



УДК 616.124-007.61:616.12-008.331.1:575.22

І. О. Дудченко

## Залежність показників гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію від поліморфізмів Arg389Gly гена $\beta_1$ -адренорецепторів та T393C гена $\alpha$ -субодиниці G-білка

Сумський державний університет

**Ключові слова:** гіпертрофія лівого шлуночка, поліморфізм генів,  $\beta_1$ -адренорецептори, G-білок.

Гіпертрофія лівого шлуночка є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. З кожним роком з'являється все більше публікацій щодо генетичної детермінованості її розвитку. З метою визначення залежності показників гіпертрофії лівого шлуночка від поліморфізмів Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторів (ADR $\beta_1$ ) та T393C гена  $\alpha$ -субодиниці G-білка (GNAS1) у 166 хворих на артеріальну гіпертензію здійснили ехокардіографічне дослідження та полімеразну ланцюгову реакцію. Виявили, що у чоловіків, які є носіями генотипу T393T, відзначають вищі показники маси міокарда лівого шлуночка та індексу маси міокарда лівого шлуночка у порівнянні з носіями генотипу T393C і C393C гена GNAS1. Однак немає залежності цих показників від поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta_1$ .

### Зависимость показателей гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией от полиморфизмов Arg389Gly гена $\beta_1$ -адренорецепторов и T393C гена $\alpha$ -субъединицы G-белка

И. А. Дудченко

Гипертрофия левого желудочка – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. С каждым годом появляется все больше публикаций о генетической детерминированности ее развития. С целью определения зависимости показателей гипертрофии левого желудочка от полиморфизмов Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов (ADR $\beta_1$ ) и T393C гена  $\alpha$ -субъединицы G-белка (GNAS1) у 166 больных артериальной гипертензией проведены эхокардиографическое исследование и полимеразная цепная реакция. Установлено, что у мужчин-носителей генотипа T393T отмечают более высокие показатели массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка по сравнению с носителями генотипа T393C и C393C гена GNAS1. В то же время не отмечена зависимость данных показателей от полиморфизма Arg389Gly гена ADR $\beta_1$ .

**Ключевые слова:** гипертрофия левого желудочка, полиморфизм генов,  $\beta_1$ -адренорецепторы, G-белок.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 8–12

### Dependence of the index of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients on Arg389Gly polymorphism of $\beta_1$ -adrenoceptor gene and T393C of $\alpha$ -subunit of G-protein gene

I. O. Dudchenko

**Aim.** Left ventricular hypertrophy (LVH) is an independent risk factor for cardiovascular complications. Every year the number of publications written concerning the genetic determinism of its progression is increasing. To determine the dependence of LVH on Arg389Gly polymorphisms of  $\beta_1$ -adrenoceptor gene (ADR $\beta_1$ ) and T393C of  $\alpha$ -subunit of G-protein gene (GNAS1) the echocardiography and polymerase chain reaction were performed in 166 patients with hypertension.

**Methods and results.** It was found that in men, who had T393T genotype, higher levels of left ventricular myocardium mass and index of left ventricular myocardium mass were observed comparing to patients with T393C and C393C genotype of GNAS1 gene.

**Conclusion.** The dependence of these parameters on Arg389Gly polymorphism of ADR $\beta_1$  gene was not found.

**Key words:** Left Ventricular Hypertrophy, Genetic Polymorphism, Beta Adrenergic Receptors, G-protein.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 8–12

У наукових дослідженнях із терапії гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) розглядають як одне з ускладнень артеріальної гіпертензії (АГ), що є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та одним з основних чинників призначення антигіпертензивної терапії [1]. ГЛШ є також незалежним фактором підвищення серцево-судинної смертності [2]. Деякі науковці стверджують, що ГЛШ також може бути наслідком генетичних змін (у 60% випадків ГЛШ є спадковою). Цей факт підтверджує наявність ГЛШ у нормотензивних пацієнтів з обтяженою спадковістю, а також у дослідженнях за участю близнюків [3,4].

