

АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮВАЛЬНИЙ ФЕРМЕНТ ТА МОНООКСИД НІТРОГЕНУ У ПАТОГЕНЕЗІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ACE (I/D) ТА ENOS (T894G) У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

І.Ю. Габорець

Кафедра сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетичний поліморфізм, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, АПФ та NO.

Вступ. Використання методів молекулярної генетики, спрямованих на виявлення та оцінку генетичних чинників ризику у ранній діагностиці найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ) ще до появи клінічних проявів є актуальною проблемою медицини сьогодні. Основу сучасної стратегії ведення таких пацієнтів є досягнення адекватного контролю артеріального тиску (АТ), обмеження формування і прогресування уражень органів-мішеней та попередження появи коморбідних метаболічних станів і атеротромботичних подій [10]. Серед ССЗ чільне місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ). В Україні, за результатами епідеміологічних досліджень Національного наукового центру "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України, АГ діагностують майже у 35% дорослого населення [1, 4]. У 60% хворих на АГ розвивається гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГЛШ), яка визначає величину ризику появи серцево-судинних ускладнень (ССУ) [1-5, 9, 11]. Однак ГЛШ не є тільки результатом реалізації гемодинамічної складової активності ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС), NO та симпатoadреналової систем, у 60% випадків ГЛШ з'являється незалежно від рівня АТ [3, 6, 12]. Важливу роль у прояві клінічного фенотипу ССЗ, у т.ч. АГ, відіграє ангіотензин-2 (АТ2) [14]. Окремі автори встановили, що АТ2 сприяє експресії "immediate-early" фетальних генів, таких як jun B, erg-1, c-myc, c-fos, c-jun, котрі відповідають за інтенсивність міокардіального внутрішньоклітинного протеїн синтезу, сигнального каскаду і активують фетальний тип обміну речовин [13]. Підвищення експресії генів тяжкого ланцюга β -міозину, α -актину, передсердного натрійуретичного пептиду супроводжується збільшенням фетальних ізоформ контрактильних протеїнів та формуванням ГЛШ, відповідно [15] із наступним зменшенням спершу релаксаційної, а відтак і насосної функцій серця [7]. При цьому участь більшості молекулярно-клітинних механізмів РААС та NO-систем у прогресуванні ССЗ, у т.ч. АГ, переважно вивчались в експериментальних моделях in vitro. Частина патогенетичних механізмів є не до кінця встановленими, деякі дані є досить суперечливими і вагомо відрізняються у популяціях. А окремі клінічні та прогностичні значення багатьох генетичних чинників залишаються взагалі невідомими і потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження. Вивчити вміст ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) та метаболітів монооксиду нітрогену (NO/NO²⁻/NO³⁻) у крові залежно від I/D поліморфізму гена АПФ (ACE), T894G поліморфізму гена

ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у патогенезі розвитку ГЛШ у хворих на есенційну АГ (ЕАГ).

Матеріали і методи. Відбір пацієнтів та розподіл по групах за ураженням органів-мішеней і появи ускладнень ЕАГ здійснювали відповідно до класифікації ВООЗ, вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2010) [5, 9, 11]. Етап скринінгу пройшло 120 хворих на ЕАГ I-III стадій. Серед пацієнтів 12,5% (15) осіб – із ЕАГ I, 60,0% (72) – із ЕАГ II, 27,5% (33) – із АГ III ст.; 48,3% (58) жінок і 51,7% (62) чоловіків, середній вік – $52,91 \pm 9,24$ року, тривалість захворювання від 2-х до 28-и років (у середньому $15,73 \pm 8,02$ року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Офісний середній систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) вимірювали відповідно до вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії [5, 9, 11].

