

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на *правах рукопису*

**Репчук Юлія Василівна**


УДК 616.12-008.331.1-036.1-037-07:616-056.527-056.8

**ДИСЕРТАЦІЯ  
ПОКРАЩАННЯ ДІАГНОСТИКИ І ПРОГНОЗУВАННЯ  
ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З  
УРАХУВАННЯМ МОДИФІКОВАНИХ ТА  
НЕМОДИФІКОВАНИХ ПРЕДИКТОРІВ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне  
джерело  Юлія РЕПЧУК

**Науковий керівник:**

Сидорчук Лариса Петрівна,  
доктор медичних наук, професор

**Чернівці – 2022**

## АНОТАЦІЯ

*Репчук Ю.В.* «Покращання діагностики і прогнозування тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих предикторів». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я", за спеціальністю 222 "Медицина" (14.01.38 – "загальна практика – сімейна медицина") – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

Незважаючи на те, що основні механізми розвитку есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) є доволі ґрунтовно вивчені, мультифакторну етіологію доведено, а спадкову схильність підтверджено [125, 215, 199], питання механізмів опосередкованих змін, що базуються на молекулярно-генетичних предиспозиціях під впливом модифікованих та немодифікованих чинників ризику, все ще потребують подальших досліджень. Тому дисертація присвячена покращенню ефективності прогнозування тяжкого перебігу ЕАГ і ранньої діагностики метаболічних порушень з метою вторинної профілактики та корекції лікування.

Дослідження носило одномоментний характер, на кшталт "case-control". Відбір хворих на ЕАГ у дослідження проводили відповідно до вітчизняного протоколу (Наказ від 24.05.2012 р. № 384) і рекомендацій Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2018). В одномоментному дослідженні взяло участь 130 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3 ступенів підняття артеріального тиску (АТ), високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР). Етап скринінгу, на відповідність критеріям включення та невключення, пройшло 100 пацієнтів. Середній вік пацієнтів –  $56,86 \pm 5,52$  років. Групу контролю склали 60 практично здорових осіб, зіставних за віком та статевим розподілом, які не були із хворими в родинних стосунках.

Всі хворі підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. При

виконанні роботи дотримано принципів біомедичної етики щодо морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень за участю людини.

Хворих розподіляли на групи за статтю, за рівнями АТ, за наявністю модифікованих та немодифікованих чинників ризику (цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння (ОЖ), куріння тощо), за поліморфними варіантами генів ангіотензиногену (*AGT, rs699*) та рецептора до вітаміну Д (*VDR, rs2228570*), після чого було проведене повторне статистичне оцінювання даних.

Відповідно до мети та завдань дослідження у роботі застосовано наступні методи: антропометричні, загальноклінічні (загальний аналіз крові (ЗАК), загальний аналіз сечі (ЗАС), білок сечі) та біохімічні аналізи (ферменти печінки – аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, загальний білок, креатинін, сечовина, загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди (ТГ) / триацилгліцероли, глюкоза крові, холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із розрахунком індексу атерогенності (ІА)); імунохемілюмінесцентний метод (ПТГ, вітамін 25(ОН)D), потенціометричний метод (іонізований  $\text{Ca}^{2+}$ ); генетичне дослідження (якісна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) в режимі реального часу (qRT-PCR)) для визначення поліморфізму генів *AGT (rs699)* та *VDR (rs2228570)*; інструментальні дослідження (офісне вимірювання АТ, електрокардіографія (ЕКГ) у 12-ти відведеннях, ехокардіографія (ЕхоКГ)); статистично-аналітичні.

Електронну базу даних створювали в програмі Excel<sup>®</sup> 2010 (Microsoft). Статистичну обробку даних проводили за допомогою прикладних програм MS<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 2010<sup>™</sup> та Statistica<sup>®</sup> 7.0 (StatSoft Inc., США).

*Отримані нами результати* засвідчують, що розвиток і прогресування ЕАГ асоціює із поліморфізмом генів *AGT (rs699)* та *VDR (rs2228570)* і відбувається через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), гормоно-пептидний процесинг, ангіотензин-активованій сигнальний шлях,

протеоліз, метаболізм, продукцію альдостерону, клітинну відповідь на пептиди, функцію нирок, нейтрофіл-медійовану імунну відповідь, регуляцію запальної відповіді, гомеостаз глюкози, етерифікацію холестеролу, катаболізм гормонів, проліферацію фібробластів, а також взаємодії з іншими чинниками ризику.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше встановлено, що міссенс мутація гена *AGT* (704T>C/ rs699) у гомозиготному стані серед мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ зустрічається у 56% осіб, що становить частіше на 12,5%, ніж *TT*-генотип ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0,034$ ), на відміну від групи контролю, де вказана різниця не є статистично значимою. Наявність поліморфних варіантів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) не є предикторами появи гіпертонічної хвороби (ГХ) у обстеженій популяції. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ вірогідно частіше зустрічається у носіїв *T*-алеля, особливо *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) – на 48,95% і 23,14%, відповідно ( $p=0,006$ ). Генотипи гена *VDR* (*FokI*/ rs2228570) не асоціюють із тяжчим перебігом ЕАГ за рівнями АТ.

Також отримані уточнені дані щодо асоціацій модифікованих та немодифікованих чинників ризику та поліморфізму вищевказаних генів у обстеженій популяції. Наявність у геномі хворого на ЕАГ *T*-алеля гена *AGT* (rs699) (*TT*- і, особливо, *TC* генотипи) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) (*AA*- і, особливо, *AG*- генотипи) підвищує ризик ОЖ майже в 6 і 11,5 разів [OR=5,92;  $p<0,001$ ] та майже у 4 і 8 разів [OR=3,95;  $p=0,05$  і OR=7,71;  $p=0,001$ ], відповідно, за вірогідно нижчої ймовірності у даних осіб мати нормальну масу тіла ( $p<0,001$ ). Перебіг ЕАГ у носіїв *T*-алеля (особливо *TC*-генотипу) гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) характеризується частішим обтяженням спадковості за серцево-судинною патологією на 28,63% ( $\chi^2=7,0$ ;  $p=0,008$ ), 35% ( $\chi^2=5,10$ ;  $p=0,024$ ) і 26,7% ( $\chi^2=5,21$ ;  $p=0,022$ ) відповідно.

Подальшого розвитку набула теорія змін метаболічних показників за ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів досліджуваних генів: наявність у хворого на ЕАГ в генотипі *T*-алеля гена *AGT* (rs699) підвищує ризик гіпертригліцеролемії майже утричі [OR=2,91; p=0,045], ймовірність високого ІА – у понад 3,5 рази [OR=3,57; p=0,02] і підвищеного співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) у жінок – майже утричі [OR=2,83; p=0,05]. За присутності у генотипі *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) підвищується ризик загальної гіперхолестеролемії та зростання ІА майже у 2,5 рази [OR=2,46; p=0,044 і OR=2,44; p=0,043] за найнижчих шансів на вище означені порушення у носіїв *GG*-генотипу (p<0,05). У носіїв *AA*-генотипу гена *VDR* також зростає ймовірність підвищеного ХС ЛПНЩ у понад 2 рази [OR=2,37; p=0,04]. Ризик гіповітамінозу 25(ОН) D підвищується у хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *AGT* (rs699) у генотипі майже у 7 разів [OR=6,80; p=0,038], за протективної ролі *CC*-генотипу. А ризик гіпокальціємії зростає у понад 6 разів у хворих на ГХ із *GG*-генотипом гена *VDR* (rs2228570) [OR=6,25; p=0,046], за найнижчих шансів у носіїв *A*-алеля.

Вперше уточнено, що ОЖ 2-3 ступенів (ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>) асоціює з більшою відносною кількістю пацієнтів, що мають низький рівень вітаміну D крові (<30 нг/мл) – на 38,71-55,56% (p=0,0015). Окрім того, за ОЖ у хворих на ЕАГ майже в 4,5 рази зростає ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE >5,0 yo [OR=4,47; p<0,001]. Ризик ОЖ підвищується у хворих на ЕАГ при зниженні концентрації вітаміну D майже утричі [OR=3,01; p=0,009], а також за наявності у геномі хворого на ЕАГ *T*-алеля гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) - у 11,5 [OR=5,92; p<0,001] та у 8 разів [OR=7,71; p=0,001], відповідно.

Встановлено зв'язок генів *VDR* (rs2228570) та *AGT* (rs699) із антропометричними і метаболічно-гормональними параметрами: матриця кореляцій засвідчила зворотний зв'язок вітаміну 25(ОН) D крові із ІМТ, ОТ і ОС (у носіїв *C*-алеля гена *AGT* (rs699) та *GG*-генотипу гена *VDR* (rs2228570) r=-

0,37-/-0,59/ ( $p \leq 0,05-0,006$ ). У пацієнтів із ЕАГ іонізований  $\text{Ca}^{2+}$  крові погранично негативно корелює із рівнем глюкози у осіб із GG-генотипом гена *VDR*  $r = -0,43$  ( $p = 0,052$ ) та ІМТ і САТ у хворих із Т-алелем гена *AGT*  $r = -0,39$  /-0,71/ ( $p \leq 0,02-0,01$ ), позитивно із ПТГ у носіїв СС-генотипу гена *AGT*  $r = 0,70$  ( $p = 0,001$ ). ПТГ у хворих на ЕАГ позитивно корелює із антропометричними показниками ОТ/ОС, чи ОТ, ОС (у носіїв Т-алеля гена *AGT*  $r = 0,31-0,63$  ( $p \leq 0,05-0,024$ ) і, GG-генотипу гена *VDR*  $r = 0,50-0,56$  ( $p \leq 0,025-0,01$ ).

*Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.*

На основі отриманих даних *вперше розроблено* нові методи діагностики та прогнозування розвитку та тяжчого перебігу ЕАГ, беручи до уваги клінічно-антропометричні параметри (ОТ, ОТ/ОС), наявність обтяженої спадковості за серцево-судинною патологією, показники ліпідного, вуглеводного та мінерального обмінів, додатково визначають поліморфізм генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570). При цьому, тяжчий перебіг ЕАГ слід частіше очікувати у носіїв Т-алеля, особливо ТТ-генотипу гена *AGT* (rs699) [OR=5,44;  $p = 0,011$ ], а також у носіїв А-алеля гена *VDR* (rs2228570) за наявності супутніх факторів ризику (ФР).

**Ключові слова:** есенційна артеріальна гіпертензія, поліморфізм генів *AGT* (rs699), *VDR* (rs2228570), модифіковані та немодифіковані фактори ризику, діагностика, прогнозування.

## ANNOTATION

*Repchuk Yu.V.* Improving the diagnosis and prediction of the severity of hypertension depends on modified and unmodified predictors. – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for obtaining of Philosophy Doctor scientific degree in the field of knowledge 22 "Health Care", in specialty 222 – "Medicine" (14.01.38 – "General practice-family medicine") – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

Despite the fact that the main mechanisms of essential arterial hypertension (EAH) development are quite thoroughly studied, multifactorial etiology is proved, and hereditary predisposition is confirmed [125, 199, 215], the question of mechanisms of mediated changes based on molecular genetic predispositions modified and unmodified risk factors still need further research. Therefore, the dissertation is devoted to improving the effectiveness of predicting severe EAH and early diagnosis of metabolic disorders for secondary prevention and correction of treatment.

The study was one-time, such as "case-control". The selection of patients with EAH in the study was carried out in accordance with the national protocol (Order № 384 from 24.05.2012) and the recommendations of the European Society of Cardiology and Hypertension (ESC, ESH 2018). 130 patients with EAH stage 2, 1-3 degrees of blood pressure elevation, high and very high cardiovascular risk were involved into a case-control study. The screening stage, according to the inclusion and disclusion criteria, passed 100 patients. The mean age of patients was  $56.86 \pm 5.52$  yo. The control group consisted of 60 practically healthy individuals, comparable in age and sex, who were not related to patients.

All patients signed a consent form to participate in the study. In performing the work, the principles of biomedical ethics regarding the moral and legal rules of conducting medical research with human participation were observed.

Patients were divided into groups by sex, blood pressure levels, the presence of modified and unmodified risk factors (type 2 diabetes mellitus, obesity, smoking, etc.), polymorphic variants of angiotensinogen (*AGT*, rs699) and vitamin D receptor (*VDR*, rs2228570) genes, followed by re-statistical evaluation data.

According to the purpose and objectives of the study, the following methods were used: anthropometric, general clinical (general blood test, general analysis of urine, urine protein) and biochemical analysis (liver enzymes - alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin and its fractions, thymol test, total protein, creatinine, urea, total cholesterol, triglycerides/triacylglycerols, blood glucose, high and low density lipoprotein cholesterol with the calculation of the atherogenic index); immunochemiluminescent method (parathyroid hormone, vitamin 25 (OH) D), potentiometric method (ionized Ca<sup>2+</sup>); genetic examination (qualitative real-time polymerase chain reaction) to determine polymorphism of *AGT* (rs699) and *VDR* (rs2228570) genes; instrumental examination (office measurement of blood pressure, electrocardiography in 12 leads, echocardiography); statistical and analytical.

The electronic database was created in Excel® 2010 (Microsoft). Statistical data processing was performed using MS® Excel® 2010™ and Statistica® 7.0 programs (StatSoft Inc., USA).

Our results indicate that the development and progression of EAH is associated with polymorphism of *AGT* (rs699) and *VDR* (rs2228570) genes and occurs through renin-angiotensin-aldosterone system, hormone-peptide processing, angiotensin-activated signaling pathway, proteolysis, metabolism, aldosterone production, cellular response to peptides, renal function, neutrophil-mediated immune response, regulation of inflammatory response, glucose homeostasis, cholesterol esterification, hormone catabolism, fibroblast proliferation, and interactions with other risk factors.

*Scientific novelty of the obtained findings.* For the first time, it was found that the missense mutation of the *AGT* gene (704T>C / rs699) in the homozygous state among residents of Northern Bukovina with EAH occurs in 56% of people,



which is 12.5% more often than the TT-genotype ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0.034$ ), in contrast to the control group, where the specified difference is not statistically significant. The presence of polymorphic variants of the *AGT* (rs699) and *VDR* (rs2228570) genes are not predictors of the appearance of hypertension in the examined population. However, a more severe course of EAH is probably more common in the T-allele carriers, especially the TT-genotype of the *AGT* gene (rs699) - by 48.95% and 23.14%, respectively ( $p=0.006$ ). Genotypes of the *VDR* gene (FokI/rs2228570) are not associated with a severity of EAH according to blood pressure levels.

Refined data on associations of modified and unmodified risk factors and polymorphism of the above genes in the examined population were also obtained. The presence of the T-allele of the *AGT* gene (rs699) (TT- and especially TC-genotypes) and the A-allele of the *VDR* gene (rs2228570) (AA- and especially AG-genotypes) in the genome of a patient with EAH increases the risk of obesity in almost 6 and 11.5 times [OR=5.92;  $p<0.001$ ] and almost 4 and 8 times [OR=3.95;  $p=0.05$  and OR=7.71;  $p=0.001$ ], respectively, with a probably lower probability of these individuals having a normal body weight ( $p<0.001$ ). The course of EAH in carriers of the T-allele (especially TC-genotype) of the *AGT* gene (rs699) and the A-allele of the *VDR* gene (rs2228570) is characterized by a more frequent burden of heredity for cardiovascular pathology by 28.63% ( $\chi^2=7.0$ ;  $p=0.008$ ), 35% ( $\chi^2=5.10$ ;  $p=0.024$ ) and 26.7% ( $\chi^2=5.21$ ;  $p=0.022$ ), respectively.

The theory of changes in metabolic parameters during EAH, taking into account polymorphic variants of the studied genes, gained further development: the presence of the T-allele of the *AGT* gene (rs699) in a patient with EAH increases the risk of hypertriglyceridemia by almost three times [OR=2.91;  $p=0.045$ ], the probability of high atherogenicity index is more than 3.5 times higher [OR=3.57;  $p=0.02$ ] and an increased waist-hip ratio in women - almost tripled [OR=2.83;  $p=0.05$ ]. The presence in the genotype of the A-allele of the *VDR* gene (rs2228570) increases the risk of general hypercholesterolemia and the growth of atherogenicity index by almost 2.5 times [OR=2.46;  $p=0.044$  and OR=2.44;  $p=0.043$ ] for the lowest

chances of the above-mentioned disorders in carriers of the GG genotype ( $p < 0.05$ ). The AA-genotype carriers of the *VDR* gene also have a more than 2-fold increase in the probability of elevated low density lipoprotein cholesterol [OR=2.37;  $p=0.04$ ]. The risk of hypovitaminosis 25(OH) D increases in EAH patients with the T-allele of the *AGT* gene (rs699) in the genotype almost 7 times [OR=6.80;  $p=0.038$ ], due to the protective role of the CC-genotype. And the risk of hypocalcemia increases more than 6 times in hypertensive patients with the GG-genotype of the *VDR* gene (rs2228570) [OR=6.25;  $p=0.046$ ], with the lowest chances for carriers of the A-allele.

For the first time, it was clarified that 2-3 degrees of obesity (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) is associated with a higher relative number of patients with a low blood vitamin D level ( $< 30$  ng/ml) - by 38.71-55.56% ( $p=0.0015$ ). In addition, the risk of fatal cardiovascular events on the SCORE scale  $> 5.0$  increases by almost 4.5 times in patients with EAH [OR=4.47;  $p < 0.001$ ]. The risk of stroke increases in patients with EAH with a decrease in the concentration of vitamin D almost three times [OR=3.01;  $p=0.009$ ], as well as in the presence of the T-allele of the *AGT* gene (rs699) and the A-allele of the *VDR* gene (rs2228570) in the genome of a patient with EAH - in 11.5 [OR=5.92;  $p < 0.001$ ] and 8 times [OR=7.71;  $p=0.001$ ], respectively.

The relationship between *VDR* (rs2228570) and *AGT* (rs699) genes was established with anthropometric and metabolic-hormonal parameters: the correlation matrix proved the inverse relationship of blood vitamin 25(OH) D with BMI, OT and OS (in C carriers -allele of the *AGT* gene (rs699) and GG-genotype of the *VDR* gene (rs2228570)  $r = -0.37$  -  $-0.59$  / ( $p \leq 0.05$  -  $0.006$ )). In patients with EAH, ionized Ca<sup>2+</sup> is marginally negatively correlated with glucose level in individuals with the GG-genotype of the *VDR* gene  $r = -0.43$  ( $p=0.052$ ) and BMI and SBP in patients with the T-allele of the *AGT* gene  $r = -0.39$  -  $-0.71$  / ( $p \leq 0.02$  -  $0.01$ ), positive with PTH in carriers of the CC genotype of the *AGT* gene  $r = 0.70$  ( $p=0.001$ ). PTH in patients with EAH positively correlates with anthropometric indicators of OT/OS, or OT, OS (in

carriers of the T-allele of the *AGT* gene  $r=0.31-0.63$  ( $p\leq 0.05-0.024$ ) and, GG- genotype of the *VDR* gene  $r=0.50-0.56$  ( $p\leq 0.025-0.01$ ).

*Practical significance of the obtained results, their implementation in practice.* On the basis of the obtained data, new methods of diagnosis and prediction of the development and severe course of EAH were developed for the first time, taking into account clinical and anthropometric parameters (waist circumference, waist-hip ratio), the presence of a burdened heredity for cardiovascular pathology, indicators of lipid, carbohydrate and mineral metabolism, additionally determine the polymorphism of *AGT* (rs699) and *VDR* (rs2228570) genes. At the same time, a more severe course of EAH should be expected more often in carriers of the T-allele, especially the TT-genotype of the *AGT* gene (rs699) [OR=5.44;  $p=0.011$ ], as well as in A-allele carriers of the *VDR* gene (rs2228570) in the presence of concomitant risk factors.

**Key words:** essential arterial hypertension, *AGT* (rs699), *VDR* (rs2228570) gene polymorphism, modified and unmodified risk factors, diagnostic, prognostication.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Буковинський медичний вісник. 2021;1(97):89-94. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).
2. Repchuk Y, Sydorчук LP, Sydorчук AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, Plehutsa IM, Dzhuryak VS, Myshkovskii YM, Iftoda OM, Sydorчук RI. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (*AGT* 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021;122(10):715–20. doi:[https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).
3. Repchuk Y, Sydorчук L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorчук A, Iftoda O. Association of lipids' metabolism with vitamin D receptor (rs10735810, rs222857) and angiotensinogen (rs699) genes polymorphism in essential hypertensive patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021; 9(A):1052–1056. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).
4. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Кореляції індексу маси тіла з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена *AGT* (RS699). Східноукраїнський медичний журнал. 2022; 10 (1): 71-79.

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):71-79](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):71-79) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

5. Репчук ЮВ. Предиктори формування клінічних фенотипів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію мешканців Північної Буковини. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;1(79):44-49. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.09> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Репчук ЮВ. Вплив немодифікованих чинників ризику на прогресування артеріальної гіпертензії. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: 2019, с.131. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).
7. Репчук ЮВ. Поліморфізм гена ангіотензиногену (AGT 704 T>C) у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині»; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: 2019, с.47. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).
8. Repchuk YuV. Does genes combination influence the risk of essential arterial hypertension? В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці:

- Медуніверситет; 2020, с.103. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
9. Repchuk YuV. Arterial hypertension phenotypic manifestations depending on the angiotensinogen gene polymorphism (*AGT* 704 T>C). В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.105. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
10. Repchuk Y, Sydoruk L, Biletsky S, Petrynych O, Semianiv M, Kasantseva T, Sokolenko A, Voroniuk K. The role of genes combination in essential arterial hypertension. In: Materials of Joint Meeting ESH-ISH 2021 On-Air; 2021 Apr 11-14; 2021; e157. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746112.38218.b5> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
11. Repchuk YuV. Phenotypic manifestations of essential arterial hypertension depending on the vitamin D receptor gene polymorphism *VDR* (rs2228570). В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.124-5. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
12. Repchuk YuV. The association of hormonal and metabolic parameters and the *AGT* gene polymorphism (rs699) in patients with essential hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с.103. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

13. Repchuk YuV., Sydoruk L.P. Lipids' metabolism and angiotensinogen (rs699) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e209-210.  
doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837580.06312.9b> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
14. Repchuk YuV. Obesity and vitamin D receptor (VDR, rs2228570) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e223.  
DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837748.10306.d4> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
15. Repchuk YuV., Sydoruk LP, Semianiv MM, Voronyuk KO. The changes in vitamin D and ionized calcium levels in patients with essential hypertension depending on the AGT gene (rs699) polymorphism. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e223. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837744.54078.8b>  
*(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
16. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП, Соколенко АА, Петринич ОА. Зв'язок факторів ризику та есенційної артеріальної гіпертензії у мешканців Північної Буковини. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»;

2021 Гру 1; Умань. Умань; 2021, с.234-8. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання статті).*

17. *Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Зміни ліпідного обміну у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена ангіотензиногену (AGT,rs699). В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2021 Гру 1; Умань. Умань; 2021, с. 239-43. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання статті).*

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

18. *Sydorchuk L, Repchuk Y. Association of angiotensinogen gene polymorphism (AGT 704 T>C) with arterial hypertension. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 Чер 6-7; Київ. Київ; 2019, с.60-61. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*



## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП .....	21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ І МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕСЕНЦІЙНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1 Сучасні аспекти розвитку та прогресування есенцій- ної артеріальної гіпертензії з урахуванням модифіко- ваних та немодифікованих чинників ризику....	32
1.2 Молекулярно-генетичні аспекти розвитку артеріаль- ної гіпертензії.....	46
1.3 Сучасні методи діагностики та прогнозування есен- ційної артеріальної гіпертензії.....	53
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	60
2.1 Матеріал дослідження.....	60
2.2 Методи дослідження.....	66
2.2.1. Визначення вмісту вітаміну 25(ОН) D, паратго- рмону, іонізованого Ca <sup>2+</sup> , ліпідів та глюкози в крові.....	67
2.2.2. Генетичні методи дослідження.....	70
2.3 Статистичні методи досліджень.....	74
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ, МЕТАБОЛІЧНО- ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ТА ГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....	75
3.1 Клінічно-демографічні та метаболічно-гормональні предиктори тяжкості перебігу есенційної артеріаль- ної гіпертензії та ожиріння.....	76

3.2	Генетичні чинники розвитку і перебігу есенційної артеріальної гіпертензії: роль генів ангіотензиногену (rs699) та рецептора до вітаміну Д (rs2228570).....	92
РОЗДІЛ 4	БІОХІМІЧНО-МОЛЕКУЛЯРНІ ВЗАЄМОДІЇ У РЕАЛІЗАЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ, ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСУ, ЗМІН РІВНЯ ВІТАМІНУ Д ТА ІОНІЗОВАНОГО КАЛЬЦІУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ.....	119
4.1.	Біохімічні зміни, ліпідний дисбаланс, гіповітаміноз Д та рівень паратиреоїдного гормону за гіпертонічної хвороби залежно від генетичних предиспозицій..	120
4.2.	Ризики метаболічно-гормональних розладів та іонного дисбалансу у хворих на гіпертонічну хворобу з урахуванням генетичних предикторів.....	135
РОЗДІЛ 5	КОРЕЛЯЦІЇ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ <i>VDR</i> (RS2228570) ТА <i>AGT</i> (RS699).....	148
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	176
	ВИСНОВКИ.....	195
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	198
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	199
	ДОДАТКИ.....	235

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АПФ	ангіотензинперетворюючий фермент
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
ВР	відношення ризиків
ВШ	відношення шансів
95%ДІ	довірчий інтервал
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЕАГ	есенційна артеріальна гіпертензія
ЕДТА	етилендіамідтетраоцтова кислота
ЕКГ	електрокардіограма
ЕхоКГ	ехокардіографія
ЗХС	загальний холестерол
ІА	індекс атерогенності
ІР	інсулінорезистентність
ІМТ	індекс маси тіла
НПК	науково-практична конференція
ОЖ	ожиріння
ОС	обвід стегон
ОТ	обвід талії
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТГ	паратиреоїдний гормон (паратгормон)
РААС	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СНС	симпатична нервова система
ССЗ	серцево-судинні захворювання

ССР	серцево-судинний ризик
ТГ	триацилгліцероли / тригліцериди
УФА	ультрафіолетові хвилі типу А
УФБ	ультрафіолетові хвилі типу Б
ФР	фактор ризику
ХС ЛПВЩ	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	цукровий діабет
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
AGT	Angiotensinogen
ЕАН	essential arterial hypertension
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
OR	Odds Ratio (відношення шансів)
qRT-PCR	якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу
RelR	Relative Risk
RR	Risk Ratio
95%CI	Confidence Interval
VDR	Vitamin D3 receptor

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Підвищений АГ залишається головною причиною смерті у світі, що становить 10,4 мільйонів смертей на рік [77]. При перегляді глобальних показників у 2010 році гіпертонія охопила 1,39 мільярдів людей [132], що мало чітку залежність від доходу: близько 349 мільйонів хворих на АГ у країнах із високими доходами на душу населення, що мало тенденцію зростання до 1,04 мільярдів – у країнах із середнім на низьким рівнями доходів [144]. Загальна поширеність АГ у 2015 році в дорослих становила близько 30-45% зі стандартизованим показником поширеності у світі 24% та 20% у чоловіків і жінок відповідно [46, 125, 144]. В осіб віком понад 60 років поширеність АГ перевищує 60% [144]. За прогнозами експертів, кількість хворих на АГ зростатиме й надалі, досягнувши у 2025 році близько 1,5 млрд осіб [175] або ж навіть третину населення планети [144]. Останні епідеміологічні дані характеризуються збільшенням поширеності АГ в країнах з низьким та середнім рівнями доходу та тенденцією до зменшення у розвинених країнах світу [146]. Так, поширеність АГ серед дорослих була вищою у країнах з низьким рівнем доходу (31,5%), ніж у країнах з високим рівнем доходу (28,5%) [9, 7]. У Німеччині приблизно 13% жінок та 18% чоловіків мають неконтрольований високий кров'яний тиск ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.) [148]. В Україні за даними епідеміологічних досліджень, стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції становить 29,6% як у чоловіків, так і у жінок. У сільській популяції поширеність АГ вища – 36,3%, в тому числі серед чоловіків – 37,9%, серед жінок – 35,1% [7, 9].

Такі великі розбіжності в поширеності АГ зумовлені низьким рівнем обізнаності щодо АГ, її контролю та лікування, а також чинників ризику особливо в країнах із низьким рівнем життя - тільки до 38% [132]. Незважаючи на запроваджені світовими медичними спільнотами ініціативи з вимірювання АТ, поширеність АГ та несприятливий вплив на серцево-судинну

захворюваність і смертність зростають у всьому світі, незалежно від рівня доходу країни [144]. У зв'язку з цим надзвичайно важливим стає запровадження демографічних заходів зниження глобального тягаря підвищеного АТ, таких як: зменшення споживання кухонної солі, відмова від куріння, покращення доступності свіжих фруктів та овочів, фізична активність, контроль індексу маси тіла (ІМТ), рівня холестерину, глюкози, вмісту сечової кислоти, креатиніну, тощо. За останню декаду оновлено десятки міжнародних рекомендацій з профілактики та лікування АГ, заснованих на доказах, в яких терапію розпочинають комбінованими засобами в одній таблетці для підвищення комплаєнсу та адгеренсу, радять ширше застосовувати вимірювання АТ поза офісом і запроваджувати нижчі рівні цільового АТ [215, 226, 141, 213, 139, 100].

Незважаючи на те, що основні механізми розвитку ЕАГ є доволі ґрунтовно вивчені, мультифакторну етіологію доведено, а спадкову схильність підтверджено [215, 202, 201], питання механізмів опосередкованих змін біохімічно-молекулярних взаємодій макро-, мікроелементів, вітамін-Д-залежного впливу з вертикальною взаємодією в системі залоз внутрішньої секреції, що базуються на молекулярно-генетичних предиспозиціях із формуванням певних клінічних фенотипів, все ще потребують подальших досліджень.

В цьому аспекті генетична складова у взаємодії з чинниками навколишнього середовища, стилем харчування, віком, статтю, етнічною належністю, особливостями метаболізму, тощо вивчена недостатньо. На сьогодні виокремлено кілька груп генів-кандидатів, які залучені у різні ланки патогенезу ЕАГ. Встановлено поліморфізм приблизно в 25 генах, включаючи гени для ангіотензину, реніну, ангіотензин-перетворюючого ферменту, рецептора ангіотензину II 1-го типу, 11 $\beta$ -гидроксилази, альдостеронової синтази і адренорецепторів [83, 46].

Канадське дослідження, в якому взяли участь 120 сімей з раннім виникненням АГ, при тотальному скануванні геному виявило скупчення локусів ознак, які кількісно перекриваються на хромосомі 1 для таких фенотипів: ІМТ, інсулін натще, лептин, діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) [172]. Одним із таких генів є досліджуваний нами промотор гена ангіотензиногену (*AGT*, rs699). Ген *AGT* є частиною РААС, яка відіграє важливу роль у регуляції АТ, солі в організмі та балансу рідини. Мутації в гені *AGT* (rs699) пов'язані зі схильністю до ЕАГ і можуть спричинити дисгенезію ниркових каналців, серйозне порушення розвитку ниркових каналців. Ангіотензин ІІ також може впливати на метаболізм глюкози через каскад шляхів, включаючи передачу інсуліну, адипогенез, кровообіг та окислювальний стрес [62]. Сьогодні в літературі зустрічаються дослідження, метою яких стало виявити зв'язок гена *AGT* (rs699) з розвитком АГ, але отримані результати досить суперечливі, а тому вимагають подальших досліджень.

Ще одним геном, який опосередковано пов'язаний з розвитком та прогресуванням ЕАГ, є ген рецептора вітаміну Д (*VDR* / FokI / rs2228570). Рецептор вітаміну D (*VDR*) є членом надсімейства рецепторів ядерних гормонів, кодує ядерний гормональний рецептор вітаміну D3. За результатами роботи інших авторів був виявлений зв'язок поліморфізму *VDR* FokI з активністю реніну плазми у пацієнтів з АГ [216, 222]. Але, враховуючи недостатність та контрверсійність результатів, доцільним є продовження досліджень в цьому напрямку.

Залишається багато невирішених питань щодо патогенетичних ланок розвитку ЕАГ за коморбідності з ОЖ, ЦД, чи наявності інших ФР (модифікованих та немодифікованих) з урахуванням індивідуальних метаболічних, імунологічних, молекулярно-генетичних, гендерних особливостей з метою покращення ефективності прогнозування тяжкого перебігу ЕАГ і ранньої

діагностики метаболічних порушень з метою вторинної профілактики та корекції лікування. Все вище викладене зумовлює актуальність обраної теми дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету: "Удосконалення діагностики, прогнозування та профілактики окремих захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу" (номер державної реєстрації 0118U001194, 01.2018-12.2022 рр.), співвиконавцем якої була здобувач.

**Мета дослідження:** покращити діагностику та прогнозування тяжкості перебігу ЕАГ з урахуванням модифікованих і немодифікованих чинників ризику.

**Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:**

1. Дослідити вплив модифікованих чинників ризику, окремо та за їх поєднання у появі ЕАГ: розладів гемодинаміки, ліпідного, вуглеводного та мінерального обміну, наявності абдомінального ОЖ, шкідливих звичок.
2. Вивчити роль немодифікованих чинників ризику у діагностиці, клінічному перебігу та прогнозуванні ЕАГ: віку, статі, обтяженого анамнезу, поліморфізму генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570).
3. Проаналізувати зміни ліпідного і вуглеводного обмінів, іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$ , вітаміну Д (25(OH)D) і ПТГ крові хворих на ЕАГ із урахуванням предикторів розвитку недуги.
4. Ідентифікувати частоту поліморфних варіантів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) у структурі хворих на ЕАГ залежно від чинників ризику та їх комбінації; оцінити зв'язок показників.



5. Дослідити імпакт модифікованих та немодифікованих предикторів у прогнозуванні тяжкості ЕАГ, розробити прогностичні критерії, виділити групи високого ризику..

**Об'єкт дослідження:** ЕАГ, метаболізм, модифіковані та немодифіковані чинники ризику, діагностика.

**Предмет дослідження:** метаболічні механізми розвитку ЕАГ з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників ризику з позиції мутації генів *AGT* (rs699) та *VDR* (A/G / FokI / rs2228570), методи ранньої діагностики, ідентифікація груп ризику.

**Методи дослідження:** антропометричні, загальноклінічні (ЗАК, ЗАС, білок сечі) та біохімічні аналізи (ферменти печінки –АЛТ, АСТ, загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, загальний білок, креатинін, сечовина, ЗХС, ТГ / триацилгліцероли, глюкоза крові, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ із розрахунком ІА); імунохемілюмінесцентний метод (ПТГ, вітамін 25(ОН) D), потенціометричний метод (іонізований  $\text{Ca}^{2+}$ ); генетичне дослідження (qRT-PCR) для визначення поліморфізму генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570); інструментальні дослідження (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ); статистично-аналітичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У результаті дослідження отримані уточнені дані щодо механізмів формування та тяжчого перебігу ЕАГ з урахуванням поліморфізму генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570), окремих клінічних, анамнестично-демографічних, антропометричних, метаболічно-гормональних параметрів.

*Вперше встановили*, що міссенс мутація гена *AGT* (rs699) у гомозиготному стані серед мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ зустрічається частіше на 12,5%, ніж *TT*-генотип ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0,034$ ), на відміну від групи контролю, де вказана різниця не є статистично значимою. Частота генотипів та алелей гена *AGT* (rs699) між хворими та практично здоровими не

відрізняється. Аналогічно не встановили вірогідної різниці у частоті розподілу поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) із паритетним співвідношенням дикого та мутаційного алелей. Алельний розподіл у обстеженій популяції за обома генами повністю відповідає закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ( $\chi^2 < 1,0$ ;  $p > 0,05$ ) і не відрізняється від такого для європеїдних популяцій. Встановлено, що поліморфні варіанти генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) не є предикторами появи ГХ у обстеженій популяції. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ вірогідно частіше зустрічається у носіїв *T*-алеля, особливо *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) – на 48,95% і 23,14% ( $\chi^2 = 10,32$ ;  $p = 0,006$ ). *TT*-генотип гена *AGT* (rs699) підвищує ризик більш тяжкого клінічного перебігу недуги із рівнем АТ  $\geq 160/100$  мм рт.ст. майже у 5,5 разів [OR=5,44;  $p = 0,011$ ] за вірогідно нижчих шансів на легший клінічний стан [OR=0,18;  $p = 0,013$ ]. Натомість, наявність у хворих *C*-алеля гена *AGT* (rs699), особливо *CC*-генотипу, є протективним із найнижчою ймовірністю тяжкого перебігу ЕАГ [OR=0,35;  $p = 0,004$  і OR=0,07;  $p < 0,001$ ]. Генотипи гена *VDR* (rs2228570) не асоціюють у нашому дослідженні із тяжчим перебігом ЕАГ за рівнями АТ. Однак, *G*-алель даного гена, особливо *AG*-генотип, є протективним стосовно більш тяжких форм недуги [OR=0,29;  $p < 0,001$  і OR=0,26;  $p = 0,001$ ], із вірогідно вищими шансами на клінічно легший перебіг [OR=3,43;  $p < 0,001$  і OR=3,77;  $p = 0,001$ ], відповідно.

Також вперше отримані дані щодо асоціацій модифікованих та немодифікованих чинників ризику та поліморфізму вищевказаних генів у обстеженій популяції. Наявність у геномі хворого на ЕАГ *T*-алеля гена *AGT* (rs699) (*TT*- і, особливо, *TC* генотипи) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) (*AA*- і, особливо, *AG*- генотипи) підвищує ризик ОЖ майже в 6 і 11,5 разів [OR=5,92;  $p < 0,001$ ] та майже у 4 і 8 разів [OR=3,95;  $p = 0,05$  і OR=7,71;  $p = 0,001$ ], відповідно, за вірогідно нижчої ймовірності у даних осіб мати нормальну масу тіла ( $p < 0,001$ ). Перебіг ЕАГ у носіїв *T*-алеля (особливо *TC*-

генотипу) гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) характеризується частішим обтяженням спадковості за серцево-судинною патологією на 28,63% ( $\chi^2=7,0$ ;  $p=0,008$ ), 35% ( $\chi^2=5,10$ ;  $p=0,024$ ) і 26,7% ( $\chi^2=5,21$ ;  $p=0,022$ ) відповідно. Наявність у хворого на ЕАГ в генотипі *T*-алеля гена *AGT* (rs699) підвищує ризик гіпертигліцеролемії майже утричі [OR=2,91;  $p=0,045$ ], ймовірність високого ІА – у понад 3,5 рази [OR=3,57;  $p=0,02$ ] і підвищеного ОТ/ОС у жінок – майже утричі [OR=2,83;  $p=0,05$ ]. За присутності у генотипі *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) підвищується ризик загальної гіперхолестеролемії та зростання ІА майже у 2,5 рази [OR=2,46;  $p=0,044$  і OR=2,44;  $p=0,043$ ] за найнижчих шансів на вище означені порушення у носіїв *GG*-генотипу ( $p<0,05$ ). У носіїв *AA*-генотипу гена *VDR* також зростає ймовірність підвищеного ХС ЛПНЩ у понад 2 рази [OR=2,37;  $p=0,04$ ]. Ризик гіповітамінозу 25(ОН) D підвищується у хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *AGT* (rs699) у генотипі майже у 7 разів [OR=6,80;  $p=0,038$ ], за протективної ролі *CC*-генотипу. А ризик гіпокальціємії зростає у понад 6 разів у хворих на ГХ із *GG*-генотипом гена *VDR* (rs2228570) [OR=6,25;  $p=0,046$ ], за найнижчих шансів у носіїв *A*-алеля. Статистично значимих відмінностей частоти ЦД2 типу та курців з урахуванням генотипів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) не встановили.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі отриманих даних розроблено нові методи діагностики та прогнозування розвитку та тяжчого перебігу ЕАГ, беручи до уваги клінічно-антропометричні параметри, показники ліпідного, вуглеводного та мінерального обмінів, додатково визначають поліморфізм генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570). При цьому, тяжчий перебіг ЕАГ слід частіше очікувати у носіїв *T*-алеля, особливо *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699), оскільки ризик зростає майже у 5,5 разів [OR=5,44;  $p=0,011$ ], а також у носіїв *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) за наявності супутніх ФР.

*Впровадження результатів дослідження.* Наукові розробки впроваджено у клінічну практику лікувально-профілактичних установ міста Чернівці та області (КНП «Міська поліклініка №1» Чернівецької міської ради, КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради, КНП «Глибоцький РЦ ПМСД» Глибоцької селищної ради), міста Тернопіль (КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2») та міста Ужгород (ТОВ «Гемо Медик Україна»), про що свідчать відповідні акти впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедрами сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та сімейної медицини і амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету.

**Особистий внесок здобувача** в отриманні наукових результатів є основним і полягає у самостійному проведенні літературного пошуку, виборі напрямку і методів дослідження, підборі контингенту хворих та їх поділу на групи дослідження, проведенні необхідного об'єму клінічних спостережень та лабораторно-діагностичних обстежень, виконанні всіх етапів аналітичної та статистичної обробки матеріалу, узагальненні отриманих результатів, веденні первинної документації. Деякі етапи дослідження здобувач проводила сумісно зі співавторами, що відображено у наукових працях. Постановку наукового завдання, формулювання ідеї роботи і формулювання висновків здійснено автором разом з науковим керівником.

Автором особисто та за співавторства підготовлено наукові публікації, результати оприлюднено на наукових форумах. У спільних наукових працях здобувачу належить основний творчий наробок і фактичний матеріал. Ідеї та розробки співавторів дисертант не використовувала.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення та висновки дисертації оприлюднені на наукових форумах різних рівнів:

– *міжнародному*: Joint Meeting ESH-ISH 2021 ON-AIR (virtually; April 11-14, 2021); 31<sup>st</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes" (Athens, Greece; June 17-20, 2022), де одна з представлених стендових доповідей отримала нагороду Talal Zein від Європейського товариства гіпертензії (ESH);

– *загальнодержавному (національному)*: науково-практичній конференції (НПК) з міжнародною участю: "Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці; 18-19 жовтня 2018); Всеукраїнській НПК з міжнародною участю: "Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині" (Запоріжжя; 11-28 квітня, 2019); НПК з міжнародною участю: "Первинна медична допомога в ракурсі світових практик" (Київ; 6-7 червня, 2019); НПК з міжнародною участю: "Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини", присвяченій 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Ілларіонівни (Чернівці; 15-16 квітня, 2021); НПК з міжнародною участю: «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (Чернівці; 15-16 жовтня 2021);

- *міжрегіональному і місцевому*: 100-103 підсумкових НПК професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету (Чернівці; лютий, 2019-2022).

*Публікації.* За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць: 5 статей у фахових виданнях (2 – у закордонних виданнях, які включені до бібліографічних баз Scopus, Web of Science; 3 – у вітчизняних журналах, рекомендованих МОН України, серед них одна – одноосібно); 2 статті та 11 тез доповідей – у матеріалах наукових конференцій (у т.ч. 4 – за кордоном).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 248 сторінках машинопису, обсяг основного тексту – 160 сторінок. Складається

з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 69 рисунками, 52 таблицями та 10 додатками. Список першоджерел налічує 249 найменувань, з яких 19 – кирилицею та 230 латиницею.

# РОЗДІЛ I

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ І МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕСЕНЦІЙНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Нині АГ залишається найпоширенішим неінфекційним захворюванням у світі незалежно від статусу країни чи рівня доходів її громадян [46]. Загальна поширеність АГ у 2015 році в дорослих становила близько 30-45% зі стандартизованим показником поширеності у світі 24% та 20% у чоловіків і жінок відповідно [228, 46,227]. В осіб віком понад 60 років поширеність АГ перевищує 60% [46]. За прогнозами експертів, кількість хворих на АГ зростатиме й надалі, досягнувши у 2025 році близько 1,5 млрд осіб [101] або ж навіть третину населення планети [148].

Останні епідеміологічні дані характеризуються збільшенням поширеності АГ в країнах з низьким та середнім рівнями доходу та тенденцією до зменшення у розвинених країнах світу [175]. Так, поширеність АГ серед дорослих була вищою у країнах з низьким рівнем доходу (31,5%), ніж у країнах з високим рівнем доходу (28,5%) [133]. У Німеччині приблизно 13% жінок та 18% чоловіків мають неконтрольований високий кров'яний тиск ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.) [98]. В Україні за даними епідеміологічних досліджень, стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції становить 29,6% як у чоловіків, так і у жінок. У сільській популяції поширеність АГ вища – 36,3%, в тому числі серед чоловіків – 37,9%, серед жінок – 35,1% [7, 9].

АГ є одним з основних ФР ССЗ [98]. Гіпертонія в більшості випадків є причиною смерті через серцеві захворювання (45%) та інсульт (51%) [175].

Зростаюча тенденція поширеності АГ та її катастрофічні наслідки зробили важливим явище продовжувати досліджувати заходи щодо її профілактики та контролю [175].

## 1.1. Сучасні аспекти розвитку та прогресування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників ризику

АГ є одним з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань. За даними Joint National Committee report (JNC 7) [182], рекомендацій ESH 2018 [227], уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Артеріальна гіпертензія» [8] стійке підвищення АТ зі значенням САТ $\geq$ 140/90 мм рт.ст та/або ДАТ понад 90 мм рт.ст. вважається АГ.

ЕАГ, що вражає 95% гіпертоніків, не має чітко встановленої причини [182]. Існують різні механізми, що впливають на серцевий викид/периферичний опір та розвиток ЕАГ. До них відноситься генетика, надмірна активність симпатичної нервової системи (СНС), ниркові, судинні та гормональні механізми (РААС); ОЖ; обструктивне апное сну; інсулінорезистентність (ІР) і метаболічний синдром; сечова кислота; вітамін D; гендерні відмінності; расові, етнічні та екологічні фактори; збільшення сили викиду лівого шлуночка. Однак патофізіологія АГ залишається неоднозначною; захворюваність постійно зростає, а тривале лікування є невдалим [182].

Заняття помірною або інтенсивною фізичною активністю менше 150 хвилин на тиждень, вживання фруктів та овочів менше п'яти разів на день, надмірна вага чи ОЖ, ЦД та хронічна хвороба нирок - все це незалежно один від одного пов'язано з підвищеним ризиком АГ, що підтверджується різними дослідженнями [115, 188]. Коли Alexander A Leung *et al* об'єднали ці фактори в оцінку ризику, спостерігалось лінійне збільшення прогнозованого ризику АГ з кожним додатковим ФР. Передбачена поширеність АГ серед осіб із усіма шістьма ФР становила 55% у жінок та 44% у чоловіків у віці від 20 до 39 років, 80% у жінок та 76% у чоловіків у віці від 70 до 79 років [115].

ОЖ розглядається як основна причина первинної, тобто ідіопатичної АГ [29]. Поширеність АГ серед пацієнтів з ОЖ може коливатися від 60% до



77%, збільшуючись з ІМТ, у всіх вікових групах, і вона значно вища порівняно з частотою виявлення АГ у пацієнтів із нормальною вагою (34%) [37]. Дані NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) вказують на поширеність АГ серед людей з ОЖ (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>) 42,5% порівняно з 15,3% серед осіб з нормальною вагою [172]. Низка досліджень показали чіткий зв'язок підвищення АТ зі збільшенням ваги, а саме збільшення ймовірності виникнення АГ у пацієнтів з ОЖ в 3,05 [149] - 3,5 рази [172].

Крім того, дані Framingham Heart Study, що включало більше 1 млн. осіб, показують, що 78% ЕАГ у чоловіків і 65% у жінок можуть бути пов'язані із збільшенням ваги, тоді як різні втручання для схуднення у пацієнтів з АГ та ОЖ призвели до зниження АТ [197]. Збільшення маси тіла на кожні 10 фунтів (тобто 4,5 кг) підвищує АТ на 4,5 мм рт.ст., а збільшення маси тіла на 5 % провокує розвиток АГ протягом 4 років, причому цей ризик достатньо високий – 30 % [9, 196]. У дослідженні Intersalt Cross Sectional Survey виявлено, що ІМТ корелює з АТ незалежно від вживання з їжею натрію і калію [9,248].

Дослідження Community Hypertension Evaluation Clinic Study з оцінки взаємозв'язку ОЖ з АГ показало, що ймовірність підвищення АТ у осіб середнього віку (40-64 роки) з надмірною масою тіла була на 50% вищою, ніж в осіб з нормальною вагою. У іншому дослідженні здоров'я медсестер, у якому протягом 14 років проспективно спостерігали 82 882 дорослих жінок, ІМТ був найсильнішим ФР розвитку АГ, причому у жінок з ОЖ частота гіпертонії майже в п'ять разів вища, ніж у жінок з ІМТ <23,0 кг/м<sup>2</sup> [62]. Згідно з опитуванням National Health Service survey у Великобританії в 2011 році, високий АТ був зафіксований у 48% чоловіків і 46% жінок у групі ОЖ, порівняно з приблизно 30% людей із зайвою вагою та 15% з нормальною вагою [67]. У проаналізованій міській популяції населення України (з 2009 по 2013 рр) нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ОЖ I-III ступеня. Показник виявлення АГ в

популяції збільшився з 29,8% при нормальній масі тіла до 75% при ОЖ II-III ступенів [9,54].

Епідеміологічні дані свідчать про послідовну кореляцію між ОЖ та АГ, а наявність ОЖ схиляє людину до більшого ризику розвитку АГ [172]. Однак патофізіологічні механізми, що призводять до гіпертонії, пов'язаної з ОЖ, на даний момент не ясні, і було запропоновано кілька факторів для її розвитку, таких як лептин, СНС, РААС, система натрійуретичного пептиду, а також компресія нирок від надлишкового накопичення внутрішньочеревного та заочеревинного жиру [63]. Більшість із цих факторів взаємодіють між собою на кількох рівнях [39].

Розвиток АГ у хворих на ОЖ залежить від взаємодії між дієтичними, генетичними, епігенетичними та екологічними факторами [54,108]. Дисфункція адипоцитів у пацієнтів з ОЖ сприяє виникненню судинної та системної ІР та дисфункції СНС і РААС. Структурні та функціональні зміни в нирках, включаючи активацію внутрішньониркового ангіотензину II (Ang II), також важливі у розвитку асоційованої з ОЖ гіпертонії [54,192]. Існують відомості про те, що люди з ОЖ мають вищі рівні активності реніну плазми, ангіотензиногену, ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і альдостерону в порівнянні з людьми, чий ІМТ знаходиться в межах норми. Активація РААС призводить до посиленого утворення ангіотензину II, який викликає системну вазоконстрикцію та імітує вироблення альдостерону корою надниркових залоз. Як ангіотензин II, так і альдостерон збільшують реабсорбцію натрію в ниркових каналцях і сприяють затримці води, що призводить до збільшення внутрішньосудинного об'єму та гіпертензії [244,190].