ГЛШ може розвиватись не тільки внаслідок адаптації стінок лівого шлуночка для зменшення навантаження при АГ, але й під дією нейрогенних і гуморальних фак-

торів як ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), так і симпатоадреналової системи (САС) (ефекти норадреналіну та ангіотензину II, що стимулюють ріст кардіоміоцитів) [5]. Щодо САС, то в її функціонуванні беруть участь G-білокзв'язані  $\beta_1$ -адренорецептори через активацію G-білків. Відомо також, що від поліморфізмів Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторів (ADR $\beta_1$ ) і T393C гена  $\alpha$ -субодиниці G-білка (GNAS1) залежить активність аденілатциклази й, відповідно, функція  $\beta_1$ -адренорецепторів. Отже, питання щодо впливу цих поліморфізмів на ступінь ГЛШ є актуальним і надалі потребує вивчення, що сприятиме вдосконаленню тактики лікування.

#### Мета роботи

Визначення залежності показників ГЛШ у хворих на АГ від поліморфізмів Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  та T393C гена GNAS1.



**Пацієнти і методи дослідження**

У дослідженні взяли участь 166 хворих на АГ: 62 жінки (37,7%) і 104 чоловіки (62,7%) віком 38–89 років, медіана (інтерквартильний розмах) – 61 (54–70) рік.

За допомогою ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження визначення кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР), ТМШП, ТЗСЛШ здійснювали в М-режимі з парастернального доступу на рівні хорд мітрального клапана вздовж довгої осі серця. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention:  $MML\text{Ш} = 1,06 \times \{[KDP + T\text{ЗСЛШд} + T\text{МШПд}]^3 - KDP^3\} - 13,6$  (г). Для визначення ІММЛШ використовували формулу, що рекомендована Американським ехокардіографічним товариством (2005):  $IMML\text{Ш} = MML\text{Ш}/\text{зріст}^{2,7}$ . Для підтвердження наявності ГЛШ використовували такі показники ЕхоКГ: ММЛШ у жінок >162 г, а у чоловіків >224 г; ІММЛШ у жінок >44 г/м<sup>2,7</sup>, у чоловіків >48 г/м<sup>2,7</sup> [13].

Поліморфізми Arg389Gly гена ADRβ<sub>1</sub> та T393C гена GNAS1 визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів.

Статистично дані опрацьовували за допомогою непараметричних методів статистики, оскільки розподіл показників ММЛШ і ІММЛШ за Гаусом не відповідав нормальному. Для опису ММЛШ і ІММЛШ використовували показники медіани й інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й проценти). Для порівняння величин ММЛШ і ІММЛШ використовували ранговий аналіз варіації ANOVA за критерієм Крускала – Уолліса. За допомогою цього методу перевіряли нульову гіпотезу про відсутність відмінностей між групами. Якщо p>0,05, то нульова гіпотеза про відсутність різниці значення медіан у групах підтверджувалась, тобто групи не відрізнялись. Якщо ж p<0,05, то нульова гіпотеза не підтверджувалась і, відповідно, приймали альтернативну гіпотезу, яка свідчила про наявність відмінностей показників медіани у групах. У цьому випадку здійснювали попарне порівняння груп із використанням непараметричного тесту Манна – Уїтні із застосуванням поправки Бонфероні для оцінювання р-значення.

**Результати та їх обговорення**

На першому етапі проаналізували залежність показників ЕхоКГ від поліморфізму T393C гена GNAS1 (табл. 1).

Таблиця 1

**Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників гіпертрофії міокарда лівого шлуночка в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T393C гена α-субодиниці G-білка**

Показники Генотипи	Маса міокарда лівого шлуночка, г	Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м <sup>2,7</sup>
T393T (n=63)	353 (279–452) p=0,075 p*=0,555	80 (65–104) p=0,182 p*=0,907
T393C (n=80)	307 (263–383) p*=0,406	74 (61–88) p*=0,253
C393C (n=23)	310 (288–400)	76 (68–99)

Примітки: p – вірогідність різниці показників щодо носіїв генотипу T393C; p\* – вірогідність різниці показників щодо носіїв генотипу C393C.

Результати дослідження показали, що статистично значущої різниці між показниками ММЛШ та ІММЛШ залежно від генотипів T393T, T393C, C393C не виявили (p=0,188, p=0,314 відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса).

Крім аналізу загальних показників ЕхоКГ залежно від поліморфізму T393C гена GNAS1 вивчили залежність названих показників від цього поліморфізму в пацієнтів різної статі.

У жінок статистично значущої різниці ММЛШ та ІММЛШ від генотипів T393T, T393C, C393C гена GNAS1 не виявили (p=0,517, p=0,795 відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса) (рис. 1).