Ехо-КГ проводили на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE ("Medison", Корея): у М- і В-режимах аналізували стандартні лінійні показники структурно-функціонального стану ЛШ, у тому числі геометрію ЛШ. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) оцінювали відповідно до Penn Convention, індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували за співвідношенням ММЛШ до площі поверхні тіла в $\text{г}/\text{м}^2$; критерієм наявності ГЛШ, згідно Європейських рекомендацій ESH, ESC (2007, 2009), вважали ІММЛШ у чоловіків $\geq 125 \text{ г}/\text{м}^2$, у жінок $\geq 110 \text{ г}/\text{м}^2$. За показниками ІММЛШ і відносної товщини стінок ЛШ (ВТСЛШ) виділяли наступні геометричні моделі міокарда ЛШ: нормальну геометрію ЛШ (НГ ЛШ) (ІММЛШ у чоловіків $< 125 \text{ г}/\text{м}^2$, у жінок $< 110 \text{ г}/\text{м}^2$, ВТСЛШ $< 0,42$), концентричне ремоделювання ЛШ (КР ЛШ) (ІММЛШ $< 125/$ чи $< 110 \text{ г}/\text{м}^2$, ВТСЛШ $\geq 0,42$), ексцентричну гіпертрофію ЛШ (ЕГ ЛШ) (ІММЛШ $> 125/$ чи $> 110 \text{ г}/\text{м}^2$, ВТСЛШ $< 0,42$), концентричну гіпертрофію ЛШ (КГ ЛШ) (ІММЛШ $> 125/$ чи $> 110 \text{ г}/\text{м}^2$, ВТСЛШ $\geq 0,42$). Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ у 12-ти стандартних відведеннях, УЗО нирок та органів черевної порожнини, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невропатолога.

Вміст АПФ вивчали у сироватці 88 пацієнтів із ЕАГ, методом імуноферментного аналізу (ELISA) із набором реактивів фірми "Quantikine[®]" (R&D Systems, Inc., США).

Суму метаболітів монооксиду нітрогену ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) визначали у плазмі крові 30 хворих на ЕАГ, стабілізованої ЕДТА (1 мг/мл), колориметричним методом (Assay Kit) з набором реактивів фірми Total $\text{NO}/\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ (RDS, Великобританія) після відновлення нітрату до нітриту нітратредуктазою.

Алелі поліморфних ділянок I/D в гені ACE та T894G в гені eNOS вивчали шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові обстежуваних, за допомогою тест-системи "ДНК-сорб-В" (Росія), із використанням олігонуклеотидних праймерів, специфічних до алелей генів, що вивчались. Ампліфікували поліморфну ділянку за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Amplify-4L" (Росія) [8]. Дискримінацію алелей гена eNOS проводили за допомогою ендонуклеази

рестрикції Ban II (Eco241) ("Fermentas", США). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали ксилен ціанолом, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™], Primer of Biostatistics[®] 6.05 та Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням t-критерію *Student* (розподіл за тестами *Колмогорова-Смирнова* та W-критерію *Shapiro-Wilk* були близькими до нормального), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney*; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний двобічний тест *Fisher*). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Вміст суми метаболітів оксиду азоту (total NO/NO₂⁻/NO₃⁻) у плазмі крові хворих зменшувався зі зростанням тяжкості ЕАГ (табл. 1), однак вірогідно тільки у пацієнтів із ЕАГ III ст. проти ЕАГ I ст. на 21,9% ($p < 0,05$). Вміст АПФ у сироватці достовірно був вищим при ураженні органів-мішеней, ніж у хворих на ЕАГ I на 32,5% ($p = 0,05$) і 38,0% ($p = 0,039$), відповідно.

Таблиця 1

Вміст АПФ та метаболітів монооксиду нітрогену у крові хворих на ЕАГ залежно від ураження органів-мішеней, M \pm m

Показники	Контроль, n=20	ЕАГ I, n=15, 1 група	ЕАГ II, n=72, 2 група	ЕАГ III, n=33, 3 група
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	35,60 \pm 3,45	29,23 \pm 2,70	24,91 \pm 3,12 $p < 0,03$	22,82 \pm 1,96 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
АПФ, нг/мл	20,53 \pm 4,26	22,34 \pm 3,58	33,10 \pm 5,07 $p = 0,042$ $p_1 = 0,05$	36,03 \pm 4,90 $p = 0,008$ $p_1 = 0,039$

Примітки: 1. NO₂⁻/NO₃⁻ – сума метаболітів монооксиду нітрогену; АПФ – ангіотензин-перетворювальний фермент. 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів 1 групи; p₂ – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів 2 групи.

