

Т.В. Колесник,  
О.В. Фурса \*

## ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ТИПУ 1 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Дніпровський державний медичний університет  
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
Dnipro State Medical University  
V. Vernadskyi str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
\*e-mail: alexafursa@gmail.com

*Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 3. С. 56-64*

*Cited: Medicini perspektivi. 2022;27(3):56-64*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія та перенесений інфаркт міокарда, добовий профіль артеріального тиску, A1166C поліморфізм гена рецепторів I типу ангіотензину II

**Key words:** arterial hypertension and myocardial infarction, daily blood pressure profiles, angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism

**Реферат.** Особливості добового профілю артеріального тиску з урахуванням поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу 1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда. Колесник Т.В., Фурса О.В. У статті наведено результати вивчення добового профілю артеріального тиску з урахуванням поліморфізму гена рецепторів I типу ангіотензину II у хворих з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда. Обстежено 36 чоловіків із гіпертонічною хворобою III стадії, артеріальною гіпертензією I-3 ступеня, які перенесли інфаркт міокарда. Середній вік у групі дослідження становив 57,0 (52,0; 64,0) років, стаж гіпертонічної хвороби – 6,3 (4,0; 15,0) року. Середній термін після перенесеного інфаркту становив 48,0 (12,0; 144,0) місяців. Дослідження гена рецепторів типу I ангіотензину II на тест-системі «ДНК-сорб-В» було проведено методом полімеразної ланцюгової реакції з проведенням рестрикції продуктів ендонуклеазою. Добове моніторування артеріального тиску було виконано за стандартною методикою. Було виявлено, що загалом у групі рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску за медіаною відповідали цільовим значенням. Але показники навантаження тиском як за добу, так і окремо вдень та вночі перевищували нормальний діапазон. При міжгруповому аналізі в пацієнтів із СС генотипом гена рецепторів I типу ангіотензину II зареєстровані достовірно вищий рівень артеріального тиску та величини індексів навантаження тиском. Крім того, у цій групі пацієнтів виявлена велика частота несприятливих варіантів циркадних коливань артеріального тиску. За даними добового моніторування тільки в 13 (34,2%) хворих було зареєстровано досягнення цільового рівня артеріального тиску: з АА генотипом – у 6 (15,9%) хворих, з АС генотипом – у 6 (15,9%) хворих та в 1 (2,6%) пацієнта з СС генотипом гена рецепторів типу I ангіотензину II. У 4 (10,5%) хворих на АА генотип і 3 (7,9%) хворих на АС генотип гена рецепторів I типу ангіотензину II було зареєстровано досягнення цільового рівня артеріального тиску при нормальному діапазоні індексів навантаження тиском. В інших випадках цільовий рівень артеріального тиску супроводжувався підвищенням індексів навантаження тиском, що свідчить про неповний добовий контроль артеріальної гіпертензії.

**Abstract.** Features of the daily profile of blood pressure, taking into account polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene in patients with arterial hypertension after myocardial infarction. Kolesnyk T.V., Fursa O.V. The article presents the results of a study of the daily blood pressure profile, taking into account the polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene in patients with arterial hypertension with past myocardial infarction. The study involved 36 men with stage III hypertension, grade 1-3 arterial hypertension, with past myocardial infarction. The average age in the study group was 57.0 (52.0; 64.0) years, the experience of hypertension was 6.3 (4.0; 15.0) years. The average period after a heart attack was 48.0 (12.0; 144.0) months. The study of the type I angiotensin II receptor gene on the DNA-sorb-B test system was carried out by the polymerase chain reaction method with the restriction of products by endonuclease. 24-hour blood pressure monitoring was performed according to the standard method. It was found that, in general, in the group, the levels of systolic and diastolic blood pressure according to the median corresponded to the target ones. But the blood pressure load indicators both for the day and separately during the day and at night exceeded the normal range. In an intergroup analysis, significantly higher blood pressure figures and pressure load indices were

registered in patients with the CC genotype of the angiotensin II type 1 receptor gene. In addition, this group of patients showed a high incidence of adverse variants of circadian fluctuations in blood pressure. In accordance to the daily monitoring data, only 13 (34.2%) patients achieved the target level of blood pressure: with the AA genotype – in 6 (15.9%) patients, with the AC genotype – in 6 (15.9%) patients and in 1 (2.6%) patient with CC genotype of the angiotensin II type 1 receptor gene. In 4 (10.5%) patients with the AA genotype and in 3 (7.9%) patients with the AC genotype of the angiotensin II type 1 receptor gene, achievement of the target level of blood pressure was registered in the normal range of blood pressure load indices. In other cases, the target level of arterial pressure was accompanied by an increase in pressure load indices, which indicates incomplete daily control of arterial hypertension.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш поширених захворювань, на яке страждають близько 31% людей на планеті. На другому місці за поширеністю знаходиться ішемічна хвороба серця (ІХС) – 22,3% всього населення [1]. Патогенетичну основу АГ, яка є гетерогенним поліетіологічним захворюванням, становить певна молекулярна організація цілого ряду генів, продукти експресії яких беруть участь в ініціації захворювання та регуляції артеріального тиску (АТ) разом з іншими кардіоваскулярними чинниками й факторами навколишнього середовища [2]. Тому особливе значення в сучасній медицині надається молекулярно-генетичним методам аналізу з ідентифікацією поліморфних ділянок [3, 4].

