

Оцінювання показників кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу

О. Я. Бабак, М. М. Зайцева

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – оцінити показники кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу.

Матеріали та методи. Обстежили 55 хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки. Дослідження алельного поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів, використовуючи набори реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК із цільної крові виконали за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» виробництва «ІнтерЛабСервіс» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю рівноваги Харді–Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно з Гельсінкською декларацією, всі пацієнти були поінформовані про клінічне дослідження та дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Результати. У підгрупі хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки з генотипом С/С гена рецептора ангіотензину II першого типу значення кінцевого діастолічного об'єму перевищувало таке на 13,45 % і 28,31 %; кінцевого систолічного об'єму – на 22,41 % і 39,09 %; кінцевого діастолічного розміру – на 10,67 % і 38,95 %; кінцевого систолічного розміру – на 15,63 % і 29,11 %; маси міокарда лівого шлуночка – на 11,18 % і 19,38 %, а фракція викиду була нижчою порівняно з хворими з генотипами А/С і А/А відповідно ($p < 0,05$). У результаті дослідження не виявили відмінностей щодо діастолічної дисфункції лівого шлуночка залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу в обстежених.

Висновки. Аallel С поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки асоційована з морфофункціональними змінами в серці, а саме прогресом гіпертрофії, збільшенням розмірів, об'ємів порожнини лівого шлуночка, зменшенням здатності міокарда до скорочення.

Ключові слова:

гемодинаміка, артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, генетичний поліморфізм, ангіотензин II.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 305–308

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130462

E-mail: zaytsevamarianna@gmail.com

Оценка показателей кардиогемодинамики у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от генотипов полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа

О. Я. Бабак, М. М. Зайцева

Цель работы – оценить показатели кардиогемодинамики у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от генотипов полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа.

Материалы и методы. Обследовали 55 больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование аллельного полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов с использованием наборов реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» производства ООО НПФ «Литех» (РФ). Выделение ДНК из цельной крови выполняли с помощью коммерческого набора «ДНК-сорб-В» производства «ИнтерЛабСервис» (РФ) в соответствии с инструкцией. Правильность распределения частот генотипов определяли соответствием равновесия Харди–Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Согласно Хельсинкской декларации, все пациенты проинформированы о проведении клинического исследования и дали согласие на определение полиморфизма исследуемого гена.

Результаты. В подгруппе больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени с генотипом С/С гена рецептора ангиотензина II первого типа значение конечного диастолического объема превышало такое на 13,45 % и 28,31 %; конечного систолического объема – на 22,41 % и 39,09 %; конечного диастолического размера – на 10,67 % и 38,95 %; конечного систолического размера – на 15,63 % и 29,11 %; массы миокарда левого желудочка – на 11,18 % и 19,38 %, тогда как фракция выброса была ниже по сравнению с больными носителями генотипов А/С и А/А соответственно ($p < 0,05$). В результате исследования не обнаружили различий по диастолической дисфункции левого желудочка в зависимости от генотипов полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа у обследованных.

Выводы. Аллель С полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени ассоциирована с морфофункциональными изменениями в сердце, а именно прогрессированием гипертрофии, увеличением размеров и объемов полости левого желудочка, уменьшением способности миокарда к сокращению.

Ключевые слова:

гемодинамика, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, генетический полиморфизм, ангиотензин II.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 305–308

Key words:
hemodynamics,
hypertension,
non-alcoholic
fatty liver
disease, genetic
polymorphism,
angiotensin II.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (3), 305–308

Assessment of cardiac hemodynamics indicators in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease depending on angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism

O. Ya. Babak, M. M. Zaitseva

Aim of study is to estimate the indicators of cardiac hemodynamics in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease depending on angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism.

Materials and methods. 55 patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease were comprehensively examined. The study of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism was carried out by means of the polymerase chain reaction method. Accuracy of genotype frequency distribution was assessed in accordance with the Hardy-Weinberg Equilibrium ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$).

