

## Особливості ремоделювання серця та судин у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від поліморфізму гена AGTR1

Шалімова А. С.<sup>1</sup>, Біловол О. М.<sup>2</sup>, Кочуєва М. М.<sup>1</sup>, Просоленко К. О.<sup>2</sup>, Молодан Д. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

**Резюме.** В останні роки спадкові фактори розглядають як одні з найбільш значущих предикторів розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) і цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т). На сьогодні залишаються дискусійними та активно вивчаються деякі положення відносно експресії та поліморфізму різних генів ГХ і ЦД 2т, а також їх зв'язку з рівнем артеріального тиску (АТ), ступенем ураження основних органів-мішеней. Мутаційні алелі гена рецептора ангіотензину-II 1 типу (AGTR1) розглядають як одну з причин схильності до ГХ. Мета роботи полягала в оцінці впливу поліморфізму гена AGTR1 на структурно-функціональний стан серця та судин у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т. Встановлено асоціацію генотипів А/С і А/С поліморфного маркера A1166C гена AGTR1 з розвитком ГХ і супутнього ЦД 2т. Для пацієнтів з ГХ за наявності та відсутності ЦД 2т за генотипів А/С і С/С гена AGTR1 характерні достовірно вищі рівні АТ, ніж за генотипу А/А. За генотипів А/С і С/С у хворих на ГХ з і без ЦД 2т було помічено більш виражені порушення структурно-функціональних показників серця та судин, ніж за генотипу А/А. Достовірно більш виражена різниця зазначених показників між генотипами була характерна для пацієнтів із ГХ і супутнім ЦД 2т.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, генетичний поліморфізм AGTR1, ремоделювання серця та судин.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) і цукровий діабет 2 типу (ЦД 2т) входять до трійки найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань у світі [1, 6]. Цукровий діабет 2 типу є одним із головних незалежних факторів ризику серцево-судинної патології за ГХ. Встановлено, що ГХ і ЦД 2т мають багато спільних патогенетичних механізмів, які призводять до прогресування захворювань і розвитку ускладнень [4, 9].

Гіпертонічна хвороба розглядається як мультифакторне захворювання, провідне місце в патогенезі якого займає активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), центральною ланкою якої є ангіотензин II (АТ-II) [3, 7, 12]. Нині доведено, що спадкові фактори ризику є найбільш значущими серед предикторів розвитку та перебігу ГХ. У деяких дослідженнях встановлено, що поліморфізм генів більшою мірою впливає на перебіг і ускладнення ГХ, ніж на її розвиток.

Тому на сьогодні значну кількість досліджень присвячено вивченню експресії та поліморфізму різних генів ГХ та їх зв'язку з рівнем артеріального тиску (АТ), ступенем ураження основних органів-мішеней – серця, нирок, судин головного мозку.

Найбільш вивченими серед генетичних факторів розвитку та прогресування ГХ є гени РААС – реніну, ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), ангіотензиногену, рецепторів до АТ-II, альдостерону й альдостеронсинтази [2, 5, 7].

Встановлено, що гіпертонічна хвороба та цукровий діабет 2 типу мають багато спільних патогенетичних механізмів, які призводять до прогресування захворювань і розвитку ускладнень.

Так, у дослідженнях встановлено, що на розвиток ГХ впливає I/D поліморфізм гена АПФ, який полягає або у відсутності (deletion, D), або в наявності (insertion, I) фрагмента ДНК. Біохімічними проявами генотипу DD є підвищення рівня та активності АПФ, АТ-II, зниження рівня брадикініну та чутливості до натрію, інсулінорезистентність (IP), а до фенотипічних проявів цього генотипу належать підвищення АТ, гіпертрофія лівого шлуночка, частіший розвиток і ускладнений перебіг уражень нирок, високий ризик раптової смерті [1, 5, 12].

