

УДК 616.12-008.331.1-008-071:575.22

<https://doi.org/10.30702/card:sp.2018.06.031/s1>

Колесник Т. В., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

Єгоров К. Ю., канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 3

Косова Г. А., асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Аналіз впливу особливостей добового профілю артеріального тиску на структурно-функціональний стан серця у хворих з артеріальною гіпертензією II стадії залежно від I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту

Резюме. Метою роботи було вивчити взаємозв'язок I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) з характеристиками добового профілю артеріального тиску та структурно-функціонального стану серця у хворих з артеріальною гіпертензією II стадії. Було обстежено 72 пацієнти з артеріальною гіпертензією II стадії. Усім пацієнтам було проведено дослідження I/D поліморфізму гена АПФ. Наведені в нашій роботі результати показали, що при зіставних рівнях середньодобового, середньоденного та в нічні години САТ і ДАТ встановлено суттєву різницю за впливом окремих характеристик добового профілю артеріального тиску на структурно-функціональний стан серця у хворих залежно від I/D поліморфізму гена АПФ.

Ключові слова: ангіотензинперетворюючий фермент, інсерція/делеція, поліморфізм, генотипи, артеріальна гіпертензія.

Протягом минулого століття ренін-ангіотензинова система (РАС) була визнана однією з основних систем в організмі людини, що регулюють рівень артеріального тиску (АТ). Здебільшого способом формування ангіотензину II в плазмі людини є РАС. Первинним субстратом РАС є ангіотензиноген – глікопротеїн, що розщеплюється ренином до декапептиду ангіотензину I. Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ, пептидил-дипептидаза А) – це металопротеїназа, яка існує в мембранозв'язаній та розчинній формах і перетворює ангіотензин I на октапептид ангіотензин II. Ангіотензин II є кінцевим фізіологічно активним продуктом РАС і шляхом селективної взаємодії з двома основними підтипами G-протеїн-зв'язаних рецепторів – рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1R) та 2-го типу (AT2R) – працює не тільки як сильнодіючий вазопресор, а і як промотор патологічного ремоде-

лювання міокардіоцитів, гладком'язового шару артеріальної стінки та судин ниркових клубочків [1]. Цей поліморфізм дії обумовлений наявністю (інсерцією – I) або відсутністю (делецією – D) фрагмента Alu5 із 287 пар усередині 16 інтрона. Багато досліджень підтверджують, що D-алелі пов'язані з підвищеною активністю АПФ у сироватці крові [2], вищим ризиком фатальних серцево-судинних подій [3]. Встановлено істотно вищу частоту D-алелей у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) порівняно з нормотензивними обстежуваними [4, 5, 6]. Wu С.-К. та співавтори у своєму дослідженні встановили, що генотип DD може давати прямий трофічний ефект, який призводить до перевантаження кальцієм і підвищення жорсткості міокарда, яка в подальшому спричинить порушення діастолічної функції незалежно від гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Водночас генотип II може призводити до ГЛШ і, таким чином, до розвитку діастолічної дисфункції. У дослідженні De Albuquerque F. N. при аналізі розподілу I/D поліморфізму гена АПФ у хворих із серцевою недостатністю встановив низьку частоту генотипу II і переважання генотипу DD, при цьому пацієнти з генотипом ID характеризувалися кращим ехокардіографічним профілем [7]. У хворих з АГ і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка D-алелі асоціювались зі значною ГЛШ [8].

МЕТА

Вивчити взаємозв'язок I/D поліморфізму гена АПФ, характеристик добового профілю АТ та структурно-функціонального стану серця у хворих з АГ II стадії.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обстежено 72 хворих з АГ II стадії. Усім пацієнтам проведено дослідження I/D поліморфізму гена АПФ, залежно від генотипу якого їх розподілили на 3 групи.