Results. In the subgroup of patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease with the angiotensin II type 1 receptor gene (A1166C) C/C genotype the values of end-diastolic volume exceeded by 13.45 % and 28.31 %; the end-systolic volume – by 22.41 % and 39.09 %; the end-diastolic diameter – by 10.67 % and 38.95 %; the end systolic diameter – by 15.63 % and 29.11 %; the left ventricular mass – by 11.18 % and 19.38 %, whereas the ejection fraction was lower compared to patients with the A/C and A/A genotypes, respectively ($P < 0.05$). According to our study results, no differences in left ventricular diastolic dysfunction were found depending on angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism in the examined patients.

Conclusions. The C allele of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease is associated with the heart morphofunctional changes, namely, hypertrophy progression, left ventricular cavity size and volume enlargement and decrease in myocardial contractility.

За даними багатьох дослідників, у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) за наявності супутніх серцево-судинних захворювань, а саме артеріальної гіпертензії (АГ) відбуваються морфофункціональні зміни, як-от систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) зі зниженням здатності міокарда до скорочення, дилатація порожнини серця, порушення показників центральної гемодинаміки [1,6] унаслідок патологічної активації ренін-ангіотензинової системи (РАС), що зумовлює пошук доклінічних маркерів діагностики.

Дослідження генома людини зробили реальною ранню досимптомну діагностику не тільки генних, але й багатьох мультифакторних захворювань. На практиці така ціль може досягатися шляхом молекулярного тестування генів-кандидатів. Нині вивчають велику кількість генів, що беруть участь у ремоделюванні серця та порушеннях РАС при АГ [4,9].

Залишається невирішеним питання щодо наявності взаємозв'язків між генотипами A1166C поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR1) і показниками кардіогемодинаміки у хворих на АГ із супутньою НАЖХП, що зумовлює необхідність та актуальність обраного напряму дослідження та дасть змогу поліпшити доклінічну діагностику коморбідних станів.

Мета роботи

Оцінити показники кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 55 хворих на АГ і НАЖХП. За дизайном дослідження пацієнтів поділили на підгрупи залежно від носійства генотипів гена AGTR1 (A1166C): у першу підгрупу ввійшли 10 осіб із C/C генотипом, у другу – 29 хворих з A/C генотипом, у третю – 16 з A/A генотипом.

Діагноз встановлювали відповідно до чинних наказів МОЗ України: від 24 травня 2012 р. № 384 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія»; від 06 листопада 2014 р. № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах», а саме «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».

Ехокардіографічне дослідження виконали за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті «Vivid 3», зав. № 6009, 2004 р. У М-режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) (мм), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см³) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (R. Devereux et al., 1986):

$$1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6.$$

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічну дисфункцію ЛШ (ДДЛШ) досліджували шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їхнє співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували згідно з традиційними критеріями (М. Т. Алехин, В. П. Седов, 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Дослідження алельного поліморфізму A1166C гена AGTR1 виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів, використовуючи набори реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконали за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» виробництва «ІнтерЛабСервіс» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$).

Згідно з Гельсінкською декларацією, всі пацієнти поінформовані про клінічне дослідження та дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Математичне комп'ютерне опрацювання результатів виконали за допомогою програмного пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, вірогідності й рівня вірогідності (p). Для оцінювання ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати та їх обговорення