Найважливіша роль у регуляції АТ, у становленні та прогресуванні АГ належить ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС). У функціонування РААС значний внесок робить ангіотензин II як один з найпотужніших вазоконстрикторів. Активність цього поліпептиду кодується відповідним геном рецептора [2]. На цей час вивчено 4 основних види рецепторів ангіотензину II. Найбільш цікавими для нас є рецептори ангіотензину I типу (AGTR1), які розташовані на ендотелії судин і викликають усі основні серцево-судинні ефекти ангіотензину.

Описано понад 10 видів поліморфізму регіону промотора гена AGTR1. Найбільш часто вивчається поліморфізм A1166C. Великі міжетнічні відмінності в частоті генотипних поліморфізмів РААС існують у різних популяціях [5]. Продемонстрована асоціація CC генотипу з АГ в китайській популяції (Hu I., Fan H., 1998), в інших роботах наявність кореляції АГ з поліморфізмом A1166C гена AGTR1 не підтверджувалася (Cambien F. 1998, Takami S. 1998, Xiang K. 1998, Lesage S. 1997), у більш пізніх дослідженнях спостерігалася висока поширеність генотипу CC у китайських хворих на АГ, ніж у контролі, цитуючи за Зайцевою М.М. [6]. Тірет Л. et al. повідомили про більшу поширеність алелю С серед жінок з АГ, ніж у контролі, але такого спостереження серед чоловіків немає [7]. Прогнозування перебігу та ефективності лікування АГ з урахуванням A1166C поліморфізму гена AGTR1 є одним з перспективних напрямків кардіології [8, 9].

Метою нашої роботи було встановлення особливостей добового профілю артеріального тиску у хворих з гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням A1166C поліморфізму гена AGTR1.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 36 чоловіків з гіпертонічною хворобою (ГХ) III стадії, АГ I – 3 ступеня, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ). Середній вік у групі дослідження становив 57,0 (52,0; 64,0) років, стаж ГХ – 6,3 (4,0; 15,0) року. Середній термін після перенесеного ІМ становив – 48,0 (12,0; 144,0) місяців. За локалізацією ІМ I типу найбільш часто зустрічалися передні – 11 (30,6%), нижні – 7 (19,4%) та задні – 3 (8,3%). Лише в 1 (2,8%) пацієнта був зареєстрований задньобічний ІМ. Перенесли ІМ 2 типу 14 (38,9%) хворих.

Обтяжена спадковість за АГ виявлена в 14 (38,9%) пацієнтів та за ІХС – у 5 (13,9%) пацієнтів. Статус активного курця мали 14 (38,9%) пацієнтів, 9 (25%) пацієнтів раніше курили та кинули після інфаркту, ніколи не курили 13 (36,1%) пацієнтів. Атеросклероз магістральних судин голови мали 13 (36,1%) хворих та артерій нижніх кінцівок – 12 (33,3%) хворих. Серцева недостатність (СН) I стадії 2 функціонального класу (ФК) встановлена в 7 (19,4%) пацієнтів, ІА 2 ФК – в 11 (30,6%), ІА 3 ФК – у 17 (47,2%) хворих, 1 (2,8%) пацієнт мав СН ІБ, 3 ФК.

Діагноз ГХ, ІХС та СН встановлювали згідно з національними та міжнародними рекомендаціями [3, 10, 11]. Усім хворим на момент включення в дослідження було рекомендоване лікування згідно з українськими та міжнародними протоколами лікування ГХ, ІХС та СН [11, 12, 13].

Критеріями виключення з дослідження були наявність у хворих СН ІБ 4 ФК та III стадії, цукрового діабету.

Регулярну антигіпертензивну та антиангінальну терапію отримували 26 (72,2%) обстежених; нерегулярно лікувались 9 (25%) хворих, переважно при погіршенні самопочуття та підвищенні АТ; не приймав терапію 1 (2,8%) пацієнт. Анти тромботичну терапію отримували 33 (91,2%) пацієнти. Переважно аспірин у малих дозах (75-100 мг) отримували 26 (72,2%) пацієнтів,

клопідогрель – 6 (9,5%), комбінації аспірину та клопідогрелю дотримувались 2 (5,5%) пацієнтів. Гіполіпідемічну терапію отримували 22 (61,1%) пацієнтів (аторвастатин – 17 (77,3%), симвастатин – 3 (13,6%) та розувастатин – 2 (9,1%) пацієнтів.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009, також схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ. Усі хворі надали інформовану згоду на проведення необхідних методів досліджень.

Відповідно до поставленої мети пацієнти за результатами молекулярно-генетичного дослідження були розподілені на 3 групи: 1 групу склали хворі з АА генотипом гена AGTR1, у 2 групу увійшли хворі з АС генотипом, а в 3 – з СС генотипом гена AGTR1.

