

## Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу в жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією та відповідні особливості структурно-функціональних показників міокарда

О. О. Сакович, В. М. Жебель, Т. В. Поліщук, С. В. Франчук, Л. М. Сурсаєва

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

**Мета роботи** – вдосконалити діагностику схильності жінок постменопаузного віку до розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕГ) та виникнення у них хронічної серцевої недостатності (ХСН) на її тлі шляхом визначення поліморфних генотипів рецептора ангіотензину II першого типу (АТ1-Р) та відповідного структурно-функціонального стану міокарда.

**Матеріали та методи.** Обстежили 180 жінок постменопаузного віку, мешканок Подільського регіону України; 80 осіб без ознак серцево-судинних захворювань склали групу контролю, 100 жінок з ЕГ увійшли в основну групу дослідження. Генотипування гена ангіотензину II першого типу виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Розподіл частот генотипів гена АТ1-Р перевірили на відповідність закону рівноваги Харді–Вайнберга. Структурно-функціональні показники міокарда оцінювали за допомогою ехокардіографічного дослідження. Систолічну функцію лівого шлуночка вважали збереженою у випадках, коли його фракція викиду становила понад 40 %. Математичне опрацювання виконали з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 6.0.

**Результати.** У пацієнток з ЕГ найчастіше визначали генотип АС гена АТ1-Р (49 %), генотипи АА та АС виявили відповідно у 40 % та 11 % хворих ( $p_{AA-CC} \leq 0,05$ ,  $p_{AC-CC} \leq 0,05$ ). Носійство алелі С гена АТ1-Р асоціюється з більшою імовірністю виникнення в майбутньому ХСН у пацієнток з ЕГ, більш вираженими порушеннями структури міокарда, суттєвішими порушеннями як систолічної, так і діастолічної функції лівого шлуночка за псевдонормальним і рестриктивним типами.

**Висновки.** Алель С гена АТ1-Р асоціюється з наявністю ЕГ і більшою ймовірністю виникнення ХСН у жінок постменопаузного віку, мешканок Подільського регіону України, суттєвішими порушеннями структури міокарда, переважним виявленням діастолічної та систолічної дисфункції лівого шлуночка при різному перебігу ЕГ. Наводимо математичні моделі, котрі дають можливість орієнтовно визначити структуру гена АТ1-Р за показниками інтракардіальної гемодинаміки, коли лабораторне дослідження не можливе.

### Ключові слова:

есенціальна артеріальна гіпертензія, постменопауза, поліморфізм генетичний, гіпертрофія лівого шлуночка.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 2(43). – С. 169–175

DOI: 10.14739/2310-1237.2018.2.141398

### E-mail:

elena.sakovich0804@gmail.com

## Поліморфізм гена рецептора ангиотензина II первого типа у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией и соответствующие особенности структурно-функциональных показателей миокарда

Е. А. Сакович, В. Н. Жебель, Т. В. Полищук, С. В. Франчук, Л. Н. Сурсаева

**Цель работы** – усовершенствовать диагностику предрасположенности женщин постменопаузного возраста к развитию эссенциальной артериальной гипертензии (ЭГ) и возникновению у них хронической сердечной недостаточности (ХСН) на ее фоне путем определения полиморфных генотипов рецептора ангиотензина II первого типа (АТ1-Р) и соответствующего структурно-функционального состояния миокарда.

**Материалы и методы.** Обследовали 180 женщин постменопаузного возраста, жительниц Подольского региона Украины; 80 человек без признаков сердечно-сосудистых заболеваний составили группу контроля, 100 женщин с ЭГ вошли в основную группу исследования. Генотипирование гена АТ1-Р проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Распределение частот генотипов гена АТ1-Р проверили на соответствие закону равновесия Харди–Вайнберга. Структурно-функциональные показатели миокарда оценивали с помощью эхокардиографического исследования. Систолическую функцию левого желудочка считали сохранившейся в случаях, когда его фракция выброса составляла более 40 %. Математическую обработку выполнили с использованием стандартного статистического пакета STATISTICA 6.0.

**Результаты.** У пациенток с ЭГ чаще всего определяли генотип АС гена АТ1-Р (49 %), генотипы АА и АС установлены соответственно у 40 % и 11 % больных ( $p_{AA-CC} \leq 0,05$ ,  $p_{AC-CC} \leq 0,05$ ). Носительство аллели С гена АТ1-Р ассоциируется с большей вероятностью возникновения ХСН в будущем у пациенток с ЭГ, более выраженными нарушениями структуры миокарда, более значительными нарушениями как систолической, так и диастолической функции левого желудочка по псевдонормальному и рестриктивному типам.

**Выводы.** Аллель С гена АТ1-Р ассоциируется с наличием ЭГ и большей вероятностью возникновения ХСН у женщин постменопаузного возраста, жительниц Подольского региона Украины, более выраженными нарушениями структуры миокарда, с преимущественным установлением диастолической и систолической дисфункции левого желудочка при различном течении ЭГ. Представлены математические модели, позволяющие ориентировочно определять структуру гена АТ1-Р по показателям интракардиальной гемодинамики при невозможности лабораторного исследования.

### Ключевые слова:

эссенциальная артериальная гипертензия, полиморфизм генетический, гипертрофия левого желудочка.