У хворих на АГ і НАЖХП залежно від різних генотипів поліморфізму A1166C гена AGTR1 показники відповідали таким значенням: КДО – $157,29 \pm 5,19$ см³, КСО – $56,94 \pm 2,88$ см³, КДР – $5,34 \pm 0,06$ см, КСР – $6,08 \pm 0,07$ см, ФВ – $48,33 \pm 0,59$ %, що, ймовірно, зумовлено тяжчим перебігом АГ у цієї когорти хворих, швидшим розвитком декомпенсації серцевої діяльності на тлі гіпертензивного серця; ТЗСЛШ – $1,50 \pm 0,03$ см, ТМШП – $1,49 \pm 0,02$ см, ЛП – $4,17 \pm 0,06$ см, аорта – $3,51 \pm 0,03$ см, ММЛШ – $358,99 \pm 8,10$ г, Е – $0,74 \pm 0,01$ м/с, А – $0,80 \pm 0,02$ м/с, IVRT – $0,097 \pm 0,010$ с^{1/2}, DT – $0,293 \pm 0,030$ с^{1/2}, Е/А – $0,92 \pm 0,04$ од. у носіїв С/С генотипу; КДО – $136,14 \pm 4,68$ см³, КСО – $44,18 \pm 3,12$ см³, КДР – $4,77 \pm 0,08$ см, КСР – $5,13 \pm 0,07$ см, ФВ – $51,27 \pm 0,64$ %, ТЗСЛШ – $1,49 \pm 0,02$ см, ТМШП – $1,48 \pm 0,04$ см, ЛП – $4,15 \pm 0,04$ см, аорта – $3,42 \pm 0,05$ см, ММЛШ – $308,31 \pm 9,80$ г, Е – $0,72 \pm 0,02$ м/с, А – $0,79 \pm 0,01$ м/с, IVRT – $0,095 \pm 0,020$ с^{1/2}, DT – $0,287 \pm 0,020$ с^{1/2}, Е/А – $0,91 \pm 0,02$ од. у носіїв А/С генотипу; КДО – $112,76 \pm 7,73$ см³, КСО – $34,68 \pm 2,51$ см³, КДР – $3,26 \pm 0,07$ см, КСР – $4,31 \pm 0,08$ см, ФВ – $56,15 \pm 0,78$ %, ТЗСЛШ – $1,47 \pm 0,04$ см, ТМШП – $1,46 \pm 0,03$ см, ЛП – $4,03 \pm 0,04$ см, аорта – $3,34 \pm 0,04$ см, ММЛШ – $289,43 \pm 5,60$ г, Е – $0,69 \pm 0,02$ м/с, А – $0,78 \pm 0,01$ м/с, IVRT – $0,095 \pm 0,010$ с^{1/2}, DT – $0,276 \pm 0,010$ с^{1/2}, Е/А – $0,89 \pm 0,03$ од. у носіїв А/А генотипу (табл. 1).

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на АГ із супутньою НАЖХП із різними генотипами поліморфізму A1166C гена AGTR1 показало вірогідне збільшення розмірів і порожнин серця в носіїв С/С і А/С генотипів порівняно з носіями А/А генотипу ($p < 0,05$).

Аналіз структурно-функціональних параметрів серця залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена AGTR1 у хворих на АГ із супутньою НАЖХП показав, що за умови С/С генотипу відбувались вірогідно більш значущі перебудови. Значення КДО у хворих із генотипом С/С перевищувало таке на 13,45 % і 28,31 %; КСО – на 22,41 % і 39,09 %; КДР – на 10,67 % і 38,95 %; КСР –

Таблиця 1. Взаємозв'язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на АГ із супутньою НАЖХП із генотипами поліморфізму A1166C гена AGTR1 ($M \pm m$)

Показники, одиниці вимірювання	Генотипи поліморфізму A1166C гена AGTR1			p
	С/С (n = 10)	А/С (n = 29)	А/А (n = 16)	
КДО, см ³	157,29 ± 5,19	136,14 ± 4,68	112,76 ± 7,73	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
КСО, см ³	56,94 ± 2,88	44,18 ± 3,12	34,68 ± 2,51	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
КДР, см	5,34 ± 0,06	4,77 ± 0,08	3,26 ± 0,07	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
КСР, см	6,08 ± 0,07	5,13 ± 0,07	4,31 ± 0,08	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
ФВ, %	48,33 ± 0,59	51,27 ± 0,64	56,15 ± 0,78	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТЗСЛШ, см	1,50 ± 0,03	1,49 ± 0,02	1,47 ± 0,04	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТМШП, см	1,49 ± 0,02	1,48 ± 0,04	1,46 ± 0,03	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ЛП, см	4,17 ± 0,06	4,15 ± 0,04	4,03 ± 0,04	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Аорта, см	3,51 ± 0,03	3,42 ± 0,05	3,34 ± 0,04	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ММЛШ, г	358,99 ± 8,10	318,87 ± 6,70	289,43 ± 5,60	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
Е, м/с	0,74 ± 0,01	0,72 ± 0,02	0,69 ± 0,02	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
А, м/с	0,80 ± 0,02	0,79 ± 0,01	0,78 ± 0,01	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
IVRT, с ^{1/2}	0,097 ± 0,010	0,095 ± 0,020	0,095 ± 0,010	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
DT, с ^{1/2}	0,293 ± 0,030	0,287 ± 0,020	0,276 ± 0,010	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Е/А, од.	0,92 ± 0,04	0,91 ± 0,02	0,89 ± 0,03	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