Дослідження А1166С поліморфізму гена AGTR1 за тест-системою «ДНК-сорб-В» було проведено методом полімеразної ланцюгової реакції з проведенням рестрикції продуктів ендонуклеазою відповідно до інструкції [14].

Для визначення змін добового профілю АТ хворим проводили добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) (АВРМ, Угорщина) за стандартною методикою. Реєстрували та

оцінювали середні величини систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) АТ та частоти серцевих скорочень за добу (ЧСС 24), розраховували ступінь нічного уповільнення ЧСС (СНУ ЧСС) для оцінки якості сну й контролю правильності зазначеного періоду неспанн'я і сну, що є важливим для коректного аналізу циркадного ритму (ЦР) АТ. Визначали показники «навантаження тиском» – індекс часу (ІЧ) САТ і ДАТ та індекс «площі гіпертензії» (ІП) САТ і ДАТ; варіабельність (В) денного та нічного САТ і ДАТ; ступінь нічного зниження (СНЗ) САТ і ДАТ.

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA), «Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PVP3KT). Величини подані у вигляді медіани та інтерквартильного розподілу даних (Ме (25,0%; 75,0%)). Порівняльний аналіз незалежних груп проводили за допомогою теста Манна-Уїтні. Різниця вважалася вірогідною при рівні значущості  $p < 0,05$  [15].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами молекулярно-генетичного дослідження при визначенні А1166С поліморфізму гена AGTR1 АА генотип був зареєстрований у 18 (50%) чоловіків, АС генотип – у 12 (33,3%) чоловіків, СС – у 6 (16,7%) чоловіків. Антропометричну характеристику обстежених пацієнтів та дані анамнезу за визначеним генотипом представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

#### Антропометрична характеристика та дані анамнезу обстежених пацієнтів з урахуванням поліморфізму AGTR1

Показники	Усі хворі (n=36)	Групи пацієнтів, генотипи AGTR1		
		1 гр., АА (n=18)	2 гр., АС (n=12)	3 гр., СС (n=6)
Середній вік, роки, Ме (25%; 75%)	57,0 (52,0; 64,0)	57,0 (54,0; 65,0)	55,3 (47,0; 64,0)	61,0 (56,0; 63,0)
ІМТ, кг/см <sup>2</sup> , Ме (25%; 75%)	28,68 (26,17; 31,51)	28,71 (26,46; 31,63)	27,55 (26,05; 32,03)	30,33 (27,45; 31,07)
Стаж АГ, роки, Ме (25%; 75%)	9,0 (4,0; 15,0)	5,5 (1,25; 12,0)	9 (1,0; 9,0)	5,0 (4,0; 8,0)
Паління, n (%)	14 (38,9%)	6 (16,7%)	7 (19,4%)	1 (2,8%)
Спадковість за АГ, n (%)	16 (44,4%)	8 (22,2%)	7 (19,4%)	1 (2,8%)
Спадковість за ІХС, n (%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)

Згідно з проведеним обстеженням, усі хворі, як у цілому, так і за групами, були зіставні за віком, стажем АГ, величиною індексу маси тіла (ІМТ), відношенню до куріння та за спадковістю (табл. 1). Термін після ІМ у цілому в групі становив 48,0 (12,0; 144,0) місяців, зокрема в 1 групі – 96,0 (12,0; 132,0) місяців, у 2 групі – 24,0 (12,0; 168,0) та в 3 групі – 114 (48,0; 180,0).

При проведенні ДМАТ було виявлено, що в цілому в групі рівень САТ за медіаною відповідав цільовому рівню. Але ІЧ та ІП як за добу, так і окремо вдень та вночі перевищували нормальний діапазон (табл. 2).

При порівняльному міжгруповому аналізі встановлено, що найвищий за медіаною рівень САТ за добу був у пацієнтів 3 групи, порівняно з пацієнтами 1 групи вищий на 5,34 мм рт. ст., з пацієнтами 2 групи – на 8,56 мм рт. ст. За рівнем САТд також визначено переважання в пацієнтів 3 групи на 5,84 мм рт. ст. та на 8,84 мм рт. ст. у пацієнтів 1 та 2 груп відповідно. Однак зміни були не вірогідні, на відміну від рівня САТн, де встановлено значущу різницю: у 3 групі рівень був більший на 22,4 мм рт. ст. порівняно з 1 групою ( $p < 0,05$ ) та на 18,17 мм рт. ст. порівняно з 2 групою ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2

**Особливості добового профілю САТ у хворих на ГХ ІІІ стадії залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1 за даними ДМАТ, Ме (25%; 75%)**