У групу з генотипом II увійшли 18 осіб похилого віку (8 чоловіків – 44,44 %, 10 жінок – 55,56 %), у 36 осіб встановлено генотип ID (16 чоловіків – 44,44 %, 20 жінок – 55,56 %), у 18 пацієнтів виявлено генотип DD (9 чоловіків – 50 %, 9 жінок – 50 %). Пацієнти з генотипом DD достовірно відрізнялися від хворих із генотипом ID за віком (51 (47; 54) і 59 (49; 64) років) ($p < 0,05$) (таблиця 1). Тривалість АГ становила 9,5 (4; 15) років у групі з генотипом II, 7,5 (2; 17) років у групі з генотипом ID і 5,50 (2; 16) років у пацієнтів – носіїв генотипу DD і достовірно за групами не відрізнялась. За оцінкою факторів ризику встановлено: індекс маси тіла (ІМТ) в обстежених хворих відповідав надмірній масі тіла і в групі з генотипом II становив 29,26 (27,18; 30,74) кг/м², у групі з генотипом ID – 30,1 (27,1; 33,2) кг/м², а в пацієнтів із генотипом DD – 28,56 (26,12; 30,70) кг/м². Паління як фактор ризику виявлено у 3 (16,17 %) пацієнтів у групі з геноти-

пом II, у 2 (5,56 %) у групі з генотипом ID і в 2 (11,11 %) носіїв генотипу DD. Обтяжена спадковість АГ виявлена в 15 (83,33 %) хворих із генотипом II, у 29 (80,55 %) хворих із ID поліморфізмом гена АПФ і в 17 (94,44 %) – із генотипом DD. Стадія та ступінь АГ встановлені відповідно до рекомендацій із діагностики та лікування АГ (Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 і рекомендації Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ЄТГ) та Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2013 р.) [9].

Таблиця 1. Клінічні характеристики обстежених пацієнтів залежно від генотипів I/D поліморфізму гена АПФ

Показники		Генотипи гена АПФ		
		II n = 18	ID n = 36	DD n = 18
Стать (n, %)	чоловіча	8 (44,44 %)	16 (44,44 %)	9 (50 %)
	жіноча	10 (55,56 %)	20 (55,56 %)	9 (50 %)
Середній вік		50,5 (45; 65)	59 (49; 64)*	51 (47; 54)
Тривалість АГ, роки		9,5 (4; 15)	7,5 (2; 17)	5,50 (2; 16)
ІМТ		29,26 (27,18; 30,74)	30,1 (27,1; 33,2)	28,56 (26,12; 30,70)
Вік, в якому розвинулась АГ		45,50 (35; 53)	46,50 (41; 54)	43,50 (38; 47)
Паління (n, %)		3 (16,17 %)	2 (5,56 %)	2 (11,11 %)
Вживання алкоголю (n, %)		3 (16,17 %)	5 (13,89 %)	2 (11,11 %)
Спадковість щодо АГ		15 (83,33 %)	29 (80,55 %)	17 (94,44 %)
Спадковість щодо ГПМК		1 (5,56 %)	4 (11,11 %)	2 (11,11 %)
Спадковість щодо ГІМ		2 (11,11 %)	2 (5,56 %)	0

Примітка. * Достовірна відмінність із носіями генотипу DD ($p < 0,05$ за U-критерієм Манна – Уїтні); ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ГІМ – гострий інфаркт міокарда.

Використовували такі критерії виключення: симптоматичні форми АГ, наявність серцевої недостатності III–IV функціональних класів за NYHA із фракцією викиду ЛШ < 40 %, ішемічної хвороби серця, порушень ритму серця, вроджених і набутих вад серця, цукрового діабету та тяжких коморбідних станів.

Добовий профіль АТ аналізували за даними добового моніторингу АТ (ДМАТ) за допомогою монітора CardioTens (Meditech Ltd, Угорщина). Оцінювали: середньодобовий систолічний АТ (САТ²⁴), середньодобовий діастолічний АТ (ДАТ²⁴), середній денний систолічний та діастолічний АТ (САТ_д та ДАТ_д), середній нічний систолічний та діастолічний АТ (САТ_н та ДАТ_н), середній систолічний та діастолічний АТ у

ранкові години (спецперіод) (САТсп та ДАТсп), пульсовий АТ за добу, денний, нічний періоди і ранкові години (ПАТ²⁴, ПАТд, ПАТн і ПАТсп), індекс «площі» (ІП) та індекс «часу» (ІЧ) гіпертензії, варіабельність систолічного та діастолічного АТ (ВАР САТ та ВАР ДАТ), величину ранкового підйому САТ (ВРП САТ) та ДАТ (ВРП ДАТ), циркадний ритм – за ступенем нічного зниження (СНЗ) АТ.

