

О. В. Кушнір
Л. П. Сидорчук
І. А. Пlesh
Н. І. Буймістр

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці
 Обласний медичний діагностичний
 центр, м. Чернівці

ДОППЛЕРОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВОТОКУ ТА ТОВЩИНА “ІНТИМА- МЕДІА” ЧЕРЕВНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ACE (I/D) ТА AGTR1 (A1166C), ЗВ’ЯЗОК ІЗ ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКУ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетичний поліморфізм, доплерографія черевної аорти, дисбіоз кишкового мікробіоценозу.

Резюме. Проаналізовано доплерографічні особливості показників кровотоку та товщини “інтима-медіа” (ТІМ) черевного відділу аорти, їх зміни під впливом вуглеводного навантаження у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) залежно від I/D поліморфізму гена ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), A1166C гена ангіотензину II рецептора 1-го типу (AGTR1) та оцінено зв’язок тяжкості порожнинного дисбіозу дистального відділу товстої кишки й окремих імпульсно-хвильових параметрів кровотоку в черевному відділі аорти, черевному стовбурі та верхній мезентеріальній артерії. Ішемічні зміни черевного відділу аорти у хворих на ЕАГ побічно характеризуються зменшенням середньої швидкості кровотоку (вірогідно в носіїв D-алеля гена ACE і С-алеля гена AGTR1 в 1,4-1,94 раза, $p < 0,05$) при зростанні пікової систолічної і кінцево-діастолічної швидкостей (незалежно від генотипу аналізованих генів у 1,5-3,05 раза, $p < 0,05$) та периферійного опору за індексом Gosling (у 2-2,35 раза, $p < 0,05$).

Вступ

За даними ВООЗ щороку від серцево-судинних захворювань (ССЗ) помирає 6,3 мільйони чоловіків і 6,4 мільйони жінок (13% усіх смертей) та 2,5 і 3,0 мільйони відповідно від цереброваскулярних подій (10%). Серед них чільне місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ). У хворих на АГ важливим маркером пошкодження органівмішеної, що визначає прогноз, є ураження артерій еластичного типу, зокрема сонних, аорти, черевного стовбура, мезентеріальних судин, тощо [8, 10]. Дослідження останніх років засвідчують, що дисбаланс між захисними та пошкоджуючими гуморальними чинниками судинного ендотелію, про- та протизапальними цитокінами, хемоатрактантами, посилення процесів оксидантного стресу, зміни гемодинаміки, особливо в місцях біфуркацій артеріальних стовбурів (shear stress), дисліпідемії, мутації асоційованих генів тощо, створюють передумови для розвитку та прогресування атеросклерозу [2, 6, 14, 15]. Останній рано чи пізно призводить до погіршення кровотоку у міокарді, головному мозку, вісцеральних гілках аорти черевної порожнини із наступним розвитком

хронічної ішемії в т.ч. і мезентеріальної [1]. І, якщо структурно-функціональні зміни міокарда та судин головного мозку у хворих на АГ є достатньо вивченими, то кровотік у вісцеральних гілках та товщина “інтима-медіа” (ТІМ) черевного відділу аорти у хворих на АГ не досліджувалися. Також не встановленими є генетичні детермінанти розвитку даних змін в артеріях еластичного типу в т.ч. черевної порожнини з метою ранньої діагностики ураження органівмішеної, що впливатиме як на прогноз, так і на вибір лікувальної тактики.

Мета дослідження

Вивчити доплерографічні особливості показників кровотоку та ТІМ черевного відділу аорти, їх зміни під впливом вуглеводного навантаження у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) залежно від I/D поліморфізму гена ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), A1166C гена ангіотензину II рецептора 1-го типу (AGTR1) та оцінити зв’язок тяжкості порожнинного дисбіозу дистального відділу товстої кишки і окремих імпульсно-хвильових параметрів кровотоку в черевному

відділі аорти (pars abdominalis aortae), черевному стовбурі (truncus coeliacus) та верхній мезентеріальній артерії (a. mesenterica superior).

Матеріал і методи

У проспективному дослідженні взяло участь 104 хворих на ЕАГ I-III стадій тяжкості (ВООЗ, 1999), у яких через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного АТ, виміряного відповідно до вимог Європейських товариств гіпертензії та кардіології (ESH, ESC), перевищувало 140/90 мм рт.ст. [8]. Відбір пацієнтів та розподіл по групах за ураженням органів-мішеней і появи ускладнень АГ здійснювався згідно класифікації ВООЗ (1999) та критеріїв ESH і ESC [8, 10]. Обстежуваними підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Серед пацієнтів 48,1% (50) жінок і 51,9% (54) чоловіків, середній вік – 53,2±8,7 року, тривалість захворювання від двох до тридцяти років (у середньому 16,85±7,50 року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі, які впродовж 3-6 місяців не хворіли на будь-які інфекційні захворювання.

Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) вимірювали згідно рекомендацій Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті “ABPE-02” (“SOLVAIG”) за стандартним протоколом. Аналіз показників поводити за допомогою програмного забезпечення даного апарата. Дослідження комплексу ТІМ сонних артерій проводили за допомогою ультразвукової системи “EnVisor HD” (“Philips”, США) та на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE (“Medison”, Корея) лінійним датчиком 7 МГц за стандартним протоколом у В-режимі на трьох рівнях судинного русла і білатерально в кінці діастолі по задній стінці загальної сонної артерії (ЗСА) як найбільш віддаленої від датчика. ТІМ черевної аорти вимірювали у мезогастральному відділі на 2-4 см вище біфуркації по задній стінці як найбільш віддаленої від датчика. Товщину “інтима-медіа” визначали як відстань між першою та другою ехогенною лінією локованої ділянки за методикою P. Pignoli et al. [12]. За нормальну вважали ТІМ ЗСА менше 0,9 мм; наявність атеросклеротичної бляшки ідентифікувалась, як локальне потовщення ТІМ > 1,3-1,5 мм, чи фокальне потовщення ТІМ і 50% навколишнього об’єму ТІМ (ESH, ESC, 2007) [10]. За нормальну вважали ТІМ черевного відділу аорти менше 2 мм [3, 4].

Кровотік у черевному відділі аорти (Ао) та басейні її непарних вісцеральних гілок – черевно-

му стовбурі (ЧС) і верхній мезентеріальній артерії (ВМА) вивчали за допомогою дуплексного сканування на приладі “EnVisor HD” №US30709791 (“Philips”, США) конвексним трансдюсером СА із частотними смугами 5-2 МГц за стандартним протоколом у режимі кольорового та енергетичного доплерівського картування потоків із використанням вуглеводневої навантажувальної проби для оцінки реакції кровотоку за умов підвищеної функціональної активності кишечника [5]. Аналізували наступні показники: ТІМ аорти, діаметр судини (D), усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку (TAMX – time overage maximum velocity), пікову систолічну (Vps – peak systolic velocity) та кінцеву діастолічну швидкість (Ved – end diastolic velocity) і їх співвідношення (S/D), периферійний опір судин оцінювали за пульсаційним індексом *Gosling* (PI – pulsatility index) та індексом резистентності *Pourcelot* (RI – resistive index) [3, 4]. Провокаційне ентеральне навантаження глюкозою (50 г глюкози, розведеної у 200 мл теплої кип’яченої води натще) із наступною реєстрацією через 60 хв параметрів імпульснохвильової доплерографії проводили для опосередкованого підтвердження ішемічного характеру порушень кровотоку у зазначеному вище басейні. Повне доплерографічне обстеження судинного басейну виконали 35 пацієнтам.

Дослідження порожнинної мікрофлори дистального відділу товстої кишки проводили методом мікробіологічних кількісних та якісних досліджень наважки випорожнень обстежуваних за стандартним протоколом [11].

Алелі поліморфних ділянок I/D у гені ACE та A1166C у гені AGTR1 вивчали шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові обстежуваних з наступною ампліфікацією за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі “Amplify-4L” (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали ксиленцианолом, візуалізували за допомогою транслюмінатора в присутності маркера молекулярних мас. Поділ хворих на групи проводили залежно генотипів аналізованих генів.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням t-критерію *Student* (розподіл за тестом Колмогорова-Смирнова був близьким до нормального), дані до та після вуглеводного навантаження – парного критерію *Student*; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний

тест Фішера); кореляційні зв'язки – за коефіцієнтами *Pearson* та рангової кореляції *Spearman*. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$

Обговорення результатів дослідження

Середньодобові значення за даними холтерівського моніторингу систолічного АТ (САТ) в обстежуваних з АГ I становили $134,5 \pm 1,8$ мм рт.ст., діастолічного АТ (ДАТ) – $83,4 \pm 3,1$ мм рт.ст.; у хворих з АГ II САТ становив $142,7 \pm 4,7$ мм рт.ст. ($p_1 < 0,05$), ДАТ – $86,9 \pm 2,5$ мм рт.ст.; у пацієнтів з АГ III середньодобовий САТ становив $155,6 \pm 5,9$ мм рт.ст. ($p_{1,2} < 0,05$), а ДАТ – $89,8,5 \pm 6,5$ мм рт.ст. Показники АТ вірогідно перевищували аналогічні значення в групі контролю ($p < 0,05-0,003$).