Параметри	Усі хворі (n=36)	Групи пацієнтів, генотипи AGTR1		
		1 гр., AA (n=18)	2 гр., AC (n=12)	3 гр., CC (n=6)
САТ <sub>24</sub> , мм рт. ст.	131,56 (122,67; 137,44)	131,81 (124,71; 136,03)	128,59 (120,51; 137,96)	137,15 (128,32; 156,00)
САТ <sub>д</sub> , мм рт. ст.	133,69 (125,14; 143,06)	134,67 (125,84; 140,53)	131,31 (124,28; 140,71)	140,51 (131,13; 156,00)
САТ <sub>н</sub> , мм рт. ст.	118,42 (110,49; 129,74)	115,28 (107,47; 124,37)	119,51 (108,78; 124,58)	137,68 (118,50; 153,33)*
ІЧ САТ <sub>24</sub> , %	40,73 (27,30; 64,99)	42,20 (22,06; 57,75)	35,35 (24,76; 61,52)	61,66 (35,88; 80,00)
ІЧ САТ <sub>д</sub> , %	37,54 (18,59; 68,72)	36,89 (23,45; 67,25)	33,22 (13,98; 60,22)	67,16 (37,64; 72,00)
ІЧ САТ <sub>н</sub> , %	40,22 (12,30; 77,80)	26,5 (7,14; 55,21)	46,87 (12,30; 72,14)	79,67 (38,54; 100,00)*
ІІІ САТ <sub>24</sub> , мм рт.ст.×год/24 год	136,12 (43,22; 243,40)	121,86 (37,00; 212,31)	75,47 (38,92; 210,61)	228,89 (169,91; 575,00)#
ІІІ САТ <sub>д</sub> , мм рт.ст.×год/24 год	108,89 (32,54; 232,82)	86,87 (25,00; 200,67)	90,73 (20,34; 205,76)	249,78 (108,75; 476,00)
ІІІ САТ <sub>н</sub> , мм рт.ст.×год/24 год	102,18 (32,54; 232,82)	71,13 (16,80; 163,20)	93,75 (9,47; 155,10)	389,08 (96,36; 863)*

Примітки: \* – вірогідність відмінностей між генотипами AA і CC ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність відмінностей між генотипами AA та CC і AC та CC ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані знайшли підтвердження в рівнях показників навантаження тиском за ніч. Удень усі хворі мали перевищення ІЧ САТд. Але вночі найменше значення, майже норма, ІЧ САТ було у хворих 1 групи. У хворих 2 групи показник ІЧ САТ перевищував норму майже вдвічі, та у хворих 3 групи ІЧ САТн був утричі більший за норму та на 53,17% вищий, ніж у хворих 1 групи ( $p < 0,05$ ). Аналогічні дані були отримані й при аналізі ІІІ САТ, який був вищий у цілому у всіх пацієнтів, але особливо високий у пацієнтів 3

групи. Різниця ІІІ САТ за добу між пацієнтами 1 та 3 групи становила 107,03 мм рт.ст.×год/24 год ( $p < 0,05$ ), між пацієнтами 2 та 3 групи – 153,47 мм рт.ст.×год/24 год ( $p < 0,05$ ). Показово, що різниця ІІІ САТ була найвища саме вночі між хворими 1 та 3 групи – 317,95 мм рт.ст.×год/24 год ( $p < 0,05$ ) та між хворими 2 та 3 групи – 295,33 мм рт.ст.×год/24 год ( $p > 0,05$ ).

При аналізі рівня ДАТ у групі в цілому встановлено, що усі хворі мали нормальні рівні за всі періоди доби (табл. 3).

**Особливості ДАТ у хворих на АГ III стадії залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1, Me (25%; 75%)**

Параметри	Усі хворі (n=36)	Групи пацієнтів, генотипи AGTR1		
		1 гр., AA (n=18)	2 гр., AC (n=12)	3 гр., CC (n=6)
ДАТ <sub>24г</sub> , мм рт.ст.	77,58 (73,42; 82,00)	74,97 (73,78; 80,99)	78,85 (71,09; 81,91)	81,32 (76,45; 97,87)
ДАТ <sub>д</sub> , мм рт.ст.	80,14 (75,07; 85,31)	78,79 (75,56; 82,21)	82,0 (74,19; 86,29)	83,22 (79,62; 99,63)
ДАТ <sub>н</sub> , мм рт.ст.	66,53 (60,97; 75,06)	63,57 (59,0; 74,05)	65,46 (62,29; 73,56)	77,09 (73,81; 82,00) #
ІЧ ДАТ <sub>24г</sub> , %	20,79 (13,71; 48,09)	16,48 (11,58; 34,56)	19,31 (15,11; 42,24)	44,16 (32,58; 79,00) *
ІЧ ДАТ <sub>д</sub> , %	18,37 (11,66; 44,00)	16,79 (10,71; 33,17)	19,13 (11,66; 43,63)	44,02 (14,39; 71,00)
ІЧ ДАТ <sub>н</sub> , %	28,23 (6,51; 60,06)	14,30 (0,00; 36,21)	28,64 (8,35; 52,46)	70,90 (46,43; 88,00) #
ІІІ ДАТ <sub>24г</sub> , мм рт.ст.×год/24 год	42,45 (17,09; 95,41)	18,90 (12,13; 74,02)	38,36 (23,72; 70,43)	110,55 (66,81; 390,95) #
ІІІ ДАТ <sub>д</sub> , мм рт.ст.×год/24 год	27,27 (11,52; 79,00)	21,40 (8,73; 69,92)	39,38 (12,59; 69,29)	92,57 (23,82; 396,09)
ІІІ ДАТ <sub>н</sub> , мм рт.ст.×год/24 год	41,29 (7,36; 155,00)	30,91 (0,00; 60,00)	36,34 (23,42; 116,98)	206,82 (159,43; 396,00) #

**Примітки:** \* – вірогідність відмінностей між генотипами AA і CC (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між генотипами AA та CC і AC та CC (p<0,05).