Підвищена активність РААС продовжує вважатися провідною детермінантою розвитку АГ [2]. Кілька механізмів відповідають за активацію РААС при ОЖ. Було визнано, що між СНС і РААС існує двонаправлена взаємодія, так що РААС підвищує тонус симпатки і, взаємно, СНС активує

РААС. Це стимулює вивільнення реніну з юктагломерулярних клітин нирки. Секреція реніну також посилюється внаслідок фізичного стиснення нирки надлишком вісцерального та заочеревинного жиру [185, 50]. Це призводить до зниження ниркового каналцевого кровотоку та доставки натрію, що відчувається щільною жовтою плямою, яка, у свою чергу, стимулює секрецію реніну за допомогою тубулогломерулярного зворотного зв'язку. Адипоцити також мають власну внутрішню РААС і, мабуть, є основними продуцентами ангіотензиногену та ангіотензину II [190]. Цікаво, що миші з адипоцит-специфічним дефіцитом ангіотензину захищені від розвитку гіпертензії, незважаючи на те, що їх годували їжею, яка сприяє ОЖ [137]. Крім того, було показано, що адипоцити виділяють фактори, що секретують мінералокортикоїди, які стимулюють вироблення альдостерону з надниркових залоз незалежно від ангіотензину II [91, 105, 106]. Роль активності РААС у патогенезі гіпертензії, пов'язаної з ОЖ у людей, підтверджується висновком про те, що фармакологічна блокада інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів значно знижує АТ у пацієнтів з ОЖ [190].

У патогенезі розвитку АГ при ОЖ також відіграють роль гіперінсулініємія та ІР. Наслідками активації РААС, СНС та підвищення внутрішньониркового тиску є розвиток ІР, підвищення рівня вільних жирних кислот, лептину, і зниження в свою чергу адипонектину, підвищення чутливості центральних хеморецепторів, порушення барорефлекторної регуляції. ІР супроводжується гіперінсулініємією, яка на сьогоднішній день вважається важливим фактором підвищення АТ на фоні ОЖ [157]. Сучасні наукові дані пояснюють, що при ІР порушується інсулін-опосередкована вазодилатація, що сприяє підвищенню системного АТ. Так, у здорових осіб введення інсуліну призводить до одночасної стимуляції ендотеліну-1 та оксиду азоту (NO), а у осіб із підвищеним АТ баланс синтезу вазоактивних ендотеліальних фак-

торів зміщується в бік переважання синтезу ендотеліну та зменшення продукції ендотеліального NO, що призводить до зниження інсулін-опосередкованої вазодилатації [157, 228, 88, 124].

Ще один механізм вазодилатації відбувається за рахунок здатності інсуліну пригнічувати потенціалозалежний потік іонів  $Ca^{2+}$ , стимуляції транспорту глюкози з утворенням глюкозо-6-фосфату під дією фосфорилування, активації транскрипції кальцій-аденозинтрифосфатази, що в результаті призводить до зниження вмісту внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  та судинного опору [28, 219]. Дані механізми при ОЖ порушуються. Результатом цього є підвищення судинного опору, ураження ендотелію судинної стінки з формуванням атеросклерозу, збільшення навантаження на серце, що підтверджується у ряді широкомасштабних клінічних досліджень [219, 28, 145]. При цьому відбувається структурне ремоделювання судинної стінки шляхом заміщення еластичних волокон колагеновими, розвиток склерозу та фіброзу, як наслідок – звуження просвіту судини, підвищення артеріальної жорсткості та підвищення пульсового АТ, що є незалежними предикторами розвитку коронарних подій серцево-судинної смертності за даними клінічних досліджень [175, 28].

Додатковим тригером розвитку ІР та, як наслідок – підвищення АТ є збільшення концентрації лептину у плазмі крові, рівень якого достовірно корелює з кількістю жирової тканини в організмі [55, 82, 122]. Так, за даними проспективного 8-річного дослідження The Olivetti Heart Study, виявлено прямий зв'язок концентрації сироваткового лептину з індексом НОМА [36]. У великомасштабному дослідженні серед понад 6000 американців різної раси, віком 45-84 роки, відмічався позитивний кореляційний зв'язок між рівнями інсуліну та лептину і підвищенням АТ [196]. Згідно деяких наукових досліджень підтверджено, що ОЖ прямо корелює з гіперінсулінемією та зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну. Водночас, різко

знижується чутливість рецепторів до лептину, що призводить до значної гіперлептинемії. Окрім того відомо, що лептин, як і інші біологічно активні речовини впливає на АТ шляхом регуляції тонуусу СНС [103, 144, 220].

При ОЖ розподіл жиру важливий для визначення його несприятливих наслідків. Вісцеральна жирова тканина сильно асоціює з ІР, дисліпідемією [41]. Однак ІМТ не розрізняє м'язову та жирову масу і не дає жодних ознак розподілу жиру. Це важливе значення, оскільки дані свідчать про те, що вісцеральний жир є більш важливим, ніж периферичний для прогнозування ризику кардіометаболічних наслідків, пов'язаних з ОЖ [249, 21, 36]. Тому також використовувалися альтернативні антропометричні показники ОЖ, такі як ОТ і ОТ/ОС.

Центральне (абдомінальне) ОЖ визначається як  $ОТ > 102$  см у чоловіків і  $> 88$  см у жінок або  $ОТ/ОС > 1,0$  у чоловіків і  $> 0,85$  у жінок [7]. Однак недоліки цих індексів включають відсутність стандартизованих протоколів вимірювань і довідкових даних, а також зниження точності у пацієнтів із тяжким ОЖ ( $ІМТ > 35$  кг/м<sup>2</sup>). Крім того, граничні значення для ІМТ та ОТ та/або ОТ/ОС були визначені на основі білих європейських популяцій, і визнано, що особи азіатського походження можуть мати більший відсоток жиру в організмі, ніж особи білого європейського походження для даного ІМТ та ОТ [66].

У дослідженні NHANES, до якого було включено понад 11 тис. учасників, отримані результати свідчать, що абдомінальне ОЖ незалежно пов'язане з гіпертонією після коригування ІМТ [73]. У китайському дослідженні, до якого було відібрано 82 413 дітей у віці 9–17 років, підвищення показників ОТ асоціювало з більшим ризиком гіпертензії порівняно з дітьми із нормальним ОТ [65]. Аналогічно у дослідженні, проведеному Borel та співавт., за участі дорослого населення, було зазначено, що збільшення розміру ОТ вплинуло на частоту гіпертонії [51,72]. Сумайку та співавтори в своєму дослідженні повідомили, що існує значний зв'язок між ОТ та САТ і

ДАТ [68,51]. Крім того, дослідження, проведене Sari et al., вказує на зв'язок між ОТ та САТ як у чоловічій, так і у жіночій вибірці з помірною силою кореляції [68,51]. У Даллаському кардіологічному дослідженні дослідники охарактеризували 903 учасника з вісцеральним ОЖ, які не страждали на АГ на початковому етапі. Протягом 7-річного інтервалу спостереження у 25% когорти діагностували АГ [76].

Також для прогнозування розвитку АГ має значення співвідношення ОТ/ОС, що підтверджується багатьма дослідниками [36, 21]. Так, Овіянті стверджував, що існує помірна сила кореляції між співвідношенням ОТ/ОС та ДАТ у чоловіків [51]. Такі ж результати були отримані при дослідженні в індійській [74], нігерійській [21] та інших популяціях.

Ще одним вагомим патофізіологічним чинником розвитку АГ є надмірне споживання харчової солі. Цей механізм виникнення та розвитку АГ відомий давно і реалізується через затримку натрію нирками, активацію таких пресорних механізмів, як збільшення кількості внутрішньоклітинного кальцію та катехоламінів плазми, підвищення регуляції рецепторів ангіотензину II 1-типу та резистентності до інсуліну [72, 83, 89]. Новим щодо цього є те, що цей механізм обумовлений генетично. Майже половина пацієнтів чутливі до солі і ця чутливість збільшується з віком [2, 92, 174]. У розвитку чутливої до солі гіпертонії окрім генетичних факторів, беруть участь фактори харчування та навколишнього середовища, такі як ОЖ, стрес і старіння [89]. Епідеміологічні докази зв'язку між споживанням натрію та АГ були отримані за допомогою перехресних досліджень, а клінічні інтервенційні дослідження виявили вплив змін у споживанні натрію [89]. Гайтон та ін. продемонстрували, що порушення кривої тиск-натрійурез призводить до чутливої до солі гіпертензії, і накопичення доказів підтвердило гіпотезу про те, що чутливість АГ до солі критично залежить від роботи натрію з нирками [89].

У недавньому мета-аналізі, що включав 103 дослідження, Мозаффаріан та співробітники виявили вагомі докази ефекту лінійної дози-відповіді з кожним зменшенням споживання натрію на 2,3 г/в день (еквівалентно приблизно 5,8 г солі) пов'язане зі зниженням САТ на 3,82 мм рт. ст. [138, 30]. Згідно іншого метааналізу, проведеного в Німеччині, зниження споживання солі з 201 ммоль/день до 66 ммоль/добу знижувало АТ у середньому на 5,5/2,9 мм рт.ст. у пацієнтів з АГ [98]. Однак ефект різний: не кожному пацієнту корисна дієта з низьким вмістом солі. Деякі антигіпертензивні препарати, зокрема інгібітори РААС, як правило, більш ефективні, якщо пацієнт дотримується дієти з низьким вмістом солі. Згідно з рекомендаціями ESH/ESC, щоденне споживання солі не повинно перевищувати 5 г [227,98]. Споживання калію можна збільшити за рахунок збільшення споживання овочів і фруктів [98].

Дані останніх досліджень Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE), в якому взяли участь понад 100 тис. осіб з 18 країн також підтримали значний зв'язок між щоденними споживання солі та підвищення як ДАТ, так і САТ [131]. Ці дослідники виявили підвищення АТ на 2,11/0,78 мм рт.ст. для кожного 1 г збільшення передбачуваного споживання натрію [72,131]. Це також підтверджують дані іншого метааналізу, котрий виявив, що САТ був знижений на 3,5/1,8 мм рт.ст. на дієті з низьким вмістом солі порівняно з високим вмістом солі [92]. Одним з найсильніших випробувань стало подвійне сліпе рандомізоване перехресне дослідження за участю 20 людей з нелікованою ЕАГ [131]. У цьому дослідженні показники АТ становили 147/91 мм рт.ст. при споживанні 1,2 г натрію на добу порівняно з 163/100 мм рт.ст. при щоденному споживанні 4,8 г натрію [131, 72, 22].

Сьогодні, на думку експертів Центру контролю захворювань та профілактики США (Centers for Disease Control and Prevention - CDC), дефіцит вітаміну D є широко поширеною глобальною проблемою [242]. У зв'язку з

цим, зростає інтерес до потенційних наслідків дефіциту вітаміну D для здоров'я, таких як збільшення ризику ССЗ [242], онкологічних процесів, деменції, хвороби Альцгеймера тощо. Результати окремих обсерваційних досліджень продемонстрували чіткий зв'язок дефіциту вітаміну D із підвищеним ризиком гіпертонії [221, 234], високою серцево-судинною смертністю, частими інфекційними захворюваннями та інші [22]. Однак, рандомізовані контрольовані дослідження не встановили достатньо сприятливого впливу добавок вітаміну D у харчуванні терміном 6-12 місяців на АТ, ЧСС, параметри ЕхоКГ, щільність артеріальної стінки, рівень мозкового натрійуретичного пептиду, активність РААС і тп. [186].

Нещодавно встановлені зв'язки вітаміну D з РААС та шляхом фактора росту фібробластів 23/klotho підкреслили його активну серцево-судинну діяльність [41, 127]. Хоча в когортах людей низький рівень вітаміну D був пов'язаний із погіршенням серцево-судинних результатів, причинно-наслідковий зв'язок залишається невідомим [41].

Найбільш релевантні результати були отримані в результаті національного обстеження охорони здоров'я та харчування (NHANES), яке широко репрезентує негоспіталізоване цивільне населення Сполучених Штатів. Мартінс і співавтори [128] першими показали підвищену поширеність гіпертензії, пов'язану з низьким рівнем 25(ОН) вітаміну D у сироватці крові, у 15088 осіб з цієї когорти. Крім того, дуже великий розмір вибірки цієї когорти дозволив розпізнати зворотний зв'язок між 25(ОН) вітаміном D і підвищенням АТ також у кількох підгрупах (наприклад, афроамериканці та люди похилого віку, діти/підлітки, латиноамериканці), на додаток до спостережуваного збільшення поширеності гіпертензії у суб'єктів з дефіцитом 25(ОН) вітаміну D [41]. Іншими перехресними когортними дослідженнями з великим розміром вибірки, що підтверджують ці висновки, були німецьке національне опитування з питань охорони здоров'я (4030 суб'єктів), британська когорта народження 1958 року (6810 суб'єктів) та дослідження Тромсе



(4125 суб'єктів), а також когорти, зібрані з людей Ізраїлю (34874 особи) та населення Копенгагена [39, 41, 43, 129]. Інші менші когорти, які підтверджують ці ідеї, були зібрані в Європі, Північній Америці та Азії [82, 70, 128]. Незважаючи на велику кількість суб'єктів та їх поширення по всьому світу, чіткий зв'язок між вітаміном D і АТ досі не встановлений. Фактично серед вищезгаданих досліджень, сім не підтвердили цю асоціацію. Ці суперечливі результати відповідають деяким питанням без відповіді в галузі біології вітаміну D. Фактично, незважаючи на стандартизацію сезону набору піддослідних, широти, де проводилися дослідження, визначають незрозумілий ефект, пов'язаний з основною роллю впливу сонячного світла і, як наслідок, синтезу вітаміну D у шкірі.

Іншим потенційним упередженням є те, що відмінності в сироваткових рівнях вітаміну D 25(OH) можуть залежати від віку [79]. Люди похилого віку мають знижений синтез шкірою і всмоктування вітаміну D в кишечнику, а також менше часу проводять на свіжому повітрі, обмежуючи вплив сонячного світла. Незалежно від географічної широти та сезону, лише кілька досліджень оцінювали перебування на сонці та дієту (а також можливу добавку) вітаміну D, особливо серед літнього населення [84, 225]. Крім того, слід визнати расові відмінності, оскільки чорношкіре населення корелює з більш високою частотою дефіциту вітаміну D (а також гіпертонією) через високий вміст меланіну в шкірі [111]. У зв'язку з цим слід підкреслити, що більшість негативних досліджень складено з кавказьких, іспаномовних та китайських когорт.

Нарешті, все ще існує багато дискусій щодо того, яке граничне значення визначає дефіцит вітаміну D 25(OH). Однак серед отриманих результатів, більшість досліджень показали перший квантиль або пропонували граничне значення (наближене до 30 нмоль/л). Крім того, для більш високих середніх рівнів вітаміну D 25(OH) АТ погано корелює з вітаміном D, а швидше з рівнем ПТГ [41,128].

Наслідкові дослідження фізіології людини показали, що нижчі рівні 1,25(OH)<sub>2</sub>D і 25(OH)D пов'язані з вищою активністю реніну плазми та вищою концентрацією ангіотензину II. Були проведені поперечні аналізи клінічних досліджень за участю людей, які оцінювали роль вітаміну D на АТ. Більшість із них дали послідовні результати з даними тварин, показуючи зворотну асоціацію між вітаміном D і АТ або поширеністю АГ [217, 216].

Рандомізовані контрольовані дослідження, які спеціально розглядають можливі антигіпертензивні ефекти лікування вітаміном D, є нечисленними. Krause та співавт. [103,39] оцінювали у 18 пацієнтів з ГХ вплив ультрафіолетового випромінювання хвилями типу Б (УФБ), яке, як відомо, індукує синтез вітаміну D в шкірі, тричі на тиждень, порівняно з випромінюванням хвилями типу А (УФА), яке зазвичай не має значного впливу на вироблення вітаміну D. Через 6 тижнів не було істотних змін АТ в групі УФА, але як САТ, так і ДАТ значно знизилися (на 6 мм рт.ст.) в групі УФБ. Ці результати, однак, не можуть бути підтверджені Scragg та ін. [186], який провів дослідження, порівнюючи УФА та УФБ у 119 чоловіків і жінок із дефіцитом вітаміну D. Через дванадцять тижнів не спостерігалось значного зниження АТ в УФБ порівняно з групою УФА з різницею в -2,2 мм рт.ст. для САТ та -2,7 мм рт.ст. для ДАТ. Враховуючи, що пацієнти, які лікувались від гіпертонії, були виключені з дослідження Scragg *et al*, автори припустили, що одним із можливих пояснень цих суперечливих результатів може бути те, що лікування вітаміном D може бути корисним лише для пацієнтів з гіпертонією [128,186].

Було б передчасним робити висновок, що підтримка оптимального рівня вітаміну D нормалізує АТ або покращує ендотеліальну дисфункцію в цей час, впливаючи на прогресування АГ. Необхідно ретельно вивчити результати, що суперечать між епідеміологічними або обсерваційними дослідженнями та рандомізованими контрольованими дослідженнями щодо зниження АТ. Що стосується ендотеліальної дисфункції, результати клінічних

випробувань виявили недостатню узгодженість [248, 247, 239]. Загалом, епідеміологічні та обсерваційні дослідження показали зв'язок між вітаміном D і ССЗ, включаючи гіпертонію та атеросклероз. Однак корисні ефекти вітаміну D в обсерваційних дослідженнях не обов'язково були відтворені в дослідженнях, які досліджували добавки вітаміну D [129, 238, 234]. Тому, враховуючи контрверсійність результатів, необхідно й надалі досліджувати зв'язок вітаміну D та АГ.

Окрім модифікованих ФР розвитку АГ, є ще немодифіковані, такі як вік, стать, спадковий анамнез та генетичні фактори.

Хоча поширеність високого АГ загалом не дає суттєвих гендерних відмінностей, у чоловіків і жінок виникають певні розбіжності у значеннях АТ протягом життя [56]. Згідно даних NHANES за 2017 рік поширеність АГ серед осіб у віці 45–54 років становить ~ 33% у жінок порівняно з 36% у чоловіків відповідного віку [40]. Загальна поширеність хворих на АГ серед усіх учасників у віці 40–79 років коливалася від 33% в Австралії до 52% у Фінляндії у жінок та від 34% у Канаді до 59% у Фінляндії у чоловіків [26].

Чоловіки та жінки відрізняються за поширеністю, обізнаністю та рівнем контролю гіпертензії залежно від віку. Найважливішими біологічними факторами, що захищають жінок від високого АТ, можуть бути гормони, мінливість генів та інші біологічні гендерні змінні, деякі з яких домінують у молодості та до фази менопаузи у жінок [56, 65, 58]. Дослідження показують, що зміни статевих гормонів відіграють ключову роль у патофізіології гіпертензії у жінок у постменопаузі [179]. Естрогени впливають на судинну систему, викликаючи вазодилатацію, пригнічуючи процеси ремоделювання судин і модулюючи РААС і СНС. Це призводить до захисного впливу на жорсткість артерій у репродуктивному віці, який різко змінюється після менопаузи [48, 56]. До того ж, естроген впливає на експресію і синтез генів ангіотензиногену через модуляцію регуляторних елементів у промоторі

гена, тим самим збільшуючи концентрацію циркулюючого ангіотензиногену у жінок [36, 179]. Також жінки мають нижчу експресію рецептора ангіотензину II типу 1, АПФ та реніну плазми порівняно з чоловіками, а падіння рівня естрогену призводить до зниження біодоступності NO та покращення активності ангіотензину II, що спричиняє порушення роботи нирки з натрієм, окислювальний стрес і високий АТ [56, 208].

З іншого боку, було описано, що андрогени підвищують рівень ендотеліну та катехоламінів, збільшуючи зворотне захоплення натрію нирками та сприяючи звуженню судин. Аналогічно, тестостерон знижує рівень ЛПВЩ і підвищує рівень ЛПНЩ, збільшуючи синтез ангіотензину II і гомоцистеїну. Загалом, вищезгадані ефекти призводять до несприятливих наслідків у плані гіпертонії та ССЗ [56].

Крім гормонального компонента, в ССС існує кілька інших гендерних відмінностей. Недавнє поздовжнє Фремінгемське дослідження показало, що підвищення пульсового тиску з віком і підвищення ІМТ більш виражені у жінок, ніж у чоловіків [58, 44]. Крім того, жінки мають вищу частоту серцевих скорочень і нижчий серцевий викид, ніж чоловіки, частково через їх менший зріст і параметри [58]. Також описані гендерні відмінності в атеросклеротичному процесі [153]. Кількість тромботичних бляшок, площа некрозу та геморагічного розширення були значно нижчими у жінок, ніж у чоловіків, які перенесли каротидну ендартеректомію [58,170]. Крім того, запалення (як оцінюється за різними індексами) було менш вираженим у жінок, ніж у чоловіків. Подібні знахідки спостерігалися за допомогою магнітно-резонансної томографії у пацієнтів з атеросклерозом сонної артерії [58,153]. Недавній огляд повідомляв, що каротидні бляшки були більш стабільними у жінок, ніж у чоловіків, що впливає на результат каротидної ендартеректомії [58,55].

Поширеність гіперхолестеринемії значно вища у жінок, ніж у чоловіків: 44,9% проти 41,3% для рівня ЗХС вище 200 мг/дл і 14,7% проти 12,7%

для рівня ЗХС понад 240 мг/дл [58]. Натомість рівень ХС ЛПВЩ у жінок стабільно вищий, ніж у чоловіків і поширеність низького рівня ХС ЛПВЩ (<40 мг/дл) становить 12,3% для жінок проти 31,8% для чоловіків. Середній рівень ТГ значно вищий серед чоловіків (141,7 мг/дл), ніж серед жінок (119,1 мг/дл), однак немає значних статевих відмінностей для рівнів ХС ЛПНЩ [58,80]. Також спостерігаються гендерні відмінності щодо наявності ЦД 2 типу. Так, рівень захворюваності на ЦД був вищим у жінок, ніж у чоловіків з АГ серед афроамериканців, в той час як протилежне спостерігалось серед хворих на АГ європеїдної раси [58].

Вік також є вагомим ФР розвитку АГ, але й при його оцінці слід враховувати статеві відмінності. Так, згідно настанови з профілактики ССЗ для чоловічої статі вік стає ФР починаючи з 55 років, а для жінок – з 65 років [7], що також пояснюється гормональними відмінностями, які описані вище.

Недостатньо уваги в клінічній практиці приділяється визначенню обтяженого сімейного анамнезу – наявності у родичів ССЗ, що виникли у ранньому віці. У всіх пацієнтів рекомендується проводити систематичну оцінку поширеності захворювань атеросклеротичного генезу або основних ФР їх розвитку – високий АТ, ЦД, дисліпідемія – серед родичів першого ступеня спорідненості, які виникають у віці до 55 років у родичів чоловічої статі і до 65 років у жінок [7, 8, 9]. Ці рекомендації недостатньо застосовуються у клінічній практиці. У шкалі SCORE цей фактор оцінений недостатньо. Сімейний анамнез є проявом комбінованого впливу факторів генетики і навколишнього середовища. Існують докази спадковості щодо багатьох ФР розвитку ССЗ, зокрема АГ [9].

За нашими даними, в Україні це питання майже не вивчалось, а в зарубіжних джерелах подібні роботи поодинокі. Американські дослідники A.L. DeStefano та співавтори встановили, що співвідношення матерів/батьків з АГ в анамнезі становило серед гіпертензивних афроамериканців

81,7%/50,0%, серед євроамериканців — 65,0%/44,9%, а серед американських греків — 84,8%/48,3%. Подібні результати отримано китайськими дослідниками В. Хі та співавторами [236,4]. Схожі за тенденцією результати отримані і в українському дослідженні (50,4%/20,9%) [4], проте вказують на меншу роль спадковості (як по лінії матері, так і по лінії батька), ніж в американських етнічних групах. На додаток, в цьому ж дослідженні встановлено, що обтяжений спадковий анамнез веде не лише до вищого ризику виникнення АГ, але також до зростання ризику негативного прогнозу ГХ щодо інфаркту міокарда. Дослідження R.M. Fuentes та співавторами фінської популяції показало, що ризик виникнення АГ у нащадків гіпертензивної матері був вищим, ніж у нащадків гіпертензивного батька [4]. В недавньому дослідженні індійської популяції було встановлено, що маючи родича, який страждає на АГ, майже втричі збільшується ймовірність розвитку АГ [181].

Таким чином, є велика кількість взаємообтяжуючих чинників ризику розвитку та прогресування АГ. Однак генетичні предиктори / чинники розвитку АГ, які реалізують себе у зв'язку з індивідуальними особливостями метаболізму людини, її стилем життя, факторами навколишнього середовища, поведінковими реакціями вивчені недостатньо і потребують подальших досліджень. Також виникає потреба, з метою розробки заходів популяційної профілактики, виділення груп високого ризику, уточнити окремі патогенетичні ланки молекулярних механізмів формування АГ та її прогресування з урахуванням регіону проживання, етнічних, вікових і гендерних особливостей.

## **1.2. Молекулярно-генетичні аспекти розвитку артеріальної гіпертензії**

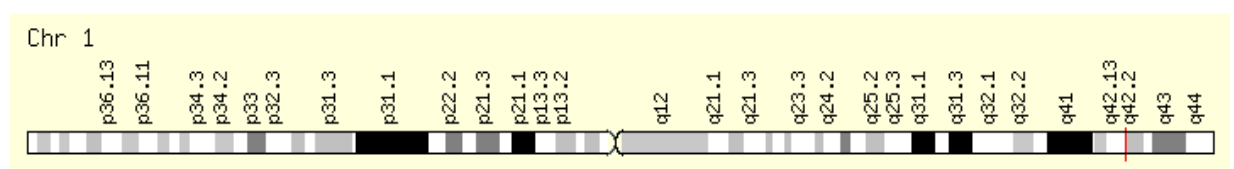
Хоча основні механізми розвитку ЕАГ є доволі ґрунтовно вивчені, мультифакторну етіологію доведено, а спадкову схильність підтверджено [227, 215, 201, 200], питання механізмів опосередкованих змін біохімічно-молекулярних взаємодій макро- та мікроелементів, вітамін-Д-залежного

впливу з вертикальною взаємодією в системі залоз внутрішньої секреції, що базуються на молекулярно-генетичних predisпозиціях із формуванням певних клінічних фенотипів, все ще потребують подальших досліджень.

Дослідження загальногеномних асоціацій (GWAS) у європейській популяції виявили численні хромосомні області, пов'язані з АТ, та ідентифіковані локуси в цілому пояснюють лише малу частину дисперсії АТ [74, 75].

Специфічний генотип, що бере участь у розвитку АГ, досі не ідентифікований. Встановлено поліморфізм приблизно в 25 генах, включаючи гени для ангіотензину, реніну, АПФ, рецептора ангіотензину II 1-го типу, 11 $\beta$ -гідроксилази, альдостеронової синтази і адренорецепторів [83,2,73].

Канадське дослідження, в якому взяли участь 120 сімей з раннім виникненням АГ, при тотальному скануванні геному виявило скупчення локусів ознак, які кількісно перекриваються на хромосомі 1 для таких фенотипів: ІМТ, інсулін натще, лептин, ДАТ [172]. Одним із таких генів є досліджуваний нами промотор гена *AGT* (rs699), котрий відповідно до даних каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) знаходиться на 1 хромосомі (рис.1.1) в локусі 42.2 (1q42.2) і складається з 5 екзонів і 4 інтронів, що охоплюють 13 kb [105].



**Рис.1.1** Локація мутації гена *AGT* (rs699) на 1-й хромосомі.

Ген *AGT* є частиною РААС, яка відіграє важливу роль у регуляції АТ, солі в організмі та балансу рідини. Білок, кодований цим геном, преангіотензиноген або попередник ангіотензиногену, експресується в печінці і розщеплюється ферментом реніном у відповідь на зниження АТ. Отриманий

продукт, ангіотензин I, потім розщеплюється АПФ з утворенням фізіологічно активного ферменту ангіотензину II.

Ангіотензин II може діяти безпосередньо на рецептори гладких м'язових клітин середньої оболонки кровоносної судини, викликаючи вазоконстрикцію і подальше підвищення АТ. Однак він також може впливати на АТ через вплив на вивільнення вазопресину та сприяти збільшенню об'єму циркулюючої крові за рахунок впливу на гіпоталамус (відчуття спраги) та кору надниркових залоз (вивільнення альдостерону) [123].

Мутації в гені *AGT* (rs699) пов'язані зі схильністю до ЕАГ і можуть спричинити дисгенезію ниркових каналців, серйозне порушення розвитку ниркових каналців. Ангіотензин II також може впливати на метаболізм глюкози через каскад шляхів, включаючи передачу інсуліну, адипогенез, кровообіг та окислювальний стрес [62].

Сьогодні в літературі зустрічається чимала кількість досліджень, метою яких стало виявити зв'язок гена *AGT* (rs699) з розвитком АГ, але отримані результати досить суперечливі. Так, ряд досліджень підтверджує цей зв'язок як у різних популяціях [214]. Два різних мета-аналізи в популяціях Китаю підтвердили, що Т-алель поліморфізму гена *AGT* пов'язана з ЕАГ [105]. Мохана та ін. [124] повідомляли про асоціацію поліморфізму гена *AGT* з ризиком АГ, проте лише у жінок. Аналогічне дослідження Takeuchi та ін. з вивчення асоціації даного гена та АГ підтвердили цей зв'язок незалежно від статі [88]. У іншому дослідженні в групі гіпертоніків приблизно в 3 рази частіше спостерігався генотип ТТ-поліморфізму гена *AGT* порівняно з нормотензивними пацієнтами групи контролю [105]. Srivastava K. та співавт., вказують на значний вплив ТТ-генотипу гена *AGT* rs699 щодо функції АПФ [194], що в подальшому впливає на розвиток АГ.

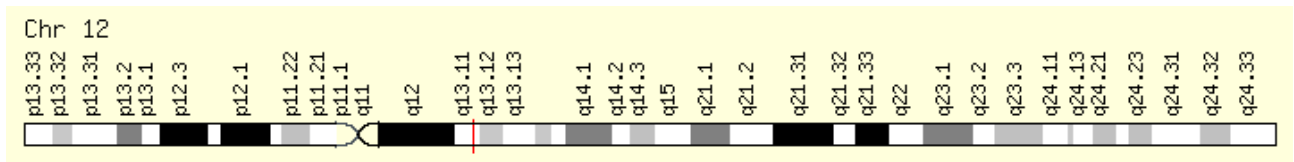
Але зустрічаються також інші дані. Результати дослідження серед малайців щодо наявності асоціацій rs699 та АГ, яке включало 645 пацієнтів з гіпертонією та 215 осіб групи контролю, не підтвердило жодного зв'язку



[122]. В іншому аналогічному дослідженні за участі 2728 чоловіків японської популяції, незважаючи на високу частоту Т-алеля гена *AGT* rs699, теж не було продемонстровано значної взаємодії [92]. Ніу та ін. не виявили зв'язку ЕАГ з поліморфізмом гена *AGT* навіть після стратифікації за віком, статтю або тяжкістю захворювання [66]. Також дослідження зв'язку між поліморфізмом гена *AGT* rs699 та ЕАГ у популяції Буркіна-Фасо [209], мешканців Пакистану [91] не встановило асоціативного зв'язку між ними.

Окрім прямого зв'язку гена *AGT* (rs699) з розвитком АГ, зустрічаються повідомлення про наявність інших асоціацій, які мають опосередкований вплив на АГ. До прикладу, у японських жінок з ОЖ поліморфізм *AGT* (rs699) асоціюється з вісцеральним ОЖ та гіперінсулінемією [214]. З іншого боку, при порівнянні ХС ЛПВЩ у чоловіків з метаболічним синдромом, встановлено зв'язок з поліморфізмом *AGT* (rs699), хоча у жінок цієї асоціації не виявлено [87]. З чого можна зробити висновок про суперчливість наявних даних і необхідність подальшого вивчення його впливу на АГ.

Ще одним геном, який має опосередкований вплив на розвиток та прогресування ЕАГ, є ген *VDR* (A/G / FokI / rs2228570). Відповідно до даних каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) досліджуваний промотор гена *VDR* (A/G / FokI / rs2228570) знаходиться на 12 хромосомі в локусі 13.11 (12q13.11) (рис.1.2). Локація SNP мутації гена *VDR* на 12-й хромосомі: від 47,879,088 до 47,879,137 пар нуклеотидів (NCBI). За міссенс мутації вище зазначеного гена на 12 хромосомі (chr12:47879057; GRCh38.p12) відбувається заміна аденіну на гуанін (G>A) із втратою сайту рестрикції (NC\_000012.12:g.47879112A>G) [142].



**Рис.1.2.** Локація мутації гена *VDR* (A/G / FokI / rs2228570) на 12 хромосомі.

Рецептор вітаміну D (*VDR*) є членом надсімейства рецепторів ядерних гормонів. Після зв'язування з 1,25(OH)<sub>2</sub> вітаміном D, *VDR* залучає один із ретиноїдних X-рецепторів (RXR α, β або γ), утворюючи гомо- або гетеродимери для сприяння специфічній, високоафінній ДНК-зв'язувальній взаємодії. Цей транскрипційний комплекс зв'язується з повторюваними послідовностями 6 гексамерів (елементів відповіді на вітамін D (*VDRE*)) у промоторній області цільового гена. Вважається, що *VDR* прямо чи опосередковано регулює від 3% до 5% геному людини, а різна геномна активація вітаміну D у різних типах клітин включає алостеричний вплив, розташування *VDRE* та епігенетичні модифікації (як ДНК, так і гістонів) [142]. Крім того, *VDR* розпізнає позаядерні ліганди, включаючи ендогенні стероїди та інші ліпофільні сполуки. Нарешті, *VDR* може експресуватися також на мембрані клітинної поверхні та в мітохондріях, таким чином, має здатність модулювати негеномні сигнальні шляхи, такі як швидка відповідь, опосередкована 1,25(OH)<sub>2</sub> вітаміном D [143].

Вітамін D бере активну участь у кількох моделях патофізіології ССС, включаючи запалення судин та ендотеліальну дисфункцію [41, 82]. Вітамін D відомий своєю участю в гомеостазі різних скелетних і нескелетних м'язів. На додаток до поглинання кальцію (Ca<sup>2+</sup>) і фосфору (P), повідомлялося про його зв'язок із ССЗ, гіпертонією, раком, ОЖ, ЦД та імунною системою [82, 90, 88, 103]. Він бере активну участь у регуляції ССС за допомогою РААС [103, 129]. Ренін виділяється нирками і активує утворення ангіотензину II, що призводить до зниження виробництва NO і посилення ендотеліальної су-

динної дисфункції. Вітамін D викликає вивільнення інсуліну, полегшує скорочення м'язів і поглинання глюкози, посилюючи активність каналів транспортера глюкози 4 (GLUT4) в клітинах і знижує рівень альдостерону [88]. Впродовж останніх років вітамін D привернув особливу увагу як імуномодуючий засіб. Імунологічні клітини, такі як В-клітини, Т-клітини та антигенпредставляючі клітини, експресують рецептори вітаміну D на своїх клітинах, а також здатні синтезувати метаболіти вітаміну D, особливо кальцитриол. Сприятливий ефект вітаміну D пов'язаний як з вродженою, так і з адаптивною імунною системою. Під час дефіциту вітаміну D небажане вироблення прозапальних цитокінів викликає атеросклеротичні ураження та атерогенез [112]. Ці стани призводять до посилення вазоконстрикції та зменшення вазодилатації, ендотеліальної дисфункції та послаблення утворення NO. Крім того, експресія АПФ 2 (відповідальний за ретроспективну продукцію Ang1-7 форми Ang II) також знижується у суб'єктів з дефіцитом вітаміну D [125].

Доведено, що активація *VDR* *in vitro* індукує вироблення NO в ендотеліальних клітинах і покращує ангіогенні властивості ендотеліальних клітин-попередників, а також регулює проліферацію, міграцію, мінералізацію та експресію тромбогенного білка у гладком'язових клітинах судин [124, 134, 225].

Нещодавнє визнання специфічного поліморфізму *VDR* і генетичної схильності в патофізіології гіпертензії ще більше підтверджує ці уявлення [187, 245].

SNP rs2228570 розташований в області кодування *VDR*, варіант якої призводить до виробництва білка з трьома додатковими амінокислотами, що функціонально менш ефективне. Існують гіпотези, що менш активна форма *VDR* може бути пов'язана зі схильністю до деяких захворювань [241].

Є відомості про те, що існує зв'язок між А-алелем гена *VDR* (rs2228570) і важким перебігом ЕАГ. У деяких дослідженнях виявили кореляцію гена *VDR* з концентрацією реніну в плазмі [146, 147]. Свапна Н. *та ін.* [198] припустили, що поліморфізм *VDR FokI* є фактором ризику ЕАГ у населення Індії [187]. Glocke М. зі співавт. у своєму дослідженні стверджують, що порівняно з носіями GG-генотипу, носії AA- та/або AG-генотипу мали значно нижчий ДАТ ( $p < 0,05$ ), але лише чоловіки [79]. Дослідження, яке проводилося в Еміратах, вказує на зв'язок G-алеля (і GG-генотипу) rs2228570 з ЦД 2 типу [26]. За результатами роботи інших авторів був виявлений зв'язок поліморфізму *VDR FokI* з активністю реніну плазми у пацієнтів з АГ, щоправда при цьому не було встановлено чіткої кореляції із концентрацією вітаміну 25(OH)D у крові, незважаючи на його кореляцію із активністю реніну [216]. Недавній мета-аналіз 14 статей, що містять 20 398 випадків і 9371 контроль, показав, що всі генетичні моделі в *FokI* SNP були пов'язані з підвищеним ризиком ІХС, особливо в азіатській популяції [204]. Дані іншого мета-аналізу свідчать, що поліморфізм *VDR FokI* rs2228570 значно пов'язаний з гестаційним ЦД [219]. У проспективному дослідженні за участю 1211 чоловіків у США було знайдено переконливі докази зворотного зв'язку між 25(OH)D у плазмі та ризиком АГ, а також зв'язок між поліморфізмами *VDR BsmI* і *FokI* з ризиком розвитку АГ [121].

У дослідженні за участі китайців Хань, хворих на ІХС, пацієнти з GG-генотипом мали достовірно вищу концентрацію ХС ЛПВЩ, ніж пацієнти з AG- або AA-генотипом ( $p = 0,001$ ) [126]. Але є і ряд досліджень, результати яких не підтвердили асоціативних зв'язків поліморфізму гена *VDR FokI* та АГ [245, 221].

Виявлення варіантів генів, які сприяють гіпертонії, може не тільки дозволити краще зрозуміти патофізіологію захворювання, але також може виявити біохімічні та фізіологічні шляхи, які пов'язують різні ФР розвитку гіпертонії. Більш того, це також допоможе зрозуміти взаємодію між генами

та факторами навколишнього середовища. Виявлення генів сприйнятливості до гіпертонії допомогло б розпізнати тих, хто перебуває у групі ризику розвитку захворювання, ще до прояву клінічних симптомів. Це може призвести до нових терапевтичних підходів і змістити фокус управління у напрямку профілактики, а не лікування.

### **1.3. Сучасні методи діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії**

Пацієнти з АГ зазвичай є безсимптомними, і діагноз часто підозрюють, коли з'являються специфічні симптоми, що можуть свідчити про гіпертонічні ускладнення [235]. Результати досліджень, проведених відповідно вимог доказової медицини, свідчать про те, що підвищення АТ на кожні 20/10 мм рт. ст. подвоює ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [9]. За результатами 20-річного проспективного дослідження наявність АГ підвищує ризик загальної смертності: у чоловіків в 4,5 рази, у жінок – в 2,0 рази [8, 9].

Встановлення діагнозу АГ відбувається на основі стійкого підвищення АТ з показниками САТ  $\geq 140$  мм рт.ст. та/або ДАТ  $\geq 90$  мм рт.ст. Європейські рекомендації з лікування гіпертонії 2020 року рекомендують діагностувати гіпертонію не тільки на підставі офісного АТ, але й на «поза офісних» вимірюваннях, таких як амбулаторний або домашній моніторинг АТ [215]. Це має забезпечити більш точну діагностику, особливо гіпертонії білого халата та маскованої гіпертензії. Достовірність і прогностичну цінність АТ визначали в дослідженні Improving the Detection of Hypertension (IDH) за участі 408 учасників, яке показало, що 1 тиждень домашнього моніторингу АТ (вимірюється двічі вранці та двічі ввечері) може бути найнадійнішим методом діагностики гіпертонії [24]. 24-годинний моніторинг АТ відіграє додаткову роль у діагностиці та лікуванні АГ, оскільки надає інформацію про циркадні варіації АТ і може ідентифікувати гіпертензію білого халата

та масковану гіпертензію [25]. Підтвердженням цього стало проспективне дослідження JAMP (Японський амбулаторний моніторинг АГ), яке включало 6359 безсимптомних пацієнтів з АГ і засвідчило, що рівні АГ вночі та характер підйому були незалежно пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ, зокрема серцевої недостатності [24].

Ретельний збір анамнезу, обстеження та виявлення ФР є необхідними для раннього діагностування АГ та прогнозування її тяжкого перебігу. Ризик виникнення ускладнень та смерті при АГ зростає відповідно до кількості супутніх ФР. В українській популяції лише у 1% хворих з підвищеним АТ не виявлено інших ФР. У кожного восьмого хворого АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, у 61% хворих – з трьома і більше ФР. У 46% осіб з підвищенням АТ виявляють ОЖ, у 67% – гіперхолестеринемію, у кожного четвертого – низький вміст ХС ЛПВЩ, майже у кожного п'ятого – гіпертригліцеридемію; 23% хворих з АГ курять, 83% – вживають алкогольні напої, 48% – ведуть малорухомий спосіб життя. У чоловіків, які мають лише один ФР, найвищий рівень смертності реєструють в осіб з АГ, удвічі менший – у курців, третю сходинку посідають порушення ліпідного обміну та ОЖ. У жінок факторами, що мають найбільший вплив на смертність, є АГ та ОЖ. Найбільш несприятливим поєднанням двох ФР для чоловіків є комбінація АГ і тютюнокуріння та АГ і ОЖ, для жінок – АГ і дисліпідемія та АГ і ОЖ [7, 9].

Згідно оновлених рекомендацій European Society of Hypertension (ESH) 2020 року, найпоширенішими додатковими ФР розвитку ЕАГ є ЦД (15–20%), порушення ліпідів (підвищений рівень ХС ЛПНЩ і ТГ (30%), надмірна вага, ОЖ (40%), гіперурикемія (25%) і метаболічний синдром (40%), а також шкідливі звички (наприклад, куріння, високе споживання алкоголю, малорухливий спосіб життя) [215].

Пацієнти з АГ, особливо за поєднання з ЦД 2 типу або метаболічним синдромом, часто мають атерогенну дисліпідемію, що характеризується підвищеними рівнями ТГ і ХС ЛПНЩ з низьким рівнем ХС ЛПВЩ. Користь від додавання статинів до антигіпертензивного лікування добре встановлена за результатами англо-скандинавського дослідження ASCOT-LLA [8]. Причиною відсутності статистичної достовірності в дослідженні ALLHAT може бути недостатнє зниження рівня ЗХС (11% в ALLHAT у порівнянні з 20% в дослідженні ASCOT) [8]. Подальший аналіз даних ASCOT показав, що додавання статинів до антигіпертензивної терапії може зменшити частоту первинних серцево-судинних ускладнень. Результати дослідження Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) засвідчили, що зниження ХС ЛПНЩ на 50% у пацієнтів з початковим значенням 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) знижує серцево-судинні ускладнення на 44% [7, 8].

Цінним біомаркером прогнозування АГ згідно сучасних наукових даних є також ІА [45]. Результати 9-річного поздовжнього дослідження, проведеного за участі 7670 мешканців Тайваню продемонстрували, що ІА виявив значну кореляцію з АГ у віці 40–64 років [117]. Також ІА був безпосередньо і незалежно пов'язаний з артеріальною жорсткістю, яка сильно впливає на розвиток АГ [45]. Недавнє дослідження, проведене за участі молодих мексиканців засвідчило, що вищі показники ІА пов'язані з більшою поширеністю ОЖ та абдомінального ОЖ, а також значною мірою асоціюються з гіперурикемією, гіперхолестеринемією, змішаною гіперліпідемією та метаболічним синдромом, які також є чинниками ризику ССЗ [99].

Визначення рівня глюкози в крові також має важливе діагностичне значення. Лікування гіперглікемії для профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД оцінювали в низці досліджень [244, 38, 62, 49]. При ЦД 2 типу кілька великомасштабних досліджень були спрямовані на

вивчення ефективності жорсткого та не надто жорсткого глікемічного контролю для запобігання серцево-судинних ускладнень. У дослідженні UKPDS більш жорсткий глікемічний контроль може попередити мікросудинні, але не макросудинні ускладнення [8], за винятком підгрупи пацієнтів з ОЖ, яка отримувала лікування метформіном. Відповідний цільовий глікемічний контроль недавно вивчався в дослідженнях ADVANCE, ACCORD, та VADT, які рандомізували одну групу на досягнення дуже низьких цільових значень HbA1c (< 7,0%) [8, 9]. В той же час рекомендується розглядати менш суворі рівні HbA1c з 7,5-8,0% або вище у більш складних і ослаблених пацієнтів, особливо у літніх пацієнтів з когнітивними проблемами і обмеженими можливостями щодо самостійного догляду [7, 8].

Ще одним діагностичним критерієм для АГ слугує підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові, яке часто зустрічається у пацієнтів з АГ [215]. Кілька перехресних досліджень показали, що гіперурикемія присутня у 25–60% осіб з нелікованою ЕАГ, а рівні сечової кислоти пов'язані з передгіпертонією [155]. Експериментальні дані переконливо свідчать про те, що збільшення внутрішньоклітинних уратів є ключовим фактором у патогенезі ЕАГ [177]. Є свідчення того, що гіперурикемія сприяє виникненню та розвитку ССЗ, регулюючи молекулярні сигнали, такі як запальна відповідь, окислювальний стрес, резистентність до інсуліну, ендотеліальна дисфункція і стрес ендоплазматичної мережі [240, 97, 116]. Пілотні клінічні дослідження показують сприятливий ефект зниження уратів у сироватці крові у осіб з гіперурикемією, які мають АГ за збереженої функції нирок [215]. Деякі дані свідчать про те, що активація РААС відбувається при гіперурикемії, а блокування РААС може імітувати дію інгібіторів ксантинооксидази [177].

Однак, не зважаючи на наявність великої кількості наукових даних щодо доведених предиктів розвитку ЕАГ, поширеність гіпертонії зростає у всьому світі. Саме тому необхідним є продовжувати пошук нових механізмів розвитку ЕАГ та їх діагностичних маркерів.



Дедалі частіше наукові дані пов'язують виникнення АГ з рівнем вітаміну D в крові. Відомо, що вітамін D регулює гомеостаз кальцію та фосфору. Але численні дослідження показали, що кальцитріол як один із представників суперродини стероїдних ядерних гормонів також відіграє регулюючу роль в аутоімунитеті, запаленні, ангіогенезі, активності судинних клітин [241], вуглеводному обміні і, ймовірно, ще багато інших [11].

Епідеміологічні дані вказують на те, що дефіцит вітаміну D, визначений як рівень гідроксивітаміну D (25 [ОН] D) <30 нг/мл, пов'язаний з підвищеним ризиком гіпертонії [182], артеріальною жорсткістю, гіпертрофією лівого шлуночка та ендотеліальною дисфункцією у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок, а також у здорових людей, що сприяє переконанню, що вітамін D має захисну роль у ССЗ [112]. Натомість, нормалізація вмісту вітаміну D забезпечує оптимальний вуглеводний обмін за показниками рівня глюкози крові та глікованого гемоглобіну з вірогідним зниженням індексу ІР (НОМА-ІР) [11]. До слова, знижена концентрація вітаміну D в крові (< 30 нг/мл) відзначається у 92 % дорослого населення України незалежно від пори року [11].

В останні роки як клінічні випробування, так і експерименти на тваринах показали, що вітамін D відіграє регуляторну роль у зниженні АТ шляхом інгібування активності РААС [129], модуляції функції судинної стінки та зменшення судинного окисного стресу [134, 239]. Все більше даних свідчать про те, що навіть короточасний дефіцит вітаміну D може безпосередньо підвищувати АТ і сприяти пошкодженню органів-мішеней [242]. Вітамін D може відігравати певну роль в регулюванні тону судин шляхом впливу на концентрацію кальцію в гладком'язових клітинах судин. Накопичення внутрішньоклітинного кальцію призводить до пригнічення секреції реніну в юстагломерулярних клітинах. Гормони регуляції натрію і гормони, що регулюють кальцій (вітамін D) можуть бути взаємозалежними факторами в процесі гіпертонії. [182].

Також вітамін D чинить опосередкований вплив на розвиток АГ за рахунок асоціації з ОЖ, що є вагомим ФР появи та прогресування АГ [173]. Перший мета-аналіз, який кількісно визначав зв'язок між ІМТ та дефіцитом вітаміну D, був опублікований у 2015 році і увібрав дані 23 статей [154, 173]. Незалежно від вікової групи, поширеність дефіциту вітаміну D була на 35% вищою у пацієнтів з ОЖ порівняно з групою пацієнтів з нормальними показниками ІМТ та на 24% вище, ніж у групі з надмірною вагою. Враховуючи вік, до 37% дітей і підлітків з ОЖ мали дефіцит вітаміну D, тоді як у дорослих і літніх людей з ОЖ ця поширеність становила 33% [154, 173]. Результати нещодавно опублікованого мета-аналізу стверджують, що рівень 25(ОН)-D обернено корелює з відсотком жирової маси, хоча гіпотеза про те, що добавки вітаміну D збільшують втрату жиру, не підтвердилася [81, 173].

Оскільки рецептор вітаміну D (*VDR*) широко поширений в клітинах ендотелію судин, клітинах гладких м'язів судин і кардіоміоцитах, ролі вітаміну D і *VDR* при гіпертонії приділено велику увагу [230, 231, 118, 242]. Дія вітаміну D модулюється *VDR*, який експресується в багатьох тканинах і органах, в т.ч судинної тканини. Сьогодні відомо понад 30 типів клітин, що експресують *VDR* [112]. Як ліпофільний гормон, 1,25(ОН)<sub>2</sub>D може проникати через клітинну мембрану і зв'язуватися з *VDR*, присутнім у цитоплазмі та/або ядрі клітин-мішеней. *VDR* є фактором транскрипції, активованим лігандою, і регулює експресію генів [179].

