

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА AGTR1 (1166A>C) У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ*М.М. Сем'янів*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:*есенційна артеріальна гіпертензія, поліморфізм А1166С гена AGTR1, фактори ризику.**Буковинський медичний вісник. Т.24, № 4 (96). С. 99-104.**DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109**E-mail: m.semianiv@bsmu.edu.ua***Мета роботи** – проаналізувати асоціацію факторів ризику із поліморфізмом 1666 A>C гена AGTR1 у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. **Матеріал і методи.** Скринінг пройшли 100 хворих, з яких для 72 виконали генотипування. Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб, які не відрізнялися за статтю та віком, та з групою хворих.**Результати.** Отримані нами дані підтвердили, що рівень підвищення артеріального тиску асоціює певною мірою із модифікованими (цукровий діабет типу 2, тютюнопаління, індекс маси тіла) та немодифікованими чинниками (обтяжений сімейний анамнез, стать) ризику розвитку есенційної артеріальної гіпертензії. Результати аналізу рівнів артеріального тиску з урахуванням поліморфізму А1166С гена AGTR1 показали, що значення систолічного та діастолічного артеріального тиску у групі хворих носіїв С-алеля були вищими, ніж у носіїв АА-генотипу: САТ – на 5,38 % ($p < 0,05$), ДАТ – на 5,15 % ($p < 0,05$).**Висновки.** Рівень артеріального тиску у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію прямо залежить від індексу маси тіла та куріння. У носіїв С-алеля гена AGTR1 (А1166С) рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску перевищує такі у власників АА-генотипу. Наявність С-алеля гена AGTR1 (А1166С) підвищує ризик тяжчого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії майже удвічі [OR=2,75; $p=0,037$].**ФАКТОРЫ РИСКА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА AGTR1 (1166A>C) У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ***М.Н. Семьянив***Ключевые слова:***эссенциальная артериальная гипертензия, полиморфизм А1166С гена AGTR1, факторы риска.**Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 4 (96). С.99-104.***Цель работы** – проанализировать ассоциации факторов риска с полиморфизмом 1666 A>C гена AGTR1 у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.**Материал и методы.** Скрининг прошли 100 больных, из которых для 72 выполнили генотипирование. Контрольную группу составили 48 практически здоровых лиц, которые не отличались по полу и возрасту, и с группой больных.**Результаты.** Полученные нами данные подтвердили, что уровень поднятия артериального давления ассоциирует определенной степени с модифицированными (сахарный диабет типа 2, курение, индекс массы тела) и немодифицированными факторами (отягощенный семейный анамнез, пол) риска развития эссенциальной артериальной гипертензии. Результаты анализа уровней артериального давления с учетом полиморфизма А1166С гена AGTR1 показали, что значения систолического и диастолического артериального давления в группе больных носителей С-аллеля были выше, чем у носителей АА-генотипа: САТ - на 5,38% ($p < 0,05$), ДАД - на 5,15% ($p < 0,05$).**Выводы.** Уровень артериального давления у больных с эссенциальной артериальной гипертензией напрямую зависит от индекса массы тела и курения. В носителей С-аллеля гена AGTR1 (А1166С) уровень систоли-

Оригінальні дослідження

ческого и диастолического артериального давления превышает такие у владельцев AA-генотипа. Наличие C-аллеля гена AGTR1 (A1166C) повышает риск тяжелого течения эссенциальной артериальной гипертензии почти вдвое [OR = 2,75; p = 0,037].

RISK FACTORS AND AGTR1 GENE POLYMORPHISM (1166A>C) IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

M.M. Semianiv

Key words: essential hypertension, AGTR1 gene A1166C polymorphism, risk factors.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 4 (96). P. 99-104.

Objective – to analyze the association of risk factors with the 1666 A>C polymorphism of the AGTR1 gene in patients with essential hypertension.

Material and methods. 100 patients were screened, 72 of whom were genotyped. The control group consisted of 48 healthy individuals who did not differ in gender and age, and with the group of patients.

Results. The obtained data confirmed that the level of blood pressure elevation is associated, to some extent, with modified (diabetes mellitus 2, smoking, body mass index) and unmodified factors (family history, gender) the risk of essential hypertension. The results of the analysis of blood pressure levels considering the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene showed that the values of systolic and diastolic blood pressure in the group of patients with C-allele carriers were higher than in carriers of AA genotype: SBP – by 5.38% ($p < 0.05$), DBP – by 5.15% ($p < 0.05$).