Оцінювання структурно-геометричного ремоделювання серця, систолічної та діастолічної функцій обох шлуночків проводили за допомогою трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ), імпульсно-хвильової доплерографії з визначенням передньозаднього розміру лівого передсердя (ЛП), кінцевого діастолічного (КДР) і систолічного (КСР) розміру лівого (ЛШ) та правого шлуночка (ПШ), кінцевого діастолічного (КДО) та систолічного об'єму (КСО) ЛШ, фракції викиду (ФВ) ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ). Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) (за формулою Американського товариства з ехокардіографії). За індексом маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) оцінювали ГЛШ і визначали його як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла в квадратних метрах [10], використовували поправку на зріст, зведений у ступінь 2,7 (ІММЛШ/зріст^{2,7}), оскільки це дозволяє проаналізувати дійсний ступінь ГЛШ без урахування впливу ваги пацієнта. Для оцінювання типу ремоделювання ЛШ розраховували відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ.

Параметри трансмітрального (транстрикуспідального) кровотоку оцінювали за такими показниками: максимальна швидкість раннього (Е) та пізнього (А) наповнення, співвідношення (Е/А). Діастолічну функцію оцінювали за співвідношенням Е/А, значення менше 1,0 вважали ознакою її порушення. Оцінювали час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (Тізр) [11].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою Excel 2010, програмного продукту STATISTICA 6.1. Для кількісних ознак при асиметричному розподілі здійснювали оцінювання середніх величин у вигляді медіан та інтерквартильного розмаху (25 % і 75 % процентилей), наведених у тексті як Me (25 %; 75 %). Оцінювання достовірності різниці середніх для кількісних ознак з асиметричним розподілом проводили за U-критерієм Вілкоксона – Манна – Уїтні. Здійснювали кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена, лінійної кореляції Пірсона. Відмінності між показниками вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами оцінювання характеристик добового профілю АТ залежно від генотипів I/D поліморфізму гена АПФ достовірної різниці за рівнями середньодобового, середньоденного САТ і САТ у нічні го-

дини в обстежених пацієнтів встановлено не було. Рівень ДАТ у всі періоди доби також вірогідно не відрізнявся (таблиця 2). Рівень пульсового АТ за день, у нічний період і ранкові години перевищував нормативні значення в пацієнтів усіх груп і достовірно не відрізнявся.

Таблиця 2. Показники ДМАТ в обстежених пацієнтів залежно від генотипів I/D поліморфізму гена АПФ