ЕАГ є класичним прикладом багатофакторної ознаки, спричиненої успадкуванням генів сприйнятливості та безлічі факторів навколишнього середовища. Зусилля ідентифікувати гени, відповідальні за виникнення та розвиток ЕАГ, корисні для розуміння генетичних і патогенних механізмів, що стоять за нею. Однак генетичний внесок важко з'ясувати для ЕАГ. Генетичні та екологічні фактори різноманітні та різняться між популяціями або всередині популяції, що істотно впливає на результати дослідження зв'язків

та асоціацій [235]. Кілька досліджень з вивчення всього геному та їх мета-аналізи вказують на існування, в загальній складності, 29 однонуклеотидних поліморфізмів, асоційованих з САТ і ДАТ [8].

Поліморфізм гена *VDR* пов'язаний із специфічними наслідками для здоров'я, включаючи АТ та метаболічні порушення [179]. Але зв'язок між поліморфізмом рецепторів вітаміну D (*VDR*) і ризиком ССЗ, зокрема АГ, залишається неясним, а вже отримані дані є досить суперечливими, тому доцільно й надалі вивчати його діагностичну цінність для виявлення АГ та прогнозування її тяжчого перебігу.

Таким чином, незважаючи на чисельні дослідження, на даний час все ще залишається нез'ясованою низка питань щодо розвитку, перебігу і ранньої діагностики ЕАГ, а саме: чому за відносно однакових чинників ризику, факторів довкілля, подібних поведінкових харчових звичок у одних осіб ЕАГ розвивається і прогресує швидше, із пошкодженням органів-мішеней, інвалідизацією, а в інших - ні; чому по-різному пацієнти відповідають на лікування та профілактичні заходи, чи за схожих чинників мають неоднакові наближені та віддалені прогнози, тощо.

В Україні на початок даного дослідження молекулярно-генетичні механізми ЕАГ вивчались обмеженим колом дослідників наукових шкіл професорів Пархоменка О.М., Гарбузової В.Ю., Досенко В.Є, Горовенко Н.Г. із залученням іншого набору генетичних чинників. Дослідження окремих ланок патогенезу розвитку ЕАГ у мешканців Північної Буковини залежно від поліморфізму генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) з урахуванням метаболічно-гормональних, біохімічних змін проводиться нами вперше і не має на даний момент аналогів.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Матеріал дослідження

Набір клінічного матеріалу для дослідження проводили на базі КНП «Міської поліклініки №3» м.Чернівці з жовтня по грудень 2018 року.

В одномоментному дослідженні взяло участь 130 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3 ступенів підняття АТ, високого та дуже високого ССР. Етап скринінгу, на відповідність критеріям включення та невключення, пройшло 100 пацієнтів - 21% (21) чоловіків, 79% (79) жінок. Середній вік пацієнтів –  $56,86 \pm 5,52$  років. Віковий розподіл обстежених був таким: 30-49 років – 12 осіб (12%), 50-69 років – 80 осіб (80%) і більше 70 років – 8 осіб (8%). Групу контролю склали 60 практично здорових осіб, зіставних за віком ( $48,37 \pm 6,28$  років) та статевим розподілом (жінок – 38 (63,33%), чоловіків – 22 (36,67%)), які не були із хворими в родинних стосунках.

Клінічний діагноз ЕАГ виставляли відповідно до діючого наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, рекомендацій Європейських товариств кардіології і гіпертензії (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension – ESC/ESH) 2018 року та Національного інституту з питань охорони здоров'я та догляду (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) 2019 року [227, 9], з урахуванням типових скарг, анамнезу хвороби, життя та результатів лабораторно-інструментальних досліджень.

*Дотримання вимог біоетики.* Дослідження проводили із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (1964-2000 р.), Наказу МОЗ України №690 (від 23.09.2009 р.) та змінами до нього, внесеними Наказом МОЗ України №304

від 06.05.2014. Дослідження схвалено і рекомендовано Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (протокол №2, від 20 вересня 2018 року). Усі пацієнти, які були включені до дослідження, підписали добровільно інформовану згоду на участь у ньому.

*Критерії включення:*

- наявність у хворих ЕАГ II стадії, 1-3 ступенів підняття АТ, відповідно до національних вимог та ESH/ESC рекомендацій (2018), САТ/ДАТ >140/90 мм рт.ст. і <180/110 мм рт.ст. [227];
- вік пацієнтів від 30 до 75 років;
- добровільна згода на участь у дослідженні.

*Критерії виключення:*

- ЕАГ I і III стадій, симптоматичні (вторинна) АГ, злякисну чи резистентну АГ; ХСН вище II ФК (NYHA);
- перенесені гострі судинні катастрофи (мозковий інсульт, інфаркт міокарда, тощо);
- суб- та декомпенсовані захворювання печінки (втричі вище норми рівні аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази);
- бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень III-IV стадії зі значенням ризику C або D (GOLD 2019);
- ЦД 1-го типу, суб- і декомпенсований ЦД 2-го типу;
- загострення інфекційних захворювань або в період нестабільної ремісії;
- верифікована онкопатологія будь-якої локалізації;
- прийом пероральних кортикостероїдів або контрацептивів;
- вагітність або період лактації.
- психічні розлади, які унеможлиблювали контакт з обстежуваними.

*Дизайн НДР* включав такі етапи:

- скринінг пацієнтів на відповідність критеріям включення і виключення;

- клінічні, лабораторні, інструментальні та генетичні дослідження; статистичне опрацювання результатів;
- розподіл хворих на групи за статтю, за рівнями АТ, за наявністю модифікованих та немодифікованих чинників ризику (ЦД 2 типу, ожиріння, куріння тощо), за поліморфними варіантами генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570), після чого було проведене повторне статистичне оцінювання даних;
- комплексний аналіз отриманих даних; встановлення особливостей клінічного перебігу ЕАГ з урахуванням метаболічних, гендерних та генетичних чинників прогнозування, виділення груп ризику.

Серед пацієнтів спостерігали переважно соціально активних осіб працездатного віку. Вірогідної різниці між групами з урахуванням віку не встановили. Тоді як за статтю у групі контролю відносно частіше, ніж у групі хворих зустрічали чоловіків, за меншої кількості жінок – на 15,67% ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,03$ ) (рис.2.1).

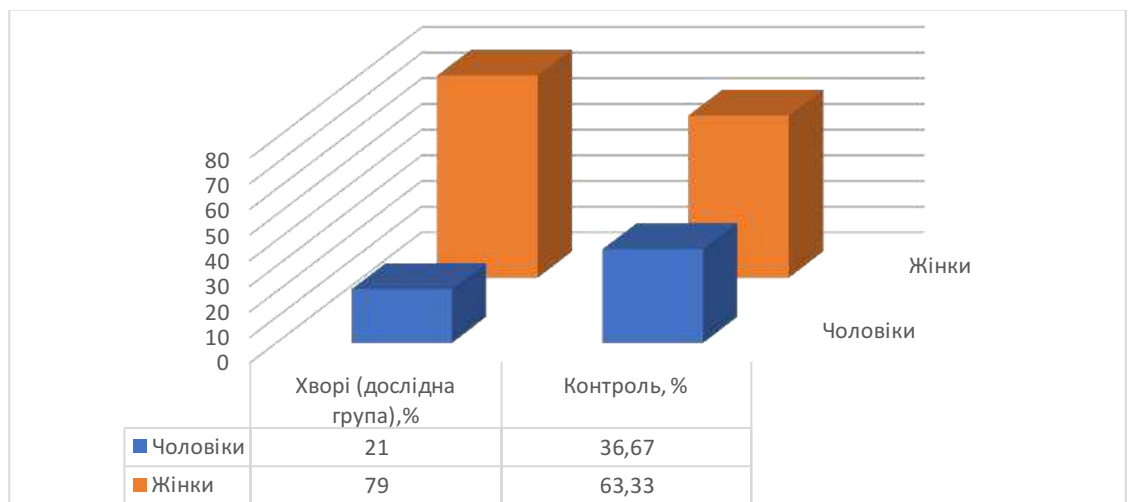


Рис.2.1 Статевий розподіл (%) в групі хворих та групі контролю

Відносно більше осіб із обтяженою спадковістю за серцево-судинною патологією наявні у групі хворих, аніж контролі на 29% ( $\chi^2=12,96$ ;  $p<0,001$ ). Наявність супутньої патології ЦД 2 типу спостерігали у 27% хворих на ЕАГ, натомість у групі контролю таких осіб не було (рис.2.).

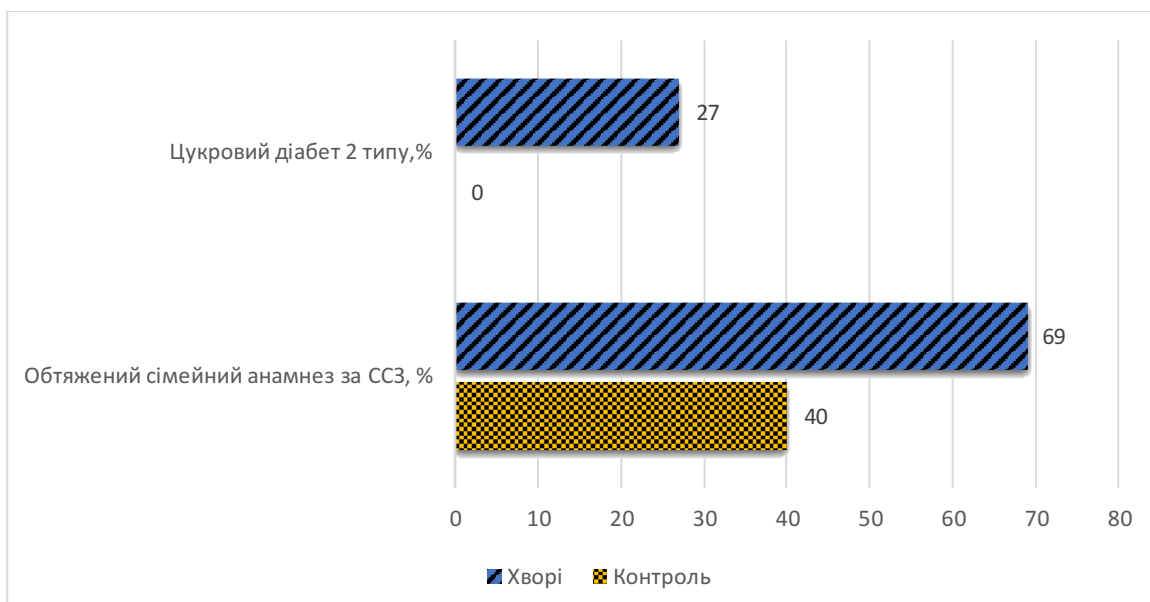


Рис.2.2 Окремі немодифіковані чинники ризику серед обстежених

Аналогічно, більше осіб зі збільшеним ОТ (>88 см для жінок, >102 см – для чоловіків) – на 51,67% ( $\chi^2=44,38$ ;  $p<0,001$ ) та співвідношенням ОТ/ОС для жінок (>0,85 уо) – на 45,33% ( $\chi^2=31,14$ ;  $p<0,001$ ) спостерігали у групі хворих. Натомість, у групі контролю частіше зустрічали чоловіків зі збільшеним співвідношенням ОТ/ОС (>0,90 уо) – на 12,33% ( $\chi^2=4,33$ ;  $p=0,037$ ) (рис.2.3).

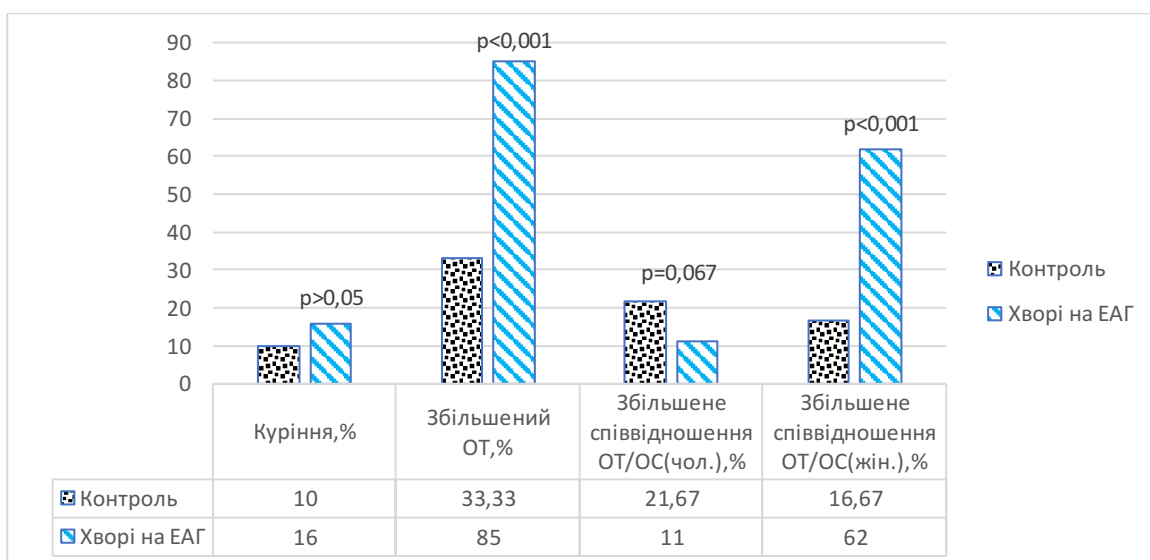


Рис.2.3 Окремі модифіковані чинники ризику серед обстежених

У групі контролю частіше зустрічали осіб із нормальною масою тіла (ІМТ<24,9 кг/м<sup>2</sup>) – на 31% ( $\chi^2=22,01$ ;  $p<0,001$ ) більше порівняно з хворими на ЕАГ. У 38% (n=40) пацієнтів виявили надмірну масу тіла (ІМТ = 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>), майже у третини з них (31%) ІМТ був на рівні ОЖ I ступеня (ІМТ = 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>), у кожного п'ятого хворого (22%) діагностували ОЖ II і III ступенів – ІМТ >35,0 кг/м<sup>2</sup>. Загалом осіб із ожирінням (за ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) було на 39,67% ( $\chi^2=25,01$ ;  $p<0,001$ ) більше у групі хворих, ніж серед осіб з групи контролю (рис.2.4).

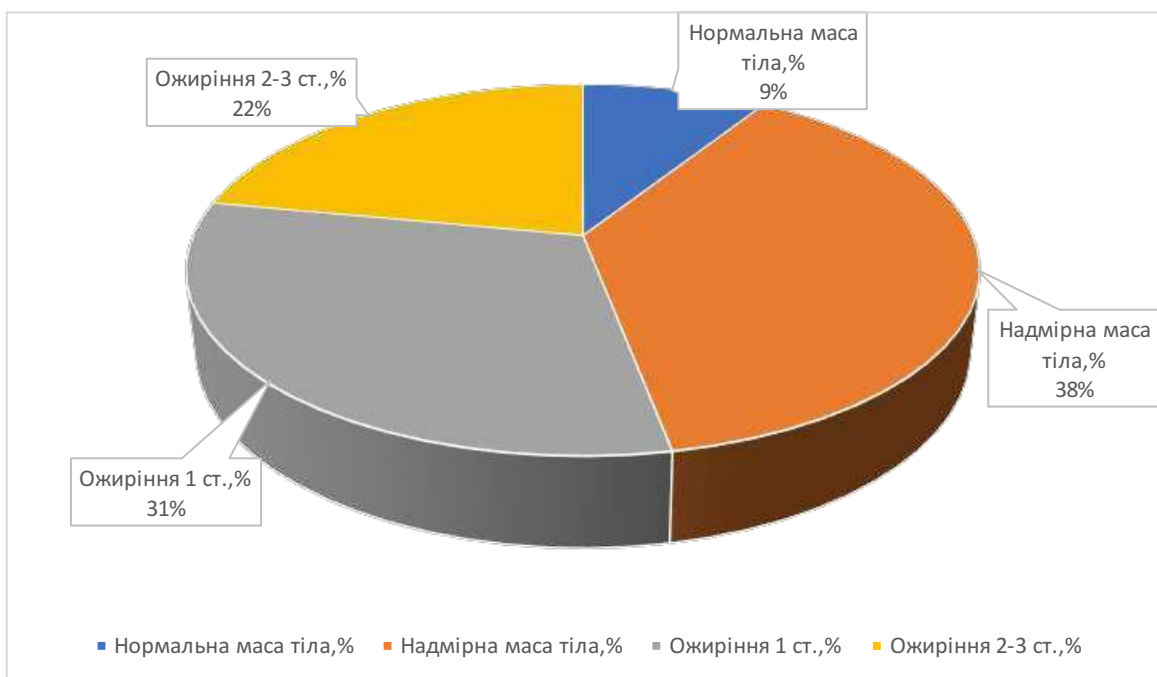


Рис.2.4 Розподіл хворих на ЕАГ за індексом маси тіла (%)

САТ та ДАТ у осіб дослідної групи перевищував такий у контролі на 21,62% і 17,25% ( $p<0,001$ ), що становило:  $148,0\pm 13,7$  проти  $116,0\pm 4,73$  мм рт.ст. та  $91,84\pm 7,42$  проти  $76,0\pm 5,16$  мм рт.ст, відповідно.

Всі пацієнти були розподілені на групи відповідно до рівня підняття АТ: у 10% хворих реєстрували підвищений нормальний тиск (САТ:130-139 та/або ДАТ: 85-89 мм рт.ст.), 1-й ступінь підняття АТ (САТ:140-159 та/або ДАТ: 90-99 мм рт.ст.) виявили у 52% пацієнтів, а 2-3-й ступінь (САТ>160 та/або ДАТ>100 мм рт.ст.) спостерігали у 38% хворих на ЕАГ (рис.2.5).



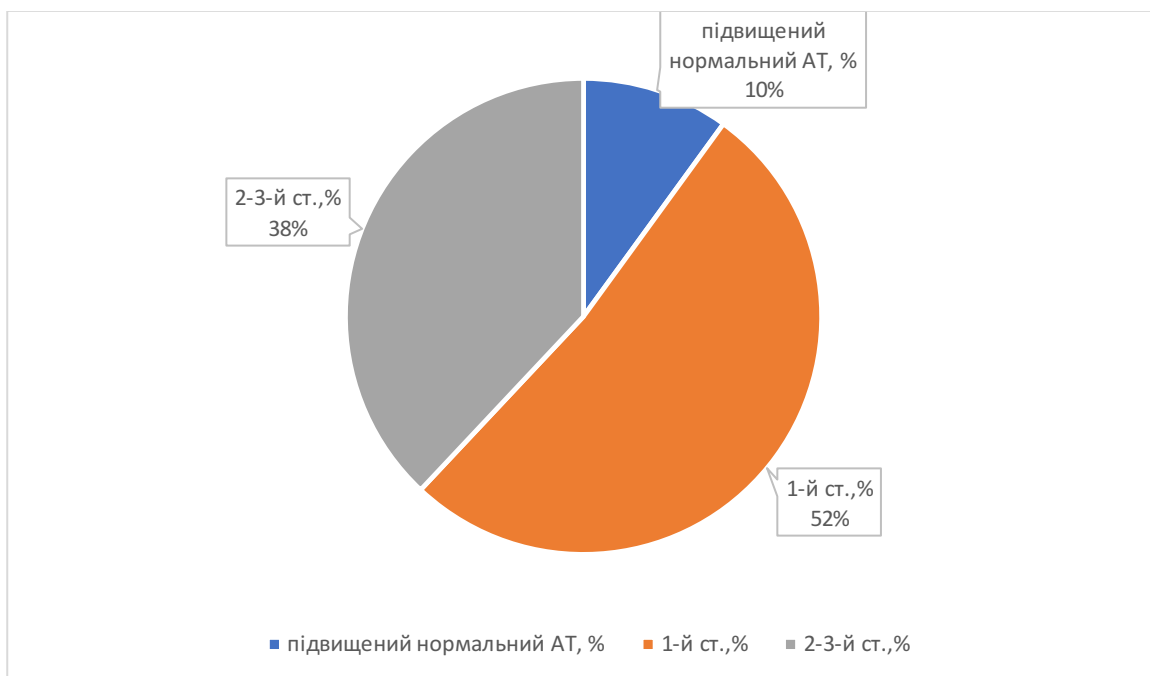


Рис.2.5 Розподіл хворих за ступенем підняття артеріального тиску (%).

Також обстежені були розподілені відповідно до рівнів вітаміну Д, ПТГ та іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  у крові. Варто зазначити, що дві третини пацієнтів з ЕАГ (66%) мали знижений рівень вітаміну 25(ОН) Д (<30 нг/мл), тоді як в групі таких осіб було ще більше – 83,33%. Знижений рівень іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  (<1,12 ммоль/л) спостерігали у 12% хворих на ЕАГ та у 16,67% обстежених з групи контролю. Підвищенні значення ПТГ крові (>65,0 пг/мл) були зареєстровані у 21% хворих та у 30% учасників групи контролю (18 осіб) (рис.2.6).

Розподіл на групи спостереження проводили також з урахуванням поліморфних варіантів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570), наявності модифікованих та немодифікованих ФР.

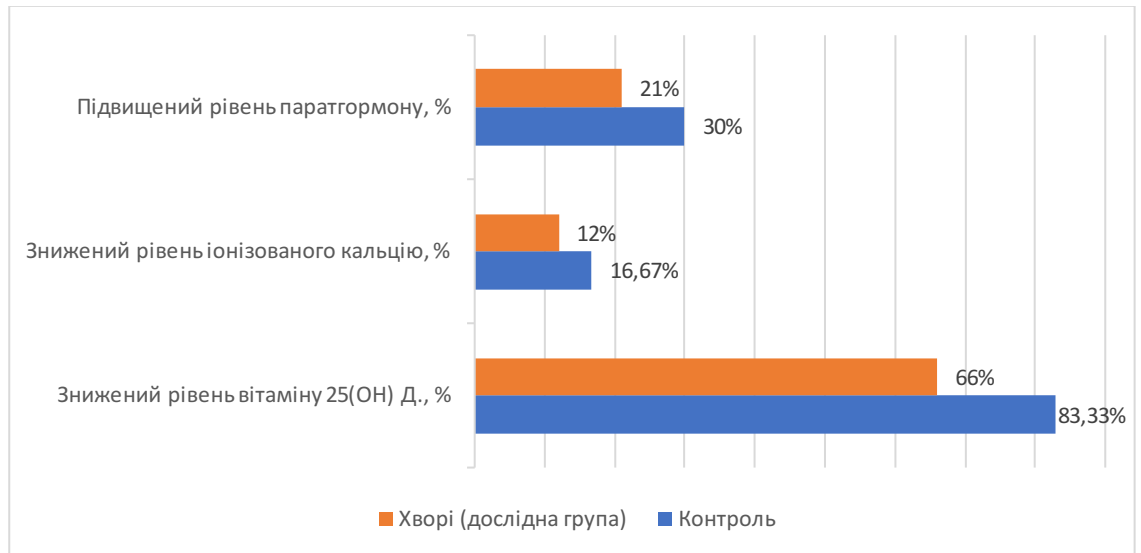


Рис.2.6 Окремі лабораторні модифіковані чинники ризику серед обстежених

## 2.2. Методи дослідження

Відповідно до мети та завдань дослідження у роботі застосовано наступні методи: антропометричні, загальноклінічні (ЗАК, ЗАС, білок сечі) та біохімічні аналізи (ферменти печінки –АЛТ, АСТ, загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, загальний білок, креатинін, сечовина, ЗХС, ТГ / триацилгліцероли, глюкоза крові, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ із розрахунком ІА); імунохемілюмінесцентний метод (ПТГ, вітамін 25(OH) D), потенціометричний метод (іонізований  $Ca^{2+}$ ); генетичне дослідження (qRT-PCR (ПЛР)) для визначення поліморфізму генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570); інструментальні дослідження (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ); статистично-аналітичні.

Дослідження проведено на базах Навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету (Свідоцтво про підтвердження технічної компетентності № 005/17 від 14.09.2017 р., видане ГОМС МОЗУ ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського), відділу молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) МОЗ України (на підставі Договору про спільне науково-практичне співробітництво між БДМУ та ЗДМУ від

10.12.2018), а також атестованих лабораторій лікувально-профілактичних закладів м.Чернівці.

Кров для загально-клінічного дослідження брали натще вранці, через 12 годин після останнього прийому їжі, з 4 пальця руки. Кров для біохімічного, імунохемілюмінесцентного та молекулярно-генетичного досліджень (ПІР) брали також вранці натще через 12 годин після останнього прийому їжі з ліктьової вени в об'ємі 7-8 мл: для біохімічного та імуноферментного дослідження використовували сироватку, для генетичного – цільну кров, стабілізовану антикоагулянтом етилендіамідтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) (1 мг/мл) "Merk®" (Німеччина).

### **2.2.1. Визначення вмісту вітаміну 25(OH) D, паратгормону, іонізованого Ca<sup>2+</sup>, ліпідів та глюкози в крові.**

#### *Дослідження вмісту вітаміну 25(OH) D в крові*

Рівень вітаміну 25(OH) D в крові визначали методом конкурентного імунохемілюмінесцентного аналізу (ІХЛА) з двома періодами інкубації згідно з інструкціями виробника на пристрої «MAGLUMI 1000 Plus» («SNIBE», КНР). Під час першої інкубації 25(OH) вітамін D відокремлювався від його зв'язуючого білка замісним реагентом, що містив кислотний буферний розчин. Далі він з'єднувався з антитілом до 25(OH) вітаміну D на магнітних мікросферах, котрі були вкриті моноклональними антитілами до 25(OH) вітаміну D, з утворенням комплексів антитіло-антиген. Після другої інкубації додавали мітку АВЕІ з антигеном до 25(OH) вітаміну D. Під час циклу відмивання видаляли залишки незв'язаного матеріалу. Після цього додавали стартери 1 і 2 для запуску швидкої хемілюмінесцентної реакції.

Аналізатор автоматично розраховував концентрацію 25(OH) вітаміну D в кожному зразку на підставі калібрувальної кривої, яка будувалася за методом двоточкового калібрування й реферсною кривою. Одиницею вимі-

рювання є нг/мл. Для визначення статусу 25(OH) вітаміну D в організмі пропонується використовувати такі діапазони значень: <10 нг/мл – дефіцит, 10-29 нг/мл – недостатньо, 30 -100 нг/мл – достатньо, >100 нг/мл – надлишок.

#### *Оцінка вмісту паратиреоїдного гормону в крові*

Для кількісного визначення інтактного ПТГ застосовували «сендвіч»-метод ІХЛА згідно з інструкціями виробника на пристрої «MAGLUMI 1000 Plus» («SNIBE», КНР).

Пробу, моноклональні антитіла до ПТГ, мічені АВЕІ, мікрочастинки, які мають магнітні властивості, покриття яких містить інші моноклональні антитіла до ПТГ, ретельно змішували та інкубували при температурі 37°C. При цьому утворюються «сендвіч»-комплекси. Після осадження в магнітному полі надосадову рідину декантували і виконали цикл промивання. Після цього додали Starter 1+2, які ініціювали хемілюмінесцентну реакцію, що супроводжувалася спалахами світла. Світловий сигнал вимірювали фотоелектронним помножувачем протягом 3 секунд.

Аналізатор автоматично розраховував концентрацію інтактного ПТГ в кожній пробі з використанням калібрувальної функції, для задання якої застосовувалася двоточкова процедура калібрування основної вимірювальної характеристики. Результати відображені в пг/мл. Показники в межах 15-65 пг/мл вважали за норму.

#### *Визначення іонізованого $Ca^{2+}$ в крові*

Для кількісного визначення іонізованого  $Ca^{2+}$  в крові застосовували потенціометричний метод з використанням аналізатора електролітів крові SINO 005 (Sinnowa, КНР). Принцип методу ґрунтується на вимірюванні електродних потенціалів. До схеми потенціометричного вимірювання входили індикаторний електрод, електрод порівняння та прилад, що вимірює значення потенціалів. В якості індикаторного застосовували іоноселективний (кальційселективний) електрод. Після того, як сироватка по системі трубок

дісталася до електродів, частинки іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  осідали на мембрані кальційселективного електроду. Далі пристрій автоматично вимірював різницю потенціалів та конвертував їх у значення концентрації іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  в крові.

#### *Визначення ліпідних фракцій*

Ліпідний профіль включав визначення ЗХС, триацилгліцеролів / ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ у сироватці крові за допомогою реагентів «ACCENT-200 CHOL», «ACCENT-200 HDL Direct», «ACCENT-200 LDL Direct» та «ACCENT-200 TG mono» на біохімічному автоматичному аналізаторі "ACCENT 200" (CORMAY, Польща).

ЗХС визначали за допомогою колориметричного, ензиматичного методу з естеразою та оксидазою холестерину. Ефіри холестерину після додавання холінестерази розщеплювалися з утворенням холестерину та жирних кислот. Після додавання до холестерину холестериноксидази та подальшого окислення пероксидазою утворювався хінонімін червоного кольору. Інтенсивність забарвлення була прямо пропорційна до рівня ЗХС.

ТГ отримували колориметричним методом, шляхом розщеплення гліцеролів ліпопротеїналіпазою з утворенням вільних жирних кислот і гліцеролу. Після додавання реагентів із вмістом гліцеролкінази і наступним окисненням гліцерофосфатоксидазою та пероксидазою отримували хінонімін, інтенсивність забарвлення якого була прямо пропорційна концентрації ТГ у дослідному зразку.

ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ визначали прямим методом, який складався з двох етапів. На першому етапі відбулося елімінування хіломікрон, ЛПДНЩ и ЛПНЩ холестеролестеразою, холестеролоксидазою, а потім каталазою. На другому етапі проводилося специфічне вимірювання ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ після їх визволення детергентом в 2-Reagent. В другій

реакції каталаза інгібується азидом натрію з 2-Reagent. В результаті отримували барвник хінон, інтенсивність забарвлення якого, виміряна при 600 нм, була прямо пропорційна концентрації ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ.

Відповідно до національних та рекомендацій ESC і Європейського товариства атеросклерозу (EAS) з менеджменту дисліпідемій [227] за референтні приймали показники: ЗХС <5,0 ммоль/л для осіб із низьким і помірним ССР, <4,5 ммоль/л для осіб із високим ССР, < 4,0 ммоль/л для осіб із дуже високим ССР; ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л для осіб із низьким і помірним ССР, <2,5 ммоль/л – за високого ССР, <1,8 ммоль/л – за дуже високого ССР; ТГ <1,7 ммоль/л; ХС ЛПВЩ >1,02 ммоль/л для чоловіків, >1,2 ммоль/л – для жінок [227].

ІА визначали в умовних одиницях (уо) і розраховували за формулою 2.1:

$$\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.1)$$

"Цільовим" рівнем ІА для осіб молодше 30 років вважали <2,5 уо, ≥30 років ІА <3,5 уо.

#### *Визначення концентрації глюкози в сироватці крові*

Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали колориметричним, ензиматичним методом з оксидазою глюкози з використанням реактивів «ACCENT-200 GLUCOSE» на біохімічному автоматичному аналізаторі "ACCENT 200" (CORMAY, Польща). В результаті окислення глюкози глюкозоксидазою та пероксидазою отримували 4-(п-бензохінономоноіміно)-феназон, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна до концентрації глюкози в сироватці.

#### **2.2.2. Генетичні методи дослідження**

Для вивчення поліморфізму генів ангіотензиногену *AGT* (rs699) та *VDR* (A/G / FokI / rs2228570) у обстежених брали цільну венозну кров вранці, натще з ліктьової вени, у вакутайнери об'ємом 2,7 мл, із напленням

ЕДТА в якості антикоагулянту ("Eppendorf" Німеччина). Промоторну ділянку даного гена вивчали одноразово, після проходження скринінгу і підписання інформованої згоди, оскільки дослідження було одномоментним.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з цільної крові за допомогою комерційної тест-системи "Проба-Рапид-Генетика" (ООО "НПО ДНК-Технология", рф) із використанням центрифужних фільтрів.

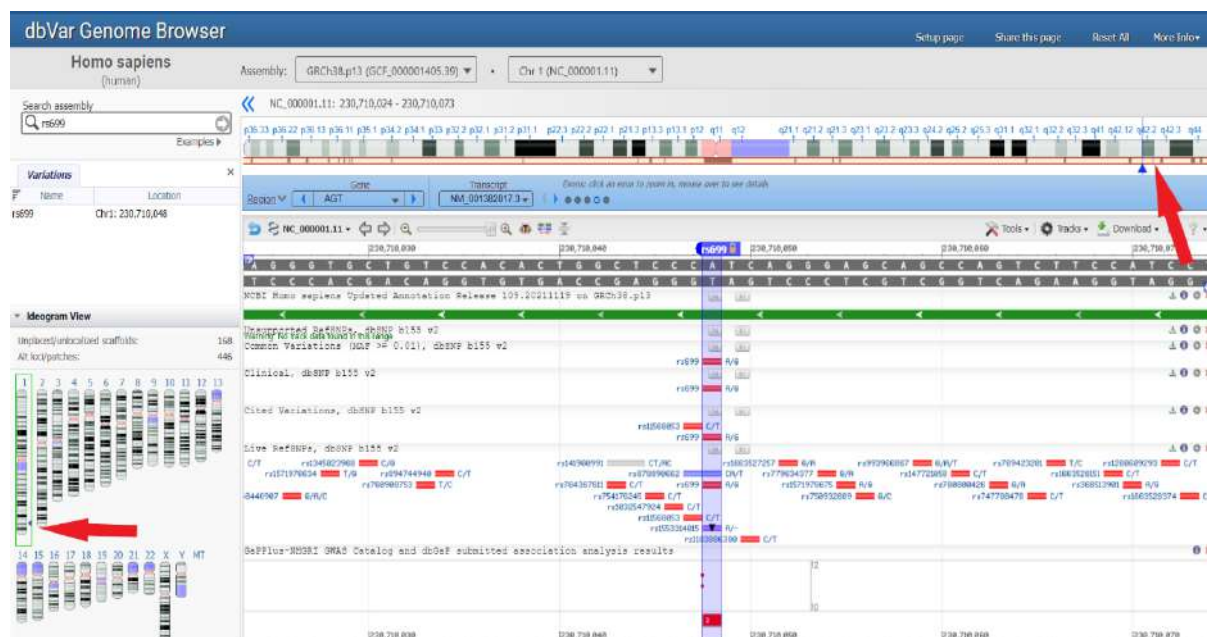
Промоторну ділянку ДНК генотипували за допомогою TaqMan зондів на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems ("Bio-Rad Laboratories, Inc.", США). Якісну ПЛР в режимі реального часу (qPCR-RT) для TaqMan генотипування виконали згідно з інструкцією виробника ("Applied Biosystems", США). Для ампліфікації гена *AGT* (rs699) використовували комплект реагентів "КардиоГенетика Гипертония" ("НПО ДНК-Технология", рф), а для гена *VDR* (rs2228570) – комплект реагентів «NP 473-100» («СИНТОЛ», рф).

### **Вивчення поліморфізму гена ангіотензиногену *AGT* (rs699)**

Відповідно до даних каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) досліджуваний промотор гена *AGT* (rs699) знаходиться на 1 хромосомі в локусі 42.2 (1q42.2) (рис.2.7). Локація SNP мутації гена *AGT* (rs699) на 1-й хромосомі: від 230,710,024 до 230,710,073 пар нуклеотидів (NCBI).

Для постановки реакції ампліфікації фрагмента гена *AGT* (rs699) готували робочу суміш згідно інструкції виробника реагентів. Далі розподіляли її в окремі пробірки і додавали ДНК пацієнтів. В суміш для ампліфікації вводили сигнальні зонди, котрі містили флуоресцентні мітки Fam (зразки, гомозиготні по каналу Fam за Т-алелем гена *AGT* (rs699) і Hex (зразки гомозиготні по каналу Hex за С-алелем даного гена) для детекції дуплексів, утво-

рених ампліконами та сигнальними зондами під час температурного плавлення після ПЛР. Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю перенесли в термоциклер.



**Рис. 2.7** Локація гена *AGT* (rs699) на 1-й хромосомі

Генотипи і температури плавлення продуктів ампліфікації гена *AGT* наведено в таблиці 2.1.

Для отримання даних ампліфікації фрагментів ДНК (ампліконів) гена *AGT* (rs699) було виконано аналіз з використанням ліцензованого програмного забезпечення CFX96 RT-PCR Detection System (Microsoft, США).

Таблиця 2.1

**Генотипи і температури плавлення продуктів ампліфікації гена *AGT* (rs699)**

Генотипи гена <i>AGT</i>	Температури плавлення ампліконів	
	Фам-канал, °C	Нех-канал, °C
ТТ-генотип	57,3	44,3
СС-генотип	52,0	56,6
ТС-генотип	56,8	55,3



## Вивчення поліморфізму гена рецептора вітаміну D *VDR* (rs2228570)

Відповідно до даних каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) досліджуваний промотор гена *VDR* (A/G / FokI / rs2228570) знаходиться на 12 хромосомі в локусі 13.11 (12q13.11) (рис.2.8). Локація SNP мутації гена *VDR* на 12-й хромосомі: від 47,879,088 до 47,879,137 пар нуклеотидів (NCBI). За міссенс мутації вище зазначеного гена на 12 хромосомі (chr12:47879057; GRCh38.p12) відбувається заміна аденіну на гуанін (G>A) із втратою сайту рестрикції (NC\_000012.12:g.47879112A>G).

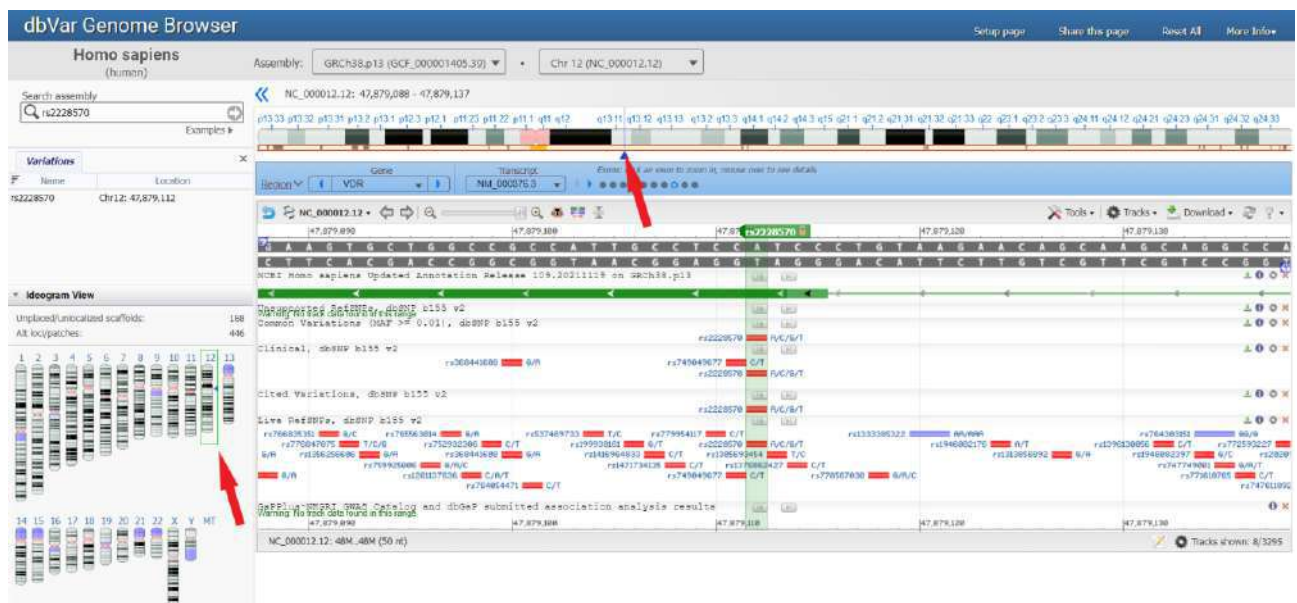


Рис. 2.8 Локація гена *VDR* (A/G / FokI / rs2228570) на 12-й хромосомі

### 2.3. Статистичні методи досліджень

Отримані дані вносили в базу, яку створили у системі Microsoft Excel. Їх статистична обробка проводилася за допомогою прикладних програм Statistica™ 7.0 (Statsoft® Inc), Primer of Biostatistics® 6.05 та MS® Excel™ 2010. Перевірку розподілу на нормальність параметрів у вибірках за кількості варіант  $\geq 50$  перевіряли за тестом Колмогорова-Смирнова, за меншої кількості – за критерієм Shapiro-Wilk. За умови близького до нормального розподілу, достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із вико-

ристанням двовибіркового t-критерію Стьюдента. У випадку нерівномірного розподілу для незалежних вибірок використовували U-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Середні показники представлені у вигляді  $M \pm m$ . Відмінності вважали достовірними за  $p < 0,05$ .

Вивчення відмінностей між середніми показниками у трьох та більше групах (у т.ч. за генотипами генів) проводили із використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) із критерієм Фішера. Відмінності вважали достовірними за умови  $p < 0,05$ .

З метою оцінки зв'язку клінічних, антропометричних, анамнестично-демографічних, біохімічних, метаболічних та гормональних параметрів у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану генів *AGT* (rs699) і *VDR* (rs2228570) виконали кореляційний аналіз: для кількісних ознак застосували парний лінійний коефіцієнт Пірсона ( $r$ ) за умови нормального розподілу, для рангових ознак, розподіл яких не підпорядковувався нормальному закону, використали непараметричний коефіцієнт Спірмена ( $r$ ), за нелінійного зв'язку – виконали регресійний аналіз. За  $n < 30$ , коли розподіл вибірових коефіцієнтів починав відхилятися від нормального, застосували додатково методику z-Фішера із перевіркою 0-гіпотези за критерієм Стьюдента.

Достовірність відмінностей за якісними, порядковими показниками та відхилення від шкали популяційної рівноваги генотипів Hardy-Weinberg визначали за допомогою критерію  $\chi^2$ , а при частотах менше 5 – точний тест Fisher [5].

Такі показники, як маркери ризику, ідентифікували методами клінічної епідеміологічної статистики. Проводили оцінку відносних ризиків (RelR), відношення ризиків (RR), шансів (OR) та 95% довірчих інтервалів [95% CI] відношення ризиків та шансів. ФР вважалися клінічно значущими за  $OR > 1,2$ . Протективним ефектом щодо появи ознаки в популяції володів показник  $OR < 0,8$  [5]. ФР /протекції вважали вірогідними за умови  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ, МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ТА ГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Підвищений АТ залишається головною причиною смерті у світі, що становить 10,4 мільйонів смертей на рік [73]. При перегляді глобальних показників у 2010 році гіпертонія охопила 1,39 мільярдів людей [132], що мало чітку залежність від доходу: близько 349 мільйонів хворих на АГ у країнах із високими доходами на душу населення, що мало тенденцію зростання до 1,04 мільярдів – у країнах із середнім на низьким рівнями доходів [144]. Такі великі розбіжності в поширеності АГ зумовлені низьким рівнем обізнаності щодо АГ, її контролю та лікування, а також чинників ризику особливо в країнах із низьким рівнем життя - тільки до 38% [132]. Незважаючи на запроваджені світовими медичними спільнотами ініціативи з вимірювання АТ, поширеність АГ та несприятливий вплив на серцево-судинну захворюваність і смертність зростають у всьому світі, незалежно від рівня доходу країни [144]. У зв'язку з цим надзвичайно важливим стає запровадження демографічних заходів зниження глобального тягаря підвищеного АТ, таких як: зменшення споживання кухонної солі, відмова від куріння, покращення доступності свіжих фруктів та овочів, фізична активність, контроль ІМТ, рівня холестерину, глюкози, вмісту сечової кислоти, креатиніну, тощо. За останню декаду оновлено десятки міжнародних рекомендацій з профілактики та лікування АГ, заснованих на доказах, в яких терапію розпочинають комбінованими засобами в одній таблетці для підвищення комплаєнсу та адгеренсу, радять ширше застосовувати вимірювання АТ поза офісом і запроваджувати нижчі рівні цільового АТ [227, 226, 141, 213, 139, 100, 215].

Незважаючи на те, що основні механізми розвитку ЕАГ є доволі ґрунтовно вивчені, мультифакторну етіологію доведено, а спадкову схильність

підтверджено [227, 215, 202, 200], питання механізмів опосередкованих змін біохімічно-молекулярних взаємодій макро-, мікроелементів, вітамін-Д-залежного впливу з вертикальною взаємодією в системі залоз внутрішньої секреції, що базуються на молекулярно-генетичних предиспозиціях із формуванням певних клінічних фенотипів, все ще потребують подальших досліджень.

Враховуючи зазначене вище, а також тяжкий соціальний тягар недуги та високий рівень смертності важливим є покращення ефективності прогнозування тяжчого перебігу ЕАГ і ранньої діагностики метаболічних порушень з метою вторинної профілактики та корекції лікування.

### **3.1. Клінічно-демографічні та метаболічно-гормональні предиктори тяжкості перебігу есенційної артеріальної гіпертензії та ожиріння**

З метою вивчення клінічних, анамнестично-демографічних, антропометричних показників та окремих метаболічно-гормональних параметрів, як предикторів ЕАГ, тяжкості її перебігу та появи ОЖ виконали епідеміологічний аналіз.

Частота досліджуваних демографічних та антропометричних даних у обстежених наведено в таблиці 3.1. Вірогідної різниці між групами з урахуванням віку не встановили. Тоді як за статтю у групі контролю відносно частіше, ніж у групі хворих зустрічали чоловіків, за меншої кількості жінок – на 15,67% ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,03$ ). Відносно більше осіб із обтяженою спадковістю за серцево-судинною патологією наявні у групі хворих, аніж контролі на 29% ( $\chi^2=12,96$ ;  $p<0,001$ ). Аналогічно, як і осіб із ожирінням (за ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>) – на 39,67% ( $\chi^2=25,01$ ;  $p<0,001$ ), збільшеним ОТ ( $>88$  см для жінок,  $>102$  см – для чоловіків) – на 51,67% ( $\chi^2=44,38$ ;  $p<0,001$ ) та співвідношенням ОТ/ОС для жінок ( $>0,85$  уо) – на 45,33% ( $\chi^2=31,14$ ;  $p<0,001$ ) Натомість, у групі контролю частіше зустрічали осіб із нормальною масою тіла і ОТ – на

31% ( $\chi^2=22,01$ ;  $p<0,001$ ) і 51,67% ( $\chi^2=44,38$ ;  $p<0,001$ ) та збільшеним співвідношенням ОТ/ОС ( $>0,90$  уо) у чоловіків – на 12,33% ( $\chi^2=4,33$ ;  $p=0,037$ ).

Таблиця 3.1

**Окремі анамнестично-демографічні та антропометричні показники у обстежених**

Показники		Хворі, n=100 (%)	Контроль, n=60 (%)	$\chi^2$ ; p	
Вік, роки, M±m		56,86±5,52	48,37±6,28	p>0,05	
Стать, n (%)	Ч	21 (21,0)	22 (36,67)	$\chi^2=4,68$ ; p=0,03	
	Ж	79 (79,0)	38 (63,33)		
Обтяжена спадковість за ССЗ, n (%)		69 (69,0)	24 (40,0)	$\chi^2=12,96$ p<0,001	
ЦД 2 типу, n (%)		27 (27,0)	0	-	
Куріння, n (%)		16 (16,0)	6 (10,0)	$\chi^2=1,14$ ; p>0,05	
ІМТ, n (%)	Нормальна маса тіла	9 (9,0)	24 (40,0)	$\chi^2=22,01$ p<0,001	
	Надмірна маса тіла	38 (38,0)	26 (43,33)	$\chi^2<1,0$ ; p>0,05	
	Ожиріння 1ст	31 (31,0)	8 (13,33)	$\chi^2=6,35$ ; p=0,012	
	Ожиріння 2-3	22 (22,0)	0	-	
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	62 (62,0)	10 (16,67)	$\chi^2=31,14$ p<0,001
		N	17 (17,0)	28 (46,67)	$\chi^2=16,33$ p<0,001
	Ч	↑	11 (11,0)	13 (21,67)	$\chi^2=3,35$ ; p=0,067
		N	10 (10,0)	8 (13,33)	$\chi^2<1,0$ ; p>0,05
ОТ, n (%)	↑	85 (85,0)	20 (33,33)	$\chi^2=44,38$ p<0,001	
	N	15 (15,0)	40 (66,67)		

Примітка. Ж – жінки; Ч – чоловіки; ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон; ССЗ серцево-судинні захворювання; ВШ – відношення шансів.

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що у обстеженій популяції ризик ЕАГ зростає у понад 2 рази у жінок [OR=2,18; p=0,03], майже в 11 разів за

ЦД 2 типу [OR=10,73; p<0,001]. Обтяжена спадковість, ОЖ, у тч абдомінальне ОЖ за збільшеним ОТ та ОТ/ОС, особливо у жінок, підвищує ризик ЕАГ у понад 3 рази, а також майже у 7,5, 11,5 і понад 8 разів, відповідно [OR=3,34-11,33; p<0,001]. Натомість, відсутність ОЖ (ІМТ  $\leq$ 24,9 кг/м<sup>2</sup>), особливо абдомінального (за нормального ОТ та ОТ/ОС у жінок), зменшує ризик ЕАГ і робить її появу найнижчою у популяції [OR=0,09-0,23; p<0,001].

Таблиця 3.2

**Окремі анамнестично-демографічні та антропометричні предиктори появи есенційної артеріальної гіпертензії в обстеженій популяції**

Потенційний предиктор		Показники					
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p	
Стать	Ч	0,57	0,35-0,95	0,46	0,22-0,94	0,03	
	Ж	1,25	1,0-1,55	2,18	1,07-4,44	0,03	
ЦД 2 типу		8,1	2,0-32,85	10,73	2,45-46,98	<0,001	
Куріння		1,60	0,66-3,86	1,71	0,63-4,65	>0,05	
Обтяжена спадковість за ССЗ		1,72	1,23-2,41	3,34	1,71-6,51	<0,001	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$\leq$ 24,9	0,22	0,11-0,45	0,15	0,06-0,35	<0,001	
	25-29,9	0,88	0,60-1,29	0,80	0,42-1,54	>0,05	
	$\geq$ 30,0	3,97	2,03-7,78	7,33	3,16-17,0	<0,001	
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	3,72	2,07-6,69	8,16	3,70-17,97	<0,001
		N	0,36	0,22-0,61	0,23	0,11-0,48	<0,001
	Ч	↑	0,51	0,24-1,06	0,45	0,19-1,07	>0,05
		N	0,75	0,31-1,79	0,72	0,27-1,94	>0,05
ОТ, n (%)	↑	2,55	1,77-3,68	11,33	5,26-24,42	<0,001	
	N	0,22	0,14-0,37	0,09	0,04-0,19	<0,001	

Примітка. ЦД 2 – цукровий діабет 2-го типу; ІМТ – індекс маси тіла; ВР (RR) – відношення ризиків; ВШ (OR) – відношення шансів; 95%ДІ – довірчий інтервал; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон.