Conclusions. The level of blood pressure in patients with essential hypertension depends on body mass index and smoking. In carriers of the C-allele of the AGTR1 gene (A1166C), the level of systolic and diastolic blood pressure exceeds the ones of the carriers of the AA genotype. The presence of the C-allele of the AGTR1 gene (A1166C) almost doubles the risk of severe essential hypertension [OR = 2.75; p = 0.037].

Вступ. Есенційна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) є гетерогенним захворюванням, механізм розвитку якого є поліетіологічним [1]. У наукових працях неодноразово було доведено, що рівень артеріального тиску (АТ) залежить як від кардіоваскулярних чинників і факторів навколишнього середовища, так і від генетичних маркерів, що впливають на індивідуальний ризик розвитку даної патології. Генетичні чинники при розвитку ЕАГ відіграють одну з важливих ролей в ініціації захворювання, тому особливе значення в сучасній медицині надається молекулярно-генетичним методам аналізу з ідентифікацією поліморфних ділянок [2-5].

Одним з добре відомих механізмів регуляції АТ є ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), у функціонування якої значний внесок робить ангіотензин ІІ. Активність даного поліпептиду кодується відповідним геном рецептора типу 1 та типу 2 (AGTR1, AGTR2) з поліморфізмом А1666С (А> С). Ген AGTR1 кодує рецептор І-го типу ангіотензину ІІ (АТ1). Рецептор АТ1, діючи як вазопресор і регулятор секреції альдостерону, зв'язується з ангіотензином ІІ [3, 6, 8]. Це зв'язування призводить до вазоконстрикції та гіперсекреції альдостерону, а отже, і збільшення ниркової абсорбції солі та води зі збільшенням кількості позаклітинної рідини, що спричиняє підвищення АТ. Патогенетично зміни

експресії гена призводять до підвищеної чутливості рецепторів до ангіотензину-ІІ, що запускає, таким чином, механізм розвитку ЕАГ. Саме на фоні генетичної схильності, стилю життя, серцево-судинні та фактори довкілля чинять найбільш значущий вплив на розвиток даної патології [4, 7].

Незважаючи на неодноразові докази того, що приблизно 50% варіабельності АТ пояснюють генетичні фактори, окремі гени, відповідальні за більшість варіабельності АТ у популяції, ще не до кінця ідентифіковані. Складність проблеми полягає в тому, що взаємодія алелів у багатьох локусах, а також вплив факторів зовнішнього середовища призводять до численних варіантів експресії генів [7, 8].

Мета роботи – проаналізувати асоціацію факторів ризику із поліморфізмом 1666 А>С гена AGTR1 у хворих на ЕАГ.

Матеріал і методи. Дослідження проводилось відповідно до Європейської конвенції про права людини та біомедицину, передбачало дотримання концепції інформованої згоди пацієнта, оцінки ризику шкоди та користі, принципу конфіденційності та поваги до особистості пацієнтів. Усі пацієнти лікувалися в сімейних лікарів КНП МП№3, м. Чернівці. Генетичне дослідження проведене в лабораторії Запорізького державного ме-

дичного університету. Після скринінгу на відповідність критеріям включення та виключення обрано 100 хворих, з яких для 72 виконали генотипування: 70,84% (51) жінок, 29,16% (21) чоловіків, середній вік пацієнтів становив $(57,86 \pm 1,81)$ років. Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб: 62,5% (30) жінок, 37,5% (18) чоловіків, середній вік становив $(49,11 \pm 8,62)$ років, які не відрізнялися за статтю та віком та з групою хворих ($p > 0.05$).

Критерії включення. До дослідження були включені хворі на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступеня підняття АТ, середнього і високого ризику; віком старше 40-70 років.

Критерії виключення. Не включали пацієнтів з ЕАГ III стадії з хронічною серцевою недостатністю вище, ніж II функціональний клас (NYHA III-IV); вторинна артеріальна гіпертензія; цукровий діабет I типу, суб- і декомпенсований ЦД типу 2 (з ураженням органів-мішеней діабету); зловякісна, або неконтрольована артеріальна гіпертензія; суб- та декомпенсовані захворювання печінки (втричі перевищують норму рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази);

бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень III-IV стадії зі значенням ризику C або D (GOLD 2019); загострення інфекційних захворювань; психічні розлади; онкологічні захворювання; прийом пероральних кортикостероїдів або контрацептивів; вагітність або період лактації.