У переважної більшості хворих спостерігали наявність атеросклеротичних бляшок, як у басейні ЗСА, так і черевного відділу Ао: частіше у хворих на ЕАГ II-III – у 16 (80,0%) і 10 (100%) відповідно, рідше – у хворих на ЕАГ I – у 2 хворих (20,0%), $p < 0,0001$, із невірогідними змінами між групами за одно- та двобічною локалізацією ($\chi^2 = 2,7$, $p = 0,259$). ТІМ як ЗСА, так і Ао вірогідно збільшувалася в міру зростання тяжкості гіпер-

тензії і мала вірогідну кореляційну залежність із рівнем САТ у хворих з ЕАГ II-III ($r = 0,73$ і $r = 0,62$, $p < 0,0001$ та $r = 0,61$, $p = 0,002$ і $r = 0,52$, $p = 0,011$ відповідно). ТІМ ЗСА і Ао та динаміка показників кровоплину під впливом вуглеводного навантаження у черевній аорті у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та AGTR1 (A1166C) наведено в табл. 1.

ТІМ ЗСА та Ао була вірогідно більшою тільки в гомозиготних носіїв С-алеля гена AGTR1, ніж у хворих з АА-генотипом на 14,7% і 38,2% відповідно ($p < 0,05$). При цьому діаметр черевної аорти мав недостовірну тенденцію до збільшення при зростанні на тлі вуглеводного навантаження у переважній більшості пацієнтів. Адекватну реакцію незначного зростання ТАМХ після навантаження вуглеводами спостерігали у групі контролю при одночасному вірогідному збільшенні V_{ps} та V_{ed} на 21,01% і 35% відповідно ($p \leq 0,03-0,009$) і зменшенні показників периферійного судинного опору (PI та RI, $p < 0,05$) (табл. 2). У хворих на ЕАГ носіїв D-алеля гена ACE та С-алеля гена AGTR1 ТАМХ була вірогідно меншою, незважаючи на збільшення D черевного відділу аор-

Таблиця 1

Товщина "інтима-медіа" та динаміка показників кровотоку в черевному відділі аорти під впливом вуглеводного навантаження у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та AGTR1 (A1166C), $M \pm m$

Гени	Генотипи, n=35 (%)	№	Навантаження: до/після	ТІМ ЗСА, мм	ТІМ аорти, см	D орти, см	ТАМХ аорти, см/с
Контроль, n=10			до	0,54±0,10	0,16±0,014	1,56±0,02	38,28±6,40
			після			1,62±0,03	40,0±6,23
ACE	II, n=7 (20,0)	1	до	0,88±0,13 $p < 0,05$	0,19±0,025	1,57±0,12	25,32±4,25
			після			1,64±0,10	27,95±5,61
	I/D, n=18 (51,4)	2	до	0,98±0,11 $p < 0,05$	0,24±0,017 $p = 0,024$	1,73±0,31	22,34±3,98 $p < 0,05$
			після			1,76±0,22	26,75±3,40 $p < 0,05$
	DD, n=10 (28,6)	3	до	1,04±0,20 $p < 0,05$	0,28±0,043 $p < 0,03$	1,88±0,17 $p < 0,05$	21,20±3,12 $p < 0,05$
			після			1,91±0,24	24,68±1,69 $p < 0,02$
AGTR1	AA, n=19 (54,3)	1	до	0,87±0,08 $p < 0,01$	0,21±0,03 $p < 0,05$	1,65±0,26	25,30±4,09
			після			1,69±0,28	26,76±3,48 $p < 0,05$
	AC, n=14 (40,0)	2	до	0,90±0,13 $p < 0,05$	0,24±0,05 $p < 0,05$	1,82±0,19	20,81±2,50 $p < 0,01$
			після			1,84±0,25	22,65±3,14 $p < 0,01$
	CC, n=2 (5,7)	3	до	1,02±0,07 $p < 0,01$	0,34±0,035 $p < 0,01$	1,95±0,11 $p < 0,05$	19,72±0,90 $p < 0,01$ $p_1 = 0,054$
			після			1,98±0,15	17,64±1,05 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$

Примітка. 1. ТІМ ЗСА, аорти – товщина "інтима-медіа" загальної сонної артерії, задньої стінки черевного відділу аорти; D – діаметр судини; ТАМХ – time overage maximum velocity (усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку). 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p_1 – вірогідність різниць показників відносно 1-ї групи за окремим геном; p_2 – вірогідність різниць показників відносно 2-ї групи за окремим геном; p_3 – вірогідність різниць показників до і після вуглеводного навантаження за окремим геном. 3. n – кількість спостережень. 4. № (1,2,3) – номер групи за окремим геном

