високим рівнем ендотеліну-1 у плазмі крові [159, 160, 161], а генотип Lys/Lys асоційований з його найменшим рівнем [162]. Експериментально встановлено, що однакова концентрація ендотеліну-1 потенціювала фенілефрин-індуковану вазоконстрикцію сильніше у носіїв мінорного алеля [163].

Суть алельного поліморфізму C+70G (rs5335) полягає в трансверсії піримідину цитозину (C) на пурин гуанін (G) в 211-му положенні восьмого екзона, що відповідає 3'-нетрансльованій ділянці гена *EDNRA* [158, 164]. Точкова заміна нуклеотидів може змінювати хімічну структуру ДНК, але її значення залишається невивченим. Існує припущення, що ефект даного поліморфного варіанта є кількісним, а не якісним: впливає на рівень експресії гена *EDNRA* у відповідь на ті чи інші регуляторні впливи і не призводить до заміни амінокислоти у структурі білка [158, 165]; 3'-нетрансльована ділянка бере участь у посттрансляційних регуляторних механізмах. Генетична мінливість у даній ділянці може мати значний вплив на стабільність мРНК і таким чином – на загальну кількість функціонуючих рецепторів [161, 165].

Частоту алелів і трьох можливих поліморфних варіантів генотипу за Lys198Asn-поліморфізмом гена *EDNI* та C+70G-поліморфізмом гена *EDNRA*, а також перевірку відповідності розподілу основного і мінорного алелів рівновазі Харді – Вайнберга наведено у таблиці 5.1.1.

Таблиця 5.1.1 – Частота алельних варіантів і алелів за Lys198Asn- і C+70G- поліморфними варіантами генів *EDNI* і *EDNRA* у контрольній групі та у хворих з ПН

Lys198Asn-поліморфізм		
	<i>Контрольна група</i>	<i>Хворі з ПН</i>
Гомозиготи Lys/Lys, n (%)	79 (63,7)	82 (48,2)
Гетерозиготи Lys/Asn, n (%)	40 (32,3)	67 (39,4)
Гомозиготи Asn/Asn, n (%)	5 (4,0)	21 (12,4)
Lys-алель	0,8	0,68
Asn-алель	0,2	0,32
χ^2	0	1,54
P	> 0,05	> 0,05
C+70G-поліморфізм		
	<i>Контрольна група</i>	<i>Хворі з ПН</i>
Гомозиготи C/C, n (%)	36 (29,0)	41 (24,1)
Гетерозиготи C/G, n (%)	62 (50,0)	98 (57,6)
Гомозиготи G/G, n (%)	26 (21,0)	31 (18,2)
C-алель	0,54	0,53
G-алель	0,46	0,47
χ^2	0,01	4,19
P	> 0,05	< 0,05

Примітка: n – кількість пацієнтів; χ^2 і P відображають відхилення у кожній групі від рівноваги Харді – Вайнберга

Проведений аналіз дозволив установити відсутність статистично достовірних відхилень у розподілі алелів за Lys198Asn-поліморфізмом серед хворих з ПН та в осіб контрольної групи від очікуваних за генетично-популяційним законом величин ($P > 0,05$). Стосовно C+70G-поліморфізму гена *EDNRA* частоти C- і G-алелів у контрольній групі відповідали рівновазі Харді – Вайнберга ($P > 0,05$), чого не можна сказати про групу хворих з ПН ($P < 0,05$).

Результати розподілу генотипів у пацієнтів з ішемічним атеротромботичним інсультом та у осіб контрольної групи за Lys198Asn- і C+70G- поліморфізмами генів *EDNI* та *EDNRA* наведені на рисунку 3.1.1.

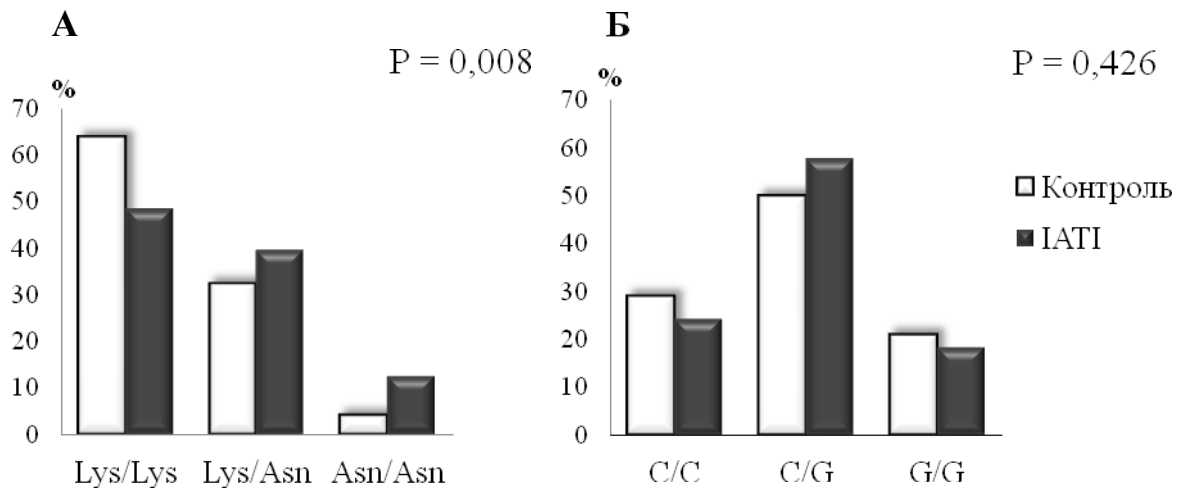


Рисунок 5.1.1 – Частота алельних варіантів гена *EDNI* за поліморфізмом Lys198Asn (А) і поліморфізмом C+70G гена *EDNRA* (Б) у хворих з ПН (чорні стовпчики) і в контрольній групі (білі стовпчики). P – статистична значущість відмінності показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Виявлено, що у хворих з ПН співвідношення гомозигот за основним алелем (Lys/Lys), гетерозигот (Lys/Asn) і гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) становить 48,2; 39,4 і 12,4 %, а в контрольній групі – відповідно 63,7; 32,3 і 4,0 %. При цьому відмінності частоти зазначених генотипів між групою хворих з ПН та контрольною групою були статистично достовірними ($\chi^2 = 9,757$; $P = 0,008$) [166, 167].

Співвідношення гомозигот за основним алелем C/C поліморфізму гена *EDNRA*, гетерозигот C/G і гомозигот за «патологічним» алелем G/G в основній групі становило 24,1; 57,6 і 18,2 %, а в контрольній – 29,0; 50,0 і 21,0 % відповідно (рис. 5.1.1 Б). Під час аналізу статистично достовірних відмінностей у розподілі різних варіантів генотипу між хворими з ПН і особами контрольної групи за C+70G-поліморфізмом не виявлено ($\chi^2 = 1,708$; $P = 0,426$). Таким чином, не існує зв'язку між вивченим генетичним чинником і розвитком ПН.

У таблиці 5.1.2 наведені результати аналізу асоціації поліморфних варіантів Lys198Asn (ген *EDN1*) і C+70G (ген *EDNRA*) із розвитком ІН з урахуванням різних моделей успадкування.

Таблиця 5.1.2 – Аналіз асоціації Lys198Asn- і C+70G-поліморфних варіантів генів *EDN1* та *EDNRA* із розвитком ІН з урахуванням різних моделей успадкування

Ген	SNP	Модель	P	OR (95 % CI)
<i>EDN1</i>	Lys198Asn	Домінантна	0,009	1,884 (1,173–3,026)
		Рецесивна	0,018	3,354 (1,228–9,160)
		Наддомінантна	0,209	1,366 (0,840–2,221)
		Адитивна ^a	0,060	1,614 (0,980–2,657)
			0,007	4,046 (1,455–11,256)
<i>EDNRA</i>	C+70G	Домінантна	0,344	1,287 (0,763–2,172)
		Рецесивна	0,559	0,841 (0,470–1,504)
		Наддомінантна	0,194	1,361 (0,855–2,167)
		Адитивна	0,242	1,388 (0,801–2,403)
			0,896	1,047 (0,527–2,081)

SNP – однонуклеотидний поліморфізм; CI – довірчий інтервал; OR – відношення шансів.

^a Верхній рядок в адитивній моделі містить результати порівняння між Aa- та AA-генотипами, нижній рядок – між aa- та AA-генотипами

Використання методу логістичної регресії дозволило встановити збільшення ризику розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту при наявності Lys198Asn-поліморфізму гена *EDN1*. У осіб, що є гомозиготами за мінорним алелем, ймовірність виникнення ІН більша у 4 рази, порівняно з гомозиготами за основним алелем (P = 0,07; OR = 4,046) [168].

5.2 Асоціація Lys198Asn-поліморфізму гена EDN1 і C+70G-поліморфного варіанта гена EDNRA з ішемічним атеротромботичним інсультом у осіб з різними факторами ризику

Ішемічний інсульт є мультифакторіальним захворюванням, у розвитку якого важливу роль відіграють статеві відмінності, артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла та куріння.

Аналіз за статтю. Розподіл частот алельних варіантів Lys198Asn-поліморфізму гена EDN1 та C+70G-поліморфізму гена EDNRA за статтю в осіб контрольної групи і хворих з ІІН подано в табл. 5.2.1.

Таблиця 5.2.1 – Асоціація Lys198Asn- і C+70G-алельних поліморфізмів генів EDN1 та EDNRA з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб різної статі

Lys198Asn-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Жінки</i>		<i>Чоловіки</i>	
	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>
Lys/Lys	30 (66,7 %)	30 (41,7 %)	49 (62,0 %)	52 (53,1 %)
Lys/Asn	14 (31,1 %)	36 (50,0 %)	26 (32,9 %)	31 (31,6 %)
Asn/Asn	1 (2,2 %)	6 (8,3 %)	4 (5,1 %)	15 (15,3 %)
Разом	45 (100 %)	72 (100 %)	79 (100 %)	98 (100 %)
χ^2	7,416		4,913	
P	0,025		0,086	
C+70G-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Жінки</i>		<i>Чоловіки</i>	
	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>
C/C	13 (28,9 %)	19 (26,4 %)	23 (29,1 %)	22 (22,4 %)
C/G	22 (48,9 %)	36 (50,0 %)	40 (50,6 %)	62 (63,3 %)
G/G	10 (22,2 %)	17 (23,6 %)	16 (20,3 %)	14 (14,3 %)
Разом	45 (100 %)	72 (100 %)	79 (100 %)	98 (100 %)
χ^2	0,093		2,894	
P	0,954		0,235	

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Серед жінок контрольної групи частота генотипів *Lys/Lys*, *Lys/Asn*, *Asn/Asn* становила 66,7; 31,1; 2,2 %, а серед хворих з ПН жіночої статі – 41,7; 50,0; 8,3 % відповідно. Показник *P*, розрахований за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнював 0,025, що свідчить про наявність статистично значущих відмінностей. Достовірної різниці у розподілі генотипів у представників контрольної та дослідної груп серед осіб чоловічої статі не виявлено.

Під час вивчення статевих відмінностей у співвідношенні алельних варіантів за *C+70G*-поліморфізмом гена *EDNRA* було встановлено, що не існує достовірної різниці у розподілі генотипів серед хворих на ПН та практично здорових осіб як жіночої ($\chi^2 = 0,093$; *P* = 0,954), так і чоловічої ($\chi^2 = 2,894$, *P* = 0,235) статей.

У таблиці 5.2.2 представлено порівняльні дані про частоту варіантів *Lys198Asn*-поліморфізму гена ендотеліну-1 у жінок і чоловіків контрольної групи і групи хворих з ПН. Серед хворих з ПН осіб жіночої статі з генотипом *Lys/Lys* було 41,7 %, *Lys/Asn* – 50,0 %, *Asn/Asn* – 8,3 %, а осіб чоловічої статі з різними генотипами – 53,1; 31,6; 15,3 % відповідно. Одержані результати свідчать про статистично значущу відмінність у розподілі генотипів між особами різної статі у хворих з ПН ($\chi^2 = 6,304$; *P* = 0,043). Серед представників контрольної групи співвідношення осіб чоловічої і жіночої статей за генотипами гена *EDN1* достовірно не відрізнялося ($\chi^2 = 0,700$; *P* = 0,705)[169].

За результатами порівняння частот варіантів *C+70G*-поліморфізму в осіб різної статі окремо в контрольній групі та у хворих з ПН (табл. 3.2.2) було встановлено відсутність статистично значущої різниці в розподілі алельних варіантів даного поліморфізму між чоловіками та жінками як у контрольній групі ($\chi^2 = 0,071$; *P* = 0,965), так і в групі хворих з ПН ($\chi^2 = 3,514$; *P* = 0,173) [170].

Завдяки проведеному аналізу розподілу частот ішемічних інсультів у жінок і чоловіків із різними варіантами генотипу за *Lys198Asn*- і *C+70G*-поліморфізмами генів ендотеліну-1 та ендотелінового рецептора типу А одержали результати, наведені в таблиці 5.2.3.

Таблиця 5.2.2 – Частота генотипів за Lys198Asn-поліморфізмом гена EDN1 та C+70G-поліморфізмом гена EDNRA у жінок і чоловіків контрольної групи і хворих з ПН

Lys198Asn-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Контроль</i>		<i>ПН</i>	
	<i>Жінки</i>	<i>Чоловіки</i>	<i>Жінки</i>	<i>Чоловіки</i>
Lys/Lys	30 (66,7 %)	49 (62,0 %)	30 (41,7 %)	52 (53,1 %)
Lys/Asn	14 (31,1 %)	26 (32,9 %)	36 (50,0 %)	31 (31,6 %)
Asn/Asn	1 (2,2 %)	4 (5,1 %)	6 (8,3 %)	15 (15,3 %)
Разом	45 (100 %)	79 (100 %)	72 (100 %)	98 (100 %)
χ^2	0,700		6,304	
P	0,705		0,043	
C+70G-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Контроль</i>		<i>ПН</i>	
	<i>Жінки</i>	<i>Чоловіки</i>	<i>Жінки</i>	<i>Чоловіки</i>
C/C	13 (28,9 %)	23 (29,1 %)	19 (26,4 %)	22 (22,4 %)
C/G	22 (48,9 %)	40 (50,6 %)	36 (50,0 %)	62 (63,3 %)
G/G	10 (22,2 %)	16 (20,3 %)	17 (23,6 %)	14 (14,3 %)
Разом	45 (100 %)	79 (100 %)	72 (100 %)	98 (100 %)
χ^2	0,071		3,514	
P	0,965		0,173	

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 - критерієм Пірсона

Серед осіб із генотипом Lys/Asn у групі контролю було 35,0 % жінок та 65,0 % чоловіків, тоді як серед хворих з ПН – 53,7 % жінок і 46,3 % чоловіків. Аналізуючи наведені дані, можна зробити висновок, що в носіїв Lys/Asn-генотипу відмінність частоти осіб жіночої і чоловічої статей серед хворих з ПН та особами контрольної групи є статистично значущою ($\chi^2 = 3,530$; P = 0,046).

Таблиця 5.2.3 – Частота ішемічних інсультів у жінок і чоловіків із різними варіантами генотипу за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів EDN1 та EDNRA

Lys198Asn-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Стать</i>	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>
Lys/Lys	Жінки	30 (38,0 %)	30 (36,6 %)
	Чоловіки	49 (62,0 %)	52 (63,4 %)
	Разом	79 (100 %)	82 (100 %)
$\chi^2 = 0,033; P = 0,492$			
Lys/Asn	Жінки	14 (35,0 %)	36 (53,7 %)
	Чоловіки	26 (65,0 %)	31 (46,3 %)
	Разом	40 (100 %)	67 (100 %)
$\chi^2 = 3,530; P = 0,046$			
Asn/Asn	Жінки	1 (20,0 %)	6 (28,6 %)
	Чоловіки	4 (80,0 %)	15 (71,4 %)
	Разом	5 (100 %)	21 (100 %)
$\chi^2 = 0,151; P = 0,589$			
C+70G-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Стать</i>	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>
C/C	Жінки	13 (36,1 %)	19 (46,3 %)
	Чоловіки	23 (63,9 %)	22 (53,7 %)
	Разом	36 (100 %)	41 (100 %)
$\chi^2 = 0,826; P = 0,249$			
C/G	Жінки	22 (35,5 %)	36 (36,7 %)
	Чоловіки	40 (64,5 %)	62 (63,3 %)
	Разом	62 (100 %)	98 (100 %)
$\chi^2 = 0,026; P = 0,505$			
G/G	Жінки	10 (38,5 %)	17 (54,8 %)
	Чоловіки	16 (61,5 %)	14 (45,2 %)
	Разом	26 (100 %)	31 (100 %)
$\chi^2 = 1,521; P = 0,167$			

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 - критерієм Пірсона

У таблиці 5.2.4 наведені результати аналізу асоціації поліморфних варіантів Lys198Asn (ген *EDNI*) та C+70G (ген *EDNRA*) з розвитком ПН в осіб різної статі з урахуванням різних моделей успадкування.

Таблиця 5.2.4 – Аналіз асоціації поліморфних варіантів Lys198Asn (ген *EDNI*) та C+70G (ген *EDNRA*) з розвитком ПН в осіб різної статі з урахуванням різних моделей успадкування

Lys198Asn-поліморфізм			
<i>Стать</i>	<i>Модель</i>	<i>P</i>	<i>OR (95 % CI)</i>
Жінки	Домінантна	0,009	2,800 (1,287–6,090)
	Рецесивна	0,207	4,000 (0,465–34,377)
	Наддомінантна	0,046	2,214 (1,013–4,841)
	Адитивна ^a	0,020	2,571 (1,157–5,713)
		0,107	6,000 (0,681–52,900)
Чоловіки	Домінантна	0,232	1,445 (0,790–2,641)
	Рецесивна	0,037	3,389 (1,077–10,662)
	Наддомінантна	0,856	0,943 (0,501–1,777)
	Адитивна	0,726	1,124 (0,586–2,155)
		0,034	3,534 (1,097–11,385)
C+70G-поліморфізм			
Жінки	Домінантна	0,768	1,133 (0,494–2,601)
	Рецесивна	0,862	1,082 (0,445–2,631)
	Наддомінантна	0,907	1,045 (0,496–2,202)
	Адитивна	0,802	1,120 (0,463–2,706)
		0,778	1,163 (0,406–3,332)
Чоловіки	Домінантна	0,312	1,419 (0,720–2,797)
	Рецесивна	0,295	0,656 (0,298–1,443)
	Наддомінантна	0,092	1,679 (0,919–3,068)
	Адитивна	0,181	1,620 (0,799–3,286)
		0,850	0,915 (0,363–2,308)

SNP – однонуклеотидний поліморфізм; CI – довірчий інтервал; OR – відношення шансів.

^a Верхній рядок в адитивній моделі містить результати порівняння між Aa- та AA-генотипами, нижній рядок – між aa- та AA-генотипами

Виявлено, що у жінок із Lys/Asn-генотипом ризик розвитку інсульту більший у 2,6 раза ($P = 0,020$; $OR = 2,571$) [171]. Крім того, показано, що для носіїв гомозиготного Asn/Asn-генотипу серед чоловіків ризик виникнення ПН підвищується в 3,5 раза ($P = 0,034$; $OR = 3,534$) [172].

Не виявлено достовірних відмінностей щодо частоти осіб чоловічої та жіночої статей, поділених на підгрупи за генотипами C+70G-поліморфізму.

Аналіз за антропометричними даними. У пацієнтів з ПН та представників контрольної групи з різними варіантами генотипу за Lys198Asn і C+70G-поліморфізмами генів *EDN1* і *EDNRA* було вивчено такі антропометричні показники, як зріст (см), масу тіла (кг) та розрахований на їх основі індекс маси тіла (ІМТ).

Згідно з результатами проведеного аналізу зв'язку поліморфізмів генів *EDN1* і *EDNRA* з показниками зросту, маси тіла та ІМТ у осіб контрольної групи та пацієнтів з ішемічним інсультом різниці встановлено не було (табл. 5.2.5).

При порівнянні антропометричних показників у контрольній групі і у групі хворих з ПН окремо за генотипами алельного поліморфізму Lys198Asn гена ендотеліну-1 було одержано наступні дані. Серед носіїв Lys/Lys-генотипу було виявлено достовірно вищі показники зросту ($(169,18 \pm 0,91)$ см проти $(163,44 \pm 1,09)$ см ($P < 0,001$)) та маси тіла ($(80,68 \pm 1,20)$ кг проти $(72,96 \pm 1,47)$ кг ($P < 0,001$)) у осіб з ішемічним атеротромботичним інсультом. Проте показники ІМТ у групах порівняння з Lys/Lys-генотипом не відрізнялися ($P = 0,217$), що можна пояснити пропорційністю відхилень параметрів зросту та маси тіла. Гетерозиготи Lys/Asn, хворі на ПН, також мали більш високий зріст ($(168,30 \pm 0,99)$ см проти $(162,68 \pm 1,72)$ см ($P = 0,003$)), ніж особи контрольної групи з таким самим генотипом. Показники маси тіла та ІМТ не відрізнялись у осіб контрольної і дослідної груп з Lys/Asn-генотипом ($P = 0,128$; $P = 0,968$ відповідно). Щодо гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) порівняння показників зросту, маси тіла та ІМТ не дало достовірних відмінностей між

представниками досліджуваних груп ($P = 0,207$; $P = 0,347$; $P = 0,722$ відповідно).