За даними багатьох науковців, причиною схильності до ГХ можуть бути мутаційні алелі гена рецептора АТ-II, який є одним із найпотужніших вазоконстрикторів, що визначає його роль у патогенезі ГХ [10, 11]. З описаних на сьогодні чотирьох основних видів рецепторів АТ-II найбільший інтерес представляють рецептори АТ-II 1 типу (AGTR1), що розміщені на ендотелії судин і опосередковують усі основні серцево-судинні ефекти ангіотензину. Установлено, що вплив АТ-II на цей підтип рецепторів опосередковує збільшення експресії таких факторів проліферації, як тромбоцит-залежного фактора росту й основного фактора росту фібробластів, а також антипроліферативного фактора – трансформуючого фактора росту  $b_1$ . Через AGTR1 опосередковується індукція росту клітин [7, 8, 13]. У дослідженнях останніх років показано, що АТ-II сприяє індукції ендотеліну-1 та інсуліноподібного фактора росту, тому зміни експресії або структури AGTR1 за рахунок поліморфізму його гена можуть призводити до змін у регуляції судинного тонуусу або проліферації елементів судинної стінки [12, 14].

Таким чином, з огляду на наявність спільних патогенетичних механізмів формування ГХ і ЦД 2т, значний інтерес науковців до оцінки внеску спадковості в розвиток і перебіг ГХ потребує подальшого вивчення роль генетичного поліморфізму в розвитку коморбідної патології – ГХ і ЦД 2т, що сприятиме розширенню уявлень про патологічні процеси, які можуть бути наслідком генетичного поліморфізму.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи полягала в оцінці впливу поліморфізму гена AGTR1 на ремоделювання серця та судин у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т.

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 410 пацієнтів віком від 45 до 60 років. В основну групу увійшло 320 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня у сполученні з ЦД 2т, середньої важкості, субкомпенсованим, а в групу порівняння – 90 пацієнтів із ГХ II стадії, 2 ступеня без ЦД 2т. Контрольна група складалася з 31 практично здорової особи (ГХ і ЦД 2т були виключені на підставі даних клініко-інструментального дослідження).

Пацієнтам проводилося ультразвукове дослідження серця на ультразвуковому сканері «ULTIMA RA» (фірма «РАДМІР», Україна) в одно-, двомірному та доплерівському режимах із кольоровим картуванням за загальноприйнятими методиками. Оцінювалися об'єми лівого та правого передсердь (ЛП і ПП), кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний діаметри (КСД і КДД) лівого шлуночка (ЛШ), кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний об'єми (КСО і КДО) ЛШ, фракція викиду (ФВ) ЛШ, відносна товщина стінок (ВТС) ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ. Діастолічна функція ЛШ оцінювалася за результатами дослідження кровообігу в легеневій артерії та трансмітрального діасто-

Найбільш вивченими серед генетичних факторів розвитку та прогресування гіпертонічної хвороби є гени ренін-ангіотензин-альдостеронової системи: реніну, ангіотензинперетворювального ферменту, ангіотензиногену, рецепторів до ангіотензину II, альдостерону й альдостеронсинтази.

лічного кровообігу в імпульсному доплерівському режимі з визначенням таких показників: максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ за спектрального режиму (Е), максимальної швидкості пізнього (передсердного) наповнення ЛШ за спектрального режиму (А), відношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ за спектрального режиму (Е/А), часу ізоволімічного розслаблення ЛШ (IVRT), часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ за тканинного режиму (е), максимальної швидкості пізнього наповнення ЛШ за тканинного режиму (а), відношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ за тканинного режиму (е/а), середнього тиску в легеневої артерії за Kitabatake (ТЛА), співвідношення піків Е і е на мітральному клапані за спектрального та тканинного доплерівських режимів (Е/е).