Показники, одиниці вимірювання	Генотипи гена АПФ		
	II n = 18	ID n = 36	DD n = 18
САТ ₂₄ , мм рт. ст.	144,44 (135,77; 157,03)	146,98 (139,74; 157,43)	142,47 (135,82; 159,37)
САТ _д , мм рт. ст.	146,68 (139,32; 159,64)	149,22 (144,25; 161,53)	149,37 (139,77; 162,43)
САТ _н , мм рт. ст.	130,70 (121,78; 143,31)	132,78 (118,56; 145,10)	129,43 (119,90; 148)
САТ _{сп} , мм рт. ст.	148,37 (137,65; 151,79)	144,33 (138,74; 161,13)	141,11 (133,50; 157,13)
ДАТ ₂₄ , мм рт. ст.	89,10 (80,41; 93,97)	87,29 (79,88; 93,25)	89,34 (85,20; 100,35)
ДАТ _д , мм рт. ст.	92,67 (82,44; 98,27)	90,23 (82,71; 98,06)	93,99 (88,54; 106,23)
ДАТ _н , мм рт. ст.	77,87 (70,55; 85)	73,54 (69,09; 83,89)	76,17 (67,14; 88,19)
ДАТ _{сп} , мм рт. ст.	90,36 (83,50; 96,47)	88,75 (80,77; 93,36)	88,60 (82,00; 98,07)
ПАТ ₂₄ , мм рт. ст.	55,47 (49,07; 65,55)	61,68 (51,99; 68,89)	53,60 (50,62; 63,29)
ПАТ _д , мм рт. ст.	57,05 (50,02; 66,79)	62,61 (53,29; 70,19)	55,46 (50,18; 64,74)
ПАТ _н , мм рт. ст.	55,71 (47,31; 63,33)	57,32 (50,68; 64,80)	51,87 (47,79; 58,31)
ПАТ _{сп} , мм рт. ст.	57,02 (48,18; 65)	61,28 (50,97; 68,54)	53,36 (49,52; 66,56)
ЧСС, уд./хв	70,52 (63,95; 76,84)	75,92 (68,13; 79,97)	70,72 (60,41; 77,17)

Примітка. ЧСС – частота серцевих скорочень.

Величина варіабельності САТ_д перевищувала нормативний рівень у хворих усіх груп, а в пацієнтів із ID-генотипом була достовірно більша (14,76 (13,50; 16,65) мм рт. ст.), ніж аналогічний показник у хворих із DD-генотипом (13,79 (11,05; 14,78) мм рт. ст.) ($p < 0,05$) (таблиця 3). Встановлено, що носії генотипу II характеризувалися вірогідно нижчими показниками ранкового підйому ДАТ (36,50 (29; 42) мм рт. ст.),

ніж пацієнти з генотипом ID (43 (35; 50) мм рт. ст.) та DD (40,50 (35; 46) мм рт. ст.) ($p < 0,05$). Аналіз розподілення пацієнтів за порушеннями циркадного ритму АТ дозволив встановити, що недостатній ступінь нічного зниження САТ виявлений у 6 (33,33 %) хворих, гомозиготних за алелем II, у 10 (27,78 %) пацієнтів із генотипом ID і в 7 (38,89 %) пацієнтів із генотипом DD. Порушення циркадного ритму ДАТ встановлено у 3 (16,67 %) пацієнтів з II генотипом, у 6 (16,67 %) пацієнтів з генотипом ID та у 3 (16,67 %) – із генотипом DD.

Таблиця 3. Показники ДМАТ в обстежених пацієнтів залежно від генотипів I/D поліморфізму гена АПФ

Показники, одиниці вимірювання	Генотипи гена АПФ		
	II n = 18	ID n = 36	DD n = 18
ВАР САТ _д , мм рт. ст.	13,37 (11,82; 15,05)	14,76 (13,50; 16,65) [#]	13,79 (11,05; 14,78)
ВАР САТ _н , мм рт. ст.	10,57 (8,31; 12,15)	11,63 (9,19; 14,02)	12,86 (9,23; 13,55)
ВАР ДАТ _д , мм рт. ст.	9,25 (8,56; 12,22)	10,79 (9,10; 11,79)	9,20 (8,46; 10,32)
ВАР ДАТ _н , мм рт. ст.	7,54 (5,35; 10,02)	8,92 (7,78; 9,54)	8,82 (7,04; 10,53)
СНЗ САТ, %	11,81 (7,54; 14,07)	12,84 (8,36; 18,25)	11,67 (6,49; 17,14)
СНЗ ДАТ, %	14,48 (11,34; 19,41)	15,89 (12,61; 23,51)	16,09 (12,05; 21,48)
ВРП САТ, мм рт. ст.	47 (42; 56)	54,50 (42,50; 70)	49,50 (38; 61)
ВРП ДАТ, мм рт. ст.	36,50 (29; 42) ^{*†}	43 (35; 50)	40,50 (35; 46)

Примітка. * Достовірна відмінність між носіями генотипу II та ID ($p < 0,05$ за критерієм U Манна – Уїтні); † достовірна відмінність між носіями генотипу II та DD ($p < 0,05$ за критерієм U Манна – Уїтні); # достовірна відмінність між носіями генотипу ID та DD ($p < 0,05$ за критерієм U Манна – Уїтні).