Таблиця 5.2.5 – Антропометричні показники у хворих з ІН та осіб контрольної групи залежно від варіантів генотипу за Lys198Asn-поліморфізмом гена EDNI і C+70G-поліморфізмом гена EDNRA (M ± m)

Lys198Asn-поліморфізм						
		<i>Lys/Lys</i>	<i>Lys/Asn</i>	<i>Asn/Asn</i>	<i>F</i>	<i>P₁</i>
<i>Зріст, см</i>	<i>Контроль</i>	163,44±1,09 (79)	162,68±1,72 (40)	164,75±2,43 (4)	0,124	0,883
	<i>ІН</i>	169,18±0,91 (82)	168,30±0,99 (67)	170,05±1,70 (21)	0,439	0,645
	<i>P₂</i>	<0,001	0,003	0,207		
<i>Маса тіла, кг</i>	<i>Контроль</i>	72,96±1,47	74,58±2,84	75,50±5,12	0,193	0,825
	<i>ІН</i>	80,68±1,20	79,45±1,77	83,10±3,28	0,653	0,522
	<i>P₂</i>	<0,001	0,128	0,347		
<i>ІМТ, кг/м²</i>	<i>Контроль</i>	27,38±0,54	28,10±0,88	27,79±1,68	0,275	0,760
	<i>ІН</i>	28,24±0,44	28,06±0,56	28,71±1,06	0,182	0,834
	<i>P₂</i>	0,217	0,968	0,722		
C+70G-поліморфізм						
		<i>C/C</i>	<i>C/G</i>	<i>G/G</i>	<i>F</i>	<i>P₁</i>
<i>Зріст, см</i>	<i>Контроль</i>	164,69±1,55 (36)	162,74±1,32 (61)	162,38±2,01 (26)	0,550	0,578
	<i>ІН</i>	168,54±1,22 (41)	169,42±0,87 (98)	167,97±1,26 (31)	0,441	0,644
	<i>P₂</i>	0,052	<0,001	0,018		
<i>Маса тіла, кг</i>	<i>Контроль</i>	76,25±2,96	72,46±1,66	72,46±2,74	0,844	0,432
	<i>ІН</i>	82,00±1,93	80,34±1,35	79,00±2,21	0,491	0,613
	<i>P₂</i>	0,100	<0,001	0,066		
<i>ІМТ, кг/м²</i>	<i>Контроль</i>	28,02±0,87	27,41±0,60	27,61±1,09	0,169	0,845
	<i>ІН</i>	28,88±0,63	28,01±0,45	28,04±0,79	0,616	0,542
	<i>P₂</i>	0,418	0,419	0,746		

Примітка: *F* – критерій Фішера; *P₁* і *P₂* – значущість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу (*P₁*) і контролем та ІН за *t*-критерієм Стьюдента (*P₂*). У дужках – кількість пацієнтів

Аналіз антропометричних показників у контрольній групі та у хворих з ПН із різними генотипами за C+70G-поліморфізмом гена *EDNRA* дозволив виявити наступні закономірності.

У носіїв гетерозиготного генотипу, хворих на ішемічний інсульт, показники зросту були достовірно вищими, ніж в осіб контрольної групи ((169,42 ± 0,87) см проти (162,74 ± 1,32) см ($P < 0,001$)), як і в носіїв G/G-генотипу ((167,97 ± 1,26) см проти (162,38 ± 2,01) см ($P = 0,018$)), в той час як у гомозигот за основним алелем дана відмінність була близькою до статистичної значущості ($P = 0,052$). Стосовно маси тіла значущість відмінностей між групами порівняння підтвердилася лише для носіїв C/G-генотипу ((80,34 ± 1,35) кг проти (72,46 ± 1,66) кг ($P < 0,001$)). При порівнянні показників ІМТ у хворих з інсультом та осіб контрольної групи у представників жодного з генотипів достовірної різниці не було виявлено.

Дослідження зв'язку антропометричних показників із Lys198Asn-поліморфізмом гена *EDN1* у осіб різної статі показало відсутність істотної залежності зросту, маси тіла, ІМТ від генотипу за цим поліморфізмом як у жінок, так і в чоловіків контрольної та дослідної груп (табл. 5.2.6).

Аналіз даних показників між групами, утвореними за генотипами досліджуваного поліморфізму, дозволив отримати наступні результати. У жінок з ПН, що є гомозиготами за основним алелем, показники зросту ((163,50 ± 1,15) см проти (156,13 ± 1,35) см ($P < 0,001$)) і маси тіла ((77,57 ± 2,19) кг проти (69,43 ± 2,28) кг ($P = 0,013$)) достовірно вищі, ніж у жінок без цереброваскулярних захворювань.

У осіб чоловічої статі з Lys/Lys-генотипом спостерігалась подібна тенденція: у хворих з інсультом були більші показники зросту ((172,46 ± 1,03) см проти (167,92 ± 1,18) см ($P = 0,005$)) і маси тіла ((82,48 ± 1,36) кг проти (75,12 ± 1,87) кг ($P = 0,002$)). Проте і у жінок, і в чоловіків відмінності показників ІМТ статистично не підтвердилися ($P = 0,668$; $P = 0,197$ відповідно).

Серед носіїв гетерозиготного генотипу різниця антропометричних показників у жінок і чоловіків також мала аналогічний характер. Як в осіб

жіночої, так і чоловічої статі з Lys/Asn-генотипом достовірної асоціації між показниками маси тіла та ІМТ не виявлено ($P = 0,081$; $P = 0,778$ відповідно для жінок і $P = 0,271$; $P = 0,832$ – для чоловіків).

Таблиця 5.2.6 – Показники зросту, маси тіла та ІМТ в осіб жіночої і чоловічої статей у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за Lys198Asn-поліморфізмом гена EDN1 ($M \pm m$)

		Lys/Lys	Lys/Asn	Asn/Asn	F	P ₁
<i>Жінки</i>						
Зріст, см	Контроль	156,13±1,35 (30)	155,86±2,79 (14)	(0)	0,010	0,920
	ІІН	163,50±1,15 (30)	163,64±0,83 (36)	163,83±1,99 (6)	0,011	0,989
	P ₂	<0,001	<0,001			
Маса тіла, кг	Контроль	69,43±2,28	70,43±2,99	(0)	0,065	0,800
	ІІН	77,57±2,19	76,97±1,97	81,67±6,09	0,384	0,683
	P ₂	0,013	0,081			
ІМТ, кг/м ²	Контроль	28,52±0,92	29,20±1,42	(0)	0,167	0,685
	ІІН	29,06±0,85	28,78±0,74	30,44±2,22	0,334	0,718
	P ₂	0,668	0,778			
<i>Чоловіки</i>						
Зріст, см	Контроль	167,92±1,18 (49)	166,35±1,85 (26)	164,75±2,43 (4)	0,465	0,630
	ІІН	172,46±1,03 (52)	173,71±1,39 (31)	172,53±1,91 (15)	0,285	0,753
	P ₂	0,005	0,002	0,065		
Маса тіла, кг	Контроль	75,12±1,87	76,81±4,04	75,50±5,12	0,096	0,909
	ІІН	82,48±1,36	82,32±3,02	83,67±4,01	0,057	0,945
	P ₂	0,002	0,271	0,338		
ІМТ, кг/м ²	Контроль	26,69±0,65	27,52±1,11	27,79±1,68	0,292	0,747
	ІІН	27,74±0,49	27,23±0,83	28,02±1,19	0,255	0,775
	P ₂	0,197	0,832	0,927		

Примітка: F – критерій Фішера, P₁ і P₂ – значущість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу (P₁) і між контролем та ІІН за t-критерієм Стьюдента (P₂). У дужках – кількість пацієнтів

Серед жінок контрольної групи не було виявлено Asn/Asn-генотипу, що унеможливило порівняння з дослідною групою. Чоловіки, що є гомозиготами за мінорним алелем, як і група в цілому, не відрізнялися за зростом, масою тіла та ІМТ у досліджуваних групах.

Щодо порівняння між досліджуваними групами у чоловіків і жінок за C+70G-поліморфним варіантом гена *EDNRA*, то виявлено певні відмінності (табл. 5.2.7).

Таблиця 5.2.7 – Показники зросту, маси тіла та ІМТ в осіб жіночої і чоловічої статей в групах порівняння залежно від варіантів генотипу C+70G-поліморфізмом гена *EDNRA* (M±m)

		C/C	C/G	G/G	F	P ₁
<i>Жінки</i>						
Зріст, см	Контроль	155,85±1,72(13)	157,43±2,32(21)	153,40±1,30(10)	0,787	0,462
	ІІН	164,11±1,21(19)	162,97±0,99(36)	164,35±1,17(17)	0,468	0,628
	P ₂	<0,001	0,014	<0,001		
Маса тіла, кг	Контроль	73,46±3,10	67,52±2,30	69,60±4,89	0,991	0,380
	ІІН	79,37±2,55	76,08±1,99	78,88±3,28	0,579	0,563
	P ₂	0,151	0,009	0,115		
ІМТ, кг/м ²	Контроль	30,13±0,91	27,47±1,14	29,56±2,03	1,290	0,286
	ІІН	29,46±0,88	28,73±0,81	29,20±1,19	0,170	0,844
	P ₂	0,611	0,362	0,871		
<i>Чоловіки</i>						
Зріст, см	Контроль	169,70±1,38(23)	165,53±1,44(40)	168,00±2,19(16)	1,878	0,160
	ІІН	172,36±1,65(22)	173,16±0,97(62)	172,36±1,82(14)	0,128	0,880
	P ₂	0,221	<0,001	0,143		
Маса тіла, кг	Контроль	77,83±4,31	75,05±2,13	74,25±3,29	0,380	0,736
	ІІН	84,27±2,80	82,81±1,73	79,14±2,98	0,664	0,517
	P ₂	0,221	0,006	0,285		
ІМТ, кг/м ²	Контроль	26,83±1,19	27,38±0,70	26,38±1,19	0,258	0,774
	ІІН	28,38±0,90	27,60±0,52	26,63±0,88	0,809	0,449
	P ₂	0,308	0,798	0,870		

Примітка: F – критерій Фішера, P₁ і P₂ – значущість відмінностей між генотипами за

даними однофакторного дисперсійного аналізу (P_1) і між контролем та ПН за t-критерієм Стьюдента (P_2). У дужках – кількість пацієнтів

Так, у хворих на ПН жінок із C/C- і G/G-генотипами зріст ($P < 0,001$ – для C/C-генотипу; $P < 0,001$ – для G/G-генотипу), а з генотипом C/G зріст ((162,97 ± 0,99) см проти (157,43 ± 2,32) см ($P = 0,014$)) і маса тіла ((76,08 ± 1,99) кг проти (67,52 ± 2,30) кг ($P = 0,009$)) були значно більшими, ніж в осіб контрольної групи з відповідним генотипом. Це не впливало на ІМТ, що можна пояснити пропорційністю відхилень показників зросту і маси тіла.

У свою чергу, чоловіки-гетерозиготи (C/G) з ішемічним атеротромботичним інсультом мали статистично значущі відмінності за показниками зросту ((173,16 ± 0,97) см проти (165,53 ± 1,44) см ($P < 0,001$)) та маси тіла ((82,81 ± 1,73) кг проти (75,05 ± 2,13) кг ($P = 0,006$)). Гомозиготи чоловічої статі як за основним (C/C) так і за мінорним алелем таких відмінностей не мали. Різниця між хворими на ПН та практично здоровими чоловіками за ІМТ не була достовірною у жодному з можливих генотипів за C+70G-поліморфізмом гена *EDNRA*.

На наступному етапі аналізу представників дослідної і контрольної груп було поділено на дві підгрупи за показником ІМТ ($< 25 \text{ кг/м}^2$ і $\geq 25 \text{ кг/м}^2$).

Як впливає з результатів дослідження, наведених у таблиці 5.2.8, при порівнянні розподілу генотипів за Lys198Asn-алельними варіантами гена ендотеліну-1 серед хворих з ПН та осіб контрольної групи з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ не було встановлено статистично значущої відмінності ($\chi^2 = 4,222$; $P = 0,121$). Співвідношення генотипів у осіб з ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ контрольної групи Lys/Lys, Lys/Asn, Asn/Asn становило 64,7; 31,8; 3,5 %, а серед пацієнтів з ПН – 49,6; 38,0; 12,4 % відповідно. Таким чином, у осіб з ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ виявлено достовірну різницю у розподілі генотипів у групах порівняння за Lys198Asn-поліморфізмом ($\chi^2 = 7,202$; $P = 0,027$) [173].

При проведенні аналізу частоти C+70G-поліморфних варіантів гена *EDNRA* у осіб, що мають різне значення ІМТ окремо в контрольній групі і у групі хворих з ПН, було встановлено відсутність статистично достовірної

різниці розподілу генотипів як у осіб з ІМТ < 25 кг/м² ($\chi^2 = 4,187$; P = 0,123), так і в осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м² ($\chi^2 = 0,538$; P = 0,764) [174].

Таблиця 5.2.8 – Асоціація алельного поліморфізму Lys198Asn гена EDN1 і поліморфізму C+70G гена EDNRA з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб з різним ІМТ

Lys198Asn-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	ІМТ < 25 кг/м ²		ІМТ ≥ 25 кг/м ²	
	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>
Lys/Lys	24 (63,2)	18 (43,9)	55 (64,7)	64 (49,6)
Lys/Asn	13 (34,2)	18 (43,9)	27 (31,8)	49 (38,0)
Asn/Asn	1 (2,6)	5 (12,2)	3 (3,5)	16 (12,4)
Разом	38 (100)	41 (100)	85 (100)	129 (100)
χ^2	4,222		7,202	
P	0,121		0,027	
C+70G-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	ІМТ < 25 кг/м ²		ІМТ ≥ 25 кг/м ²	
	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>
C/C	10 (26,3)	4 (9,8)	26 (30,6)	37 (28,7)
C/G	19 (50,0)	28 (68,3)	42 (49,4)	70 (54,3)
G/G	9 (23,7)	9 (22,0)	17 (20,0)	22 (17,1)
Разом	38 (100)	41 (100)	85 (100)	129 (100)
χ^2	4,187		0,538	
P	0,123		0,764	

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Розподіл алельних варіантів гена *EDN1* за Lys198Asn-поліморфізмом у хворих з ІІН та осіб групи контролю з нормальними і підвищеними величинами індексу маси тіла наведено у таблиці 5.2.9.

Виявлено, що не існує достовірної різниці у розподілі генотипів за Lys198Asn-поліморфізмом серед хворих з ІІН з різними величинами ІМТ

($\chi^2 = 0,488$; $P = 0,784$). Стосовно практично здорових осіб такий зв'язок теж статистично не підтвердився ($\chi^2 = 0,123$; $P = 0,940$).

Таблиця 5.2.9 – Розподіл генотипів за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів EDN1 та EDNRA в осіб з різним ІМТ у контрольній групі і групі хворих з ПН

Lys198Asn-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Контроль</i>		<i>ПН</i>	
	<i>ІМТ < 25 кг/м²</i>	<i>ІМТ ≥ 25 кг/м²</i>	<i>ІМТ < 25 кг/м²</i>	<i>ІМТ ≥ 25 кг/м²</i>
Lys/Lys	24 (63,2)	55 (64,7)	18 (43,9)	64 (49,6)
Lys/Asn	13 (34,2)	27 (31,8)	18 (43,9)	49 (38,0)
Asn/Asn	1 (2,6)	3 (3,5)	5 (12,2)	16 (12,4)
Разом	38 (100)	85 (100)	41 (100)	129 (100)
χ^2	0,123		0,488	
P	0,940		0,784	
C+70G-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Контроль</i>		<i>ПН</i>	
	<i>ІМТ < 25 кг/м²</i>	<i>ІМТ ≥ 25 кг/м²</i>	<i>ІМТ < 25 кг/м²</i>	<i>ІМТ ≥ 25 кг/м²</i>
C/C	10 (26,3)	26 (30,6)	4 (9,8)	37 (28,7)
C/G	19 (50,0)	42 (49,4)	28 (68,3)	70 (54,3)
G/G	9 (23,7)	17 (20,0)	9 (22,0)	22 (17,1)
Разом	38 (100)	85 (100)	41 (100)	129 (100)
χ^2	0,334		6,092	
P	0,846		0,048	

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Достовірної різниці у розподілі генотипів за C+70G-поліморфізмом гена *EDNRA* серед осіб контрольної групи з різними показниками ІМТ не виявлено ($\chi^2 = 0,334$; $P = 0,846$). Серед хворих з ПН співвідношення гомозигот за основним алелем C/C, гетерозигот C/G і гомозигот за «патологічним» алелем G/G у осіб з ІМТ < 25 кг/м² становило 9,8; 68,3 і 22,0 %, а з ІМТ ≥ 25кг/м² – 28,7; 54,3 і 17,1 % відповідно. Під час аналізу виявлено статистично достовірні

відмінності у розподілі генотипів серед хворих на ІН з різним ІМТ. Показник P, визначений за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнював 0,048 [175].

У таблиці 5.2.10 наведена частота осіб з різним ІМТ у контрольній групі та групі хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом за варіантами генотипів Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів.

Таблиця 5.2.10 – Частота осіб з різними величинами ІМТ у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів EDN1 та EDNRA

Lys198Asn-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>ІМТ</i>	<i>Контроль, n (%)</i>	<i>ІН, n (%)</i>
Lys/Lys	< 25 кг/м ²	24 (30,4)	18 (22,0)
	≥ 25кг/м ²	55 (69,6)	64 (78,0)
	Разом	79 (100)	82 (100)
$\chi^2 = 1,482; P = 0,150$			
Lys/Asn	< 25 кг/м ²	13 (32,5)	18 (26,9)
	≥ 25кг/м ²	27 (67,5)	49 (73,1)
	Разом	40 (100)	67 (100)
$\chi^2 = 0,386; P = 0,342$			
Asn/Asn	< 25 кг/м ²	1 (25,0)	5 (23,8)
	≥ 25кг/м ²	3 (75,0)	16 (76,2)
	Разом	4 (100)	21 (100)
$\chi^2 = 0,003; P = 0,694$			
C+70G-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>ІМТ</i>	<i>Контроль, n (%)</i>	<i>ІН, n (%)</i>
C/C	< 25 кг/м ²	10 (27,8)	4 (9,8)
	≥ 25кг/м ²	26 (72,2)	37 (90,2)
	Разом	36 (100)	41 (100)
$\chi^2 = 4,185; P = 0,040$			
C/G	< 25 кг/м ²	19 (31,1)	28 (28,6)
	≥ 25кг/м ²	42 (68,9)	70 (71,4)
	Разом	61 (100)	98 (100)
$\chi^2 = 0,120; P = 0,431$			
G/G	< 25 кг/м ²	9 (34,6)	9 (29,0)
	≥ 25кг/м ²	17 (65,4)	22 (71,0)

	Разом	26 (100)	31 (100)
$\chi^2 = 0,204; P = 0,433$			

Примітка. Див. табл. 5.2.3

При порівнянні осіб двох досліджуваних груп з ІМТ < 25 кг/м² та ІМТ ≥ 25кг/м², які є носіями Lys/Lys-генотипу, статистично значимих відмінностей не було виявлено (P = 0,150). Такі ж результати були отримані і для носіїв Lys/Asn- (P = 0,342) та Asn/Asn-генотипів (P = 0,694).

Щодо С+70G-поліморфізму, то серед носіїв С/С-генотипу в контрольній групі було 10 (27,8 %) осіб з ІМТ < 25 кг/м² і 26 (72,2 %) осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м², а у групі хворих з ІН 4 (9,8 %) і 37 (90,2 %) відповідно. Статистичний аналіз отриманих даних дозволив установити достовірну відмінність між зазначеними групами порівняння у носіїв С/С-генотипу ($\chi^2 = 4,185; P = 0,040$). Відмінності у частоті осіб з різним ІМТ у досліджуваних групах за С+70G-поліморфізмом не були достовірні як у носіїв С/С-генотипу ($\chi^2 = 0,120; P = 0,431$), так і у осіб, які є гомозиготами за мінорним алелем ($\chi^2 = 0,204; P = 0,433$).

Застосування методу логістичної регресії дало можливість виявити вплив генотипів за Lys198Asn- і С+70G-алельними варіантами генів *EDN1* та *EDNRA* на розвиток ІН у осіб з нормальним і підвищеним ІМТ (табл. 5.2.11).

Таблиця 5.2.11 – Аналіз ризику ІН залежно від генотипу за Lys198Asn- і С+70G-поліморфізмами генів *EDN1* та *EDNRA* у осіб з різним ІМТ

Полі-морфізм	Показник	Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95 % CI для OR
Lys198Asn	ІМТ < 25 кг/м ²	Lys/Asn	0,613	0,479	1,636	0,201	1,846	0,722–4,723
		Asn/Asn	1,897	1,139	2,774	0,096	6,667	0,715–62,143
	ІМТ ≥ 25 кг/м ²	Lys/Asn	0,444	0,302	2,165	0,141	1,560	0,863–2,819
		Asn/Asn	1,522	0,655	5,395	0,020	4,583	1,268–16,562
С+70G	ІМТ < 25 кг/м ²	С/С	1,304	0,662	3,879	0,049	3,684	1,006–13,487
		С/С	0,916	0,756	1,467	0,226	2,500	0,568–11,011
	ІМТ ≥ 25 кг/м ²	С/С	0,158	0,322	0,241	0,623	1,171	0,623–2,201
		С/С	0,095	0,412	0,053	0,818	0,909	0,406–2,039

Примітка: CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значущість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал; порівняння проводиться відносно Lys/Lys- та С/С-генотипів

Встановлено, що у осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м², гомозигот за мінорним алелем Lys198Asn-поліморфізму гена ендотеліну-1, ризик розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту більший у 4,6 раза порівняно з гомозиготами за основним алелем (P = 0,020; OR = 4,583) [176].

Наявність C+70G-поліморфізму гена *EDNRA* теж здійснює свій вплив на ризик розвитку ПН. У осіб з ІМТ < 25 кг/м², що є носіями гетерозиготного генотипу (C/G), ризик розвитку ПН більший майже в 3,7 раза (P = 0,049; OR = 3,684), ніж у гомозигот за основним алелем.

Аналіз за наявністю ожиріння. Здійснення розподілу алельних варіантів гена *EDN1* за поліморфізмом Lys198Asn у хворих з ПН і у представників контрольної групи з ожирінням та без нього дозволило отримати наступні дані (табл. 5.2.12).

У хворих з інсультом без ожиріння частота гомозигот за основним алелем, гетерозигот та гомозигот за мінорним алелем становила 49,5; 39,6 і 10,8 %, а у контрольній групі – 66,3; 30,4 і 3,3 % відповідно. Показник P, розрахований за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнював 0,023, що свідчить про наявність достовірної різниці у співвідношенні генотипів груп порівняння.

Статистично значущої відмінності у розподілі генотипів між досліджуваними групами без ожиріння за Lys198Asn-поліморфізмом гена *EDN1* не виявлено ($\chi^2 = 3,262$; P = 0,196).

Під час аналізу частоти варіантів C+70G-поліморфізму гена *EDNRA* у хворих з ПН та осіб контрольної групи з ожирінням ($\chi^2 = 0,264$; P = 0,876) та без нього ($\chi^2 = 2,189$; P = 0,335) достовірної різниці теж не було виявлено.