Ступінь ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) визначали у пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5–12 МГц у доплерівському режимі з кольоровим картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях з 15-хвилинною перервою між пробами за методикою Celermajer D. S. у модифікації Іванової О. В. У нормі максимальна вазодилатація артерії повинна перевищувати 10 % від початкового діаметра. Одночасно проводили вимірювання товщини інтима-медії (ТІМ) у сонній артерії (СА) на 2 см проксимальніше біфуркації загальної СА. Швидкість пульсової хвилі (ШПХ) у СА визначали методом W-Track; визначення ШПХ у черевній аорті (ЧА) проводили з використанням фазованого датчика з частотою 2–4 МГц.

Генетичний поліморфізм AGTR1 встановлювали за допомогою даних полімерної ланцюгової реакції з прямим (5'-TTCCCCCAAAGCCAAATCCAC3') і зворотним (5'-CAGGCTAGGGAGATTGCATTCTGTCAG3') праймерами. Продукти ампліфікації було інкубовано з рестриктазою BstDEI у буфері; продукти розщеплення поділяли за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі. Ідентифіковано три генотипи AGTR1 за поліморфізмом A1166C (А/А, А/С і С/С). Розподіл частот алелей відповідав закону Харді-Вайнберга.

Отримані результати статистично обробляли методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA». Розраховували значення середнього арифметичного (М), помилки середнього арифметичного (m). Дані представлено у вигляді  $M \pm m$ . Результати генетичного аналізу оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  і визначенням достовірності методом Фішера. Під час аналізу значущості розходжень між двома групами за вираженістю показника, що вимірювався числом, використовували t-критерій Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що більше ніж у половини пацієнтів із ГХ як за наявності, так і за відсутності ЦД 2т було позначено А/С і С/С генотипи AGTR1, які, за даними деяких науковців [10, 11, 12], розцінено як несприятливі щодо розвитку серцево-судинної патології (таблиця 1). За спектром зазначених генотипів основна група та група порівняння достовірно відрізнялися від контрольної ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно). Крім того, було встановлено, що алель С мав місце у третини пацієнтів з ГХ, тоді як у контрольній групі він траплявся достовірно ( $p < 0,05$ ) рідше – лише в 19,4 % пацієнтів.

**Таблиця 1**  
**Розподіл алелей і генотипів AGTR1 у обстежених пацієнтів**

Показники	Основна група, n = 320		Група порівняння, n = 90		Контрольна група, n = 31	
	n	%	n	%	n	%
Алель А	214	66,9*	62	68,9**	25	80,6
Алель С	106	33,1*	28	31,1**	6	19,4
А/А	123	38,4*	38	42,2**	20	64,5
А/С	182	56,9*	49	54,5**	10	32,3
С/С	15	4,7	3	3,3	1	3,2

Примітка. \*Статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами; \*\*статистично значущі відмінності між групою порівняння та контрольною групою.

На наступному етапі дослідження оцінювали вплив поліморфізму AGTR1 на рівень АТ обстежених пацієнтів. Було встановлено, що як у основній групі, так і в групі порівняння за генотипів А/С і С/С рівні АТ були достовірно ( $p < 0,01$ ) вищими, ніж за генотипу А/А (таблиця 2). Механізм зазначених змін залишається до кінця не з'ясованим, проте, як свідчать результати проведених молекулярно-генетичних досліджень [2, 4, 7, 14], алель С асоціюється з підвищеною чутливістю до АТ-II, що сприяє збільшенню вазоконстрикції.

**Таблиця 2**  
**Рівні АТ залежно від поліморфізму AGTR1 у обстежених пацієнтів**

Показники	Основна група, n = 320			Група порівняння, n = 90		
	Генотип			Генотип		
	А/А	А/С	С/С	А/А	А/С	С/С
САТ, мм рт. ст.	166,04 ± 0,26	173,82 ± 0,22*	172,4 ± 0,62**	165,32 ± 0,45	173,47 ± 0,44°	175,67 ± 1,45°°
ДАТ, мм рт. ст.	99,46 ± 0,18	102,04 ± 0,23*	102,33 ± 0,85**	100,158 ± 0,33	102,01 ± 0,41°	103,67 ± 1,85°°
Середній АТ, мм рт. ст.	127,43 ± 0,13	132,19 ± 0,19*	131,76 ± 0,67**	127,524 ± 0,23	132,02 ± 0,38°	133,91 ± 1,63°°

Примітка. \*Статистично значущі відмінності між генотипами А/А і А/С в основній групі пацієнтів; \*\*статистично значущі відмінності між генотипами А/А і С/С в основній групі пацієнтів; °статистично значущі відмінності між генотипами А/А і А/С у групі порівняння; °°статистично значущі відмінності між генотипами А/А і С/С у групі порівняння.

