

14. Mooser V., Waterworth D.M., Isenhour T., Middleton L. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol.1, Is.7. – P.1398-1402.
15. Tracey K.J., Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic agent // *Ann. Rev. Immunol.* – 1994.- Vol.45. – P.491-503.

SUMMARY**CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY STATE IN ESSENTIAL HYPERTENSIVE PATIENTS, CONNECTION WITH GENES POLYMORPHISMS****Sydorchuk L.P.**

Cellular and humoral immunity state changes in essential hypertensive (EH) patients and their connection with polymorphism of A1166C AGTR1 in gene of angiotensin II type 1 receptor, Arg389Gly in β_1 -adrenergic receptor gene, I/D in gene of ACE, Pro12Ala in gene of PPAR- γ 2 receptor, T894G in gene of endothelial NO-synthase were evaluated. There were found no mentioned above connections; in EH-I patients wasn't revealed any significant changes in T-cellular nor humoral immunity chains. An increase of hypertension severity (EH-II) and complications onset (EH-III, especially with heart failure) caused of T-lymphocytes level of CD3+, CD4+ and CD8+ phenotypes decreasing and immunoglobulins G and M levels rising with parallel IgA reduction.

Key words: essential hypertension, cellular and humoral immunity, genes

УДК 616.12-008.331.1-053.9:575.1

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЗДАТНОСТІ ДО ВАЗОДИЛАТАЦІЇ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**Стаднюк Л.А., Рябець Н.В., Подольська С.В., Левенко І.Є.***Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, м. Київ*

РЕЗЮМЕ: в роботі представлені результати обстеження 98 пацієнтів з артеріальною гіпертензією і 27 нормотоніків похилого віку. Всім обстеженим визначали інсерційно-делеційний поліморфізм гену АПФ, проводили загальне клінічне обстеження, ехокардіографію, добове моніторування АТ, проби на ендотеліальну дисфункцію (класична проба з реактивною гіперемією і проба з нітрогліцерином). У результаті дослідження показано, що при пробі з реактивною гіперемією серед хворих з АГ при DD генотипі гену АПФ суттєво більший приріст ЛШК, порівняно з хворими з II генотипом та з особами з DD генотипом без АГ. Ступінь ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у виділених групах обстежених був схожий. Ендотелій-незалежна вазодилатація (ЕНЗВД) у хворих з АГ суттєво нижча порівняно з особами похилого віку без АГ. При цьому у хворих з АГ при DD генотипі гену АПФ вона суттєво менша, а приріст ЛШК більший, порівняно з II генотипом.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсерційно-делеційний поліморфізм, дисфункція ендотелію, генотип

Вступ. У багатьох дослідженнях показано, що серцево-судинні захворювання, зокрема артеріальна гіпертензія, супроводжуються порушенням функції ендотелію. Порушення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) описані при артеріальній гіпертензії (АГ) у людини і на моделях у тварин [18, 22, 29]. Суттєву роль у порушенні функції ендотелію відіграє ренін-ангіотензинова система (РАС), зокрема її компонент – ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і здійснює інактивацію брадикініну – одного із основних стимуляторів виділення ендотелієм NO.

В роботах учених [17, 33] показано, що дисфункція ендотелію при гіпертонії може мати спадковий характер. На сьогоднішній день результати робіт, які висвітлюють зв'язок поліморфізму гену АПФ зі станом ендотеліальної функції, досить суперечливі.

У гомозигот DD рівень АПФ майже вдвічі вищий за II [6, 24, 27, 31], що може сприяти дисфункції ендотелію. Результати множинного регресійного аналізу свідчать, що 19% рівня брадикініну залежать від I/D поліморфізму гену АПФ, і geno-

тип II пов'язаний з найбільш високим рівнем брадикініну [14]. *Butler R. з снівавт.* [9]. показали, що у здорових молодих осіб з DD генотипом спостерігається пригнічення виділення стимульованого ендотелієм NO і гірша відповідь на донатори NO [9]. Схожі дані отримали і *Mulder зі снівавт.* [23]. *Prassad A. зі снівавт.* [26] виявили менший приріст діаметру коронарних судин і коронарного кровотоку у відповідь на введення нітропрусида натрію у хворих на ІХС, які мали генотип DD, порівняно з групою II [26]. *Perticone F. зі снівавт.* [30] виявили меншу ЕЗВД у хворих з АГ, які мали DD генотип, порівняно з II і ID. В групі здорових подібних закономірностей не виявлено [25]. Цікавою є робота *Tanriverdi H. зі снівавт.* [30], в якій показано, що у атлетів регулярні ізотонічні вправи можуть покращувати ЕЗВД, особливо у осіб з II генотипом, мало впливаючи на ЕЗВД у осіб з DD і ID генотипами [30].