Як зазначено у таблиці 5.2.13, порівняння частоти генотипів за поліморфізмом гена ендотеліну-1 серед осіб контролю без ожиріння та з ожирінням не дало достовірних результатів ($\chi^2 = 0,700$; P = 0,705).

Проте у хворих з ПН було виявлено достовірну різницю у розподілі Lys198Asn-алельних варіантів у осіб без ожиріння і з ожирінням. Співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за

мінорним алелем у осіб без ожиріння становило 41,7; 50,0 і 8,3 %, а у осіб з ожирінням – 53,1; 31,6 і 15,3 % відповідно ($\chi^2 = 6,304$; $P = 0,043$).

Таблиця 5.2.12 – Асоціація Lys198Asn-алельного поліморфізму гена EDN1 і C+70G-поліморфізму гена EDNRA з ішемічним атеротромботичним інсультом залежно від наявності ожиріння

Lys198Asn-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Ожиріння (-)</i>		<i>Ожиріння (+)</i>	
	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>
Lys/Lys	61 (66,3 %)	55 (49,5 %)	18 (58,1 %)	27 (45,8 %)
Lys/Asn	28 (30,4 %)	44 (39,6 %)	12 (38,7 %)	23 (39,0 %)
Asn/Asn	3 (3,3 %)	12 (10,8 %)	1 (3,2 %)	9 (15,3 %)
Разом	92 (100 %)	111 (100 %)	31 (100 %)	59 (100 %)
χ^2	7,554		3,262	
P	0,023		0,196	
C+70G-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Ожиріння (-)</i>		<i>Ожиріння (+)</i>	
	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>	<i>Контроль</i>	<i>ІІН</i>
C/C	26 (28,3 %)	25 (22,5 %)	10 (32,3 %)	16 (27,1 %)
C/G	46 (50,0 %)	67 (60,4 %)	15 (48,4 %)	31 (52,5 %)
G/G	20 (21,7 %)	19 (17,1 %)	6 (19,4 %)	12 (20,3 %)
Разом	92 (100 %)	111 (100 %)	31 (100 %)	59 (100 %)
χ^2	2,189		0,264	
P	0,335		0,876	

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 - критерієм Пірсона

Під час проведення порівняння даних між особами з ожирінням і без ожиріння за C+70G-поліморфізмом як у контрольній групі, так і у представників дослідної групи одержано результати, що статистично не підтвердилися ($\chi^2 = 0,201$; $P = 0,904$ і $\chi^2 = 0,965$; $P = 0,617$ відповідно).

Таблиця 5.2.13 – Частота генотипів за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів EDN1 та EDNRA у хворих з ІН і осіб групи контролю залежно від наявності ожиріння

Lys198Asn-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Контроль</i>		<i>ІН</i>	
	<i>Ожиріння (-)</i>	<i>Ожиріння (+)</i>	<i>Ожиріння (-)</i>	<i>Ожиріння (+)</i>
Lys/Lys	30 (66,7 %)	49 (62,0 %)	30 (41,7 %)	52 (53,1 %)
Lys/Asn	14 (31,1 %)	26 (32,9 %)	36 (50,0 %)	31 (31,6 %)
Asn/Asn	1 (2,2 %)	4 (5,1 %)	6 (8,3 %)	15 (15,3 %)
Разом	45 (100 %)	79 (100 %)	72 (100 %)	98 (100 %)
χ^2	0,700		6,304	
P	0,705		0,043	
C+70G-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Контроль</i>		<i>ІН</i>	
	<i>Ожиріння (-)</i>	<i>Ожиріння (+)</i>	<i>Ожиріння (-)</i>	<i>Ожиріння (+)</i>
C/C	26 (28,3 %)	10 (32,3 %)	25 (22,5 %)	16 (27,1 %)
C/G	46 (50,0 %)	15 (48,4 %)	67 (60,4 %)	31 (52,5 %)
G/G	20 (21,7 %)	6 (19,4 %)	19 (17,1 %)	12 (20,3 %)
Разом	92 (100 %)	31 (100 %)	111 (100 %)	59 (100 %)
χ^2	0,201		0,965	
P	0,904		0,617	

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Результати розподілу осіб контрольної групи та групи осіб з ішемічним атеротромботичним інсультом залежно від наявності ожиріння за генотипами Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів наведені у таблиці 5.2.14.

При порівнянні осіб двох досліджуваних груп з ожирінням та без ожиріння, які є носіями Lys/Lys-генотипу, статистично значущих відмінностей не було виявлено ($\chi^2 = 2,055$; P = 0,104). Такі ж результати були одержані і для носіїв Lys/Asn- ($\chi^2 = 0,213$; P = 0,404) та Asn/Asn-генотипів ($\chi^2 = 0,446$; P = 0,468).

Таблиця 5.2.14 – Частота осіб контрольної групи і хворих з ПН за варіантами генотипів Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 та EDNRA залежно від наявності ожиріння

Lys198Asn-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Показник</i>	<i>Контроль, n (%)</i>	<i>ПН, n (%)</i>
Lys/Lys	<i>Ожиріння (-)</i>	61 (77,2)	55 (67,1)
	<i>Ожиріння (+)</i>	18 (22,8)	27 (32,9)
	Разом	79 (100)	82 (100)
$\chi^2 = 2,055; P = 0,104$			
Lys/Asn	<i>Ожиріння (-)</i>	28 (70,0)	44 (65,7)
	<i>Ожиріння (+)</i>	12 (30,0)	23 (34,3)
	Разом	40 (100)	67 (100)
$\chi^2 = 0,213; P = 0,404$			
Asn/Asn	<i>Ожиріння (-)</i>	3 (75,0)	12 (57,1)
	<i>Ожиріння (+)</i>	1 (25,0)	9 (42,9)
	Разом	4 (100)	21 (100)
$\chi^2 = 0,446; P = 0,468$			
C+70G-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Показник</i>	<i>Контроль, n (%)</i>	<i>ПН, n (%)</i>
C/C	<i>Ожиріння (-)</i>	26 (72,2)	25 (61,0)
	<i>Ожиріння (+)</i>	10 (27,8)	16 (39,0)
	Разом	36 (100)	41 (100)
$\chi^2 = 1,084; P = 0,212$			
C/G	<i>Ожиріння (-)</i>	46 (75,4)	67 (68,4)
	<i>Ожиріння (+)</i>	15 (24,6)	31 (31,6)
	Разом	61 (100)	98 (100)
$\chi^2 = 0,907; P = 0,221$			
G/G	<i>Ожиріння (-)</i>	20 (76,9)	19 (61,3)
	<i>Ожиріння (+)</i>	6 (23,1)	12 (38,7)
	Разом	26 (100)	31 (100)
$\chi^2 = 1,599; P = 0,164$			

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Статистичний аналіз отриманих даних розподілу генотипів за С+70G-поліморфізмом дозволив установити відсутність достовірних відмінностей між зазначеними групами порівняння у носіїв усіх можливих генотипів (С/С-генотип – $\chi^2 = 1,084$; $P = 0,212$; С/Г-генотип – $\chi^2 = 0,907$; $P = 0,221$; Г/Г-генотип – $\chi^2 = 1,599$; $P = 0,164$).

За допомогою методу логістичної регресії виявлено збільшення ризику розвитку ПН у осіб без ожиріння залежно від генотипу за Lys198Asn-поліморфізмом гена *EDN1* (табл. 5.2.15).

Таблиця 5.2.15 – Аналіз ризику ПН залежно від генотипу за Lys198Asn-поліморфізмом гена *EDN1* у осіб без ожиріння

Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95 % CI для OR
Lys/Asn	0,556	0,305	3,318	0,069	1,743	0,959–3,169
Asn/Asn	1,490	0,672	4,919	0,027	4,436	1,189–16,551

Примітка: CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значущість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал; порівняння проводиться відносно Lys/Lys-генотипу

Установлено, що у осіб, які не мають ожиріння і є гомозиготами за мінорним алелем, ризик виникнення ішемічного атеротромботичного інсульту більший у 4,4 раза ($P = 0,027$; $OR = 4,436$), ніж у гомозигот за основним алелем [177]. Аналіз одержаних результатів свідчить про істотний вплив Asn/Asn-генотипу за поліморфізмом гена *EDN1* на розвиток ПН незалежно від наявності ожиріння.

Аналіз за наявністю артеріальної гіпертензії. Дані про середні величини $AT_{\text{сист}}$, $AT_{\text{діаст}}$, $AT_{\text{пульс}}$ та $AT_{\text{серед}}$ у хворих з ПН залежно від генотипу за Lys198Asn- і С+70G- поліморфізмами генів *EDN1* та *EDNRA* наведені в таблиці 5.2.16.

На основі проведеного однофакторного дисперсійного аналізу у хворих з ПН було виявлено статистично достовірну відмінність показників $AT_{\text{діаст}}$ у носіїв різних генотипів за Lys198Asn- поліморфізмом ($(93,23 \pm 1,59)$ мм рт. ст. для Lys/Lys-генотипу, $(98,96 \pm 2,05)$ мм рт. ст. для Lys/Asn-генотипу і

($92,14 \pm 3,17$) мм рт. ст. для Asn/Asn-генотипу; $P = 0,049$). Також відрізнявся $AT_{\text{серед}}$ ($(116,36 \pm 2,04)$ мм рт. ст. для Lys/Lys-генотипу, $(123,66 \pm 2,29)$ мм рт. ст. для Lys/Asn-генотипу і $(116,27 \pm 3,53)$ мм рт. ст. для Asn/Asn-генотипу; $P = 0,042$) у осіб з різними генотипами за Lys198Asn-поліморфним варіантом гена *EDN1*. Носії C+70G-алельних варіантів гена *EDNRA*, які перенесли ПН, не мали статистично значущих відмінностей між показниками усіх видів артеріального тиску [178].

Таблиця 5.2.16 – Показники артеріального тиску у групі хворих з ПН залежно від варіантів генотипу за Lys198Asn- і C+70G-поліморфними варіантами генів *EDN1* та *EDNRA* ($M \pm m$)

Lys198Asn-поліморфізм					
	Lys/Lys	Lys/Asn	Asn/Asn	F	P
$AT_{\text{сист}}$	$162,62 \pm 3,26$ (82)	$173,06 \pm 3,60$ (67)	$164,52 \pm 5,32$ (21)	2,484	0,086
$AT_{\text{діаст}}$	$93,23 \pm 1,59$	$98,96 \pm 2,05$	$92,14 \pm 3,17$	3,070	0,049
$AT_{\text{пульс}}$	$69,39 \pm 2,18$	$74,10 \pm 2,92$	$72,38 \pm 4,08$	0,913	0,403
$AT_{\text{серед}}$	$116,36 \pm 2,04$	$123,66 \pm 2,29$	$116,27 \pm 3,53$	3,234	0,042
C+70G-поліморфізм					
	C/C	C/G	G/G	F	P
$AT_{\text{сист}}$	$165,85 \pm 4,23$ (41)	$167,91 \pm 2,96$ (98)	$165,48 \pm 5,79$ (31)	0,120	0,887
$AT_{\text{діаст}}$	$96,46 \pm 1,99$	$95,82 \pm 1,62$	$92,42 \pm 3,17$	0,694	0,501
$AT_{\text{пульс}}$	$69,39 \pm 3,08$	$72,09 \pm 2,09$	$73,06 \pm 4,60$	0,316	0,730
$AT_{\text{серед}}$	$119,59 \pm 2,55$	$119,85 \pm 1,92$	$116,77 \pm 3,63$	0,331	0,719

Примітка: F – критерій Фішера; P – значущість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу. У дужках – кількість пацієнтів

Нами було проаналізовано відмінність середніх величин $AT_{\text{сист}}$, $AT_{\text{діаст}}$, $AT_{\text{пульс}}$ та $AT_{\text{серед}}$ у хворих з ПН залежно від генотипу за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів *EDN1* та *EDNRA* з урахуванням статевих відмінностей. У таблиці 5.2.17 представлено дані такого аналізу у жінок.

Таблиця 5.2.17 – Показники артеріального тиску серед жінок з ІН залежно від варіантів генотипу за Lys198Asn- і C+70G-поліморфними варіантами генів EDN1 та EDNRA (M ± m)

Lys198Asn-поліморфізм					
	Lys/Lys	Lys/Asn	Asn/Asn	F	P
АТ _{сист}	174,33±5,79 (30)	172,36±5,10 (36)	165,00±9,57 (6)	0,234	0,792
АТ _{діаст}	96,83±2,58	100,83±2,71	96,67±5,58	0,631	0,535
АТ _{пульс}	77,50±4,07	71,53±3,68	68,33±7,03	0,813	0,448
АТ _{серед}	122,67±3,45	124,68±3,25	119,44±6,35	0,234	0,792
C+70G-поліморфізм					
	C/C	C/G	G/G	F	P
АТ _{сист}	169,47±6,28 (19)	173,19±5,21 (36)	174,71±7,96 (17)	0,146	0,865
АТ _{діаст}	98,68±2,65	99,86±2,82	96,76±3,71	0,237	0,789
АТ _{пульс}	70,79±4,93	73,33±3,64	77,94±5,51	0,490	0,615
АТ _{серед}	122,28±3,52	124,31±3,38	122,75±4,85	0,084	0,920

Примітка: F – критерій Фішера; P – значущість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу. У дужках – кількість пацієнтів

Серед хворих жінок із різними генотипами за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів *EDN1* та *EDNRA* значення АТ_{сист}, АТ_{діаст}, АТ_{пульс}, АТ_{серед} достовірно не відрізнялися.

У таблиці 5.2.18 наведено дані аналізу середніх показників АТ_{сист}, АТ_{діаст}, АТ_{пульс} та АТ_{серед} у чоловіків хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом залежно від генотипу за Lys198Asn- і C+70G- поліморфізмами генів *EDN1* та *EDNRA*.

Використання методу однофакторного дисперсійного аналізу дозволило виявити статистично значущу відмінність значень АТ_{сист} у носіїв різних генотипів ((155,87 ± 3,63) мм рт. ст. для Lys/Lys-генотипу, (173,87 ± 5,14) мм рт. ст. для Lys/Asn-генотипу і (164,33 ± 6,60) мм рт. ст. для Asn/Asn-генотипу; P = 0,015), АТ_{пульс} ((64,71 ± 2,30) мм рт. ст. для Lys/Lys-генотипу, (77,10 ± 4,66) мм рт. ст. для Lys/Asn-генотипу і (74,00 ± 5,05) мм рт. ст. для

Asn/Asn-генотипу; $P = 0,023$), у чоловіків, що є носіями різних генотипів за Lys198Asn-поліморфізмом гена ендотеліну-1, не отримано достовірних асоціацій у показниках АТ за C+70G-поліморфізмом.

Таблиця 5.2.18 – Показники артеріального тиску серед чоловіків з ПН залежно від варіантів генотипу за Lys198Asn- і C+70G-поліморфними варіантами генів EDN1 та EDNRA ($M \pm m$)

Lys198Asn-поліморфізм					
	Lys/Lys	Lys/Asn	Asn/Asn	F	P
АТ _{сист}	155,87±3,63 (52)	173,87±5,14 (31)	164,33±6,60 (15)	4,386	0,015
АТ _{діаст}	91,15±1,98	96,77±3,12	90,33±3,86	1,522	0,224
АТ _{пульс}	64,71±2,30	77,10±4,66	74,00±5,05	3,913	0,023
АТ _{серед}	112,72±2,42	122,47±3,23	115,00±4,33	3,050	0,052
C+70G-поліморфізм					
	C/C	C/G	G/G	F	P
АТ _{сист}	162,73±5,78 (22)	164,84±3,54 (62)	154,29±7,68 (14)	0,820	0,443
АТ _{діаст}	94,55±2,92	93,47±1,92	87,14±5,18	1,135	0,326
АТ _{пульс}	68,18±3,93	71,37±2,56	67,14±7,59	0,339	0,713
АТ _{серед}	117,27±3,66	117,26±2,27	109,52±4,98	1,128	0,328

Примітка: F – критерій Фішера; P – значущість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу. У дужках – кількість пацієнтів

Вивчення розподілу трьох можливих варіантів генотипу за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів EDN1 та EDNRA у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та в осіб із нормальним АТ у групі хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом дозволило отримати дані, наведені у таблиці 5.2.19.

Серед хворих на ПН співвідношення генотипів Lys/Lys, Lys/Asn та Asn/Asn у осіб із нормальним артеріальним тиском становило 61,9; 23,8 і 14,3 %, а у осіб з АГ – 43,8; 44,5 і 11,7 % відповідно і було близьким до достовірного ($\chi^2 = 5,775$; $P = 0,056$) [179]. Стосовно C+70G-поліморфізму, то розподіл генотипів серед осіб із нормальним артеріальним тиском та осіб з

підвищеним АГ показав відсутність статистично значущих відмінностей ($\chi^2 = 0,482$; $P = 0,786$) [180].

Таблиця 5.2.19 – Частота генотипів за Lys198Asn-поліморфізмом гена EDN1 та C+70G-поліморфізмом гена EDNRA у хворих з ІН з різними показниками артеріального тиску

Lys198Asn-поліморфізм		
<i>Генотип</i>	<i>НАТ</i>	<i>АГ</i>
Lys/Lys	26 (61,9 %)	56 (43,8 %)
Lys/Asn	10 (23,8 %)	57 (44,5 %)
Asn/Asn	6 (14,3 %)	15 (11,7 %)
Разом	42 (100 %)	128 (100 %)
χ^2	5,775	
P	0,056	
C+70G-поліморфізм		
<i>Генотип</i>	<i>НАТ</i>	<i>АГ</i>
C/C	9 (21,4 %)	32 (25,0 %)
C/G	24 (57,1 %)	74 (57,8 %)
G/G	9 (21,4 %)	22 (17,2 %)
Разом	42 (100 %)	128 (100 %)
χ^2	0,482	
P	0,786	

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

За даними логістичної регресії (табл. 5.2.20), виявлено збільшення ризику розвитку ІН у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які є носіями Lys198Asn-поліморфного варіанта гена EDN1. Для носіїв гетерозиготного Lys/Asn-генотипу ризик виникнення інсульту збільшений майже вдвічі ($P = 0,034$; OR = 1,951), а у гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) ризик збільшується в 4,1 рази ($P = 0,033$; OR = 4,107) порівняно з гомозиготами за основним алелем [181].

Таблиця 5.2.20 – Аналіз ризику ІН залежно від генотипу за Lys198Asn-поліморфізмом гена EDN1 у осіб з артеріальною гіпертензією

Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95 % CI для OR
Lys/Asn	0,668	0,314	4,520	0,034	1,951	1,054–3,612
Asn/Asn	1,413	0,663	4,540	0,033	4,107	1,120–15,063

Примітка: CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значущість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал; порівняння проводиться відносно Lys/Lys-генотипу

Аналіз за фактом куріння. Порівняння частоти різних генотипів за Lys198Asn- і C+70G-поліморфними локусами генів EDN1 та EDNRA серед курців та осіб, що не курять, у групі контролю і у групі хворих з ІН продемонстровано в таблиці 5.2.21.

Таблиця 5.2.21 – Асоціація Lys198Asn- і C+70G-алельних варіантів генів EDN1 та EDNRA з ішемічним атеротромботичним інсультом у курців і осіб, що не курять

Lys198Asn-поліморфізм				
Генотип	Куріння (-)		Куріння (+)	
	Контроль	ІН	Контроль	ІН
Lys/Lys	56 (60,2%)	58 (48,3%)	23 (74,2%)	24 (48,0%)
Lys/Asn	33 (35,5%)	48 (40,0%)	7 (22,6%)	19 (38,0%)
Asn/Asn	4 (4,3%)	14 (11,7%)	1 (3,2%)	7 (14,0%)
Разом	93 (100%)	120 (100%)	31 (100%)	50 (100%)
χ^2	5,027		5,929	
P	0,081		0,052	
C+70G-поліморфізм				
Генотип	Куріння (-)		Куріння (+)	
	Контроль	ІН	Контроль	ІН
C/C	28 (30,1 %)	32 (26,7 %)	8 (25,8 %)	9 (18,0 %)
C/G	45 (48,4 %)	66 (55,0 %)	17 (54,8 %)	32 (64,0 %)
G/G	20 (21,5 %)	22 (18,3 %)	6 (19,4 %)	9 (18,0 %)
Разом	93 (100 %)	120 (100 %)	31 (100 %)	150 (100 %)
χ^2	0,927		0,840	
P	0,629		0,657	

Примітка. Див. табл. 5.2.19

Різниця у розподілі генотипів за Lys198Asn-поліморфізмом між групами порівняння серед осіб, які не курять, виявлено не було ($\chi^2 = 5,027$; $P = 0,081$). Серед курців співвідношення гомозигот за основним алелем (Lys/Lys), гетерозигот (Lys/Asn) і гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) у групі контролю становило 74,2; 22,6 і 3,2 %, а у хворих з ПН – 48,0; 38,0 і 14,0 % відповідно ($\chi^2 = 5,929$; $P = 0,052$). Таким чином, у курців було виявлено близьку до рівня статистичної значущості відмінність між пацієнтами з ПН та особами контрольної групи [182].

Частота різних варіантів C+70G-поліморфізму у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом та пацієнтів контрольної групи істотно не відрізнялась як серед курців ($\chi^2 = 0,840$; $P = 0,657$), так і серед осіб, що не курять ($\chi^2 = 0,927$; $P = 0,629$).

У таблиці 5.2.22 представлено порівняльні дані про співвідношення генотипів за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів *EDN1* та *EDNRA* у курців та осіб, що не курять у контрольній групі і групі хворих з ПН.

Розподіл трьох можливих алельних варіантів гена ендотеліну-1 не відрізнявся ні в представників контрольної групи ($\chi^2 = 1,980$; $P = 0,372$), ні серед хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом ($\chi^2 = 0,192$; $P = 0,908$) [183].

Серед представників контрольної групи розподіл генотипів за C+70G-поліморфізмом гена *EDNRA* у курців та у осіб, що не курять, не був статистично значущим. Показник P , визначений за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнював 0,822. У хворих на ПН було виявлено подібну тенденцію, яка проявлялась у відсутності достовірного зв'язку між розподілом генотипів у курців та осіб, що не курять ($\chi^2 = 1,597$; $P = 0,450$).