При порівняльному аналізі було виявлено, що хворі 1 та 2 групи були зіставні за рівнем ДАТ, який відповідав нормі. Натомість пацієнти 3 групи мали підвищені рівні ДАТ<sub>д</sub> і відрізнялись від рівнів пацієнтів 1 групи на 4,43 мм рт.ст. та від пацієнтів 2 групи на 1,22 мм рт.ст. (p>0,05). Різниця між рівнями ДАТ<sub>н</sub> була значуща (суттєва) та становила 13,52 мм рт.ст. між пацієнтами 1 та 3 груп, 11,63 мм рт.ст. між пацієнтами 2 та 3 груп (p<0,05) (табл. 2).

За ІЧ ДАТ за всі періоди доби хворі 1 та 2 груп вірогідно не відрізнялись, хоча ІЧ ДАТ<sub>н</sub> у 2 групі дещо перевищував норму. ІІІ ДАТ за всі періоди доби у всіх хворих та окремо у хворих 1 та 2 груп був у межах норми. Навпаки, усі індекси навантаженням тиском у хворих 3 групи були вищі за норму. Різниця ІЧ ДАТ<sub>24г</sub> та ІЧ ДАТ<sub>н</sub> між хворими 1 та 3 групи була 27,68% та 56,6% відповідно (p>0,05). Між пацієнтами 2 та 3 груп різниця ІЧ ДАТ<sub>24г</sub> та ІЧ ДАТ<sub>н</sub> становила 24,85% (p<0,05) та 42,26% (p>0,05). У пацієнтів 3 групи показовим також був ІІІ ДАТ, який виявився найвищим саме вночі. Різниця ІІІ ДАТ<sub>24г</sub> та ІІІ ДАТ<sub>н</sub> між хворими 1 та 3 групи була 91,65 мм рт.ст. × год/24 год та 175,91 мм рт.ст. × год/24 год відповідно (p>0,05).

Між пацієнтами 2 та 3 груп різниця ІІІ ДАТ<sub>24г</sub> та ІЧ ДАТ<sub>н</sub> становила 72,19 мм рт.ст. × год/24 год та 170,48 мм рт.ст. × год/24 год відповідно (p<0,05). Загалом підвищені індекси навантаженням тиском демонструють недостатній контроль АГ, незважаючи на досягнення цільових рівнів АТ, навіть у пацієнтів 1 та 2 груп (табл. 2, 3).

Середня ЧСС<sub>24</sub> за медіаною була в нормі в цілому у всіх пацієнтів (64,57 (58,25; 72,57) уд. за хв.). Пацієнти з AA та CC генотипами гена AGTR1 були зіставні за ЧСС та в цілому досягали цільового рівня (1 групи – 64,14 (57,16; 72,17) уд. за хв. та 3 групи – 64,69 (54,81; 67,30) уд. за хв.). Натомість пацієнти з AC генотипом гена AGTR1 мали найвищі рівні добової ЧСС – 71,07 (61,36; 75,04) уд. за хв. (p>0,05). Для оцінки якості сну був проаналізований показник СНУ ЧСС, який виявився більше за 10% в цілому у всіх хворих (12,5) та окремо в групах (1 група – 13,9, 2 група – 15,4 та 3 група – 17,3), що свідчить про правильність зазначених періодів неспання і сну та дає можливість проведення коректного аналізу ЦР АТ.

Параметри ВАТ для характеристики його коливань протягом доби наведені в таблиці 4.

## Варіабельність АТ у досліджуваних пацієнтів, Ме (25%; 75%)

Параметри мм.рт.ст	Усі хворі (n=36)	Групи пацієнтів, генотипи AGTR1		
		1 гр., AA (n=18)	2 гр., AC (n=12)	3 гр., CC (n=6)
В САТ д	13,20 (11,40; 14,62)	13,00 (10,81; 13,32)	13,40 (11,30; 14,21)	15,97 (14,82; 20,84)#
В САТ н	11,44 (9,22; 14,43)	11,45 (10,03; 14,43)	10,36 (9,09; 11,85)	14,64 (9,54; 15,82)
В ДАТ д	9,34 (8,44; 11,12)	8,88 (7,63; 10,00)	9,32 (8,15; 11,77)	11,13 (9,34; 12,23)
В ДАТ н	9,93 (7,41; 11,97)	9,29 (7,23; 10,74)	9,96 (7,23; 11,40)	12,10 (10,47; 14,11)*

Примітки: \* – вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між генотипами AA та CC; # – вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між генотипами AA та CC і AC та CC.