Разом із тим при вивченні внутрішньої грудної артерії людини, отриманої під час АКШ показано, що хворі з DD генотипом мали більш високий базальний рівень NO, ніж хворі з II генотипом [2]. *Rossi G. зі снівавт.* [28] при використанні ацетил-

холіну та нітропрусида натрію не знайшли ніякого впливу генотипу I/D на ЕЗВД і ендотелій-незалежну вазодилатацію (ЕНЗВД) ні в пацієнтів з м'якою та помірною АГ, ні в пацієнтів без гіпертонії. *Celermajer D. зі співавторами*. [11] також не виявили суттєвих відмінностей у ЕЗВД і ЕНЗВД між різними генотипами гену АПФ у пацієнтів без факторів ризику (без АГ, без діабету, не курці).

Дисфункція ендотелію може проявлятися не тільки розладами судинно-рухової його функції, але і порушеннями в системі гемостазу – підвищенням рівня фактора Вілебранда і тромбомодуліна. Їх рівень при АГ у хворих з DD генотипом виявився достовірно вищим, ніж у хворих з II генотипом [19]. *Makris T. зі співавторами*. [21] також встановили, що DD генотип пов'язаний з порушеннями балансу гемостазу, які проявляються в гіперкоагуляції і пошкодженні ендотелію у пацієнтів з нелікованою гіпертонією.

Таким чином, дані літератури відносно впливу поліморфізму гену АПФ на функцію ендотелію суперечливі, що може бути обумовлено у певній мірі відмінностями у методиках дослідження та різним контингентом обстежених (різний вік обстежених, наявність шкідливих звичок, гіперліпідемії і ін. факторів ризику).

Мета роботи: вивчити вплив I/D поліморфізму гену АПФ на ЕЗВД і ЕНЗВД у осіб похилого віку з АГ і без неї.

Матеріал і методи. Обстежено 98 хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією, а також 27 пацієнтів без артеріальної гіпертензії (контрольна група). Середній вік обстежених $66,6 \pm 0,75$ і $65,8 \pm 1,25$ року відповідно.

За поліморфними варіантами гену АПФ хворі з АГ були розділені на 3 групи: I група – гомозиготи по алелю D (DD генотип) – 20 осіб, гетерозиготи з ID генотипом – 47 хворих та гомозиготи по алелю I (II генотип) – 31 хворий. В групі контролю: DD генотип – 11 осіб, ID генотип – 9 осіб і II генотип – 7 осіб.

За тиждень до обстеження хворі з АГ не приймали антигіпертензивних препаратів.

Всім пацієнтам проводилось загальне клінічне обстеження, визначення інсерційно-делеційного поліморфізму гену АПФ і ендотелій залежної та ендотелій незалежної вазодилатації, а також добове моніторування АТ та ехокардіографія у M- та 2D-режимах.

1. *Визначення поліморфізму гену АПФ.* ДНК для молекулярно-генетичних досліджень виділяли з лейкоцитів периферійної крові стандартним методом за допомогою комерційної тест-системи “ДНК – сорб – В”. Інсерційно-делеційний поліморфізм гену АПФ виявляли за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Продукти полімеразної ланцюгової реакції аналізували в 1,5% агарозному гелі, фарбували бромідом етидія та візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