Патология. – 2018. – Т. 15, № 2(43). – С. 169–175

**Key words:**  
essential  
hypertension,  
polymorphism  
genetic, left  
ventricular's  
hypertrophy.

**Pathologia**  
2018; 15 (2), 169–175

## Polymorphism of the second type angiotensin II receptor's gene in women with essential hypertension and the corresponding features of structural and functional parameters of myocardium

O. O. Sakovych, V. M. Zhebel, T. V. Polishchuk, S. V. Franchuk, L. M. Sursaieva

**Objective.** To improve the diagnosis of predisposition to Essential arterial hypertension (EH) and Chronic heart failure (CHF) in postmenopausal age's women by determining the polymorphic genotypes of the first type angiotensin II receptor's gene (AT1-R) and the corresponding structural and functional state of myocardium.

**Materials and methods.** The study involved 180 women of postmenopausal age, they were residents of Podillya Region of Ukraine. 80 women without signs of cardiovascular diseases were the control group, 100 women with EH included the main study's group. Genotyping of AT1-R was carried out using the polymerase chain reaction. The distribution of the frequencies of genotypes AT1-R was checked in accordance with the Hardy–Weinberg equilibrium law. The structural and functional parameters of myocardium were evaluated using an echocardiography. The left ventricular's systolic function was preserved in cases where the left ventricular's ejection fraction was more than 40 %. Mathematical processing was performed using the standard statistic package Statistica 6.0.

**Results.** In patients with EH genotype AC was detected most often (49 %), AA and AC genotypes were determined in 40 % and 11 % of patients ( $P_{AA-CC} \leq 0.05$ ,  $P_{AC-CC} \leq 0.05$ ) respectively. Carrying allele C of the AT1-P gene was associated with a higher probability of future occurrence of CHF in patients with EH, more significant structural disorders of myocardium and disturbances of systolic and diastolic functions of left ventricle (LV) such as pseudonormal and restrictive types.

**Conclusions.** Allele C associates with the presence of EH and a greater probability of occurrence of CHF in postmenopausal women, residents of Podillya Region, more pronounced disturbances in the structure of myocardium, with diastolic and systolic dysfunctions of LV. Developed mathematical models help to determine approximately the structure of AT1-R according to the parameters of cardiac hemodynamics in the case of impossibility of laboratory investigation.

Есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕГ) – один з основних неклапанних факторів ризику розвитку інших захворювань системи кровообігу та, безсумнівно, заслуговує на увагу в медико-соціальному аспекті [1]. Незважаючи на певні успіхи у вивченні патогенезу та діагностиці ЕГ, у великої частини пацієнтів не вдається досягти адекватного контролю підвищеного артеріального тиску (АТ), що зумовлює збільшення ризику розвитку ускладнень ЕГ [2].

Підвищений АТ є провідним спадковим фактором ризику серцево-судинних захворювань у всьому світі. Отримані результати, які показали генетичний вплив на регуляцію артеріального тиску. Дослідження спадкової ролі однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), найбільш значущих маркерів «статичного» генома, висвітлюють нові біологічні шляхи регуляції артеріального тиску, збагачені генами, що експресуються в судинних тканинах, і виявляють потенційні терапевтичні мішені при ЕГ [4,5]. Саме вивчення SNP стало особливо зручним для картування генів, ідентифікації мутацій, що сприяло вивченню різноманітних генетичних механізмів, які спричиняють виникнення захворювань, зокрема і серцево-судинної патології, а також зумовило виділення генів, продукти експресії яких здатні брати участь у регуляції АТ та, відповідно, розвитку ЕГ [5]. Результати моделювання генетичного ризику дають можливість профілактичній медицині за допомогою раннього втручання в життя компенсувати вплив спадковості на підвищення кров'яного тиску та майбутні ризики серцево-судинних захворювань [4]. Моногенні форми дисрегуляції артеріального тиску дають важливу інформацію щодо його регулювання та розширення розуміння механізмів розвитку й лікування ЕГ. Дослідження асоціації генів виявили понад 100 SNP, одиночних нуклеотидних поліморфізмів, що пов'язані з фенотипами артеріального тиску, а це дало змогу визначити нові шляхи розвитку ЕГ [6].

За даними фахової літератури, ЕГ є мультифакторним захворюванням із чималим внеском генетичної складової. У зв'язку з цим доцільним є вивчення особливостей формування, розвитку цієї патології залежно від поліморфізму генів РААС, зокрема гена AT1-P, оскільки саме через стимуляцію AT1-P реалізуються основні ефекти ангіотензину-II, неадекватне виділення котрого, як відомо, зумовлює не тільки підвищення артеріального тиску, але й ремоделювання серця та судин [7].

Зацікавленість дослідників спрямована на вивчення поліморфізму гена AT-II першого типу (AT1-P) A1166C, який полягає в заміні в положенні 1166 основи аденіну на цитозин. Саме цей поліморфізм пов'язують із варіабельністю функціональної активності рецептора AT1-P, що зумовлює розвиток ЕГ. Дослідження впливу активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) на розвиток ЕГ та її ускладнення – хронічну серцеву недостатність (ХСН) – у жінок постменопаузного віку нечисленні [3].