на 15,63 % і 29,11 % у хворих із генотипами А/С і А/А відповідно ($p < 0,05$). ММЛШ у хворих першої підгрупи була вищою на 11,18 % і 19,38 % порівняно з такою у хворих другої та третьої підгруп відповідно ($p < 0,05$).

Оцінюючи здатність міокарда до скорочення, слід відзначити, що вона була на 13,93 % меншою в носіїв С/С генотипу порівняно з носіями А/А генотипу серед хворих на АГ, поєднану з НАЖХП ($p < 0,05$). Між 2 та 3 підгрупами вірогідних відмінностей щодо ФВ не виявили ($p > 0,05$).

Дослідження діастолічної функції у хворих на АГ і НАЖХП залежно від різних генотипів поліморфізму A1166C гена AGTR1 показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх залучених до дослідження ($p > 0,05$).

Результати доводять, що алель С поліморфізму A1166C гена AGTR1 у хворих на АГ і НАЖХП асоційована з морфофункціональними змінами в серці: прогресом гіпертрофії ЛШ, збільшенням розмірів, об'ємів порожнини ЛШ, зменшенням здатності міокарда до скорочення.

Результати нашого дослідження не суперечать результатам, які отримали інші дослідники [2,3,5,7,8,10].

На наш погляд, це пояснюється двома гіпотезами. По-перше, у хворих на АГ і НАЖХП, можливо, відбувається виразніша активація пресорних нейрогуморальних систем, зокрема симпато-адреналової та РАС, що зумовлює хронічне перевантаження ЛШ не тільки тиском, але й об'ємом. По-друге, наявність С алеля поліморфізму А1166С гена АГТ1 призводить до істотного підвищення рівня ангіотензиногену в плазмі, зумовлюючи збільшення вмісту ангіотензину II, що може пояснювати асоціацію цього поліморфізму з прогресуванням гемодинамічних змін шляхом гіперактивації РАС з іншого боку.

Висновки

1. У підгрупі хворих на АГ і НАЖХП із генотипом С/С гена АГТ1 значення КДО перевищувало таке на 13,45 % та 28,31 %; КСО – на 22,41 % та 39,09 %; КДР – на 10,67 % та 38,95 %; КСР – на 15,63 % та 29,11 %; ММЛШ – на 11,18 % та 19,38 %, тоді як ФВ була нижчою порівняно з хворими з генотипами А/С і А/А відповідно ($p < 0,05$).

2. За результатами нашого дослідження, не виявили відмінності щодо ДДЛШ залежно від генотипів поліморфізму А1166С гена АГТ1 у хворих на АГ у поєднанні з НАЖХП.

Перспективи подальших досліджень. Планується використати результати для визначення впливу терапії телмісартаном на морфофункціональні показники серця у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням генотипів поліморфізму А1166С гена рецептора ангіотензину II першого типу, що дасть змогу оптимізувати лікування таких хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 14.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.12.2017

Відомості про авторів:

Бабак О. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.