2. *Визначення ендотелій-залежної та ендотелій-незалежної вазодилатації.* На сьогоднішній день в клінічних дослідженнях використовуються дві основні методики і їх модифікації для оцінки функції ендотелію периферичних артерій: хімічна стимуляція мускаринових рецепторів ендотелію ацетилхоліном, який вводиться в артерію і викликає ЕЗВД, яка вимірюється за допомогою венооклюзійної плетизмографії і механічна стимуляція підвищеним кровотоком, який також викликає ЕЗВД, яка вимірюється по зміні діаметру артерії за допомогою ультразвуку. При використанні неінвазивного методу локація плечової артерії може проводитися вище місця оклюзії (*проба Celermajer D.*) [6] або нижче місця оклюзії (*класична проба з реактивною гіперемією*) [1, 3]. *Марцинкевич Г.І. зі співавторами*. [4] в своїй роботі показали, що місце оклюзії і візуалізації досліджуваної артерії не має принципового значення для виявлення ендотеліальної дисфункції. В нашому дослідженні для визначення ендотелій-залежної вазодилатації ми використовували класичну пробу з реактивною гіперемією [1, 3] з візуалізацією плечової артерії в позадвожньому перерізі на 2-10 см вище ліктьового згину за допомогою ультразвукового апарату SIMENS Sonoline VERSA PRO, оснащеного датчиком 7,5 Мгц. Діаметр плечової артерії і лінійну швидкість кровотоку (ЛШК) в ній оцінювали в стані спокою після 15 хв. відпочинку. Потім, для отримання збільшеного кровотоку, на плече (вище місця вимірювання) накладали манжету і накачували її до тиску на 50 мм рт. ст. вище систолічного АТ на 3 хв. Повторно діаметр і ЛШК оцінювали зразу після випускання повітря із манжети (фаза реактивної гіперемії). Визначення ендотелій незалежної вазодилатації проводили після 15 хв. відпочинку: вимірювали вихідні значення діаметру та ЛШК і пацієнт приймав 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. Повторні вимірювання проводили через 3 хв. зміни судинного діаметру.

3. ЛШК після реактивної гіперемії і після прийому нітрогліцерину оцінювали в процентах до вихідних показників.

4. *Добове моніторування АТ* проводили за допомогою апарату АВРМ – 04 фірми Meditech з визначенням таких параметрів: систолічний АТ за весь період (САТ_{весь}), за активний період з 6⁰⁰ до 22⁰⁰ (САТ_{день}), за пасивний період з 22⁰⁰ до 6⁰⁰ (САТ_{ніч}) та діастолічний АТ за весь період (ДАТ_{весь}), за активний період з 6⁰⁰ до 22⁰⁰ (ДАТ_{день}), за пасивний період з 22⁰⁰ до 6⁰⁰ (ДАТ_{ніч}).

5. *Ехокардіографія у M- та 2D-режимах* проводили за допомогою апарату SIMENS Sonoline VERSA PRO за загально прийнятою методикою з визначенням показників структурно-функціонального стану лівого передсердя та лівого шлуночка (розмірів лівого передсердя, кінцевого діастолічного (КДР) і кінцевого систолічного (КСР) розмірів лівого шлуночка, товщини його задньої стінки (ТЗС) і міжшлуночкової перегород-

ки (ТМШП), фракції викиду лівого шлуночка (ФВ) і маси міокарда (ММЛШ) за Devereux.

Результати досліджень обробляли за допомогою програми Microsoft Excel 2002, використовуючи t-критерій Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Відмінностей у клінічному перебігу, картині очно-

го дна та неврологічному статусі у хворих з різними генотипами гену АПФ не було. Середня тривалість ЕАГ, середній вік, в якому виникла ЕАГ, та рівень вихідних значень систолічного та діастолічного АТ за даними добового моніторування достовірно не відрізнялися (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих із різними генотипами АПФ

	DD (n = 20)	ID (n = 47)	II (n = 31)
Середній вік обстежених	68,65±1,97	66,21±0,98	66,03±1,35
Середня тривалість АГ	13,7±2,64	12,49±1,47	16,68±2,51
Середній вік, у якому виникла АГ	54,95±3,06	53,72±1,74	49,35±2,49
САТ _{весь} вихідний рівень	152,09±2,64	149,97±1,94	149,72±2,42
ДАТ _{весь} вихідний рівень	81,76±2,24	81,71±1,09	82,77±1,63
САТ _{день} вихідний рівень	156,93±2,41	157,9±2,49	155,98±2,34
ДАТ _{день} вихідний рівень	86,08±2,32	87,19±1,44	88,14±1,78
САТ _{ніч} вихідний рівень	139,41±3,7	138,31±2,54	138,08±2,9
ДАТ _{ніч} вихідний рівень	72,48±2,3	73,23±1,29	73,23±1,69

В групі контролю також не було виявлено суттєвих відмінностей вказаних показників у осіб з різними генотипами (табл. 2), хоча за даними до-

бового моніторування при II генотипі була тенденція до нижчих значень АТ, ніж при генотипі DD.