Оцінювання структурно-функціонального стану серця залежно від генотипів I/D поліморфізму гена АПФ (таблиця 4) дозволило встановити достовірно більшу величину ТМШП (1,53 (1,40; 1,62) см) у хворих – носіїв гомозиготної II алелі, ніж у хворих із генотипом ID (1,39 (1,30; 1,54) см) ($p < 0,05$).

Усі обстежені пацієнти характеризувалися збереженою ФВ ЛШ: 70,66 (62,96; 74,72) % у хворих із генотипом II, 69,51 (62,82; 77,06) % – у пацієнтів – носіїв генотипу ID, 71,18 (69,37; 76,05) % – у групі із генотипом DD.

Таблиця 4. Результати ЕхоКГ-дослідження обстежених пацієнтів

Показники, одиниці вимірювання	Генотипи гена АПФ		
	II n = 18	ID n = 36	DD n = 18
ТЗСЛШ, см	1 (1;1,30)	1,11 (1; 1,30)	1,20 (1,00; 1,30)
ТМШП, см	1,53* (1,40; 1,62)	1,39 (1,30; 1,54)	1,44 (1,30; 1,69)
ММЛШ, г	233,23 (204,99; 284;70)	227,41 (193,61; 287,66)	244,49 (218,60; 282,03)
ІММЛШ, г/м ²	125,58 (113,26; 142,57)	113,95 (100,19; 147,59)	128,15 (117,41; 142,32)
ІММЛШ/зріст ^{2,7} , г/м ^{2,7}	58,74 (52,60; 70,94)	53,67 (48,60; 65,11)	60,27 (49,22; 69,50)
ФВ ЛШ, %	70,66 (62,96; 74,72)	69,51 (62,82; 77,06)	71,18 (69,37; 76,05)
Тізр	90 (85; 105)	75 (70; 85)	85 (25; 125)
Пік E, м/с	64 (57; 73)	71 (61; 83)	70 (59; 76)
Пік A, м/с	78,50† (73,50; 85,50)	79 (64; 93)	65 (52; 74)
E/A	0,77† (0,72; 0,88)	0,84 (0,71; 1,19)	0,92 (0,79; 1,34)

Примітка. * Достовірна відмінність між носіями генотипів II та ID ($p < 0,05$ за критерієм U Манна – Уїтні); † достовірна відмінність між носіями генотипів II та DD ($p < 0,05$ за критерієм U Манна – Уїтні).

У пацієнтів із генотипом II величина швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (пік A) була вірогідно вища (78,50 (73,50; 85,50) м/с), ніж у групі із генотипом DD (65 (52; 74) м/с), а співвідношення E/A – менше (0,77 (0,72; 0,88)), ніж у гомозиготних хворих за алелем D (0,92 (0,79; 1,34)) ($p < 0,05$).

Під час проведення кореляційного аналізу між характеристиками добового профілю АТ і показниками структурно-функціонального стану серця в обстежених хворих залежно від генотипів I/D поліморфізму гена АПФ отримані такі дані.

У хворих із генотипом II збільшення величини ІММЛШ/зріст^{2,7} було пов'язане прямим кореляційним зв'язком із підвищенням рівня САТд ($r = +0,47$; $p < 0,05$), показника ІЧ САТд ($r = +0,55$; $p < 0,05$) та зростанням величини ранкового підйому ДАТ ($r = +0,48$; $p < 0,05$) (рисунок 1). Показник ІММЛШ/р^{2,7} у пацієнтів із генотипом ID асоційовано з рівнем САТ₂₄, САТ у ранкові години і ІЧ САТ₂₄ ($r = +0,35$; $r = +0,35$ і $r = +0,35$; $p < 0,05$). У хворих – носіїв гомозиготних DD-алелей ІММЛШ/зріст^{2,7} корелював із рівнем САТ у нічні години ($r = +0,54$; $p < 0,05$), ІП САТн ($r = +0,52$; $p < 0,05$).