Залежність окремих клінічно-демографічних та антропометричних показників хворих на ЕАГ з урахуванням ступенів елевації АТ наведено в таблиці 3.3. Віковий та статевий розподіл, частота ЦД 2 типу і куріння не показали вірогідної різниці. Тоді як у осіб із елевацією АТ 2-3-го ступеня

зустрічалась відносно частіше обтяжена спадковість за ССЗ – на 24,21% і 24,6% ( $\chi^2=6,63$ ;  $p=0,036$ ), збільшення ОТ/ОС у чоловіків та ОТ – на 10-26,92% ( $\chi^2=6,10$ ;  $p=0,006$  і  $\chi^2=10,82$ ;  $0,002$  відповідно). А за підвищеного нормального АТ частіше реєстрували ОЖ 2-3 ступенів – на 40,39% і 18,42% ( $\chi^2=4,02$ ;  $p=0,004$ ).

Таблиця 3.3

**Клінічно-демографічні та антропометричні показники у обстежених з урахуванням ступеня елевачії артеріального тиску**

Показник		Підвищений нормальний тиск, n=10	АТ 1-го ступеня, n=52	АТ 2-3-го ступенів, n=38	p	
Вік, роки, M±m		57,67±6,40	59,32±7,03	56,38±5,51	>0,05	
Стать, n (%)	Ч	3 (30,0)	7 (13,46)	11 (28,95)	>0,05	
	Ж	7 (70,0)	45 (86,54)	27 (71,05)	>0,05	
Обтяжена спадковість за ССЗ, n (%)		6 (60,0)	31 (59,61)	32 (84,21)	0,036	
ЦД 2 типу, n (%)		4 (40,0)	10 (19,23)	13 (34,21)	>0,05	
Куріння, n (%)		2 (20,0)	8 (15,38)	6 (15,79)	>0,05	
ІМТ, n (%)	Нормальна маса тіла	0	8 (15,38)	1 (2,63)	>0,05	
	Надмірна маса тіла	2 (20,0)	24 (46,15)	12 (31,58)	>0,05	
	Ожиріння 1ст	3 (30,0)	15 (28,85)	13 (34,21)	>0,05	
	Ожиріння 2-3	5 (50,0)	5 (9,61)	12 (31,58)	0,004	
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	4 (40,0)	37 (71,15)	21 (55,26)	>0,05
		N	3 (30,0)	8 (15,38)	6 (15,79)	>0,05
	Ч	↑	0	2 (3,85)	9 (23,68)	0,006
		N	3 (30,0)	5 (9,61)	2 (5,26)	0,06
ОТ, n (%)	↑	9 (90,0)	38 (73,08)	38 (100,0)	0,002	
	N	1 (10,0)	14 (26,92)	0	>0,05	

Примітка. АТ – артеріальний тиск; Ж – жінки; Ч – чоловіки; ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон; ССЗ серцево-судинні захворювання.

Нами встановлено, що обтяжена спадковість, ОЖ, збільшений ОТ та співвідношення ОТ/ОС у чоловіків підвищують ризик ЕАГ 2-3 ступеня елевації АТ у майже 1,5 разу [ВШ<sub>ОЖ</sub>=3,60; p=0,01 і ВР<sub>ОТ</sub>=1,32; p<0,001] та у 7,5 разу [ВШ<sub>ОТ/ОС</sub>=9,31; p=0,002] відповідно (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Окремі клінічно-демографічні предиктори тяжчого перебігу гіпертонічної хвороби (елевації артеріального тиску 2-3-го ступенів)**

Потенційний предиктор		Показники					
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p	
Стать	Ч	1,79	0,84-3,82	2,12	0,80-5,61	>0,05	
	Ж	0,85	0,67-1,07	0,47	0,18-1,25	>0,05	
ЦД 2		1,51	0,80-2,87	1,78	0,73-4,37	>0,05	
Куріння		0,98	0,39-2,48	0,97	0,32-2,94	>0,05	
Обтяжена спадковість		1,41	1,10-1,81	3,60	1,31-9,88	0,01	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤24,9	0,20	0,03-1,57	0,18	0,02-1,52	>0,05	
	25-29,9	0,75	0,43-1,31	0,64	0,27-1,49	>0,05	
	≥30,0	1,46	1,02-2,08	2,33	1,01-5,39	0,045	
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	0,84	0,60-1,17	0,63	0,28-1,45	>0,05
		N	0,89	0,36-2,21	0,87	0,29-2,58	>0,05
	Ч	↑	7,34	1,67-32,19	9,31	1,89-45,89	0,002
		N	0,41	0,09-1,82	0,37	0,07-1,87	>0,05
ОТ, n (%)	↑	1,32	1,15-1,52	-	-	0,001	
	N	0,37	0,05-2,51	0,30	0,03-2,61	>0,05	

Примітка. Ч – чоловіки; Ж – жінки; ЦД 2 – цукровий діабет 2-го типу; ІМТ – індекс маси тіла; ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; 95%ДІ – довірчий інтервал; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон.

Частоту окремих клінічно-демографічних та антропометричних показників у хворих з урахуванням маси тіла наведено в таблиці 3.5. Стать, куріння, обтяжена спадковість за ССЗ не асоціювали зі змінами маси тіла у обстежених. Натомість, ЦД 2 типу вірогідно частіше зустрічали у пацієнтів із ЕАГ та ОЖ (ІМТ ≥30,0 кг/м<sup>2</sup>) на 14,43% і 15,31% ( $\chi^2=4,48$ ; p=0,034). Аналогічно за АТ ≥160/90 мм рт.ст. відносна частота осіб із ОЖ загалом переважала над такими із нижчим АТ (<160/90 мм рт.ст.) – на 36,06% і 15,59%



( $\chi^2=4,37$ ;  $p=0,035$ ). Окрім того, ОЖ у обстежених частіше асоціювало зі збільшеним показником ОТ на 53,67% і 21,79% ( $\chi^2=15,21$ ;  $p<0,001$ ). При цьому, ЕАГ за відсутності ОЖ (ІМТ  $<30$  кг/м<sup>2</sup>) частіше перебігала із нижчим АТ ( $<160/90$  мм рт.ст.) – на 19,5% ( $\chi^2=4,02$ ;  $p=0,045$ ), меншою частотою ЦД 2 типу і нормальним ОТ – на 14,80% ( $\chi^2=4,48$ ;  $p=0,034$ ) і 27,90% ( $\chi^2=13,10$ ;  $p<0,001$ ) відповідно.

Таблиця 3.5

**Клінічно-демографічні та антропометричні показники у хворих з урахуванням маси тіла**

Показник		ІМТ, кг/м <sup>2</sup>				
		$\leq 24,9$ , n=9 (%)	25,0-29,9, n=38 (%)	30,0-34,9, n=31(%)	$\geq 35,0$ , n=22 (%)	
Вік, роки, M $\pm$ m		61,0 $\pm$ 4,37	56,24 $\pm$ 2,37	60,14 $\pm$ 2,33	53,84 $\pm$ 3,88	
Стать, n (%)	Ч	1 (11,11)	10 (26,32)	5 (16,13)	5 (22,73)	
	Ж	8 (88,89)	28 (73,68)	26 (83,87)	17 (77,27)	
Обтяжена спадковість за ССЗ, n (%)		6 (66,67)	26 (68,42)	20 (64,52)	17 (77,27)	
ЦД 2 типу, n (%)		0	8 (21,05)	11 (35,48)	8 (36,36)	
Куріння, n (%)		0	6 (15,79)	4 (12,90)	6 (27,27)	
АТ, n (%)	Підвищений нормальний	0	2 (5,26)	3 (9,68)	5 (22,73)	
	АТ 1 ст	8 (88,89)	24 (63,16)	15 (48,39)	5 (22,73)	
	АТ 2-3 ст	1 (11,11)	12 (31,58)	13 (41,93)	12 (54,54)	
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	5 (55,55)	20 (52,63)	23 (60,53)	14 (63,64)
		N	3 (33,33)	8 (21,05)	3 (9,68)	3 (13,64)
	Ч	↑	1 (11,11)	5 (13,16)	2 (5,26)	3 (13,64)
		N	0	5 (13,16)	3 (9,68)	2 (9,09)
ОТ, n (%)	↑	4 (44,44)	29 (76,32)	30 (96,77)	22 (100,0)	
	N	5 (55,55)	9 (23,68)	1 (3,22)	0	

Примітка. АТ – артеріальний тиск; Ж – жінки; Ч – чоловіки; ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон; ССЗ серцево-судинні захворювання.

Нами встановлено, що у хворих на ЕАГ ОЖ підвищує ризик ЦД 2 типу у понад 2,5 рази [OR=2,72;  $p=0,034$ ], САТ/ДАТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст. – у 2,33 рази ( $p=0,035$ ), збільшення ОТ – у понад 22 рази [OR=22,06;  $p<0,001$ ], відповідно (табл. 3.6).

**Окремі клінічно-демографічні та антропометричні предиктори ожиріння у хворих на гіпертонічну хворобу**

Потенційний предиктор		Показники					
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p	
Стать	Ч	0,81	0,38-1,73	0,76	0,29-2,0	>0,05	
	Ж	1,06	0,86-1,30	1,31	0,50-3,44	>0,05	
ЦД 2		2,11	1,02-4,36	2,72	1,06-7,01	0,034	
Куріння		1,48	0,58-3,76	1,59	0,52-4,77	>0,05	
Обтяжена спадковість		1,02	0,79-1,33	1,08	0,46-2,53	>0,05	
САТ/ДАТ, мм рт.ст.	<160/90	0,73	0,54-0,99	0,43	0,19-0,99	0,045	
	≥160/90	1,70	0,99-2,93	2,33	1,01-5,39	0,035	
ОТ/ОС	Ж	↑	1,31	0,95-1,81	2,03	0,90-4,62	>0,05
		N	0,48	0,19-1,21	0,42	0,14-1,24	>0,05
	Ч	↑	0,74	0,24-2,26	0,71	0,20-2,50	>0,05
		N	0,89	0,27-2,87	0,87	0,24-3,23	>0,05
ОТ	↑	1,40	1,16-1,69	22,06	2,77-175,7	<0,001	
	N	0,06	0,01-0,46	0,04	0,01-0,36	<0,001	

Примітка. Ч – чоловіки; Ж – жінки; САТ/ДАТ – систолічний / діастолічний артеріальний тиск; ЦД 2 – цукровий діабет 2-го типу; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон; ВР (RR) – відношення ризиків; ВШ (OR) – відношення шансів; 95%ДІ – довірчий інтервал.

Частота скарг, що відповідають певному клінічному фенотипу, а також ССР за шкалою SCORE з урахуванням рівнів АТ наведено у таблиці 3.7. Кардіальний фенотип у хворих на ЕАГ проявлявся за АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст. вірогідно частішими скаргами на болі в ділянці серця і задишку на 36,92% ( $\chi^2=14,12$ ;  $p<0,001$ ) та 17,23% ( $p=0,016$ ) відповідно. Цереброваскулярний фенотип характеризувався частішими скаргами на головний біль – на 39,98% ( $\chi^2=15,57$ ;  $p<0,001$ ). Окрім того, за АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст. хворі частіше скаржились на периферійні набряки (набряковий фенотип) – на 22,5% ( $\chi^2=9,35$ ;  $p=0,002$ ), нейропатичні і/чи вазомоторні порушення (парестезії, м'язову слабкість/спазм, напругу, чи збудження, тривогу, відчуття серцебиття, припливи жару, озноб, перепади АТ, тощо), асоційовані з АГ, – на

23,55% ( $\chi^2=4,57$ ;  $p=0,032$ ), а також погіршення зору на тлі ГХ – на 30,65% ( $\chi^2=10,34$ ;  $p=0,001$ ).

Частота пацієнтів зі показником ССР SCORE >5,0 уо домінувала серед осіб за високого АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст. – на 25,89% ( $\chi^2=6,35$ ;  $p=0,011$ ).

Таблиця 3.7

**Клінічні фенотипи та серцево-судинні ризики залежно від рівнів артеріального тиску**

Клінічний фенотип / скарги, n (%)		АТ <160/90 мм рт.ст., n=62	АТ $\geq 160/90$ мм рт.ст., n=38	$\chi^2$ ; p
Кардіальний	Кардіальний біль, n (%)	13 (20,97)	22 (57,89)	$\chi^2=14,12$ $p<0,001$
	Порушення ритму і/чи провідності	28 (45,16)	24 (63,16)	$\chi^2=3,06$ $p>0,05$
	Задишка, n (%)	4 (6,45)	9 (23,68)	$p=0,016$
Церебро-васкулярний	Головний біль, n (%)	16 (25,81)	25 (65,79)	$\chi^2=15,57$ $p<0,001$
	Запаморочення, n (%)	18 (29,03)	15 (39,47)	$\chi^2=1,16$ $p>0,05$
	Порушення сну, n (%)	27 (43,55)	23 (60,53)	$\chi^2=2,72$ $p>0,05$
	Загальна слабкість, втома, n (%)	30 (48,39)	21 (55,26)	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
Набряковий / Периферійні набряки, n (%)		4 (6,45)	11 (28,95)	$\chi^2=9,35$ $p=0,002$
Нейропатичний із вазомоторними порушеннями / парестезії, м'язова слабкість/спазм, напруга, збудження, тривога, асоційовані з АГ, n (%)		15 (24,19)	17 (44,74)	$\chi^2=4,57$ $p=0,032$
Погіршення зору, асоційоване з АГ		12 (19,35)	19 (50,0)	$\chi^2=10,34$ $p=0,001$
SCORE, n (%)	<5,0 уо	34 (54,84)	11 (28,95)	$\chi^2=6,38$ $p=0,011$
	>5,0 уо	28 (45,16)	27 (71,05)	

Предикторами більш тяжчого клінічного перебігу ЕАГ за рівнем АТ, з урахуванням епідеміологічного аналізу, стали (табл. 3.8): кардіальний біль [OR=5,18;  $p<0,001$ ], задишка [OR=4,50;  $p=0,016$ ], головний біль [OR=5,23;

$p < 0,001$ ], периферійні набряки [OR=5,91;  $p = 0,002$ ], поява нейропатично-вазомоторних змін [OR=2,54;  $p = 0,028$ ], погіршення зору, асоційоване з АГ [OR=4,17;  $p = 0,001$ ]. Ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає майже утричі за SCORE  $> 5,0$  уо [OR=2,98;  $p = 0,009$ ]. Натомість показник шкали SCORE  $< 5,0$  уо асоціює із низькими шансами тяжкого клінічного перебігу ЕАГ [OR=0,33;  $p = 0,011$ ] (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Клінічні фенотипи і скарги, як предиктори тяжчого перебігу гіпертонічної хвороби (за рівнем артеріального тиску 2-3-го ступеня)**

Потенційний предиктор	Показники					
	ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p	
Кардіальний біль	2,76	1,59-4,81	5,18	2,13-12,60	$< 0,001$	
Порушення ритму і/чи провідності	1,40	0,97-2,02	2,08	0,91-4,76	$> 0,05$	
Задишка	3,67	1,21-11,10	4,50	1,27-15,85	0,016	
Головний біль	2,55	1,58-4,12	5,23	2,29-13,32	$< 0,001$	
Запаморочення	1,36	0,78-2,36	1,59	0,68-3,73	$> 0,05$	
Порушення сну	1,39	0,95-2,04	1,99	0,87-4,52	$> 0,05$	
Загальна слабкість, втома	1,14	0,78-1,68	1,32	0,59-2,96	$> 0,05$	
Периферійні набряки	4,49	1,54-13,09	5,91	1,72-20,25	0,002	
Парестезії, м'язовий спазм, напруга, збудження, тривога, асоційовані з АГ	1,85	1,05-3,25	2,54	1,07-6,02	0,028	
Погіршення зору, асоційовані з АГ	2,58	1,42-4,70	4,17	1,70-10,20	0,001	
SCORE	$< 5,0$ уо	0,53	0,30-0,91	0,33	0,14-0,79	0,011
	$> 5,0$ уо	1,57	1,12-2,21	2,98	1,26-7,05	0,009

Аналіз клінічних фенотипів з урахуванням скарг пацієнтів та ССР залежно від маси тіла (табл. 3.9) засвідчив, що за наявності ОЖ хворі на ЕАГ

частіше скаржились на болі в ділянці серця на 20,85% ( $\chi^2=4,07$ ;  $p=0,044$ ). За рештою скарг вірогідних відмінностей з урахуванням ІМТ не встановили.

Таблиця 3.9

**Клінічні фенотипи та серцево-судинні ризики залежно від маси тіла**

Клінічні фенотипи / скарги		ІМТ $\leq 24,9$ кг/м <sup>2</sup> , n=9	ІМТ 25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup> , n=38	ІМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , n=53	$\chi^2$ ; p
Кардіальний	Кардіальний біль, n (%)	0	10 (26,32)	25 (47,17)	$\chi^2=4,07$ $p=0,044$
	Порушення ритму, провідності	3 (33,33)	17 (44,74)	32 (60,38)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
	Задишка, n (%)	0	2 (5,26)	10 (26,32)	$\chi^2=3,58$ $p=0,058$
Церебро-васкулярний	Головний біль, n (%)	2 (22,22)	11 (28,95)	28 (73,68)	$\chi^2=2,80$ $p > 0,05$
	Запаморочення, n (%)	1 (11,11)	9 (23,68)	23 (43,40)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
	Порушення сну, n (%)	3 (33,33)	12 (31,58)	35 (66,04)	$\chi^2=2,30$ $p > 0,05$
	Загальна слабкість, втома, n (%)	3 (33,33)	18 (47,37)	30 (56,60)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
Набряковий / периферійні набряки, n (%)		0	5 (13,16)	10 (26,32)	$\chi^2=1,32$ $p > 0,05$
Парестезії, м'язова слабкість/спазм, напруга, збудження, тривога, асоційовані з АГ, n (%)		1 (11,11)	7 (18,42)	24 (45,28)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
Погіршення зору, асоційовані з АГ, n (%)		1 (11,11)	13 (34,21)	17 (32,07)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
SCORE, n (%)	<5,0 yo	8 (88,89)	22 (57,89)	15 (39,47)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
	>5,0 yo	1 (11,11)	16 (42,10)	38 (71,70)	

Нами встановлено, що ОЖ є предиктором появи низки клінічних симптомів за ЕАГ (табл. 3.10): кардіального і головного болей [OR=2,50;  $p=0,035$  і OR=2,93;  $p=0,011$ ], запаморочення і порушення сну [OR=2,84;  $p=0,014$  і OR=4,15;  $p < 0,001$ ], нейропатично-вазомоторних змін [OR=4,03;  $p=0,002$ ] із пограничним станом за ймовірністю появи задишки [OR=4,19;  $p=0,053$ ]. Окрім того, за ОЖ у хворих на ЕАГ майже в 4,5 рази зростає ризик

фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE >5,0 уо [OR=4,47; p<0,001].

Таблиця 3.10

**Ожиріння, як предиктор формування клінічного фенотипу у хворих на гіпертонічну хворобу**

Потенційний предиктор	Показники					
	ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p	
Кардіальний біль	1,79	0,98-3,28	2,50	1,01-6,16	0,035	
Порушення ритму і/чи провідності	1,42	0,95-2,11	2,06	0,93-4,57	0,057	
Задишка	3,58	0,83-15,43	4,19	0,86-20,35	0,053	
Головний біль	1,91	1,13-3,24	2,93	1,27-6,76	0,011	
Запаморочення	2,04	1,09-3,83	2,84	1,17-6,87	0,016	
Порушення сну	2,07	1,31-3,28	4,15	1,80-9,57	<0,001	
Загальна слабкість, втома	1,27	0,85-1,88	1,61	0,73-3,56	>0,05	
Периферійні набряки	1,77	0,65-4,82	1,95	0,62-6,20	>0,05	
Парестезії, м'язовий спазм, напруга, збудження, асоційовані з АГ	2,66	1,32-5,34	4,03	1,59-10,26	0,002	
Погіршення зору, асоційовані з АГ	1,08	0,60-1,94	1,11	0,47-2,61	>0,05	
SCORE	<5,0 уо	0,44	0,27-0,72	0,22	0,10-0,52	<0,001
	>5,0 уо	1,98	1,31-3,0	4,47	1,92-10,39	<0,001

Рівень у крові хворих на ЕАГ вітаміну Д, іонізованого Ca<sup>2+</sup> та ПТГ з урахуванням ІМТ наведено в таблиці 3.11. Вірогідної різниці у розподілі частоти осіб із нормальним рівнем вітаміну Д, Ca<sup>2+</sup>, ПТГ залежно від ІМТ не встановили. Однак, відносна частота пацієнтів зі зниженням рівня вітаміну Д крові (<30 нг/мл) вірогідно домінувала серед осіб із ОЖ 2-3 ступенів (ІМТ ≥35 кг/м<sup>2</sup>) – на 38,71-55,56% ( $\chi^2=15,46$ ; p=0,0015).

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ризик ОЖ у хворих на ЕАГ зростає майже утричі за зниження рівня вітаміну Д у крові [OR=3,01; p=0,009].

Натомість, нормальний рівень вітаміну Д є протективним щодо появи ОЖ у обстеженій популяції [OR=0,33; p=0,011].

Таблиця 3.11

**Метаболічно-гормональні параметри залежно від індексу маси тіла у хворих на гіпертонічну хворобу**

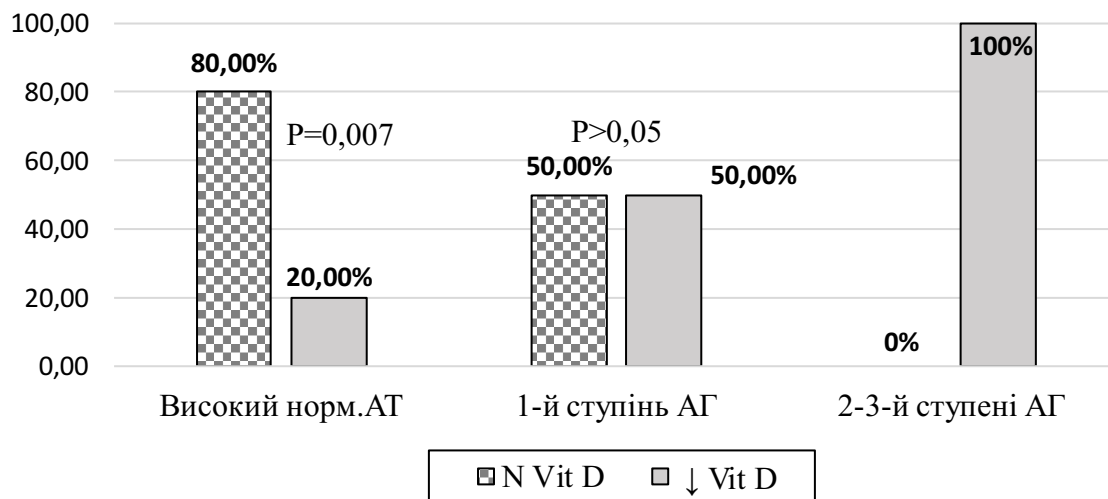
Параметри		Індекс маси тіла, n (%)			
		≤24,9 кг/м <sup>2</sup> , n=9	25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup> , n=38	30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup> , n=31	≥35 кг/м <sup>2</sup> , n=22
Вітамін Д, n (%)	N Vit D (30-100 нг/мл)	5 (55,56)	17 (44,74)	12 (38,71)	0
	↓Vit D (<30 нг/мл)	4 (44,44)	21 (55,26)	19 (61,29)	22 (100,0)
Іонізова- ний Ca <sup>2+</sup> крові, n (%)	N Ca <sup>2+</sup> (1,12-1,36 ммоль/л)	9 (100,0)	33 (86,84)	28 (90,32)	18 (81,82)
	↓ Ca <sup>2+</sup> (<1,12 ммоль/л)	0	5 (13,16)	3 (9,68)	4 (18,18)
Паратгормон крові, n (%)	N ПТГ (16-65 пг/мл)	7 (77,78)	33 (86,84)	27 (87,10)	12 (54,55)
	↑ПТГ (>65,0 пг/мл)	2 (22,22)	5 (13,16)	4 (12,90)	10 (45,45)

Таблиця 3.12

**Метаболічно-гормональні параметри, як предиктори ожиріння у хворих на гіпертонічну хворобу**

Потенційний предиктор		Показники				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p
Вітамін D	N Vit D	0,48	0,27-0,87	0,33	0,14-0,79	0,011
	↓Vit D	1,45	1,07-1,97	3,01	1,27-7,12	0,009
Іонізова- ний Ca <sup>2+</sup> крові	N Ca <sup>2+</sup>	0,97	0,84-1,12	0,78	0,23-2,65	>0,05
	↓ Ca <sup>2+</sup>	1,24	0,42-3,65	1,28	0,38-4,34	>0,05
Парат-гормон крові	N ПТГ	0,86	0,71-1,06	0,49	0,18-1,34	>0,05
	↑ПТГ	1,77	0,78-4,02	2,05	0,75-5,62	>0,05

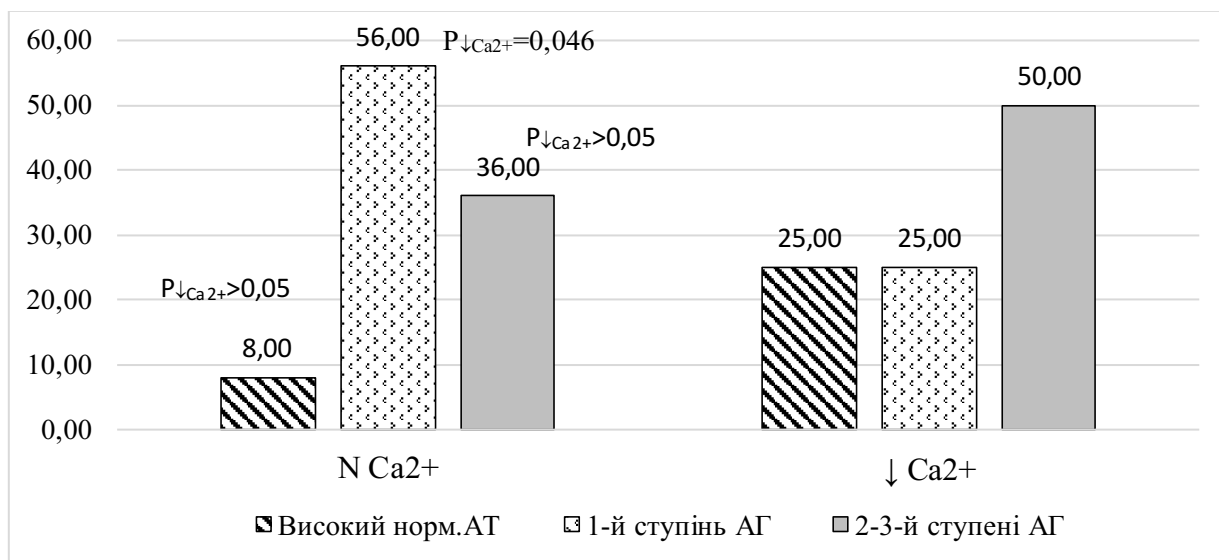
Зміни метаболічно-гормональних параметрів з урахуванням ступеня АТ наведено на рисунках 3.1-3.3. За високого нормального АТ домінували особи із нормальним вмістом вітаміну Д крові у 4 рази ( $\chi^2=7,20$ ;  $p=0,007$ ). Тоді як у всіх хворих на ЕАГ 2-3 ступенів елевації АТ (100%) реєстрували знижений рівень вітаміну Д (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Тяжкість перебігу есенційної артеріальної гіпертензії в асоціації з гіповітамінозом D (<30 нг/мл).

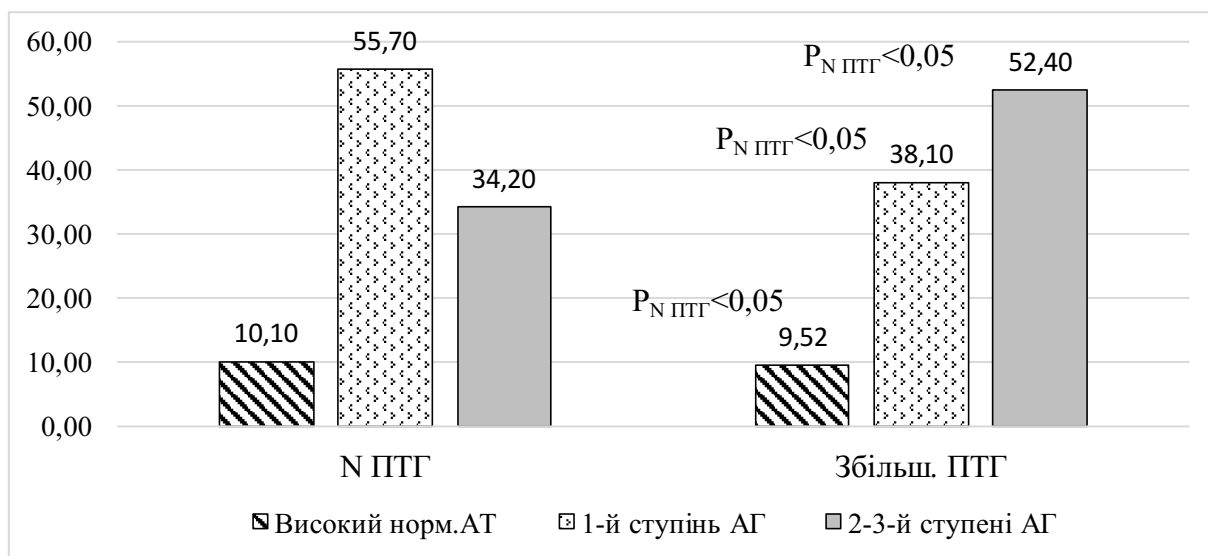
Нами встановлено у 88 хворих на ЕАГ нормальну концентрацію іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  у крові (1,12-1,36 ммоль/л). Відносна частота осіб із нормальним та зниженим рівнем іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  (<1,12 ммоль/л) за високого нормального АТ вірогідно не відрізнялась (рис. 3.2). Тоді як за ЕАГ 1 ступеня переважали особи із нормальним вмістом  $\text{Ca}^{2+}$  над такими зі зниженим – на 30,68% (55,68% проти 25%,  $\chi^2=3,98$ ;  $p=0,046$ ). За ЕАГ 2-3 ступенів навпаки відносна частота хворих зі зниженою концентрацією  $\text{Ca}^{2+}$  у крові домінувала незначно над такими із нормальним вмістом – на 13,64% (50% проти 36,36%,  $p>0,05$ ).





**Рис. 3.2.** Тяжкість перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням рівня іонізованого  $Ca^{2+}$  у крові.

Відносна частота хворих на ЕАГ із гіперфункцією паращитовидної залози за рівнем ПТГ (>65,0 пг/мл) з урахуванням рівня АТ вірогідно не відрізнялась (табл. 3.3) із незначною перевагою осіб із нормальним вмістом ПТГ (16-65 пг/мл) над такими із підвищеною концентрацією ПТГ за рівня АТ <160/90 мм рт.ст. – на 18,18% (65,8% проти 47,62%,  $\chi^2=2,33$ ;  $p>0,05$ ). Натомість за АТ 2-3 ступенів ( $\geq 160/90$  мм рт.ст.) незначно переважали особи зі збільшеним рівнем ПТГ – на 18,2% (52,4% проти 34,2%,  $p>0,05$ ).



**Рис. 3.3.** Тяжкість перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням функції паращитовидної залози за рівнем паратгормону крові.

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що зниження вмісту вітаміну Д у крові підвищує відносний ризик тяжчого перебігу ЕАГ у понад 2 рази [OR=44,93; p<0,001] (табл. 3.13). Тоді як нормальний рівень даного вітаміну відіграє протективну роль, зменшуючи ймовірність ЕАГ 2-3 ступенів [OR=0,02; p<0,001]. Гіпокальціємія та гіперфункція паращитовидної залози не впливають на ризик тяжчого перебігу ЕАГ у обстеженій популяції.

Таблиця 3.13

**Метаболічно-гормональні параметри, як предиктори тяжкості перебігу гіпертонічної хвороби**

Потенційний предиктор		Показники				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p
Вітамін D	N Vit D	0,05	0,01-0,34	0,02	0,003-0,17	<0,001
	↓Vit D	2,16	1,63-2,85	44,93	5,79-348,4	<0,001
Іонізований Ca <sup>2+</sup> крові	N Ca <sup>2+</sup>	0,93	0,79-1,09	0,57	0,17-1,92	>0,05
	↓Ca <sup>2+</sup>	1,63	0,57-4,70	1,75	0,52-5,88	>0,05
Паратгормон крові	N ПТГ	0,85	0,67-1,07	0,47	0,18-1,25	>0,05
	↑ПТГ	1,79	0,84-3,82	2,12	0,80-5,61	>0,05

**Висновки.** 1. Кардіальний фенотип у хворих на ЕАГ проявляється за АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст. вірогідно частішими скаргами на болі в ділянці серця і задишку на 36,92% ( $\chi^2=14,12$ ; p<0,001) та 17,23% (p=0,016). Цереброваскулярний фенотип характеризується частішими скаргами на головний біль – на 39,98% ( $\chi^2=15,57$ ; p<0,001). набряковий фенотип асоціює з більш частими скаргами на появу периферійних набряків – на 22,5% ( $\chi^2=9,35$ ; p=0,002). За АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст. пацієнти частіше скаржаться на нейропатичні і/чи вазомоторні порушення (парестезії, м'язову слабкість/спазм, напругу, чи збудження, тривогу, відчуття серцебиття, припливи жару, озноб, перепади АТ, тощо) – на 23,55% ( $\chi^2=4,57$ ; p=0,032), а також погіршення зору – на 30,65% ( $\chi^2=10,34$ ; p=0,001).

Предикторами більш тяжчого клінічного перебігу ЕАГ за рівнем АТ, є: кардіальний біль [OR=5,18; p<0,001], задишка [OR=4,50; p=0,016], головний біль [OR=5,23; p<0,001], периферійні набряки [OR=5,91; p=0,002], поява нейропатично-вазомоторних змін [OR=2,54; p=0,028], погіршення зору, асоційоване з АГ [OR=4,17; p=0,001]. Ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає майже утричі за SCORE >5,0 уо [OR=2,98; p=0,009].

2. Відносний ризик появи ЕАГ зростає за ЦД 2 типу у 8,1 разу [OR=10,73; p<0,001], за ОЖ, у тч абдомінального ОЖ (за збільшеними ОТ/ОС та ОТ), особливо у жінок – майже у 4 і 2,5 разів [OR<sub>ОЖ</sub>=7,33; p<0,001, OR<sub>ОТ/ОС</sub>=8,16; p<0,001 і OR<sub>ОТ</sub>=11,33; p<0,001]. Обтяжена спадковість збільшує відносний ризик ЕАГ майже удвічі [OR=3,34; p<0,001], підвищуючи при цьому ймовірність тяжчого перебігу ЕАГ (2-3 ступені елевації АТ) майже у 1,5 рази [OR=3,60; p=0,01]. Також відносний ризик тяжчого перебігу ЕАГ (АТ ≥160/90 мм рт.ст.) зростає за ОЖ, у тч абдомінального, особливо у чоловіків – у 1,5 разу [OR<sub>ОЖ</sub>=2,33; p=0,045] і 7,5 разу [OR<sub>ОТ/ОС</sub>=9,31; p=0,002].

У всіх хворих на ЕАГ 2-3 ступенів елевації АТ реєструється знижений рівень вітаміну Д у крові (<30 нг/мл), що асоціює зі зростанням відносного ризику тяжчого перебігу ЕАГ у понад 2 рази [OR=44,93; p<0,001]. Тоді як нормальний рівень даного вітаміну відіграє протективну роль, зменшуючи ймовірність ЕАГ 2-3 ступенів [OR=0,02; p<0,001]. Гіпокальціємія та гіперфункція паращитовидної залози не впливають на ризик тяжчого перебігу ЕАГ у обстеженій популяції.

3. Наявність ОЖ у хворих на ЕАГ підвищує ризик появи ЦД 2 типу у понад 2,5 рази [OR=2,72; p=0,034], ймовірність елевації АТ (САТ/ДАТ ≥160/90 мм рт.ст.) – у понад 2 рази [OR=2,33; p=0,035], що супроводжується ризиком очікуваного збільшення ОТ у понад 22 рази [OR=22,06; p<0,001], відповідно. ОЖ за ЕАГ є предиктором появи низки клінічних симптомів:

кардіального і головного болей [OR=2,50; p=0,035 і OR=2,93; p=0,011], запаморочення і порушення сну [OR=2,84; p=0,014 і OR=4,15; p<0,001], нейропатично-вазомоторних змін [OR=4,03; p=0,002] із пограничним станом за ймовірністю появи задишки [OR=4,19; p=0,053]. Окрім того, за ОЖ у хворих на ЕАГ майже в 4,5 рази зростає ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE >5,0 уо [OR=4,47; p<0,001].

ОЖ 2-3 ступенів (ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>) асоціює з більшою відносною кількістю пацієнтів, що мають низький рівень вітаміну Д крові (<30 нг/мл) – на 38,71-55,56% ( $\chi^2=15,46$ ; p=0,0015). Ризик ОЖ у хворих на ЕАГ зростає майже утричі за зниження концентрації вітаміну Д у крові [OR=3,01; p=0,009]. Натомість, нормальний вміст вітаміну Д є протективним щодо появи ОЖ у обстеженій популяції [OR=0,33; p=0,011].

### **3.2. Генетичні чинники розвитку і перебігу есенційної артеріальної гіпертензії: роль генів ангіотензиногену (rs699) та рецептора до вітаміну Д (rs2228570)**

Метою даного підрозділу стало вивчення асоціації клінічно-антропометричних показників за ЕАГ із поліморфізмом генів *AGT* (704T>C / rs699) та *VDR* (*FokI*, A/G / rs2228570).

За міссенс мутації гена *VDR* на 12 хромосомі (chr12:47879057; GRCh38.p12) відбувається заміна аденіну на гуанін (G>A) із втратою сайту рестрикції (NC\_000012.12:g.47879112A>G) [NCBI rs2228570]. Із 200 виділених алелей у дослідній групі домінував G-алель над A-алелем на 4,0% ( $\chi^2<1,0$ ; p>0,05). Тоді як у групі здорових із 120 виділених алелей навпаки переважав A-алель над G-варіантом на 6,66% ( $\chi^2=1,07$ ; p>0,05). Вірогідної різниці у частоті розподілу генотипів та алелей гена *VDR* між хворими та здоровими не встановили (табл. 3.14), що відповідало закону популяційної

рівноваги *Hardy-Weinberg* ( $\chi^2 < 1,0$ ;  $p > 0,05$ ). За незначного дефіциту коефіцієнту інбридингу ( $F = 0,002-0,06$ ,  $p > 0,05$ ), очікувана та фактична гетерозиготність статистично значимо у групах обстежених не відрізнялась.

Таблиця 3.14

**Поліморфні варіанти гена *VDR* (*A/G* / *FokI* /rs2228570) у обстежених**

Поліморфні варіанти гена <i>VDR</i> ( <i>A/G</i> )		Контроль, n=60 (%)	Хворі, n=100 (%)	OR [95% CI]	$\chi^2$ ; p
Генотипи, n (%)	<i>GG</i>	14 (23,33)	27 (27,0)	0,82 [0,39-1,73]	$\chi^2 < 1,0$ ; $p > 0,05$
	<i>AG</i>	28 (46,67)	50 (50,0)	0,88 [0,46-1,66]	$\chi^2 < 1,0$ ; $p > 0,05$
	<i>AA</i>	18 (30,0)	23 (23,0)	0,57 [0,29-1,12]	$\chi^2 = 2,69$ ; $p > 0,05$
$\chi^2$ ; p		$\chi^2 = 1,0$ ; $p > 0,05$		-	-
Алелі, n (%)	<i>G</i> -алель	56 (46,67)	104 (52,0)	0,81 [0,51-1,27]	$\chi^2 < 1,0$ ; $p > 0,05$
	<i>A</i> -алель	64 (53,33)	96 (48,0)	1,24 [0,79-1,95]	
$\chi^2$ ; p		$\chi^2 = 1,07$ ; $p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0$ ; $p > 0,05$	-	-

Примітка. OR – Відношення шансів (Odds Ratio); 95% CI – довірчий інтервал (Confidence Intervals) відношення шансів.

Розподіл поліморфних варіантів гена *AGT* (*704T>C* /rs699) у обстежених наведено в таблиці 3.15. У дослідній групі вірогідно домінував *C*-алель над *T*-алелем на 12,5% ( $\chi^2 = 4,50$ ;  $p = 0,034$ ). Що мало місце і в контрольній групі, однак статистично незначимо – на 12,5% ( $\chi^2 = 3,0$ ;  $p = 0,056$ ). Частота генотипів та алелей гена *AGT* (*704T>C* /rs699) між хворими та практично здоровими не відрізнялась.

Дефіцит гетерозиготності за коефіцієнтом інбридингу (табл. 3.16) при аналізі *704T>C* поліморфізму гена *AGT* у всіх групах обстежених супроводжувався статистично незначимим відхиленням отриманої гетерозиготності від очікуваної ( $p > 0,05$ ) із повною відповідністю закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ( $\chi^2 < 1,0$ ;  $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.15

Поліморфні варіанти гена *AGT* (704T>C / rs699) у обстежених

Поліморфні варіанти гена <i>AGT</i> (704T>C)		Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	OR [95% CI]	$\chi^2$ ; p
Генотипи, n (%)	<i>TT</i>	8 (16,67)	10 (13,89)	0,81 [0,29-2,22]	$\chi^2 < 1,0$ ; p > 0,05
	<i>TC</i>	26 (54,17)	43 (59,72)	1,25 [0,60-2,62]	$\chi^2 < 1,0$ ; p > 0,05
	<i>CC</i>	14 (29,17)	19 (26,39)	0,87 [0,39-1,96]	$\chi^2 < 1,0$ ; p > 0,05
$\chi^2$ ; p		$\chi^2 < 1,0$ ; p > 0,05		-	-
Алелі, n (%)	<i>T</i> -алель	42 (43,75)	63 (43,75)	1,0 [0,59-1,68]	p > 0,05
	<i>C</i> -алель	54 (56,25)	81 (56,25)		
$\chi^2$ ; p		$\chi^2 = 3,0$ ; p = 0,056	$\chi^2 = 4,50$ ; p = 0,034	-	-

Примітка. Аналогічна таблиці 3.14.

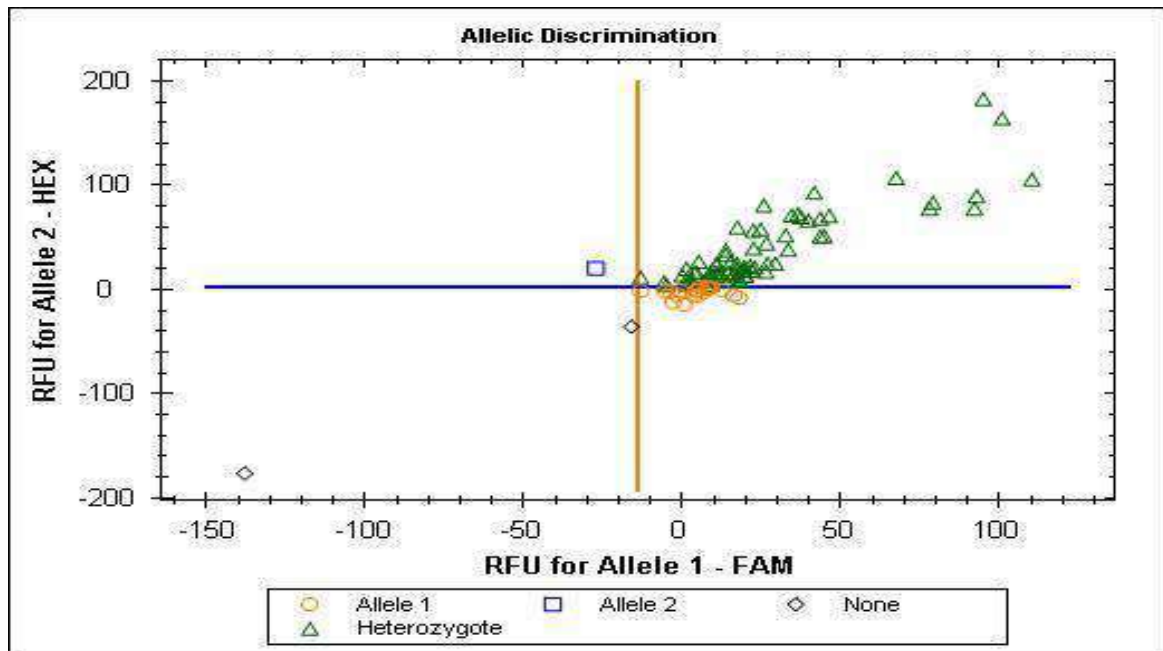
Таблиця 3.16

Гетерозиготність та інбридинг за геном *AGT* (704T>C / rs699) у обстеженій популяції

Групи, n	Генотипи гена, n (%)			$P_C$	$P_T$	F	$H_0$	$H_E$	$\chi^2$	P
	<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>							
Хворі, n=72 (%)	19 (26,39)	43 (59,72)	10 (13,89)	0,56	0,44	-0,21	0,60	0,49	2,22	>0,05
Контроль, n=48 (%)	14 (29,17)	26 (54,17)	8 (16,67)	0,56	0,44	-0,10	0,54	0,49	<1,0	>0,05
Загалом, n=120 (%)	33 (27,5)	69 (57,5)	18 (15,0)	0,56	0,44	-0,17	0,57	0,49	1,21	>0,05

Примітки: 1.  $P_C$  – відносна частота *C* алеля;  $P_T$  – відносна частота *T* алеля.  
 2.  $H_0$  – фактична гетерозиготність;  $H_E$  – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу.  
 3.  $\chi^2_p$  – вірогідність відмінностей між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Отриману нами у процесі RT-PCR аналізу (CFX96 Touch™, BioRad, USA) дискримінацію алелей гена *AGT* ( $704T>C$ ) наведено на рисунку 3.4.

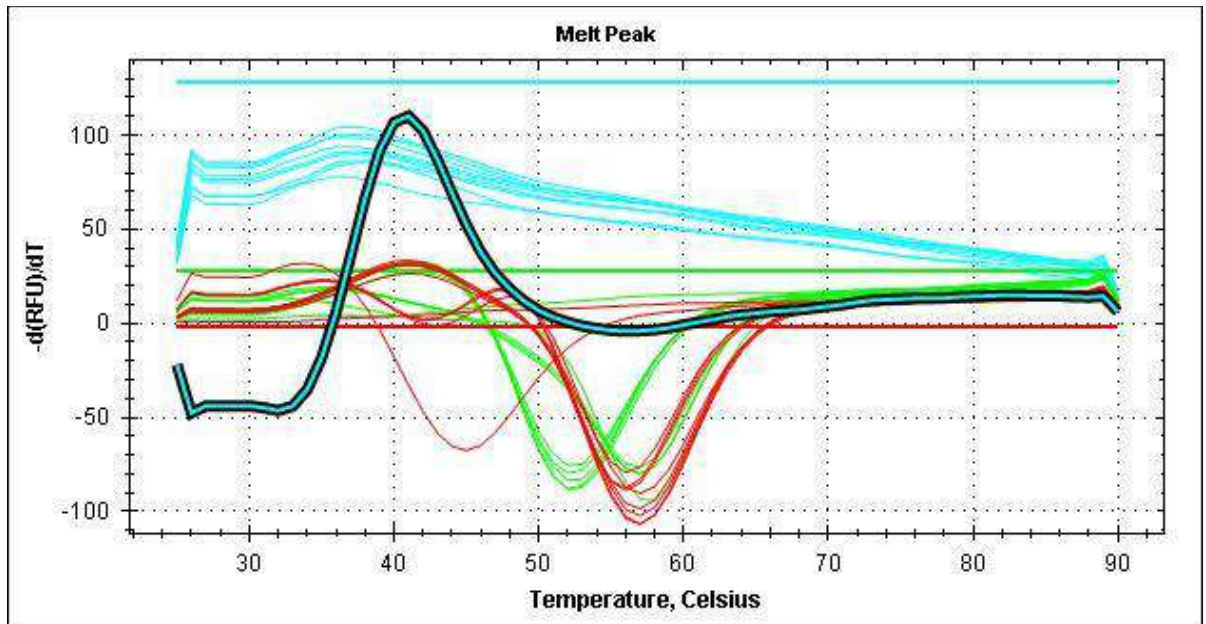


**Рисунок 3.4.** Дискримінація алелей гена *AGT* ( $704T>C$  / rs699)

Примітка. ○ Allele 1 – носії *C* алеля; □ Allele 2 – носії *T* алеля; Δ Heterozygote – носії гетерозиготного *TC*-генотипу; ◇ None - неідентифіковано.