Таблиця 2

Клінічна характеристика обстежених без АГ із різними генотипами АПФ

	DD (n = 11)	ID (n = 9)	II (n = 7)
Середній вік обстежених	66,45±2,16	63,22±1,58	68,14±2,97
САТ _{весь}	119,56±2,33	121,81±2,12	115,82±4,47
ДАТ _{весь}	72,34±1,42	70,93±2,1	62,75±5,02
САТ _{день}	123,16±2,61	124,35±1,93	120,5±4,5
ДАТ _{день}	75,59±1,76	73,99±2,85	65,61±5,28
САТ _{ніч}	111,19±2,33	116,87±3,55	106,23±5,54
ДАТ _{ніч}	64,82±1,5	65,17±1,46	56,49±4,64

За показниками ехокардіографії про структурно-функціональний стан лівого передсердя та лі-

вого шлуночка у хворих з АГ достовірних відмінностей не виявлено (табл. 3).

Таблиця 3

Структурно-функціональний стан лівих камер серця у хворих з АГ при різних генотипах гену АПФ

Показники	DD (n=19)	ID (n=37)	II (n=25)
Ліве передсердя	3,61±0,14	3,79±0,08	3,72±0,09
ТЗС	0,98±0,03	1,02±0,04	1,04±0,04
ТМШП	1,08±0,05	1,11±0,03	1,12±0,04
КДР	5,08±0,14	5,07±0,08	5,27±0,12
КСР	3,23±0,14	3,33±0,07	3,42±0,12
КДО	125,01±9,38	124,08±4,79	135,92±7,54
КСО	44,24±5,55	46,49±2,65	50,30±4,44
ФВ	65,63±2,04	62,83±1,08	63,67±1,92
ММЛШ	232,25±14,64	246,42±14,07	266,83±17,49

Проба з реактивною гіперемією (ЕЗВД).

Достовірних відмінностей у обстежених контрольної групи, в залежності від генотипу гену АПФ, ні по приросту діаметра, ні по приросту ЛШК не було виявлено (табл. 4).

В групі обстежених з АГ по приросту діаметра виявляється тенденція до менших його значень, ніж у обстежених контрольної групи, при цьому приріст ЛШК при DD генотипі був достовірно більшим, ніж при генотипі II і достовірно більшим порівняно з DD групою контролю (табл. 4).

Таблиця 4

Проба з реактивною гіперемією у обстежених основної і контрольної групи при різних генотипах гену АПФ.

	Контрольна група (II=7; ID=9; DD=11)		Хворі з АГ (II=31; ID=47; DD=20)	
	d-1-а хв. – вих. (%)	ЛШК-1-а хв.–вих. (%)	d-1-а хв. – вих. (%)	ЛШК-1-а хв.–вих. (%)
II	14,66±1,5	-2,29±15,26	11,73±1,4	1,96±3,09
ID	15,97±2,05	-2,67±19,4	14,25±0,9	8,13±2,95
DD	14,38±1,63	-3,08±7,06	12,63±1,56	20,26±4,68*#

* – достовірно в порівнянні з контрольною групою (DD) ($p \leq 0,01$)

– достовірно в порівнянні з групою II хворих з АГ ($p < 0,01$)

При порівнянні пацієнтів основної і контрольної груп у цілому не виявлено достовірних відмінностей у прирості діаметра (13,12±0,7% і 14,98±0,97% відповідно; $p > 0,05$). Разом з тим відзначаються певні відмінності у прирості ЛШК: у основній групі після реактивної гіперемії ЛШК збільшується, а у контрольній групі має тенденцію до зменшення (8,65±2,03% і -2,74±7,45% відповідно; $p > 0,05$).

Проба з нітроглицерином (ЕНЗВД).

Достовірних відмінностей у контрольній групі при різних генотипах ні по приросту діаметра, ні по приросту ЛШК не було виявлено, хоча відміча-

лася тенденція до більших значень приросту ЛШК при генотипі II (табл. 5).

У хворих з АГ величини ЕНЗВД були меншими, ніж у контрольній групі. При цьому по генотипах ID та DD відмінності достовірні.