Вивчення розподілу частот осіб, які не курять, і курців у досліджуваних групах окремо за Lys198Asn- і C+70G-генотипами дозволило отримати наступні результати (табл. 5.2.23).

Частота осіб, які не курять, і курців у контрольній групі та у групі хворих з ПН достовірно не відрізнялась у представників різних генотипів за Lys198Asn-поліморфним варіантом гена ендотеліну-1.

Таблиця 5.2.22 – Частота генотипів за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів EDN1 та EDNRA у курців і тих, що не курять серед хворих з ПН і осіб контрольної групи

Lys198Asn-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Контроль</i>		<i>ПН</i>	
	<i>Куріння (-)</i>	<i>Куріння (+)</i>	<i>Куріння (-)</i>	<i>Куріння (+)</i>
Lys/Lys	56 (60,2 %)	23 (74,2 %)	58 (48,3 %)	24 (48,0 %)
Lys/Asn	33 (35,5 %)	7 (22,6 %)	48 (40,0 %)	19 (38,0 %)
Asn/Asn	4 (4,3 %)	1 (3,2 %)	14 (11,7 %)	7 (14,0 %)
Разом	93 (100 %)	31 (100 %)	120 (100 %)	50 (100 %)
χ^2	1,980		0,192	
P	0,372		0,908	
C+70G-поліморфізм				
<i>Генотип</i>	<i>Контроль</i>		<i>ПН</i>	
	<i>Куріння (-)</i>	<i>Куріння (+)</i>	<i>Куріння (-)</i>	<i>Куріння (+)</i>
C/C	28 (30,1 %)	8 (25,8 %)	32 (26,7 %)	9 (18,0 %)
C/G	45 (48,4 %)	17 (54,8 %)	66 (55,0 %)	32 (64,0 %)
G/G	20 (21,5 %)	6 (19,4 %)	22 (18,3 %)	9 (18,0 %)
Разом	93 (100 %)	31 (100 %)	120 (100 %)	50 (100 %)
χ^2	0,393		1,597	
P	0,822		0,450	

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Стосовно C+70G-поліморфізму гена EDNRA, то достовірної різниці між курцями і особами, що не курять, у досліджуваних групах не було виявлено серед носіїв жодних з можливих генотипів (C/C-генотип – $\chi^2 = 0,001$; P = 0,596; C/G-генотип – $\chi^2 = 0,490$; P = 0,302; G/G-генотип – $\chi^2 = 0,259$; P = 0,420).

Таблиця 5.2.23 – Частота осіб, які не курять, і курців серед хворих з ПН та осіб контрольної групи залежно від варіантів генотипу за Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів EDN1 та EDNRA

Lys198Asn-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Показник</i>	<i>Контроль</i>	<i>ПН</i>
Lys/Lys	<i>Куріння (-)</i>	56 (70,9 %)	58 (70,7 %)
	<i>Куріння (+)</i>	23 (29,1 %)	24 (29,3 %)
	Разом	79 (100 %)	82 (100 %)
$\chi^2 = 0,001; P = 0,560$			
Lys/Asn	<i>Куріння (-)</i>	33 (82,5 %)	48 (71,6 %)
	<i>Куріння (+)</i>	7 (17,5 %)	19 (28,4 %)
	Разом	40 (100 %)	67 (100 %)
$\chi^2 = 1,605; P = 0,150$			
Asn/Asn	<i>Куріння (-)</i>	4 (80,0 %)	14 (66,7 %)
	<i>Куріння (+)</i>	1 (20,0 %)	7 (33,3 %)
	Разом	5 (100 %)	21 (100 %)
$\chi^2 = 0,337; P = 0,502$			
C+70G-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Показник</i>	<i>Контроль</i>	<i>ПН</i>
C/C	<i>Куріння (-)</i>	28 (77,8 %)	32 (78,0 %)
	<i>Куріння (+)</i>	8 (22,2 %)	9 (22,0 %)
	Разом	36 (100 %)	41 (100 %)
$\chi^2 = 0,001; P = 0,596$			
C/G	<i>Куріння (-)</i>	45 (72,6 %)	66 (67,3 %)
	<i>Куріння (+)</i>	17 (27,4 %)	32 (32,7 %)
	Разом	62 (100 %)	98 (100 %)
$\chi^2 = 0,490; P = 0,302$			
G/G	<i>Куріння (-)</i>	20 (76,9 %)	22 (71,0 %)
	<i>Куріння (+)</i>	6 (23,1 %)	9 (29,0 %)
	Разом	26 (100 %)	31 (100 %)
$\chi^2 = 0,259; P = 0,420$			

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 - критерієм Пірсона

Проте регресійний аналіз продемонстрував збільшення ризику розвитку ІН серед осіб, що не курять і є носіями Lys198Asn-поліморфного варіанта гена ендотеліну-1 (табл. 5.2.24).

Таблиця 5.2.24 – Аналіз ризику ІН залежно від генотипу за Lys198Asn-поліморфізмом гена EDN1 у курців і осіб, що не курять

	Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95 % CI для OR
Куріння (-)	Lys/Asn	0,340	0,294	1,337	0,247	1,404	0,790–2,497
	Asn/Asn	1,218	0,597	4,159	0,041	3,379	1,049–10,891
Куріння (+)	Lys/Asn	0,956	0,530	3,256	0,071	2,601	0,921–7,347
	Asn/Asn	1,903	1,108	2,950	0,086	6,708	0,764–58,868

Примітка: CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значущість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал; порівняння проводиться відносно Lys/Lys-генотипу

У носіїв Asn/Asn-генотипу, які не курять, виявлено підвищення ризику виникнення ІН у 3,4 раза (P = 0,041; OR = 3,379). Проте у курців ризик розвитку інсульту був статистично не достовірним [184]. Це свідчить про те, що куріння є вагомим фактором ризику цереброваскулярної патології, який реалізується незалежно від генотипу пацієнтів за Lys198Asn-поліморфізмом.

5.3 Вплив Lys198Asn- і C+70G-алельних поліморфізмів генів EDN1 та EDNRA на основні характеристики ішемічного атеротромботичного інсульту

Враховуючи те, що вплив генетичного фактора, а саме одонуклеотидних поліморфізмів генів ендотеліну-1 та рецептора до ендотеліну типу А, може здійснювати вагомий вплив на виникнення ішемічного атеротромботичного інсульту, дослідження їх впливу на основні характеристики інсульту має велике значення.

Розвиток ІН може бути пов'язаний з ураженнями: 1) передньої, середніх і задньої мозкової артерії; 2) вертебральних і базилярної артерій, а також

3) поєднані варіанти, коли уражаються кілька артерій із вище наведених двох груп. Отримані результати свідчать, що немає залежності між генотипом пацієнтів за поліморфізмами, що вивчалися, з одного боку, і ділянками артеріального басейну, атеротромботичні зміни яких призводять до ІН, – з іншого (табл. 5.3.1). Дана закономірність зберігається й після урахування статевих відмінностей (додаток 1) та факту куріння (додаток 2).

Таблиця 5.3.1 – Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфних варіантів генів EDN1 і EDNRA на розвиток варіантів ІН за артеріальним басейном, що зазнає уражень

Lys198Asn-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
Lys/Lys	65 (49,2 %)	10 (41,7 %)	7 (50,0 %)
Lys/Asn	53 (40,2 %)	10 (41,7 %)	4 (28,6 %)
Asn/Asn	14 (10,6 %)	4 (16,7 %)	3 (21,4 %)
<i>Разом</i>	132 (100 %)	24 (100 %)	14 (100 %)
$\chi^2 = 2,339; P = 0,674$			
C+70G-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
C/C	30 (22,7 %)	10 (41,7 %)	1 (7,1 %)
C/G	77 (58,3 %)	10 (41,7 %)	11 (78,6 %)
G/G	25 (18,9 %)	4 (16,7 %)	2 (14,3 %)
<i>Разом</i>	132 (100 %)	24 (100 %)	14 (100 %)
$\chi^2 = 7,168; P = 0,127$			

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

Дещо відмінні результати такої залежності вдалося виявити при розподілі хворих з ІН на підгрупи залежно від ІМТ (додаток 3). У осіб з ІМТ < 25 кг/м² співвідношення гомозигот за основним алелем (Lys/Lys), гетерозигот (Lys/Asn) і гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) з ураженням передньої, середньої, задньої мозкових артерій становило 46,9; 46,9 і 6,3 %, з

ураженням вертебральних та базилярної артерій 40,0; 60,0 і 0 %, а у пацієнтів з поєднаним варіантом – 25,0; 0 і 75,0 % відповідно. Отже, виявлено статистично значущу асоціацію Lys198Asn-поліморфізму з артеріальним басейном ІН у осіб з ІМТ < 25 кг/м² ($\chi^2 = 16,998$; P = 0,002). У осіб з ІМТ \geq 25 кг/м² частота алельних варіантів за даним поліморфним варіантом не була статистично значущою ($\chi^2 = 2,853$; P = 0,583). Щодо поліморфізму гена *EDNRA* достовірних відмінностей не отримано як серед осіб з ІМТ < 25 кг/м² ($\chi^2 = 6,179$; P = 0,186), так і серед осіб з ІМТ \geq 25 кг/м² ($\chi^2 = 4,528$; P = 0,339).

Вплив артеріальної гіпертензії на асоціацію Lys198Asn- і С+70G-поліморфізмів генів *EDN1* і *EDNRA* з артеріальним басейном, що зазнає уражень, представлені в додатку 4. Аналізуючи отримані дані для поліморфного сайту гена *EDN1* можна зробити висновок, що АГ не впливає на цю асоціацію. Співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем С+70G-поліморфізму гена *EDNRA* у осіб без АГ з ураженням передньої, середньої і задньої мозкових артерій становило відповідно 13,8; 65,5; 20,7 %, вертебральних та базилярної артерій – 50,0; 12,5; 37,5 % та поєднаних варіантів – 20,0; 80,0; 0 % ($\chi^2 = 9,488$; P = 0,050). Таким чином, виявлено достовірні відмінності у розподілі генотипів за С+70G-поліморфним сайтом з артеріальним басейном, що зазнає уражень, у осіб з нормальним артеріальним тиском. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією даний розподіл достовірних результатів не дав ($\chi^2 = 5,261$; P = 0,262).

За тяжкістю клінічного перебігу виділяють ІН: легкого, середньої тяжкості і тяжкого ступенів. Проведений аналіз засвідчив відсутність асоціації досліджуваних одонуклеотидних поліморфізмів з тяжкістю перебігу ІН (табл. 5.3.2). Її також не було виявлено з урахуванням такого фактора ризику як стать (додаток 5).

У додатку 6 наведено залежність між розподілом варіантів генотипу і тяжкістю клінічного перебігу ІН у підгрупах хворих, утворених на підставі ІМТ. Розподіл генотипів за Lys198Asn-поліморфізмом гена ендотеліну-1 істотно не відрізнявся у осіб з різним ступенем тяжкості інсульту як з

ІМТ < 25 кг/м² ($\chi^2 = 3,392$; P = 0,495), так і з ІМТ ≥ 25 кг/м² ($\chi^2 = 5,091$; P = 0,278).

Таблиця 5.3.2 – Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфних варіантів генів EDN1 і EDNRA на тяжкість клінічного перебігу ІН

Lys198Asn-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
Lys/Lys	33 (60,0 %)	31 (47,0 %)	18 (36,7 %)
Lys/Asn	15 (27,3 %)	29 (43,9 %)	23 (45,6 %)
Asn/Asn	7 (12,7 %)	6 (9,1 %)	8 (16,3 %)
<i>Разом</i>	55 (100 %)	66 (100 %)	49 (100 %)
$\chi^2 = 7,249$; P = 0,123			
C+70G-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
C/C	17 (30,9 %)	10 (15,2 %)	14 (28,6 %)
C/G	32 (58,2 %)	43 (65,2 %)	23 (46,9 %)
G/G	6 (10,9 %)	13 (19,7 %)	12 (24,5 %)
<i>Разом</i>	55 (100 %)	66 (100 %)	49 (100 %)
$\chi^2 = 8,024$; P = 0,091			

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона

У осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м² співвідношення гомозигот за основним алелем (C/C), гетерозигот (C/G) і гомозигот за «патологічним» (G/G) алелем C+70G-поліморфізму гена *EDNRA* залежно від ступеня тяжкості перебігу становило відповідно: легкий ступінь – 40,5; 52,4; 7,1 %; середньої тяжкості – 14,0; 64,0; 22,0 %; тяжкий ступінь – 35,1; 43,2; 21,6 % ($\chi^2 = 11,650$; P = 0,020). Таким чином, встановлено статистично значущу відмінність у розподілі генотипів за поліморфізмом гена *EDNRA* залежно від тяжкості клінічного перебігу ІН у осіб з підвищеним ІМТ. У пацієнтів з ІМТ < 25 кг/м² відмінність у розподілі генотипів була статистично не достовірною ($\chi^2 = 4,303$; P = 0,367).

Урахування артеріальної гіпертензії, як вагомого фактора ризику ІН при дослідженні впливу Lys198Asn- і C+70G-поліморфних варіантів генів *EDN1* і *EDNRA* на тяжкість клінічного перебігу мозкового інсульту дозволило отримати наступні результати (додаток 7). У осіб з нормальним артеріальним тиском зв'язок між Lys198Asn-поліморфним варіантом і ступенем тяжкості ІН відсутній ($\chi^2 = 3,577$; $P = 0,466$). Серед осіб з АГ, які перенесли ІН різного ступеня тяжкості, розподіл генотипів мав такий вигляд: легкий – Lys/Lys – 58,5 %, Lys/Asn – 31,7 % і Asn/Asn – 9,8 %; середньої тяжкості – 44,0; 50,0 і 6,0 %; тяжкий – 27,0; 51,4 і 21,6 % відповідно ($\chi^2 = 11,278$; $P = 0,024$). Таким чином у гомозигот за мінорним алелем з артеріальною гіпертензією тяжкий перебіг ІН зустрічався частіше, ніж легкий чи середньої тяжкості.

Вивчення асоціації C+70G-поліморфізму гена *EDNRA* зі ступенем тяжкості перебігу ІН не дало статистично достовірних результатів як у осіб з нормальним артеріальним тиском ($\chi^2 = 5,493$; $P = 0,240$), так і у пацієнтів з АГ ($\chi^2 = 7,230$; $P = 0,124$).

Також не виявлено зв'язку між C+70G-поліморфізмом та тяжкістю клінічного перебігу ІН у курців ($\chi^2 = 2,637$; $P = 0,620$) та осіб, що не курять ($\chi^2 = 7,930$; $P = 0,094$) (додаток 8). Стосовно Lys198Asn-алельного варіанта гена *EDN1*, то виявлено деякі відмінності. Серед тих, що не мають звички курити, співвідношення генотипів (Lys/Lys, Lys/Asn, Asn/Asn) з легким клінічним перебігом становило відповідно 65,9; 24,4; 9,8 %, середньої тяжкості – 46,8; 44,7; 8,5 % та з тяжким – 28,1; 53,1; 18,8 % ($\chi^2 = 11,369$; $P = 0,023$). Отже, виявлено достовірну асоціацію поліморфізму гена ендотеліну-1 з ступенем тяжкості ІН у осіб, що не курять. Проте у курців результати даної асоціації не були достовірними ($\chi^2 = 1,078$; $P = 0,898$). Це свідчить про те, що куріння є настільки вагомим фактором ризику, при якому вплив генетичних факторів на тяжкість клінічного перебігу ІН не є суттєвим і може маскувати залежність між досліджуваним поліморфізмом та інсультом.

Як випливає з результатів досліджень, представлених у таблиці 5.3.3, ні Lys198Asn-поліморфізм гена *EDN1*, ні C+70G-поліморфізм гена *EDNRA* не

впливає на частоту повторних випадків ішемічного атеротромботичного інсульту [185].

Таблиця 5.3.3 – Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфних варіантів генів EDN1 і EDNRA на частоту повторних випадків ІН

Lys198Asn-поліморфізм		
<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
Lys/Lys	48 (45,7 %)	34 (52,3 %)
Lys/Asn	44 (41,9 %)	23 (35,4 %)
Asn/Asn	13 (12,4 %)	8 (12,3 %)
<i>Разом</i>	105 (100 %)	65 (100 %)
$\chi^2 = 0,795; P = 0,672$		
C+70G-поліморфізм		
<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
C/C	31 (29,5 %)	10 (15,4 %)
C/G	55 (52,4 %)	43 (66,2 %)
G/G	19 (18,1 %)	12 (18,5 %)
<i>Разом</i>	105 (100 %)	65 (100 %)
$\chi^2 = 4,652; P = 0,098$		

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Наявність у хворих таких вагомих факторів ризику як стать (додаток 9), ІМТ (додаток 10), артеріальна гіпертензія (додаток 11) та куріння (додаток 12) на повторюваність інсульту не впливали.

Також було досліджено асоціацію генотипів хворих за Lys198Asn і C+70G поліморфізмами генів EDN1 і EDNRA з неврологічними проявами ІН. За результатами проведеного аналізу виявлено відсутність залежності характеристики неврологічної картини ІН від даних поліморфних сайтів (табл. 5.3.4).

Таблиця 5.3.4 – Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфних варіантів генів EDN1 і EDNRA на розвиток варіантів ПН за клінічними проявами

Lys198Asn-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
Lys/Lys	2 (50,0 %)	9 (32,1 %)	71 (51,4 %)
Lys/Asn	2 (50,0 %)	16 (57,1 %)	49 (35,5 %)
Asn/Asn	0	3 (10,7 %)	18 (13,0%)
<i>Разом</i>	4 (100 %)	28 (100 %)	138 (100 %)
$\chi^2 = 5,291; P = 0,259$			
C+70G-поліморфізм			
<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
C/C	1 (25,0 %)	9 (32,1 %)	31 (22,5 %)
C/G	1 (25,0 %)	14 (50,0 %)	83 (60,1 %)
G/G	2 (50,0 %)	5 (17,9 %)	24 (17,4 %)
<i>Разом</i>	4 (100 %)	28 (100 %)	138 (100 %)
$\chi^2 = 4,348; P = 0,361$			

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 - критерієм Пірсона

У свою чергу, урахування статевих особливостей (додаток 13), величини ІМТ (додаток 14), наявності підвищеного артеріального тиску (додаток 15) та факту куріння (додаток 16) істотних змін не внесло ($P > 0,05$).

Таким чином, Lys198Asn- і C+70G-поліморфні сайти генів *EDN1* та *EDNRA* впливають на характеристики ішемічного атеротромботичного інсульту. Виявлено асоціацію Lys198Asn-поліморфізму з артеріальним басейном, атеротромботичні зміни якого призводять до розвитку ПН, у осіб з ІМТ < 25 кг/м². Також даний поліморфізм гена *EDN1* впливає на ступінь тяжкості ПН у осіб з артеріальною гіпертензією та у осіб, що не курять. Щодо C+70G-поліморфізму, встановлено асоціацію з артеріальним басейном, що зазнає уражень у осіб з нормальним артеріальним тиском. Крім того, алельний

варіант гена *EDNRA* впливає на тяжкість клінічного перебігу ІН у осіб з $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$.

5.4 Поєднаний вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів *EDN1* та *EDNRA* на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту

На рисунку 5.4.1 відображена комбінація генотипів за Lys198Asn- і C+70G-локусами досліджуваних генів системи ендотеліну. Наведена класифікаційна модель мала прогностичну здатність 59 % на навчальній (Training Balanced Accuracy) і 59 % – на тестованій вибірці (Testing Balanced Accuracy) з крос-перевірною здатністю 10/10 (Crossvalidation Consistency). Чутливість зазначеної моделі становила 40 %, а специфічність – 77 %. Виявлено, що співпадіння гомозиготи за мінорним алелем Lys198Asn поліморфізму та одного із трьох можливих генотипів за C+70G-сайтом асоціюється із високим ризиком розвитку ІН. При цьому збіг гетерозигот за двома сайтами також призводить до значного збільшення ризику розвитку ішемічного інсульту.

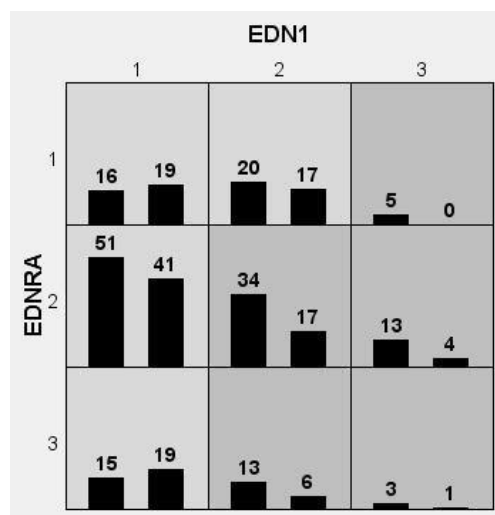


Рисунок 5.4.1 – Комбінації алельних варіантів за локусами Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмами генів *EDN1* та *EDNRA*, що пов'язані з високим та низьким значенням ризику настання ішемічного інсульту. Лівий стовпчик у межах кожної комірки відображає кількість випадків інсульту, правий – кількість контролю. Темно-сірі комірки відповідають високому ризику, а світло-сірі – низькому ризику розвитку ІН

Також методом MDR встановлено, що найбільша частка ентропії щодо статусу «інсульт – контроль» була пов'язана з поліморфним сайтом гена *EDN1* і

складала 2,53 %, тоді як C+70G-локус гена *EDNRA* обумовлював 0,42 % ентропії (рис. 5.4.2).

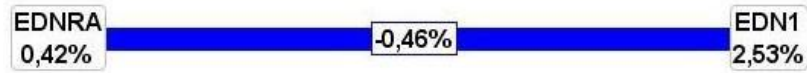


Рисунок 5.4.2 – Графік кластерного аналізу результатів моделювання взаємодії між локусами Lys198Asn гена *EDN1* та C+70G гена *EDNRA* при ІН. Синім кольором позначений нейтралізуючий ефект

Разом із цим аналіз міжлокусних взаємодій виявив слабкий нейтралізуючий ефект між досліджуваними SNP генів ендотелінового шляху (-0,46 %). Результати застосування пермутаційних тестів не виявили статистичної значущості для вказаної двокомпонентної моделі ($P = 0,320$).