Зайцева М. М., аспірант каф. внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бабак О. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 1, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Зайцева М. М., аспирант каф. внутренней медицины № 1, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Babak O. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Zaitseva M. M., MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Козлов О.П. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.П. Козлов // Одеський медичний журнал. – 2012. – №4(132). – С. 42–47.
- [2] Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in north coastal Andhra Pradesh, India / N. Devi, V. Lakshmi, K. Padhy et al. // International journal of medical and health sciences. – 2013. – Vol. 2(1). – P. 1–12.
- [3] Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis / J.L. Wang, L. Xue, P.-P. Hao, et al. // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2010. – Vol. 11. – P. 127–135.
- [4] Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients / N. Kato, Y. Tatara, M. Ohishi, et al. // Hypertension Research. – 2011. – Vol. 34(6). – P. 728–734.
- [5] Candidate gene polymorphisms of renin angiotensin system and essential hypertension in a south Indian Tamilian population / P.P. Ramu, G. Umamaheswaran, D.G. Shewade, et al. // International journal of human genetics. – 2011. – Vol. 11(1). – P. 31–40.
- [6] Cirrhotic cardiomyopathy / S.A. Alqahtani, T.R. Fouad, S.S. Lee // Semin Liver Dis. – 2008. – Vol. 28(1). – P. 59–69.
- [7] Franchuk S.V. Sex features of the development left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension which suffered from vascular complication when inherit of different variants of angiotensin II type 1 receptor gene / S.V. Franchuk // Visnyk Vinnitskogo natsionalnogo medychnogo universitetu. – 2012. – Vol. 2(16). – P. 446–452.
- [8] Influence of the AGTR1 A1166C Genotype on the Progression of Arterial Stiffness: A 16-Year Longitudinal Study / A. Benetos, A. Giron, L. Joly, et al. // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol. 26. – P. 1421–1427.
- [9] Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population / S. Mehri, S. Mahjoub, S. Hammami, et al. // Molecular. Biology Reports. – 2012. – Vol. 39(4). – P. 4059–4065.
- [10] Transcriptional Suppression of Type 1 Angiotensin II Receptor Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-in Vascular Smooth Muscle Cells / A. Sugawara, K. Takeuchi, A. Uruno, et al. // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – №7. – P. 3125–3134.

References

- [1] Kozlov, O. P. (2012). Stan vnutrishniosertsevoi hemodynamiki u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky [Condition of intracardiac hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 4(132), 42–47. [in Ukrainian].
- [2] Devi, N., Lakshmi, V., Padhy, K., Padhy, R., & Veerajju, P. (2013). Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in north coastal Andhra Pradesh, India. *International J. of medical and health sciences*, 2(1), 1–12.
- [3] Wang, J. L., Li, X., Hao, P. P., Feng, X., Chen, Y. G., & Yun, Z. (2010). Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 11, 127–135. doi: 10.1177 / 1470320310364181.
- [4] Kato, N., Tatara, Y., Ohishi, M., Takeya, Y., Onishi, M., Maekawa, Y., & Rakugi, H. (2011). Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. *Hypertension Research*, 34(6), 728–734. doi: 10.1038/hr.2011.28.
- [5] Ramu, P., Umamaheswaran, G., Shewade, D. G., Swaminathan, R. P., Dutta, T. K., Balachander, J., & Adithan, C. (2011). Candidate gene polymorphisms of renin angiotensin system and essential hypertension in a South Indian Tamilian population. *International J. of Human Genetics*, 11(1), 31–40. doi: 10.1080/09723757.2011.11886120.
- [6] Alqahtani, S. A., Fouad, T. R., & Lee, S. S. (2008). Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*, 28, 59–69. doi: 10.1055 / s-2008-1040321.
- [7] Franchuk, S. V. (2012). Sex features of the development left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension which suffered from vascular complication when inherit of different variants of angiotensin II type 1 receptor gene. *Visnyk Vinnitskogo natsionalnogo medychnogo universitetu*, 2(16), 446–452.
- [8] Benetos, A., Giron, A., Joly, L., Temmar, M., Nzietchueng, R., Panier, B., et al. (2013). Influence of the AGTR1 A1166C Genotype on the Progression of Arterial Stiffness: A 16-Year Longitudinal Study. *Am. J. Hypertens*, 26, 1421–1427. doi: 10.1093/ajh/hpt141.
- [9] Mehri, S., Mahjoub, S., Hammami, S., Zaroui, A., Frih, A., Betbout, F., et al. (2012). Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Molecular Biology Reports*, 39(4), 4059–4065. doi: 10.1007/s11033-011-1187-2.
- [10] Sugawara, A., Takeuchi, K., Uruno, A., Ikeda, Y., Arima, S., Kudo, M., et al. (2001). Transcriptional Suppression of Type 1 Angiotensin II Receptor Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-in Vascular Smooth Muscle Cells. *Endocrinology*, 142(7), 3125–3134. doi: 10.1210/endo.142.7.8272.