Таблиця 2

Динаміка доплерографічних параметрів швидкості кровотоку та периферійного опору у черевному відділі аорти під впливом вуглеводного навантаження у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та AGTR1 (A1166C), M±m

Гени	Генотипи, n=35 (%)	№	Навантаження: до/після	Vps, см/с	Ved, см/с	PI	RI
Контроль, n=10			до	34,30±3,66	6,76±0,95	1,72±0,12	0,81±0,09
			після	43,45±1,05 p ₃ =0,03	10,40±0,72 p ₃ =0,009	1,60±0,13	0,76±0,06
ACE	II, n=7 (20,0)	1	до	50,07±3,48 p<0,01	5,91±1,02	3,46±0,51 p=0,016	0,88±0,04
			після	45,47±4,67	11,07±1,35 p ₃ =0,039	4,07±0,44 p<0,01	0,94±0,05 p=0,048
	I/D, n=18 (51,4)	2	до	63,80±6,95 p<0,01	6,99±1,40	3,95±0,70 p=0,021	0,89±0,07
			після	53,32±4,94	13,46±2,82 p ₃ <0,05	4,23±0,74 p=0,028	0,92±0,05 p=0,041
	DD, n=10 (28,6)	3	до	99,25±8,62 p<0,01	11,43±1,52 p=0,024	3,98±0,31 p<0,01	0,87±0,06
			після	85,64±7,13 p, p ₁ <0,01 p ₂ =0,035	14,87±2,16 p=0,053	4,76±0,93 p=0,037	0,93±0,06 p<0,05
AGTR1	AA, n=19 (54,3)	1	до	58,66±4,82 p<0,01	7,06±1,20	3,72±0,56 p=0,02	0,87±0,07
			після	49,71±5,25	11,16±1,53 p ₃ <0,05	4,19±0,45 p<0,01	0,95±0,05 p<0,05
	AC, n=14 (40,0)	2	до	64,46±7,40 p<0,01	6,98±1,81	3,90±0,88 p=0,035	0,87±0,10
			після	60,25±9,14 p=0,042	12,13±1,47 p ₃ <0,05	4,36±0,90 p<0,05	0,92±0,08
	CC, n=2 (5,7)	3	до	104,68±11,54 p, p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	12,56±2,04	4,05±0,74 p<0,01	0,88±0,11
			після	88,72±8,31 p, p ₁ <0,01 p ₂ =0,051	16,14±3,50 p<0,05	4,97±1,14 p<0,05	0,91±0,06 p<0,03

Примітка. 1. Vps – peak systolic velocity (пікова систолічна швидкість кровоплину); Ved – end diastolic velocity (кінцева діастолічна швидкість кровоплину); PI – pulsatility index *Gosling* (пульсаційний індекс); RI – resistive index *Pourcelot* (індекс резистентності). 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників відносно 1-ї групи за окремим геном; p₂ – вірогідність різниць показників відносно 2-ї групи за окремим геном; p₃ – вірогідність різниць показників до і після навантаження за окремим геном. 3. n – кількість спостережень. 4. № (1,2,3) – номер групи за окремим геном

ти, ніж у групі контролю з вірогідною різницею між генотипами гена AGTR1 (табл. 1). При цьому пікова систолічна та кінцева діастолічна швидкості навпаки вірогідно зростали в порівнянні з контролем як до, так і після вуглеводного навантаження (p<0,05-0,01).

Vps була вірогідно більшою у носіїв DD-генотипу гена ACE після навантаження глюкозою, ніж у носіїв I-алеля на 46,9% і 37,7% (p≤0,035-0,01) та CC-генотипу гена AGTR1, ніж у хворих з A-алелем (p≤0,052-0,01). Показники периферійного опору судин у переважній більшості хворих на ЕАГ мали невірогідну тенденцію до зростан-

ня після навантажувальної проби, на відміну від групи контролю.

При аналізі товстокишкового порожнинного мікробіоценозу в носіїв D-алеля гена ACE частіше зустрічали III, рідше IV ступені дисбактеріозу, що також асоціювалось із тяжчим перебігом гіпертензії (серед носіїв D-алеля ЕАГ II і III стадій спостерігали у 82,8% (24) випадків із DD-генотипом і 76,8% (43) із I/D-генотипом проти 47,4% (9) у носіїв II-генотипу, відповідно (p<0,01). Чіткої залежності тяжкості порушення мікробіоценозу кишечника від A1166C поліморфізму гена AGTR1 не виявили (p>0,05). Однак, у носіїв CC-генотипу гена AGTR1