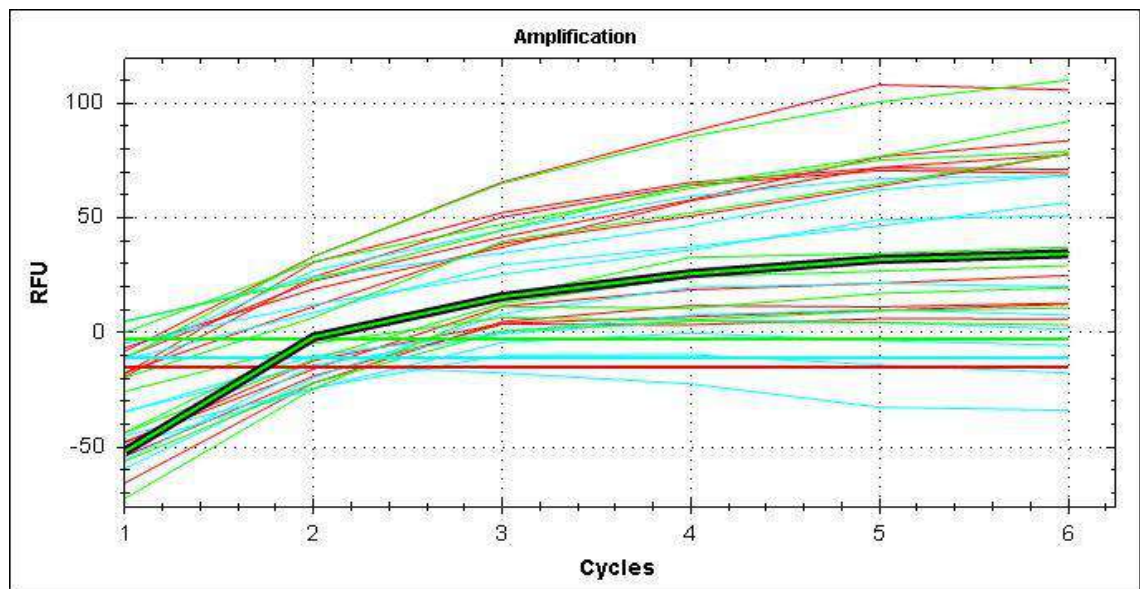
Температурні бари плавлення сигнальних зондів в детекції  $704T>C$  поліморфізму гена *AGT* (rs699) та результати ампліфікації  $704T>C$  поліморфізму гена *AGT* (rs699) у обстежених з урахуванням циклів ПЛР наведено на рисунках 3.5, 3.6. За мітками флуоресценції для каналів Fam і Hex визначали зразки гомозиготні за *T*-алелем гена *AGT* (Fam) та *C*-алелем (Hex).

Дискримінація алелей і генотипів поліморфізму гена *VDR* (*A/G* / *FokI* / rs2228570), а також результати ампліфікації зображено на рисунках 3.7 і 3.8. Програмне забезпечення термоциклера фіксувало флуоресцентні мітки сигнальних зондів каналу Fam (сині лінії – зразки-гомозиготи за *A*-алелем), каналу Hex (зелені лінії– зразки-гомозиготи за *G*-алелем); проміжний колір – зразки-гетерозиготи *AG*.



**Рисунок 3.5.** Криві плавлення зондів в процесі ампліфікації  $704T>C$  поліморфізму гена *AGT* (rs699) у обстежених.

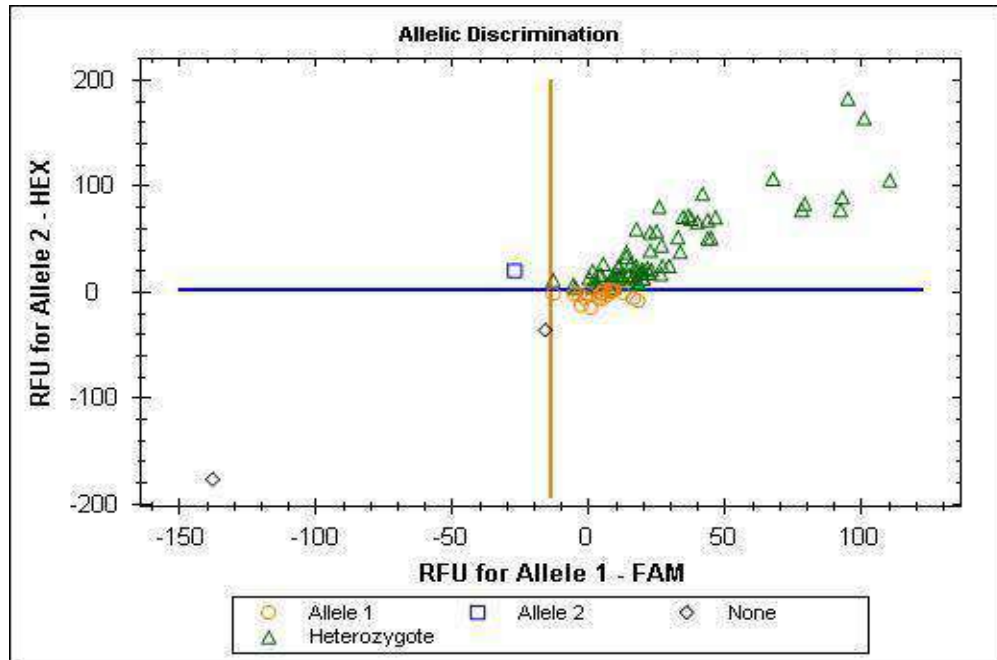
Примітка. Сині лінії – зразки, гомозиготні за *T*-алелем гена *AGT* (rs699), визначаються каналом Fam; зелені – зразки гомозиготи (*C*-алель) по каналу Hex; червоні – зразки гетерозиготи (*TC*); фіолетова – неідентифіковані зразки



**Рисунок 3.6.** Результати ампліфікації  $704T>C$  поліморфізму гена *AGT* (rs699) у обстежених з урахуванням циклів ПІР.

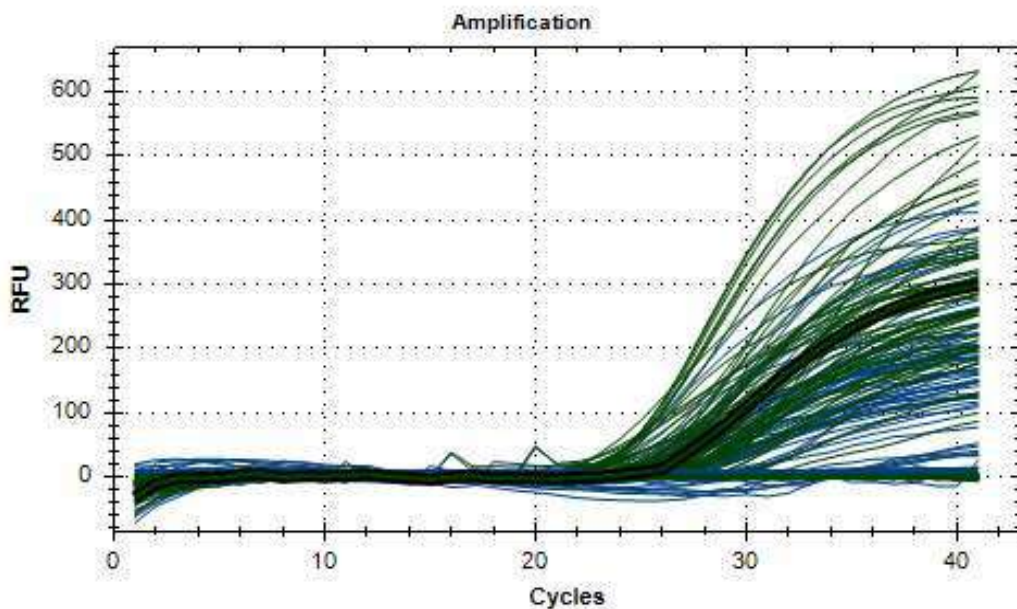
Примітка. Синім позначено зразки, гомозиготні за *T*-алелем гена *AGT* (rs699), визначаються каналом Fam; зелені – зразки гомозиготи (*C*-алель) по каналу Hex; червоні – зразки гетерозиготи (*TC*); фіолетові – неідентифіковані зразки.





**Рисунок 3.7.** Дискримінація алелей і генотипів поліморфізму гена *VDR* (*A/G* / *FokI* / rs2228570)

Примітка. ○ Allele 1 – носії *AA*-генотипу; □ Allele 2 – носії *GG*-генотипу; △ Heterozygote – носії *AG*-генотипу; ◇ None - неідентифіковано.



**Рисунок 3.8.** Результати ампліфікації поліморфізму гена *VDR* (*A/G* / *FokI* / rs2228570) з урахуванням циклів ПЛР.

Примітка. Сині лінії – зразки-гомозиготи за *A*-алелем гена *VDR* (rs2228570), по каналу Fam; зелені – зразки-гомозиготи (*G*-алель) по каналу Hex; проміжний колір – зразки-гетерозиготи (*AG*); чорні – неідентифіковані.

Моделі успадкування ГХ з урахуванням  $704T>C$  поліморфізму гена *AGT* (rs699) наведено в таблиці 3.17. Найдієвішою виявилась модель із найнижчим інформаційним критерієм Акайке – домінантна (AIC=16,14), за якою ГХ успадковується за аутосомно-домінантним типом, з урахуванням алельного стану гена *AGT* (rs699).

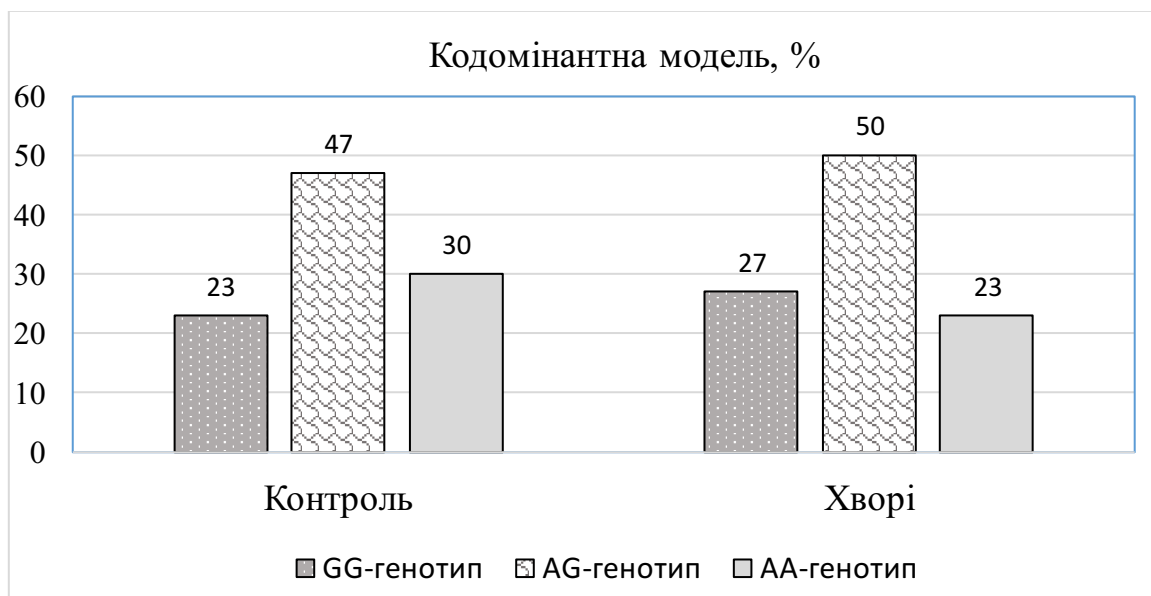
Таблиця 3.17

**Моделі успадкування гіпертонічної хвороби за  $704T>C$  поліморфізмом гена *AGT* (rs699)**

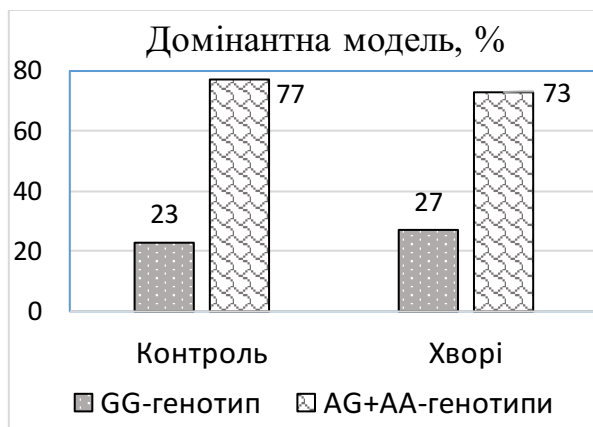
Генотипи	Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	OR (95% CI)	p	AIC
<i>Кодомінантна модель, df=1</i>					
<i>TT</i>	8 (16,67)	10 (13,89)	1,0	0,83	17,93
<i>TC</i>	26 (54,17)	43 (59,72)	1,32 (0,45 - 3,78)		
<i>CC</i>	14 (29,17)	19 (26,39)	1,09 (0,34-3,47)		
<i>Домінантна модель, df=1</i>					
<i>TT</i>	8 (16,67)	10 (13,89)	1,00	0,68	16,14
<i>TC + CC</i>	40 (83,33)	62 (86,11)	1,24 (0,44 - 3,41)		
<i>Рецесивна модель, df=1</i>					
<i>TT+ TC</i>	34 (70,83)	53 (73,61)	1,00	0,74	16,2
<i>CC</i>	14 (29,17)	19 (26,39)	0,87 (0,39-1,99)		
<i>Наддомінантна модель, df=2</i>					
<i>CC + TT</i>	22 (45,83)	29 (40,28)	1,00	0,55	15,95
<i>TC</i>	26 (54,17)	43 (59,72)	1,25 (0,60 - 2,63)		
<i>Аддитивна модель (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів), df=1</i>					
<i>TT</i>	8 (16,67)	10 (13,89)	1,00	1,0	16,31
<i>2CC + TC</i>	54	81	1,0 (0,56 – 1,77)		

Примітка. OR – відношення шансів; 95% CI – довірчий інтервал; *df* – ступені свободи.

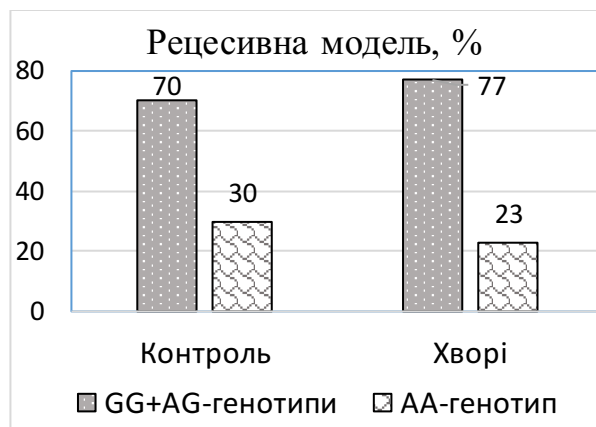
Проаналізувавши моделі успадкування ГХ з урахуванням *FokI* (A/G) поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) (рис. 3.9-3.13) найкращою є рецесивна модель із інформаційним критерієм Акайке 17,0 ( $p>0,05$ ). З урахуванням даної моделі ГХ успадковується за аутосомно-рецесивним типом.



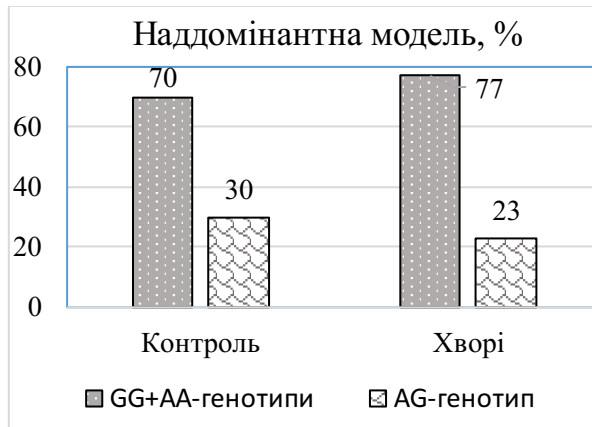
**Рисунок 3.9.** Кодомінантна модель успадкування гіпертонічної хвороби залежно від поліморфізму гена *VDR* (rs2228570 /A/G /FokI). Інформаційний критерій Акайке 18,97;  $p > 0,05$ .



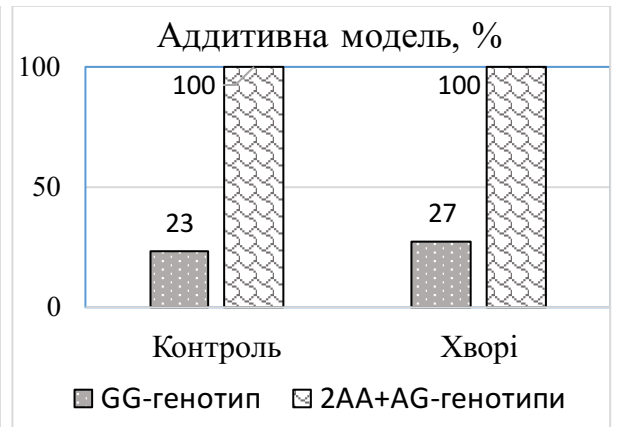
**Рисунок 3.10.** Домінантна модель успадкування гіпертонічної хвороби з урахуванням поліморфізму гена *VDR* (rs2228570 /A/G /FokI). Інформаційний критерій Акайке 17,69;  $p > 0,05$ .



**Рисунок 3.11.** Рецесивна модель успадкування гіпертонічної хвороби з урахуванням поліморфізму гена *VDR* (rs2228570 /A/G /FokI). Інформаційний критерій Акайке 17,0;  $p > 0,05$ .



**Рисунок 3.12.** Наддомінантна модель успадкування гіпертонічної хвороби з урахуванням поліморфізму гена *VDR* (rs2228570 /A/G /*FokI*). Інформаційний критерій Акайке 17,79;  $p > 0,05$ .

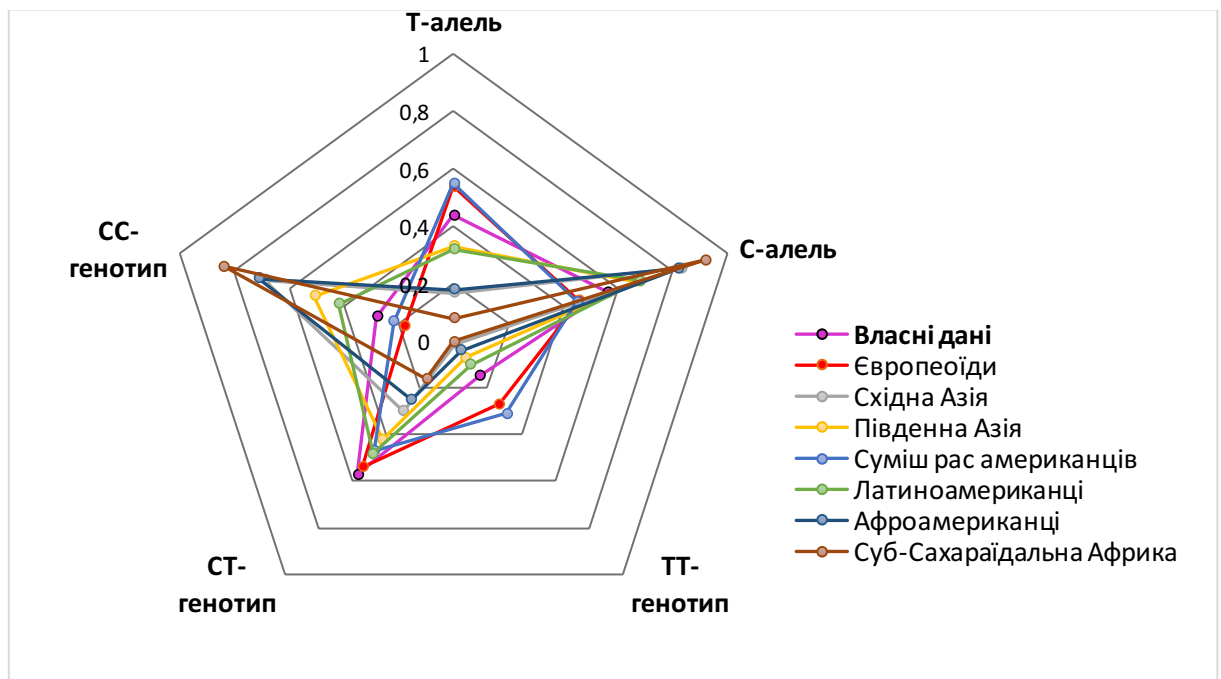


**Рисунок 3.13.** Аддитивна модель успадкування гіпертонічної хвороби з урахуванням поліморфізму гена *VDR* (rs2228570 /A/G /*FokI*). Інформаційний критерій Акайке 17,12;  $p > 0,05$ .

Популяційні і расові відмінності частот алелей та генотипів  $704T > C$  поліморфізму гена *AGT* (rs699) у порівняльному аспекті наведено в таблиці 3.18 та рисунку 3.14. Вірогідної різниці в частоті алелей отриманих нами результатів у мешканців Північної Буковини та у осіб європеїдної раси а також за суміші рас американців, де переважають європеїди, не встановили. Однак, при цьому частота гомозигот за мінорним *C*-алелем гена *AGT* (rs699) дещо перевищувала таку для кавказіанців, а дикого *T*-алеля навпаки була меншою:  $P_{TT} = 0,14-0,17$  проти  $P_{TT} = 0,21-0,36$  та  $P_{CC} = 0,26-0,29$  проти  $P_{CC} = 0,14-0,20$ , відповідно ( $\chi^2 = 6,58$ ;  $p = 0,01$ ). Частота мінорного *C*-алеля, отримана в наших дослідженнях, статистично менша, ніж у представників популяцій азіатської раси, особливо Східної Азії, латино- та афроамериканців, а надто – мешканців Суб-Сахараїдальної Африки ( $p < 0,001$ ) [140].

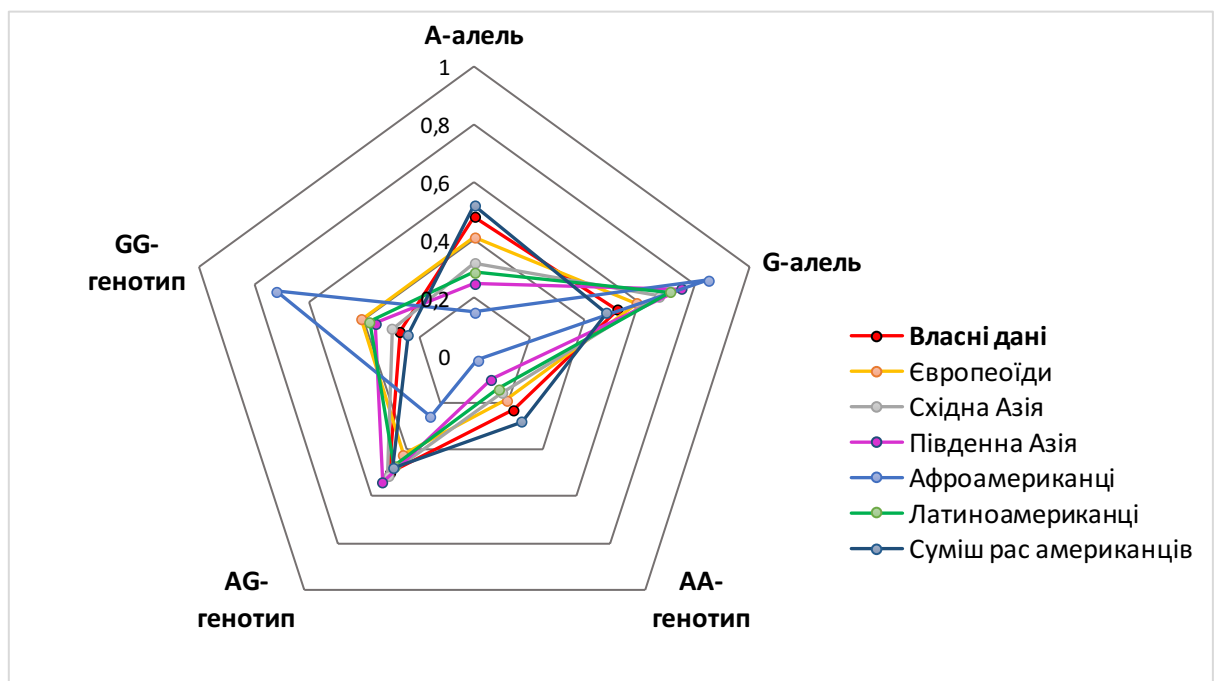
**Популяційні і расові відмінності частот алелей та генотипів 704T>C  
поліморфізму гена AGT (rs699) [140]**

Раси, популяції		$P_{T\text{-алель}}$	$P_{C\text{-алель}}$	TT- генотип	CT- генотип	CC- генотип
Власні результати (Північна Буковина)		0,44	0,56	0,14- 0,17	0,54- 0,60	0,26-0,29
Кавказіанці (європеоїдна раса)		0,49- 0,59	0,41- 0,51	0,21-0,36	0,43- 0,65	0,14-0,20
Азіатська раса	Східна Азія	0,16- 0,18	0,82- 0,84	0,01	0,30	0,69
	Південна Азія	0,28- 0,38	0,62- 0,72	0,07	0,42	0,51
Суміш рас американців		0,55	0,45	0,31	0,47	0,22
Лариноамериканці		0,32	0,68	0,10	0,48	0,42
Афроамериканці		0,17- 0,18	0,82- 0,83	0,04	0,25	0,71
Суб-Сахараїдальна Африка		0,08	0,92	0	0,16	0,84



**Рисунок 3.14.** Пентаграма популяційних і расових відмінностей частот алелей та генотипів 704T>C поліморфізму гена AGT (rs699) [140]

Аналіз частот алелей та генотипів *AG* поліморфізму гена *VDR* (rs2228570, *FokI*) у популяційному і расовому аспектах (рис. 3.15) засвідчив відсутність статистично значимих відмінностей у розподілі алелей, отриманих нами у популяції мешканців Північної Буковини, та середніх показників, характерних для європеїдної раси ( $\chi^2=1,65$ ;  $p>0,05$ ). Також не виявили вірогідних відмінностей при аналізі частот генотипів гена *VDR* із такими у кавказіанців ( $\chi^2=3,21$ ;  $p=0,073$ ). При цьому частота мінорного *A*-алеля гена *VDR* у нашому дослідженні достовірно більша, а *G*-алеля навпаки менша у 1,3-3,2 разу, ніж у мешканців Південної Азії та афроамериканців ( $p<0,001$ ), що є результатом, на нашу думку, еволюційного філогенезу, зумовленого особливостями території проживання, інтенсивністю інсоляції, тощо.



**Рисунок 3.16.** Пентаграма популяційних і расових відмінностей частот алелей та генотипів *AG* (*FokI*) поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) [143]

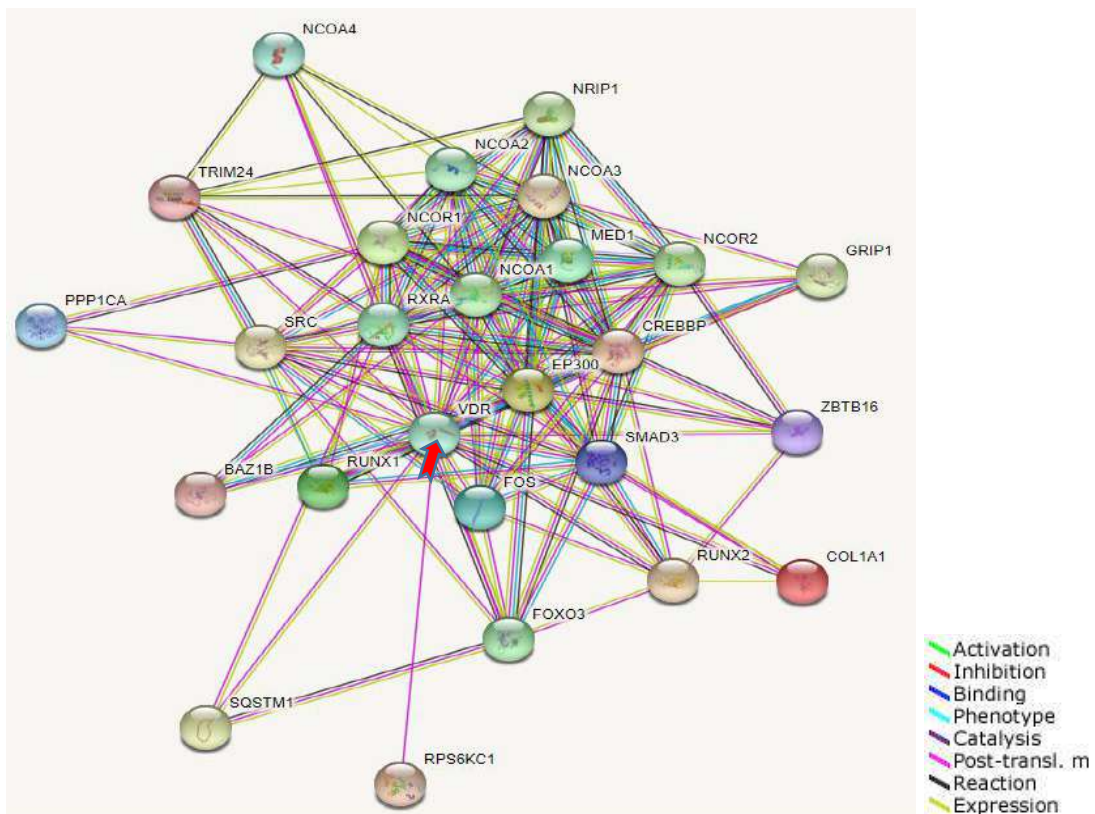
Частота можливих комбінацій поліморфних варіантів генів *AGT* (rs699, 704T>C) та *VDR* (rs2228570, *FokI*) наведено в таблиці 3.19. Вірогідних відмінностей між контрольною та дослідною групами у розподілі поєднань алелей та генотипів двох аналізованих генів не встановили.

**Частота комбінації поліморфних варіантів двох генів *AGT* (rs699, 704T>C) та *VDR* (rs2228570, *FokI*)**

Комбінація генотипів генів <i>AGT</i> та <i>VDR</i>	Групи обстежених		OR [95% CI]	$\chi^2$ p
	Хворі, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)		
<i>T</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>AA</i> <sub><i>VDR</i></sub>	9 (12,5)	10 (20,83)	0,54 [0,20-1,45]	$\chi^2=1,5$ p>0,05
<i>T</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>AG</i> <sub><i>VDR</i></sub>	29 (40,28)	16 (33,33)	1,35 [0,63-2,89]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>T</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>GG</i> <sub><i>VDR</i></sub>	15 (20,83)	8 (16,67)	1,32 [0,51-3,40]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>C</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>AA</i> <sub><i>VDR</i></sub>	14 (19,44)	10 (20,83)	0,92 [0,37-2,28]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>C</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>AG</i> <sub><i>VDR</i></sub>	31 (43,05)	20 (41,67)	1,06 [0,51-2,22]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>C</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>GG</i> <sub><i>VDR</i></sub>	17 (23,61)	10 (20,83)	1,17 [0,48-2,84]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>CC</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>AA</i> <sub><i>VDR</i></sub>	6 (8,33)	2 (4,17)	2,09 [0,10-10,82]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>CC</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>AG</i> <sub><i>VDR</i></sub>	8 (11,11)	6 (12,5)	0,87 [0,28-2,70]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>CC</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>GG</i> <sub><i>VDR</i></sub>	5 (6,94)	6 (12,5)	0,52 [0,15-1,82]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>TT</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>A</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	7 (9,72)	4 (8,33)	1,18 [0,33-4,29]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>TC</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>A</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	31 (43,05)	22 (45,83)	0,89 [0,43-1,86]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>CC</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>A</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	14 (19,44)	8 (16,67)	1,21 [0,46-3,14]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>TT</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>G</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	9 (12,5)	6 (12,5)	1,0 [0,33-3,02]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>TC</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>G</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	35 (48,61)	18 (37,5)	1,58 [0,75-3,32]	$\chi^2=1,44$ p>0,05
<i>CC</i> <sub><i>AGT</i></sub> / <i>G</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	13 (18,05)	12 (25,0)	0,66 [0,27-1,60]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>T</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>A</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	38 (52,78)	26 (54,17)	0,95 [0,45-1,97]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>T</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>G</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	44 (61,11)	24 (50,0)	1,57 [0,75-3,29]	$\chi^2=1,45$ p>0,05
<i>C</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>A</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	45 (62,5)	30 (62,5)	1,0 [0,47-2,13]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
<i>C</i> -алель <sub><i>AGT</i></sub> / <i>G</i> -алель <sub><i>VDR</i></sub>	48 (66,67)	30 (62,5)	1,20 [0,56-2,57]	$\chi^2<1,0$ p>0,05

Примітка. OR – відношення шансів; n – абсолютна кількість

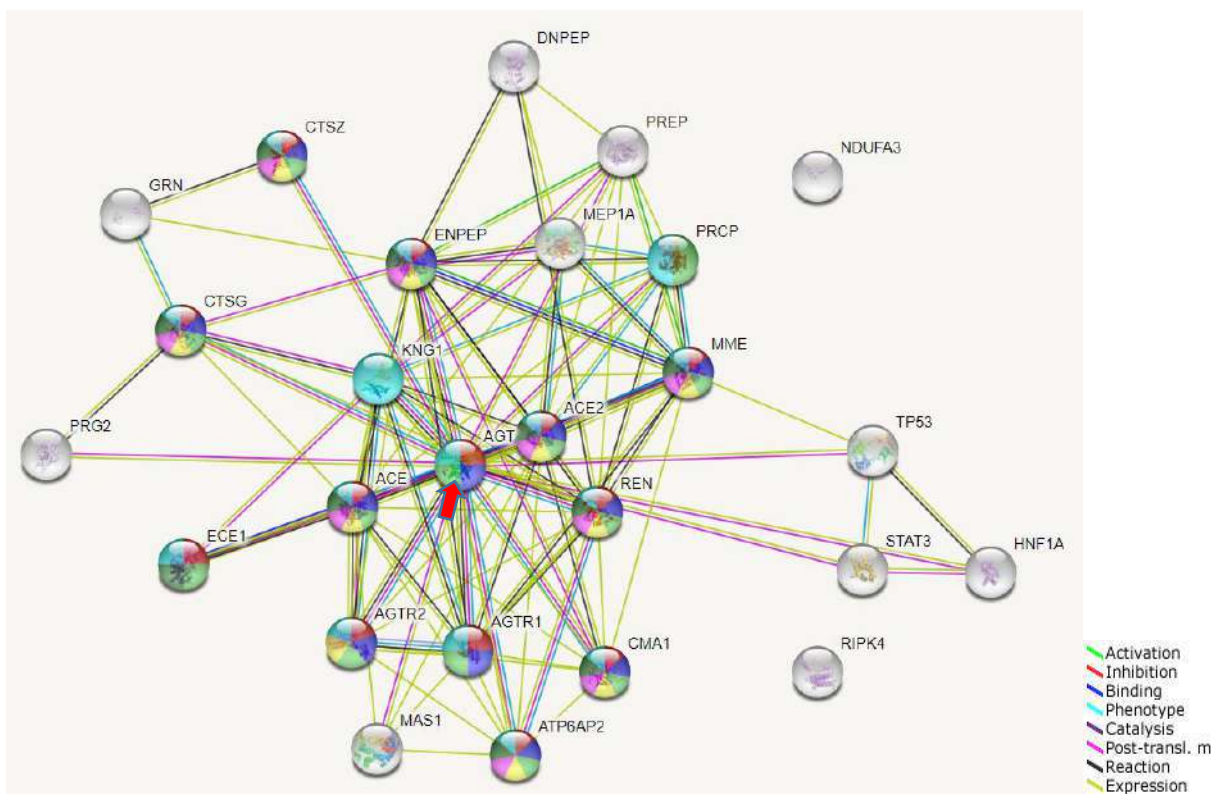
За допомогою бази даних "GeneCard: The Human Gene Database" (<https://www.genecards.org/>) побудували мережу ген-генної взаємодії гена *VDR* із топ 25 генами у метаболізмі вітаміну Д (рис. 3.17). Функційні зв'язки взаємодії включають ядерний рецептор кальцитриолу, активної форми вітаміну Д<sub>3</sub>, який опосередковує дію цього вітаміну на клітині [206, 90, 60]. Проникає в ядро після зв'язування вітаміну D<sub>3</sub>, де утворює гетеродимери з рецептором ретиноїду X/RXR [206]. Гетеродимери *VDR*-RXR зв'язуються зі специфічними елементами відповіді на ДНК і активують транскрипцію генів-мішеней, чутливих до вітаміну D<sub>3</sub> [206]. Ген *VDR* відіграє центральну роль у гомеостазі кальцію (за подібністю). GWAS каталог налічує понад 2000 генів, які прямо чи опосередковано беруть участь у гомеостазі кальцію, імунній реакції, рості клітин, диференціації та апоптозі, у тч у взаємодії з *VDR* [91].



**Рисунок 3.17.** Мережа ген-генної взаємодії гена *VDR* із топ 25 генами у метаболізмі вітаміну Д



Мережа ген-генної взаємодії гена *AGT* із топ 25 генами у регуляції артеріального тиску, водного і електролітного гомеостазу наведена на рисунку 3.17. Вид і сила міжгенних стосунків в площині фізичної взаємодії, експресії, активації / інгібіції, зв'язуванні, каталізі, поділу білкових доменів з іншими генами, пост-трансляційної модифікації та предикції засвідчують вплив на регуляцію системного артеріального тиску через РААС, гормонопептидний процесинг, ангіотензин-активованій сигнальний шлях, протеоліз, метаболізм, продукцію альдостерону, клітинну відповідь на пептиди, функцію нирок, нейтрофіл-медійовану імунну відповідь, регуляцію запальної відповіді, гомеостаз глюкози, етерифікацію холестеролу, катаболізм гормонів, проліферацію фібробластів, тощо (<https://www.genecards.org/>).



**Рисунок 3.17.** Мережа ген-генної взаємодії гена *AGT* із топ 25 генами у регуляції артеріального тиску, водного і електролітного гомеостазу

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що поліморфні варіанти генів *AGT* (rs699, 704T>C) та *VDR* (rs2228570, *FokI*) не є предикторами появи ГХ у обстеженій популяції (табл. 3.20).

## Досліджувані гени, як предиктори появи гіпертонічної хвороби

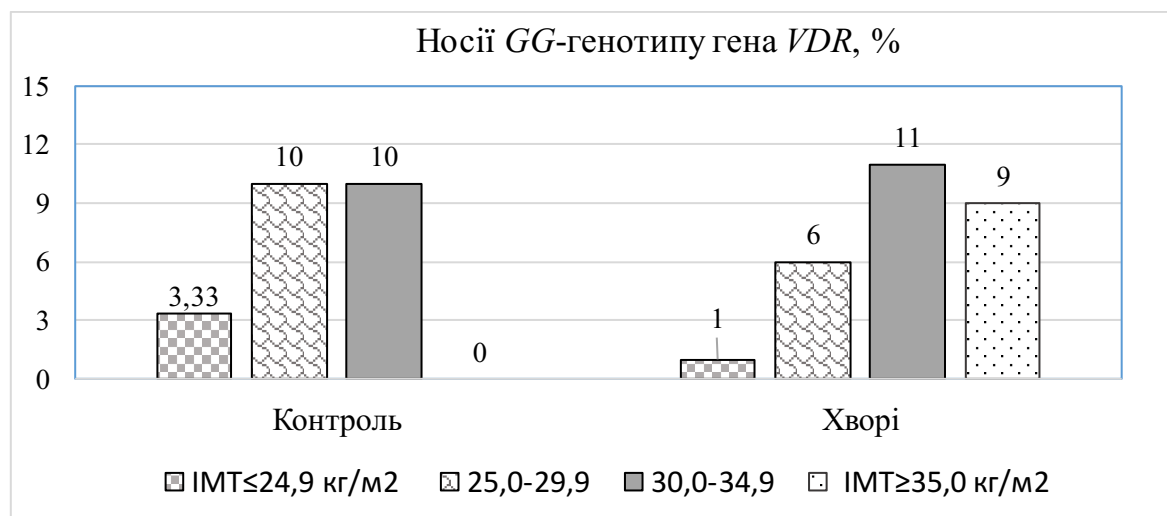
Потенційний предиктор		Показники				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p
Ген <i>AGT</i> (704T>C / rs 699)						
Генотипи гена <i>AGT</i>	<i>TT</i>	0,83	0,35-1,96	0,81	0,29-2,22	>0,05
	<i>TC</i>	1,10	0,80-1,52	1,25	0,60-2,62	>0,05
	<i>CC</i>	0,90	0,50-1,62	0,87	0,39-1,96	>0,05
Алелі гена <i>AGT</i>	T	1,0	0,75-1,34	1,0	0,59-1,68	>0,05
	C	1,0	0,80-1,26	1,0	0,59-1,68	>0,05
Ген <i>VDR</i> (A/G / <i>FokI</i> /rs2228570)						
Генотипи гена <i>VDR</i>	<i>GG</i>	1,17	0,65-2,02	1,23	0,59-2,57	>0,05
	<i>AG</i>	1,08	0,78-1,51	1,15	0,61-2,17	>0,05
	<i>AA</i>	0,78	0,46-1,30	0,70	0,35-1,43	>0,05
Алелі гена <i>VDR</i>	G	1,12	0,90-1,42	1,25	0,78-1,95	>0,05
	A	0,91	0,73-1,12	0,82	0,52-1,28	>0,05

У хворих на ЕАГ носіїв T-алеля гена *AGT* (704T>C / rs 699) відносно рідше зустрічали осіб із нормальним ІМТ ( $\leq 24,9$  кг/м<sup>2</sup>), ніж у контролі – на 20,83% ( $\chi^2=11,43$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 3.21). Натомість, частіше із ОЖ (ІМТ  $>30,0$  кг/м<sup>2</sup>) – на 33,33% ( $\chi^2=14,59$ ;  $p<0,001$ ). Вірогідних відмінностей у розподілі обстежених за ІМТ у носіїв CC-генотипу гена *AGT* не встановили.

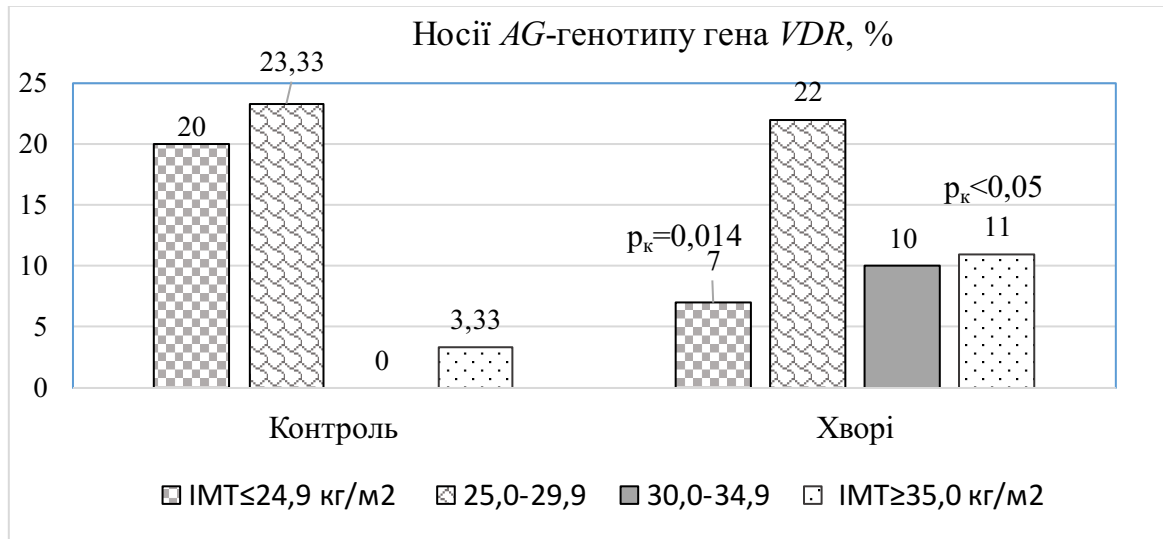
Маса тіла обстежених з урахуванням генотипів гена *VDR* наведена на рисунках 3.18-3.20. Статистично значимих відмінностей у розподілі ІМТ між хворими та практично здоровими носіями GG-генотипу гена *VDR* (rs2228570) не виявили (рис. 3.18). У власників AG- та AA-генотипів контрольної групи відносно частіше реєстрували осіб із нормальним ІМТ ( $\leq 24,9$  кг/м<sup>2</sup>), аніж серед хворих – на 14,0% ( $\chi^2=6,06$ ;  $p=0,014$ ) та 15,67% ( $p<0,001$ ). Тоді як серед хворих на ЕАГ носіїв A-алеля частіше зустрічали таких із ОЖ (ІМТ  $>30,0$  кг/м<sup>2</sup>) – на 17,67% ( $\chi^2=9,51$ ;  $p=0,002$ ) та 8,67% ( $\chi^2=3,53$ ;  $p=0,05$ ) відповідно (рис. 3.19, 3.20).

**Маса тіла обстежених залежно від генотипів гена *AGT* (704T>C / rs 699)  
у хворих на гіпертонічну хворобу**

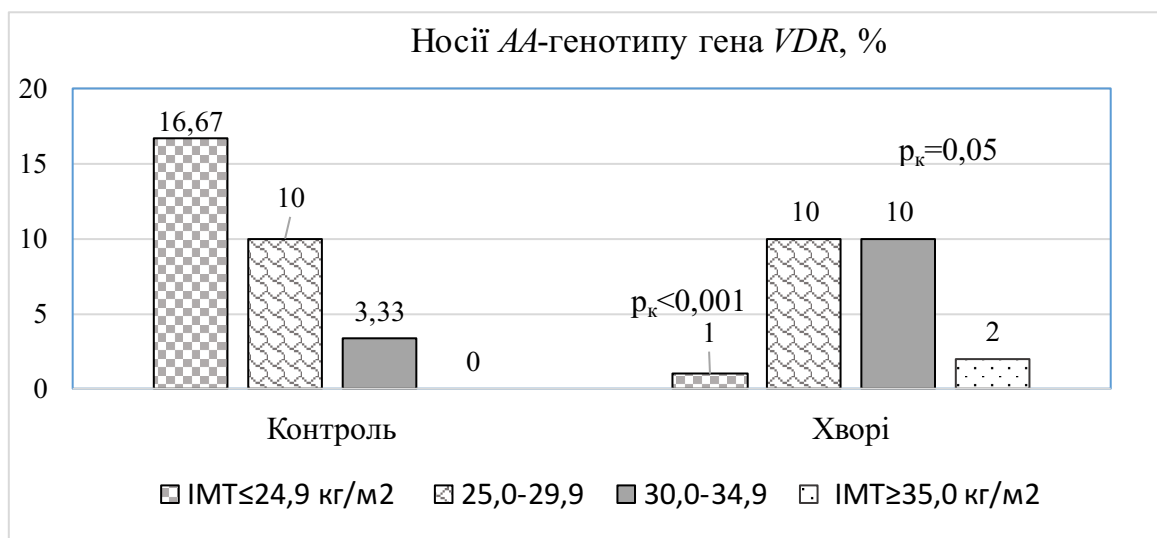
Поліморфні варіанти гена <i>AGT</i> (704T>C)	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Хворі на ГХ, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)	$\chi^2$ p
TT-, TC-генотипи, n=87 (%)	≤24,9	3 (4,17)	12 (25,0)	$\chi^2=11,43$ p<0,001
	25,0-29,9	17 (23,61)	16 (33,33)	$\chi^2=1,37$ p>0,05
	30,0-34,9	16 (22,22)	4 (8,33)	$\chi^2=4,0$ p=0,045
	≥35,0	17 (23,61)	2 (4,17)	$\chi^2=8,17$ p=0,004
	>30,0	33 (45,83)	6 (12,5)	$\chi^2=14,59$ p<0,001
CC-генотип, n=33 (%)	≤24,9	3 (4,17)	6 (12,5)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
	25,0-29,9	8 (11,11)	4 (8,33)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
	30,0-34,9	6 (8,33)	4 (8,33)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
	≥35,0	2 (2,78)	0	-
	>30,0	8 (11,11)	4 (8,33)	$\chi^2<1,0$ p>0,05



**Рисунок 3.18.** Маса тіла обстежених-носіїв GG-генотипу гена *VDR* (A/G)



**Рисунок 3.19.** Маса тіла обстежених-носіїв AG-генотипу гена VDR (A/G)



**Рисунок 3.20.** Маса тіла обстежених-носіїв AA-генотипу гена VDR (A/G)

Епідеміологічний засвідчив, наявність у хворого на ЕАГ *T*-алеля (*TT*-та, особливо, *TC* генотипи) гена *AGT* ( $704T>C$  / rs 699) підвищує ризик ОЖ майже в 6 разів [OR=5,92; 95%CI:2,24-15,67;  $p < 0,001$ ], а за *TC*-генотипу – майже в 11,5 разів, за вірогідно нижчої ймовірності мати нормальну масу тіла ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.22).

Стосовно поліморфних варіантів гена *VDR*, то за наявності у пацієнтів із ГХ *A*-алеля (*AA*-, та особливо *AG*- генотипи) ризик ОЖ зростає у майже 4 і 8 разів [OR=3,95; 95%CI:0,95-18,32;  $p = 0,05$  і OR=7,71; 95%CI:1,74-34,19;  $p = 0,001$ ] відповідно (табл. 3.22) за найнижчої ймовірності мати нормальний

ІМТ. При цьому, *CC*-генотип гена *AGT* та *GG*-генотип гена *VDR* не є чинниками ризику ОЖ у обстеженій нами популяції.