Результати проведеного дослідження показали також суттєву різницю вираженості структурно-функціональних змін серця в залежності від генотипу AGTR1 (таблиця 3). Так, у хворих на ГХ із і без ЦД 2т за генотипів А/С і С/С встановлено достовірно більші розміри ЛШ, ніж за генотипу А/А. У пацієнтів із ГХ за наявності ЦД 2т ІММ ЛШ за генотипу А/С був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж за генотипу А/А, тоді як за ГХ без ЦД 2т не було встановлено достовірної різниці значень показника в залежності від генотипу AGTR1. Водночас

не було різниці значень ВТС ЛШ за різних варіантів генотипів AGTR1 в обох групах дослідження.

Показники діастолічної функції ЛШ (Е/А і Е/е) пацієнтів із ГХ (з і без ЦД 2т) відрізнялися в залежності від наявності того чи іншого генотипу AGTR1, про що свідчать їх статистично значущі різниці, які представлено в таблиці 3.

**Таблиця 3**

**Структурно-функціональні показники серця та судин пацієнтів залежно від генотипів AGTR1**

Показники	Основна група, n = 320			Група порівняння, n = 90		
	Генотип			Генотип		
	А/А	А/С	С/С	А/А	А/С	С/С
КДД ЛШ, см	4,91 ± 0,03	5,03 ± 0,03*	5,161 ± 0,095**	4,69 ± 0,02	4,93 ± 0,04°	4,81 ± 0,1
КСД ЛШ, см	3,22 ± 0,03	3,32 ± 0,03*	3,42 ± 0,09**	3,05 ± 0,02	3,21 ± 0,03°	3,01 ± 0,08
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	134,57 ± 2,39	143,93 ± 3,09*	146,61 ± 10,79	121,49 ± 2,61	127,69 ± 2,65	115,79 ± 10,18
ВТС	0,47 ± 0,004	0,47 ± 0,003	0,46 ± 0,012	0,47 ± 0,004	0,46 ± 0,005	0,47 ± 0,003
Е/А	0,95 ± 0,02	0,897 ± 0,015*	0,98 ± 0,02	0,99 ± 0,03	0,81 ± 0,02°	0,86 ± 0,12
Е/е	6,41 ± 0,15	6,21 ± 0,11	6,36 ± 0,29	6,05 ± 0,19	5,67 ± 0,22	4,23 ± 1,16°°
ТІМ, мм	0,914 ± 0,009	0,953 ± 0,007*	0,949 ± 0,024	0,829 ± 0,013	0,830 ± 0,014	0,940 ± 0,021°°
ШПХ СА, м/с	8,736 ± 0,097	8,870 ± 0,087	9,033 ± 0,333	7,721 ± 0,133	7,474 ± 0,111	7,980 ± 0,285
ШПХ СА, м/с	8,866 ± 0,118	9,013 ± 0,099	9,109 ± 0,354	8,158 ± 0,122	8,068 ± 0,100	8,043 ± 0,805
ЕЗВД, %	6,657 ± 0,077	6,171 ± 0,065*	6,287 ± 0,242	8,643 ± 0,184	8,929 ± 0,153	9,213 ± 0,630

Примітка. \*Статистично значущі відмінності між генотипами А/А і А/С в основній групі пацієнтів; \*\*статистично значущі відмінності між генотипами А/А і С/С в основній групі пацієнтів; °статистично значущі відмінності між генотипами А/А і А/С у групі порівняння; °°статистично значущі відмінності між генотипами А/А і С/С у групі порівняння.