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки (r) тяжкості дисбіозу кишечника (I-IV стадії) із доплерографічними показниками кровотоку і периферійного опору у черевному відділі аорти, черевному стовбурі та верхній мезентеріальній артерії залежно від I/D поліморфізму гена ACE у хворих на ЕАГ

Показники		ACE, n=104 (%)					
		II, n=19 (18,3)		I/D, n=56 (53,8)		DD, n=29 (27,9)	
САТ ₂₄		r=0,34	p>0,05	r=0,82	p<0,001	r=0,72	p<0,001
ДАТ ₂₄		r=0,43	p>0,05	r=0,53	p<0,001	r=0,15	p>0,05
САТ _{офісний}		r=0,32	p>0,05	r=0,31	p=0,022	r=0,88	p<0,001
ДАТ _{офісний}		r=0,46	p>0,05	r=0,25	p=0,056	r=0,82	p<0,001
ТІМ ЗСА		r=0,96	p<0,001	r=0,81	p<0,001	r=0,94	p<0,001
Pars abdominalis aortae	ТІМ	r=0,37	p>0,05	r=0,18	p>0,05	r=0,80	p<0,001
	D	r=0,33	p>0,05	r=0,09	p>0,05	r=0,71	p<0,001
	TAMX	r=0,07	p>0,05	r=0,11	p>0,05	r=0,04	p>0,05
	Vps	r=-0,12	p>0,05	r=0,18	p>0,05	r=0,89	p<0,001
	Ved	r=0,15	p>0,05	r=0,17	p>0,05	r=0,90	p<0,001
	PI	r=0,25	p>0,05	r=-0,09	p>0,05	r=0,20	p>0,05
Truncus coeliacus	RI	r=-0,27	p>0,05	r=-0,05	p>0,05	r=-0,01	p>0,05
	D	r=0,43	p>0,05	r=0,10	p>0,05	r=0,70	p=0,001
	TAMX	r=-0,30	p>0,05	r=-0,02	p>0,05	r=-0,27	p>0,05
	Vps	r=-0,01	p>0,05	r=-0,02	p>0,05	r=0,08	p>0,05
	Ved	r=-0,21	p>0,05	r=-0,05	p>0,05	r=-0,22	p>0,05
A. mesenterica superior	PI	r=0,30	p>0,05	r=0,11	p>0,05	r=0,83	p<0,001
	RI	r=0,19	p>0,05	r=0,16	p>0,05	r=0,28	p>0,05
	D	r=0,13	p>0,05	r=0,11	p>0,05	r=0,28	p>0,05
	TAMX	r=-0,27	p>0,05	r=0,05	p>0,05	r=0,06	p>0,05
	Vps	r=0,16	p>0,05	r=-0,13	p>0,05	r=-0,32	p>0,05
	Ved	r=-0,42	p>0,05	r=-0,03	p>0,05	r=-0,64	p=0,002
A. mesenterica superior	PI	r=0,24	p>0,05	r=0,01	p>0,05	r=0,32	p>0,05
	RI	r=0,30	p>0,05	r=-0,02	p>0,05	r=0,47	p=0,035

Примітки аналогічні таблицям 1-2

вірогідно частіше діагностували дисбактеріоз III, дещо менше IV ступенів тяжкості, ніж у хворих із А-алелем: 80% (8) і 10% проти 51,1% (48) і 22,3% (21) ($p=0,004$), при меншій частоті зустрічання дисбактеріозу I-II ступенів тяжкості ($p=0,037$).

Тяжкість дисбіозу вірогідно прямо корелювала у хворих на ЕАГ II і III стадій із САТ₂₄ ($r=0,55-0,87$, $p\leq 0,023-0,003$) та товщиною "інтима-медіа" ЗСА і Ао ($r=0,64-0,80$, $p=0,04-0,001$). Зворотно впливала на тяжкість дисбіозу Vps у черевному стовбурі у пацієнтів із ЕАГ II ($r=-0,51$, $p=0,035$) та D a. mesenterica superior у хворих на ЕАГ I ($r=-0,66$, $p=0,049$). Кореляційні зв'язки дисбактеріозу кишечника з вище згаданими показниками залежно від алельного стану гена ACE наведено у табл. 3. Тяжкість дисбіозу вірогідно прямо корелювала із САТ₂₄ і офісним САТ у носіїв D-алеля гена ACE ($r=0,31-0,88$, $p\leq 0,022-0,001$) та ТІМ ЗСА незалежно генотипу гена ACE ($p<0,001$). Також тяжкість дисбіозу в носіїв DD-генотипу асоціювалась із ТІМ, D та швидкісними показниками кровоплину Vps і Ved у pars abdominalis aortae ($r=0,71-0,90$, $p<0,001$), D та індексом периферійного судинного опору PI в truncus coeliacus ($r=0,70-0,83$, $p\leq 0,001$), прямо залежала від індексу

резистентності *Pourcelot* ($r=0,47$, $p=0,035$) і зворотно від кінцево-діастолічної швидкості в a. mesenterica superior ($r=-0,64$, $p=0,002$).