Вміст метаболітів монооксиду нітрогену залежно від алельного стану гена ACE вірогідно не відрізнявся (табл. 2). У гомозиготних носіїв мутантного T-алеля гена eNOS концентрація метаболітів NO була достовірно нижчою, ніж у хворих із G-алелем (GG- і TG-генотипи) на 20,6% ($p < 0,05$) і 15,8% ($p = 0,05$) відповідно. Рівень АПФ навпаки був вищим у носіїв D-алеля гена ACE (ID- і DD-генотипи), ніж у хворих із II-генотипом на 21,6% ($p = 0,049$) і 32,0% ($p = 0,028$), відповідно, вагомо не відрізняючись між генотипами гена eNOS.

Вміст АПФ та метаболітів монооксиду нітрогену у крові хворих на ЕАГ залежно від генотипів генів ACE та eNOS, M±m

Гени	Генотипи, n=120 (%)	№	NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	АПФ, нг/мл
Контроль, n=20			35,60±3,45	20,53±4,26
ACE (I/D)	II, n=24 (20,0)	1	29,0±3,50	24,95±3,11
	DD, n=34 (28,3)	2	24,58±2,91 p<0,03	36,70±4,20 p<0,01 p ₁ =0,028
	I/D, n=62 (51,7)	3	27,26±3,67 p<0,05	31,81±2,16 p=0,018 p ₁ =0,049
eNOS (T894G)	GG, n=47 (39,2)	1	29,74±3,40	30,50±4,39 p<0,05
	TG, n=64 (53,3)	2	28,02±1,85	31,02±6,34 p<0,05
	TT, n=9 (7,5)	3	23,60±2,20 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ =0,05	32,97±5,56 p<0,05

Примітки: 1. NO₂⁻/NO₃⁻ – сума метаболітів монооксиду нітрогену; АПФ – ангіотензин-перетворювальний фермент. 2. № – групи спостереження. 3. p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів 1 групи; p₂ – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів 2 групи.

НГ ЛШ виявили у 10-ти (8,3%) осіб із ЕАГ I; КР ЛШ – у 15-ти (12,8%) пацієнтів: 5 осіб із ЕАГ I, 10 – із ЕАГ II; ЕГ ЛШ – у 38-ми (31,7%) хворих: 25 осіб із ЕАГ II, 13 – із ЕАГ III; КГ ЛШ – у 57-ми (47,5%) обстежуваних: 37 осіб із ЕАГ II, 20 – із ЕАГ III, ($\chi^2 < 1,0$, p > 0,05). Залежно алейного стану аналізованих генів розподіл геометричних моделей міокарда ЛШ був наступним: ЕГ і КГ ЛШ частіше зустрічали у носіїв D-алеля (DD+I/D-генотипи) гена ACE у 85,3% і 88,7% проти 58,3% випадків у хворих із II-генотипом (p < 0,001); T-алеля (TT+TG-генотипи) гена eNOS у 100,0% і 89,1% проти 63,8% випадків обстежуваних із GG-генотипом (p ≤ 0,014-0,003).