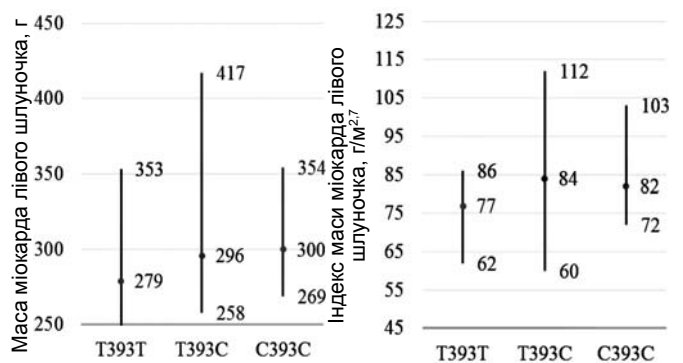


Рис. 1. Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників у жінок залежно від поліморфізму T393C гена α-субодиниці G-білка.

Статистично значущу різницю ММЛШ та ІММЛШ виявили у чоловіків-носіїв генотипів T393T, T393C, C393C гена GNAS1 (p=0,013 та p=0,047 відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса) (рис. 2).

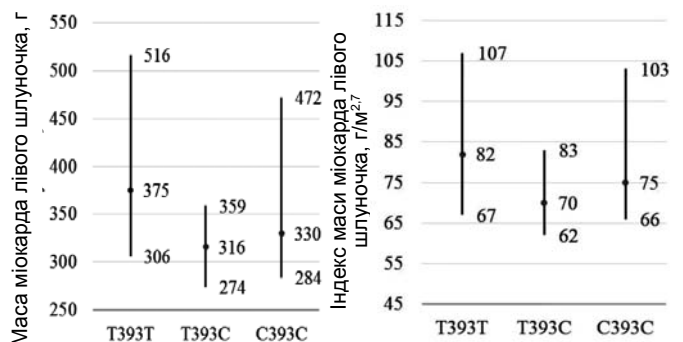


Рис. 2. Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників у чоловіків залежно від поліморфізму T393C гена α-субодиниці G-білка.

Так, у чоловіків, які хворі на АГ, із генотипом T393T відзначили вищі показники ММЛШ, ніж у чоловіків-носіїв генотипу T393C (p=0,004, за критерієм Манна – Уїтні). Однак між показниками ММЛШ серед чоловіків-носіїв генотипу C393C щодо носіїв генотипів T393T і T393C суттєвої різниці не виявили (p=0,368 та p=0,221 відповідно, за критерієм Манна – Уїтні). У чоловіків-носіїв генотипу T393T спостерігали вищі показники ІММЛШ, ніж у чоловіків-носіїв генотипу T393C (p=0,018, за критерієм Манна – Уїтні), але між показниками ІММЛШ серед



чоловіків-носіїв генотипу С393С у порівнянні з носіями генотипів Т393Т і Т393С суттєвої різниці також не виявили ( $p=0,525$  та  $p=0,181$  відповідно, за критерієм Манна – Уїтні).

Крім аналізу показників ЕхоКГ залежно від поліморфізму Т393С гена GNAS1 вивчили ці показники залежно від поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  (табл. 2).

Таблиця 2

**Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників гіпертрофії міокарда лівого шлуночка в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторів**

Показники Генотипи	Маса міокарда лівого шлуночка, г	Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м <sup>2,7</sup>
Arg389Arg (n=68)	334 (285–415) $p=0,331$ $p^*=0,082$	80 (66–98) $p=0,347$ $p^*=0,284$
Arg389Gly (n=69)	314 (268–405) $p^*=0,403$	75 (62–93) $p^*=0,747$
Gly389Gly (n=29)	297 (256–352)	75 (62–89)

Примітки: p – вірогідність різниці показників щодо носіїв генотипу Arg389Gly; p\* – вірогідність різниці показників щодо носіїв генотипу Gly389Gly.

Доведено, що серед пацієнтів з АГ відзначають тенденцію до вищого рівня показників ММЛШ та ІММЛШ у носіїв генотипів Arg389Arg щодо носіїв генотипів Arg389Gly та Gly389Gly, але вона не набула статистичної вірогідності ( $p=0,224$  та  $p=0,480$  відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса).