З метою більш детального дослідження поєднаного впливу вивчених у наведеній роботі поліморфних сайтів генів системи ендотеліну на розвиток ІН нами був реалізований аналіз за допомогою методу MDR серед осіб різної статі. Було встановлено, що у жінок двокомпонентна модель мала Training Balanced Accuracy 63 %, а її прогностична здатність на тренуваній вибірці (Testing Balanced Accuracy) складала 60 % із крос-перевірною здатністю 10/10. Чутливість вказаної моделі становила 53 %, а специфічність – 67 %. На рисунку 3.4.3 показано, що у разі збігу гетерозиготного генотипу або гомозиготного за мінорним алелем генотипу за поліморфним сайтом гена *EDN1* із будь-яким алельним варіантом за вивченим локусом гена *EDNRA* ризик настання ІН у жінок зростає.

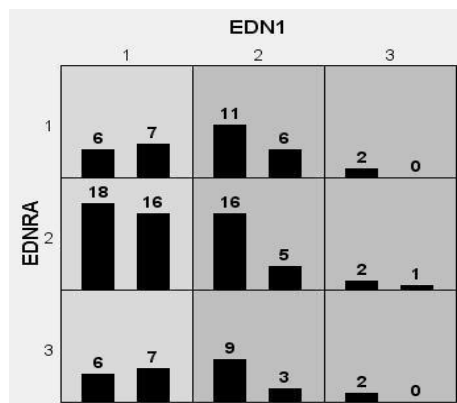


Рисунок 3.4.3 – Комбінації алельних варіантів за Lys198Asn- і C+70G-локусами генів *EDN1* та *EDNRA*, що пов'язані з високим та низьким значенням ризику настання ішемічного інсульту в осіб жіночої статі. Пояснення див. на рис. 3.4.1

Також було з'ясовано, що найбільший незалежний ефект стосовно статусу «випадок – контроль» в осіб жіночої статі був пов'язаний із Lys198Asn- поліморфізмом гена *EDN1* (4,74 %) (рис. 3.4.4). Картина результатів аналізу міжлокусних взаємодій була схожою до такої в загальній групі. Між двома досліджуваними SNP спостерігався слабкий нейтралізуючий ефект (-0,47 %). Після проведення рандомізованих тестів було встановлено, що зазначена двокомпонентна модель не перетинає межі статистичної значущості ($P = 0,515$).



Рисунок 3.4.4 – Графік кластерного аналізу результатів моделювання взаємодії між Lys198Asn- і C+70G-локусами генів *EDN1* та *EDNRA* при ІІН у жінок. Синім кольором позначений нейтралізуючий ефект

Аналіз поєднаного впливу досліджуваних у роботі поліморфних варіантів генів ендотелінової системи на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту за допомогою методу MDR показав, що серед осіб чоловічої статі двокомпонентна модель мала меншу прогностичну силу порівняно із жінками та становила на тренуванні вибірці 49 %. Чутливість та специфічність такої моделі були низькими і склали 50 та 48 % відповідно. Варіанти комбінацій генотипів за сайтами Lys198Asn та C+70G, що асоційовані із високим та низьким ризиком розвитку ІІН, представлені на рисунку 5.4.5.

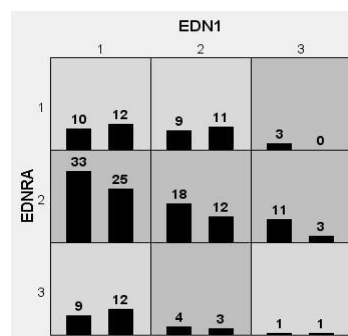


Рисунок 5.4.5 – Комбінації алельних варіантів за Lys198Asn- і C+70G-локусами генів *EDN1* та *EDNRA*, що пов'язані з високим та низьким значенням ризику настання ішемічного інсульту в осіб чоловічої статі. Пояснення див. на рис. 5.4.1

Також було виявлено, що найбільша частка ентропії припадала на поліморфний сайт Lys198Asn (2,15 %), тоді як відповідна доля C+70G-сайта склала 1,18 % (рис. 5.4.6). Поряд із цим показники нейтралізуючого ефекту були вищими, ніж у загальній групі та окремо в осіб жіночої статі, і становили -1,37 %. Статистична значущість цієї моделі у чоловіків за результатами пермутаційних тестів підтверджена не була ($P = 0,936$).

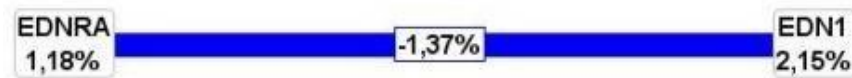


Рисунок 5.4.6 – Графік кластерного аналізу результатів моделювання взаємодії між Lys198Asn- і C+70G-локусами генів *EDN1* та *EDNRA* при ПН у чоловіків. Синім кольором позначений нейтралізуючий ефект

Зважаючи на те, що ПН є мультифакторіальною патологією, останнім етапом даної роботи став аналіз поєданого впливу як генетичної варіабельності, так й інших незалежних факторів ризику атеросклерозу на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту. У таблиці 5.4.1 наведені результати застосування мультिवаріабельної логістичної регресії для аналізу впливу Lys198Asn- і C+70G-поліморфних варіантів на розвиток ішемічного інсульту в умовах поправки на інші коваріанти, що характеризують дані про стать, вік, ІМТ пацієнтів, наявність або відсутність в них АГ та звички курити. У рамках домінантної моделі встановлено, що ризик настання ПН у носіїв мінорного алеля за Lys198Asn-локусом гена *EDN1* (генотипи Lys/Asn і Asn/Asn) був у 2,2 раза ($P_{\text{попр}} = 0,009$; $OR_{\text{попр}} = 2,194$) вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (генотип Lys/Lys). Також було з'ясовано, що після поправки на коваріати ризик розвитку інфаркту головного мозку у гомозигот за Asn-алелем за досліджуваним поліморфним сайтом гена *EDN1* був у 6,7 раза вищий ($P_{\text{попр}} = 0,002$; $OR_{\text{попр}} = 6,779$), ніж у носіїв основного Lys-алеля. Ці дані були підтвержені і результатами аналізу в рамках адитивної моделі успадкування, де показано, що ризик настання ПН у носіїв Asn/Asn-генотипу був у 8,1 раза ($P_{\text{попр}} = 0,001$; $OR_{\text{попр}} = 8,059$) вищий, ніж у гомозигот Lys/Lys.

Таблиця 5.4.1 – Аналіз впливу поліморфних варіантів Lys198Asn та C+70G генів *EDN1* та *EDNRA* на розвитком ІН з урахуванням інших факторів ризику атеросклерозу в рамках чотирьох моделей успадкування

Ген	SNP	Модель	P _{попр}	OR _{попр} (95 % CI)
<i>EDN1</i>	Lys198Asn	Домінантна	0,009	2,194 (1,214–3,964)
		Рецесивна	0,002	6,779 (1,976–23,256)
		Наддомінантна	0,433	1,276 (0,694–2,347)
		Адитивна ^a	0,131	1,628 (0,865–3,065)
			0,001	8,059 (2,295–28,302)
<i>EDNRA</i>	C+70G	Домінантна	0,273	1,431 (0,754–2,717)
		Рецесивна	0,702	1,148 (0,567–2,738)
		Наддомінантна	0,506	1,213 (0,687–2,141)
		Адитивна	0,304	1,424 (0,726–2,792)
			0,383	1,450 (0,629–3,343)

Примітка: SNP – однонуклеотидний поліморфізм; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; P_{попр} – значення P після поправки на вік, стать, звичку палити, ІМТ та АГ; OR_{попр} – відношення шансів після поправки на коваріати.

^a Верхній рядок в адитивній моделі містить результати порівняння між Аа- та АА-генотипами, нижній рядок – між аа- та АА-генотипами

Щодо поліморфного локусу C+70G гена *EDNRA*, то статистично значущого зв'язку його генотипів із розвитком ішемічного інсульту після поправки на інші фактори ризику атеросклерозу виявлено не було в рамках жодної моделі успадкування ($P > 0,05$). Слід зауважити, що достовірний зв'язок Lys198Asn-сайта гена *EDN1* із підвищеним ризиком настання ІН в рамках домінантної, рецесивної та адитивної моделей успадкування був виявлений як до (табл. 5.1.2.), так і після поправки на інші фактори ризику атеросклерозу, що свідчить про те, що цей локус може бути самостійним незалежним фактором ризику ішемічного інсульту та його генетичним маркером.

Після цього був реалізований аналіз поєднаного впливу як поліморфних сайтів генів *EDN1* та *EDNRA*, так і інших факторів ризику атеросклерозу на розвиток інфаркту головного мозку за допомогою методу MDR.

Серед усіх можливих моделей найбільшу прогностичну здатність на тестованій вибірці мала двокомпонентна, що включала поліморфний локус Lys198Asn гена *EDN1* та артеріальну гіпертензію (Testing Balanced Accuracy – 62 %, Crossvalidation Consistency – 10/10, чутливість – 56 %, специфічність – 77 %) (рис. 5.4.7).

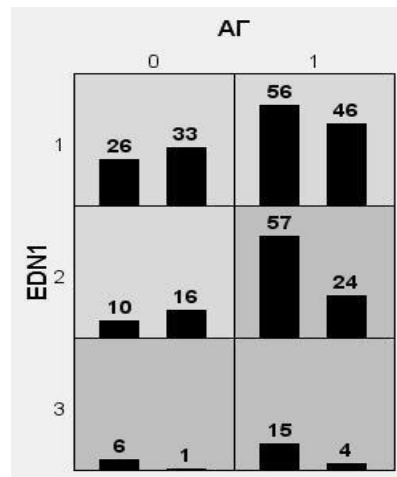


Рисунок 5.4.7 – Комбінації генотипів за Lys198Asn-сайтом гена *EDN1* та артеріальної гіпертензії, що пов'язані з високим та низьким ризиком настання ІН. Пояснення див. на рис. 5.4.1

Комбінація носійства мінорного алеля за Lys198Asn-сайтом гена *EDN1* та артеріальної гіпертензії є предиктором підвищеного ризику настання ІН. Результати пермутаційних тестів продемонстрували, що вказана модель досягає рівня статистичної значущості ($P = 0,043$).

Кластерний аналіз показав, що найбільша частка ентропії серед усіх факторів належала поліморфному локусу Lys198Asn (2,53 %) та артеріальній гіпертензії (1,98 %).

ВИСНОВКИ

1. Визначені частоти мінорних алелів за поліморфними варіантами генів *EDN1* і *EDNRA* в осіб без ішемічного інсульту знаходяться у відповідності до більшості європейських популяцій і становлять 0,2 для Lys198Asn-поліморфізму і 0,46 для C+70G-поліморфного сайту. Існує достовірна різниця у розподілі алельних варіантів між групою хворих з ПН та особами групи контролю за поліморфізмом Lys198Asn гена *EDN1* ($P = 0,008$), проте дані співвідношення варіантів генотипів у групах порівняння за C+70G-поліморфізмом гена *EDNRA* істотно не відрізняються ($P = 0,426$).

2. Однонуклеотидний поліморфізм гена *EDN1* є самостійним незалежним фактором ризику розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту – у гомозигот за мінорним алелем ймовірність настання ПН значущо вища, ніж у гомозигот за основним алелем ($OR_{\text{попр}} = 8,059$; $P_{\text{попр}} = 0,001$).

3. Вплив поліморфного сайту гена *EDN1* на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту має статеві особливості. Ризик розвитку інсульту вищий у жінок, що є носіями мінорного Asn-алеля, ніж у носіїв основного Lys-алеля ($OR = 2,800$; $P = 0,009$), та у чоловіків – гомозигот за мінорним алелем, порівняно з гомозиготами за основним алелем ($OR = 3,534$; $P = 0,034$).

4. Установлено, що ризик розвитку ПН більший у гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) з $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$, ніж у гомозигот за основним алелем ($OR = 4,583$; $P = 0,020$); у гетерозигот C/G з $IMT < 25 \text{ кг/м}^2$, ніж у носіїв C/C-генотипу ($OR = 3,684$; $P = 0,049$); у пацієнтів з артеріальною гіпертензією – носіїв гетерозиготного Lys/Asn-генотипу ($OR = 1,951$; $P = 0,034$) і у гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) ($OR = 4,107$; $P = 0,033$) порівняно з гомозиготами за основним алелем; у носіїв Asn/Asn-генотипу, які не курять, порівняно з носіями Lys/Lys-генотипу ($OR = 3,379$; $P = 0,041$).

5. Установлено залежність характеристик ПН від Lys198Asn- і C+70G-поліморфних варіантів генів *EDN1* та *EDNRA*. Для носіїв Asn/Asn-генотипу з $IMT < 25 \text{ кг/м}^2$ характерно частіше одночасне ураження передньої, середньої,

задньої мозкових артерій та артерій вертебробазиллярного басейну ($P = 0,002$). Виявлено асоціацію G/G-генотипу з переважним ушкодженням вертебральних та базиллярних артерій в осіб із нормальним артеріальним тиском ($P = 0,050$). Клінічний перебіг ІН середньої тяжкості спостерігається частіше у гомозигот за мінорним алелем G/G з $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ($P = 0,020$). В осіб з артеріальною гіпертензією та у осіб, що не курять, і є носіями Asn/Asn-генотипу ІН частіше має тяжкий перебіг ($P = 0,024$ і $P = 0,023$ відповідно).

6. Аналіз поєданого впливу поліморфних сайтів генів ендотелінового шляху та інших відомих факторів ризику атеросклерозу на розвиток ІН дав можливість створити класифікаційну модель, що включає поліморфний сайт Lys198Asn гена *EDN1* та артеріальну гіпертензію (прогностична значущість 62 % за методом MDR, $P = 0,043$). Поєднання в однієї особи АГ та носійства мінорного Asn-алеля є значущим предиктором підвищеного ризику розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Epidemiology of stroke / D. Kadojić et al. // *Periodicum Biologorum*. 2012. Vol. 114 (3). P. 253–257.
2. Endothelial Progenitor Cells: Therapeutic Perspective for Ischemic Stroke / Y. H Zhao et al. // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013. Vol. 19. P. 67–75.
3. Associations between incident ischemic stroke events and stroke and cardiovascular disease-related genome-wide association studies single nucleotide polymorphisms in the population architecture using genomics and epidemiology study / C. L. Carty et al. // *Circ Cardiovasc Genet*. 2012. Vol. 5. P. 210–216.
4. Rasulova K. A. Preliminary findings of Tashkent hospital based study of risk factors for different ischemic stroke subtypes // *European Medical, Health and Pharmaceutical Journal*. 2014. Vol. 7 (2). P. 26–33.
5. Зозуля І. С., Мошенська О. П. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему // *Український медичний часопис*. 2009. № 4. С. 67–73.
6. Soler E. P., Ruiz V. C. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences // *Current Cardiology Reviews*. 2010. Vol. 6. P. 138–149.
7. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study / M. T. Alzamora et al. // *BMC Neurology* 2008. Vol. 8 (5). P. 1–8.
8. Ершов В. И., Чепасов В. И. Гетерогенность ишемического инсульта с позиции математического моделирования // *Вестник ОГУ*. 2011. № 1 (120). С. 152–156.
9. Исмагилов М. Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // *Неврологический вестник*. 2005. Т. XXXVII. № 1-2. С. 67–76.

10. Бугрова С. Г. Реабилитация больных, перенесших инсульт, в условиях городской поликлиники // Международный неврологический журнал. 2011. № 3 (41). С. 471.
11. Фадеев П. А. Инсульт Москва: ООО «Издательство Оникс»; ООО «Издательство «Мир и Образование», 2008. 160 с.
12. Зозуля І. С., Цимбалюк В. І., Зозуля А. І. Інсульт: стратегія і тактика надання медичної допомоги // Укр. мед. часопис. 2012. № 5 (91). IX/X. С. 36–39.
13. Саєнко Я. А., Коваленко А. В., Маньковський Б. М. Стан екстра- та інтракраніального кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу // Український неврологічний журнал. 2013. № 2. С. 39–42.
14. Завгородняя А. Н., Малахов В. А. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии // Український медичний часопис. 2006. № 2 (52). III/IV. С 32–39.
15. Тяглый С. В. Эндоваскулярные методы в лечении и профилактике цереброваскулярной патологии // Запорожский медицинский журнал. 2014. № 6 (87). С. 58–61.
16. Коценко Ю. И., Статинова Е. А. Особенности терапии ишемического инсульта, обусловленного аномалиями церебральных артерий, у лиц молодого возраста // Український неврологічний журнал. 2012. № 4. С. 117–121.
17. Статинова Е. А., Коценко Ю. И. Аномалии интрацеребральных и прецеребральных артерий и их роль в развитии ишемического инсульта у пациентов молодого возраста // Международный медицинский журнал. 2014. № 3. С. 17–20.
18. Мищенко Т. С., Овсянникова Н. В., Лебединец В. В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. 2011. № 3. С. 27–32.

19. Чуйко Н. Я. Церебральні судини при ішемічному інсульті у хворих на метаболічний синдром // Морфологія. 2013. Т. VII, № 2. С. 79–83.
20. Зозуля А. І., Зозуля І. С. Основні завдання покращення надання медичної допомоги при церебральному інсульті // Український медичний часопис. 2014. № 4 (102). VII/VIII. С. 114–118.
21. Ревенько І. Л. Епідеміологія інсульту в Україні // Запорозький медичний журнал. 2010. Т. 12. № 3. С. 42–47.
22. Janssen A. W. M., de Leeuw F. E., Janssen M. C. H. Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50 // J Thromb Thrombolysis. 2011. Vol. 31. P. 85–91.
23. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran et al. // International Journal of Biological Sciences. 2013. Vol. 9 (10). P. 1057–1069.
24. Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke / A. Blum et al. // Journal of Vascular and Interventional Neurology. 2012. Vol. 4 (1). P. 33–39.
25. Avogaro A., Albiero M., Menegazzo L., Endothelial dysfunction in diabetes // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. (2). P. 285–290.
26. Шишкин А. Н., Лындина М. Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14, № 4. С. 315–319.
27. Majumder K., Wu J. Molecular targets of antihypertensive peptides: understanding the mechanisms of action based on the pathophysiology of hypertension // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16. P. 256–283.
28. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 27–32.
29. High serum levels of endothelin-1 predict severe cerebral edema in patients with acute ischemic stroke treated with t-PA. / O. Moldes et al. // Stroke. 2008. Vol. 39. P. 2006–2010.

30. Головченко Ю. И., Трещинская М.А. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга // Український хіміотерапевтичний журнал. 2008. № 1–2 (22). С. 22–28.
31. Мостбауер Г.В. Сосудистое старение: механизмы развития и модификация // Therapia. 2012. № 9 (72). С. 42–47.
32. Свиридова Н. К. Як знизити ризик виникнення інсульту після транзиторної ішемічної атаки? // Східно-Європейський неврологічний журнал. 2015. № 4 (04). С. 53–59.
33. Genetic determinants of cardiovascular disease: the renin-angiotensin-aldosterone system, paraoxonases, endothelin-1, nitric oxide synthase and adrenergic receptors / A. Gluba et al. // *in vivo*. 2009. Vol. 23: P. 797–812.
34. Genome-wide association study on plasma levels of midregional-proadrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 / N. Verweij et al. // Hypertension. 2013. Vol. 61. P. 602–608.
35. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin / D. E. Kohan et al. // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91. P. 1–77.
36. Mazzuca M. Q., Khalil R. A. Vascular endothelin receptor type B: structure, function and dysregulation in vascular disease // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol. 84 (2). P. 147–162.
37. Böhm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease // *Cardiovascular Research*. 2007. Vol. 76. P. 8–18.
38. Parida A., Nayak V. Endothelins: their current status and future prospects // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013. Vol. 23 (2). P. 94–97.
39. Дисфункция эндотелия у больных с лакунарным инсультом / М. П. Топузова // *Лечение и профилактика*. 2013. № 3 (7). С. 37–45.
40. The Association of endothelin-1 with markers of arterial stiffness in black south african women: The SABPA Study / C. S. du Plooy et al. // *Journal of Amino Acids*. 2015. Vol. 2015. 1–8.
41. Goraca A. New views on the role of endothelin (minireview) // *Endocr Regul.* 2002. Vol. 36 (4). P. 161–167.

42. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues // *BioMolecular Concepts*. 2013. Vol. 4 (4). P. 335–347.
43. Masaki T., Sawamura T. Endothelin and endothelial dysfunction // *Proc. Jpn. Acad.* 2006. Ser. B. Vol. 82. P. 17–24.
44. Расулова Х. А. Некоторые молекулярные механизмы развития ишемического инсульта // *Международный медицинский журнал*. 2013. № 3. С. 22–29.
45. Інсулт: різновиди, фактори ризику, фізична реабілітація / Б. Мицкан та ін. // *Лікувальна фізична культура, спортивна медицина й фізична реабілітація*. 2012. № 3 (19). С. 295–302.
46. Орадова А. Ш., Сапаргалиева А. Д. Молекулярные маркеры развития ишемического инсульта / *Вестник КазНМУ*. 2014. № 4. С. 250–253.
47. Пизова Н. В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС. 2013. 248 с.
48. Яворская В. А., Бондарь О. Б., Фломин Ю. В. Как в клинической практике отличить атеросклеротический и кардиоэмболический инсульт? // *Международный медицинский журнал*. 2008. № 1. С. 39–48.
49. Віничук С. М. Мозковий інсулт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // *Мистецтво лікування*. 2004. № 5. С. 8–15.
50. Волошин П. В., Малахов В. А., Завгородняя А. Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии : навч. пособ. Харьков, 2006. 92 с.
51. Волошин П. В., Малахов В. А., Завгородняя А. Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом : пол., возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2007. № 2 (12). С. 15–20.
52. Hankey G.J. Antiplatelet therapy for stroke prevention // *Curr Atheroscler Rep*. 2007. Vol. 9 (4). P. 312–318.