Венозну кров обстежуваних забирали в стерильний вакутайнер, що містив ЕДТА. Вилучення ДНК з ядер лімфоцитів пацієнтів проводили відповідно до інструкції Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Для ампліфікації фрагментів ДНК гена AGTR1 проводили якісну полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі (RT-PCR) на CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Генотипування проводили за допомогою специфічних катетерів/зондів TaqMan системи виявлення RT-PCR CFX96.

Статистичну обробку проводили за допомогою засобів вільного та відкритого середовища RStudio. Комп'ютерний реєстр (база даних) отриманих показників створено з використанням Microsoft Excel. Зна-

Таблиця 1

Клінічно-демографічні показники з урахуванням ступеня есенційної артеріальної гіпертензії II стадії

Показник		Контроль-на група, n = 48	Хворі на есенційну артеріальну гіпертензію II ст.		
			Підвищений нормальний тиск n = 9	ЕАГ 1 ст., n = 31	ЕАГ 2-3 ст., n = 32
Вік, роки M±SE		49,11±8,62	57,62±3,01	59,13±1,23	56,84±1,21
Стать, n (%)	ч	18 (37.5%)	3 (33.3%)	7 (23%)	11 (34%)
	ж	30 (62.5%)	6 (66.7)	24 (77%)	21 (66%)
Спадковість за ЕАГ, n (%)	немає	12 (25%)	3 (33.3%)	10 (32%)	7 (22%)
	є	36 (75%)	6 (66.7%)	21 (68%)	25 (78%)
Цукровий діабет 2-го типу, n (%)	немає	48 (100%)	4 (44%)	25 (81%)	23 (72%)
	є	0 (0%)	5 (56%)	6 (19%)	9 (28%)
Тютюнопаління, n (%)	немає	22 (91%)	7 (78%)	24 (77%)	26 (81%)
	є	4 (9%)	2 (22%)	7 (23%)	6 (19%)
ІМТ, кг/м ² , M±SE	ч	27, 18±1,33	32,42±3,64	27,33±0,85	33,44±1,86 p ₁ <0,001
	ж	25,45±1,34	35,16±1,81 p<0,001	30,18±1,21 p _{чол} <0,05	31,17±1,21
ІМТ, n (%)	Нормальна маса тіла	18 (38%)	0 (0%)	5 (16%)	1 (4%)
	Зайва вага	20 (42%)	2 (22%)	12 (39%)	11 (34%)
	Ожиріння 1 ст.	8 (16%)	2 (22%)	10 (32%)	10 (31%)
	Ожиріння 2-3 ст.	2 (4%)	5 (56%)	4 (13%)	10 (31%)

Примітки: p – вірогідність відмінностей із групою контролю; p₁ – вірогідність відмінностей із хворими на ЕАГ 1-го ступеня підвищення АТ; p_{чол} – вірогідність відмінностей із чоловіками.

Оригінальні дослідження

чимість різниць середніх оцінено за допомогою t-test Welch [9]. Значення оцінок параметрів представлені у вигляді M±SE. Результати вважати вірогідними за p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Комплексно оцінюючи отримані результати нами встановлено, що вірогідних відмінностей за гендерним та віковим розподілом пацієнтів з урахуванням ступеня підвищення АТ у хворих на ЕАГ не спостерігалось (табл. 1). В усіх групах переважали жінки, вік пацієнтів у середньому становив (55,67±1,76) років. Близько 72% пацієнтів мали обтяжений сімейний анамнез за ЕАГ серед родичів першого ступеня споріднення. У третини пацієнтів, хворих на ЕАГ (34%), спостерігали супутній цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2), у той час як у контрольній групі ЦД 2 не виявили зовсім. У групі хворих удвічі частіше виявляли курців, ніж у контрольній групі, 21,3% та 9%, відповідно. Середні значення ІМТ хворих чоловіків на ЕАГ 2-3-го ступеня підвищення АТ були вищими на 22,36% від таких пацієнтів 1-го ступеня підвищення АТ (p1<0,001). А також значення ІМТ хворих жінок із підвищеним нормальним тиском були вищими на 38,15%, ніж у обстежених жінок групи контролю (p<0,001). Крім того, ІМТ жінок, хворих на ЕАГ 1-го ступеня, підвищення АТ перевищував ІМТ чоловіків, хворих на ЕАГ цього ж ступеня, підвищення АТ на 10,43% (рчол <0,05).