Серед осіб з АГ найменші значення ЕНЗВД були при DD генотипі, при цьому відмінності достовірні у порівнянні з особами, які мали II та ID генотип. У той же час після прийому нітроглицерину приріст ЛШК при DD генотипі був найбільшим (відмінності достовірні при порівнянні з II генотипом) (табл. 5).

Таблиця 5

Показники ЕНЗВД при різних генотипах гену АПФ

	Контрольна група (II=6; ID=9; DD=10)		Хворі з АГ (II=31; ID=47; DD=20)	
	d-3-я хв.–вих. (%)	ЛШК-3-я хв.–вих. (%)	d-3-я хв.–вих. (%)	ЛШК-3-я хв.–вих. (%)
II	19,96±3,29	35,29±12,01	14,57±1,31	13,95±3,99
ID	23,36±2,47	10,7±7,87	17,71±0,95 ^{1**}	19,07±3,02
DD	18,89±2,03	23,06±10,57	11,19±1,02*#	29,85±5,5 [#]

* – достовірно в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$)

– достовірно в порівнянні з групою II хворих з АГ ($p < 0,05$)

¹ – достовірно в порівнянні з групою DD хворих з АГ ($p < 0,01$)

** – достовірно в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$)

При співставленні контрольної та основної груп у цілому у хворих з АГ ЕНЗВД була достовірно меншою, ніж у осіб з нормальним АТ (15,39±0,69% і 20,76±1,38% відповідно; $t=3,48$; $p < 0,01$). По приросту ЛШК достовірних відмінностей між групами не було виявлено (19,65±2,26% і 21,55±5,73% відповідно; $p > 0,05$).

Проведені нами дослідження виявили певні відмінності реактивності судин у людей літнього

віку в залежності від генотипу АПФ та наявності АГ, які доповнюють дані раніше проведених робіт.

Так, при пробі з реактивною гіперемією у хворих з АГ при тенденції до меншої (порівняно з нормотоніками) вазодилатації приріст ЛШК був вищий (достовірно для DD генотипу). Ці результати узгоджуються з рядом інших досліджень про більший (порівняно зі здоровими) приріст ЛШК при схожій ЕЗВД [1, 3]. Відносно змін ЕЗВД при АГ, то одні автори вказують на її зниження [32], а

інші не знаходять ознак ендотеліальної дисфункції [7, 15, 20].

В нашому дослідженні при пробі з нітроглицерином у осіб з АГ виявлено меншу, ніж у нормотоніків, ЕЗВД (достовірні відмінності по ID і, особливо, DD генотипу). У той же час, як саме при DD генотипі відзначено найбільший серед хворих з АГ приріст ЛШК. Отримані нами дані про менший ступінь ЕЗВД у осіб з АГ узгоджуються з іншими дослідженнями [1], хоча є роботи у яких не було виявлено подібних відмінностей [32]. При аналізі ЕЗВД у пацієнтів з АГ ми отримали достовірно менші прирости діаметра при DD генотипі, порівняно з генотипом II. У групі контролю подібних змін не було виявлено, хоча *Harrison D. зі співавторами*. [16] показали, що у здорових молодих нормотоніків DD генотип супроводжується пригніченням ЕЗВД. У роботах [9, 23] результати схожі. При цьому, у ряді досліджень показано збереження або посилення вазодилатації в відповідь на дію нітратів в умовах дисфункції ендотелію. Так, *Джурич Д. зі співавторами*. [2] в своїй роботі показали, що в процесі старіння спостерігається посилення вазодилатаційної відповіді на нітроглицерин (і зменшується вазодилатаційна відповідь плечової артерії на реактивну гіперемію).

Проведений аналіз результатів власних і даних літератури відносно реактивності судин у осіб з АГ свідчить про неоднозначність її оцінки різними дослідниками. Це може бути обумовлено додатковим впливом інших обставин, наприклад, віку пацієнтів, наявністю факторів ризику.

Складним є взаємозв'язок між змінами діаметра судин та швидкості лінійного і об'ємного кровотоку. Ендотеліальні клітини сприймають зміни тиску, швидкості і об'єму кровотоку, реагуючи на них продукцією ряду вазоактивних речовин (вазоконстрикторів і вазодилаторів).