### Мета роботи

Удосконалення діагностики схильності жінок постменопаузного віку до розвитку ЕГ і виникнення в них ХСН шляхом визначення поліморфних генотипів рецептора ангіотензину II першого типу та відповідного структурно-функціонального стану міокарда.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 180 жінок постменопаузного віку, мешканок Подільського регіону України, середній вік становив  $57,17 \pm 0,30$  року. Група контролю – 80 осіб без ознак серцево-судинних захворювань. Основна група дослідження – 100 жінок з ЕГ: 50 пацієток з ЕГ II стадії (середній вік –  $56,46 \pm 0,50$  року); у 50 хворих виявили

клінічні ознаки ХСН II–III функціональних класів (ФК), що розвинулась на тлі ЕГ, середній вік –  $57,49 \pm 0,48$  року, вірогідно не відрізнявся від віку пацієнок із неускладненою ЕГ. Діагноз гіпертонічна хвороба (ГХ) встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з клінічними рекомендаціями з лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2013) [8]. Діагноз ХСН встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [9].

Обов'язкові критерії залучення в дослідження: відсутність в анамнезі та за медичною документацією даних про перенесені ускладнення ЕГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), наявність симптомів та анамнестичних вказівок на ішемічну хворобу серця, розвиток якої передував виникненню ЕГ.

У дослідження не залучали осіб із вторинною артеріальною гіпертензією, наявністю ендокринологічних, аутоімунних, гематологічних, паранеопластичних захворювань, із порушенням функції печінки та нирок, хронічним обструктивним захворюванням легень.

Визначення алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена AT1-P виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі PNC-2 («Techne», Велика Британія) в лейкоцитах венозної крові. Це дослідження здійснили спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник – проф. І. П. Кайдашев).

Для оцінювання параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки застосовували ЕхоКГ на ехокардіографі «Biomedica Sim 5000plus». За допомогою лінійних розмірів визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) з використанням формули Penn Convention, розраховували індекс ММЛШ (iММЛШ) [8]. Критерієм гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) вважали iММЛШ  $\geq 95$  г/м<sup>2</sup> за рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) [9]. Діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) оцінювали відповідно до чинних рекомендацій [10]. Стан систолічної функції міокарда ЛШ оцінювали за показником фракції викиду (ФВ). Систолічну функцію вважали збереженою у випадках, коли ФВ становила понад 40 %.

Математичне опрацювання виконали на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 6.0 (версія 6.0.437.0, серійний номер 31415926535897). Застосовували параметричні та непараметричні статистичні методи: при нормальному розподілі показників вірогідність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали за критерієм Стюдента (t); для вибірок, які не відповідали закону нормального розподілу, розраховували непараметричний критерій U – Манна–Уїтні. Аналіз відмінностей частот генотипів у групах виконали із застосуванням критерію  $\chi^2$ -Пірсона (з поправкою Йейтса для малих груп). Перевірку розподілу частот поліморфних генів у популяції виконали відповідно до

закону рівноваги Харді–Вайнберга. Відношення шансів розраховували на підставі таблиць спряженості. Результати вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

## Результати

Розподіл частот генотипів гена AT1-P серед жінок постменопаузного віку, мешканок Подільського регіону України, відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. У жінок без ознак серцево-судинних захворювань частота генотипу AA гена AT1-P становить 67,5 % (n = 54), генотипу AC – 27,5 % (n = 22), генотипу CC – 5,0 % (n = 4) ( $p_{AA-AC} \leq 0,05$ ;  $p_{AA-CC} \leq 0,05$ ;  $p_{AC-CC} > 0,05$ ). Вивчаючи розподіл частот генотипів та алелей гена AT1-P у хворих на ЕГ, встановили: пацієнтки є переважно носіями генотипу AC – 49 (49,0 %). Генотип AA успадкували 40,0 % хворих (n = 40), а генотип CC визначили в найменшій частині пацієнок – 11,0 % ( $p_{AA-CC} \leq 0,05$ ,  $p_{AC-CC} \leq 0,05$ ).

Враховуючи особливості нейрон-гуморальної регуляції функції міокарда та відомий вплив ангіотензину II та альдостерону на структуру міокарда та шляхи його реалізації, цікаво вивчити структурно-функціональні показники стану міокарда в носіїв поліморфних генів AT1-P (табл. 1).

Встановили, що в пацієнок з ЕГ, як і в жінок без ознак серцево-судинних захворювань, успадкування генотипів AC і CC характеризується суттєвішими порушеннями внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки, ніж успадкування генотипу AA. В осіб без ознак серцево-судинної патології, носіїв алелі C, індекс маси міокарда ЛШ перевищував нормативний показник, що може свідчити про можливість субклінічних змін серця, що зумовлені наявністю цієї алелі в генотипі AT1-P. Такі зміни в міокарді врешті можуть призвести до швидкого формування «гіпертензивного» серця в разі розвитку в таких жінок ЕГ. Хворим на ЕГ, які є носіями алелі C, притаманні вірогідно вищі середні величини розмірів та об'ємів ЛШ, величини iММЛШ, лівого передсердя (ЛП), ніж носіям генотипу AA ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Відомо, що здебільшого першим етапом формування ХСН у хворих на ЕГ є розвиток діастолічної дисфункції (ДД) лівого шлуночка. Це підтверджується й у виконаному дослідженні: ДД визначили у 40 % хворих з ЕГ без ознак ХСН IIA стадії та у 100 % пацієнтів з ознаками ХСН. Ознаки ДД виявили у 17 (68,00 %) пацієнок з ЕГ без ознак ХСН IIA стадії, які є носіями генотипу AC, у всіх хворих, носіїв генотипу CC, та тільки в 1 (4,35 %) носія генотипу AA (рис. 1).