Аналіз розподілу можливих комбінацій генотипів у т.ч. залежно від геометричної моделі міокарда ЛШ наведено у таблиці 3. Частіше спостерігали поєднання гетерозиготного носійства: гаплотипи ID (ACE) і TG (eNOS) – у 25,8% випадків та ID/GG і DD/TG – у 20,0% і 16,7% осіб, відповідно. Поєднання мутантних гомозиготних алелей D-гена ACE та T-гена eNOS не спостерігали. Комбінації генотипів DD/GG, II/TG і II/TG виявили майже з однаковою частотою – 11,7%, 10,8% та 7,5%, відповідно. Значно рідше спостерігали гаплотипи ID/TT і II/TT – у 5,8% і 1,7% випадків, відповідно. Порівняльний аналіз частоти зустрічання різних геометричних моделей міокарда ЛШ засвідчив, що у носіїв II/GG-гаплотипу частіше зустрічали НГ і КР ЛШ, ніж у хворих із II/TG- ($\chi^2 = 12,84$, p < 0,001), ID/TT- ($\chi^2 = 7,65$, p = 0,006) і ID/GG-гаплотипами ($\chi^2 = 6,23$, p = 0,013). Гіпертрофічні моделі (ЕГ і КГ ЛШ) вірогідно частіше спостерігали у пацієнтів із ID/TG-гаплотипом, ніж у носіїв ID/GG-гаплотипу ($\chi^2 = 6,70$, p = 0,01) та у хворих із ID/TT-гаплотипом, ніж у II/TT пацієнтів ($\chi^2 = 4,37$, p = 0,037) із пограничною перевагою у таких із II/TG-гаплотипом ($\chi^2 = 3,76$, p = 0,052).

Геометричні моделі лівого шлуночка у хворих на ЕАГ залежно від гаплотипів аналізованих генів

Геометрична модель ЛШ	Комбінація генотипів генів ACE (I/D) та eNOS (T894G)		
	II/TT, n=2 (%)	II/TG, n=13 (%)	II/GG, n=9 (%)
НГ ЛШ, n=3 (2,5%)	0	0	3 (33,3)
КР ЛШ, n=7 (5,8%)	0	3 (23,1)	4 (44,4)
ЕГ ЛШ, n=7 (5,8%)	1 (50,0)	5 (38,5)	1 (11,1)
КГ ЛШ, n=7 (5,8%)	1 (50,0)	5 (38,5)	1 (11,1)
	ID/TT, n=7 (%)	ID/TG, n=31 (%)	ID/GG, n=24 (%)
НГ ЛШ, n=5 (4,2%)	0	0	5 (20,8)
КР ЛШ, n=5 (4,2%)	1 (14,3)	2 (6,5)	2 (8,3)
ЕГ ЛШ, n=19 (15,8%)	2 (28,6)	13 (41,9)	4 (16,7)
КГ ЛШ, n=33 (27,5%)	4 (57,1)	16 (51,6)	13 (54,2)
	DD/TT, n=0 (%)	DD/TG, n=20 (%)	DD/GG, n=14(%)
НГ ЛШ, n=2 (1,7%)	–	1 (5,0)	1 (7,1)
КР ЛШ, n=3 (2,5%)	–	1 (5,0)	2 (14,3)
ЕГ ЛШ, n=12 (10,0%)	–	7 (35,0)	5 (35,7)
КГ ЛШ, n=17 (14,2%)	–	11 (55,0)	6 (42,9)

Примітки: 1. НГ ЛШ – нормальна геометрія лівого шлуночку (ЛШ); КР ЛШ – концентричне ремоделювання ЛШ; ЕГ ЛШ – ексцентрична гіпертрофія ЛШ; КГ ЛШ – концентрична гіпертрофія ЛШ. 2. n (%) – кількість (%) спостереження.

Порівняльний аналіз вмісту АПФ та метаболітів монооксиду нітрогену залежно поєднань генотипів засвідчив (табл. 4), що у носіїв ID/TT-гаплотипу вміст $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ був вірогідно нижчим, ніж у таких із II/GG поєднанням на 14,5% ($p < 0,05$). При цьому, рівень АПФ у пацієнтів із поєднанням II/GG достовірно був меншим, ніж у гомозиготних носіїв D-алеля гена ACE (DD/TG і DD/GG-гаплотипи) на 18,1% і 17,5%, відповідно, ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що присутність TT-генотипу гена eNOS (у т.ч. у поєднанні з несприятливим D-алелем гена ACE) супроводжується вірогідним зменшенням кількості оксиду азоту у плазмі крові, а гомозиготне носійство D-алеля гена ACE у хворих на ЕАГ (незалежно від комбінації із генотипами гена eNOS) характеризується достовірно більшою концентрацією АПФ у сироватці.