У пацієнтів із коморбідністю гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу більш вираженими є ендотеліальна дисфункція та ремоделювання судин, ніж за гіпертонічної хвороби без цукрового діабету 2 типу, тому в них більше проявляється чутливість до ангіотензину II і як наслідок – зростання жорсткості судин за несприятливих генотипів AGTR1.

Оцінка стану магістральних судин показала, що ТІМ за генотипу А/С у основній групі та за генотипу С/С у порівняння достовірно ( $p < 0,001$  і  $p < 0,05$  відповідно) більше, ніж за генотипу А/А. У результаті дослідження не було виявлено достовірних різниць значень ШПХ у сонній артерії та черевній аорті в залежності від генотипу AGTR1.

Слід зазначити, що у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2т рівень ЕЗВД за генотипу А/С був достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчим, ніж при генотипі А/А, тоді як у пацієнтів із ГХ без ЦД 2т не було виявлено залежності ЕЗВД за генотипу AGTR1. Зазначені зміни можна пояснити тим, що в пацієнтів із коморбідністю ГХ і ЦД 2т більш вираженими є ендотеліальна дисфункція та ремоделювання судин, ніж за ГХ без ЦД 2т, тому в них більше проявляється чутливість до АТ-II і як наслідок – зростання жорсткості судин за несприятливих генотипів AGTR1.

Таким чином, проведене дослідження показало, що в пацієнтів із ГХ генетичний поліморфізм AGTR1 мав вплив на ремоделювання серця та судин, при цьому більш виражений вплив поліморфізму виявлено в пацієнтів із коморбідністю ГХ і ЦД 2т.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено асоціацію генотипів А/С і А/С поліморфного маркера А1166С гена AGTR1 з розвитком ГХ і супутнього ЦД 2т.
2. Для пацієнтів з ГХ за наявності та відсутності ЦД 2т за генотипів А/С і С/С гена AGTR1 характерними є достовірно вищі рівні АТ, ніж за генотипу А/А.
3. За генотипів А/С і С/С у хворих на ГХ із і без ЦД 2т визначено більш виражені порушення структурно-функціональних показників серця та судин, ніж за генотипу А/А. Достовірно більш виражена різниця зазначених показників між генотипами була характерна для пацієнтів із ГХ і супутнім ЦД 2т.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

З огляду на важливу роль поліморфізму гена AGTR1 у розвитку ГХ і супутнього ЦД 2т необхідно наголосити на перспективності оцінки призначення диференційованого лікування пацієнтам із коморбідністю в залежності від поліморфізму AGTR1.

# Features remodeling of the heart and blood vessels in patients with essential hypertension and concomitant type 2 diabetes depending on polymorphism of AGTR1 gene

Shalimova A. S.<sup>1</sup>, Bilovol O. M.<sup>2</sup>, Kochuieva M. M.<sup>1</sup>, Prosolenko K. O.<sup>2</sup>, Molodan D. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Summary.** In recent years, hereditary factors are considered as one of the most significant predictors of essential hypertension (EH) and type 2 diabetes (DM2). At present remain actively debated and studied some of the provisions regarding the expression of different genes and polymorphisms EH and DM2, and their relationship to the level of blood pressure (BP), the degree of destruction of the main target organs. Mutant gene alleles of angiotensin II receptor type 1 (AGTR 1) is considered as one of the causes of susceptibility to EH.

The aim of the study was to assess the impact of gene polymorphism AGTR1 on the structural and functional condition of the heart and blood vessels in patients with EH and concomitant DM2.

We examined 410 patients aged 45–60 years. The main group consisted of 320 patients with EH stage II, grade 2 and DM2 moderate, subcompensated; comparison group – 90 patients with EH stage II, grade 2 without DM2. The control group consisted of 31 healthy individuals who EH and DM2 was excluded on the basis of the complex clinical and instrumental examinations.