Серед порушень діастолічної функції ЛШ у пацієнок з ЕГ без ознак ХСН IIA стадії у 18 (36 %) хворих виявили гіпертрофічний тип трансмітрального кровотоку (ТМК) (1 пацієнтка – носій генотипу AA, 17 – носії генотипу AC), у 2 – псевдонормальний тип ТМК, всі хворі з цим типом ТМК є носіями генотипу CC.

Підсумовуючи наведені результати, можна зробити висновок: у хворих на неускладнену ЕГ діастолічна дисфункція серця певною мірою компенсована, але вираженіша в носіїв генотипу з алеллю C – AC. У цих пацієнок вірогідно частіше реєструють ДД ЛШ із виявленням переважно гіпертрофічного типу ТМК.

Таблиця 1. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок постменопаузного віку, носіїв генотипів гена АТ1-Р (М ± m)

Показники	Група дослідження	Носії генотипу АА	Носії генотипу АС	Носії генотипу СС	p < 0,05
<b>Особі без ознак серцево-судинних захворювань (n = 80)</b>					
ТЗСЛШ, см	0,94 ± 0,01	0,90 ± 0,01	1,002 ± 0,010	1,02 ± 0,01	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub>
ТМШП, см	0,93 ± 0,01	0,89 ± 0,01	0,98 ± 0,01	1,020 ± 0,004	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub>
iММЛШ г/м <sup>2</sup>	85,21 ± 1,62	79,70 ± 1,95	96,44 ± 0,79	99,07 ± 0,32	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub>
КДО, мл	88,53 ± 1,50	84,47 ± 1,85	97,56 ± 1,92	93,54 ± 0,94	P <sub>AA-AC</sub>
КСО, мл	31,49 ± 0,78	31,56 ± 0,89	30,71 ± 1,60	34,91 ± 4,89	—
ФВ, %	64,03 ± 0,85	62,30 ± 0,93	68,51 ± 1,55	62,72 ± 5,18	P <sub>AA-AC</sub>
ЛП, см	3,28 ± 0,04	3,29 ± 0,05	3,26 ± 0,08	3,33 ± 0,11	—
IVRT, мс	76,54 ± 0,89	72,66 ± 0,71	82,64 ± 1,07	95,25 ± 1,25	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>
DT, мс	164,64 ± 1,95	155,52 ± 1,15	178,64 ± 2,47	210,75 ± 1,89	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>
<b>Хворі на ЕГ (n = 100)</b>					
ТЗСЛШ, см	1,20 ± 0,01*	1,14 ± 0,01*	1,23 ± 0,01*	1,27 ± 0,01*	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub>
ТМШП, см	1,21 ± 0,01*	1,67 ± 0,01*	1,24 ± 0,01*	1,27 ± 0,05*	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub>
iММЛШ г/м <sup>2</sup>	161,44 ± 3,24*	135,58 ± 3,83*	172,15 ± 2,99*	207,79 ± 6,12*	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>
КДО, мл	128,35 ± 2,39*	109,36 ± 2,77*	137,68 ± 2,64*	155,89 ± 3,44*	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>
КСО, мл	63,16 ± 2,35*	50,05 ± 2,56*	67,07 ± 3,12*	93,38 ± 5,88*	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>
ФВ, %	51,96 ± 1,09*	54,96 ± 1,42*	52,07 ± 1,60*	40,52 ± 2,83*	P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>
ЛП, см	3,91 ± 0,05*	3,53 ± 0,07*	4,08 ± 0,05*	4,53 ± 0,12*	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>
Е/А, ум.од.	1,15 ± 0,08*	0,99 ± 0,07*	1,02 ± 0,09*	2,30 ± 0,43*	P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>
IVRT, мс	91,55 ± 1,74*	92,33 ± 2,34*	93,68 ± 2,69*	79,27 ± 4,89*	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub>
DT, мс	221,03 ± 5,63*	92,33 ± 2,34*	93,68 ± 2,69*	79,27 ± 4,89*	P <sub>AA-AC</sub> ; P <sub>AA-CC</sub> ; P <sub>AC-CC</sub>

\*: відмінність вірогідна (p < 0,05) порівняно з групою контролю.

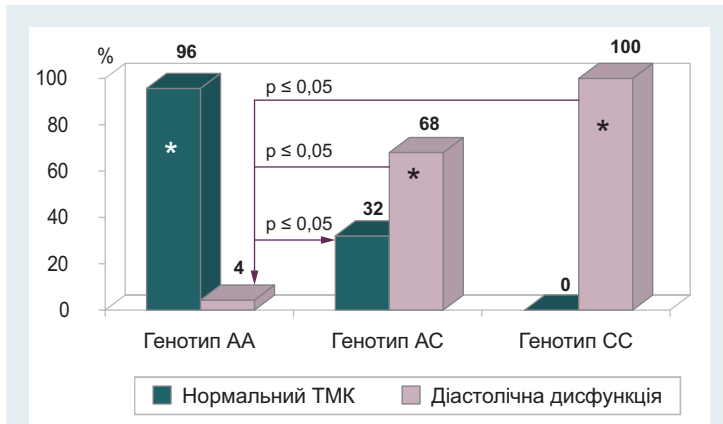


Рис. 1. Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на неускладнену ЕГ, носіїв різних генотипів АТ1-Р, (%).