Вміст АПФ та метаболітів монооксиду нітрогену у крові хворих на ЕАГ залежно від гаплотипів

Вміст АПФ та $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$	Комбінація генотипів генів ACE (I/D) та eNOS (T894G)		
	II/TT, n=2	II/TG, n=13	II/GG, n=9
АПФ, нг/мл	28,84±4,74	27,90±3,72	27,72±2,01 ^{DD/TG} DD/GG
$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, мкмоль/л	26,05±2,85	28,61±2,67	29,37±1,25 ^{ID/TT}
	ID/TT, n=7 (%)	ID/TG, n=31 (%)	ID/GG, n=24
АПФ, нг/мл	33,30±3,86	30,94±2,23	31,18±4,25
$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, мкмоль/л	25,12±2,73	27,64±2,07	28,50±2,18
	DD/TT, n=0	DD/TG, n=20	DD/GG, n=14
АПФ, нг/мл	–	33,86±3,27	33,60±3,29
$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, мкмоль/л	–	26,30±4,38	27,16±3,15

Примітка. Вірогідність різниць показників відносно певного гаплотипу піднесено до ступеня ($p < 0,05$).

Вміст метаболітів монооксиду нітрогену у плазмі крові був вірогідно меншим у пацієнтів із КГ ЛШ (переважно хворі на ЕАГ II і III стадій), ніж при нормальній геометричній моделі (хворі на ЕАГ I ст.) на 23,5% ($p < 0,05$), а рівень АПФ достовірно перевищував такий у пацієнтів із НГ і КР ЛШ на 38,1% та 24,6% ($p < 0,05$), відповідно (табл. 5). При цьому концентрація АПФ у хворих із ЕГ ЛШ теж переважала таку у пацієнтів із нормальною геометрією ЛШ на 35,0% ($p < 0,05$).

Вміст АПФ та метаболітів монооксиду нітрогену у крові хворих на ЕАГ залежно від геометричних моделей лівого шлуночка

Геометрична модель ЛШ	$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, мкмоль/л	АПФ, нг/мл
НГЛШ, n=10 (8,3%)	30,12±2,08	22,08±2,46
КР ЛШ, n=15 (12,8%)	27,09±2,60	26,89±3,40
ЕГ ЛШ, n=38 (31,7%)	23,95±4,33	33,97±5,03 $p < 0,05$
КГ ЛШ, n=57 (47,5%)	23,04±3,71 $p < 0,05$	35,66±4,17 $p, p_1 < 0,05$

Примітки: 1. НГ ЛШ – нормальна геометрія лівого шлуночку (ЛШ); КР ЛШ – концентричне ремоделювання ЛШ; ЕГ ЛШ – ексцентрична гіпертрофія ЛШ; КГ ЛШ – концентрична гіпертрофія ЛШ. 2. p – вірогідність різниць показників відносно НГ ЛШ; p_1 – вірогідність різниць показників відносно КР ЛШ; p_2 – вірогідність різниць показників відносно ЕГ ЛШ.

ВИСНОВКИ

1. Присутність D-алеля гена ACE у хворих на ЕАГ асоціюється з частішою появою гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка (ЕГ та КГ ЛШ) та вищих рівнів АПФ у сироватці крові.

2. Наявність ТТ-генотипу гена eNOS (у т.ч. у поєднанні з несприятливим D-алелем гена ACE – ID/TT) характеризується нижчими рівнями сумарних метаболітів монооксиду нітрогену у плазмі. Гомозиготне носійство D-алеля гена ACE у хворих на ЕАГ (незалежно від комбінації із генотипами гена eNOS DD/TG та DD/GG) супроводжується достовірно більшою концентрацією АПФ у сироватці.

3. Найбільш сприятливою комбінацією з точки зору оцінки тяжкості перебігу АГ (за величиною ГЛШ, геометричними моделями міокарда, вмістом АПФ і сумарних метаболітів NO) та прогнозу є гаплотип II/GG.