Протягом подальшого аналізу залежності показників ММЛШ та ІММЛШ від поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  у хворих на АГ різної статі визначили, що у жінок також відсутня ця різниця ( $p=0,580$  та  $p=0,665$  відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса) (рис. 3).

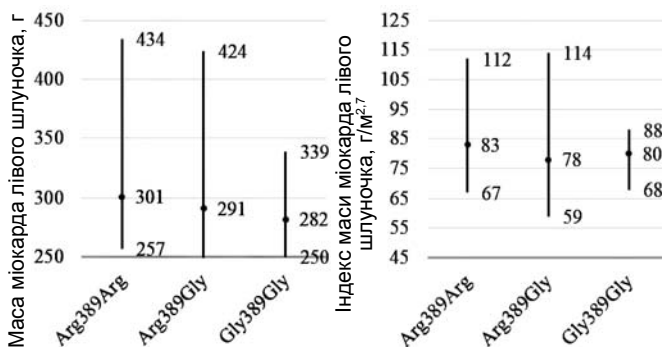


Рис. 3. Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників у жінок залежно від поліморфізму Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторів.

У чоловіків, які хворі на АГ, показники ММЛШ та ІММЛШ залежно від поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  також не відрізнялись ( $p=0,508$  та  $p=0,603$  відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса) (рис. 4).

Тобто не виявили різниці показників ЕхоКГ залежно від поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta_1$ .

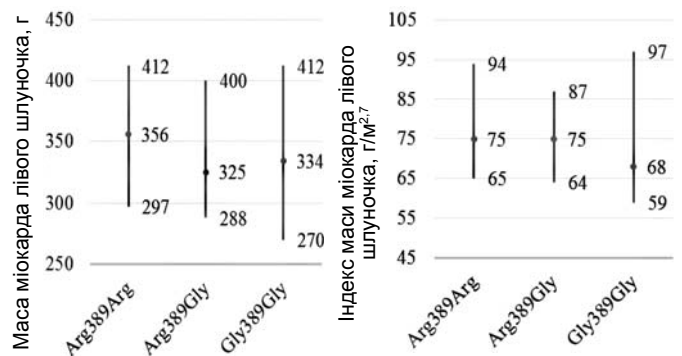


Рис. 4. Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників у чоловіків залежно від поліморфізму Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторів.

Дослідження ролі поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  у розвитку ГЛШ має суперечливий характер [6–8]. Так, С. Fu et al. (2008) описали суттєвий взаємозв'язок між цим поліморфізмом і ГЛШ у пацієнтів з АГ при дослідженні двох незалежних груп населення ( $n=2417$  і  $n=327$ ). У пацієнтів із генотипом Arg389Arg відзначили більші показники товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) ( $10,4\pm 1,5$  мм проти  $9,6\pm 1,5$  мм,  $p<0,01$  або  $9,4\pm 1,4$  мм,  $p<0,01$ ), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) ( $10,4\pm 2,4$  мм проти  $9,6\pm 2,4$  мм або  $9,7\pm 2,9$  мм,  $P<0,01$ ), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) ( $51,6\pm 13,3$  г/м<sup>2,7</sup> у порівнянні з  $44,6\pm 12,9$  г/м<sup>2,7</sup>,  $p<0,01$  або  $43,2\pm 14,4$  г/м<sup>2,7</sup>,  $p<0,01$ ) у порівнянні з пацієнтами-носіями генотипів Arg389Gly і Gly389Gly [6].

У дослідженні А.Е. Hakalahti et al. (2010), у якому взяли участь особи-носії гомозиготного варіанта Arg389, встановили значно більший ІММЛШ у порівнянні з носіями алеля Gly389. Він становив  $60,6$  г/м<sup>2,7</sup> проти  $56,3$  г/м<sup>2,7</sup> відповідно,  $p=0,028$ . Зокрема, гомозиготи Arg389 мають більший розмір МШП у порівнянні з носіями алеля Gly389:  $13,1$  проти  $12,0$  мм відповідно ( $p=0,001$ ) [7].

У дослідженнях інших науковців зв'язок між ГЛШ і поліморфізмом Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  не встановлено, що збігається з результатами нашого дослідження. Зокрема, у дослідженнях К.Я. Meyers et al. (2007), респондентами якого були афроамериканські брати і сестри, які страждали на АГ, значущого зв'язку між поліморфізмом Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  і ІММЛШ не виявили [8].