\*: різниця показників вірогідна при p < 0,05.

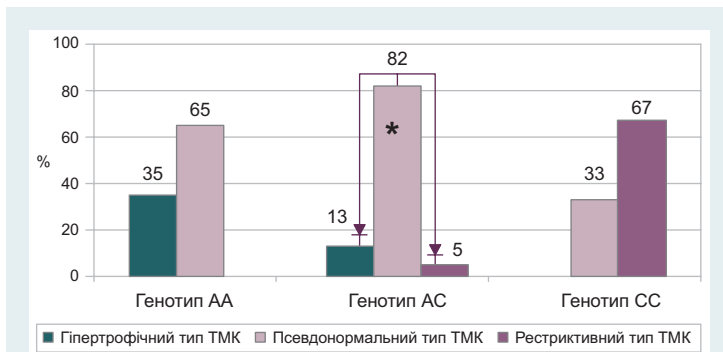


Рис. 2. Діастолічна функція ЛШ у жінок постменопаузного віку з ЕГ та ознаками ХСН, носіїв різних генотипів АТ1-Р, (%).

\*: різниця показників вірогідна в межах генотипу (p < 0,05).

Успадкування генотипу АС гена АТ1-Р у пацієнок з ЕГ, що ускладнена ХСН, також асоціюється з порушенням діастолічної функції за псевдонормальним і рестриктивним типами (рис. 2).

Враховуючи високий ризик виникнення такого ускладнення ЕГ, як ХСН у жінок, які є носіями генотипів з алеллю С, перспективним є визначення структурної організації гена АТ1-Р. За допомогою дискримінантного аналізу розробили математичні моделі, завдяки яким можливе попереднє визначення варіанта структурної організації гена АТ1-Р у жінок постменопаузного віку. Як вихідні дані використали показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки.

Для практично здорових жінок:

$$\text{«Апель А»} = -1,07 \times \text{ММЛШ} + 104,18 \times \text{ФВ} + 0,63 \times \text{DT} - 1,79 \times \text{IVRT} - 74,08 \times \text{іКДО} + 207,5 \times \text{іКСО} - 3401,68;$$

$$\text{«Апель С»} = -0,84 \times \text{ММЛШ} + 103,45 \times \text{ФВ} + 0,76 \times \text{DT} - 1,39 \times \text{IVRT} - 73,9 \times \text{іКДО} + 205,76 \times \text{іКСО} - 3417,03.$$

Величини показника класифікації дають змогу вважати практично здорових жінок постменопаузного віку носіями алелі А при значеннях показника, що близькі до 3401,68 (точність – 97 %), носіями алелі С – 3417,03 з точністю 96 % (статистика Wilks'Lambda = 0,21, F(8,71) = 34,04, p < 0,001).

Для жінок з ЕГ:

$$\text{«Апель А»} = 97,57 \times \text{ЛП} + 0,05 \times \text{ММЛШ} + 4,37 \times \text{ФВ} + 0,21 \times \text{DT} + 15,32 \times \text{Е/А} - 1,16 \times \text{УІ} - 311,25;$$

$$\text{«Апель С»} = 102,38 \times \text{ЛП} + 0,11 \times \text{ММЛШ} + 4,62 \times \text{ФВ} + 0,24 \times \text{DT} + 16,62 \times \text{Е/А} - 1,26 \times \text{УІ} - 362,33.$$

Величини показника класифікації дають можливість вважати жінок постменопаузного віку з ЕГ



носіями алелі А при значеннях показника, що близькі до 311,25, носіями алелі С – 362,33 (статистика Wilks'Lambda = 0,38, F(6,9) = 24,73, p < 0,001). Точність класифікації в категорію носіїв алелі А становить 80 %, алелі С – 96 %.

## Обговорення

За даними багатьох досліджень, поліморфізм гена AT1-P є фактором, який може відігравати одну з основних ролей у виникненні та прогресуванні ЕГ. Так, успадкування алелі С гена AT1-P можна вважати чинником загального серцево-судинного ризику, оскільки зв'язок між успадкуванням алелі С і розвитком ГХ встановлено в результаті численних досліджень, здійснених у різних країнах (Данія [11], Польща [11], Франція [11], Норвегія [12], Японія [12, 13], Китай [14], Індія [15], регіони Росії [7, 12, 16]).

Дослідження поліморфізму гена AT1-P виконали і в Україні. В результаті показано зв'язок між успадкуванням генотипів з алеллю С та ЕГ у жителів Полтавщини [10], Дніпропетровщини [17], Одещини [18], Харкова [19, 20]. Дещо відмінні результати показали дослідження, здійснені на Буковині, коли виявили переважне успадкування генотипів АА гена AT1-P [21].

Поліморфізм гена AT1-P вивчали і серед чоловіків зрілого віку, мешканців Вінницької області. Встановили асоціацію носійства генотипу АС та алелі С у хворих на ГХ з формуванням вираженої ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка, розвитком діастолічної та систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка та розвитком ХСН [12].