Перспективи подальших досліджень. Планується провести аналіз структурних змін окремих артерій еластичного типу у хворих на ЕАГ залежно від генотипу аналізованих генів та геометричної моделі міокарда ЛШ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Виконання державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №6. – С. 7-12.
2. Роль поліморфізма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией / Г.В. Дзяк, Н.Г. Горовенко, Т.В. Колесник [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №6. – С.31-39.
3. Сидорчук Л.П. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії / Лариса Петрівна Сидорчук. – Чернівці: БДМУ, 2010. – 532 с.
4. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба: Довідкове видання / Юрій Миколайович Сіренко. – К.: Здоров'я, 2009. – 240 с.: іл.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артер. Гіпертензія – 2009.– № 1.– С. 38-75.
6. Deschepper C.F., Boutin-Ganache I., Zahabi A., Jiang Z. In search of cardiovascular genes. Interaction between phenotypes and genotypes // J. Hypertension. – 2002. – Vol.39. – P.332-336.
7. Emergence and evolution of the renin-angiotensin-aldosterone system / D. Fournier, F.C. Luft, M. Bader [et al.]/J. Mol. Med. –2012. – Vol.90(5).– P. 495–508.
8. Entrez Gene. Sequence analysis / National Center for Biotechnology Information. – U.S. National Library of Medicine, 2011. – [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene]
9. ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of abridged ESC Guidelines 2010 / [ESC and ESH Committee for Practice Guidelines]. – London, UK: Springer Healthcare, 2010. – 392 p.
10. Fagard R.H., Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. / R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs, S. Wouters // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 54(5). – P. 1084-1091.
11. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2009. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: European Society of

- Hypertension (ESH) Task Force Document / Guiseppe Mancia, Stephane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.
12. Robert Fraser. Studying genes and the development of cardiac hypertrophy: convenient intermediate phenotypes in man//J.Hypertension.–2003.–Vol.21.– P.873-874.
13. The cardiac expression of Mas receptor is responsive to different physiological and pathological stimuli / M.F. Dias-Peixoto, A.J. Ferreira, P.W.Almeida [et al.] // Peptides. – 2012. – Vol. 35(2). – P.196-201.
14. Tikellis C. Angiotensin-converting Enzyme 2 (FCT2) is a key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease / C. Tikellis, M.C.Thomas // Int. J. Pept. – 2012. – P.256-294
15. Verdecchia P. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers/ P. Verdecchia, G. Gentile, F. Angeli, G. Reboldi // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Apr. 6 (2). – P.81-91.

SUMMARY

ANGITENSIN-CONVERTING ENZYME AND MONOOXYDE NITROGEN IN PATHOGENESIS OF MYOCARDIUM REMODELLING DEPENDING ON GENES' POLYMORPHISM OF ACE (I/D) AND ENOS (T894G) IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

I.Y. Gaborec (Bukovina State Medical University, Chernivtsi)

Level of angiotensin-converting enzyme (ACE) and nitrogen monoxide metabolites ($\text{NO}/\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) in the blood depending on I/D polymorphism of ACE gene (ACE), T894G polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOS) gene in pathogenesis of left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with Arterial Hypertension (AH) were evaluated. Presence of D-allele of ACE gene associated with high risk of hypertrophic geometric patterns of LVH and higher level of ACE in serum. Presence of TT-genotype of eNOS gene (incl. ID/TT-haplotype) associated with lower levels of total NO metabolites in plasma on 14,5% ($p<0,05$). Homozygous D-allele carriers of ACE gene (regardless of genotypes combination of eNOS gene – DD/TG, DD/GG) is accompanied by a significantly greater concentration of ACE in serum on 18,1% and 17,5% accordingly ($p<0,05$). The most favorable combination of genotypes in AH patients (according to level and geometric models of LVH, ACE and total NO metabolites levels) and prognostic value is II/GG-haplotype.

Key words: genetic polymorphism, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, ACE, NO.