Одним із факторів, які стимулюють клітини ендотелію є зміни швидкості кровотоку – збільшення напруги зсуву. Чим більший кровоток, тим більша напруга зсуву, тим активніше ендотелій секретує NO, тим виваженіше розширення артерії. В експериментальній роботі *Смієшко В.* [5] показав, що в нормі, починаючи з порогової величини кровотоку, діаметр артерії збільшується відповідно зміни швидкості потоку.

Згідно з отриманими нами даними при проведенні проби з реактивною гіперемією приріст ЛШК у пацієнтів з АГ більший, ніж в контрольній

групі, тоді як прирости діаметра в цих групах майже не відрізняються. Схожі дані отримали *Іванова О.В. з співавторами*. [3], які в своєму дослідженні показали, що при збільшенні стимулу (швидкості кровотоку) в 1,5 разу у хворих з АГ не відбувалося відповідного зростання ЕЗВД – вона залишалася на рівні контрольної групи.

Балахонова Т.В. зі співавторами. [1] також не знайшли достовірних відмінностей між ендотеліальною відповіддю плечової артерії у гіпертоніків і здорових осіб, хоча приріст швидкості кровотоку був дещо більшим у гіпертоніків (у групі з гіперліпідемією приріст діаметра був найменшим, а приріст швидкості кровотоку – найбільшим).

Деякі автори вважають, що здатність артеріальних судин реагувати зміною свого діаметра в відповідь на різні стресові реакції пов'язана зі здатністю ендотелію „відчувати” (або „не відчувати”) напругу зсуву, яка напряму залежить від змін швидкості кровотоку [11, 18].

В нашому випадку при DD генотипі ендотелій, можливо, найменше „відчуває” напругу зсуву, що може свідчити про більш виражене пошкодження ендотелію, ніж при генотипах II та ID (при DD генотипі збільшення швидкості кровотоку не веде до відповідного збільшення діаметра судини). Крім того слід також враховувати, що швидкість потоку залежить від градієнту тиску у артерії вище та нижче місця візуалізації артерії, таким чином при різному ступені вазодилатації у різних ділянках (наприклад, на плечі і передпліччі) ємність русла крові буде змінюватися у різній мірі, що спричинить зміни градієнту тиску і, звідси, швидкості потоку. Це може бути причиною виявлення у нас і інших дослідженнях у ряді випадків зворотною залежності між приростом діаметра та приростом ЛШК.

Висновки.

1. При проведенні проби з реактивною гіперемією особам похилого віку серед хворих з АГ при DD генотипі АПФ відзначено суттєво більший приріст ЛШК, порівняно з хворими з II генотипом та з особами з DD генотипом без АГ. Ступінь ЕЗВД у виділених групах обстежених був схожий.

2. Ступінь ЕЗВД у хворих з АГ суттєво нижчий порівняно з особами літнього віку без АГ. При цьому у хворих з АГ при DD генотипі АПФ ЕЗВД суттєво менша, а приріст ЛШК більший, порівняно з II генотипом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Аліджанова Х.Г. і др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией // *Терапевтический архив*. – 1998. – №4. – С. 15-19.
2. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н. і др. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения // *Кардиология*. – 2000. – № 11. – С. 24-27.
3. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология*. – 1997. – №7. – С. 41-46.
4. Марцинкевич Г.И., Коваленко И.А., Соколов А.А., Ким В.Н. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // *Терапевтический архив*. – 2002. – № 4. – С. 16-18.