Кореляційні зв'язки дисбактеріозу кишечника з доплерографічними показниками кровотоку в трьох басейнах судинного русла черевної порожнини залежно від алельного стану гена AGTR1 наведено в табл. 4. Тяжкі ступені дисбіозу вірогідно асоціювались із величиною ТІМ ЗСА, офісним САТ і ДАТ, але тільки у носіїв С-алеля ($r=0,44-0,96$, $p\leq 0,039-0,001$). Порівнюваний між генотипами був зв'язок дисбіозу з ТІМ, D і швидкісними параметрами кровотоку Vps і Ved у pars abdominalis aortae ($r=0,60-0,91$, $p\leq 0,013-0,001$), у truncus coeliacus із D і пульсаційним індексом ($r=0,64-0,79$, $p\leq 0,034-0,001$), дещо сильніше у хворих із С-алелем. Відмінною особливістю пацієнтів з А-алелем гена AGTR1 стала залежність тяжкості дисбіозу від САТ₂₄ ($r=0,64-0,79$, $p\leq 0,034-0,001$). У носіїв АС-генотипу на тяжкість дисбіозу впливали середня та кінцево-діастолічна швидкість кровотоку в truncus coeliacus ($r=-0,27$, $p<0,05$), а також швидкісні показники кровотоку Vps і Ved та периферійного опору (PI, RI) в a. mesenterica superior ($r=-0,60-$

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки (r) тяжкості дисбіозу кишечника (I-IV стадії) із доплерографічними показниками кровотоку і периферійного опору у черевному відділі аорти, черевному стовбурі та верхній мезентеріальній артерії залежно від A1166C поліморфізму гена AGTR1 у хворих на ЕАГ

Показники	AGTR1, n=104 (%)						
	AA, n=51 (49,0)		AC, n=43 (41,3)		CC, n=10 (9,6)		
САТ ₂₄	r=0,80	p=0,003	r=0,64	p<0,001	r=0,24	p>0,05	
ДАТ ₂₄	r=0,44	p>0,05	r=0,17	p>0,05	r=0,24	p>0,05	
САТ _{офісний}	r=0,55	p>0,05	r=0,60	p<0,001	r=0,46	p=0,039	
ДАТ _{офісний}	r=0,57	p>0,05	r=0,44	p=0,001	r=0,64	p=0,002	
ТІМ ЗСА	r=0,26	p>0,05	r=0,93	p<0,001	r=0,96	p<0,001	
Pars abdominalis aortae	ТІМ	r=0,83	p=0,002	r=0,77	p<0,001	r=0,78	p<0,001
	D	r=0,72	p=0,013	r=0,79	p<0,001	r=0,60	p=0,005
	TAMX	r=0,20	p>0,05	r=-0,04	p>0,05	r=0,14	p>0,05
	Vps	r=0,87	p<0,001	r=0,86	p<0,001	r=0,87	p<0,001
	Ved	r=0,88	p<0,001	r=0,91	p<0,001	r=0,90	p<0,001
	PI	r=0,10	p>0,05	r=0,18	p>0,05	r=0,12	p>0,05
	RI	r=-0,08	p>0,05	r=-0,12	p>0,05	r=-0,08	p>0,05
Truncus coeliacus	D	r=0,64	p=0,034	r=0,69	p<0,001	r=0,70	p=0,001
	TAMX	r=-0,43	p>0,05	r=-0,27	p=0,048	r=-0,37	p>0,05
	Vps	r=0,10	p>0,05	r=0,09	p>0,05	r=0,10	p>0,05
	Ved	r=-0,36	p>0,05	r=-0,27	p=0,049	r=-0,32	p>0,05
	PI	r=0,70	p=0,016	r=0,79	p<0,001	r=0,78	p<0,001
	RI	r=0,05	p>0,05	r=0,22	p>0,05	r=0,16	p>0,05
A. mesenterica superior	D	r=0,29	p>0,05	r=0,25	p>0,05	r=0,27	p>0,05
	TAMX	r=0,16	p>0,05	r=0,06	p>0,05	r=0,12	p>0,05
	Vps	r=-0,20	p>0,05	r=-0,29	p=0,032	r=-0,23	p>0,05
	Ved	r=-0,44	p>0,05	r=-0,60	p<0,001	r=-0,46	p=0,039
	PI	r=0,09	p>0,05	r=0,27	p=0,045	r=0,12	p>0,05
	RI	r=0,30	p>0,05	r=0,49	p<0,001	r=0,37	p>0,05

Примітки аналогічні таблицям 1-2

0,29, $p=0,032-0,001$ та $r=0,27-0,49$, $p=0,045-0,001$ відповідно). У хворих із CC-генотипом кінцево-діастолічна швидкість кровотоку в а. mesenterica superior зворотно вірогідно корелювала із тяжкістю дисбіозу ($r=-0,46$, $p=0,039$).