Таблиця 3.22

**Досліджувані гени, як предиктори ожиріння за гіпертонічної хвороби**

Генотипи	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Показники				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p
<b>Ген <i>AGT</i> (704T&gt;C / rs 699)</b>						
<i>TT+TC</i>	≤24,9	0,17	0,05-0,56	0,13	0,03-0,49	<0,001
	>30,0	3,67	1,66-8,07	5,92	2,24-15,67	<0,001
<i>TC</i>	≤24,9	0,06	0,01-0,44	0,04	0,004-0,32	<0,001
	>30,0	4,38	1,74-11,06	11,39	3,29-39,44	<0,001
<i>CC</i>	≤24,9	0,33	0,09-1,27	0,30	0,07-1,28	>0,05
	>30,0	1,33	0,42-4,18	1,37	0,39-4,85	>0,05
<b>Ген <i>VDR</i> (A/G / FokI / rs2228570)</b>						
<i>GG</i>	≤24,9	0,3	0,03-3,24	0,29	0,03-3,30	>0,05
	>30,0	2,0	0,85-4,70	2,25	0,85-5,97	>0,05
<i>AG</i>	≤24,9	0,35	0,51-0,84	0,30	0,11-0,81	0,015
	>30,0	6,3	1,53-25,92	7,71	1,74-34,19	0,001
<i>AA</i>	≤24,9	0,06	0,01-0,46	0,05	0,01-0,41	<0,001
	>30,0	3,6	0,93-15,54	3,95	0,95-18,32	0,05

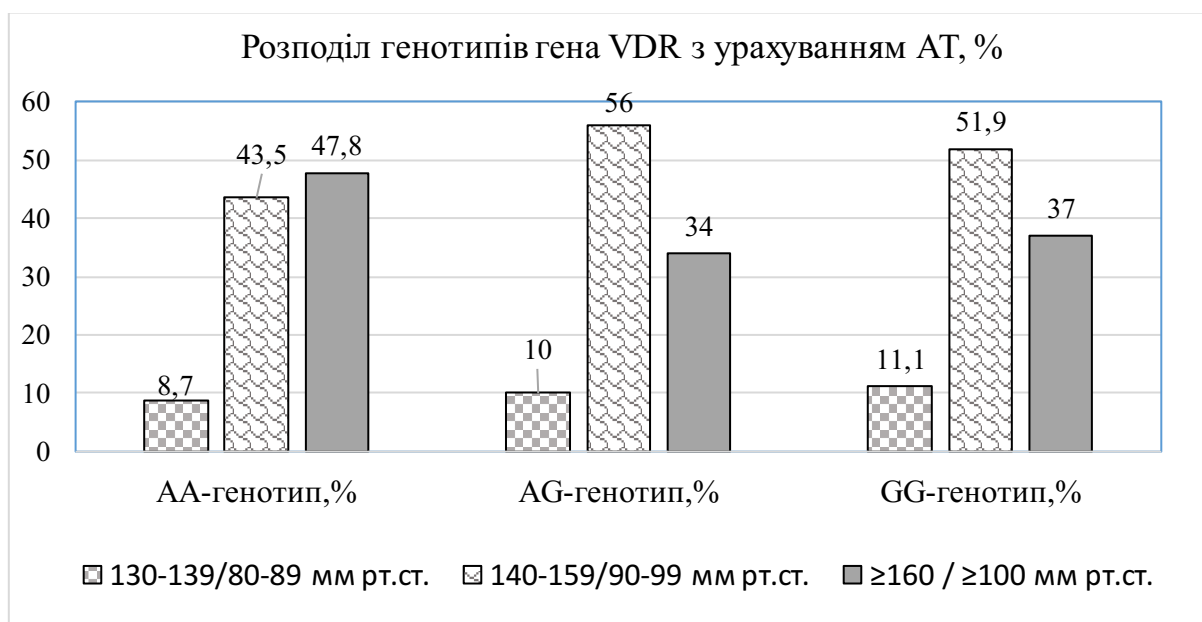
При аналізі тяжкості ЕАГ за рівнями АТ нами встановлено вірогідно частіше тяжчий перебіг у носіїв *T*-алеля, особливо *TT*-генотипу – на 48,95% і 23,14% ( $\chi^2=10,32$ ;  $p=0,006$ ) (табл. 3.23).

Розподіл ступенів тяжкості ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (A/G) вірогідно не відрізнялись (рис. 3.21)

Епідеміологічний аналіз поліморфних варіантів досліджуваних генів, як предикторів тяжчого перебігу ЕАГ у популяції (табл. 3.24), засвідчив, що *TT*-генотип гена *AGT* (704T>C / rs 699) підвищує ризик клінічно більш тяжкого перебігу недуги із рівнем АТ  $\geq 160/100$  мм рт.ст. майже у 5,5 разів [OR=5,44; 95%CI:1,41-21,05 ;  $p=0,011$ ] за вірогідно нижчих шансів на більш легкий клінічний стан [OR=0,18; 95%CI: 0,05-0,71;  $p=0,013$ ].

**Тяжкість артеріальної гіпертензії у хворих залежно від генотипів гена  
*AGT* (704T>C / rs 699)**

Рівні артеріального тиску, мм рт.ст.		Генотипи гена <i>AGT</i> (704T>C), n=72 (%)			$\chi^2$ p
		<i>TT</i> -, n=10	<i>TC</i> -, n=43	<i>CC</i> -, n=19	
САТ/ ДАТ, n (%)	130-139 / 80-89, n=10	0	6 (13,95)	4 (21,05)	$\chi^2 < 1,0$ p>0,05
	1-й ступінь АГ, 140-159/90-99, n=32	3 (30,0)	18 (41,86)	11 (57,89)	$\chi^2 = 2,35$ p>0,05
	2, 3 ступені АГ, $\geq 160 / \geq 100$ , n=30	7 (70,0)	19 (44,19)	4 (21,05)	$\chi^2 = 10,32$ p=0,006



**Рисунок 3.21.** Тяжкість артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску (АТ) у хворих залежно від генотипів гена *VDR* (A/G)

Натомість, наявність у хворих С-алеля гена *AGT* (rs699), особливо СС-генотипу, є протективним із найнижчою ймовірністю тяжкого перебігу ЕАГ [OR=0,35; 95%CI: 0,17-0,72; p=0,004 і OR=0,07; 95%CI: 0,01-0,34; p<0,001] за високої вірогідності легкого клінічного стану захворювання обстежених

популяції [OR=2,87; 95%CI:1,39-5,96; p=0,003 і OR=14,06; 95%CI:2,96-66,91; p<0,001], відповідно (табл. 3.24).

Генотипи гена *VDR* (*A/G* / *FokI* /rs2228570) не асоціюють у нашому дослідженні із тяжчим перебігом ЕАГ за рівнями АТ. Однак, G-алель даного гена, особливо AG-генотип, є протективним стосовно більш тяжких форм недуги [OR=0,29; 95%CI:0,15-0,57; p<0,001 і OR=0,26; 95%CI:0,12-0,61; p=0,001], із вірогідно вищими шансами на клінічно легший перебіг [OR=3,43; 95%CI:1,77-6,65; p<0,001 і OR=3,77; 95%CI:1,65-8,62; p=0,001], відповідно (табл. 3.24).

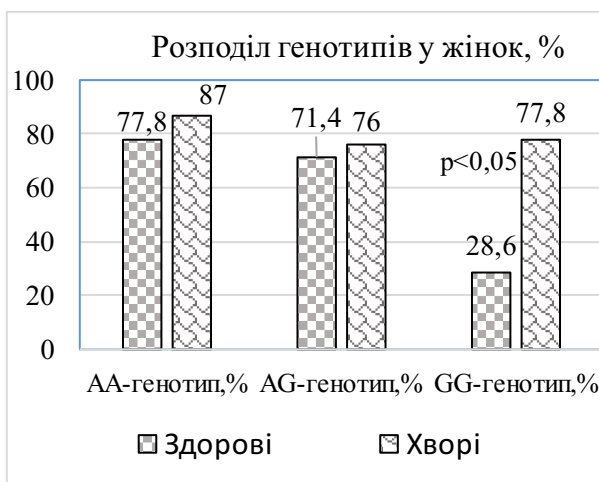
Таблиця 3.24

**Досліджувані гени, як предиктори тяжчого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії**

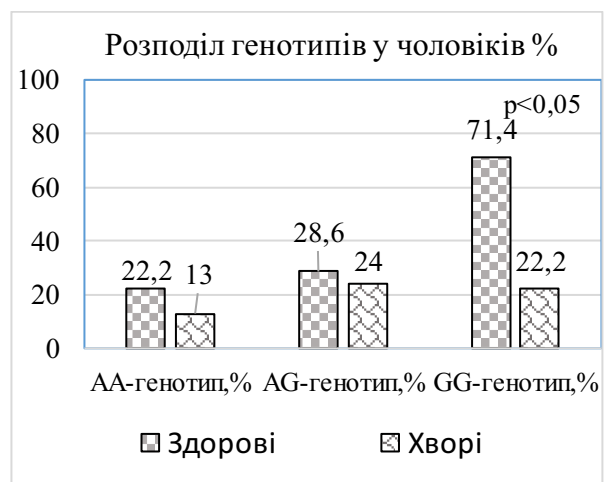
Генотипи	САТ/ ДАТ, мм рт.ст.	Показники				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p
Ген <i>AGT</i> ( <i>704T&gt;C</i> / rs 699)						
<i>TT</i>	<160/100	0,43	0,21-0,89	0,18	0,05-0,71	0,013
	≥160/100	2,33	1,13-4,83	5,44	1,41-21,05	0,011
<i>TC</i>	<160/100	1,26	0,82-1,94	1,60	0,68-3,74	>0,05
	≥160/100	0,79	0,52-1,22	0,63	0,27-1,47	>0,05
<i>CC</i>	<160/100	3,75	1,52-9,23	14,06	2,96-66,91	<0,001
	≥160/100	0,27	0,11-0,66	0,07	0,01-0,34	<0,001
<i>TC+CC</i>	<160/100	1,70	1,16-2,47	2,87	1,39-5,96	0,003
	≥160/100	0,59	0,40-0,86	0,35	0,17-0,72	0,004
Ген <i>VDR</i> ( <i>A/G</i> / <i>FokI</i> /rs2228570)						
<i>GG</i>	<160/100	1,70	0,96-3,01	2,89	0,96-8,72	0,054
	≥160/100	0,59	0,33-1,04	0,35	0,11-1,04	0,051
<i>AG</i>	<160/100	1,94	1,26-3,0	3,77	1,65-8,62	0,001
	≥160/100	0,52	0,33-0,79	0,26	0,12-0,61	0,001
<i>GG+AG</i>	<160/100	1,85	1,31-2,62	3,43	1,77-6,65	<0,001
	≥160/100	0,54	0,38-0,76	0,29	0,15-0,57	<0,001
<i>AA</i>	<160/100	0,92	0,51-1,64	0,84	0,26-2,67	>0,05
	≥160/100	1,09	0,61-1,95	1,19	0,37-3,78	>0,05

Частота окремих демографічно-антропометричних показників з урахуванням генотипів гена *AGT* (*704T>C*/rs 699) наведено в таблиці 3.25. Жінки у нашому дослідженні домінували кількісно над чоловіками: у групі хворих – 79% (n=79) жінок проти 21% (n=21) чоловіків, у контролі – 63,33% (n=38) проти 36,67% (n=22) ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,03$ ), відповідно. За статевим розподілом залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs 699) суттєвих відмінностей не встановили. У хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля (особливо *TC*-генотипу) частота обтяженої спадковості за ССЗ та збільшених показників ОТ і ОТ/ОС у жінок переважали над такими у групі контролю: за спадковістю ССЗ – на 28,63% (69,81% проти 41,18%,  $\chi^2=7,0$ ;  $p=0,008$ ), за ОТ – на 21,86% (92,45% проти 70,59%,  $\chi^2=7,33$ ;  $p=0,007$ ), за ОТ/ОС у жінок – 50,5% (62,26% проти 11,76%,  $\chi^2=21,61$ ;  $p<0,001$ ) відповідно.

Частота окремих анамнестично-демографічних та антропометричних показників з урахуванням поліморфізму гена *VDR* (*FokI* /rs2228570) наведено в рисунках 3.22-3.27. Поміж хворих носіїв *GG*-генотипу гена *VDR* переважали жінки – на 49,21% (77,78% проти 28,57%,  $\chi^2=9,38$ ;  $p=0,002$ ), а поміж здорових – чоловіки (71,43% проти 22,22%,  $p<0,01$ ) (рис 3.22, 3.23).



**Рисунок 3.22.** Розподіл генотипів гена *VDR* (*A/G*) у жінок, %



**Рисунок 3.23.** Розподіл генотипів гена *VDR* (*A/G*) у чоловіків, %

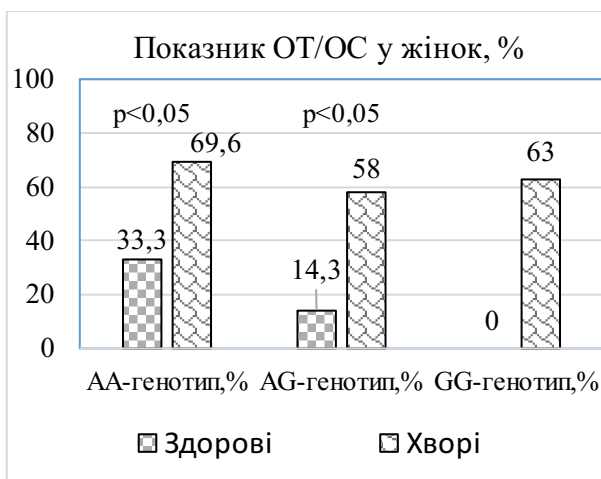


**Частота окремих анамнестично-демографічних та антропометричних параметрів з урахуванням поліморфізму гена *AGT* (704T>C / rs 699)**

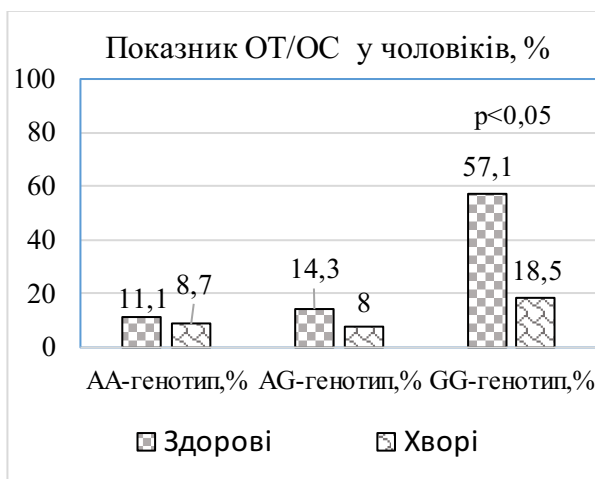
Показник		Генотипи, здорові, n=48(%)			Генотипи, хворі, n=72(%)			
		ТТ, n=8	ТС, n=26	СС, n=14	ТТ, n=10	ТС, n=43	СС, n=19	
Стать	Ч	4 (50,0)	10 (38,46)	4 (28,57)	2 (20,0)	13 (30,23)	6 (31,58)	
	Ж	4 (50,0)	16 (61,54)	10 (71,43)	8 (80,0)	30 (69,77)	13 (68,42)	
ЦД 2 типу		-	-	-	2 (20,0)	11 (25,58)	7 (36,84)	
Куріння		-	2 (7,69)	2 (14,29)	1 (10,0)	10 (23,26)	4 (21,05)	
Обтяжена спадковість за ССЗ		4 (50,0)	10 (38,46)	10 (71,43)	8 (80,0)	29 (67,44)	15 (78,95)	
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	0	4 (15,38)	4 (28,57)	7 (70,0)	26 (60,46)	9 (47,37)
		N	4 (50,0)	12 (46,15)	6 (42,86)	2 (20,0)	4 (9,30)	4 (21,05)
	Ч	↑	3 (37,5)	7 (26,92)	4 (28,57)	1 (10,0)	13 (30,23)	6 (31,58)
		N	0	2 (7,69)	0	1 (10,0)	0	0
ОТ, n (%)	↑	6 (75,0)	18 (69,23)	10 (71,43)	9 (90,0)	40 (93,02)	16 (84,21)	
	N	2 (25,0)	8 (30,77)	4 (28,57)	1 (10,0)	3 (6,98)	3 (15,79)	

Примітка. ЦД 2 – цукровий діабет 2-го типу; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон.

У хворих на ЕАГ жінок носіїв *AA*- та *AG*-генотипів гена *VDR* (*A/G*) підвищений показник ОТ/ОС зустрічали частіше, ніж у здорових – на 36,23% (69,56% проти 33,33%,  $\chi^2=5,33$ ;  $p=0,021$ ) і 43,71% (58% проти 14,29%,  $\chi^2=14,05$ ;  $p<0,001$ ) відповідно (рис. 3.24). Натомість, серед чоловіків збільшений ОТ/ОС частіше реєстрували у таких із *GG*-генотипом групи контролю, ніж серед хворих – на 38,62% (57,14% проти 18,52%;  $p=0,016$ ) (рис.3.25).



**Рисунок 3.24.** Підвищений показник ОТ/ОС залежно від генотипів гена VDR (A/G) у жінок, %

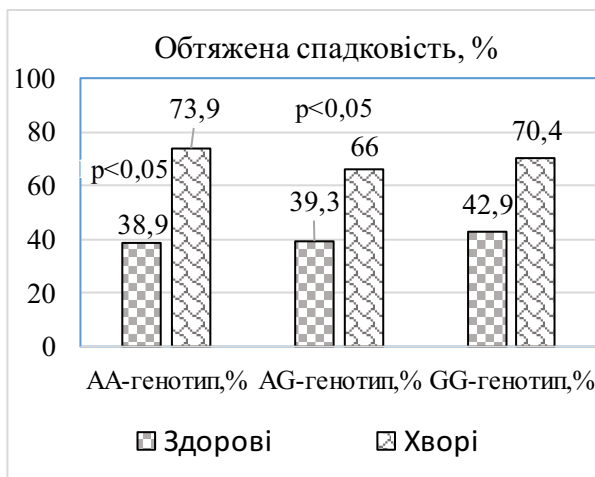


**Рисунок 3.25.** Підвищений показник ОТ/ОС залежно від генотипів гена VDR (A/G) у чоловіків, %

Серед хворих вірогідно частіше зустрічались такі, що мали підвищений ОТ незалежно від генотипів гена VDR (A/G) (рис. 3.26). Обтяжену спадковість за ССЗ частіше реєстрували у групі хворих із A-алелем гена VDR (A/G), ніж у контролі – на 35% ( $\chi^2=5,10$ ;  $p=0,024$ ) і 26,7% ( $\chi^2=5,21$ ;  $p=0,022$ ) відповідно (рис. 3.27).



**Рисунок 3.26.** Обвід талії залежно від генотипів гена VDR (A/G), %



**Рисунок 3.27.** Обтяжена спадковість залежно від генотипів гена VDR (A/G), %

**Висновки.** 1. Міссенс мутація гена AGT (704T>C / rs699) у гомозиготному стані серед мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ зустрічається частіше на 12,5%, ніж TT-генотип ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0,034$ ), на відміну від

групи контролю, де вказана різниця не є статистично значимою. Частота генотипів та алелей гена *AGT* (rs699) між хворими та практично здоровими не відрізняється. Аналогічно не встановили вірогідної різниці у частоті розподілу поліморфних варіантів гена *VDR* (*A/G / FokI* /rs2228570) із паритетним співвідношенням дикого та мутаційного алелей. Алельний розподіл у обстеженій популяції за обома генами повністю відповідає закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ( $\chi^2 < 1,0$ ;  $p > 0,05$ ) і не відрізняється від такого для європеїдних популяцій.

ЕАГ з урахуванням алельного стану гена *AGT* (rs699) успадковується за аутосомно-домінантним типом із інформаційним критерієм Акайке 16,14. Тоді як успадкування ГХ залежно від гена *VDR* (rs2228570) відбувається за аутосомно-рецесивним типом із критерієм Акайке 17,0.

2. Епідеміологічний аналіз засвідчив, що поліморфні варіанти генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) не є предикторами появи ГХ у обстеженій популяції. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ вірогідно частіше зустрічається у носіїв *T*-алеля, особливо *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) – на 48,95% і 23,14% ( $\chi^2 = 10,32$ ;  $p = 0,006$ ).

*TT*-генотип гена *AGT* (rs699) підвищує ризик більш тяжкого клінічного перебігу недуги із рівнем АТ  $\geq 160/100$  мм рт.ст. майже у 5,5 разів [OR=5,44; 95%CI:1,41-21,05;  $p = 0,011$ ] за вірогідно нижчих шансів на легший клінічний стан [OR=0,18; 95%CI: 0,05-0,71;  $p = 0,013$ ]. Натомість, наявність у хворих *C*-алеля гена *AGT* (rs699), особливо *CC*-генотипу, є протективним із найнижчою ймовірністю тяжкого перебігу ЕАГ [OR=0,35; 95%CI: 0,17-0,72;  $p = 0,004$  і OR=0,07; 95%CI: 0,01-0,34;  $p < 0,001$ ].

Генотипи гена *VDR* (*FokI* / rs2228570) не асоціюють у нашому дослідженні із тяжчим перебігом ЕАГ за рівнями АТ. Однак, *G*-алель даного гена, особливо *AG*-генотип, є протективним стосовно більш тяжких форм недуги [OR=0,29; 95%CI:0,15-0,57;  $p < 0,001$  і OR=0,26; 95%CI:0,12-0,61;  $p = 0,001$ ], із

вірогідно вищими шансами на клінічно легший перебіг [OR=3,43; 95%CI:1,77-6,65; p<0,001 і OR=3,77; 95%CI:1,65-8,62; p=0,001], відповідно.

3. Відносна частота хворих на ЕАГ із ОЖ (ІМТ >30,0 кг/м<sup>2</sup>) переважала у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570), ніж у контролі – на 33,33% ( $\chi^2=14,59$ ; p<0,001), 17,67% ( $\chi^2=9,51$ ; p=0,002) та 8,67% ( $\chi^2=3,53$ ; p=0,05), відповідно. Із меншою кількістю осіб із нормальним ІМТ ( $\leq 24,9$  кг/м<sup>2</sup>): для *T*-алеля гена *AGT* (rs699) – на 20,83% ( $\chi^2=11,43$ ; p<0,001), для *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) – на 14,0% ( $\chi^2=6,06$ ; p=0,014) і 15,67% (p<0,001), відповідно.

Наявність у геномі хворого на ЕАГ *T*-алеля гена *AGT* (rs699) (*TT*- і, особливо, *TC* генотипи) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) (*AA*- і, особливо, *AG*- генотипи) підвищує ризик ОЖ майже в 6 і 11,5 разів [OR=5,92; 95%CI:2,24-15,67; p<0,001] та майже у 4 і 8 разів [OR=3,95; 95%CI:0,95-18,32; p=0,05 і OR=7,71; 95%CI:1,74-34,19; p=0,001], відповідно, за вірогідно нижчої ймовірності у даних осіб мати нормальну масу тіла (p<0,001).

4. Перебіг ЕАГ у носіїв *T*-алеля (особливо *TC*-генотипу) гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) характеризується частішим обтяженням спадковості за серцево-судинною патологією на 28,63% ( $\chi^2=7,0$ ; p=0,008), 35% ( $\chi^2=5,10$ ; p=0,024) і 26,7% ( $\chi^2=5,21$ ; p=0,022) відповідно. Частіше серед осіб із *T*-алелем гена *AGT* (rs699) трапляються такі із понаднормовими показниками ОТ (>88 см для жінок, >102 см – для чоловіків) – на 21,86% ( $\chi^2=7,33$ ; p=0,007) і ОТ/ОС у жінок (>0,85 уо) – на 50,5% ( $\chi^2=21,61$ ; p<0,001), відповідно. Аналогічно збільшений показник ОТ/ОС у жінок виявили у власників *AA*- та *AG*-генотипів гена *VDR* (rs2228570) – на 36,23% ( $\chi^2=5,33$ ; p=0,021) і 43,71% ( $\chi^2=14,05$ ; p<0,001), відповідно. Натомість, серед чоловіків збільшене співвідношення ОТ/ОС частіше реєстрували у групі контролю із *GG*-генотипом гена *VDR* – на 38,62% (p=0,016).

Статистично значимих відмінностей частоти ЦД2 типу та курців з урахуванням генотипів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) не встановили.

### Матеріали розділу 3 викладено в наступних публікаціях:

1. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Буковинський медичний вісник. 2021;1(97):89-94. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).
2. Repchuk Y, Sydorчук LP, Sydorчук AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, Plehutsa IM, Dzhuryak VS, Myshkovskii YM, Iftoda OM, Sydorчук RI. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (*AGT* 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021;122(10):715–20. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).
3. Repchuk Y, Sydorчук L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorчук A, Iftoda O. Association of lipids' metabolism with vitamin D receptor (rs10735810, rs222857) and angiotensinogen (rs699) genes polymorphism in essential hypertensive patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021; 9(A):1052–1056. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).
4. Репчук ЮВ. Предиктори формування клінічних фенотипів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію мешканців Північної Буковини. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;1(79):44-49. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.09> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

5. Репчук ЮВ. Вплив немодифікованих чинників ризику на прогресування артеріальної гіпертензії. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: 2019, с.131. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
6. Репчук ЮВ. Поліморфізм гена ангіотензиногену (*AGT* 704 T>C) у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині»; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: 2019, с.47. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
7. Repchuk YuV. Does genes combination influence the risk of essential arterial hypertension? В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с.103. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
8. Repchuk YuV. Arterial hypertension phenotypic manifestations depending on the angiotensinogene gene polymorphism (*AGT* 704 T>C). В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.105. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

## РОЗДІЛ 4

### **БІОХІМІЧНО-МОЛЕКУЛЯРНІ ВЗАЄМОДІЇ У РЕАЛІЗАЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ, ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСУ, ЗМІН РІВНЯ ВІТАМІНУ Д ТА ІОНІЗОВАНОГО КАЛЬЦІЮ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

Сьогодні, на думку експертів Центру контролю захворювань та профілактики США (Centers for Disease Control and Prevention - CDC), дефіцит вітаміну D є широко поширеною глобальною проблемою [242, 244, 31]. У зв'язку з цим, зростає інтерес до потенційних наслідків дефіциту вітаміну D для здоров'я, таких як збільшення ризику ССЗ [242, 241], онкологічних процесів, деменції, хвороби Альцгеймера, тощо [144]. Результати окремих обсерваційних досліджень продемонстрували чіткий зв'язок дефіциту вітаміну D із підвищеним ризиком гіпертонії [221, 222], високою серцево-судинною смертністю, частими інфекційними захворюваннями та інші [144, 31]. Однак, рандомізовані контрольовані дослідження не встановили достатньо сприятливого впливу добавок вітаміну D у харчуванні терміном 6-12 місяців на АТ, частоту серцевих скорочень, параметри ЕхоКГ, щільність артеріальної стінки, рівень мозкового натрійуретичного пептиду, активність РААС і тп. [186].

Враховуючи контроверсійність результатів та актуальність проблеми як ЕАГ, так і гіповітамінозу D, є необхідність продовжити дослідження в даному напрямку з метою встановлення асоціацій метаболічно-гормональних відхилень у клінічно-патогенетичній реалізації розвитку та прогресування ГХ. Окрім того, не встановлено генетичних предиспозицій формування вище зазначених порушень, які могли б додатково "пролити світло" на факт: чому за відносно однакових обставин у одних осіб ЕАГ розвивається і прогресує швидше, із пошкодженням органів-мішеней, інвалідизацією, а в інших – ні.

Враховуючи зазначене вище, вважали за необхідне дослідити зміни біохімічних параметрів, ліпідного обміну, рівнів вітаміну Д (25(OH)D) та іонізованого кальцію в сироватці крові хворих на ЕАГ, а також зв'язки виявлених параметрів залежно від алельного стану генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) для ранньої діагностики і прогнозування виявлених порушень з метою рекомендацій для вторинної профілактики ГХ.

#### **4.1. Біохімічні зміни, ліпідний дисбаланс, гіповітаміноз Д та рівень паратиреоїдного гормону за гіпертонічної хвороби залежно від генетичних predisпозицій**

Метою даного підрозділу стало вивчити стан метаболічно-гормональних та біохімічних змін у хворих на ЕАГ мешканців Північної Буковини з урахуванням поліморфізму генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570).

САТ і ДАТ у хворих на ЕАГ 2-го і 3-го ступенів очікувано перевищували відповідні показники у хворих на ЕАГ 1 ступеня – на 15,13% і 7,68% ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.1). ОТ, співвідношення ОТ/ОС та ІМТ у чоловіків також були більшими у зазначених вище пацієнтів на 8,64% ( $p = 0,009$ ), 4,44% ( $p = 0,047$ ) і 22,22% ( $p = 0,01$ ), відповідно. ІМТ у жінок із ЕАГ між групами суттєво не відрізнявся, перевищуючи такий у групі практично здорових на 21,23% ( $p = 0,005$ ) і 24,89% ( $p = 0,001$ ), відповідно. Активність ферментів АЛТ, АСТ, рівень у крові креатиніну, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ІА, вміст ПТГ та іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  крові статистично значимо між групами не відрізнявся. Із вірогідно вищим рівнем ТГ за нижчої концентрації вітаміну 25(OH)D та ХС ЛПВЩ крові у хворих на ЕАГ 2-3 ступенів, аніж у контролі – на 29,94%, 16,60% і 14,89% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Вміст глюкози у хворих перевищував такий у групі контролю на 30,56% ( $p = 0,004$ ) і 47,39% ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*



**Клінічні, антропометричні та біохімічно-метаболічні параметри з урахуванням тяжкості есенційної гіпертензії,  $M \pm m$**

Показники		Контроль	ЕАГ 1 ступеня АТ <160/100 мм рт.ст	ЕАГ 2-3 ст. АТ $\geq$ 160/100 мм рт.ст
Систолічний АТ, мм рт.ст		117,0 $\pm$ 2,27	145,0 $\pm$ 3,73 p<0,001	166,94 $\pm$ 4,63 p,p <sub>1</sub> <0,001
Діастолічний АТ, мм рт.ст		76,02 $\pm$ 2,80	93,60 $\pm$ 2,07 p<0,001	100,79 $\pm$ 1,54 p,p <sub>1</sub> <0,001
ОТ, см		89,70 $\pm$ 2,30	97,60 $\pm$ 1,64 p=0,03	106,03 $\pm$ 3,58 p<0,001 p <sub>1</sub> =0,009
ОТ/ОС, уо		0,84 $\pm$ 0,05	0,90 $\pm$ 0,02 p=0,053	0,94 $\pm$ 0,02 p=0,01 p <sub>1</sub> =0,047
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ч	27,74 $\pm$ 1,22	27,41 $\pm$ 0,86	33,50 $\pm$ 1,70 p=0,02 p <sub>1</sub> =0,01
	Ж	25,39 $\pm$ 1,33	30,78 $\pm$ 1,20 p=0,005 p <sub>ч</sub> <0,05	31,71 $\pm$ 1,26 p=0,001
Білірубін загальний, мкМ/л		12,96 $\pm$ 1,48	17,78 $\pm$ 4,35	13,49 $\pm$ 1,87
Креатинін крові, мкмоль/л		72,68 $\pm$ 4,70	75,18 $\pm$ 5,26	75,18 $\pm$ 5,26
АсАТ, мМ/год/л		0,36 $\pm$ 0,05	0,41 $\pm$ 0,08	0,34 $\pm$ 0,06
АлАТ, мМ/год/л		0,47 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,17	0,48 $\pm$ 0,07
Глюкоза, ммоль/л		5,17 $\pm$ 0,23	6,75 $\pm$ 0,79 p=0,004	7,62 $\pm$ 1,16 p<0,001
ТГ, ммоль/л		1,67 $\pm$ 0,20	1,81 $\pm$ 0,17	2,17 $\pm$ 0,28 p<0,05
ЗХС, ммоль/л		5,59 $\pm$ 0,22	5,62 $\pm$ 0,26	5,81 $\pm$ 0,34
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,41 $\pm$ 0,11	1,28 $\pm$ 0,10	1,20 $\pm$ 0,10 p=0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		3,93 $\pm$ 0,15	4,10 $\pm$ 0,35	4,39 $\pm$ 0,31
ІА, уо		3,19 $\pm$ 0,33	3,50 $\pm$ 0,26	3,93 $\pm$ 0,26
Паратгормон крові, пг/мл		56,61 $\pm$ 4,13	60,88 $\pm$ 6,12	64,25 $\pm$ 7,89
Іонізований Са <sup>2+</sup> крові, ммоль/л		1,16 $\pm$ 0,04	1,18 $\pm$ 0,02	1,16 $\pm$ 0,03
Рівень вітаміну 25(ОН) D крові, нг/мл		24,46 $\pm$ 2,01	21,93 $\pm$ 1,69	20,40 $\pm$ 0,68 p=0,01

Примітки: 1. АТ – артеріальний тиск; ОТ, ОС – обвід талії, стегон; ІМТ – індекс маси тіла; АСТ, АЛТ – аспартат-, аланін- амінотрансферази; ТГ – триацилгліцероли; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів високої, низької щільності; ІА – індекс атерогенності.

2. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; Р<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей показника із хворими на ЕАГ 1 ступеня елевації АТ; Р<sub>ч</sub> – вірогідність відмінностей показника жінок із чоловіками.

Клінічні та окремі антропометричні параметри залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs699) наведено в таблиці 4.2. Показники САТ і ДАТ у носіїв *TT*-генотипу вірогідно перевищували такі у власників *C*-алеля: для САТ – на 7,24% і 8,64% ( $p < 0,05$ ), для ДАТ – на 6,02% і 9,12% ( $p < 0,05$ ). Односпрямованих змін за рештою показників не встановили.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив зв'язок гена *AGT* (rs699) зі збільшенням САТ ( $F=3,10$ ;  $p=0,051$ ), ДАТ ( $F=3,58$ ;  $p=0,033$ ), ІМТ у жінок ( $F=5,50$ ;  $p=0,006$ ), ОС ( $F=3,23$ ;  $p=0,046$ ) та ОТ ( $F=3,22$ ;  $p=0,046$ ).

Тоді як загальний білірубін крові та креатинін навпаки вірогідно нижчі у хворих на ЕАГ із *TT*-генотипом, аніж у носіїв *C*-алеля гена *AGT* (rs699) (табл. 4.3): за білірубіном – на 29,70% ( $p < 0,05$ ) і 56,46% ( $p < 0,001$ ), за креатиніном – на 19,84% ( $P < 0,01$ ) і 16,99% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок гена *AGT* (rs699) із загальним білірубіном ( $F=6,01$ ;  $p=0,004$ ), особливо у носіїв *CC*-генотипу.

**Клінічні та окремі антропометричні параметри у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs699),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю (генотипи гена <i>AGT</i> )		Генотипи гена <i>AGT</i> у хворих		
			<i>TT</i> -	<i>TC</i> -	<i>CC</i> -
САТ, мм рт.ст	<i>TT</i> -	117,50±2,50	163,0±3,94 P<0,001	152,0±2,27	150,03±2,94 P<0,001 P <sub>TT</sub> =0,046
	<i>TC</i> -	116,90±1,33		P<0,001	
	<i>CC</i> -	115,0±2,02		P <sub>TT</sub> <0,05	
ДАТ, мм рт.ст	<i>TT</i> -	77,50±2,50	99,98±2,87 P<0,001	94,30±1,18	91,62±1,84 P<0,001 P <sub>TT</sub> =0,044
	<i>TC</i> -	76,21±1,80		P<0,001	
	<i>CC</i> -	75,70±2,01		P <sub>TT</sub> =0,048	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ж	<i>TT</i> -	28,31±1,66	33,70±0,99	29,22±1,23 P<0,05
		<i>TC</i> -		P=0,01	
		<i>CC</i> -		P <sub>TT</sub> =0,016	
	Ч	<i>TT</i> -	30,10±4,41	31,90±1,66	30,16±2,39
		<i>TC</i> -		P=0,012	
		<i>CC</i> -			
ОС, см	<i>TT</i> -	106,80±3,59	106,50±2,57	114,30±1,80	108,70±2,0 P=0,053 P <sub>TC</sub> =0,044
	<i>TC</i> -	106,77±3,08		P=0,048	
	<i>CC</i> -	102,0±4,07		P <sub>TT</sub> =0,019	
ОТ, см	<i>TT</i> -	92,31±10,06	98,15±3,37	105,40±2,03	97,70±2,48 P=0,048 P <sub>TC</sub> =0,02
	<i>TC</i> -	91,50±3,37		P=0,001	
	<i>CC</i> -	87,90±5,33		P <sub>TT</sub> =0,051	
ОТ/ОС, уо	<i>TT</i> -	0,86±0,03	0,92±0,025	0,92±0,02	0,90±0,02
	<i>TC</i> -	0,86±0,02		P=0,008	
	<i>CC</i> -	0,89±0,03			

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P<sub>TT</sub>, P<sub>TC</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями *TT*-, *TC*- генотипів у відповідній групі.

**Окремі біохімічні показники у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs699),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю (генотипи гена <i>AGT</i> )		Генотипи гена <i>AGT</i> у хворих		
			<i>TT</i> -	<i>TC</i> -	<i>CC</i> -
Білірубін загальний, мкМ/л	<i>TT</i> -	9,55±0,44	9,80±0,47	13,94±1,08 $P_{TT} < 0,05$	22,51±4,08 $P < 0,001$ $P_{TT,TC} < 0,01$
	<i>TC</i> -	12,96±0,99			
	<i>CC</i> -	10,60±1,33			
АлАТ, мМ/год/л	<i>TT</i> -	0,45±0,06	0,42±0,07	0,55±0,07	0,62±0,08
	<i>TC</i> -	0,47±0,03			
	<i>CC</i> -	0,49±0,05			
АсАТ, мМ/год/л	<i>TT</i> -	0,33±0,06	0,31±0,04	0,37±0,03	0,39±0,04
	<i>TC</i> -	0,30±0,03			
	<i>CC</i> -	0,36±0,04			
Креатинін, мкмоль/л	<i>TT</i> -	59,40±3,44	59,83±1,74	74,64±2,93 $P_{TT} < 0,01$	72,08±3,75 $P < 0,05$ $P_{TT} < 0,05$
	<i>TC</i> -	75,16±6,56 $P_{TT} < 0,05$			
	<i>CC</i> -	62,34±3,67			

Примітка.  $P$  – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом;  $P_{TT}$ ,  $P_{TC}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями *TT*-, *TC*- генотипів у відповідній групі.

Показники ліпідограми у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs699) наведено в таблиці 4.4. Односпрямованих змін не встановили, окрім більшого ІА у власників *T*-алеля, ніж у осіб із *CC*-генотипом – на 16,51% і 26,98% ( $P_{TT,TC} < 0,05$ ).

Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA засвідчив асоціацію гена *AGT* (rs699) зі зростанням ІА у хворих на ЕАГ ( $F=8,56$ ;  $p < 0,001$ ).

**Показники ліпідограми у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs699),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю (генотипи гена <i>AGT</i> )		Генотипи гена <i>AGT</i> у хворих		
			<i>TT</i> -	<i>TC</i> -	<i>CC</i> -
ТГ, ммоль/л	<i>TT</i> -	1,80±0,11	2,0±0,36	2,24±0,16 P=0,05	1,60±0,17 P <sub>TC</sub> =0,014
	<i>TC</i> -	1,61±0,21			
	<i>CC</i> -	2,0±0,42			
ЗХС, ммоль/л	<i>TT</i> -	5,10±0,34	5,60±0,35	5,90±0,17	5,40±0,31
	<i>TC</i> -	5,80±0,28			
	<i>CC</i> -	5,60±0,27			
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	<i>TT</i> -	1,30±0,24	1,20±0,09	1,18±0,04 P<0,05	1,30±0,07
	<i>TC</i> -	1,32±0,06			
	<i>CC</i> -	1,49±0,23			
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<i>TT</i> -	3,70±0,21	4,11±0,36	4,39±0,16	3,89±0,28 P <sub>TC</sub> <0,05
	<i>TC</i> -	4,03±0,28			
	<i>CC</i> -	3,68±0,26			
ІА, уо	<i>TT</i> -	2,92±0,27	3,67±0,22 P<0,05	4,0±0,11 P<0,05	3,15±0,19 P <sub>TT,TC</sub> <0,05
	<i>TC</i> -	3,39±0,18			
	<i>CC</i> -	2,76±0,25			

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P<sub>TT</sub>, P<sub>TC</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями *TT*-, *TC*- генотипів у відповідній групі.

У чоловіків-носіїв *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) групи контролю та у хворих рівень ХС ЛПВЩ крові нижчий, ніж у власників *C*-алеля: у контролі – на 24,17% (P<sub>TT</sub>=0,03) і 41,67% (P<sub>TT</sub>=0,042), у хворих – на 20,91% (P<sub>TT</sub>=0,01) і 28,69% (P<sub>TT</sub>=0,03), відповідно (табл. 4.5). За рештою показників ліпідного спектру односпрямованих змін з урахуванням статі та гена *AGT* (rs699) не встановили. Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок гена *AGT* (rs699) зі збільшенням ЗХС, але тільки у чоловіків (F=3,43; p=0,038).

**Параметри ліпідного спектру з урахуванням статі та поліморфізму  
гена *AGT* (rs699), М±m**

Групи	Гено- типи	Стать	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л
Контроль, n=48	<i>TT</i>	Ч	4,65±0,37	1,89±0,13	0,91±0,08	3,72±0,33
		Ж	5,45±0,17	1,67±0,06	1,70±0,01	3,77±0,09
	<i>TC</i>	Ч	6,14±0,34 P <sub>TT</sub> =0,02	1,58±0,58	1,20±0,14 P <sub>TT</sub> =0,03	4,75±0,31 P <sub>TT</sub> =0,04
		Ж	5,55±0,86	1,64±0,47	1,43±0,10 P <sub>TT</sub> <0,001	3,97±0,38
	<i>CC</i>	Ч	5,7±0,53	2,44±1,06	1,56±0,25 P <sub>TT</sub> =0,042	3,49±0,19 P <sub>TC</sub> =0,002
		Ж	5,52±0,41	1,83±0,42	1,61±0,31	3,74±0,29
Хворі, n=72	<i>TT</i>	Ч	5,2±0,33	2,05±0,54	0,87±0,06	3,88±0,14
		Ж	5,73±0,46	2,04±0,39	1,30±0,18	4,17±0,47
	<i>TC</i>	Ч	5,79±0,14	2,37±0,41 p=0,03	1,19±0,15 P <sub>TT</sub> =0,01	4,45±1,17
		Ж	5,99±0,39	2,06±0,18	1,29±0,17	4,45±0,66
	<i>CC</i>	Ч	5,02±0,36	1,81±0,24	1,22±0,16 P <sub>TT</sub> =0,03	3,68±0,53
		Ж	5,52±0,56	1,43±0,28 P <sub>TC</sub> =0,02	1,36±0,59	4,06±0,48

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P<sub>TT</sub>, P<sub>TC</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями *TT*-, *TC*- генотипів у відповідній групі.

Концентрація іонізованого Ca<sup>2+</sup> крові у хворих носіїв *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) погранично вірогідно нижча, аніж у власників *CC* генотипу (p=0,051) (табл. 4.6). Окрім того, нами встановлено, що у чоловіків хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля (*TT* і *TC* генотипів) рівень іонізованого Ca<sup>2+</sup> крові вірогідно нижчий, ніж у жінок відповідних генотипів: 1,14±0,01 проти 1,17±0,015 ммоль/л (p<0,05) і 1,14±0,01 проти 1,19±0,02 ммоль/л (p<0,05),

відповідно. Тоді як у власників *CC* генотипу чоловіків навпаки вміст іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  був вищим за такий у жінок:  $1,18 \pm 0,01$  проти  $1,14 \pm 0,015$  ммоль/л ( $p=0,014$ ).

На цьому тлі рівень у крові вітаміну 25(OH) D у власників *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) хворих на ЕАГ став нижчим, ніж у осіб із *CC*-генотипом на 16,24% ( $p=0,049$ ), а концентрація ПТГ, навпаки вищою, однак невірогідно – на 7,30%, що є, на нашу думку, проявом компенсаторно-приспосувальних реакцій організму спрямованих на підтримання гормонально-метаболічного гомеостазу та кальцій-фосфорного іонного балансу. При цьому у групі контролю відмінність показника ПТГ була статистично значимою, будучи вищою у *TT*-носіїв – на 28,89% і 21,26% ( $P_{TT} < 0,05$ ).

Таблиця 4.6

**Гормонально-метаболічні месенджери у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs699),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю (генотипи гена <i>AGT</i> )		Генотипи гена <i>AGT</i> у хворих		
			<i>TT</i> -	<i>TC</i> -	<i>CC</i> -
Паратгормон, пг/мл	<i>TT</i> -	69,0±5,49	63,20±6,74	61,30±5,18	58,90±8,13
	<i>TC</i> -	52,70±3,63 $P_{TT} < 0,05$			
	<i>CC</i> -	56,90±2,78 $P_{TT} < 0,05$			
Іонізований $\text{Ca}^{2+}$ , ммоль/л	<i>TT</i> -	1,15±0,02	1,16±0,01	1,17±0,02	1,18±0,01 $P_{TT} = 0,051$
	<i>TC</i> -	1,17±0,01			
	<i>CC</i> -	1,16±0,02			
Вітамін 25(OH) D крові, нг/мл	<i>TT</i> -	26,10±3,90	19,60±1,83 $P < 0,05$	21,0±0,79 $P < 0,05$	23,40±1,74 $P_{TT} = 0,049$
	<i>TC</i> -	23,70±1,33			
	<i>CC</i> -	24,90±3,29			
Глюкоза, ммоль/л	<i>TT</i> -	5,0±0,16	6,99±0,49 $P = 0,04$	6,95±0,55 $P < 0,001$	7,88±0,56 $P = 0,01$
	<i>TC</i> -	5,25±0,21			
	<i>CC</i> -	5,10±0,12			

Примітка.  $P$  – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом;  $P_{TT}$ ,  $P_{TC}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями *TT*-, *TC*- генотипів у відповідній групі.

Однофакторний дисперсійний аналіз не підтвердив асоціацію гена *AGT* (rs699) із досліджуваними гормонально-метаболічними показниками.

Чіткої асоціації показників АТ, ІМТ у жінок, ОС та ОС/ОТ із алельними варіантами гена *VDR* (rs2228570) не встановили (табл. 4.7). Тоді як ОТ та ІМТ у чоловіків були більшими у хворих із *GG* генотипом, ніж у власників *A*-алеля: за ОТ – на 6,58% ( $P_{GG}=0,014$ ) і 6,04% ( $P_{GG}=0,039$ ), за ІМТ<sub>чол</sub> – на 20,17% ( $P_{GG}=0,045$ ) і 18,12% ( $P_{GG}=0,05$ ), відповідно.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію гена *VDR* (rs2228570) зі збільшенням ІМТ у чоловіків ( $F=3,78$ ;  $p=0,026$ ).

Односпрямованих змін біохімічних параметрів з урахуванням поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) не встановили (табл. 4.8). Із чіткою тенденцією до вищих показників загального білірубіну та креатиніну крові у носіїв *A*-алеля, чи, особливо, *AA*-генотипу, однак статистично значимо тільки у групі контролю: за білірубіном – на 86,0% ( $P_{GG}=0,001$ ) і 48,44% ( $P_{AG}=0,003$ ), за креатиніном – на 19,53% ( $P_{GG}<0,001$ ) і 72,44% ( $P_{GG}=0,003$ ), відповідно.

За даними однофакторного дисперсійного аналізу ген *VDR* (rs2228570) асоціює у практично здорових зі збільшенням загального білірубіну ( $F=13,88$ ;  $p<0,001$ ) та креатиніну ( $F=17,23$ ;  $p<0,001$ ), особливо у носіїв *A*-алеля.



**Клінічні та окремі антропометричні параметри у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю (генотипи гена <i>VDR</i> )		Генотипи гена <i>VDR</i> у хворих			
			<i>GG</i> -	<i>AG</i> -	<i>AA</i> -	
САТ, мм рт.ст	<i>GG</i> -	117,14±2,57	150,18±4,23 P<0,001	151,90±2,92 P<0,001	157,39±4,75 P<0,001	
	<i>AG</i> -	115,71±1,43				
	<i>AA</i> -	116,67±1,86				
ДАТ, мм рт.ст	<i>GG</i> -	77,14±2,15	93,70±1,87 P<0,001	93,20±2,63 P<0,001	95,36±2,15 P<0,001	
	<i>AG</i> -	75,0±2,02				
	<i>AA</i> -	76,67±1,05				
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ж	<i>GG</i> -	32,38±1,53 P<0,001	30,58±1,32 P=0,036	30,77±1,14 P=0,013	
		<i>AG</i> -				26,12±1,54
		<i>AA</i> -				24,75±1,45
	Ч	<i>GG</i> -	35,39±2,08 P=0,001	29,45±1,44 P <sub>GG</sub> =0,045	29,96±0,87 P <sub>GG</sub> =0,05	
		<i>AG</i> -				28,22±1,36
		<i>AA</i> -				26,35±1,04
ОС, см	<i>GG</i> -	103,29±2,08	113,63±3,07 P=0,006	110,30±2,15 P=0,024	109,43±2,84	
	<i>AG</i> -	103,43±2,74				
	<i>AA</i> -	106,0±3,36				
ОТ, см	<i>GG</i> -	84,0±2,10	105,90±2,45 P<0,001	99,36±2,13 P=0,036 P <sub>GG</sub> =0,014	99,87±2,05 P<0,05 P <sub>GG</sub> =0,039	
	<i>AG</i> -	90,21±4,66				
	<i>AA</i> -	93,44±3,30 P <sub>GG</sub> =0,025				
ОТ/ОС, уо	<i>GG</i> -	0,81±0,02	0,93±0,02 P=0,004	0,90±0,02	0,91±0,02	
	<i>AG</i> -	0,87±0,03				
	<i>AA</i> -	0,88±0,03 P <sub>GG</sub> =0,048				

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P<sub>GG</sub>, P<sub>AG</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями *GG*-, *AG*- генотипів у відповідній групі.

**Окремі біохімічні показники у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю (генотипи гена <i>VDR</i> )		Генотипи гена <i>VDR</i> у хворих		
			<i>GG</i> -	<i>AG</i> -	<i>AA</i> -
Білірубін загальний, мкМ/л	<i>GG</i> -	10,0±0,80	13,0±1,09 P<0,05	14,53±1,52	17,82±3,26
	<i>AG</i> -	12,53±1,03			
	<i>AA</i> -	18,60±1,20 P <sub>AG</sub> =0,003 P <sub>GG</sub> =0,001			
АлАТ, мМ/год/л	<i>GG</i> -	0,39±0,08	0,67±0,08 P<0,001	0,44±0,10 P <sub>GG</sub> =0,026	0,64±0,07 P<0,05 P <sub>AG</sub> =0,049
	<i>AG</i> -	0,65±0,17			
	<i>AA</i> -	0,42±0,05			
АсАТ, мМ/год/л	<i>GG</i> -	0,25±0,04	0,42±0,05 P=0,024	0,32±0,10	0,41±0,06
	<i>AG</i> -	0,40±0,11			
	<i>AA</i> -	0,42±0,05 P <sub>AA</sub> =0,008			
Креатинін, мкмоль/л	<i>GG</i> -	59,15±5,23	71,53±4,76 P<0,05	76,60±5,52	76,27±4,48 P<0,001
	<i>AG</i> -	70,70±5,43 P <sub>GG</sub> <0,001			
	<i>AA</i> -	102,0±1,33 P <sub>GG</sub> =0,003 P <sub>AG</sub> =0,047			

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P<sub>GG</sub>, P<sub>AG</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями *GG*-, *AG*- генотипів у відповідній групі.

Показники ліпідного спектру суттєво між генотипами гена *VDR* (rs2228570) у хворих не відрізнялись (табл. 4.9). Рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ у носіїв *AA*-генотипу групи контролю перевищували такі у власників *GG*-генотипу на 13,85% (P<sub>GG</sub>=0,044) і 22,59% (P<sub>GG</sub>=0,045), а вміст ХС ЛПВЩ навпаки був нижчим – на 16,56% (P<sub>GG</sub>=0,048). Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив зв'язок гена *VDR* (rs2228570) із ХС ЛПНЩ, але тільки у практично здорових групи контролю (F=4,61; p=0,014).