У доступній нам фаховій літературі не виявили досліджень залежності показників ГЛШ від поліморфізму Т393С гена GNAS1, хоча існують свідчення, що цей поліморфізм впливає на активність САС, рівень систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), які є предикторами розвитку ГЛШ. Так, К. Yasuda et al. (2004) протягом дослідження за участю 401 молодого жителя Китаю визначили: частота серцевих скорочень (ЧСС) і відповідь САС при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне у носіїв генотипів Т393Т, Т393С нижча, ніж у носіїв генотипу С393С [9]. Y. Lu et al. (2006) у дослідженні 912 молодих осіб також визначили, що у носіїв алелю С393 спостерігають вищі показники рівня САТ при стрес-індукованих тестах



(співбесіда щодо соціальної компетентності і віртуальне керування автомобілем), ніж у носіїв алелю T393 ( $p=0,024$  та  $p=0,016$  відповідно). Залежності ДАТ не виявили [10].

У дослідженні T. Nieminen et al. (2006) встановлено, що у пацієнтів з алелем C393 виявляють вищі показники ЧСС щодо носіїв алелю T393 [11]. У дослідженнях L.S. Pescatello et al. (2009) серед 48 чоловіків, які хворі на АГ, також доведено, що носії генотипу C393C мають вищі показники рівня САТ щодо носіїв генотипів T393T+T393C ( $132,7\pm 3,4$  мм рт.ст. у порівнянні з  $122,9\pm 1,7$  мм рт.ст.,  $p>0,05$ ) та вищий рівень ДАТ ( $90,5\pm 2,3$  мм рт.ст. у порівнянні з  $85,6\pm 1,3$  мм рт.ст.,  $p>0,01$ ) [12].

Отже, у носіїв алелю C393 відзначено більшу активацію САС та, відповідно, вищі показники ЧСС, вищий рівень САТ і ДАТ у порівнянні з носіями алелю T393. Оскільки ці фак-

тори спричинюють збільшення ступеня ГЛШ, дослідження цього поліморфізму є перспективним під час визначення показників ГЛШ, що підтверджується нашим дослідженням.

#### Висновки

Аналіз залежності показників ЕхоКГ від поліморфізму T393C гена GNAS1 дав змогу встановити, що у чоловіків, які є носіями генотипу T393T, відзначають вищі показники ММЛШ та ІММЛШ щодо носіїв генотипу T393C і C393C, у жінок таку залежність не виявили. Результат аналізу залежності показників ММЛШ та ІММЛШ від поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  засвідчив, що ця взаємозалежність відсутня у хворих на АГ.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні впливу цих поліморфізмів на ефективність антигіпертензивної терапії та, зокрема, зниження ступеня ГЛШ.

#### Список літератури

1. Agabiti-Rosei E. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues / E. Agabiti-Rosei, M.L. Muiesan // *Blood Pressure*. – 2001. – Vol. 10. – № 5–6. – P. 288–298.
2. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study / M.H. Drazner, D.L. Dries, R.M. Peshock et al. // *Hypertension*. – 2005. – № 46. – P. 124–129.
3. Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study / J.N. Bella, J.W. MacCluer, M.J. Roman et al. // *J. Hypertens.* – 2004. – № 22. – P. 281–286.
4. The genetic determination of left ventricular mass in healthy adults / [L. Swan, D.H. Birnie, S. Padmanabhan et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – № 24. – P. 577–582.
5. Hunter J.J. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure / J.J. Hunter, K.R. Chien // *New. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – № 17. – P. 1276–1283.
6. Association of beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension / C. Fu, H. Wang, S. Wang et al. // *Clin. Biochem.* – 2008. – № 41. – P. 773–778.
7. Association of the beta-1 adrenergic receptor carboxyl terminal variants with left ventricular hypertrophy among diabetic and non-diabetic survivors of acute myocardial infarction / A.E. Hakalahti, J.M. Tapanainen, J.M. Junttila et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2010. – № 9. – С. 42–49.
8. Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks / K.J. Meyers, T.H. Mosley, E. Fox et al. // *Hypertension*. – 2007. – № 49. – P. 992–999.
9. Yasuda K. T393C polymorphism of GNAS1 associated with the autonomic nervous system in young, healthy Japanese subjects / K. Yasuda, T. Matsunaga, T. Moritani et al. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2004. – № 31(9). – P. 597–601.
10. Lu Y. Effects of dopamine receptor type 1 and Gs protein alpha subunit gene polymorphisms on blood pressure at rest and in response to stress / Y. Lu, H. Zhu, X. Wang // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – № 19(8). – P. 832–836.
11. Effects of polymorphisms in beta $_1$ -adrenoceptor and  $\alpha$ -subunit of G-protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study / T. Nieminen, T. Lehtimäki, J. Laiho et al. // *J. Applied. Physiology*. – 2006. – Vol. 100. – № 2. – P. 507–511.
12. The GNAS 393 T>C Polymorphism and the Blood Pressure Response Immediately Following Aerobic Exercise Among Men with Elevated Blood Pressure / L.S. Pescatello, B.E. Blancharda, G.J. Tsongalis et al. // *Vascular Disease Prevention*. – 2009. – № 6. – P. 56–64.
13. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Amer. S. EchoCG*. – 2005. – Vol. 18. – № 12. – P. 1447–1448.