Перевищення граничних значень ВСАТ було зафіксовано у 24 (66,7%) пацієнтів удень (зокрема в 9 (50%) пацієнтів 1 групи та 9 (75%) пацієнтів 2 групи, а також у всіх пацієнтів 3 (100%) групи) та у 26 (72,2%) вночі (зокрема в 13 (72%) пацієнтів 1 групи, у 8 (67%) пацієнтів 2 групи та 15 (83%) пацієнтів 3 групи). Значення ВДАТ перевищували норму в 10 (27,8%) пацієнтів удень (зокрема в 1 (6%) пацієнта 1 групи, 4 (33%) пацієнтів 2 групи та 3 (50%) пацієнтів 3 групи) та у 18 (50%) вночі (зокрема в 7 (39%) пацієнтів 1 групи, у 6 (50%) пацієнтів 2 групи та в 5 (83%) пацієнтів 3 групи). У цілому підвищення хоча б одного параметра ВАТ мали 26 (72,2%) хворих, з яких 13 (36%) пацієнтів 1 групи, 9 (25%) 2 групи та всі пацієнти 3 (100%) групи. Загалом найвищу ВСАТ та ВДАТ і вдень, і вночі мали пацієнти з CC генотипом гена AGTR1. Пацієнти цієї, 3 групи достовірно відрізнялись за медіаною від пацієнтів 1 та 2 групи за ВСАТ д на 2,97 та 2,57 мм рт. ст. відповідно ( $p < 0,05$ ). Достовірна різниця ВДАТн була зареєстрована між пацієнтами 1 та 3 групи і становила 2,81 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

За СНЗ оцінювали ЦР коливань АТ. У цілому в групі пацієнти мали нормальний СНЗ САТ та ДАТ за медіаною (11,12 (5,82; 17,05) та 14,61 (8,92; 22,49) відповідно). Пацієнти 1 та 2 групи були зіставні за СНЗ САТ (13,16 (7,54; 19,38) та 10,95 (5,82; 17,05) відповідно) та ДАТ (16,67 (11,60; 23,82) і 13,62 (8,92; 21,02) відповідно) за медіаною. Натомість пацієнти 3 групи за медіаною мали недостатнє СНЗ як САТ, так і ДАТ (4,38 (-1,94; 9,63) та 8,04 (1,90; 14,26) відповідно) ( $p > 0,05$ ).

Серед усіх обстежених 14 (38,9%) хворих мали характер патологічного варіанта циркадного ритму «non-dipper», що асоційовано з більшою частотою виникнення інсультів, мікроальбумінурії, більш частим розвитком гіпертрофії

лівого шлуночка та ІХС [16, 17]. Надмірне падіння САТ вночі «over-dipper» спостерігалось у 4 (11%) пацієнтів, ДАТ – у 10 (27,8%) пацієнтів, що може вказувати на підвищений ризик ішемічних ускладнень саме вночі та в ранні ранкові години [17, 18].

При аналізі особливостей циркадних коливань САТ з урахуванням поліморфізму гена AGTR1 встановлено, що в пацієнтів 1 групи зустрічалися різноманітні патерни циркадного ритму САТ, але з переважанням типу «dipper» – 9 (50%) хворих та «non-dipper» – 5 (27,8%). Інші варіанти циркадного ритму САТ у хворих 1 групи зустрічалися в 4 пацієнтів, а саме: «over-dipper» був зареєстрований у 3 (16,7%) пацієнтів, «night-peaker» – в 1 (5,6%) пацієнта. Пацієнти 2 групи мали такий розподіл циркадного типу САТ: «dipper» – 5 (41,7%) хворих, «non-dipper» – 5 (50%) та «over-dipper» – 1 (8,3%) пацієнт. У хворих 3 групи зареєстровано домінування патологічних варіантів циркадного ритму САТ: профіль «non-dipper» мали 3 (50%) пацієнти, «night-peaker» – 2 (33,3%) пацієнти, лише 1 (16,7%) пацієнт мав профіль «dipper» (рис.).