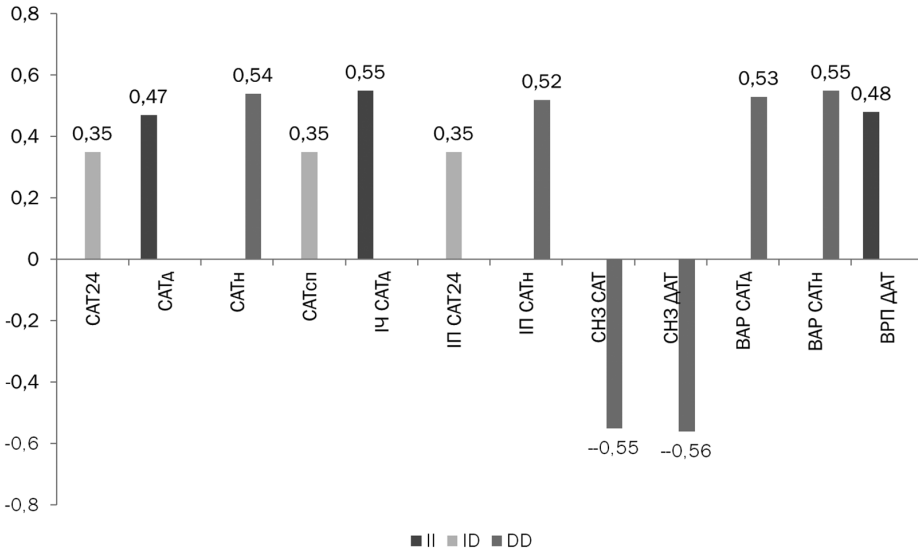


Рисунок 1. Кореляційний взаємозв'язок між показниками добового профілю АТ і величиною ІММЛШ/зріст^{2,7}

Також у пацієнтів із генотипом DD збільшенню ІММЛШ/зріст^{2,7} сприяло підвищення величини варіабельності САТ вдень і в нічні години ($r = +0,53$ і $r = +0,55$; $p < 0,05$) та зменшення ступеня нічного зниження САТ і ДАТ ($r = -0,55$ і $r = -0,56$; $p < 0,05$).

Численні кореляційні взаємозв'язки між величиною ФВ ЛШ і показниками добового профілю АТ були встановлені в пацієнтів із генотипом ID. Так, зниженню ФВ ЛШ у цих хворих сприяло підвищення рівня ДАТ₂₄, ДАТ_д і ДАТ_н ($r = -0,53$; $r = -0,51$ і $r = -0,54$; $p < 0,05$), збільшення показників «навантаження тиском» – ІЧ ДАТ₂₄, ДАТ_д і ДАТ_н ($r = -0,54$; $r = -0,50$ і $r = -0,42$; $p < 0,05$) та ІП ДАТ₂₄, ДАТ_д і ДАТ_н ($r = -0,56$; $r = -0,47$ і $r = -0,54$; $p < 0,05$). У хворих гомозиготних за алелем II підвищення ВРП ДАТ асоціювали зі зниженням ФВ ЛШ ($r = -0,66$; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Наведені в нашій роботі результати показали, що при зіставних рівнях середньодобового, середньоденного та в нічні години САТ і ДАТ встановлено суттєву різницю за впливом окремих характеристик добового профілю АТ на структурно-функціональний стан серця у хворих залежно від I/D поліморфізму гена АПФ.

2. У гомозиготних пацієнтів за алелем II гена АПФ встановлено: величина ранкового підвищення ДАТ асоціюється зі збільшенням величини ІММЛШ і погіршенням систолічної функції ЛШ.

3. У групі пацієнтів із генотипом ID ІММЛШ асоційований із рівнем середньодобового САТ, а підвищення рівня ДАТ і показників «навантаження тиском» ДАТ за всі періоди доби здійснюють негативний вплив на зниження ФВ ЛШ.