Дослідження стосовно асоціацій структурного ураження магістральних артерій еластичного типу у хворих на АГ із генетичним поліморфізмом носять суперечливий характер. Так у роботі Castellano M. et al. [7] не було знайдено взаємозв'язку між величиною ТІМ сонних артерій та рівнем АТ у хворих з АГ залежно від A1166C поліморфізму гена AGTR1. Тоді, як у проєкті Post-MONICA (Чехія, n=250 здорових осіб), було виявлено зростання швидкості пульсової хвилі в присутності С-алеля даного гену та підвищення щільності периферійних артерій м'язового типу, що не залежало від рівня АТ [9]. Srojidinova N.Z. et al. [13] встановили вірогідне зростання індексу маси міокарда ЛШ, вищі рівні плазмового альдостерону та судинної молекули адгезії, більшу ТІМ сонних артерій у гіпертензивних пацієнтів у присутності С-алеля гена AGTR1, що узгоджувалося з отриманими нами результатами.

Оцінку кровотоку в черевному відділі аорти та її окремих непарних гілках у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та AGTR1 (A1166C) виконано вперше.

Висновки

1. Групою високого ризику ураження органів-мішеней, зокрема збільшення товщини «інтима-медіа» артерій еластичного типу – загальної сонної артерії і черевного відділу аорти, а також компенсаторної зміни діаметра, як однієї з пристосувальних ознак ремоделювання у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію є носії CC-генотипу гена AGTR1.

2. Ішемічні зміни черевного відділу аорти у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію характеризуються додатково зменшенням TAMX (вірогідно у носіїв D-алеля гена ACE і С-алеля гена AGTR1 в 1,4-1,94 раза, $p<0,05$) при зростанні Vps і Ved (незалежно від генотипу аналізованих генів у 1,5-3,05 раза, $p<0,05$), а також показника периферійного опору за індексом PI Gosling (теж незалежно від генотипу аналізованих генів у 2-2,35 раза, $p<0,05$).

3. Вуглеводнева проба у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію невірогідно погіршує показники кровотоку в черевній аорті, що опосередковано підтверджує ішемічне ураження аналізованого відділу судинного русла: зменшується середня та пікова систолічна швидкість кровоплину при зростанні периферійного опору судин за індексами пульсаційності та резистентності і вірогідному збільшенні кінцевої діастолічної швидкості в *pars abdominalis aortae*, що побічно підтверджує можливий розвиток діастолічної дисфункції міокарда (вагоміше в носіїв І-алеля гена ACE та А-алеля гена AGTR1, $p < 0,05$).

4. На тяжкість дисбіозу вірогідно впливає рівень САТ₂₄ і величина ТІМ черевного відділу аорти у хворих на ЕАГ ІІ і ІІІ стадій, носіїв D-алеля гена ACE й А-алеля гена AGTR1, тоді як ТІМ ЗСА визначає тяжкість дисбіозу незалежно від тяжкості гіпертензії. Зміна діаметра та швидкісних параметрів кровотоку і периферійного опору в *pars abdominalis aortae* (Vps, Ved), *truncus coeliacus* (D, PI) і *a. mesenterica superior* (Ved, RI) вірогідно визначає тяжкість дисбіозу у хворих із DD-генотипом гена ACE та С-алелем гена AGTR1.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі кровотоку в непарних вісцеральних гілках черевної аорти залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та AGTR1 (A1166C).