Дані, що навели, показують: у рамках обстеження населення України є певні відмінності в успадкуванні варіантів генів AT1-P. Однією з можливих причин цього, крім безпосередньо генетичних факторів, є методологічні розбіжності. Тому вивчення названих поліморфізмів в окремій популяції з дотриманням відповідних правил для генетичних досліджень може дати точніший у прогностичному аспекті результат.

Протягом статистичного аналізу, який наведено, встановили: у практично здорових жінок частота виявлення генотипу АА переважає над такою для генотипів АС і СС (p ≤ 0,05). Під час вивчення розподілу різних варіантів генотипу AT1-P серед жінок постменопаузального віку, які страждають на ЕГ (ЕГ II стадії та ЕГ, яка ускладнена ХСН ІІА стадії), та порівняння результатів з контрольною групою встановили: найбільша частота носійства генотипу АА зареєстрована в осіб контрольної групи, генотипу АС – у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу II стадії, а СС – у пацієнок із гіпертонічною хворобою, що ускладнена ХСН ІІА стадії. Ці відомості збігаються з результатами досліджень, котрі виконані серед населення інших країн і серед жителів Полтавської, Харківської, Одеської областей України.

Враховуючи названі особливості розподілу генотипів та алелей гена AT1-P у жінок постменопаузального віку, мешканок Поділля, виконали розрахунок ймовірності виникнення ЕГ і ХСН на її тлі серед практично здорових жінок постменопаузального віку, мешканок Вінниччини. Визначили, що ймовірність виникнення ЕГ у таких жінок становить для носіїв алелі А 46 %, у разі успадкування алелі С – 50 %.

Імовірність мати ЕГ, що ускладнена ХСН, у випадку успадкування алелі А становить 34 %, алелі С – 64 % (модель вірогідна при  $\chi^2 = 16,81$ , p < 0,01). Отже, успадкування алелі С можна вважати фактором, що здатен зумовлювати формування такого ускладнення ЕГ, як ХСН у жінок постменопаузального віку, котрі живуть у Подільському регіоні країни.

Протягом вивчення структурно-функціональних параметрів серця в жінок постменопаузального віку з ЕГ різних стадій, носіїв різних генотипів гена AT1-P, визначили: в носіїв генотипів АС і СС процеси ремоделювання лівого шлуночка, зміни його систолічної, діастолічної функції були вираженішими, ніж у носіїв гомозиготного генотипу АА.

## Висновки

1. Успадкування генотипів гена AT1-P з алеллю С – АС і СС жінками постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України, асоціюється з наявністю ЕГ та більшою ймовірністю виникнення ХСН. Носійство алелі С визначає ймовірність виникнення ХСН на тлі ЕГ – 64 % (модель вірогідна при  $\chi^2 = 16,81$ , p < 0,01).

2. Успадкування жінками з ЕГ генотипів гена AT1-P із наявністю алелі С також асоціюється з переважним виявленням діастолічної та систолічної дисфункції лівого шлуночка при різному перебігу ЕГ. При цьому в пацієнок з ЕГ, що ускладнена ХСН, носійство алелі С асоціюється з суттєвішими порушеннями діастолічної функції лівого шлуночка за псевдонормальним і ретрикативним типами.

3. У випадку неможливості лабораторного визначення генетичної структури гена AT1-P, враховуючи більшу ймовірність виникнення в носіїв алелі С гена AT1-P такого ускладнення ЕГ, як ХСН, можуть бути використані математичні моделі для орієнтовного визначення структури гена за показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення генетичних маркерів схильності до розвитку ЕГ, що дасть змогу контролювати рівень захворюваності на цю патологію шляхом прогнозування ризику її розвитку та формування ускладнень, а також вивчення фармакогенетичних особливостей, які асоціюються з успадкуванням різних генотипів гена AT1-P жінками постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону країни.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Сакович О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.  
Жебель В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.  
Поліщук Т. В., асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Франчук С. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.  
Сурсаєва Л. М., аспірант каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

#### Сведения об авторах:

Сакович Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.  
Жебель В. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2 Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.  
Полищук Т. В., ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.  
Франчук С. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.  
Сурсаева Л. Н., аспирант каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

#### Information about authors:

Sakovych O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.  
Zhebel V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.  
Polishchuk T. V., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.  
Franchuk S. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.  
Sursaieva L. M., MD, PhD student of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 29.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 01.06.2018

Прийнято до друку / Accepted: 08.06.2018

#### Список літератури

- [1] Пашкова Ю.П. Структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв різних варіантів гена мозкового натрій-уретичного пептиду / Ю.П. Пашкова, Г.О. Палагнюк, В.М. Жебель // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – Т. 20. – №1(2). – С. 165–171.
- [2] Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2014. – 280 с.
- [3] Сакович О.О. Успадкування поліморфних генотипів гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та фактори ризику розвитку гіпертонічної хвороби у жінок, які проживають у Вінницькій області / О.О. Сакович, В.М. Жебель, А.Ф. Гуменюк // Запорозький медичний журнал. – 2011. – Т. 13. – №4. – С. 44–47.
- [4] Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk / H. Warren, E. Evangelou, C. Cabrera, et al. // Nature Genetics. – 2017. – Vol. 49(3). – P. 403–415.
- [5] Zeller T. Genomewide association studies in cardiovascular disease—an update 2011/ T. Zeller, S. Blankenberg, P. Diemert // Clin. Chem. – 2012. – Vol. 58. – №1. – P. 92–103.
- [6] Padmanabhan S. Genomics of hypertension / S. Padmanabhan, A. Aman, A.F. Dominiczak // Pharmacological Research. – 2017. – Vol. 121. – P. 219–229.
- [7] Особенности клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от полиморфного варианта гена AGTR1 / Т.Ю. Зотова, А.П. Кубанова, М.М. Азова, А. Аит Аисса // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – №5. – С. 404–407.