Patients performed ultrasound by conventional methods. Degree endothelium vasodilation determined by the method Celermajer D. S. in the modification Ivanova O. V. Genetic polymorphism AGTR1 installed using polymer chain reaction data direct (5'-TTCCCCAAAAGCCAAATCCAC3') and reverse (5'-CAGGCTAGGGAGAT TGCATTCTGTGAC3') primers. Amplification products were incubated with restrictase BstDEI in the buffer; degradation products were separated by electrophoresis in 3 % agarose gels. AGTR1 identified three genotypes for polymorphisms A1166C (A/A, A/C and C/C). Distribution of allele frequencies replied Hardy-Weinberg law. The results were statistically processed by methods of variation statistics using the computer program «STATISTICA».

Installed association of genotypes A/C and A/C A1166C polymorphic marker of gene AGTR1 with the development of EH and associated DM2. For patients with EH in the presence and absence of DM2 with

genotype A/C and C/C gene AGTR1 it was characterized by significantly higher BP than genotype A/A. In genotype A/C and C/C in patients with EH with and without DM2 observed more expressed infringements of structural and functional parameters of the heart and blood vessels than genotype A/A. Significantly more pronounced difference of parameters between genotypes was characteristic of patients with EH and concomitant DM2.

**Keywords:** essential hypertension, type 2 diabetes, gene polymorphisms AGTR1, remodeling of the heart and blood vessels.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Біловол О. М. Коморбідність гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини / О. М. Біловол, А. С. Шалімова, М. М. Кочуєва // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 11–17.
2. Бушуева О. Ю. Исследование ассоциации полиморфизма a1166c гена AGTR1 с риском развития мозгового инсульта в популяции русских жителей центральной России / О. Ю. Бушуева, Т. А. Стецкая, Е. К. Вялых [и др.] // Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований. – 2014. – № 2 (2). – С. 176–184.
3. Макеева О. А. Полиморфизм генов ACE и AGTR1 в патогенезе гипертрофии левого желудочка сердца у человека / О. А. Макеева, К. В. Пузырев, Е. Н. Павлюкова // Молекулярная биология. – 2004. – Т. 38. – № 6. – С. 990–996.
4. Мартынович Т. В. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью / Т. В. Мартынович, Н. С. Акимов, Э. А. Федотов [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 21–29.
5. Целуйко В. И. Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертензией / В. И. Целуйко, О. В. Пелецкая // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 47–53.
6. Яблучанский Н. И. Наследственные факторы риска артериальной гипертензии: обзор / Н. И. Яблучанский, Е. Г. Даценко, И. Г. Крайз // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 117–121.
7. Baudin B. (2005) Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Experimental Physiology*, vol. 90, no. 3, pp. 277–282.
8. Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A., Strapazon G., Ragazzo F., Bratti P., Fabricio A. S., Squarcina E., Gion M., Palatini P., Semplicini A. (2011) Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *American Journal of Hypertension*, vol. 24, pp. 241–246.
9. Grant R. W., Moore A. F., Jose F. C., Grant R. W. (2009) Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care*, vol. 32, no. 6, pp. 1107–1114.
10. Hulyam K., Aysegul B., Veysi G. H., Demet O., Irfan D., Ertugrul C., Didem C. T., Banu B., Miris D. (2013) Frequency of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in Turkish acute stroke patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 17, no. 4, pp. 475–481.
11. Stankovic A., Zivkovic M., Glisic S., Alavantic D. (2003) Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population. *Clinica Chimica Acta*, vol. 327, no. 1, pp. 181–185.
12. Unger T. (2002) The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*, vol. 89, no. 2, pp. 3–9.
13. Xu M., Sham P., Ye Z., Lindpaintner K., He L. (2010) A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls. *Atherosclerosis*, vol. 213, no. 1, pp. 191–199.
14. Zhu S., Meng Q. H. (2006) Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 44, no. 3, pp. 282–284.