**Показники ліпідограми у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю (генотипи гена <i>VDR</i> )		Генотипи гена <i>VDR</i> у хворих		
			<i>GG</i> -	<i>AG</i> -	<i>AA</i> -
ТГ, ммоль/л	<i>GG</i> -	1,66±0,22	1,82±0,19	2,02±0,25	2,04±0,26
	<i>AG</i> -	1,58±0,23			
	<i>AA</i> -	1,83±0,18			
ЗХС, ммоль/л	<i>GG</i> -	5,20±0,18	5,85±0,26	5,68±0,30	5,89±0,31
	<i>AG</i> -	5,49±0,28			
	<i>AA</i> -	5,92±0,19 $P_{GG}=0,044$			
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	<i>GG</i> -	1,51±0,07	1,29±0,10 $P<0,05$	1,25±0,07 $P<0,05$	1,28±0,08
	<i>AG</i> -	1,48±0,11			
	<i>AA</i> -	1,26±0,08 $P_{GG}=0,048$			
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<i>GG</i> -	3,63±0,13	3,96±0,23	4,18±0,28	4,41±0,27
	<i>AG</i> -	3,79±0,17			
	<i>AA</i> -	4,45±0,23 $P_{GG}=0,045$			
ІА, уо	<i>GG</i> -	2,54±0,37	3,28±0,19 $P<0,05$	3,55±0,23 $P<0,05$	3,63±0,18 $P<0,05$
	<i>AG</i> -	2,71±0,21			
	<i>AA</i> -	2,97±0,21			

Примітка.  $P$  – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом;  $P_{GG}$ ,  $P_{AG}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями *GG*-, *AG*- генотипів у відповідній групі.

Однак, статевий розподіл (табл. 4.10) засвідчив вищу концентрацію ЗХС, за рахунок ХС ЛПНЩ у хворих на ЕАГ жінок-носіїв *AA*-генотипу, ніж у таких із *G*-алелем (*AG*-, *GG*-варіанти): за ЗХС – на 7,61% ( $P_{AA}=0,001$ ) і 14,07% ( $P_{AA}=0,03$ ), за ХС ЛПНЩ – на 12,78% ( $P_{AA}=0,002$ ) і 17,39% ( $P_{AA}=0,03$ ), відповідно. Натомість у чоловіків хворих на ЕАГ носіїв *AA*-генотипу навпаки – рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ були нижчими, ніж у власників

G-алеля: за ЗХС – на 20,24% ( $P_{AA}=0,02$ ), за ХС ЛПНЦ – на 30,20% ( $P_{AA}=0,006$ ) і 24,45% ( $P_{AA}=0,04$ ), відповідно.

Таблиця 4.10

**Параметри ліпідного спектру з урахуванням статі та поліморфізму гена *VDR* (rs2228570),  $M \pm m$**

Групи	Генотипи	Стать	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЦ, ммоль/л
Контроль, n=60	AA	Ч	5,92±0,53	1,89±0,68	1,17±0,21	4,53±0,47
		Ж	5,93±0,87	1,71±0,44	1,43±0,1	4,3±0,93
	AG	Ч	5,48±0,65	1,76±0,38	1,32±0,33	3,85±0,45
		Ж	5,49±0,53	1,49±0,43	1,58±0,25	3,76±0,5
	GG	Ч	-	-	-	-
		Ж	5,2±0,43	1,67±0,31	1,51±0,2	3,63±0,4 $P_{AA}=0,04$
Хворі, n=100	AA	Ч	4,57±0,34 $P=0,006$	2,34±0,36	1,16±0,17	3,12±0,32 $P=0,003$
		Ж	6,08±0,44	2,0±0,39	1,31±0,25	4,59±0,31
	AG	Ч	5,73±0,43 $P_{AA}=0,02$	2,36±0,4	1,06±0,15	4,47±0,52 $P_{AA}=0,006$
		Ж	5,65±0,21 $P_{AA}=0,001$	1,9±0,35	1,3±0,17 $P=0,04$	4,07±0,27 $P_{AA}=0,002$
	GG	Ч	5,55±0,34	1,74±0,23	1,2±0,21	4,13±0,32 $P_{AA}=0,04$
		Ж	5,33±0,21 $P_{AA}=0,03$	1,85±0,3	1,32±0,19	3,91±0,36 $P_{AA}=0,03$

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом;  $P_{GG}$ ,  $P_{AG}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями GG-, AG- генотипів у відповідній групі.

Односпрямованих змін гормонально-метаболических месенджерів у хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) не встановили (табл. 4.11). Однак, у групі контролю у носіїв GG-генотипу рі-

вень іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  крові був нижчими із компенсаторно вищою концентрацією ПТГ, аніж у власників *A*-алеля – на 3,42%, 25,19% і 16,03% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Однофакторний дисперсійний аналіз не підтвердив зв'язку гена *VDR* (rs2228570) із показниками ліпідного профілю з урахуванням гендерного розподілу та гормонально-метаболічними месенджерами у обстежених.

Таблиця 4.11

**Гормонально-метаболічні месенджери у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю (генотипи гена <i>VDR</i> )		Генотипи гена <i>VDR</i> у хворих		
			<i>GG</i> -	<i>AG</i> -	<i>AA</i> -
Паратгормон, пг/мл	<i>GG</i> -	64,84±3,45	62,47±4,65	57,23±6,61	64,30±7,51
	<i>AG</i> -	51,79±4,51 $P_{GG} < 0,05$			
	<i>AA</i> -	55,88±3,29 $P_{GG} = 0,049$			
Іонізований $\text{Ca}^{2+}$ , ммоль/л	<i>GG</i> -	1,13±0,01	1,16±0,015	1,18±0,02	1,18±0,02
	<i>AG</i> -	1,17±0,01 $P_{GG} = 0,035$			
	<i>AA</i> -	1,17±0,02 $P_{GG} = 0,048$			
Вітамін 25(ОН) D крові, нг/мл	<i>GG</i> -	24,29±1,06	20,13±1,37 $P < 0,05$	22,02±1,58 $P < 0,05$ $P_{GG} = 0,049$	21,19±1,20
	<i>AG</i> -	25,59±1,90			
	<i>AA</i> -	23,52±1,45			
Глюкоза, ммоль/л	<i>GG</i> -	4,76±0,17	7,22±0,54 $P < 0,001$	7,11±0,65 $P < 0,001$	8,36±1,14 $P = 0,002$
	<i>AG</i> -	5,22±0,14			
	<i>AA</i> -	5,18±0,18			

Примітка.  $P$  – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом;  $P_{GG}$ ,  $P_{AG}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями *GG*-, *AG*- генотипів у відповідній групі.

**Висновки.** 1. Тяжкість клінічного перебігу ЕАГ чітко асоціює зі збільшенням САТ і ДАТ на 15,13% і 7,68% ( $p < 0,05$ ), зростанням ІМТ у чоловіків на 22,22% ( $p = 0,01$ ) та абдомінальним ОЖ за показниками ОТ і ОТ/ОС – на 8,64% ( $p = 0,009$ ) і 5,0% ( $p = 0,047$ ), відповідно.

2. У хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) гіпертензія перебігає тяжче, ніж у власників *C*-алеля за вищими рівнями САТ і ДАТ на 6,02-9,12% ( $p < 0,05$ ), більшим ІА – на 16,51% і 26,98% ( $P < 0,05$ ), нижчим вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ у чоловіків – на 20,91% ( $P = 0,01$ ) і 28,69% ( $P = 0,03$ ) та вищим рівнем ТГ у жінок, а також погранично меншою концентрацією іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  крові ( $p = 0,051$ ), особливо у чоловіків-носіїв *T*-алеля ( $1,14 \pm 0,01$  проти  $1,17 \pm 0,015$  ммоль/л і проти  $1,19 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), відповідно). На цьому тлі у хворих на ЕАГ власників *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) поглиблюється гіповітаміноз Д із рівнем 25(ОН) D у крові нижчим, ніж у осіб із *CC*-генотипом – на 16,24% ( $p = 0,049$ ), а концентрація ПТГ, навпаки зростає на 7,30%, що є, проявом компенсаторно-приспосувальних реакцій організму спрямованих на підтримання гормонально-метаболічного гомеостазу та кальцій-фосфорного іонного балансу.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив зв'язок поліморфного сайту гена *AGT* (rs699) зі збільшенням САТ ( $F = 3,10$ ;  $p = 0,051$ ), ДАТ ( $F = 3,58$ ;  $p = 0,033$ ), ІМТ у жінок ( $F = 5,50$ ;  $p = 0,006$ ), ОС ( $F = 3,23$ ;  $p = 0,046$ ) та ОТ ( $F = 3,22$ ;  $p = 0,046$ ), загального білірубіну ( $F = 6,01$ ;  $p = 0,004$ ), зростанням ІА ( $F = 8,56$ ;  $p < 0,001$ ), збільшенням ЗХС, але тільки у чоловіків ( $F = 3,43$ ;  $p = 0,038$ ).

3. Чіткої асоціації тяжкості перебігу ЕАГ із алельними варіантами гена *VDR* (rs2228570) за рівнем показників АТ, ІМТ у жінок, показниками абдомінального ОЖ не встановили. Аналіз ліпідного профілю з урахуванням гендерного розподілу засвідчив вищу концентрацію ЗХС, за рахунок ХС ЛПНЩ, у хворих жінок-носіїв *AA*-генотипу, ніж у таких із *G*-алелем: за ЗХС – на 7,61-14,07% ( $P_{AA} \leq 0,03$ ), за ХС ЛПНЩ – на 12,78-17,39%

( $P_{AA} \leq 0,02$ ), відповідно. Натомість у чоловіків хворих на ЕАГ носіїв *AA*-генотипу навпаки – рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ були нижчими, ніж у власників *G*-алеля: за ЗХС – на 20,24% ( $P_{AA} = 0,02$ ), за ХС ЛПНЩ – на 30,20% і 24,45% ( $P_{AA} \leq 0,04$ ), відповідно. Окрім того, у даної когорти чоловіків-носіїв *A* алеля ІМТ та ОТ також були меншими, ніж у власників *GG*-генотипу: за ОТ – на 6,04-6,58% ( $P \leq 0,039$ ), за ІМТ – на 18,12-20,17% ( $P \leq 0,05$ ), відповідно. Односпрямованих змін гормонально-метаболических месенджерів у хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) не встановили.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію гена *VDR* (rs2228570) зі збільшенням ІМТ у чоловіків ( $F=3,78$ ;  $p=0,026$ ).

4. У практично здорових носіїв *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570), особливо *AA*-генотипу, рівні загального білірубіну та креатиніну крові знаходились у межах референтних значень, але перевищували такі у власників *GG*-генотипу, як і концентрація ЗХС і ХС ЛПНЩ: за білірубіном – на 48,44-86,0% ( $P_{GG} \leq 0,003$ ), за креатиніном – на 19,53% ( $P_{GG} < 0,001$ ) і 72,44% ( $P_{GG} = 0,003$ ), ЗХС – на 13,85% ( $P_{GG} = 0,044$ ), ХС ЛПНЩ – на 22,59% ( $P_{GG} = 0,045$ ), а вміст ХС ЛПВЩ навпаки був нижчим – на 16,56% ( $P_{GG} = 0,048$ ). Також, саме у носіїв *A*-алеля групи контролю рівень іонізованого  $Ca^{2+}$  крові був вищим із статистично значимо нижчою концентрацією ПТГ, аніж у власників *GG*-генотипу – на 3,42%, 25,19% і 16,03% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Поліморфний сайт гена *VDR* (rs2228570) асоціює у практично здорових, за даними однофакторного дисперсійного аналізу, зі збільшенням загального білірубіну ( $F=13,88$ ;  $p < 0,001$ ) та креатиніну ( $F=17,23$ ;  $p < 0,001$ ), особливо у носіїв *A*-алеля, а також зі зростанням ХС ЛПНЩ ( $F=4,61$ ;  $p=0,014$ ).

#### **4.2. Ризики метаболічно-гормональних розладів та іонного дисбалансу у хворих на гіпертонічну хворобу з урахуванням генетичних предикторів**

Для встановлення ризиків метаболічних розладів, вторинного гіперпаратиреозу і гіпокальціємії у хворих на ЕАГ з метою прогнозування виявлених порушень, можливої їх ранньої діагностики виконали епідеміологічний аналіз показників.

Частота метаболічних розладів у хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGT* (rs699) наведена в таблиці 4.12. Гіпертригліцеролемію, як і вищий ІА, частіше реєстрували у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs699) – на 25,82% ( $\chi^2=3,92$ ;  $p=0,048$ ) і 30,68% ( $\chi^2=5,30$ ;  $p=0,021$ ). Також у даних хворих погранично частіше зустрічали збільшене співвідношення ОТ/ОС, але тільки у жінок (>0,85 уо) – на 14,89% ( $\chi^2=3,66$ ;  $p=0,055$ ).

Таблиця 4.12

**Частота метаболічних розладів у хворих залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs699)**

Показники		Генотипи гена <i>AGT</i> (rs699), n=72 (%)			$\chi^2$ p
		<i>TT</i> - (n=10)	<i>TC</i> - (n=43)	<i>CC</i> - (n=19)	
Гіпертригліцеролемія (>1,70 ммоль/л), n(%)		8 (80,0)	28 (65,12)	8 (42,10)	$\chi^2=3,92$ $p=0,048$
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n(%)		6 (60,0)	34 (79,07)	11 (57,89)	$\chi^2=2,09$ $p>0,05$
↓ Вмісту ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л), n (%)		5 (50,0)	18 (41,86)	7 (36,84)	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
↑ Вмісту ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л), n (%)		9 (90,0)	41 (95,35)	15 (78,95)	$\chi^2=2,03$ $p>0,05$
↑ ІА (>3,5 уо), n (%)		7 (70,0)	26 (60,46)	6 (31,58)	$\chi^2=5,30$ $p=0,021$
Гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л), n (%)		5 (50,0)	20 (46,51)	7 (36,84)	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
↑ Обводу талії (жінки >88см, чол. >102см)		9 (90,0)	40 (93,02)	16 (84,21)	$\chi^2=1,17$ $p>0,05$
↑ОТ/ОС, уо	Жінки >0,85	7 (70,0)	26 (60,46)	9 (47,37)	$\chi^2=3,66$ $p=0,055$
	Чол. >0,95	1 (10,0)	13 (30,23)	6 (31,58)	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$



Наявність *T*-алеля гена *AGT* (rs699) підвищує ризик гіпертигліцеридемії у хворих на ЕАГ майже утричі [OR=2,91; 95%CI:1,0-8,56; p=0,045], ймовірність високого ІА – у понад 3,5 рази [OR=3,57; 95%CI:1,17-10,91; p=0,02] і підвищеного ОТ/ОС у жінок – майже утричі [OR=2,83; 95%CI:0,98-8,37; p=0,05] (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

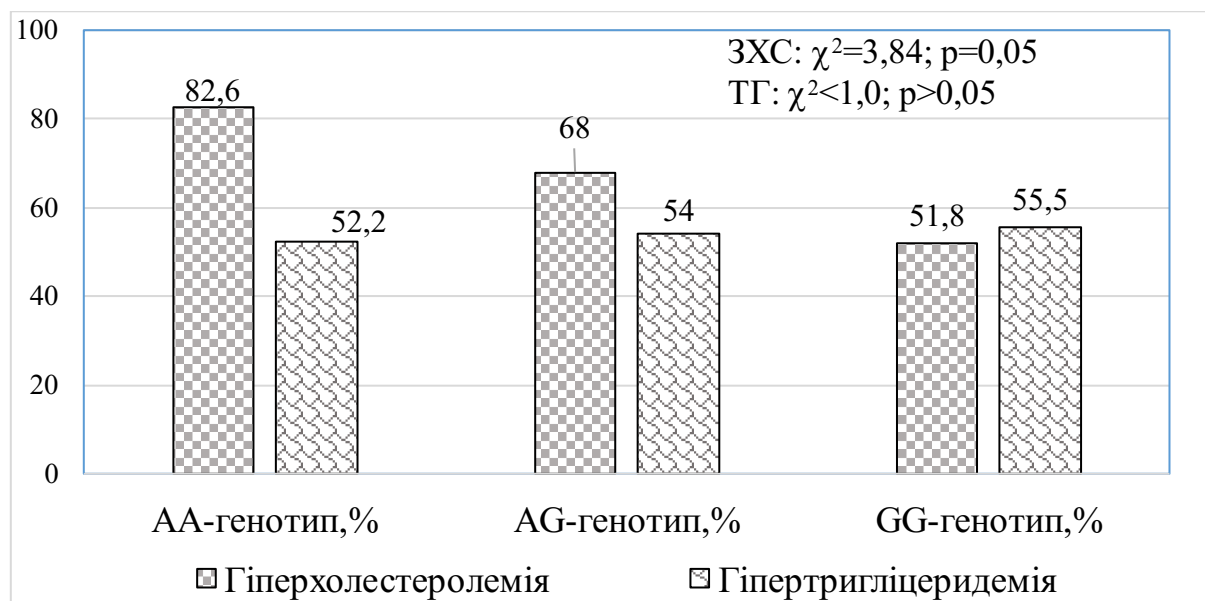
**Поліморфні варіанти гена *AGT* (rs699), як предиктори порушення ліпідного обміну, гіперглікемії та абдомінального ожиріння у хворих на гіпертонічну хворобу**

Показники	Генотипи	RR	95% CI RR	OR	95% CI OR	p	
↑ТГ (>1,7 ммоль/л)	<i>TT, TC</i>	1,61	0,94-2,82	2,91	1,0-8,56	0,045	
	<i>CC</i>	0,55	0,32-0,96	0,34	0,12-0,99		
↑ЗХС (>5,0 ммоль/л)	<i>TT, TC</i>	1,30	0,86-1,97	2,24	0,74-6,76	>0,05	
	<i>CC</i>	0,58	0,29-1,18	0,45	0,15-1,35	>0,05	
↓ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	<i>TT, TC</i>	1,18	0,61-2,29	1,31	0,45-3,87	>0,05	
	<i>CC</i>	0,90	0,59-1,36	0,76	0,26-2,24	>0,05	
↑ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	<i>TT, TC</i>	1,19	0,94-1,52	4,44	0,90-22,11	>0,05	
	<i>CC</i>	0,27	0,07-1,09	0,22	0,05-1,12	>0,05	
↑ІА (>3,5 уо)	<i>TT, TC</i>	1,97	0,99-3,95	3,57	1,17-10,91	0,02	
	<i>CC</i>	0,55	0,35-0,87	0,28	0,09-0,85		
↑Глюкози натще (>6,1 ммоль/л)	<i>TT, TC</i>	1,28	0,67-2,46	1,53	0,52-4,49	>0,05	
	<i>CC</i>	0,84	0,55-1,28	0,65	0,22-1,92	>0,05	
↑ОТ (жін.>88см, чол. >102см)	<i>TT, TC</i>	1,10	0,89-1,35	2,30	0,46-11,37	>0,05	
	<i>CC</i>	0,48	0,12-1,94	0,43	0,09-2,16	>0,05	
↑ОТ/ОС	жінки	<i>TT, TC</i>	1,69	0,94-3,16	2,83	0,98-8,37	0,05
	>0,85уо	<i>CC</i>	0,60	0,37-0,97	0,35	0,12-1,02	
	чол.	<i>TT, TC</i>	0,84	0,38-1,86	0,78	0,25-2,44	>0,05
	>0,95уо	<i>CC</i>	1,07	0,76-1,52	1,29	0,41-4,04	>0,05

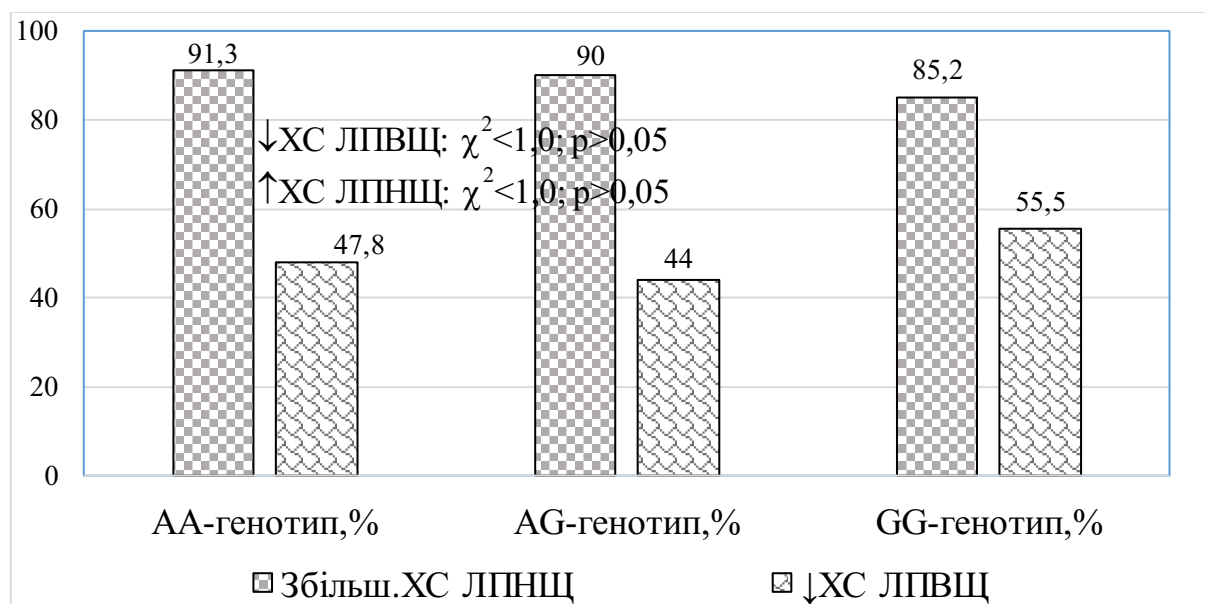
Примітка. Аббревіатури ліпідної панелі наведено в тексті та списку скорочень.

Зміни ліпідного спектру крові у хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) наведено на рисунках 4.1-4.4. Рівень ЗХС та ІА у хворих із *A*-алелем перевищує такий у носіїв *GG*-генотипу на

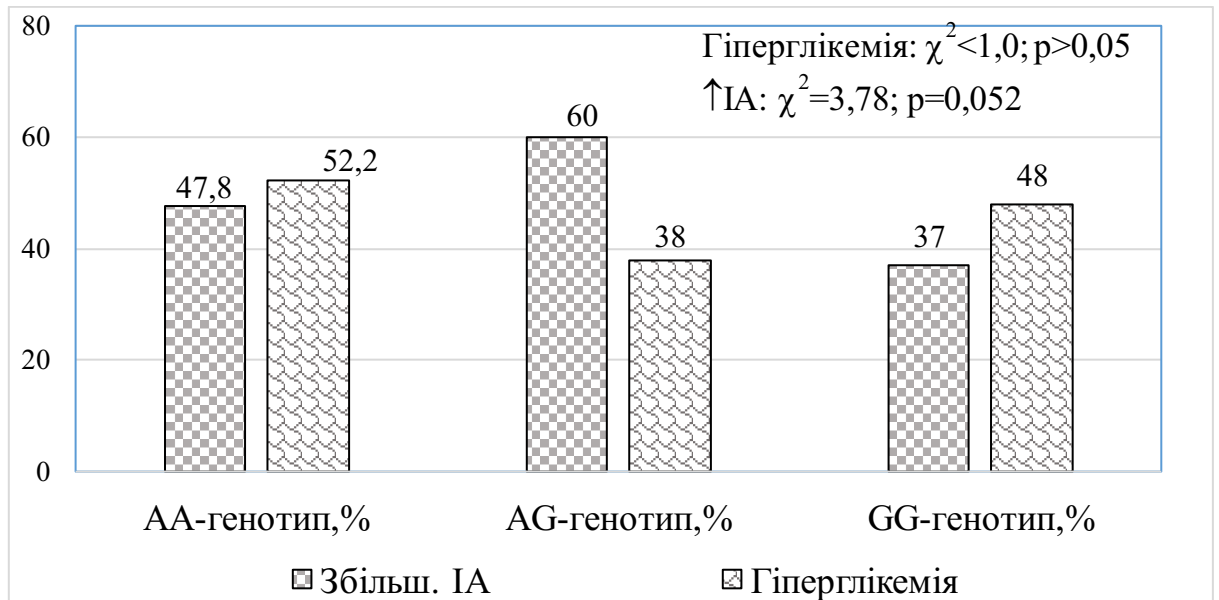
20,75% ( $\chi^2=3,84$ ;  $p=0,05$ ) та 19,12% ( $\chi^2=3,78$ ;  $p=0,052$ ) (рис. 4.1, 4.3). за рештою показників суттєвих відмінностей не встановили.



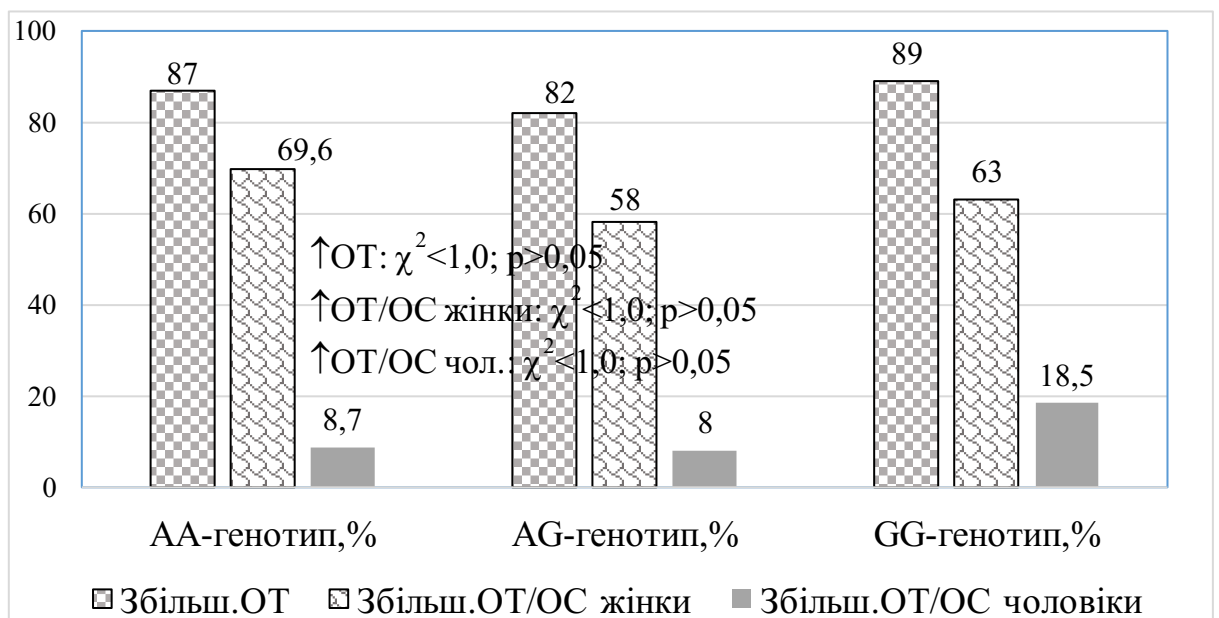
**Рисунок 4.1.** Частота гіперхолестеролемії (ЗХС) (>5,0 ммоль/л) та гіпертригліцеролемії (ТГ) (>1,70 ммоль/л) у хворих залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570), %



**Рисунок 4.2.** Частота збільшення вмісту холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ >3,0 ммоль/л) та зниження вмісту холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЦ <1,2 ммоль/л) у хворих залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570), %



**Рисунок 4.3.** Частота збільшення індексу атерогенності (ІА >3,5 уо) та гіперглікемії (>6,1 ммоль/л) у хворих залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570), %



**Рисунок 4.4.** Частота абдомінального ожиріння за обводом талії (ОТ) (жінки >88см, чоловіки >102см) та співвідношенням обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) (жінки >0,85 уо, чоловіки >0,95 уо) у хворих залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570), %

Результати математичних розрахунків поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570), як предикторів метаболічних порушень у хворих на ЕАГ наведено в таблиці 4.14. Наявність у хворого на ЕАГ у генотипі *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) підвищує ризик гіперхолестеролемії та зростання ІА майже у 2,5 рази [OR=2,46; 95%CI:1,09-6,13; p=0,044 і OR=2,44; 95%CI: 1,0-6,05; p=0,043] за найнижчих шансів на вище означені порушення у носіїв *GG*-генотипу (p<0,05). Ймовірність підвищеного ХС ЛПНЩ зростає у носіїв тільки *AA*-генотипу у понад 2 рази [OR=2,37; 95%CI:1,02-5,51; p=0,04].

Таблиця 4.14

**Поліморфні варіанти гена *VDR* (rs2228570), як предиктори метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу**

Показники	Гено-типи	RR	95% CI RR	OR	95% CI OR	p	
↑ТГ (>1,7 ммоль/л)	<i>GG</i>	1,04	0,70-1,55	1,09	0,45-2,65	>0,05	
	<i>AA, AG</i>	0,96	0,64-1,43	0,92	0,38-2,23	>0,05	
↑ЗХС (>5,0 ммоль/л)	<i>GG</i>	0,71	0,48-1,02	0,41	0,16-0,99	0,044	
	<i>AA, AG</i>	1,40	0,96-2,07	2,46	1,09-6,13		
↓ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	<i>GG</i>	0,82	0,47-1,42	0,71	0,29-1,77	>0,05	
	<i>AA, AG</i>	1,22	0,70-2,12	1,40	0,57-3,47	>0,05	
↑ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	<i>GG</i>	0,90	0,74-1,10	0,57	0,17-1,89	>0,05	
	<i>AA, AG</i>	1,11	0,91-1,36	1,74	0,53-5,75	>0,05	
↑ІА (>3,5 уо)	<i>GG</i>	0,65	0,44-0,97	0,41	0,16-0,99	0,043	
	<i>AA, AG</i>	1,59	0,95-2,70	2,44	1,0-6,05		
↑Глюкози натще (>6,1 ммоль/л)	<i>GG</i>	1,11	0,73-1,68	1,26	0,52-3,05	>0,05	
	<i>AA, AG</i>	0,88	0,55-1,42	0,79	0,33-1,93	>0,05	
↑ОТ (жін.>88см, чол. >102см)	<i>GG</i>	1,48	0,45-4,84	1,57	0,41-6,07	>0,05	
	<i>AA, AG</i>	0,94	0,79-1,11	0,63	0,16-2,45	>0,05	
↑ОТ/ОС	жінки	<i>GG</i>	1,02	0,73-1,44	1,06	0,42-2,63	>0,05
	>0,85уо	<i>AA, AG</i>	0,98	0,70-1,38	0,95	0,38-2,35	>0,05
	чолов.	<i>GG</i>	2,25	0,75-6,78	2,54	0,71-9,13	>0,05
	>0,95уо	<i>AA, AG</i>	0,44	0,15-1,34	0,39	0,11-1,42	>0,05

Примітка. Аббревіатури ліпідної панелі наведено в тексті та списку скорочень.

Гіпертригліцеридемія у жінок та зростання ХС ЛПНЩ підвищує ризик ЕАГ майже у 3 та 4 рази [OR=2,95; 95%CI:1,08-4,35; p=0,035 і OR=3,67; 95%CI:1,27-10,6; p=0,01] (табл. 4.15). У чоловіків ймовірність ГХ зростає за низького антиатерогенного ХС ЛПВЩ та високого ІА [OR=3,27; 95%CI:1,22-8,73; p=0,01 і OR=3,43; 95%CI:1,30-8,65; p=0,022], відповідно.

Таблиця 4.15

**Дисліпідемічні прояви, як предиктори гіпертонічної хвороби у обстежених з урахуванням статі**

Показники	Стать	RR	95% CI RR	OR	95% CI OR	p
↑ТГ	Чоловіки	1,57	0,81-3,06	2,33	0,67-7,95	>0,05
	Жінки	1,44	0,99-2,35	2,95	1,08-4,35	0,035
↑ЗХС	Чоловіки	1,17	0,66-1,06	1,03	0,57-2,18	>0,05
	Жінки	1,34	0,84-1,25	1,82	0,74-1,95	>0,05
↓ХС ЛПВЩ	Чоловіки	2,41	1,15-5,28	3,27	1,22-8,73	0,01
	Жінки	1,40	0,58-3,35	1,64	0,45-5,94	>0,05
↑ХС ЛПНЩ	Чоловіки	0,81	0,66-1,0	0	-	>0,05
	Жінки	1,24	1,01-1,51	3,67	1,27-10,6	0,01
↑ІА	Чоловіки	1,25	1,12-1,95	3,43	1,30-8,65	0,022
	Жінки	1,33	0,84-1,25	2,02	0,95-3,14	>0,05

Частота генотипів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) з урахуванням рівнів вітаміну 25(ОН) D у обстежених наведена в таблиці 4.16. У носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) зниження вітаміну Д (<30 нг/мл) зустрічали частіше, ніж у осіб із *CC*-генотипом та *GG*-генотипом: у контролі – на 47,37% ( $\chi^2=17,05$ ; p<0,001) і 36,84% ( $\chi^2=10,32$ ; p=0,001), у хворих – на 54,55% ( $\chi^2=39,27$ ; p<0,001) і 42,42% ( $\chi^2=39,27$ ; p<0,001), відповідно.

**Частота поліморфних варіантів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) з урахуванням рівнів вітаміну 25(ОН) D у обстежених**

Гени	Гено-типи	Контроль, n=48 (%)		Хворі, n=72 (%)	
		Vit 25(ОН) D( $\geq$ 30 нг/мл)	↓Vit 25(ОН) D(<30 нг/мл)	Vit 25(ОН) D( $\geq$ 30 нг/мл)	↓Vit 25(ОН) D(<30 нг/мл)
<i>AGT</i>	<i>TT</i>	4 (40,0)	4 (10,53)	1 (16,67)	9 (13,64)
	<i>TC</i>	2 (20,0)	24 (63,16)	1 (16,67)	42 (63,64)
	<i>CC</i>	4 (40,0)	10 (26,32)	4 (66,67)	15 (22,73)
<i>VDR</i>	<i>GG</i>	2 (20,0)	12 (31,58)	1 (16,67)	19 (28,79)
	<i>AG</i>	6 (60,0)	16 (42,10)	4 (66,67)	33 (50,0)
	<i>AA</i>	2 (20,0)	10 (26,32)	1 (16,67)	14 (21,21)

Вторинний гіперпаратиреоз за компенсаторним підвищенням ПТГ (>65 пг/мл) зустрічали частіше у носіїв *C*-алеля гена *AGT* (rs699), ніж *TT*-генотипу та *G*-алеля гена *VDR* (rs2228570), ніж *AA*-генотипу (табл. 4.17): у контролі за геном *AGT* – на 55,55% ( $\chi^2=11,11$ ;  $p<0,001$ ), тоді як за геном *VDR* – паритетний стан, а у групі хворих за геном *AGT* – на 75,0% ( $\chi^2=18,0$ ;  $p<0,001$ ), за геном *VDR* – на 62,5% ( $\chi^2=12,5$ ;  $p<0,001$ ), відповідно.

Таблиця 4.17

**Частота поліморфних варіантів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) залежно від рівнів паратгормону у обстежених**

Гени	Гено-типи	Контроль, n=48 (%)		Хворі, n=72 (%)	
		ПТГ ( $\leq$ 65 пг/мл)	↑ ПТГ (>65 пг/мл)	ПТГ ( $\leq$ 65 пг/мл)	↑ ПТГ (>65 пг/мл)
<i>AGT</i>	<i>TT</i>	4 (13,33)	4 (22,22)	8 (14,29)	2 (12,5)
	<i>TC</i>	18 (60,0)	8 (44,44)	32 (57,14)	11 (68,75)
	<i>CC</i>	8 (26,67)	6 (33,33)	16 (28,57)	3 (18,75)
<i>VDR</i>	<i>GG</i>	8 (26,67)	6 (33,33)	14 (25,0)	6 (37,5)
	<i>AG</i>	16 (53,33)	6 (33,33)	30 (53,57)	7 (43,75)
	<i>AA</i>	6 (20,0)	6 (33,33)	12 (21,43)	3 (18,75)

Гіпокальціємію за рівнем іонізованого кальцію крові ( $\text{Ca}^{2+} \leq 1,12$  ммоль/л) реєстрували у носіїв тільки *G*-алеля гена *VDR* (rs2228570), як серед

практично здорових, так і хворих та на паритетних засадах за алельним станом гена *AGT* (rs699) зі статистично незначимо більшою частотою гіпокальціємії у групі контролю у осіб із *C*-алелем даного гена (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

**Частота поліморфних варіантів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) залежно від рівнів іонізованого кальцію крові у обстежених**

Гени	Гено- типи	Контроль, n=48 (%)		Хворі, n=72 (%)	
		Ca <sup>2+</sup> (>1,12 ммоль/л)	↓ Ca <sup>2+</sup> (≤1,12 ммоль/л)	Ca <sup>2+</sup> (>1,12 ммоль/л)	↓ Ca <sup>2+</sup> (≤1,12 ммоль/л)
<i>AGT</i>	<i>TT</i>	6 (15,0)	2 (25,0)	9 (13,64)	1 (16,67)
	<i>TC</i>	24 (60,0)	2 (25,0)	39 (59,09)	4 (66,67)
	<i>CC</i>	10 (25,0)	4 (50,0)	18 (27,27)	1 (16,67)
<i>VDR</i>	<i>GG</i>	10 (25,0)	4 (50,0)	16 (24,24)	4 (66,67)
	<i>AG</i>	18 (45,0)	4 (50,0)	35 (53,03)	2 (33,33)
	<i>AA</i>	12 (30,0)	0	15 (22,73)	0

Наявність *T*-алеля у генотипі гена *AGT* (rs699) підвищує ризик гіповітамінозу 25(OH) D майже у 7 разів [OR=6,80; 95%CI:1,13-40,82; p=0,038], а *CC*-генотип навпаки є протективним і робить шанси на гіповітаміноз D найнижчими у обстеженій популяції [OR=0,15; 95%CI:0,02-0,88] (табл. 4.19). *GG*-генотип гена *VDR* (rs2228570) підвищує ризик гіпокальціємії у понад 6 разів [OR=6,25; 95%CI:1,05-37,37; p=0,046], за найнижчої ймовірності у носіїв *A*-алеля [OR=0,16; 95%CI:0,03-0,96].

**Досліджувані гени, як предиктори гіповітамінозу 25(OH) D, гіперфункції паращитовидної залози та гіпокальціємії у хворих на гіпертонічну хворобу**

Гени	Гено- типи	Показники				
		RR	95% CI RR	OR	95% CI OR	p
Гіповітаміноз 25(OH) D (<30 нг/мл)						
<i>AGT</i>	<i>TT, TC</i>	2,32	0,84-7,24	6,80	1,13-40,82	0,038
	<i>CC</i>	0,34	0,17-0,70	0,15	0,02-0,88	
<i>VDR</i>	<i>GG</i>	1,73	0,28-10,76	2,02	0,22-18,47	>0,05
	<i>AG, AA</i>	0,85	0,58-1,26	0,49	0,05-4,52	>0,05
Гіперпаратиреоїдизм (ПТГ >65 пг/мл)						
<i>AGT</i>	<i>TT, TC</i>	1,14	0,85-1,52	1,73	0,43-6,91	>0,05
	<i>CC</i>	0,66	0,22-1,97	0,58	0,14-2,30	>0,05
<i>VDR</i>	<i>GG</i>	1,50	0,69-3,27	1,80	0,55-5,85	>0,05
	<i>AA, AG</i>	0,83	0,55-1,25	0,56	0,17-1,81	>0,05
Гіпокальціємія ( $Ca^{2+} \leq 1,12$ ммоль/л)						
<i>AGT</i>	<i>TT, TC</i>	1,15	0,78-1,69	1,87	0,20-17,17	>0,05
	<i>CC</i>	0,61	0,10-3,82	0,53	0,06-4,88	>0,05
<i>VDR</i>	<i>GG</i>	2,75	1,35-5,58	6,25	1,05-37,37	0,046
	<i>AA, AG</i>	0,44	0,14-1,37	0,16	0,03-0,96	

**Висновки.** 1. Наявність у хворого на ЕАГ в генотипі *T*-алеля гена *AGT* (rs699) підвищує ризик гіпертригліцеролемії майже утричі [OR=2,91; 95%CI:1,0-8,56; p=0,045], ймовірність високого ІА – у понад 3,5 рази [OR=3,57; 95%CI:1,17-10,91; p=0,02] і підвищеного ОТ/ОС у жінок – майже утричі [OR=2,83; 95%CI:0,98-8,37; p=0,05]. За присутності у генотипі *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) підвищується ризик загальної гіперхолестеролемії та зростання ІА майже у 2,5 рази [OR=2,46; 95%CI:1,09-6,13; p=0,044 і OR=2,44; 95%CI: 1,0-6,05; p=0,043] за найнижчих шансів на вище означені порушення у носіїв *GG*-генотипу (p<0,05). У носіїв *AA*-генотипу гена *VDR* також зростає ймовірність підвищеного ХС ЛПНЩ у понад 2 рази [OR=2,37; 95%CI:1,02-5,51; p=0,04].

2. Ризик ЕАГ зростає загалом у жінок за гіпертригліцеридемії та високого ХС ЛПНЩ майже у 3 і 4 рази [OR=2,95; 95%CI:1,08-4,35; p=0,035 і



OR=3,67; 95%CI:1,27-10,6; p=0,01], у чоловіків – за низького ХС ЛПВЩ та високого ІА [OR=3,27; 95%CI:1,22-8,73; p=0,01 і OR=3,43; 95%CI:1,30-8,65; p=0,022], відповідно.

3. Ризик гіповітамінозу 25(OH) D підвищується у хворих на ЕАГ із T-алелем гена *AGT* (rs699) у генотипі майже у 7 разів [OR=6,80; 95%CI:1,13-40,82; p=0,038], за протективної ролі CC-генотипу [OR=0,15; 95%CI:0,02-0,88; p=0,038]. А ризик гіпокальціємії зростає у понад 6 разів у хворих на ГХ із GG-генотипом гена *VDR* (rs2228570) [OR=6,25; 95%CI:1,05-37,37; p=0,046], за найнижчих шансів у носіїв A-алеля [OR=0,16; 95%CI:0,03-0,96; p=0,046].

#### **Матеріали розділу 4 викладено в наступних публікаціях:**

1. Repchuk Y, Sydorчук L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorчук A, Iftoda O. Association of lipids' metabolism with vitamin D receptor (rs10735810, rs222857) and angiotensinogen (rs699) genes polymorphism in essential hypertensive patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021; 9(A):1052–1056. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).
2. Repchuk YuV. The association of hormonal and metabolic parameters and the *AGT* gene polymorphism (rs699) in patients with essential hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с.103. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).

3. Repchuk YuV., Sydoruk L.P. Lipids' metabolism and angiotensinogen (rs699) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e209-210. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837580.06312.9b> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
4. Repchuk YuV. Obesity and vitamin D receptor (VDR, rs2228570) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e223. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837748.10306.d4> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
5. Repchuk YuV., Sydoruk LP, Semianiv MM, Voronyuk KO. The changes in vitamin D and ionized calcium levels in patients with essential hypertension depending on the AGT gene (rs699) polymorphism. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e223. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837744.54078.8b> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
6. *Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Зміни ліпідного обміну у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена ангіотензиногену (AGT,rs699). В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»;*

2021 Гру 1; Умань. Умань; 2021, с. 239-43. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання статті).*

7. Sydorчук L, Рерчук Y. Association of angiotensinogen gene polymorphism (AGT 704 T>C) with arterial hypertension. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 Чер 6-7; Київ. Київ; 2019, с.60-61. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

## РОЗДІЛ 5

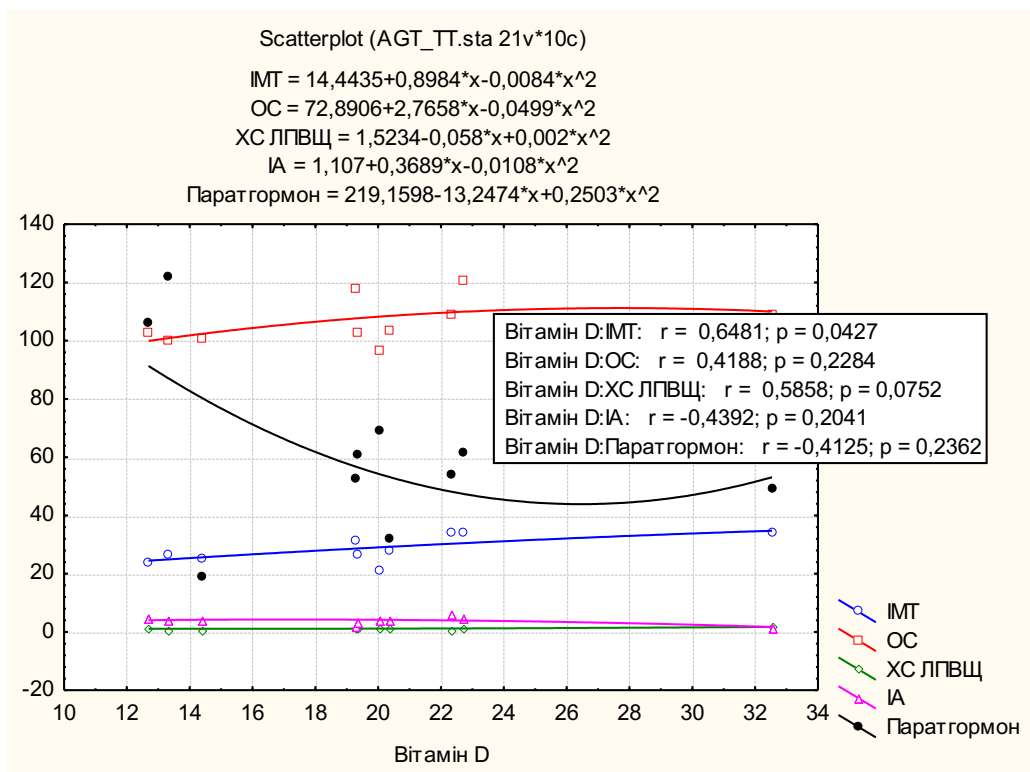
### КОРЕЛЯЦІЇ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *VDR* (RS2228570) ТА *AGT* (RS699)

З метою оцінки зв'язку клінічних, антропометричних, анамнестично-демографічних, біохімічних, метаболічних та гормональних параметрів у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану генів *AGT* (rs699) і *VDR* (rs2228570) виконали кореляційний аналіз: для кількісних ознак застосували парний лінійний коефіцієнт Пірсона ( $r$ ) за умови нормального розподілу, для рангових ознак, розподіл яких не підпорядковувався нормальному закону, використали непараметричний коефіцієнт Спірмена ( $r$ ), за нелінійного зв'язку – виконали регресійний аналіз. За  $n < 30$ , коли розподіл вибіркового коефіцієнтів починав відхилятися від нормального, застосували додатково методику  $z$ -Фішера із перевіркою 0-гіпотези за критерієм Стюдента.

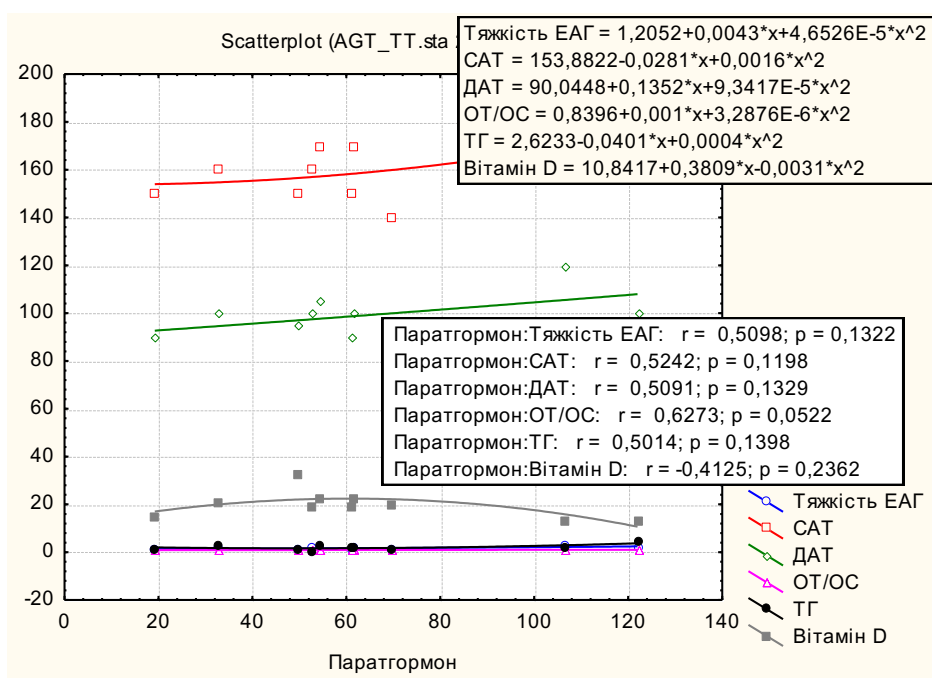
Матриця кореляцій зазначених вище показників у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) наведена в таблиці 5.1. Також для статистично значущих залежних ознак побудовано діаграми із наведенням формул множинного кореляційного аналізу за показниками парної кореляції (рис. 5.1-5.5). Вітамін Д прямо помірно корелює з ІМТ ( $r=0,65$ ;  $p=0,043$ ). ПТГ має тісний зв'язок із показником ОТ/ОС ( $r=0,63$ ;  $p=0,05$ ). САТ тісно корелює із тяжкістю ЕАГ, ДАТ, ОТ та ОТ/ОС ( $r=0,66-0,92$ ;  $p \leq 0,037-0,001$ ). ІМТ прямо зв'язаний із антропометричними параметрами ОТ, ОС та ОТ/ОС ( $r=0,70-0,81$ ;  $p \leq 0,022$ ), концентрацією вітаміну Д ( $r=0,65$ ;  $p=0,043$ ) і зворотно із рівнем у крові іонізованого  $Ca^{2+}$  ( $r=-0,71$ ;  $p=0,02$ ). ІА прямо зв'язаний із рівнем глюкози ( $r=0,68$ ;  $p=0,031$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=0,65$ ;  $p=0,044$ ) і зворотно із ХС ЛПВЩ ( $r=-0,80$ ;  $p=0,005$ ). Також виявили тісну кореляцію ЗХС та ХС ЛПНЩ ( $r=0,96$ ;  $p < 0,001$ ), ЕАГ у чоловіків, які курять ( $r=-0,67$ ;  $p=0,035$ ).