- [8] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31(7). – P. 1281–1357.
- [9] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк та ін. // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – №1(1). – С. 6–66.
- [10] Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton, et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29(4). – P. 277–314.
- [11] Поліморфізм рецептора ангіотензину II 1-го типу у больных есенціальній гіпертензією в українській популяції / И.П. Кайдашев, М.С. Расин, Л.Г. Савченко и др. // Цитология и генетика. – 2005. – №5. – С. 51–55.
- [12] Генотип рецептора ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / В.М. Жебель, О.Л. Старжинська, Ю.О. Гефтер та ін. // Артериальная гипертензия. – 2009. – №1(3). – С. 24–29.
- [13] Association of interactions between dietary salt consumption and hypertension-susceptibility genetic polymorphisms with blood pressure among Japanese male workers / T. Imaizumi, M. Ando, M. Nakatochi, et al. // Clin Exp Nephrol. – 2017. – Vol. 21. – №3. – P. 457–464.
- [14] Tong J. Effect of Interaction Between Noise and A1166C Site of AT1R Gene Polymorphism on Essential Hypertension in an Iron and Steel Enterprise Workers / J. Tong, Y. Wang, J. Yuan, et al. // J Occup Environ Med. – 2017. – №59(4). – P. 12–416.
- [15] Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction / A. Mishra, A. Srivastava, S. Kumar, et al. // Indian Heart J. – 2015. – Vol. 67(3). – P. 214–221.
- [16] Анализ полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в дагестанской популяции / М.З. Саидов, С.Н. Маммаев, А.А. Абдуллаев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. – №10(150). – С. 76–84.
- [17] Дзяк Г.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №4. – С. 34–39.
- [18] Тихонова С.А. Поліморфізм генов рецептора ангіотензину II першого типу і синтази альдостерону у молодих чоловіків з різними рівнями артеріального тиску і наслідственным анамнезом по гіпертонічній хворобі / С.А. Тихонова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – №3. – С. 61–66.
- [19] Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II 1-го типу і його вплив на ефективність терапії олімесартаном у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В.І. Целуйко, Т.Р. Брегадзе, Н.Е. Міщук, З.С. Вашикидзе // Український кардіологічний журнал. – 2013. – №4. – С. 21–27.
- [20] Особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від поліморфізму гена AGTR1 / А.С. Шалімова, О.М. Біловол, М.М. Кочуєва та ін. // Кардиология от науки к практике. – 2015. – №3(16). – С. 22–29.
- [21] Sydorochuk L.P. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension / L.P. Sydorochuk, K.M. Amosova // The New Armenian Medical Journal. – 2011. – Vol. 5. – №2. – P. 35–43.

#### References

- [1] Pashkova, I. P., Palahniuk, H. O., & Zhebel, V. M. (2016). Strukturno-funktsionalni pokaznyky miokarda u cholovikiv meshkantsiv Podil'skoho rehionu Ukrainy z hipertoničnoiu khvorobou II stadii, nosiiv riznykh variantiv hena mozkovoho natriuretychnoho peptydu [Structural and functional indicators of myocardium in men citizens of podillia region in ukraine with essential hypertension stage ii carriers of different variants of the brain natriuretic peptide gene]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 20, 1(2), 165–171. [in Ukrainian].
- [2] Kovalenko, V. M., & Komatskyi, V. M. (Eds.) (2014). *Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-sotsialna i suspilno-politychna problema [Diseases of the circulatory system as medical-social and socio-political problem]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [3] Sakovych, O. O., Zhebel, V. M., & Humeniuk, A. F. (2011). Uspadkuvannia polimorfnykh henotypiv hena retseptora anhiotenzynu II 1-ho typu ta faktory ryzyku rozvytku hipertoničnoiu khvorobu u zhinok, yaki prozhyvaiut u Vinnytskii oblasti [Inheritance of polymorphic genotypes of