53. Сейн Д. С., Тул Дж. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: руководство для врачей / пер. с англ. под ред. акад. РАМН Е. И. Гусева, проф. А. Б. Гехт. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 347–361.
54. Щепанкевич Л. А., Пилипенко П. И. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания // Вестн. неврол., психиатр. и нейрохирур. 2011. № 1. С. 11–13.
55. Faraci F. M. Protecting against vascular disease in brain // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011. Vol. 300. P. 1566–1582.
56. Віничук С. М., Прокопів М. М. Гострий ішемічний інсульт. Київ : Наукова думка, 2006. 159 с.
57. Яхно Н. Н., Штульман Д. Р. Болезни нервной системы: руководство для врачей: В 2-х т. Т. 1. 2-е изд., перераб и доп. М.: Медицина, 2001. 744 с.
58. Ішемічний інсульт. Обрані сторінки патогенезу та лікування : монографія / В. О. Малахов и др. Харків : ТОВ «ЕДЕНА», 2010. 154 с.
59. Stroke / G. A. Donnan et al. // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 1612–1620.
60. Мошенська О. П. Фатальний ішемічний інсульт: особливості найгострішого періоду // *Укр. мед. часопис*. 2011. № 1 (81). I/II. С. 95–100.
61. Макаренко О. М., Чорна С. І. Морфологічно-структурні зміни в клітинах цереброкортексу, що розвиваються при інсульті у гострий віддалений період захворювання // *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2012. № 12 (4). С. 219–221.
62. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции // *Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии»*. – Судак, 2011.
63. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003. № 9. С. 3–7.

64. Патогенетичні ланки ішемічного інсульту / В. О. Малахов та ін. // *Новости медицины и фармации*. 2011. № 360 (тематический номер «Неврология»).
65. Jander S., Schroeter M., Saleh A. Imaging Inflammation in Acute brain ischemia // *Stroke*. 2007. № 38. P. 642–645.
66. Эндотелий. Функция и дисфункция / З. А. Лупинская и др. Бишкек : КРСУ, 2008. 373 с.
67. Moskowitz M., Lo E. H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. // *Neuron*. 2010. Vol. 67 (2). P. 181–198.
68. Prentice H., J. P. Modi, Wu J.-Y. Mechanisms of Neuronal Protection against Excitotoxicity, Endoplasmic Reticulum Stress, and Mitochondrial Dysfunction in Stroke and Neurodegenerative Diseases // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity Oxid Med Cell Longev*. 2015. Article ID 964518.
69. Majid A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future // *ISRN Neurol*. 2014. Article ID 515716. DOI: 10.1155/2014/515716.
70. Коррекция когнитивных нарушений у больных с сосудистыми церебральными расстройствами / В. А. Яворская и др. // *Международный медицинский журнал*. 2012. № 4. С.16–21.
71. Атаман О. В. Патолофізіологія : в 2 т. Т 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова книга, 2012. 592 с.
72. Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin-dependent mechanisms in cerebral ischemia / K. N. Murray et al. // *Stroke*. 2014. Vol. 45. P. 3412–3419.
73. Проблема оксиду азоту в неврології: монографія / В. О. Малахов та ін. Суми : Видавництво СумДПУ ім. А. С. Макаренка. 2009. 242 с.
74. Debette S., Seshadri S. Genetics of atherothrombotic and lacunar stroke // *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2009. Vol. 2 (2). P. 191–198.
75. Detailed Analysis of Gene Polymorphisms Associated with Ischemic Stroke in South Asians / S. Yadav et al. // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (3). e57305.
76. Guo J., Liu A., Su D. Genetics of stroke // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010. Vol. 31. P. 1055–1064.

77. Identification of genetic contribution to ischemic stroke by screening of single nucleotide polymorphisms in stroke patients by using a case control study design / A. Kumar et al. // BMC Neurology. 2013. Vol. 13 (136). 8 p.
78. Large arterial occlusive strokes as a medical emergency: need to accurately predict clot location / P. Vanacker et al. // Eur J Emerg Med. 2016. Vol. 12 (2). P. 1234–1241.
79. Prevalence of intracranial large artery stenosis and occlusion in patients with acute ischaemic stroke or TIA / A. Mattioni et al. // Neurol Sci. 2014. Vol. 35 (3). P. 349–355.
80. Comparison of Risk Factor between Lacunar Stroke and Large Artery Atherosclerosis Stroke: A Cross-Sectional Study in China / P. Lvi et al. // PLoS ONE. 2016. Vol. 11 (3). e0149605.
81. Derdeyn C. P. Mechanisms of Ischemic Stroke Secondary to Large Artery Atherosclerotic Disease // Neuroimag. Clin. N. Am. 2007. Vol. 17. P. 303–311.
82. Rothwell P. M. Atherothrombosis and ischaemic stroke // BMJ. 2007. Vol. 334 (7590). P. 379–380.
83. Степанова Ю. И, Гончар И. А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза // Медицинские новости. 2013. №10. С.12–18.
84. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А. Х. Каде и др. // Фундаментальные исследования. 2011. № 11. С. 611–617.
85. Атаман О. В. Венозна стінка: загальнотеоретичні й експериментальні аспекти. Суми : Видавництво СумДУ ; Ангіо, 2001. – 248 с.
86. Курышева Н. И., Царегородцева М. А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы // Глаукома. 2011. № 1. С. 58–63.
87. Амбросова Т. Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни // Международный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 16–21.
88. Коноплева Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // Therapia. 2011. № 3 (56). С. 26–30.

89. From endothelial dysfunction to atherosclerosis / S. Sitia et al. // *Autoimmun.Rev.* 2010. Vol. 9. № 12. P. 830–834.
90. Медведев Н. В., Горшунова Н. К. Эндотелиальная и миокардиальная дисфункция как маркеры ускоренного старения кардиоваскулярной системы на фоне артериальной гипертензии и эндогенного воспаления при старении // *Кровообіг та гемостаз.* 2012. № 1 (2). С.141–145.
91. Кенжаев М. Л., Ганиев У. Ш., Холов Г. А. Патогенетический механизм эндотелиальной дисфункции в зависимости от вида острого коронарного синдрома // *International journal of applied and fundamental research.* 2015. № 4. С. 53–55.
92. Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии при цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская и др. // *Укр. мед. часопис.* 2014. № 4 (102). VII/VIII. С.77–81.
93. Бокерия Л. А., Таскина В. Ю. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе расстройств мозгового кровообращения при фибрилляции предсердий // *Клиническая физиология кровообращения.* 2013. № 3. С. 46–56.
94. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // *Укр. мед. часопис.* 2009. № 6 (74). XI/XII. С. 43–48.
95. Кравченко Н. А., Ярмыш Н. В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // *Цитология и генетика.* 2008. № 4. С. 69–79.
96. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // *Укр. мед. часопис.* 2011. № 5 (85). IX/X. С. 97–109.
97. Кузьминова Н. В., Серкова В. К. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью // *Український терапевтичний журнал.* 2008. № 2. С. 21–27.
98. Endothelial function and oxidative stress in cardio-vascular diseases / Y. Higashi et al. // *Circ. J.* 2009. Vol. 73 (3). P. 411–418.

99. Серкова В. К., Побережна Г. В. Инструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця // Кровообіг та гемостаз. 2010. № 3. С. 42–47.
100. Завгородняя А. Н. Структурные особенности сосудистого эндотелия при острых церебральных ишемиях // Международный медицинский журнал. 2013. № 2. С. 21–24.
101. Баланс маркеров регуляции сосудистого тонуса и фибриногена в прогнозе развития геморрагической трансформации и летального исхода в остром периоде ишемического инсульта / О. В. Лянг и др. // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 55–60.
102. Study of Endothelin-1 in Acute Ischemic Stroke / V. Sapira et al. // Rom. J. Intern. Med. 2010. Vol. 48 (4). P. 329–332.
103. Measurements of endothelin-1, C-reactive protein and fibrinogen plasma levels in patients with acute ischemic stroke/ S. Giannopoulos et al. // Neurological Research. 2008. Vol. 30. P. 727–730.
104. Завгородняя А. Н. Структурные особенности сосудистого эндотелия при острых церебральных ишемиях // Международный медицинский журнал. 2013. № 2. С. 21–24.
105. Correlation of Serum endothelial dysfunction markers with ct angiographic findings in ischemic stroke / N. Varyani et al.// Asian pacific journal of tropical disease. 2012. P. 11–15.
106. Endothelin-1 gene polymorphism in preoperative myocardial infarction with /or without coronary artery bypass graft / S. Senol et al.// Int. J. Hum. Genet. 2014. Vol. 14 (3, 4). P. 183–187.
107. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa et al. // Nature. 1988. Vol. 332 (6163). P 411–415.
108. Contrasting Actions of Endothelin ETA and ETB Receptors in Cardiovascular Disease / M. P. Schneider et al. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007. Vol. 47. P. 731–759.

109. Enhanced endothelin-1 system activity with overweight and obesity / B. R. Weil et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2011. Vol. 301. P. 689–695.
110. Zhang Y., Edvinsson L., Xu C. Up-Regulation of Endothelin Receptors Induced by Cigarette Smoke – Involvement of MAPK in Vascular and Airway Hyper-Reactivity // The Scientific World Journal. 2010. Vol. 10. P. 2157–2166.
111. Holzhauser L., Zolty R. Endothelin receptor polymorphisms in the cardiovascular system: potential implications for therapy and screening // Heart. Fail. Rev. 2014 Vol. 19 (6). P. 743–758.
112. Elevated level of plasma endothelin-1 in patients with atrial septal defect / M. Komar et al. // Cardiovasc. Ultrasound. 2014. Vol. 6. P. 12–31.
113. Maguire J. J., Davenport A. P. Endothelin@25 – new agonists, antagonists, inhibitors and emerging research frontiers: IUPHAR Review 12 // Br. J. Pharmacol. 2014. Vol. 171 (24). P. 5555–5572.
114. Susanti E. Endothelin 1 gene in preeclampsia and normal pregnancy // Jurnal Penelitian Universitas Jambi Seri Sains. 2011. Vol. 13 (1). P. 01–08.
115. Rullman E., Gustafsson T., Ahlborg G. The impact of the endothelin type A receptor on regional endothelin-1 turnover, in particular renal endothelin-1 release, in humans // J. Appl. Physiol. 2010. Vol. 108 (6). P. 1625–1630.
116. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases / B. D. Freeman et al. // Life Sciences. 2014. Vol. 118 (2). P. 110–119.
117. Plasma C-terminal pro-endothelin-1 is associated with left ventricular mass index and aortic root diameter in African-American adults with hypertension / M. A. Al-Omari et al. // J. Hum. Hypertens. 2011. Vol. 25 (2). P. 106–113.
118. Lekontseva O., Chakrabarti S., Davidge S. T. Endothelin in the female vasculature: a role in aging // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2010. Vol. 298. P. R509–R516.
119. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension/ C. A. Kholidani et al. // Vascular Health and Risk Management. 2014. Vol.10. P. 665–673.

120. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда / М. Г. Шурыгин и др. // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1. С. 1281–1287.
121. Попов Е. В. Эндотелины: происхождение, физиологические эффекты и возможная роль в патологии // *Туберкулез и болезни легких*. 2010. № 5. С. 3–13.
122. Endothelin-1 gene regulation / L. R. Stow et al. // *The FASEB Journal*. 2011. Vol. 25. P. 16–28.
123. Яковлева О. О., Клекот О. О., Маслоїд Т. М. Легенева гіпертензія: сучасні стратегії та перспективи лікування. Частина 2 / *Рациональная фармакотерапия*. 2013. № 4 (29). С. 42–46.
124. Changes in biomechanical properties of the coronary artery wall contribute to maintained contractile responses to endothelin-1 in atherosclerosis / C. Y. Ooi et al. // *Life Sciences*. 2014 Vol. 118. P. 424–429.
125. High plasma levels of endothelin-1 enhance the predictive value of preclinical atherosclerosis for future cerebrovascular and cardiovascular events: a 20-year prospective study / G. Novo et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014. Vol. 15 (9). P. 696–701.
126. Selective and mixed endothelin receptor antagonism in cardiovascular disease / N. Dhaun et al. // *TRENDS in Pharmacological Sciences*. Vol. 28. №11. P. 573–579.
127. Genetic association study of Endothelin-1 and its receptors EDNRA and EDNRB in migraine with aura / P. Tikka-Kleemola et al. // *Cephalalgia*. 2009 Vol. 29 (11). P. 1224–1231.
128. Physiology of Microglia / H. Kettenmann et al. // *Physiol Rev*. 2011. Vol. 91. P. 461–553.
129. Endothelin-1 concentrations in the internal jugular and azygous veins in multiple sclerosis patients: the results of a pilot study / M. Simka et al. // *Phlebological Review*. 2014. Vol. 22 (1). P. 18–23.

130. Endothelin and Its Suspected Role in the Pathogenesis and Possible Treatment of Glaucoma / Y. Z. Shoshani et al. // *Current Eye Research*. 2012. Vol. 37 (1). P. 1–11.
131. Common genetic variation in the type A endothelin-1 receptor is associated with ambulatory blood pressure: a family study / T. Rahman et al. // *Journal of Human Hypertension*. 2008. Vol. 22. P. 282–288.
132. Lilyasari O. Hipertensi Dengan Obesitas: Adakah Peran Endotelin-1? // *J. Kardiol. Ind*. 2007. Vol. 28. P. 460–475.
133. Reichetzeder C., Tsuprykov O., Hoher B. Endothelin receptor antagonists in clinical research — lessons learned from preclinical and clinical kidney studies // *Life Sciences*. 2014. Vol. 118. P. 141–148.
134. Nguyen A., Thorin-Trescases N., Thorin E. Working under pressure: coronary arteries and the endothelin system // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2010. Vol. 298. P. R1188–R1194.
135. Influences of genetic variation of endothelin-1 gene on effects of 16-week combined exercise on clinical and physical parameters in middle-aged women / J. Lee et al. // *Medicina (Kaunas)*. 2013. Vol. 49 (4). P. 170–176.
136. Impact of endothelin-1 Lys198Asn polymorphism on coronary artery disease and endorgan damage in hypertensives / A. F. Popov et al. // *Coronary Artery Disease*. 2008. Vol. 19 (7). P. 429–434.
137. Pernow J., Shemyakin A., Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus // *Life Sciences*. 2012. Vol. 91. P. 507–516.
138. The association of an adenine insertion variant in the 5'UTR of the endothelin-1 gene with hypertension and orthostatic hypotension / X. H. Fan et al. // Arch. Med. Sci. 2012. Vol. 8 (2). P. 219–226.
139. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population / Z. Fang et al. // Genet. Mol Res. 2017. Vol. 16(3).

140. The impact of endothelin-1 genetic analysis and job strain on ambulatory blood pressure / S. W. Tobe et al. // *Journal of Psychosomatic Research*. 2011. Vol. 71. P. 97–101.
141. Emad I., Abeer K., Nermin Z. The role of the biomarker and the genetic polymorphism of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension among Egyptians // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012. Vol. 61. P. 495–500.
142. The -974C>A (rs3087459) gene polymorphism in the endothelin gene (EDN1) is associated with risk of developing acute coronary syndrome in Mexican patients / G. Vargas-Alarcon et al. // *Gene*. 2014. Vol. 542 (2). P. 258–262.
143. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 11 (3). P. 191–210.
144. Kitsios G., Zintzaras E. Genetic variation associated with ischemic heart failure: a HuGE review and meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 166 (6). P. 619–633.
145. Lack of association between endothelin-1 gene variants and myocardial infarction / M. Palacín et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* 2009. Vol. 16 (4). P. 388–395.
146. Endothelin polymorphisms as a risk factor for cerebral aneurysm rebleeding following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / P. M. Foreman et al. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017. Vol. 157. P. 65–69.
147. Zhang L., Sui R. Effect of SNP Polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB Gene on Ischemic Stroke // *Cell. Biochem. Biophys.* 2014. Vol. 70. P. 233–239.
148. Plasma endothelin-1 and single nucleotide polymorphisms of endothelin-1 and endothelin type A receptor genes as risk factors for normal tension glaucoma / E. Kosior-Jarecka et al. // *Molecular Vision*. 2016. Vol. 22. P. 1256–1266.
149. Association between endothelin type A receptor haplotypes and mortality in coronary heart disease / K. L. Ellis et al.// *Personalized Medicine*. 2012. Vol. 9 (3). P. 341–349.

150. Analysis of endothelin-1 and endothelin-1 receptor A gene polymorphisms in patients with pulmonary arterial hypertension / P. Calabrò et al. // Intern. Emerg. Med. 2012. Vol. 7 (5). P. 425–30.
151. Miao J., Wang F., Fang Y. Association of 231G>A polymorphism of endothelin type A receptor gene with migraine: a meta-analysis // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 323 (1–2). P. 232–235.
152. Endothelin receptor A –231G>A polymorphism: no linkage to primary pediatric headache / V. Lisi et al. // Headache. 2006. Vol. 46. P. 486–91.
153. Joshi G., Pradhan S., Mittal B. Vascular gene polymorphisms (EDNRA –231G>A and APOE HhaI) and risk for migraine // DNA Cell Biol. 2011. Vol. 30. P. 577–584.
154. Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk / K. Yasuno et al. // PNAS. 2011. Vol. 108 (49). P. 19707–19712.
155. Genetic risk for atherothrombotic cerebral infarction in individuals stratified by sex or conventional risk factors for atherosclerosis / S. Yamaguchi et al. // International Journal of Molecular Medicine. 2006. Vol. 18. P. 871–883.
156. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams et al. // Stroke. 1993. Vol. 24. P. 35–41.
157. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex Differences in stroke epidemiology // A Systematic Review Stroke. 2009. Vol. 40. P. 1082–1090.
158. Risk factors in normal-tension glaucoma and high-tension glaucoma in relation to polymorphisms of endothelin-1 gene and endothelin-1 receptor type A gene / D. Wróbel-Dudzinska et al. // Journal of Ophthalmology. 2015. P. 1-12.
159. Palahniuk H. O. Ratio of endothelin-1 and c-type natriuretic peptide concentrations in men with hypertensive disease of different severity. the regulatory role of polymorphism of the endothelin-1 gene // Galician Medical Journal. 2016. Vol. 23 (3). DOI: 10.21802/gmj.2016.3.48.

160. Maternal EDN1 G5665T polymorphism influences circulating endothelin-1 levels and plays a role in determination of preeclampsia phenotype / P. K. Aggarwal et al. // *Journal of Hypertension*. 2009. Vol. 27 (10). P. 2044–2050.
161. G-231A and G+70C polymorphisms of endothelin receptor type-A gene could affect the psoriasis area and severity index score and endothelin 1 levels / G. Okan et al. // *E-Ijd Basic Research*. 2015. Vol. 60 (2). P. 211.
162. Пахомя Н. С., Урясьев О. М., Шаханов А. В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии // *Земский Врач*. 2014. № 3–4 (24). С. 21–24.
163. Genetic polymorphisms in Endothelin-1 as predictors for long-term survival and the cardiac index in patients undergoing on- pump cardiac surgery / A. Mansur et al. // *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10 (6). P. 1–10.
164. Genetic polymorphisms in endothelin-receptor-subtype-a-gene as susceptibility factor for obstructive sleep apnea syndrome / D. Buck et al. // *Sleep Medicine*. 2010. Vol. 11. P. 213–217.
165. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity / R. Darrah et al. // *Physiol. Genomics*. 2010. Vol. 41. P. 71–77.
166. Oleshko T. Frequency of allelic variants Lys198Asn polymorphism of endothelin - 1 (EDN-1) gene in the Ukrainian population // 8th International Student Medical Congress in Kosice. Faculty of Medicine, Pavol Josef Safaric University, Kosice, 22–24 June 2016. P. 156.
167. Oleshko T., Obukhova O., Harbuzova V. Association of Lys198Asn polymorphism of endothelin-1 gene with ischemic atherothrombotic stroke. // Scientific-practical conference devoted to the 100th anniversary of V. Y. Axundov. Republic of Azerbaijan, Baku, 26 June 2016. P. 174.
168. Пат. на корисну модель. 118841. Спосіб прогнозування розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту / Олешко Т. Б., Гарбузова В. Ю.,

- Дубовик Є. І., Атаман О. В.; заявник і патентовласник Сумський держ. ун-т; заявл. 27.03.2017; опубл. 28.08.17, бюл. № 16.
169. Олешко Т. Б., Свириденко Д. Ю., Гарбузова В. Ю. Аналіз зв'язку Lys198Asn поліморфних варіантів гена ендотеліну-1 (EDN-1) з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб різної статі // Клінічна та експериментальна патологія. 2016. Т. 15. № 1 (55). С. 99–103.
170. Статеві особливості C+70G поліморфних варіантів гена EDNRA з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту / Т. Б. Олешко та ін. // Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т. XVI. № 1 (59). С. 105–109.
171. Олешко Т. Б., Гарбузова В. Ю. Асоціація Lys198Asn поліморфних варіантів гена ендотеліну-1 (EDN-1) з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб різної статі // Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні наукові дослідження та розробки: теоретична цінність та практичні результати», Братислава, 15–18 березня 2016 року. С. 97–98.
172. Association Lys198Asn polymorphism of EDN1 gene with some risk factors of ischemic atherothrombotic stroke / T. Oleshko et al. // 27th European Students' Conference, Germany, Berlin, 28th September - 1st of October 2016. P. 259.
173. Олешко Т. Б., Свириденко Д. Ю., Гарбузова В. Ю. Особливості асоціації Lys198Asn поліморфізму гена EDN-1 з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту залежно від індексу маси тіла // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016. Т. 16, № 2 (54). С. 152–156.
174. Дослідження асоціації C+70G поліморфізму гена EDNRA з індексом маси тіла у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом / Т. Б. Олешко та ін. // **Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень**. 2017. № 5 (1). С. 737–743.
175. Олешко Т. Б., Юрченко В. С., Свириденко Д. Ю. Розподіл алельних варіантів гена EDNRA за C+70G поліморфізмом у хворих з ішемічним

- атеротромботичним інсультом залежно від величини індексу маси тіла // V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», Сумський державний університет, Суми, 20–21 квітня 2017 року. С. 446–447.
176. Олешко Т. Б. Вивчення асоціації Lys198Asn поліморфізму гена EDN-1 з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІН) залежно від індексу маси тіла // XX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, Тернопіль, 25–27 квітня 2016 року. С. 274.
177. Олешко Т. Б., Юрченко В. С., Гарбузова В. Ю. Ассоциация C+70G полиморфизма гена EDNRA с ожирением у больных с ишемическим атеротромботическим инсультом // Республиканская научно-практическая конференция «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины», Ташкент, Узбекистан, 13 апреля 2017. С. 111–112.
178. Олешко Т. Б., Свириденко Д. Ю., Олешко Т. М., Юрченко В. С. Вивчення асоціації C+70G поліморфізму гена EDNRA з артеріальною гіпертензією у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом // Науково-практична конференція з міжнародною участю «XVI читання ім. В. В. Підвисоцького», Одеса, Україна, 18-19 травня 2017 р. С. 255.
179. Олешко Т. Б., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В. Зв'язок Lys198Asn поліморфізму гена ендотеліну-1 з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб із нормальним та підвищеним артеріальним тиском // **Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень**. 2015. Т. 3, № 4. С. 464–469.
180. Олешко Т. Б., Свириденко Д. Ю., Гарбузова В. Ю. Асоціація C+70G алельних варіантів гена EDNRA з ішемічним атеротромботичним інсультом у осіб з артеріальною гіпертензією та нормальним артеріальним тиском // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017. Т. 17, вип. 3 (59). С. 149–152.