Ген рецептора AGTR1 представлений двома алелями, А та С. Розподіл генотипів та алелів 1666A>C поліморфізму гена AGTR1 у пацієнтів, які страждають на ЕАГ, та в контрольній групі суттєво не відрізнявся (рис. 1). В обох групах переважна більшість пацієнтів були носіями АА-генотипу.

Припускаючи гіпотезу, що існує асоціація між ЕАГ та поліморфізмом А1166С гена AGTR1, нами проведений аналіз відмінностей рівня АТ серед носіїв різних генотипів (табл. 2).

Отримані результати аналізу рівнів АТ з урахуванням поліморфізму гена AGTR1 показали, що значення САТ і ДАТ у групі хворих носіїв АА-генотипу, а також хворих носіїв С-алеля перевищили показники групи контролю (p<0,001): у хворих носіїв АА-генотипу показники САТ і ДАТ вище на 29,68% і 20,41 %, відповідно; у хворих носіїв С-алеля – на 38,72 % і 31,47 %, відповідно. Крім того, у групі хворих у носіїв С-алеля рівень АТ був вищим, ніж у носіїв АА-генотипу: САТ – на 5,38 % (p<0,05), ДАТ – на 5,15 % (p<0,05).

Результати аналізу клінічно-демографічних показників з урахуванням поліморфних варіантів гена AGTR1 наведено в таблиці 3. Щодо гендерного розподілу серед носіїв С-алеля в обох групах однаково переважали чоловіки у 2,5 раза (71% проти 29 %), серед носіїв АА-генотипу також в обох групах переважали чоловіки: у 2,3 раза більше у групі хворих, у 1,4 раза більше в групі контролю. Хворих чоловіків та жінок носіїв С-алеля траплялися в 2 рази частіше (66,6% проти 33,3%), порівняно з групою контролю, хворих чоловіків носіїв АА-генотипу було більше в 1,29 раза (70% проти 59 %), ніж у групі здорових, у той час як кількість хворих жінок -носіїв АА-генотипу майже не відрізнялась та

була меншою на 11 %, порівняно з жінками-носіями цього генотипу контрольної групи.

Розподіл пацієнтів за статтю та індексом маси тіла (ІМТ) з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1 (табл. 3) показав, що хворі на ЕАГ жінки-носії АА-генотипу мали достовірно вищі показники ІМТ, порівняно зі здоровими представницями цього ж генотипу, на 23,94% (p<0,001).

Обтяжена спадковість за ЕАГ (рис. 2), як фактор ризику, спостерігався в переважній кількості (77%) осіб обох груп, та в носіїв С-алеля цей показник траплявся на 14 % частіше, порівняно з носіями АА-генотипу (84% проти 70%). Супутній ЦД 2-го типу виявляли у

Таблиця 2
Рівні артеріального тиску з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1

Група	Генотипи, алелі	САТ (ммрт.ст)	ДАТ (ммрт.ст)
Здорові (n=48)	АА (n=34)	117,01±1,14	77,11±1,14
	С-алель (n=14)	115,27±2,02	74,23±2,97
Хворі (n=72)	АА (n=44)	151,74±2,12 p<0,001	92,81±1,07 p<0,001
	С-алель (n=28)	159,90±2,77 p<0,001 p _{AA} <0,05	97,59±1,85 p<0,001 p _{AA} <0,05

Примітки: p – вірогідність відмінностей із групою контролю окремо за кожним поліморфним варіантом гена та показником; p_{AA} – вірогідність відмінностей за показником із носіями АА-генотипу в кожній групі окремо.