## REFERENCES

1. Bilovol O. M., Shalimova A. S., Kochuieva M. M. (2014) Komorbidnist hipertonichnoi khvoroby i tsukrovoho diabetu 2 typu – aktualna problema suchasnoi medytsyny [The comorbidity of essential hypertension and type 2 diabetes is the actual problem of modern medicine]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, vol. 1, pp. 11–17. (in Ukr.)
2. Bushueva O. Yu., Stetskaya T. A., Vyalykh Ye. K., Ivanov V. P., Polonikov A. V. (2014) Issledovanie assotsiatsii polimorfizma



- a1166c gena AGTR1 s riskom razvitiya mozgovogo insulta v populyatsii russkikh zhiteley tsentralnoy Rossii [An association study of A1166C polymorphism of the AGTR1 gene with cerebral stroke in Russian population of Central Russia]. *Zhurnal klinicheskikh i eksperimentalnykh meditsinskikh issledovaniy*, vol. 2, pp. 176–184. (in Russ.)
3. Makeeva O. A., Puzyrev K. V., Pavlyukova Ye. N. (2004) Polimorfizm genov ASYe i AGTR1 v patogeneze gipertrofii levogo zheludochka serdtsa u cheloveka [ACE and AGTR1 genes polymorphisms in left ventricular hypertrophy pathogenesis in humans]. *Molekulyarnaya biologiya*, vol. 6, pp. 990–996. (in Russ.)
  4. Martynovich T. V., Akimova N. S., Fedotov E. A., Shvarts Yu. G. (2014) Analiz geneticheskikh faktorov u bolnykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu [Analysis of genetic factors in patients with chronic heart failure]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, vol. 1, pp. 21–29. (in Russ.)
  5. Tseluyko V. I., Peletskaya O. V. (2008) Vliyaniye I/D polimorfizma gena APF na antigipertenzivnyuyu effektivnost ingibitorov APF i sartanov u bolnykh s arterialnoy gipertenziei [The influence of I/D polymorphism of the ACE gene to the antihypertensive efficiency of ACE inhibitors and sartans in patients with essential]. *Sertse i sudyny*, vol. 4, pp. 47–53. (in Russ.)
  6. Yabluchanskiy N. I., Datsenko Ye. G., Krayz I. G. (2004) Nasledstvennyye faktory riska arterialnoy gipertenzii: obzor [Hereditary risk factors of essential hypertension: review]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, vol. 1, pp. 117–121. (in Russ.)
  7. Baudin B. (2005) Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Experimental Physiology*, vol. 90, no. 3, pp. 277–282.
  8. Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A., Strapazzon G., Ragazzo F., Bratti P., Fabricio A. S., Squarcina E., Gion M., Palatini P., Semplicini A. (2011) Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *American Journal of Hypertension*, vol. 24, pp. 241–246.
  9. Grant R. W., Moore A. F., Jose F. C., Grant R. W. (2009) Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care*, vol. 32, no. 6, pp. 1107–1114.
  10. Hulyam K., Aysegul B., Veysi G. H., Demet O., Irfan D., Ertugrul C., Didem C. T., Banu B., Miris D. (2013) Frequency of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in Turkish acute stroke patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 17, no. 4, pp. 475–481.
  11. Stankovic A., Zivkovic M., Glisic S., Alavantic D. (2003) Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population. *Clinica Chimica Acta*, vol. 327, no. 1, pp. 181–185.
  12. Unger T. (2002) The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*, vol. 89, no. 2, pp. 3–9.
  13. Xu M., Sham P., Ye Z., Lindpaintner K., He L. (2010) A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls. *Atherosclerosis*, vol. 213, no. 1, pp. 191–199.
  14. Zhu S., Meng Q. H. (2006) Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 44, no. 3, pp. 282–284.

Рецензент: Коваль С. М., д-р мед. наук, керівник відділу артеріальної гіпертонії ДУ «Національний інститут терапії імені А. Т. Мамої НАМН України»

Стаття надійшла в редакцію 24.06.2015 р.