Література. 1. Анохіна Г.А. Абдомінальний ішемічний синдром / Г.А. Анохіна // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №1 (21). – С. 42-47. 2. Лутай М.І. Роль дисфункції ендотелія, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.І. Лутай, І.П. Голикова, В.А. Слободской // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №5. – С. 37-47. 3. Лелюк В.Г. Принципы ультразвуковой диагностики поражений сосудистой системы: методическое пособие / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – Москва: Видар-М, 2002. – 43 с. 4. Митьков В.В. Допплерографические показатели кровотока в норме / В.В. Митьков // Ультразвук. и функции. диагностика. – 2001. – №1. – С. 53-61. 5. Федотов И.Г. Значение доплерографии сосудов брюшного чрева на фоне пищевой нагрузки в диагностике диффузных заболеваний печени / И.Г. Федотов, В.В. Митьков // Ультразвук. и функции. диагностика. – 2001. – №2. – С. 19-24. 6. Antoniadou C., Tousoulis D., Stefanadis C. Effect of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on oxidative stress, inflammatory status, and coronary atherosclerosis: an example of transient phenotype // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, №11. – P. 1226. 7. Castellano M., Muiesan M.L., Beschi M. et al. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism: relationship with blood pressure and cardiovascular structure // J. Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 1076-1080. 8. ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of abridged ESC Guidelines 2010 / [ESC and ESH Committee for Practice Guidelines]. – London, UK: Springer Healthcare, 2010. – 392 p. 9. Filipovsky J., Mayer O., Pesta M. et al. the relationship of Angiotensin II receptor polymorphism with stiffness of aorta and arteries of low extremity // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (suppl. 4). – P. 235. 10. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. of Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187. 11. King J.E. Digestive health / J.E. King. – Rochester, Minnesota, USA: Mayo Clinic, 2000. – 194 p. 12. Pignoli P., Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging // J. Nucl. Med. Allied Science. – 1988. – Vol. 32. – P. 166-173. 13. Srojedinova N.Z., Eliseyeva M.R. Vascular remodeling markers and genetic polymorphism // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (suppl. 4). – P. 166-173. 14. Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L. Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators // JAMA. – 2007. – Vol. 297, №15. – P. 1675-1682. 15. Tousoulis D. Davies. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 993-997.

ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВОТОКА И ТОЛЩИНА “ИНТИМА-МЕДИА” БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ACE (I/D) И AGTR1 (A1166C), СВЯЗЬ С ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА

О. В. Кушнир, Л. П. Сидорчук,
И. А. Пlesh, Н. И. Буймістр

Резюме. Проанализировано доплерографические особенности показателей кровотока и толщины “интима-медиа” (ТИМ) брюшного отдела аорты, их изменения под влиянием углеводной нагрузки у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в зависимости от I/D полиморфизма гена ангиотензин – превращающего фермента (ACE), A1166C гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) и оценена связь тяжести полостного дисбиоза дистального отдела толстой кишки и отдельных импульсно-волновых параметров кровотока в брюшном отделе аорты, чревном стволе и верхней мезентериальной артерии. Ишемические изменения брюшного отдела аорты у больных ЭАГ сопровождаются уменьшением средней скорости кровотока (у носителей D аллеля ACE и С-аллеля гена AGTR1 в 1,4-1,94 раза, $p < 0,05$) при возрастании пиковой систолической и конечно-диастолической скоростей (независимо от генотипа анализированных генов в 1,5-3,05 раза $p < 0,005$) и периферического сопротивления по индексу Gosling (в 2,35 раза $p < 0,05$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм генов, доплерография брюшной аорты, дисбиоз кишечника.

DOPPLER DATA OF HEMODYNAMIC VELOCITY AND “INTIMA-MEDIA” THICKNESS OF ABDOMINAL AORTA IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON GENES POLYMORPHISMS ACE (I/D) AND AGTR1 (A1166C), CONNECTION WITH INTESTINAL DYSBIOSIS

О. В. Кушнир, Л. П. Сидорчук, И. А. Пlesh, Н. И. Буймістр

Abstract. The Doppler peculiarities of hemodynamic velocity and “intima-media” thickness (IMT) of abdominal aorta, their changes under carbohydrate loading in patients with essential arterial hypertension (EAH) depending on I/D polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene (ACE), A1166C of the angiotensin II first type receptor gene (AGTR1) were evaluated. The connection of colon intestinal dysbiosis severities and some impulsewaves’ parameters of hemodynamic velocity in abdominal aorta, truncus coeliacus and arteria mesenterica superior were investigated. Ischemic changes in abdominal aorta in EAH patients are characterized by decrease of time average velocity (reliable in D-allele carriers of ACE gene and C-allele of AGTR1 gene in 1,4-1,94 times, $p < 0,05$), increase of peak systolic and end diastolic velocity (not depending on genotypes of analyzed genes in 1,5-3,05 times, $p < 0,05$) and peripheral resistance by Gosling index (in 2-2,35 times, $p < 0,05$).

Key words: arterial hypertension, genetic polymorphism, doppler of abdominal aorta, intestinal dysbiosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol. 10, №1 (35). - P. 91-97.

Надійшла до редакції 25.02.2011

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© О. В. Кушнир, Л. П. Сидорчук, И. А. Пlesh, Н. И. Буймістр, 2011