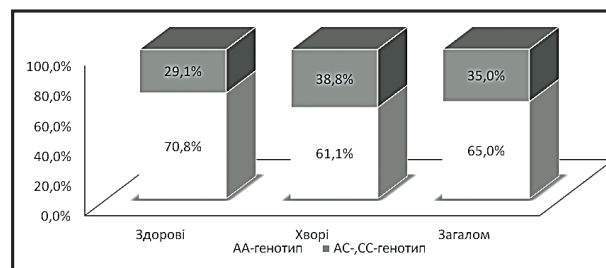


Рис.1. Розподіл генотипів та алелів поліморфізму А1166С гена AGTR1 серед загальної вибірки

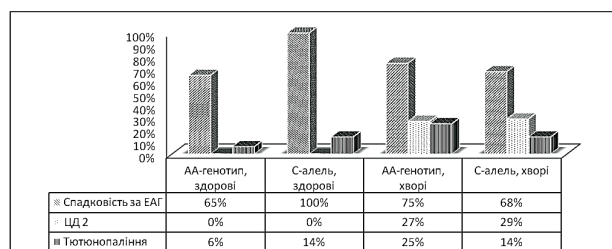


Рис. 2. Розподіл за наявністю обтяженої спадковості, цукрового діабету II типу, тютюнопаління з урахуванням поліморфних варіантів гена AGTR1

Таблиця 3

Клінічно-демографічні показники з урахуванням поліморфних варіантів гена AGTR1

Показник		Контрольна група		Хворі	
		AA-генотип, n=34 (28,3%)	C-алель, n=14 (11,6%)	AA-генотип, n=44 (36,6%)	C-алель, n=28 (23,3%)
Вік, роки M±SE		45,11±4,95	48,21±6,46	57,23±7,12	58,94±8,33
Стать, n (%)	ч	20 (59%)	10 (71%)	31 (70%)	20 (71%)
	ж	14 (41%)	4 (29%)	13 (30%)	8 (29%)
ІМТ, кг/м ² , M±SE	ч	27,21±1,49	29,32±3,36	30,13±1,44	33,44±2,27
	ж	25,15±1,24	26,46±3,42	31,17±0,99 p<0,001	31,58±1,28

Примітки: $p_{\text{хол}}$ – вірогідність відмінностей із чоловіками.

третини хворих носіїв С-алеля та АА-генотипу, тоді як даної патології абсолютно не спостерігали в обстежених групи контролю. У 4,1 раза частіше траплялися курці серед хворих носіїв АА-генотипу, порівняно з пацієнтами групи контролю того ж генотипу (25% проти 6%).

Кількісний розподіл груп за ІМТ з урахуванням поліморфних варіантів гена AGTR1 вказував на переважання ожиріння 1, 2-го та 3-го ступеня як у хворих носіїв АА-генотипу, так і у хворих носіїв С-алеля (рис. 3). У хворих носіїв АА генотипу ожиріння 1-го ст. виявляли вдвічі частіше, порівняно з носіями цього ж генотипу контрольної групи, крім того, ожиріння 2-3-го ступеня не спостерігали у носіїв АА-генотипу групи контролю. Серед носіїв С-алеля у групі хворих кількість таких із ожирінням 1-го ст. та ожирінням 2-3-го ст. переважала в 1,4 та 1,7 раза, порівняно з носіями С-алеля групи контролю.

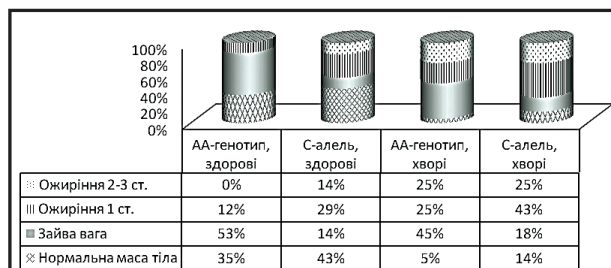


Рис. 3. Кількісний розподіл пацієнтів за індексом маси тіла з урахуванням поліморфних варіантів гена AGTR1

Дані епідеміологічного аналізу засвідчили, що поліморфні варіанти гена AGTR1 (A1166C) не є чинниками ризику цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та загальною появи ЕАГ у популяції. Однак наявність С-алеля (АС-, СС-генотипи) підвищує відносний ризик 2-3-го ступеня підвищення артеріального тиску [OR=2,75; OR 95%CI:1,03-7,37; p=0,037]. Тоді як АА-генотип гена AGTR1(A1166C) є протективним і зменшує ризик щодо високого ступеня підвищення АТ у хворих на ЕАГ майже у 2 рази [OR=0,36; OR 95%CI:0,14-0,97; p=0,041].