- the angiotensin II receptor type II and risk factors for the development of hypertensive disease in women living in the Vinnytsia region]. *Zaporozhye medical journal*, 13(4), 44–47. [in Ukrainian].
- [4] Warren, H., Evangelou, E., Cabrera, C., Gao, H., Ren, M., Mifsud, B., Ntalla, I., et al. (2017). Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature Genetics*, 49(3), 403–415. doi: 10.1038/ng.3768.
- [5] Zeller, T., Blankenberg, S., & Diemert, P. (2012). Genomewide association studies in cardiovascular disease—an update 2011. *Clin. Chem.*, 58(1), 92–103. doi: 10.1373/clinchem.2011.170431.
- [6] Padmanabhan, S., Aman, A., & Dominiczak, A. F. (2017). Genomics of hypertension. *Pharmacological Research*, 121, 219–229. doi: 10.1016/j.phrs.2017.04.031.
- [7] Zotova, T. Yu., Kubanova, A. P., Azova, M. M., & Aut Aissa Amira. (2017). Osobennosti klinicheskogo techeniya arterial'noj gipertenzii v zavisimosti ot polimorfnoho varianta gena AGTR1 [Peculiarities of the clinical picture of arterial hypertension depending on polymorphic variant of AGTR1 gene]. *Klinicheskaya medicina*, 95(5), 404–407. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-5-404-407. [in Russian].
- [8] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 31(7), 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- [9] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. I., Kovalenko, V. M., Korkushko, et al. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, 1(1), 6–66. [in Ukrainian].
- [10] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F. 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- [11] Kajdashev, I. P., Rasin, M. S., Savchenko, L. G., Shlykova, O. A., & Yakimishyna, L. I. (2005). Polimorfizm retseptora angiotenzina II 1-go tipa u bol'nykh e'ssencial'noj gipertenzii v ukrainskoy populatsii [Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor in patients with essential hypertension in Ukrainian population]. *Citologiya i genetika*, 5, 51–55. [in Russian].
- [12] Zhebel, V. M., Starzhynska, O. L., Gefter, Yu. O., Blonar, O. L., Paliy, I. K., & Shevchuk, O. K. (2009). Henotyp retseptora anhiotenzynu II 1-ho tipu yak faktor vplyvu na strukturu ta funktsii miokarda u khvorykh na hipertnichnu khvorobu riznoi tiazhkosti [The genotype of angiotensin II receptor type II as a factor of influence on the structure and function of the myocardium in patients with Essential hypertension of different severity]. *Arterial'naya gipertenziya*, 1(3), 24–29. [in Ukrainian].
- [13] Imaizumi, T., Ando, M., Nakatochi, M., Maruyama, S., Yasuda, Y., Honda, H., et al. (2017). Association of interactions between dietary salt consumption and hypertension-susceptibility genetic polymorphisms with blood pressure among Japanese male workers. *Clin Exp Nephrol.*, 21(3), 457–464. doi: 10.1007/s10157-016-1315-3.
- [14] Tong, J., Wang, Y., Yuan, J., Yang, J., Wang, Z., Zheng, Y., et al. (2017). Effect of Interaction Between Noise and A1166C Site of AT1R Gene Polymorphism on Essential Hypertension in an Iron and Steel Enterprise Workers. *J Occup Environ Med.*, 59(4), 412–416. doi: 10.1097/JOM.0000000000000970.
- [15] Mishra, A., Srivastava, A., Kumar, S., Mittal, T., Garg, N., Agarwal, S. K., et al. (2015). Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. *Indian Heart J.*, 67(3), 214–221. doi: 10.1016/j.ihj.2015.04.013.
- [16] Saidov, M. Z., Mammaev, S. N., Abdullaev, A. A., Arapkhanova, T. B., & Israilova, G. R. (2017). Analiz polimorfizmov genov renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy i svyaz' s vazopressorami pri e'ssencial'noj arterial'noj gipertenzii s gipertrofiyev legovo zheludochka v dagestanskoj populatsii [Analysis of polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system and relation to vasopressors in essential systemic hypertension with the left ventricle hypertrophy in dagestan republic]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 22, 10(150), 76–84. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-76-84. [in Russian].
- [17] Dzyak, G. V., & Kolesnik, T. V. (2008). Genotipicheskie «ansambli» polimorfnykh markerov genov renin-angiotenzinovoy sistemy u bol'nykh s gipertonicheskoy bolezn'yu [Genotypic «ensembles» of polymorphic markers of genes of the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension]. *Ukrainskiy kardiologichnyi zhurnal*, 4, 34–39. [in Russian].
- [18] Tykhonova, S. A. (2008). Polimorfizm genov receptora angiotenzina II pervogo tipa i sintazy al'dosterona u molodykh muzhchin s raznymi urovniami arterial'nogo davleniya i nasledstvennym anamnezom po gipertonicheskoy bolezn'i [Gene polymorphism of angiotensin II receptor of the 1st type and aldosterone synthase in young men with different blood pressure levels and hereditary predisposition to primary hypertension]. *Ukrainskiy terapevtichnyi zhurnal*, 3, 61–66. [in Russian].
- [19] Tseluyko, V. J., Bregvadze, T. R., Mishchuk, N. E., & Vashakidze, Z. S. (2013). Polimorfizm gena receptora angiotenzina II 1-go tipa i ego vliyanie na jeffektivnost' terapii olmesartanom u pacientov s gipertonicheskoy bolezn'ju [Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and its influence upon efficiency of olmesartan treatment in patients with essential hypertension]. *Ukrainskiy kardiologichnyi zhurnal*, 4, 21–27. [in Ukrainian].
- [20] Shalimova, A. S., Bilovol, O. M., Kochuieva, M. M., et al. (2015). Osoblyvosti remodeliuvannia sertsia i sudyn u patsientiv z hipertnichnoiu khvoroboiu i sputnim tsukrovym diabetom 2 tipu v zalezhnosti vid polimorfizmu gena AGTR1 [Features of cardiac and vascular remodeling in patients with hypertension and concomitant diabetes mellitus type 2, depending on the polymorphism of the AGTR1]. *Kardiologiya ot nauki k praktike*, 3(16), 22–29. [in Ukrainian].
- [21] Sidorchuk, L. P., & Amosova, K. M. (2011). Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension. *The New Armenian Medical Journal*, 5(2), 35–43.