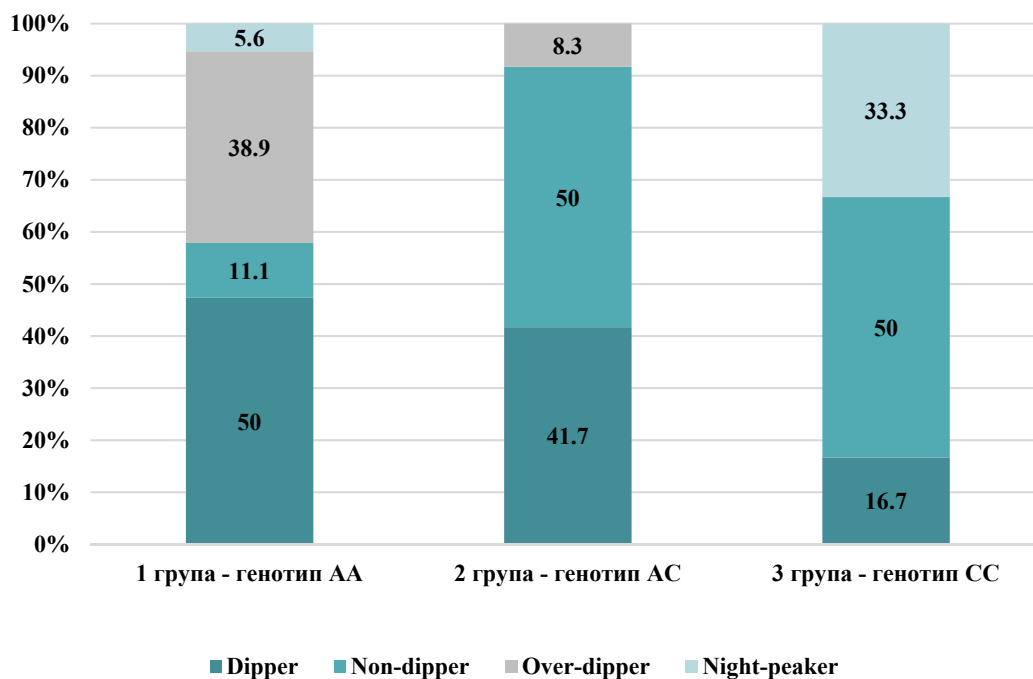
При аналізі циркадних коливань ДАТ з урахуванням поліморфізму гена AGTR1 встановлено, що майже половина пацієнтів мала нормальний профіль «dipper», а саме: 8 (44,4%) хворих 1 групи, 6 (50%) пацієнтів 2 групи та 3 (50%) пацієнтів 3 групи. Розподіл інших несприятливих варіантів циркадного ритму ДАТ проілюстрований на рисунку та був таким: серед хворих 1 групи зареєстровано 2 (11,1%) хворих з добовим патерном ДАТ «non-dipper», 7 (38,9%) хворих з профілем «over-dipper» та 1 (5,6%) пацієнт з патерном «night-peaker». Серед хворих 2 групи в 3 (25%) пацієнтів спостерігався варіант циркадного ритму ДАТ «non-dipper» та в 3 (25%) пацієнтів – «over-dipper». Серед



хворих 3 групи у 2 (33,3%) пацієнтів був зареєстрований ЦР ДАТ «non-dipper» та в 1 (16,7%) пацієнта – «night-peaker».

Отримані за допомогою ДМАТ середньоденні та середньонічні показники АТ дозволили деталізувати характер АГ. У 10 (27,8%) хворих

спостерігалася систоло-діастолічна АГ, у тому числі така, яка виявлялася тільки за період сну – у 3 хворих (8,3%). Ізольована систолічна АГ відзначалась у 10 хворих (27,8%). Перевищення тільки діастолічного АТ встановлено в 6 пацієнтів (16,6%).



### Циркадні коливання САТ у досліджуваних пацієнтів

За даними ДМАТ у нашому дослідженні лише 13 хворих (36,1%) досягли цільових рівнів АТ у різні періоди доби, а саме: 6 (16,7%) хворих 1 групи, 6 (16,7%) хворих 2 групи та лише 1 (2,8%) хворий 3 групи, тоді як за даними літератури ефективність антигіпертензивної терапії тримається на рівні приблизно 40% у світі [2] та на рівні 15% в Україні [19]. У нашому дослідженні лише в 4 (11,1%) хворих 1 групи та 3 (8,3%) хворих 2 групи були зареєстровані індекси навантаження тиском у межах норми. В інших хворих, навіть з досягнутими цільовими рівнями АТ, було виявлено підвищення індексів навантаження тиском, які вказують на неповний добовий контроль ГХ, що є вкрай важливим для попередження серцево-судинних подій.

Отримані дані щодо впливу AA11CC поліморфізму гена AGTR1 були зіставлені з даними літератури. Так, цитуючи за Зайцевою М.М., Farag et al., припускається, що алель А може бути схильним чинником есенціальної гіпертензії в єгиптян [6]. Zhenni et al. спостерігали лише два генотипи AA та AC поліморфізму AGTR1, але

повідомляли про більш високу частоту алеля А серед пацієнтів, ніж у контролі [7]. Лі та Кім спостерігали 96% та 6% алелей А та С поліморфізму рецепторів ангіотензину II типу 1 у Кореї [16]. Nahntow et al. повідомили, що алель А пов'язаний з високим АТ [8]. Інші дослідження повідомляють про асоціацію алеля С з гіпертензією [5, 7, 20]. Так, за даними Deerak N. Parchwani et al., CC поліморфізм гена AGTR1 створював 1,7886-кратний ризик розвитку АГ порівняно з генотипами AC та AA, також було виявлено статистично значущі міжгенотипні варіації середнього САТ та ДАТ, при цьому в пацієнтів із CC генотипом були найвищі значення АТ, ніж у пацієнтів з AC та AA генотипами [20]. Загалом AA11CC поліморфізм гена AGTR1 досліджували в різних популяціях з парадоксальними результатами, що, ймовірно, пов'язано з дизайном досліджень, неоднорідністю груп, факторами навколишнього середовища або, що ще важливіше, може бути пов'язано з особливою генетичною структурою досліджуваної популяції [20]. Проте вважаємо, що визначення AA11CC