Отримані нами дані підтвердили, що рівень підвищення АТ асоціює певною мірою із модифікованими (ЦД 2, тютюнопаління, ІМТ) та немодифікованими чинниками (обтяжений сімейний анамнез, стать) ризику розвитку ЕАГ. Однак при цьому поліморфізм А1166С гена AGTR1 у нашому дослідженні не асоціював з ІМТ, обтяженою спадковістю, супутнім ЦД 2 та курінням, що підтверджується в інших дослідженнях [2, 5]. Таким чином, отримані нами дані виявились неоднозначними щодо впливу мутації гена AGTR1 (A1166C) на клінічний перебіг ЕАГ та асоціації із окремими клінічно-демографічними показниками.

Висновки. Рівень артеріального тиску у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію напряму залежить від індексу маси тіла та куріння. У носіїв С-алеля гена AGTR1 (A1166C) рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску перевищує такі у власників АА-генотипу на 5,38% і 5,15%. Наявність С-алеля гена AGTR1 (A1166C) підвищує ризик тяжкого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії майже удвічі [OR=2,75; p=0,037].

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати є підставою для продовження дослідження впливу метаболічних та генетичних чинників на ризик розвитку тяжкого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії.

Список літератури

- Bryan W, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018;39(33):3021-04. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Сидорчук ЛПІ. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADRβ1, eNOS та PPAR-γ2 у хворих на артеріальну гіпертензію. Кровообіг та гемостаз. 2008;3:27-34.
- Aronow WS. Association of obesity with hypertension. Ann Transl Med. 2017;5(17):350. DOI: 10.21037/atm.2017.06.69.
- Holmes L, Lim A, Comeaux CR, Dabney KW, Okundaye O. DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN-γ, AGTR1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(23):4829. DOI: 10.3390/ijerph16234829.

Оригінальні дослідження

5. Сидорчук ЛП. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії. Чернівці: БДМУ; 2010. 532 с.

6. Bruno RM, Pucci G, Rosticci M, Guarino L, Guglielmo C, Agabiti Rosei C, et al. Association Between Lifestyle and Systemic Arterial Hypertension in Young Adults: A National, Survey-Based, Cross-Sectional Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(1):31-40. DOI: 10.1007/s40292-016-0135-6.

7. Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocr Regul.* 2020;54(3):217-26. DOI: 10.2478/enr-2020-0024.

8. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):797. DOI: 10.3390/ijms17070797.

9. Fagerland MW. t-tests, non-parametric tests, and large studies—a paradox of statistical practice? *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:78. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-78>.

References

1. Bryan W, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021-04. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

2. Sydorчук LP. Insulinorezystentnist' i polimorfizm heniv ASE, AGTR1, ADRb1, eNOS ta PPAR-g2 u khvorykh na arterial'nu hipertenziyu [Insulin resistance and polymorphism of ACE, AGTR1,

ADRβ1, eNOS and PPAR-γ2 genes in patients with hypertension]. *Krovoobih ta hemostaz.* 2008;3:27-34. (in Ukrainian).

3. Aronow WS. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med.* 2017;5(17):350. DOI: 10.21037/atm.2017.06.69.

4. Holmes L, Lim A, Comeaux CR, Dabney KW, Okundaye O. DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN-γ, AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23):4829. DOI: 10.3390/ijerph16234829.

5. Sydorчук LP. Farmakohentyka arterial'noi hipertenzii [Pharmacogenetics of arterial hypertension]. Chernivtsi: BDMU; 2010. 532 p. (in Ukrainian).

6. Bruno RM, Pucci G, Rosticci M, Guarino L, Guglielmo C, Agabiti Rosei C, et al. Association Between Lifestyle and Systemic Arterial Hypertension in Young Adults: A National, Survey-Based, Cross-Sectional Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(1):31-40. DOI: 10.1007/s40292-016-0135-6.

7. Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocr Regul.* 2020;54(3):217-26. DOI: 10.2478/enr-2020-0024.

8. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):797. DOI: 10.3390/ijms17070797.

9. Fagerland MW. t-tests, non-parametric tests, and large studies—a paradox of statistical practice? *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:78. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-78>.

Відомості про автора

Сем'янів М.М. – асистент кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе

Семьянив М.Н. – ассистент кафедры семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Semianiv M.M. – assistant of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 16.11.2020

Рецензент — проф. Плацук Т.О.

© М.М. Сем'янів, 2020