181. Олешко Т. Б., Свириденко Д. Ю., Юрченко В. С., Гарбузова В. Ю. Вивчення зв'язку Lys198Asn поліморфізму гена ендотеліну-1 з артеріальною гіпертензією у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом. // IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», том 1. Сумський державний університет, Суми, 21–22 квітня 2016 року. С. 163–164.
182. Олешко Т. Б., Свириденко Д. Ю., Гарбузова В. Ю. Розподіл алельних варіантів за Lys198Asn поліморфізмом гена ендотеліну-1 у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом у курців та осіб, які не палять // **Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень**. 2016. Vol. 4 (2). С. 335–340.
183. Analysis of association Lys198Asn polymorphism of EDN1 gene with risk factors of ischemic atherothrombotic stroke in the ukrainian population / T. B. Oleshko et al. // IV Eurasian congress of cardiologists, Yerevan, Armenia, 10–11 October 2016. P. 46.
184. Олешко Т. Б., Свириденко Д. Ю., Гарбузова В. Ю. Асоціація Lys198Asn поліморфних варіантів гена ендотеліну-1 (EDN-1) з деякими факторами ризику ішемічного атеротромботичного інсульту // VII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції», НФаУ, Харків, 5–7 жовтня 2016 року. С. 174.
185. Роль однонуклеотидного поліморфізма C+70G гена рецептора ендотеліна-А в розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту / Т. Б. Олешко и др. // *Wiadomości Lekarskie*. 2017. T. LXX, № 4. С. 725–730.
186. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels / T. Rankinen et al. // *Hypertension*. 2007. Vol. 50. P. 1120–1125.
187. Палагнюк Г. О., Жебель В. М. Спадково обумовлені особливості плазмової концентрації ендотеліну-1 у чоловіків із гіпертонічною хворобою та

хронічною серцевою недостатністю // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2016. № 3 (22). С. 80–86.

188. Lack of association of immune-response-gene polymorphisms with susceptibility to sarcoidosis in Slovenian patients / A. Maver et al. // *Genetics and Molecular Research*. 2010. Vol. 9 (1). P. 58–68.
189. Endothelin-1 genetic polymorphism as predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer / S. P. Gampenrieder et al. // *The Pharmacogenomics Journal*. 2016. P. 1–7. DOI:10.1038/tpj.2016.25.
190. G-231A and G+70C polymorphisms of endothelin receptor type-A gene could affect the psoriasis area and severity index score and endothelin 1 levels / G. Okan et al. // *E-Ijd Basic Research*. 2015. Vol. 60 (2). P. 211.
191. A polymorphism in the endothelin-A receptor gene predicts survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / S.-M. Herrmann et al. // *European Heart Journal*. 2001. Vol. 22. P. 1948–1953.
192. Endothelin-1 gene variant Lys198Asn and plasma endothelin level in obstructive sleep apnea / K. Diefenbach et al. // *Cardiology*. 2009. Vol. 112. P. 62–68.
193. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people / L. Tiret et al. // *Hypertension*. 1999. Vol. 33 (5). P. 1169–1174.
194. Estudio del polimorfismo K198N en el gen EDN1 en pacientes afectados de hipertensio´n arterial pulmonar (K198N polymorphism in the EDN1 gene in patients with pulmonary arterial hypertension) / G. Pousada et al. // *Med. Clin. (Barc)*. 2015. Vol. 144 (8). P. 348–352.
195. Polymorphisms of genes related to endothelial cells are associated with primary biliary cirrhosis patients of Cretan origin / A. Mantaka et al. // *Human Immunology*. 2012. Vol. 73. P. 829–835.
196. ET-1 Lys198Asn and ET A receptor H323H polymorphisms in heart failure / M. G. Colombo et al. // *Cardiology*. 2006. Vol. 105. P. 246–252.

197. Role of the endothelin-1 gene locus for renal impairment in the general nondiabetic population / S. J. Pinto-Sietsma et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2596–2602.
198. Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension / A. Baráth et al. // *Acta. Physiol. Hung.* 2007. Vol. 94 (1-2). P. 49–66.
199. The influence of three endothelin-1 polymorphisms on the progression of IgA nephropathy / D. Maixnerová et al. // *Folia Biologica (Praha).* 2007. Vol. 53. P. 27–32.
200. Pharmacogenetic effect of an endothelin-1 haplotype on response to bucindolol therapy in chronic heart failure / M. R. G. Taylor et al. // *Pharmacogenetics and Genomics.* 2009. Vol. 19 (1). P. 35–42.
201. Polymorphisms in the endothelin-1 (EDN1) are associated with asthma in two populations / G. Zhu et al. // *Genes and Immunity.* 2008. Vol. 9. P. 23–29.
202. Endothelin-1 but not endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with sickle cell disease in Africa / T. J. Thakur et al. // *Gene Regulation and Systems Biology.* 2014. Vol. 8. P. 119–126.
203. EDN1 Lys198Asn is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes / H. Li et al. // *Molecular Vision.* 2008. Vol. 14. P. 1698–1704.
204. Genetic polymorphisms associated with endothelial function in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / T. Sakai et al. // *Molecular Vision.* 2013. Vol. 19. P. 213–219.
205. Associations of EDNRA and EDN1 polymorphisms with carotid intima media thickness through interactions with gender, regular exercise, and obesity in subjects in Taiwan: Taichung Community Health Study (TCHS) / T. C. Li et al. // *BioMedicine.* 2015. Vol. 5 (2). P. 8–14.
206. The association between endothelin-1 gene polymorphisms and susceptibility to vitiligo in a Korean population / H. J. Kim et al. // *Experimental Dermatology.* 2007. Vol. 16. P. 561–566.

207. The evaluation of endothelin-1 and endothelin receptor type a gene polymorphisms in patients with vitiligo / I. Bingül et al. // Indian journal dermatologi. 2016. Vol. 61 (1). P. 118.
208. Association study of multiple gene polymorphisms with the risk of adult-onset primary open-angle glaucoma in a Mexican population / B. Buentello-Volante et al. // Experimental Eye Research. 2013. Vol. P. 59–64.
209. Genetic polymorphisms in endothelin-receptor-subtype-a-gene as susceptibility factor for obstructive sleep apnea syndrome / D. Buck et al. // Sleep Medicine. 2010. Vol. 11. P. 213–217.
210. Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor / K. Ishikawa et al. // Molecular Vision. 2005. Vol. 11. P. 431–437.
211. A role for endothelin receptor type A in migraine without aura susceptibility? A study in Portuguese patients / C. Lemos et al. // European Journal of Neurology. 2011. Vol. 18. P. 649–655.
212. Association of cystic fibrosis genetic modifiers with congenital bilateral absence of the vas deferens / V. Havasi et al. // Fertility and Sterility. 2010. Vol. 94 (6). P. 2122–2127.
213. Association between genetic polymorphisms of EDNRA gene and high altitude polycythemia in Tibetans at the Qinghai-Tibetan Plateau / X. Jin et al. // Natl. Med. J. China. 2015. Vol. 95 (18). P. 1382–1385.
214. Impact of polymorphisms in angiogenesis-related genes on clinical outcomes of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma / W. L. Ma et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2017. Vol. 44 (5). P. 539–548.
215. Polymorphisms in endothelin system genes, arsenic levels and obesity risk / V. Martínez-Barquero et al. // Plos One. 2015. Vol. 10 (3). DOI: 10.1371/journal.pone.0118471.
216. The endothelin-1 G5665T polymorphism impacts transplant-free survival for single ventricle patients / P. M. Kirshbom et al. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Vol. 136. № 1. P. 117–122.

217. Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1 и параоксоназы-1 как фактор риска кардиального синдрома Х у женщин / В. С. Феоктистова и др. // Проблемы женского здоровья. 2012. № 3 (7). С. 24–29.
218. Ягода А. В., Жданов Ю. С., Гладких Н. Н. Роль полиморфизма некоторых генов-кандидатов в контроле эндотелиальной функции у пациентов с сердечными микроаномалиями // Медицинский вестник северного кавказа. 2008. № 2. С. 26–29.
219. Endothelin-1 gene polymorphisms influence cerebrospinal fluid endothelin-1 levels following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M. Gallek et al. // Biol. Res. Nurs. 2015. Vol. 17 (2). P. 185–190.
220. Polymorphisms in genes of the endothelin system and cerebral small-vessel disease / K. Gormley et al. // Stroke. 2005. Vol. 36(8). P. 1656–1660.
221. Endothelin-1 and endothelin receptor gene variants and their association with negative outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M. Gallek et al. // Biological Research for Nursing. 2012. Vol. 15 (4). P. 390–397.
222. Endothelin-1 and endothelial nitric oxide polymorphisms in idiopathic pulmonary arterial hypertension / S. Vadapalli et al. // Int. J. Mol. Epidemiol. Genet. 2010. Vol. 1 (3). P. 208–213.
223. Núñez M., Valverde D., Balóira A. Estudio del polimorfismo (G/T) K198N del gen de la endotelina-1 en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática y asociada // Revista española de hipertensión pulmonary. 2012. Vol. 2 (1). P. 70–74.
224. Decline in FEV1 related to genetic polymorphisms (+138insA/delA and Lys198Asn) of the endothelin-1 gene in COPD. A pilot study / A. Kaparianos et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2010. Vol. 14. P. 705–719.
225. Positive association between two polymorphic sites (D134 insA/delA and G198T) of the endothelin-1 gene and chronic obstructive pulmonary disease. A

- case-control study / F. Sampsonas et al. // *Respiratory Medicine*. 2010. Vol. 104. P. 114–120.
226. Association of ET-1 gene polymorphisms with COPD phenotypes in a Caucasian population / A. Kaparianos et al. // *Monaldi Arch. Chest. Dis*. 2011. Vol. 75 (2). P. 126–131.
227. Polymorphisms of endothelin 1 (G5665T and T-1370G) and endothelin receptor type A (C+70G and G-231A) in Graves' disease / A. F. Aydın et al. // *International Immunopharmacology*. 2014. Vol. 18. P. 198–202.
228. Endothelin axis polymorphisms in patients with scleroderma / C. Fonseca et al. // *Arthritis & Rheumatism*. 2006. Vol. 54 (9). P. 3034–3042.
229. The evaluation of endothelin 1 (EDN1) and endothelin receptor type A (EDNRA) gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis / A. F. Aydın et al. // *International Immunopharmacology*. 2014. Vol. 21. P. 181–185.
230. Polymorphisms in the endothelin-1 and endothelin a receptor genes and survival in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma / Y.-F. Wen et al. // *Clin. Cancer. Res*. 2011. Vol. 17. P. 2451–2458.
231. Endothelin-1 Lys198Asn and rs10478694 polymorphism in ischemic stroke / O. Aslan et al. // *Biomedical Research*. 2017. Vol. 28 (2). P. 750–754.
232. Migraine and stroke in young women: case-control study / C. L. Chang et al. // *BMJ*. 1999. Vol. 318. P. 13–18.
233. Relation of candidate genes that encode for endothelial function to migraine and stroke: the stroke prevention in young women study / L. R. MacClellan et al. // *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 550–557.
234. Correlation between endothelin receptor type A gene polymorphism and sporadic intracranial aneurysms / L. Li et al. // *J. South. Med. Univ*. 2014. Vol. 34 (1). P. 60–64.
235. Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia / B. P. Thampatty et al. // *Neurocrit. Care*. 2011. Vol. 15 (1). P. 19–27.

236. Study of plasma endothelin-1 gene polymorphisms in patients with coronary artery spasm / Z. Jing et al. // *Chinese Circulation Journal*. 2011. Vol. 26 (3). C. 194–197.
237. Screening of the endothelin1 gene (EDN1) in a cohort of patients with essential left ventricular hypertrophy / M. G. Castro et al. // *Annals of Human Genetics*. 2007. Vol. 71. P. 601–610.
238. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol / G. Pare et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. Vol. 80. P. 673–682.
239. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with the clinical phenotype in primary nephrotic syndrome of children / F. Yang et al. // *Life Sciences*. 2014. Vol. 118. P. 446–450.
240. Шпагина О. В., Бондаренко И. З. Парадокс ожирения – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. 2013. № 4. С. 3–9.
241. Фадеев Г. Д., Гриднев А. Е. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний // *Ліки України*. 2009. № 7 (133). С. 55–64.
242. Зарубина Е. Г. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста с нарушением режима труда и отдыха // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 11. С. 51–55.
243. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension / J. J. Jin et al. // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. P. 163–167.
244. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects the Ohasama study / T. Asai et al. // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. P. 1321–1324.
245. Benjafeld A. V., Katyk K., Morris B. J. Association of EDNRA, but not WNK4 or FKBP1B, polymorphisms with essential hypertension // *Clin Genet*. 2003. Vol. 64. P. 433–438.

246. Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population / F. Takeuchi et al. // *Circulation*. 2010. Vol. 121. P. 2302–2309.
247. Lawes C. M., Hoorn S. V., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 1513–1518.
248. Genetics of hypertension and cardiovascular disease and their interconnected pathways: lessons from large studies / A. T. Kraja et al. // *Curr. Hypertens. Rep.* 2011. Vol. 13 (1). P. 46–54.
249. Joldasbecova A. U. candidate-genes of cardiovascular diseases in Kazakh population // *Eur. Asian. Journal of BioMedicine*. 2008. Vol. 1 (3). P. 28–30.
250. Genetic determination of an endothelial function and the size of the heart sections in juvenile hypertensives / V. Adámková et al. // *J. Appl. Biomed.* 2006. Vol. 4. P. 59–65.
251. Angiotensin converting enzyme, NO-synthase, and endothelin-1 genes and left ventricular hypertrophy in natives of Yakutia with hypertensive disease / L. O. Minushkina et al. // *Kardiologija*. 2005. Vol. 45 (1). P. 41–44.
252. Investigating the association between K198N coding polymorphism in EDN1 and hypertension, lipoprotein levels, the metabolic syndrome and cardiovascular disease / S. Wiltshire et al. // *Hum Genet*. 2008. Vol. 123. P. 307–313.
253. Dzholdasbekova A. U., Gaipov A. E. The association between polymorphism of Lys198Asn of endothelin-1 gene and arterial hypertension risk in Kazakh people // *Eur. J. Gen. Med.* 2010. Vol. 7 (2). P. 187–191.
254. Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA / S. K. Low et al. // *Human Molecular Genetics*. 2012. Vol. 21 (9). P. 2102–2110.
255. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Ю. П. Никитин и др. // *Научно-практический журнал*. 2011. № 7. С. 160–169.
256. Girot M. Smoking and stroke // *Presse. Med.* 2009. Vol. 38 (7-8). P. 1120–1125.
257. Неверовский Д. В. Курение и ишемический инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010. № 2 (4). С. 42–47.

258. Торшин И. Ю., Громова О. А., Никонов А. А. Гены и цереброваскулярная патология (гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов) // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. № 5. С. 77–85.
259. Genetic variance in nitric oxide synthase and endothelin genes among children with and without endothelial dysfunction / S. Chatsuriyawong et al. // Journal of Translational Medicine. 2013. Vol. 11 (227). P. 1–14.
260. Variation in genes in the endothelin pathway and endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in an elderly population / L. Lind et al. // Acta Physiol. 2013. Vol. 208. P. 88–94.
261. К вопросу о генетических механизмах развития сосудистых заболеваний мозга / В. П. Иванов и др. // Ученые записки : электронный научный журнал Курского государственного университета. 2010. № 2. С. 47–52.

Додаток 1

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів *EDN1* і *EDNRA* на розвиток варіантів ПН за артеріальним басейном в осіб жіночої та чоловічої статей

Lys198Asn-поліморфізм				
Жінки	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	Lys/Lys	27 (43,5 %)	3 (42,9 %)	0
	Lys/Asn	30 (48,4 %)	4 (57,1 %)	2 (66,7 %)
	Asn/Asn	5 (8,1 %)	0	1 (33,3 %)
	<i>Разом</i>	62 (100 %)	7 (100 %)	3 (100 %)
$\chi^2 = 4,414; P = 0,353$				
Чоловіки	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	Lys/Lys	38 (54,3 %)	7 (41,2 %)	7 (63,6 %)
	Lys/Asn	23 (32,9 %)	6 (35,3 %)	2 (18,2 %)
	Asn/Asn	9 (12,9 %)	4 (23,5 %)	2 (18,2 %)
	<i>Разом</i>	70 (100 %)	17 (100 %)	11 (100 %)
$\chi^2 = 2,523; P = 0,640$				
C+70G-поліморфізм				
Жінки	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	C/C	15 (24,2 %)	4 (57,1 %)	0
	C/G	32 (51,6 %)	2 (28,6 %)	2 (66,7 %)
	G/G	15 (24,2 %)	1 (14,3 %)	1 (33,3 %)
	<i>Разом</i>	62 (100 %)	7 (100 %)	3 (100 %)
$\chi^2 = 4,642; P = 0,326$				
Чоловіки	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	C/C	15 (21,4 %)	6 (35,3 %)	1 (9,1 %)
	C/G	45 (64,3 %)	8 (47,1 %)	9 (81,8 %)
	G/G	10 (14,3 %)	3 (17,6 %)	1 (9,1 %)
	<i>Разом</i>	70 (100 %)	17 (100 %)	11 (100 %)
$\chi^2 = 3,814; P = 0,432$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Додаток 2

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на розвиток варіантів ПН за артеріальним басейном у курців і осіб, що не курять

Lys198Asn-поліморфізм				
Куріння (-)	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	Lys/Lys	48 (49,5 %)	6 (37,5 %)	4 (57,1 %)
	Lys/Asn	39 (40,2 %)	7 (43,8 %)	2 (28,6 %)
	Asn/Asn	10 (10,3 %)	3 (18,8 %)	1 (14,3 %)
	<i>Разом</i>	97 (100 %)	16 (100 %)	7 (100 %)
$\chi^2 = 1,696; P = 0,791$				
Куріння (+)	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	Lys/Lys	17 (48,6 %)	4 (50,0 %)	3 (42,9 %)
	Lys/Asn	14 (40,0 %)	3 (37,5 %)	2 (28,6 %)
	Asn/Asn	4 (11,4 %)	1 (12,5 %)	2 (28,6 %)
	<i>Разом</i>	35 (100 %)	8 (100 %)	7 (100 %)
$\chi^2 = 1,489; P = 0,829$				
C+70G-поліморфізм				
Куріння (-)	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	C/C	25 (25,8 %)	7 (43,8 %)	0
	C/G	53 (54,6 %)	7 (43,8 %)	6 (85,7 %)
	G/G	19 (19,6 %)	2 (12,5 %)	1 (14,3 %)
	<i>Разом</i>	97 (100 %)	16 (100 %)	7 (100 %)
$\chi^2 = 5,661; P = 0,226$				
Куріння (+)	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	C/C	5 (14,3 %)	3 (37,5 %)	1 (14,3 %)
	C/G	24 (68,6 %)	3 (37,5 %)	5 (71,4 %)
	G/G	6 (17,1 %)	2 (25,0 %)	1 (14,3 %)
	<i>Разом</i>	35 (100 %)	8 (100 %)	7 (100 %)
$\chi^2 = 3,350; P = 0,501$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Додаток 3

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на розвиток варіантів ІН за артеріальним басейном в осіб з різним ІМТ

Lys198Asn-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
ІМТ < 25 кг/м ²	Lys/Lys	15 (46,9 %)	2 (40,0 %)	1 (25,0 %)
	Lys/Asn	15 (46,9 %)	3 (60,0 %)	0
	Asn/Asn	2 (6,3 %)	0	3 (75,0 %)
	<i>Разом</i>	32 (100 %)	5 (100 %)	4 (100 %)
	$\chi^2 = 16,998; P = 0,002$			
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	Lys/Lys	50 (50,0 %)	8 (42,1 %)	6 (60,0 %)
	Lys/Asn	38 (38,0 %)	7 (36,8 %)	4 (40,0 %)
	Asn/Asn	12 (12,0 %)	4 (21,1 %)	0
	<i>Разом</i>	100 (100 %)	19 (100 %)	10 (100 %)
$\chi^2 = 2,853; P = 0,583$				
C+70G-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
ІМТ < 25 кг/м ²	C/C	2 (6,3 %)	2 (40,0 %)	0
	C/G	23 (71,9 %)	2 (40,0 %)	3 (75,0 %)
	G/G	7 (21,9 %)	1 (20,0 %)	1 (25,0 %)
	<i>Разом</i>	32 (100 %)	5 (100 %)	4 (100 %)
	$\chi^2 = 6,179; P = 0,186$			
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	C/C	28 (28,0 %)	8 (42,1 %)	1 (10,0 %)
	C/G	54 (54,0 %)	8 (42,1 %)	8 (80,0 %)
	G/G	18 (18,0 %)	3 (15,8 %)	1 (10,0 %)
	<i>Разом</i>	100 (100 %)	19 (100 %)	10 (100 %)
$\chi^2 = 4,528; P = 0,339$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Додаток 4

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на розвиток варіантів ПН за артеріальним басейном в осіб з нормальним і підвищеним АТ