поліморфізму гена AGTR1 може бути корисним для прогнозування результатів та пошуку нових стратегій лікування.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження оцінки особливостей добового профілю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда, демонструє, що найбільш несприятливий варіант перебігу артеріальної гіпертензії асоційований з СС генотипом гена AGTR1. У цієї категорії хворих установлені найвищі рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску саме вночі, що є більш точним предиктором серцево-судинної смерті у хворих на гіпертонічну хворобу, у поєднанні з високою варіабельністю та порушеннями циркадного ритму.

2. Вивчення A1166C поліморфізму гена AGTR1 доцільне для визначення індивідуального ризик-стратегії лікування артеріальної гіпертензії у хворих, які перенесли інфаркт міокарда.

3. У хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда та є пацієнтами з дуже високим кардіоваскулярним ризиком, проведення добового моніторингу артеріального тиску на фоні прийому антигіпертензивної терапії дозволяє максимально об'єктивізувати коливання артеріального тиску в часі, верифікувати як досягнення цільових рівнів артеріального тиску, так і встановлення патологічних патернів артеріальної гіпертензії.

#### Внески авторів:

Колесник Т.В. – концептуалізація, методологія, ведення;

Фурса О.В. – дослідження, ресурси, curaція даних, формальний аналіз, написання – початковий проєкт.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Kovalenko VM, Kornatsky VM, editors. [The state of health of the people of Ukraine and medical care of the tertiary level]. Kyiv; 2019. Ukrainian.
2. Semianiv MM. [Risk factors and AGTR1 gene polymorphism (1166A>C) in patients with essential hypertension]. Bukovynian Medical Bulletin. 2020;24(4(96)):99-100. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109>
3. Bryan W, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018;39(33):3021-4. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
4. Holmes L, Lim A, Comeaux CR, Dabney KW, Okundaye O. DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN- $\gamma$ , AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(23):4829. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16234829>
5. Manosroi W, Williams G. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. Endocr Rev. 2019 Jun;40(3):825-6. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00071>
6. Zaitseva MM. [Features of treatment of patients with arterial hypertension with concomitant non-alcoholic fatty liver disease: the role of A1166C polymorphism of angiotensin II receptor gene type 1]. Medicine today and tomorrow. 2014;4(65):50-58. Ukrainian.
7. Saik OV, Demenkov PS, Ivanisenko TV, et al. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks. BMC Medical Genomics. 2018;11(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0331-4>
8. Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner v2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations. Bioinformatics. 2019;35(22):4851-3. doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz469>
9. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021 Sep 7;42(34):3227-337. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
10. Adapted from Juhani Knuuti, William Wijns and all, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The European Society of Cardiology. 2019. Reprinted from the Ukrainian Journal of Cardiology. 2020;(1). Ukrainian. Available from: <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/209>.
11. [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. Kyiv; 2017. Ukrainian. Available from: <https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendaciyi-hsn-a6-ost.pdf>
12. Baigent C, Mach F, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 2019 Aug 31. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>



13. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: Stable ischemic heart disease]. Kyiv; 2021. Ukrainian. Available from: [https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn\\_2857\\_23\\_12\\_2021\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf)

14. [Kit for DNA extraction from various biological preparations, 100 µl. Instruction NeoPrep50 DNA]. Kyiv; 2013. Russian.

15. [Mathematical processing and analysis of biomedical data. 2nd ed.]. Kyiv: MIC "Medinform"; 2018.

16. Erbas T, Cinar N, Dagdelen S, et al. Association between ACE and AGT polymorphism and cardiovascular risk in acromegalic patients. *Pituitary*. 2017;20(5):569-77. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0819-5>

17. Kolesnik TV, Egorov KJ, Kosovo AA. [Analysis of the influence of the features of the daily blood pressure profile on the structural and functional state of the heart in patients with stage II arterial hypertension depending on the I/D polymorphism of the ACE gene]. *Cardiology: from*

*science to practice*. 2018;31(2):56-66. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.30702/card:sp.2018.06.031/s1>

18. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Lapenna D, Porreca E. Prognostic Value of Nondipping and Morning Surge in Elderly Treated Hypertensive Patients With Controlled Ambulatory Blood Pressure. *Am J Hypertens*. 2017 Feb;30(2):159-65. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw145>

19. [Hypertension. Clinical guidelines. Association of Cardiologists of Ukraine. State Expert Center of the Ministry of Security of Ukraine]. Kyiv; 2017. Ukrainian. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf)

20. Deepak N Parchwani, Digisha D Patel, Jairam Rawtani, Dharmveer Yadav. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism with Essential Hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2018 Jan;33(1):53-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0644-7>

Стаття надійшла до редакції  
11.04.2022