4. Переважний вплив на величину ІММЛШ у хворих, гомозиготних за алелем DD, здійснювали підвищення рівня САТ саме в нічний період і зменшення ступеня нічного зниження САТ і ДАТ.

5. Дослідження I/D поліморфізму гена АПФ у пацієнтів з АГ дасть змогу проводити персоналізовану антигіпертензивну терапію з урахуванням особливостей впливу характеристик добового профілю АТ на структурно-функціональний стан серця.

Kolesnyk T. V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine

Igorov K. Y., PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine no. 3

Kosova H. A., Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Analysis of the arterial pressure daily profile characteristics effect on structural and functional heart state in patients with arterial hypertension stage II, depending on the Angiotensin-Converting Enzyme gene I/D polymorphism

ABSTRACT. The aim of the study was to observe the relationship between the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) gene I/ D polymorphism with the blood pressure daily profile characteristics, and the structural and functional heart in patients with arterial hypertension stage II. The study included 72 patients with stage II arterial hypertension. All the patients were examined for ACE gene I/D polymorphism. The results, presented in the study, showed that within comparable levels of daily, 24h and night-time SBP and DBP, a significant difference in the influence on the particular blood pressure daily profile characteristics on the structural and functional heart state in patients with hypertension, depending on the ACE genotype I/D polymorphism was found. In patients homozygous for the II allele of the ACE gene the morning DBP elevation magnitude, associated with LVMMI increase and the deterioration of the left ventricle systolic function were determined. In the group of patients with the ID genotype the LVMMI was associated with the average daily SBP level, and the DBP level elevation had a negative effect on the LV ejection fraction reduction. In patients, which were homozygous for the DD allele, SBP level elevation was observed precisely in night period and insufficient SBP and DBP night-time reduction were associated with LVMMI increasing.

KEYWORDS: angiotensin-converting enzyme, insertion/deletion polymorphism, genotypes, arterial hypertension.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Shi L, Mao C, Xu Z, Zhang L. Angiotensin-converting enzymes and drug discovery in cardiovascular diseases. *Drug Discov. Today*. 2010;15(9–10):332–41. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.02.003>
2. Dhanachandra Singh K, Jajodia A, Kaur H, Kukreti R, Karthikeyan M. (2014) Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study. *BioMed Res.* [Internet]. 2014 [cited 2014 Apr 17];2014:538053. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016835/> <https://doi.org/10.1155/2014/538053>
3. Wu C-K, Lee J-K, Lin L-Y, Huang Y-T, Hwang J-J, Lin C-L, Tseng C-D, Chiang F-T. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms and Long-Term Prognosis in Taiwanese Patients with Hypertension and Coronary Artery Disease. *Acta Cardiol. Sin.* 2013;29(1):28–36.
4. Jiang X, Sheng H, Li J, Xun P, Cheng Y, Huang J, Xiao H, Zhan Y. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study. *J. Hum. Hypertens.* 2009;23(3):176–81.
5. Krishnan R, Sekar D, Karunanithy S, Subramaniam S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes Dis.* 2016;3(2):159–63.
6. Tchelougou D, Kologo JK, Karou SD, Yaméogo VN, Bisseye C, Djigma FW, Ouermi D, Compaoré TR, Assih M, Pietra V, Zabsonré P, Simpore J. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms and Essential Hypertension in Burkina Faso, West Africa. *Int. J. Hypertens.* [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 17];2015:979631. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553326/> <https://doi.org/10.1155/2015/979631>
7. De Albuquerque FN, Brandão AA, da Silva DA, Mourilhe-Rocha R, Duque GS, Gondar AF, Neves LM, Bittencourt MI, Pozzan R, de Albuquerque DC. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. *Arq. Bras. Cardiol.* 2014;102(1):70–9.
8. Bahramali E, Rajabi M, Jamshidi J, Mousavi SM, Zarghami M, Manafi A, Firouzabadi N. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010282. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010282>.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Ž, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E,

Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.

11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(4):277–314.

Стаття надійшла в редакцію 12.04.2018 р.