5. Смиешко В., Хаютин В.М., Герова М. и др. Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока: реакции самоприспособления просвета артерии // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1979. – № 2. – С.291-298.
6. Целуйко В.Й., Ляшенко А.В., Кравченко Н.А. и др. Взаимосвязь I/D полиморфизма гена АПФ с метаболическими расстройствами у больных артериальной гипертонией // Архів клінічної медицини. – 2005. – №1. – С.14-18.
7. Bruning T., Chang P., Hendriks M. et al. In vivo characterization of muscarinic receptor subtypes that mediate vasodilatation in patients with essential hypertension // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 70-77.
8. Buikema H., Pinto Y., Rooks G. et al. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is related to phenotypic differences in human arteries // Eur Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 787-794.
9. Butler R., Morris A., Burchell B., Struthers A. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans // Hypertension. – 1999. – №33. – P. 1164-1168.
10. Celermajer D., Sorensen K., Barley J. et al. Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with endothelial dysfunction in subjects without other coronary risk factors // Atherosclerosis. – 1994. – Vol. 111, №1. – P. 121-126.
11. Celermajer D., Sorensen K., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 1468-1474.
12. Celermajer D., Sorensen K., Cooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
13. Celermajer D., Sorensen K., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 2149-2155.
14. Cheung B., Leung R., Ho S. et al. Plasma bradikinin level is related to angiotensin converting enzyme inhibition and gene polymorphism in hypertensive patients // J. Hypertension. – 1999. – Vol.17, Suppl. 3. – P. 112.
15. Cockcroft J., Chowienczyk P., Behjamine M. et al. Preserved endothelium-dependent vasodilation of acetylcholine in patients with essential hypertension // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1036-1040.
16. Harrison D. Endothelial function and oxidant stress // Clin Cardiol. – 1997. – Vol.20. – P. 11-17.
17. Hayakawa M., Matsui H., Toki Y et al. Endothelial vasomotor dysfunction in offspring of patients with essential hypertension // Am. College Cardiology, 47-th An. Scientific Session. – 1998. – Abstr. 1104-1148.
18. John S, Schmieder R. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences // J Hypertens. – 2000. – № 18. – P. 363–374.
19. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Endothelial cell damage and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in elderly hypertensive patients // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol.32, №2. – P.444-450.
20. Laurent S., Lacolley P., Laloux B. et al. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension // Am J Physiol. – 1990. – Vol. 258. – P. 1004-1011.
21. Makris T., Stavroulakis G., Dafni U. et al. ACE/DD genotype is associated with hemostasis balance disturbances reflecting hypercoagulability and endothelial dysfunction in patients with untreated hypertension // Am Heart J. – 2000. – Vol.140, №5. – P. 760-765.
22. Mombouli J., Vanhoutte P. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy // J Molecul Cell Cardiol. – 1999. – Vol. 31. – P. 61–74.
23. Mulder H., van Geel P., Schalijs M. et al. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial // Heart. – 2003. – №89. – P. 557-558.
24. Nagi D., Foy C., Mohamed Ali V. et al. Angiotensin-1-converting enzyme (ACE) gene polymorphism, plasma ACE levels, and their association with the metabolic syndrome and electrocardiographic coronary artery disease in Pima Indians // Metabolism. – 1998. – Vol. 47, №5. – P. 622-626.
25. Peticone F., Ceravolo R., Maio R. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients // Hypertension. – 1998. – Vol.31, №4. – P. 900-905.
26. Prasad A., Narayanan S., Husain S. et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition // Circulation. – 2000. – Vol.102, №1. – P. 35-41.
27. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. – 1990. – № 86. – P. 1343-1346.
28. Rossi G., Taddei S., Virdis A. et al. Exclusion of the ACE D/I gene polymorphism as a determinant of endothelial dysfunction // Hypertension. – 2001. – Vol.37, №2. – P. 293-300.
29. Taddei S., Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications // J Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1671–1674.
30. Tanriverdi H., Evrengul H., Tanriverdi S. et al. Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism // Circ J. – 2005. – Vol. 69, № 9. – P. 1105-1110.
31. Tiret L., Rigat B., Visvikis S. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin-1-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // Am. J. Hum. Genet. – 1992. – Vol. 51. – P. 197-205.
32. Yiyama K., Nagano M., Yo Y. et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography // Am Heart J. – 1996. – Vol. 132, №4. – P. 779-782.
33. Zizek B., Poredos P., Videcnik V. Endothelial dysfunction and morphologic arterial wall abnormalities in essential hypertension // XIX Congress of the European society of Cardiology. – 1997. – Abstr. 2346.

SUMMARY

DEPENDENCY OF ABILITY TO VASODILATATION FROM ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM IN ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENTS.

Stadnyuk L., Riabets N., Podolska S., Levenko I.

We have examined 98 hypertensive and 27 normotensive elderly patients. The volume of investigation included ACE gene insertion/deletion polymorphism, general physical examination, echocardiography, ambulatory blood pressure monitoring, endothelial dysfunction tests on brachial artery (cuff test and test with nitroglycerin). We found bigger increase of linear flow velocity (LFV) with cuff test in hypertonics with DD ACE genotype as compare to hypertonics with II genotype and normotonics with DD genotype. Endothelium-dependent vasodilatation in all groups of patients was the same. Endothelium-independent vasodilatation (EIDV) was significantly lower in hypertensive elderly persons than in normotensive ones. EIDV was significantly lower and LFV increase was bigger in DD genotype hypertension than in II genotype hypertonics.