Lys198Asn-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
НАТ	Lys/Lys	18 (62,1 %)	5 (62,5 %)	3 (60,0 %)
	Lys/Asn	6 (20,7 %)	3 (37,5 %)	1 (20,0 %)
	Asn/Asn	5 (17,2 %)	0	1 (20,0 %)
	<i>Разом</i>	29 (100 %)	8 (100 %)	5 (100 %)
	$\chi^2 = 2,217; P = 0,696$			
АГ	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	Lys/Lys	47 (45,6 %)	5 (31,3 %)	4 (44,4 %)
	Lys/Asn	47 (45,6 %)	7 (43,8 %)	3 (33,3 %)
	Asn/Asn	9 (8,7 %)	4 (25,0 %)	2 (22,2 %)
	<i>Разом</i>	103 (100 %)	16 (100 %)	9 (100 %)
$\chi^2 = 4,976; P = 0,290$				
C+70G-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
НАТ	C/C	4 (13,8 %)	4 (50,0 %)	1 (20,0 %)
	C/G	19 (65,5 %)	1 (12,5 %)	4 (80,0 %)
	G/G	6 (20,7 %)	3 (37,5 %)	0
	<i>Разом</i>	29 (100 %)	8 (100 %)	5 (100 %)
	$\chi^2 = 9,488; P = 0,050$			
АГ	<i>Генотип</i>	<i>Передня, середня, задня мозкові артерії</i>	<i>Вертебральні та базилярна артерії</i>	<i>Поєднані варіанти</i>
	C/C	26 (25,2 %)	6 (37,5 %)	0
	C/G	58 (56,3 %)	9 (56,3 %)	7 (77,8 %)
	G/G	19 (18,4 %)	1 (6,3 %)	2 (22,2 %)
	<i>Разом</i>	103 (100 %)	16 (100 %)	9 (100 %)
$\chi^2 = 5,261; P = 0,262$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках; P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на тяжкість клінічного перебігу ПН в осіб жіночої та чоловічої статей

Lys198Asn-поліморфізм				
Жінки	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	Lys/Lys	14 (53,8 %)	8 (32,0 %)	8 (38,1 %)
	Lys/Asn	10 (38,5 %)	14 (56,0 %)	12 (57,1 %)
	Asn/Asn	2 (7,7 %)	3 (12,0 %)	1 (4,8 %)
	<i>Разом</i>	26 (100 %)	25 (100 %)	21 (100 %)
$\chi^2 = 3,375; P = 0,497$				
Чоловіки	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	Lys/Lys	19 (65,5 %)	23 (56,1 %)	10 (35,7 %)
	Lys/Asn	5 (17,2 %)	15 (36,6 %)	11 (39,3 %)
	Asn/Asn	5 (17,2 %)	3 (7,3 %)	7 (25,0 %)
	<i>Разом</i>	29 (100 %)	41 (100 %)	28 (100 %)
$\chi^2 = 8,742; P = 0,068$				
C+70G-поліморфізм				
Жінки	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	C/C	11 (42,3 %)	3 (12,0 %)	5 (23,8 %)
	C/G	11 (42,3 %)	14 (56,0 %)	11 (52,4 %)
	G/G	4 (15,4 %)	8 (32,0 %)	5 (23,8 %)
	<i>Разом</i>	26 (100 %)	25 (100 %)	21 (100 %)
$\chi^2 = 6,513; P = 0,164$				
Чоловіки	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	C/C	6 (20,7 %)	7 (17,1 %)	9 (32,1 %)
	C/G	21 (72,4 %)	29 (70,7 %)	12 (42,9 %)
	G/G	2 (6,9 %)	5 (12,2 %)	7 (25,0 %)
	<i>Разом</i>	29 (100 %)	41 (100 %)	28 (100 %)
$\chi^2 = 7,812; P = 0,099$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на тяжкість клінічного перебігу ІН в осіб з різним ІМТ

Lys198Asn-поліморфізм				
ІМТ < 25 кг/м ²	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	Lys/Lys	8 (61,5 %)	7 (43,8 %)	3 (25,0 %)
	Lys/Asn	4 (30,8 %)	7 (43,8 %)	7 (58,3 %)
	Asn/Asn	1 (7,7 %)	2 (12,5 %)	2 (16,7 %)
	<i>Разом</i>	13 (100 %)	16 (100 %)	12 (100 %)
$\chi^2 = 3,392; P = 0,495$				
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	Lys/Lys	25 (59,5 %)	24 (48,0 %)	15 (40,5 %)
	Lys/Asn	11 (26,2 %)	22 (44,0 %)	16 (43,2 %)
	Asn/Asn	6 (14,3 %)	4 (8,0 %)	6 (16,2 %)
	<i>Разом</i>	42 (100 %)	50 (100 %)	37 (100 %)
$\chi^2 = 5,091; P = 0,278$				
C+70G-поліморфізм				
ІМТ < 25 кг/м ²	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	C/C	0	3 (18,8 %)	1 (8,3 %)
	C/G	10 (76,9 %)	11 (68,8 %)	7 (58,3 %)
	G/G	3 (23,1 %)	2 (12,5 %)	4 (33,3 %)
	<i>Разом</i>	13 (100 %)	16 (100 %)	12 (100 %)
$\chi^2 = 4,303; P = 0,367$				
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	C/C	17 (40,5 %)	7 (14,0 %)	13 (35,1 %)
	C/G	22 (52,4 %)	32 (64,0 %)	16 (43,2 %)
	G/G	3 (7,1 %)	11 (22,0 %)	8 (21,6 %)
	<i>Разом</i>	42 (100 %)	50 (100 %)	37 (100 %)
$\chi^2 = 11,650; P = 0,020$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на тяжкість клінічного перебігу ІН у осіб з нормальним і підвищеним АТ

Lys198Asn-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
НАТ	Lys/Lys	9 (64,3 %)	9 (56,3 %)	8 (66,7 %)
	Lys/Asn	2 (14,3 %)	4 (25,0 %)	4 (33,3 %)
	Asn/Asn	3 (21,4 %)	3 (18,8 %)	0
	<i>Разом</i>	14 (100 %)	16 (100 %)	12 (100 %)
	$\chi^2 = 3,577; P = 0,466$			
АГ	Lys/Lys	24 (58,5 %)	22 (44,0 %)	10 (27,0 %)
	Lys/Asn	13 (31,7 %)	25 (50,0 %)	19 (51,4 %)
	Asn/Asn	4 (9,8 %)	3 (6,0 %)	8 (21,6 %)
	<i>Разом</i>	41 (100 %)	50 (100 %)	37 (100 %)
	$\chi^2 = 11,278; P = 0,024$			
C+70G-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
НАТ	C/C	2 (14,3 %)	2 (12,5 %)	5 (41,7 %)
	C/G	10 (71,4 %)	10 (62,5 %)	4 (33,3 %)
	G/G	2 (14,3 %)	4 (25,0 %)	3 (25,0 %)
	<i>Разом</i>	14 (100 %)	16 (100 %)	12 (100 %)
	$\chi^2 = 5,493; P = 0,240$			
АГ	C/C	15 (36,6 %)	8 (16,0 %)	9 (24,3 %)
	C/G	22 (53,7 %)	33 (66,0 %)	19 (51,4 %)
	G/G	4 (9,8 %)	9 (18,0 %)	9 (24,3 %)
	<i>Разом</i>	41 (100 %)	50 (100 %)	37 (100 %)
	$\chi^2 = 7,230; P = 0,124$			

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на тяжкість клінічного перебігу ПН у курців і осіб, що не курять

Lys198Asn-поліморфізм				
Куріння (-)	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	Lys/Lys	27 (65,9 %)	22 (46,8 %)	9 (28,1 %)
	Lys/Asn	10 (24,4 %)	21 (44,7 %)	17 (53,1 %)
	Asn/Asn	4 (9,8 %)	4 (8,5 %)	6 (18,8 %)
	<i>Разом</i>	41 (100 %)	47 (100 %)	32 (100 %)
$\chi^2 = 11,369; P = 0,023$				
Куріння (+)	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	Lys/Lys	6 (42,9 %)	9 (47,4 %)	9 (52,9 %)
	Lys/Asn	5 (35,7 %)	8 (42,1 %)	6 (35,3 %)
	Asn/Asn	3 (21,4 %)	2 (10,5 %)	2 (11,8 %)
	<i>Разом</i>	14 (100 %)	19 (100 %)	17 (100 %)
$\chi^2 = 1,078; P = 0,898$				
C+70G-поліморфізм				
Куріння (-)	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	C/C	15 (36,6 %)	8 (17,0 %)	9 (28,1 %)
	C/G	22 (53,7 %)	30 (63,8 %)	14 (43,8 %)
	G/G	4 (9,8 %)	9 (19,1 %)	9 (28,1 %)
	<i>Разом</i>	41 (100 %)	47 (100 %)	32 (100 %)
$\chi^2 = 7,930; P = 0,094$				
Куріння (+)	<i>Генотип</i>	<i>Легкий</i>	<i>Середньої тяжкості</i>	<i>Тяжкий</i>
	C/C	2 (14,3 %)	2 (10,5 %)	5 (29,4 %)
	C/G	10 (71,4 %)	13 (68,4 %)	9 (52,9 %)
	G/G	2 (14,3 %)	4 (21,1 %)	3 (17,6 %)
	<i>Разом</i>	14 (100 %)	19 (100 %)	17 (100 %)
$\chi^2 = 2,637; P = 0,620$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на частоту повторних випадків ПН в осіб жіночої та чоловічої статей

Lys198Asn-поліморфізм			
Жінки	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
	Lys/Lys	21 (41,2 %)	9 (42,9 %)
	Lys/Asn	26 (51,0 %)	10 (47,6 %)
	Asn/Asn	4 (7,8 %)	2 (9,5 %)
	<i>Разом</i>	51 (100 %)	21 (100 %)
$\chi^2 = 0,094; P = 0,954$			
Чоловіки	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
	Lys/Lys	27 (50,0 %)	25 (56,8 %)
	Lys/Asn	18 (33,3 %)	13 (29,5 %)
	Asn/Asn	9 (16,7 %)	6 (13,6 %)
	<i>Разом</i>	54 (100 %)	44 (100 %)
$\chi^2 = 0,468; P = 0,791$			
C+70G-поліморфізм			
Жінки	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
	C/C	16 (31,4 %)	3 (14,3 %)
	C/G	23 (45,1 %)	13 (61,9 %)
	G/G	12 (23,5 %)	5 (23,8 %)
	<i>Разом</i>	51 (100 %)	21 (100 %)
$\chi^2 = 2,487; P = 0,288$			
Чоловіки	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
	C/C	15 (27,8 %)	7 (15,9 %)
	C/G	32 (59,3 %)	30 (68,2 %)
	G/G	7 (13,0 %)	7 (15,9 %)
	<i>Разом</i>	54 (100 %)	44 (100 %)
$\chi^2 = 1,974; P = 0,373$			

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на частоту повторних випадків ІН в осіб з різним ІМТ

Lys198Asn-поліморфізм			
	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
ІМТ < 25 кг/м ²	Lys/Lys	10 (40,0 %)	8 (50,0 %)
	Lys/Asn	13 (52,0 %)	5 (31,3 %)
	Asn/Asn	2 (8,0 %)	3 (18,8 %)
	<i>Разом</i>	25 (100 %)	16 (100 %)
	$\chi^2 = 2,104; P = 0,349$		
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	Lys/Lys	38 (47,5 %)	26 (53,1 %)
	Lys/Asn	31 (38,8 %)	18 (36,7 %)
	Asn/Asn	11 (13,8 %)	5 (10,2 %)
	<i>Разом</i>	80 (100 %)	49 (100 %)
	$\chi^2 = 0,530; P = 0,767$		
C+70G-поліморфізм			
	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
ІМТ < 25 кг/м ²	C/C	4 (16,0 %)	0
	C/G	17 (68,0 %)	11 (68,8 %)
	G/G	4 (16,0 %)	5 (31,3 %)
	<i>Разом</i>	25 (100 %)	16 (100 %)
	$\chi^2 = 3,594; P = 0,166$		
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	C/C	27 (33,8 %)	10 (20,4 %)
	C/G	38 (47,5 %)	32 (65,3 %)
	G/G	15 (18,8 %)	7 (14,3 %)
	<i>Разом</i>	80 (100 %)	49 (100 %)
	$\chi^2 = 4,017; P = 0,134$		

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на частоту повторних випадків ПН в осіб з нормальним і підвищеним АТ

Lys198Asn-поліморфізм			
	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
НАТ	Lys/Lys	14 (53,8 %)	12 (75,0 %)
	Lys/Asn	7 (26,9 %)	3 (18,8 %)
	Asn/Asn	5 (19,2 %)	1 (6,3 %)
	<i>Разом</i>	26 (100 %)	16 (100 %)
	$\chi^2 = 2,162; P = 0,339$		
АГ	Lys/Lys	34 (43,0 %)	22 (44,9 %)
	Lys/Asn	37 (46,8 %)	20 (40,8 %)
	Asn/Asn	8 (10,1 %)	7 (14,3 %)
	<i>Разом</i>	79 (100 %)	49 (100 %)
	$\chi^2 = 0,716; P = 0,699$		
C+70G-поліморфізм			
	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
НАТ	C/C	6 (23,1 %)	3 (18,8 %)
	C/G	15 (57,7 %)	9 (56,3 %)
	G/G	5 (19,2 %)	4 (25,0 %)
	<i>Разом</i>	26 (100 %)	16 (100 %)
	$\chi^2 = 0,244; P = 0,885$		
АГ	C/C	25 (31,6 %)	7 (14,3 %)
	C/G	40 (50,6 %)	34 (69,4 %)
	G/G	14 (17,7 %)	8 (16,3 %)
	<i>Разом</i>	79 (100 %)	49 (100 %)
	$\chi^2 = 5,520; P = 0,063$		

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на частоту повторних випадків ПН у курців і осіб, що не курять

Lys198Asn-поліморфізм			
Куріння (-)	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
	Lys/Lys	36 (45,0 %)	22 (55,0 %)
	Lys/Asn	35 (43,8 %)	13 (32,5 %)
	Asn/Asn	9 (11,3 %)	5 (12,5 %)
	<i>Разом</i>	80 (100 %)	40 (100 %)
$\chi^2 = 1,431; P = 0,489$			
Куріння (+)	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
	Lys/Lys	12 (48,0 %)	12 (48,0 %)
	Lys/Asn	9 (36,0 %)	10 (40,0 %)
	Asn/Asn	4 (16,0 %)	3 (12,0 %)
	<i>Разом</i>	25 (100 %)	25 (100 %)
$\chi^2 = 0,195; P = 0,907$			
C+70G-поліморфізм			
Куріння (-)	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
	C/C	25 (31,3 %)	7 (17,5 %)
	C/G	40 (50,0 %)	26 (65,0 %)
	G/G	15 (18,8 %)	7 (17,5 %)
	<i>Разом</i>	80 (100 %)	40 (100 %)
$\chi^2 = 3,004; P = 0,223$			
Куріння (+)	<i>Генотип</i>	<i>Первинний</i>	<i>Повторний</i>
	C/C	6 (24,0 %)	3 (12,0 %)
	C/G	15 (60,0 %)	17 (68,0 %)
	G/G	4 (16,0 %)	5 (20,0 %)
	<i>Разом</i>	25 (100 %)	49 (100 %)
$\chi^2 = 1,236; P = 0,539$			

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на розвиток клінічних проявів ПН у осіб жіночої та чоловічої статей

Lys198Asn-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
Жінки	Lys/Lys	-	2 (20,0 %)	28 (45,2 %)
	Lys/Asn	-	8 (80,0 %)	28 (45,2 %)
	Asn/Asn	-	0	6 (9,7 %)
	<i>Разом</i>	-	10 (100 %)	62 (100 %)
	$\chi^2 = 4,366; P = 0,113$			
Чоловіки	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
	Lys/Lys	2 (50,0 %)	7 (38,9 %)	43 (56,6 %)
	Lys/Asn	2 (50,0 %)	8 (44,4 %)	21 (27,6 %)
	Asn/Asn	0	3 (16,7 %)	12 (15,8 %)
	<i>Разом</i>	4 (100 %)	18 (100 %)	76 (100 %)
$\chi^2 = 3,257; P = 0,516$				
C+70G-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
Жінки	C/C	-	4 (40,0 %)	15 (24,2 %)
	C/G	-	2 (20,0 %)	34 (54,8 %)
	G/G	-	4 (40,0 %)	13 (21,0 %)
	<i>Разом</i>	-	10 (100 %)	62 (100 %)
	$\chi^2 = 4,227; P = 0,121$			
Чоловіки	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
	C/C	1 (25,0 %)	5 (27,8 %)	16 (21,1 %)
	C/G	1 (25,0 %)	12 (66,7 %)	49 (64,5 %)
	G/G	2 (50,0 %)	1 (5,6 %)	11 (14,5 %)
	<i>Разом</i>	4 (100 %)	18 (100 %)	76 (100 %)
$\chi^2 = 5,815; P = 0,213$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на розвиток клінічних проявів ПН у осіб з різним ІМТ

Lys198Asn-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
ІМТ < 25 кг/м ²	Lys/Lys	-	2 (28,6 %)	16 (47,1 %)
	Lys/Asn	-	4 (57,1 %)	14 (41,2 %)
	Asn/Asn	-	1 (14,3 %)	4 (11,8 %)
	<i>Разом</i>	-	7 (100 %)	34 (100 %)
	$\chi^2 = 0,819; P = 0,664$			
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
	Lys/Lys	2 (50,0 %)	7 (33,3 %)	55 (52,9 %)
	Lys/Asn	2 (50,0 %)	12 (57,1 %)	35 (33,7 %)
	Asn/Asn	0	2 (9,5 %)	14 (13,5 %)
	<i>Разом</i>	4 (100 %)	21 (100 %)	104 (100 %)
$\chi^2 = 4,771; P = 0,312$				
C+70G-поліморфізм				
	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
ІМТ < 25 кг/м ²	C/C	-	2 (28,6 %)	2 (5,9 %)
	C/G	-	4 (57,1 %)	24 (70,6 %)
	G/G	-	1 (14,3 %)	8 (23,5 %)
	<i>Разом</i>	-	7 (100 %)	34 (100 %)
	$\chi^2 = 3,443; P = 0,179$			
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
	C/C	1 (25,0 %)	7 (33,3 %)	29 (27,9 %)
	C/G	1 (25,0 %)	10 (47,6 %)	59 (56,7 %)
	G/G	2 (50,0 %)	4 (19,0 %)	16 (15,4 %)
	<i>Разом</i>	4 (100 %)	21 (100 %)	104 (100 %)
$\chi^2 = 3,884; P = 0,422$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на розвиток клінічних проявів ПН у осіб з нормальним і високим АТ

Lys198Asn-поліморфізм				
НАТ	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
	Lys/Lys	0	5 (45,5 %)	21 (70,0 %)
	Lys/Asn	1 (100 %)	5 (45,5 %)	4 (13,3 %)
	Asn/Asn	0	1 (9,1 %)	5 (16,7 %)
	<i>Разом</i>	1 (100 %)	11 (100 %)	30 (100 %)
$\chi^2 = 7,873; P = 0,096$				
АГ	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
	Lys/Lys	2 (66,7 %)	4 (23,5 %)	50 (46,3 %)
	Lys/Asn	1 (33,3 %)	11 (64,7 %)	45 (41,7 %)
	Asn/Asn	0	2 (11,8 %)	13 (12,0 %)
	<i>Разом</i>	3 (100 %)	17 (100 %)	108 (100 %)
$\chi^2 = 4,307; P = 0,366$				
C+70G-поліморфізм				
НАТ	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
	C/C	0	4 (36,4 %)	5 (16,7 %)
	C/G	1 (100 %)	5 (45,5 %)	18 (60,0 %)
	G/G	0	2 (18,2 %)	7 (23,3 %)
	<i>Разом</i>	1 (100 %)	11 (100 %)	30 (100 %)
$\chi^2 = 2,623; P = 0,623$				
АГ	<i>Генотип</i>	<i>Рухові порушення</i>	<i>Сенсорні порушення</i>	<i>Сенсорно-рухові порушення</i>
	C/C	1 (33,3 %)	5 (29,4 %)	26 (24,1 %)
	C/G	0	9 (52,9 %)	65 (60,2 %)
	G/G	2 (66,7 %)	3 (17,6 %)	17 (15,7 %)
	<i>Разом</i>	3 (100 %)	17 (100 %)	108 (100 %)
$\chi^2 = 6,569; P = 0,161$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона

Вплив Lys198Asn- і C+70G-поліморфізмів генів EDN1 і EDNRA на розвиток клінічних проявів ПН у курців і осіб, що не курять

Lys198Asn-поліморфізм				
Куріння (-)	Генотип	Рухові порушення	Сенсорні порушення	Сенсорно-рухові порушення
	Lys/Lys	2 (100 %)	5 (31,3 %)	51 (50,0 %)
	Lys/Asn	0	10 (62,5 %)	38 (37,3 %)
	Asn/Asn	0	1 (6,3 %)	13 (12,7 %)
	Разом	2 (100 %)	16 (100 %)	102 (100 %)
$\chi^2 = 5,884; P = 0,208$				
Куріння (+)	Генотип	Рухові порушення	Сенсорні порушення	Сенсорно-рухові порушення
	Lys/Lys	0	4 (33,3 %)	20 (55,6 %)
	Lys/Asn	2 (100,0 %)	6 (50,0 %)	11 (30,6 %)
	Asn/Asn	0	2 (16,7 %)	5 (13,9 %)
	Разом	2 (100 %)	12 (100 %)	36 (100 %)
$\chi^2 = 5,270; P = 0,261$				
C+70G-поліморфізм				
Куріння (-)	Генотип	Рухові порушення	Сенсорні порушення	Сенсорно-рухові порушення
	C/C	1 (50,0 %)	6 (37,5 %)	25 (24,5 %)
	C/G	0	6 (37,5 %)	60 (58,8 %)
	G/G	1 (50,0 %)	4 (25,0 %)	17 (16,7 %)
	Разом	2 (100 %)	16 (100 %)	102 (100 %)
$\chi^2 = 5,189; P = 0,268$				
Куріння (+)	Генотип	Рухові порушення	Сенсорні порушення	Сенсорно-рухові порушення
	C/C	0	3 (25,0 %)	6 (16,7 %)
	C/G	1 (50,0 %)	8 (66,7 %)	23 (63,9 %)
	G/G	1 (50,0 %)	1 (8,3 %)	7 (19,4 %)
	Разом	2 (100 %)	12 (100 %)	36 (100 %)
$\chi^2 = 2,599; P = 0,627$				

Примітка. Подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках: P – статистична значущість відмінностей за χ^2 -критерієм Пірсона