#### References

1. Agabiti-Rosei, E., Muiesan, M. L. (2001). Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Press.*, 10(5-6), 288-298.
2. Drazner, M. H., Dries, D. L., Peshock, R. M., Cooper, R. S., Klassen, C., Kazi, F., et al. (2005). Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension*, 46(1), 124–129.
3. Bella, J. N., MacCluer, J. W., Roman, M. J., Almasy, L., North, K. E., Best, L. G., et al. (2004). Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J. Hypertens.*, 22(2), 281–286.
4. Swan, L., Birnie, D. H., Padmanabhan, S., Inglis, G., Connell, J. M., Hillis, W. S. (2003). The genetic determination of left ventricular mass in healthy adults. *Eur. Heart J.*, 24(6), 577–582. doi: 10.1016/S0195-668X(02)00524-9.
5. Hunter, J. J., Chien, K. R. (1999). Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N. Engl. J. Med.*, 341(17), 1276–1283.
6. Fu, C., Wang, H., Wang, S., Shi, Y., Zhou, X., Sun, K., et al. (2008). Association of beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin. Biochem.*, 41(10-11), 773–778. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.02.002.
7. Hakalahti, A. E., Tapanainen, J. M., Junttila, J. M., Kaikkonen, K. S., Huikuri, H. V., Petäjä-Repo, U. E. (2010). Association of the beta-1 adrenergic receptor carboxyl terminal variants with left ventricular hypertrophy among diabetic and non-diabetic survivors of acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol.*, (9), 42. doi: 10.1186/1475-2840-9-42.
8. Meyers, K. J., Mosley, T. H., Fox, E., Boerwinkle, E., Arnett, D. K., Devereux, R. B., Kardia, S. L. (2007). Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. *Hypertension*, 49(5), 992–999.
9. Yasuda, K., Matsunaga, T., Moritani, T., Nishikino, M., Gu, N., Yoshinaga, M., et al. (2004). T393C polymorphism of GNAS1 associated with the autonomic nervous system in young, healthy



- Japanese subjects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 31(9), 597–601.
10. Lu, Y., Zhu, H., Wang, X., Snieder, H., Huang, Y., Harshfield, G. A., et al. (2006). Effects of dopamine receptor type 1 and Gs protein alpha subunit gene polymorphisms on blood pressure at rest and in response to stress. *Am. J. Hypertens.*, 19(8), 832–836.
  11. Nieminen, T., Lehtimäki, T., Laiho, J., Rontu, R., Niemelä, K., Kööbi, T., et al. (2006). Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. *J Appl Physiol.*, 100(2), 507–511. doi: 10.1152/jappphysiol.00899.2005.
  12. Pescatello, L. S., Blanchard, B. E., Tsongalis, G. J., Maresh, C. M., Griffiths, B., Thompson, P. D. (2009). The GNAS 393 T > C polymorphism and the blood pressure response immediately following aerobic exercise among men with elevated blood pressure. *Vascular Disease Prevention*, 6(1), 56–64. doi: 10.2174/1567270000906010056.
  13. (2005) Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Amer. S. EchoCG*, 18(12), 1447–1448. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>.

**Відомості про автора:**

Дудченко І.О., аспірант каф. внутрішньої медицини післядипломної освіти, Медичний інститут, Сумський державний університет, E-mail: dudchenko\_irina@mail.ua.

Поступила в редакцію 20.06.2014 г.