Key words: arterial hypertension, insertion/deletion polymorphism, endothelial dysfunction, genotype

УДК 612.015.3-612.014.4:616-053

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПОРУШЕНЬ МІНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ДІТЕЙ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРОДУОДЕНІТІ

Томей А.І.

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

РЕЗЮМЕ: у дітей із хронічним гастродуоденітом (n=62) спостерігався дисбаланс мікроелементів (Zn, Fe, I, Cu) в бік їх зниження. Рівень біоелементів у сироватці крові дітей тісно взаємопов'язаний з важкими ендоскопічними змінами (ерозією, субатрофією) слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, зокрема найнижчими у сироватці крові були показники цинку.

Ключові слова: діти, мінеральний гомеостаз, гастродуоденіт, клініка

Вступ. Захворювання травної системи займають одне з провідних місць у структурі дитячої соматичної захворюваності [1, 2, 3].

Медико-соціальне значення проблеми визначається не тільки значним розповсюдженням захворювань, але і їх хронічним, рецидивуючим перебігом, формуванням основних видів патології в найбільш відповідальні періоди розвитку і росту дитини, розвитком важких ускладнених форм захворювань у дорослого населення, проблемою патоморфоза [1,2,4].

Багато досліджень останніх років вказують на роль мікроелементів у розвитку гастродуоденальної патології. Найбільша увага надається есенціальним біометалам – цинку (Zn), залізу (Fe), міді (Cu) та йоду (I) [5,4]

У патогенезі будь-якого дисбалансу елементного статусу обов'язковою є патогенетична складова, пов'язана з порушенням роботи ШКТ. З одного боку, від стану слизової шлунково-кишкового тракту залежить всмоктування і засвоєння, а також часткова екскреція мікро- і макроелементів; з іншого боку, мікро- і макроелементи беруть активну участь у формоутворенні й функціонуванні власне шлунково-кишкового тракту [5, 6]

Мета дослідження: виявити особливості мінерального гомеостазу у дітей шкільного віку з хронічним гастродуоденітом.

Матеріали та методи. Для визначення стану мінерального гомеостазу було досліджено 62 дітей 7-16 років із хронічним гастродуоденітом (ХГД). На час дослідження у 32 дітей хронічний гастродуоденіт перебував у фазі неповної клінічної ремісії, а в 30 дітей – у фазі повної клінічної ремісії.

Контрольну групу їм склали 32 практично здорових дітей тієї ж вікової групи.

Результати досліджень та їх обговорення. В обстежених школярів спостерігалась клінічна картина, яка вкладалась в три кардинальні синдроми: больовий, диспепсичний та астено-вегетативний.

На болі в череві скаржились більшість пацієнтів (49 дітей, 79,0±5,2%). Локалізація болів та їх характер в одних і тих же хворих були різними, тривалістю від декількох хвилин до півтори години в епігастральній області та правому підребер'ї, рідше – в лівому підребер'ї, правій та лівій клубових ямках. У більшості випадків (32 дітей, 65,3±6,8%) болі виникали натщесерце, рідше (у 17 випадків, 34,7±6,8%) через 15-20 хвилин після приймання їжі, у 9 (18,4±5,5%) хворих болі були і в нічний час. Більш ніж у половини випадків (29 дітей, 59,2±7,1%) болі мали ниючий, в 20 (40,8±7,0%) випадках – гострий характер. У 34 (69,4±6,6%) хворих виразність болу була помірна, а в 15 (30,6±6,6%) – слабка.

Диспепсія спостерігалась у 47 (75,8±5,4%) хворих. Шлункова диспепсія у вигляді нудоти та блювоти частіше спостерігалась у дітей віком 7-11 років, а у вигляді печії, порушення смаку та неприємного запаху з рота спостерігалась серед дітей віком старше 12 років.

Астено-вегетативні прояви у вигляді підвищеної втомлюваності, головних болів, головокружіння, психоемоційної лабільності були виражені в 33 (53,2±6,3%) спостереженнях.

При об'єктивному обстеженні в більшості (42, 67,7±5,9%) пацієнтів визначались різного ступеня виразності симптоми хронічної інтоксикації та