**Кореляції окремих клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів у хворих на гіпертонічну хворобу із *TT*-генотипом гена *AGT* (rs699)**

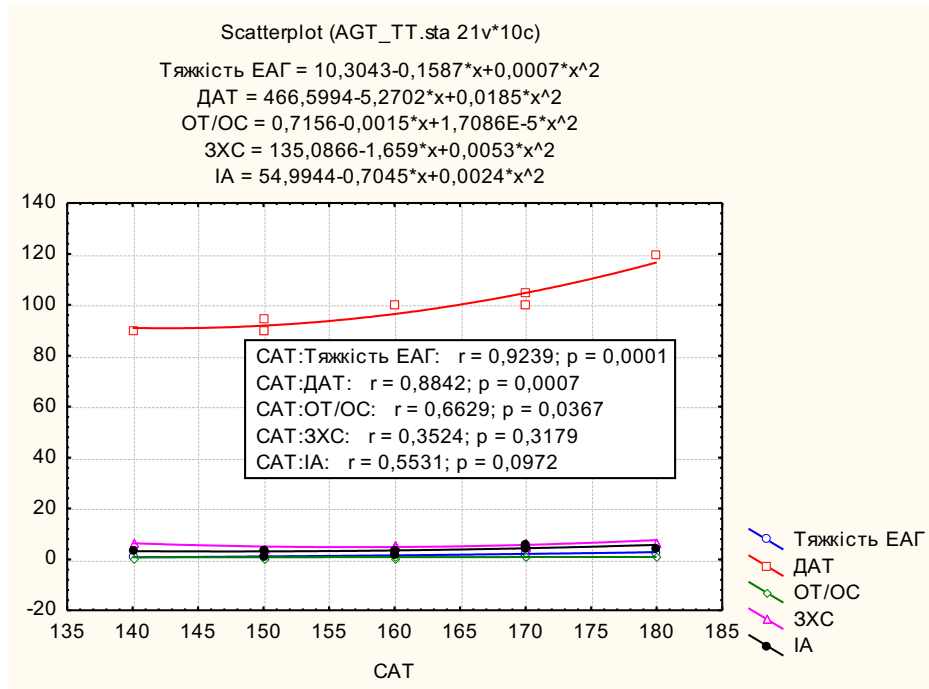
Показники	Вітамін Д	Паратгормон	САТ	ІМТ	ІА
Вік	-0,13	0,25	0,02	0,09	-0,12
Стать	0,12	0,44	0,01	-0,16	-0,48
Тяжкість ЕАГ	-0,14	0,51	<b>0,92</b> <b>p&lt;0,001</b>	0,08	0,46
САТ	-0,35	0,52	1,0	0,58	0,55
ДАТ	-0,29	0,51	0,88 <b>p=0,001</b>	0,18	0,42
ІМТ	<b>0,65</b> <b>p=0,043</b>	-0,28	0,58	1,0	0,50
ЦД 2	-0,31	0,41	0,21	0,07	0,21
Куріння	-0,32	-0,49	-0,28	-0,22	0,02
ОТ	0,10	0,30	<b>0,70</b> <b>P=0,023</b>	<b>0,72</b> <b>P=0,018</b>	0,39
ОС	0,42	-0,22	0,33	<b>0,81</b> <b>P=0,005</b>	0,09
ОТ/ОС	0,25	<b>0,63</b> <b>p=0,05</b>	0,66 <b>P=0,037</b>	<b>0,70</b> <b>P=0,022</b>	0,59
Обтяжений сімейний анамнез	-0,15	0,33	0,21	0,29	0,44
Іонізований Ca <sup>2+</sup>	-0,46	0,40	-0,22	<b>-0,71</b> <b>P=0,02</b>	-0,10
Глюкоза	0,02	0,03	0,31	0,36	<b>0,68</b> <b>P=0,031</b>
ЗХС	-0,26	0,38	0,35	0,31	0,59
ТГ	-0,36	0,50	0,42	0,19	0,55
ХС ЛПВЩ	0,59	-0,06	-0,39	-0,07	<b>-0,80</b> <b>P=0,005</b>
ХС ЛПНЩ	-0,37	0,25	0,41	0,26	<b>0,65</b> <b>P=0,044</b>
ІА	-0,44	0,25	0,55	0,15	1,0
Вітамін Д	1,0	-0,41	-0,35	<b>0,65</b> <b>P=0,043</b>	-0,44
Паратгормон	-0,41	1,0	0,52	-0,28	0,25



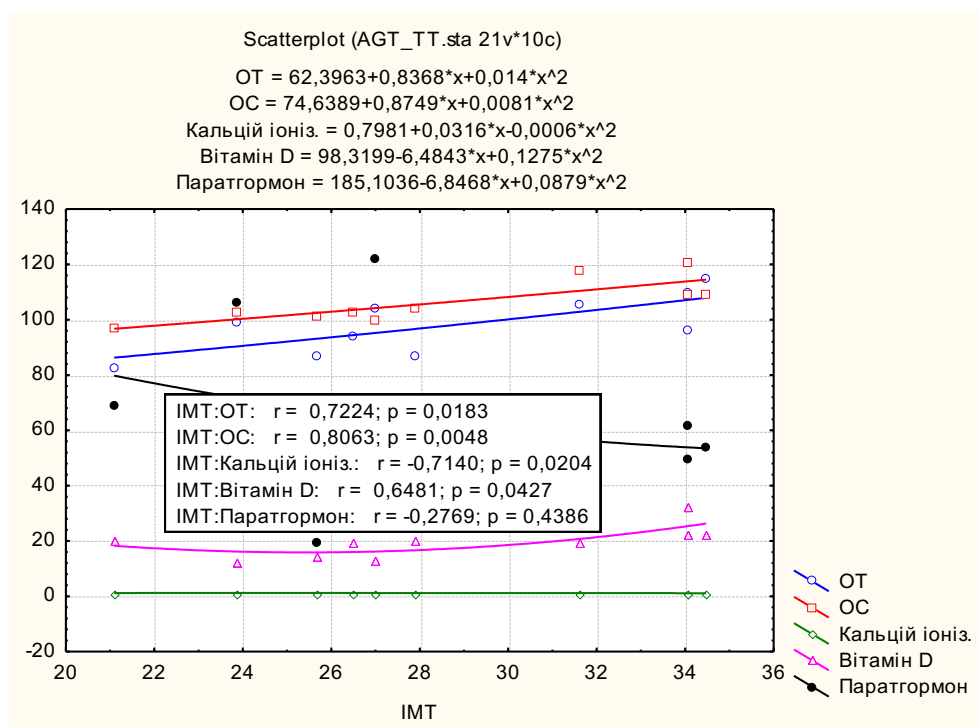
**Рисунок 5.1.** Окремі статистично значимі зв'язки вітаміну Д крові із клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *ТТ*-генотипу гена *AGT* (rs699)



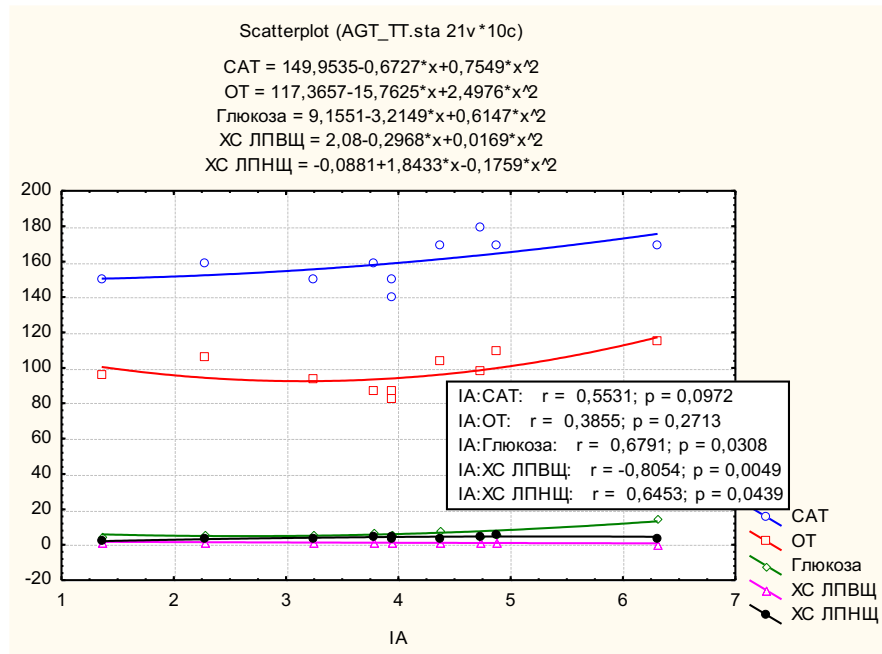
**Рисунок 5.2.** Окремі статистично значимі зв'язки паратиреоїдного гормону із клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *ТТ*-генотипу гена *AGT* (rs699)



**Рисунок 5.3.** Окремі статистично значимі зв'язки систолічного артеріального тиску із клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699)



**Рисунок 5.4.** Окремі статистично значимі зв'язки індексу маси тіла із клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699)

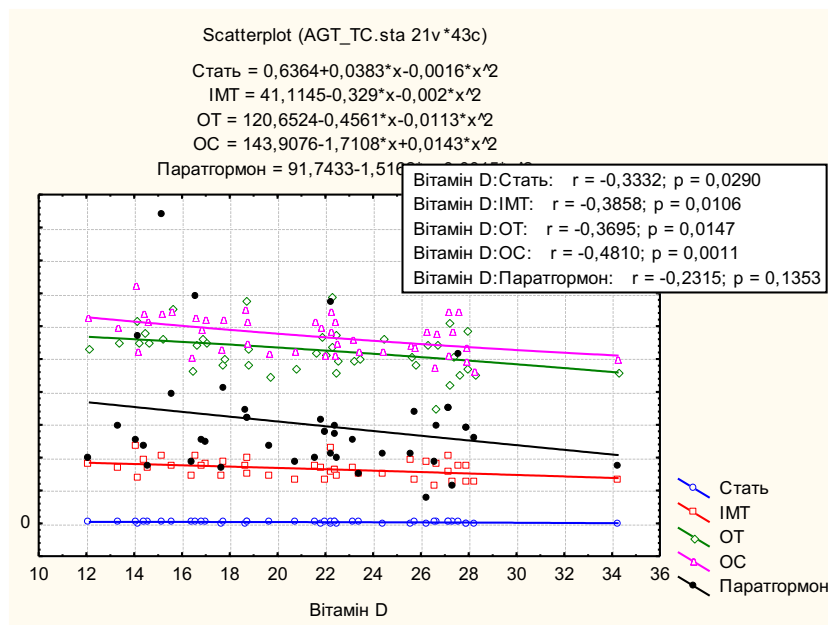


**Рисунок 5.5.** Статистично значимі зв'язки індексу атерогенності з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699).

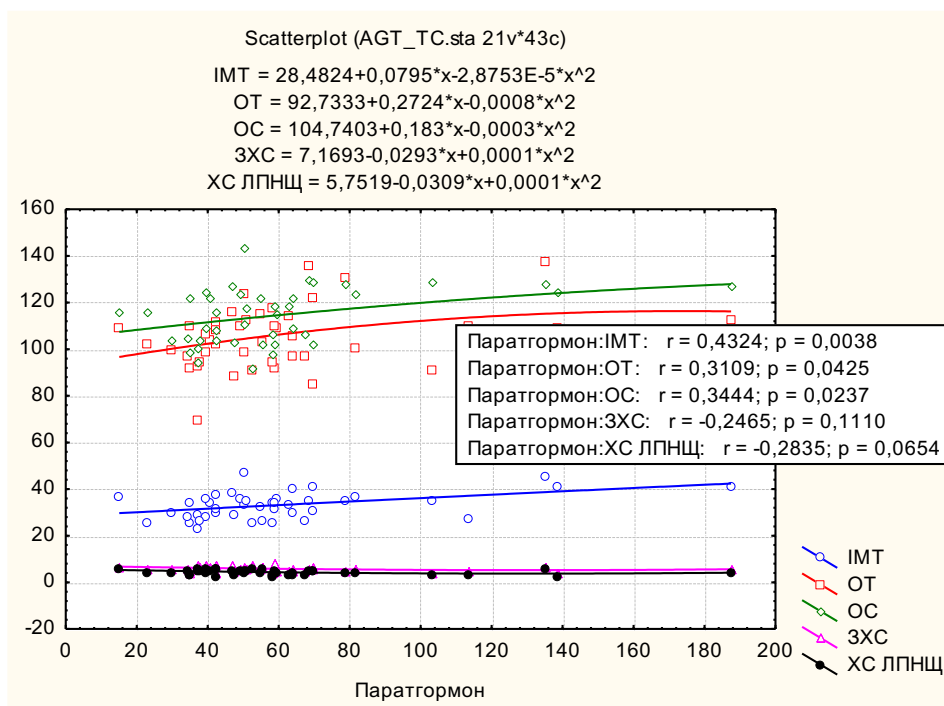
Матриця кореляцій лабораторно-антропометричних показників у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *AGT* (rs699) (табл. 5.2, рис. 5.6-5.10) засвідчила, що вітамін Д негативно корелює зі статтю (у чоловіків –  $r=-0,33$ ;  $p=0,029$ ), ІМТ ( $r=-0,39$ ;  $p=0,011$ ), ОТ і ОС ( $r=-0,37$ ;  $p=0,015$  і  $r=-0,48$ ;  $p=0,001$ ). ПТГ прямо залежить від ІМТ, ОТ і ОС ( $r=0,31-0,43$ ;  $p \leq 0,042-0,004$ ). САТ прямо асоціює з віком, тяжкістю ЕАГ та ДАТ ( $r=0,31-0,87$ ;  $p \leq 0,044-0,001$ ), в також ІА ( $r=0,34$ ;  $P=0,028$ ), зворотно із рівнем іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  ( $r=-0,39$ ;  $p=0,01$ ). ІМТ напряму зв'язаний із ОТ і ОС ( $r=0,68$ ;  $p < 0,001$  і  $r=0,84$ ;  $p < 0,001$ ), а також із рівнем ПТГ ( $r=0,43$ ;  $p=0,004$ ), за негативної кореляції із вмістом вітаміну Д ( $r=-0,38$   $P=0,011$ ). ІА прямо корелює із тяжкістю ЕАГ, САТ, ДАТ ( $r=0,34-0,39$ ;  $p \leq 0,028-0,011$ ), ОТ/ОС ( $r=0,35$ ;  $p=0,02$ ), показниками ліпідного обміну – ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ ( $r=0,46-0,59$ ;  $p \leq 0,002-0,001$ ) та зворотно із ХС ЛПВЩ ( $r=-0,48$ ;  $P=0,001$ ). Встановили, що тяжкість ЕАГ також прямо корелює з віком, САТ, ДАТ, ІА ( $r=0,30-0,87$ ;  $p \leq 0,048-0,001$ ), зворотно зі статтю (у чоловіків), вмістом іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$ , ХС ЛПВЩ ( $r=-0,31-$



0,34;  $P \leq 0,042-0,028$ ). ЗХС прямо залежить від ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ІА ( $r=0,46-0,92$ ;  $p \leq 0,002-0,001$ ), а ОТ – від куріння ( $r=0,37$ ;  $P=0,013$ ).



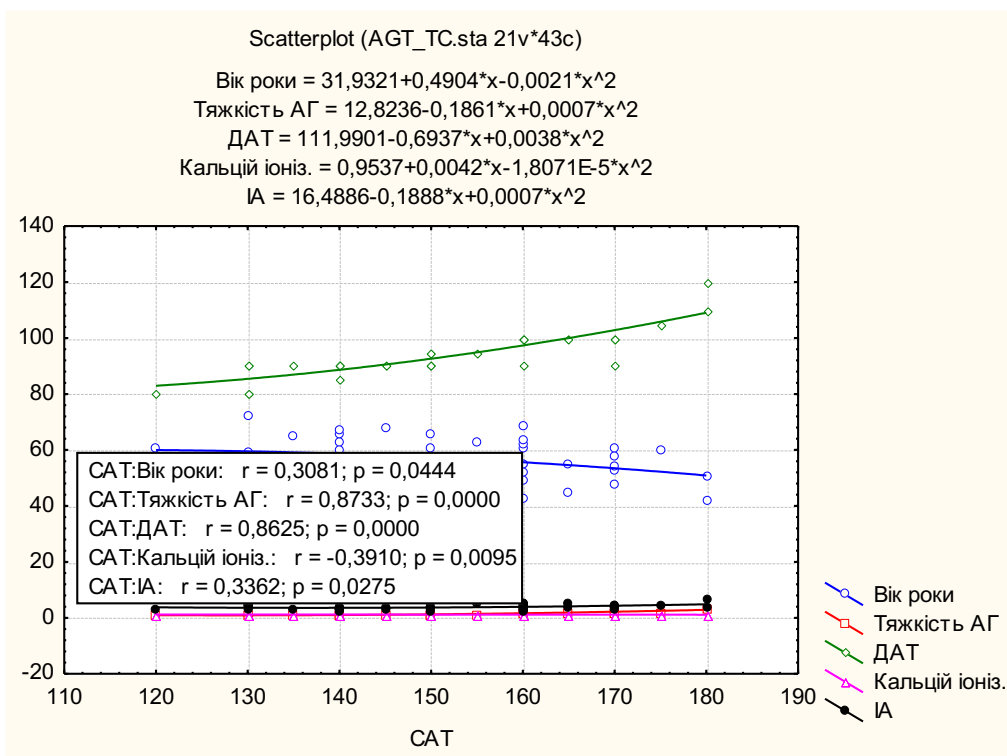
**Рисунок 5.6.** Кореляції рівня вітаміну Д крові із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *TC*-генотипу гена *AGT* (rs699)



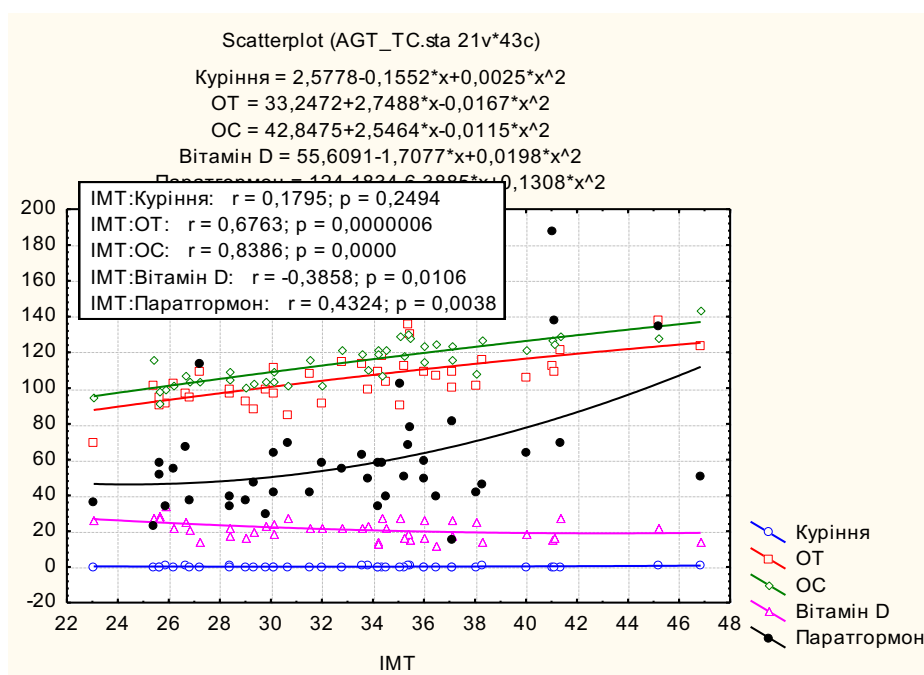
**Рисунок 5.7.** Статистично значимі зв'язки рівня паратиреоїдного гормону із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *TC*-генотипу гена *AGT* (rs699)

Кореляції окремих антропометричних, клінічних та метаболічно-гормональних показників у хворих-носіїв *ТС*-генотипу гена *AGT* (rs699)

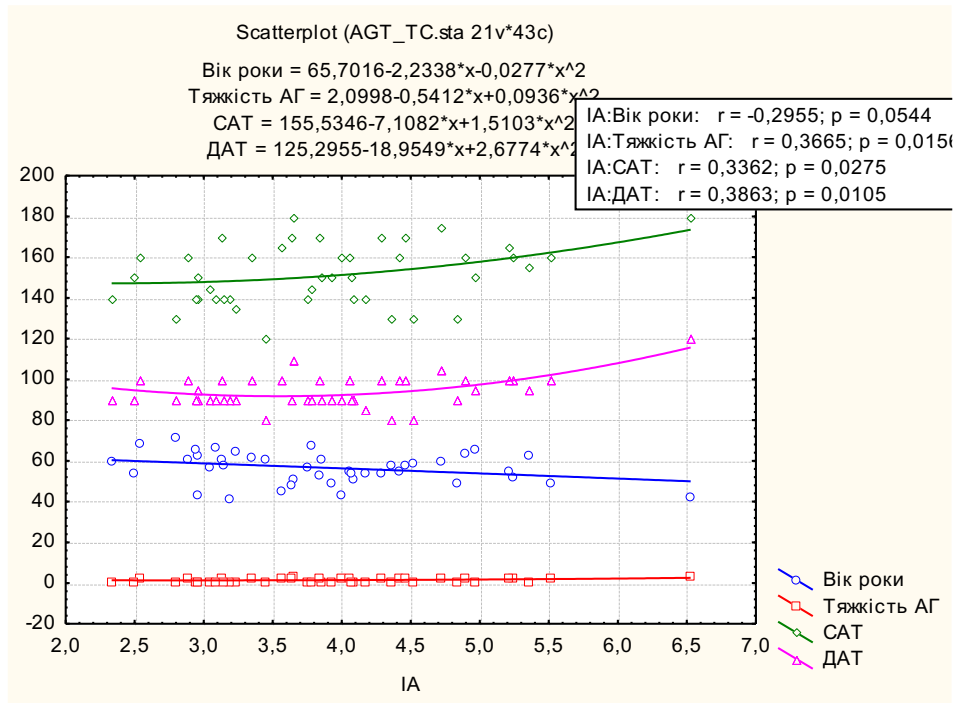
Показники	Вітамін Д	Паратгормон	САГ	ІМТ	ІА
Вік	-0,11	0,12	<b>0,31</b> <b>P=0,044</b>	-0,01	0,30 P=0,054
Стать	<b>-0,33</b> <b>P=0,029</b>	0,04	-0,15	0,14	-0,29 P=0,062
Тяжкість ЕАГ	0,13	-0,05	<b>0,87</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,12	<b>0,37</b> <b>P=0,016</b>
САГ	0,06	0,03	1,0	0,05	<b>0,34</b> <b>P=0,028</b>
ДАГ	0,14	0,09	<b>0,86</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,09	<b>0,39</b> <b>P=0,011</b>
ІМТ	<b>-0,39</b> <b>P=0,011</b>	<b>0,43</b> <b>P=0,004</b>	0,05	1,0	-0,01
ЦД 2	-0,15	0,05	-0,21	0,17	-0,08
Куріння	-0,06	0,05	-0,05	0,18	-0,06
ОТ	<b>-0,37</b> <b>P=0,015</b>	<b>0,31</b> <b>P=0,042</b>	0,14	<b>0,68</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,18
ОС	<b>-0,48</b> <b>P=0,001</b>	<b>0,34</b> <b>P=0,024</b>	0,07	<b>0,84</b> <b>P&lt;0,001</b>	-0,11
ОТ/ОС	0,03	0,05	0,12	0,09	<b>0,35</b> <b>P=0,02</b>
Обтяжений сімейний анамнез	0,09	0,14	0,08	-0,01	-0,05
Іонізований Са <sup>2+</sup>	-0,07	0,03	<b>-0,39</b> <b>P=0,01</b>	-0,11	-0,16
Глюкоза	-0,19	-0,01	-0,05	0,01	0,13
ЗХС	-0,11	-0,25	0,04	-0,08	<b>0,46</b> <b>P=0,002</b>
ТГ	-0,24	-0,21	0,16	0,10	<b>0,47</b> <b>P=0,002</b>
ХС ЛПВЩ	-0,17	-0,02	-0,23	-0,01	<b>-0,48</b> <b>P=0,001</b>
ХС ЛПНЩ	0,04	-0,28	0,08	-0,09	<b>0,59</b> <b>P&lt;0,001</b>
ІА	0,05	-0,25	<b>0,34</b> <b>P=0,028</b>	-0,01	1,0
Вітамін Д	1,0	-0,23	0,05	<b>-0,38</b> <b>P=0,011</b>	0,05
Паратгормон	-0,23	1,0	-0,03	<b>0,43</b> <b>P=0,004</b>	-0,25



**Рисунок 5.8.** Кореляції систолічного артеріального тиску із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *TC*-генотипу гена *AGT* (rs699)



**Рисунок 5.9.** Кореляції індексу маси тіла із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *TC*-генотипу гена *AGT* (rs699)



**Рисунок 5.10.** Кореляції індексу атерогенності із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *TC*-генотипу гена *AGT* (rs699)

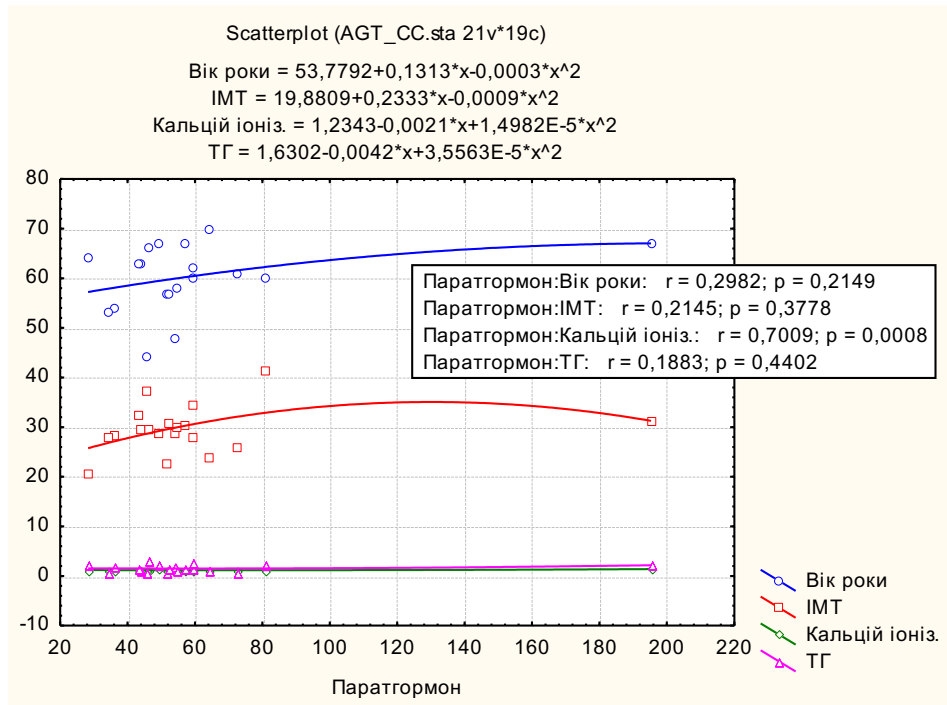
Матриця кореляцій лабораторних та клінічно-антропометричних показників у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs699) (табл. 5.3, рис. 5.11-5.14) підтвердила прямий зв'язок рівня ПТГ крові з іонізованим  $Ca^{2+}$  ( $r=0,70$ ;  $p=0,001$ ); САТ із тяжкістю ЕАГ ( $r=0,83$ ;  $p<0,001$ ) і ДАТ ( $r=0,75$ ;  $p<0,001$ ); ІМТ із ОТ і ОС ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,78$ ;  $p<0,001$ ); ІА з показниками ліпідної панелі – ТГ ( $r=0,69$ ;  $p=0,001$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=0,56$ ;  $p=0,013$ ), зворотно – з ХС ЛПВЩ ( $r=-0,48$ ;  $p=0,037$ ), відповідно.

Тяжкість ЕАГ прямо залежить від САТ і ДАТ ( $r=0,83$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,69$ ;  $p=0,001$ ). ЗХС корелює з віком у чоловіків ( $r=0,51$ ;  $p=0,025$ ), ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ ( $r=0,55$ ;  $p=0,014$  і  $r=0,98$ ;  $p<0,001$ ). У курців встановили зв'язок із ОТ, ОТ/ОС ( $r=0,48$ ;  $p=0,037$  і  $r=0,53$ ;  $p=0,021$ ) та рівнем ТГ ( $r=0,49$ ;  $p=0,035$ ).

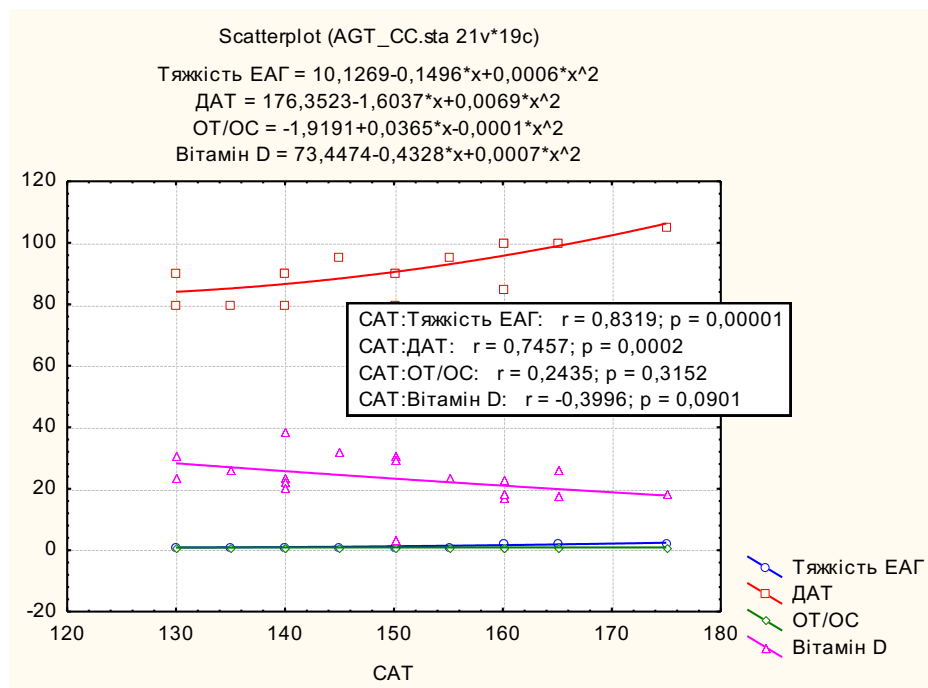
Таблиця 5.3

Кореляції окремих антропометричних, клінічних та метаболічно-гормональних показників у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs699)

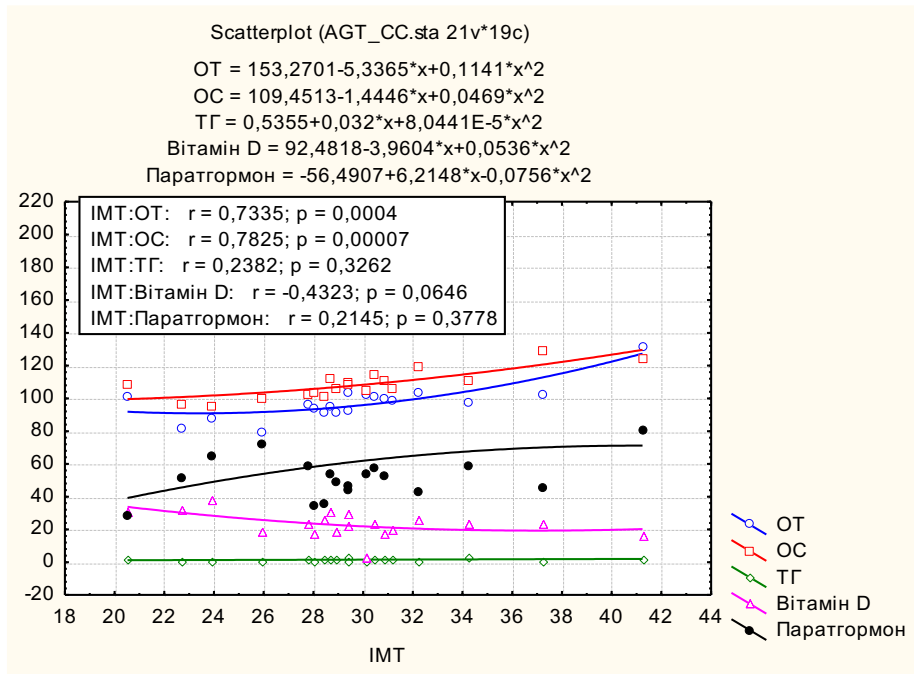
Показники	Вітамін Д	Паратгормон	САТ	ІМТ	ІА
Вік	0,11	0,30	0,10	-0,25	0,05
Стать	0,14	0,05	-0,09	-0,09	-0,12
Тяжкість ЕАГ	-0,36	-0,11	<b>0,83</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,17	0,27
САТ	-0,40	-0,16	1,0	-0,07	0,18
ДАТ	-0,28	0,05	<b>0,75</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,04	0,28
ІМТ	<b>-0,43</b> <b>P=0,055</b>	0,21	-0,07	1,0	0,09
ЦД 2	-0,01	-0,10	0,04	0,10	0,25
Куріння	-0,1	-0,06	0,17	0,32	0,38
ОТ	-0,36	0,11	0,01	<b>0,73</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,26
ОС	-0,18	-0,05	-0,25	<b>0,78</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,11
ОТ/ОС	-0,33	0,21	0,24	0,25	0,27
Обтяжений сімейний анамнез	0,18	0,13	-0,21	0,14	-0,001
Іонізований Са <sup>2+</sup>	-0,09	<b>0,70</b> <b>P=0,001</b>	0,07	-0,10	-0,07
Глюкоза	-0,17	0,02	0,10	0,14	-0,15
ЗХС	-0,10	-0,02	-0,05	0,09	0,43
ТГ	-0,05	0,19	-0,09	0,24	<b>0,69</b> <b>P=0,001</b>
ХС ЛПВЩ	-0,23	-0,08	0,13	0,01	<b>-0,48</b> <b>P=0,037</b>
ХС ЛПНЩ	-0,02	-0,02	-0,08	0,06	<b>0,56</b> <b>P=0,013</b>
ІА	0,03	0,01	-0,18	0,09	1,0
Вітамін Д	1,0	-0,15	-0,40	-0,43	0,03
Паратгормон	-0,15	1,0	-0,18	0,21	0,01



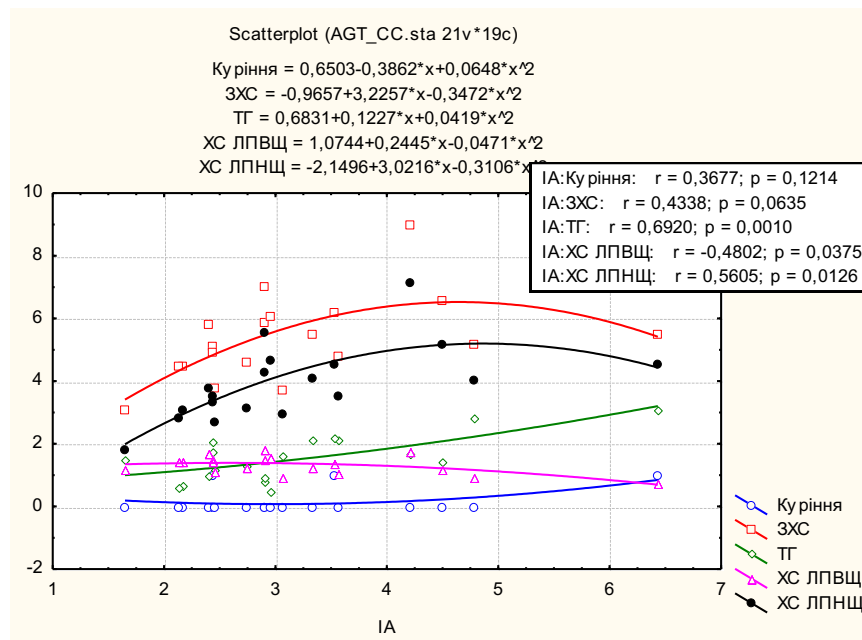
**Рисунок 5.11.** Кореляції рівня паратгормону із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs699)



**Рисунок 5.12.** Кореляції систолічного артеріального тиску із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs699)



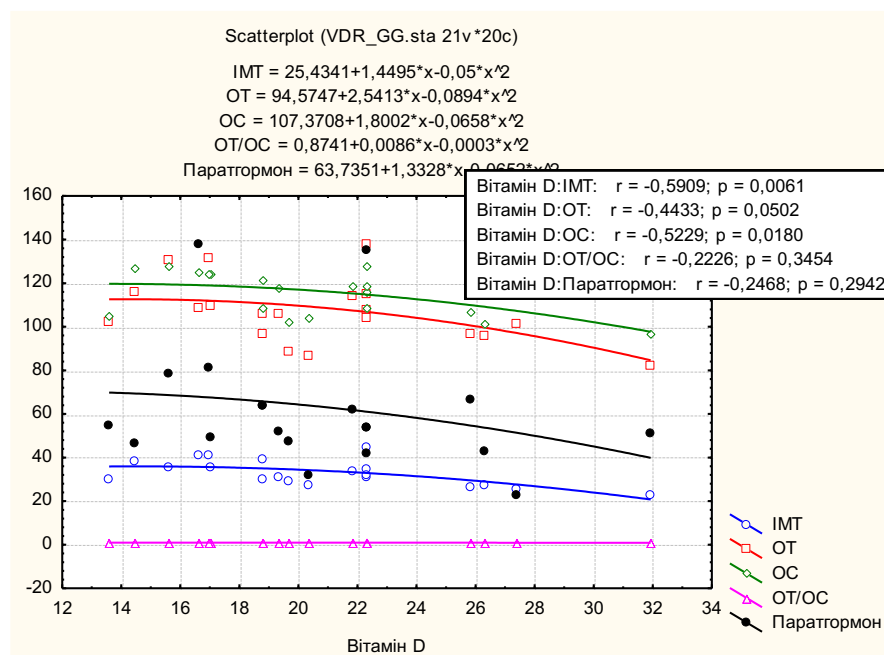
**Рисунок 5.13.** Кореляції індексу маси тіла із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs699)



**Рисунок 5.14.** Кореляції індексу маси тіла із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs699)

Кореляції клінічних, лабораторних та антропометричних показників у хворих на ЕАГ носіїв *GG*-генотипу гена *VDR* (rs2228570) (табл. 5.4, рис. 5.15-5.19) засвідчили зворотний зв'язок вітаміну 25(ОН) D крові із ІМТ, ОТ та ОС ( $r=-0,59$ -/ $-0,44$ /;  $p\leq 0,05$ - $0,006$ ); ПТГ навпаки прямо корелює з ІМТ, ОТ та ОС ( $r=0,50$ - $0,71$ ;  $p\leq 0,025$ - $0,001$ ); САТ також прямо асоціює з тяжкістю ЕАГ, ДАТ та ОТ/ОС ( $r=0,49$ - $0,92$ ;  $p\leq 0,029$ - $0,001$ ); ІМТ окрім вітаміну D і ПТГ, як зазначено вище, корелює напряду з ОТ, ОС та ОТ/ОС ( $r=0,52$ - $0,82$ ;  $p\leq 0,02$ - $0,001$ ); ІА напряду зв'язаний із ДАТ ( $r=0,49$ ;  $p=0,03$ ) та показниками метаболічних розладів, такими як ОТ/ОС ( $r=0,56$ ;  $p=0,011$ ), глюкоза ( $r=0,57$ ;  $p=0,007$ ), ТГ і ХС ЛПНЩ ( $r=0,70$ ;  $p=0,001$  і  $r=0,47$ ;  $p=0,037$ ) і зворотно з ХС ЛПВЩ ( $r=-0,58$ ;  $p=0,007$ ).

Тяжкість ЕАГ прямо корелює з САТ і ДАТ ( $r=0,92$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,80$ ;  $p<0,001$ ), ЗХС із ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ ( $r=0,55$ ;  $p=0,013$  і  $r=0,95$ ;  $p<0,001$ ), відповідно. Іонізований  $\text{Ca}^{2+}$  зворотно погранично пов'язаний із рівнем глюкози крові ( $r=-0,43$ ;  $p=0,052$ ). Курці мають більший ОТ, ОС та ОТ/ОС ( $r=0,48$ - $0,65$ ;  $p\leq 0,031$ - $0,002$ ).

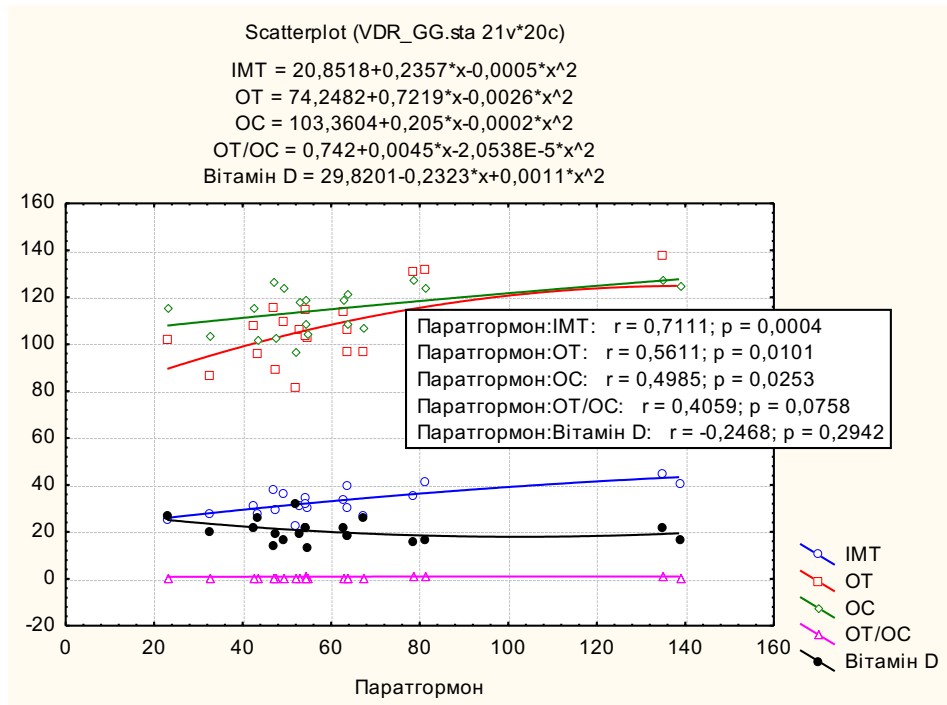


**Рисунок 5.15.** Кореляції рівня вітаміну 25(ОН) D із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на гіпертензію носіїв *GG*-генотипу гена *VDR* (rs2228570)

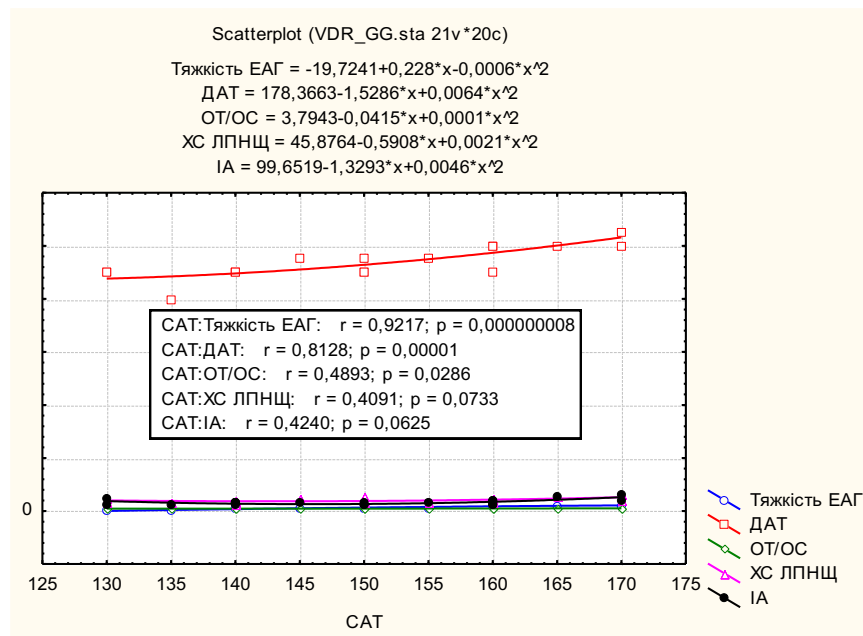


**Кореляції окремих антропометричних, клінічних та метаболічно-гормональних показників у хворих-носіїв GG-генотипу гена VDR (rs2228570)**

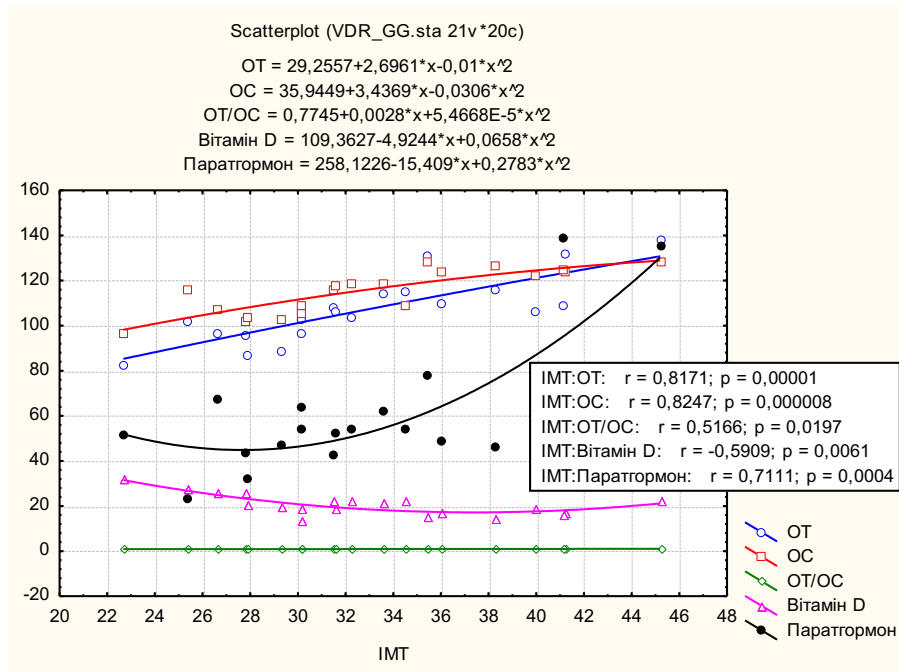
Показники	Вітамін Д	Паратгормон	САТ	ІМТ	ІА
Вік	0,25	0,06	0,34	-0,01	0,25
Стать	0,02	-0,22	-0,24	-0,27	-0,33
Тяжкість ЕАГ	0,03	0,06	<b>0,92</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,07	0,32
САТ	0,07	-0,06	1,0	0,04	0,42
ДАТ	0,25	-0,10	<b>0,81</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,03	<b>0,49</b> <b>P=0,03</b>
ІМТ	<b>-0,59</b> <b>P=0,006</b>	<b>0,71</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,04	1,0	0,29
ЦД 2	-0,15	0,01	-0,07	0,28	0,24
Куріння	-0,17	0,38	0,02	0,42	0,08
ОТ	<b>-0,44</b> <b>P=0,05</b>	<b>0,56</b> <b>P=0,01</b>	0,28	<b>0,82</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,41
ОС	<b>-0,52</b> <b>P=0,018</b>	<b>0,50</b> <b>P=0,025</b>	-0,04	<b>0,82</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,12
ОТ/ОС	-0,22	0,41	<b>0,49</b> <b>P=0,029</b>	<b>0,52</b> <b>P=0,02</b>	<b>0,56</b> <b>P=0,011</b>
Обтяжений сімейний анамнез	-0,10	-0,01	-0,10	0,18	-0,09
Іонізований Са <sup>2+</sup>	-0,15	-0,19	-0,15	-0,14	-0,13
Глюкоза	-0,03	0,03	0,31	0,28	<b>0,57</b> <b>P=0,007</b>
ЗХС	-0,10	-0,07	0,36	0,27	0,33
ТГ	-0,15	-0,12	0,34	0,25	<b>0,70</b> <b>P=0,001</b>
ХС ЛПВЩ	-0,20	-0,20	-0,05	-0,02	<b>-0,58</b> <b>P=0,007</b>
ХС ЛПНЩ	0,01	-0,02	0,41	0,28	<b>0,47</b> <b>P=0,037</b>
ІА	0,06	0,13	0,42	0,29	1,0
Вітамін Д	1,0	-0,25	0,07	<b>-0,59</b> <b>P=0,006</b>	0,06
Паратгормон	-0,25	1,0	-0,06	<b>0,71</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,12



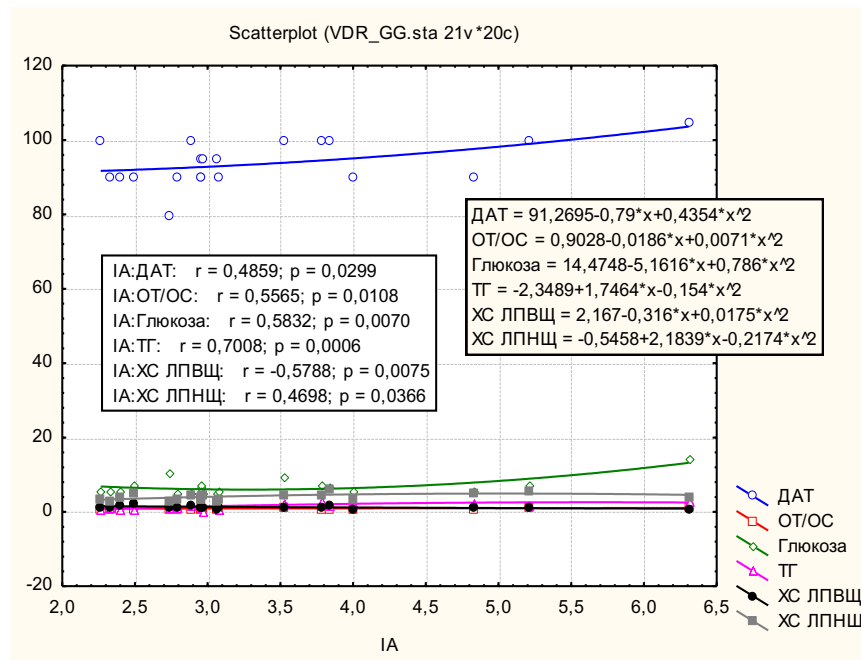
**Рисунок 5.16.** Кореляції рівня паратиреоїдного гормону із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на гіпертензію носіїв GG-генотипу гена *VDR* (rs2228570)



**Рисунок 5.17.** Кореляції систолічного артеріального тиску (САТ) із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв GG-генотипу гена *VDR* (rs2228570)



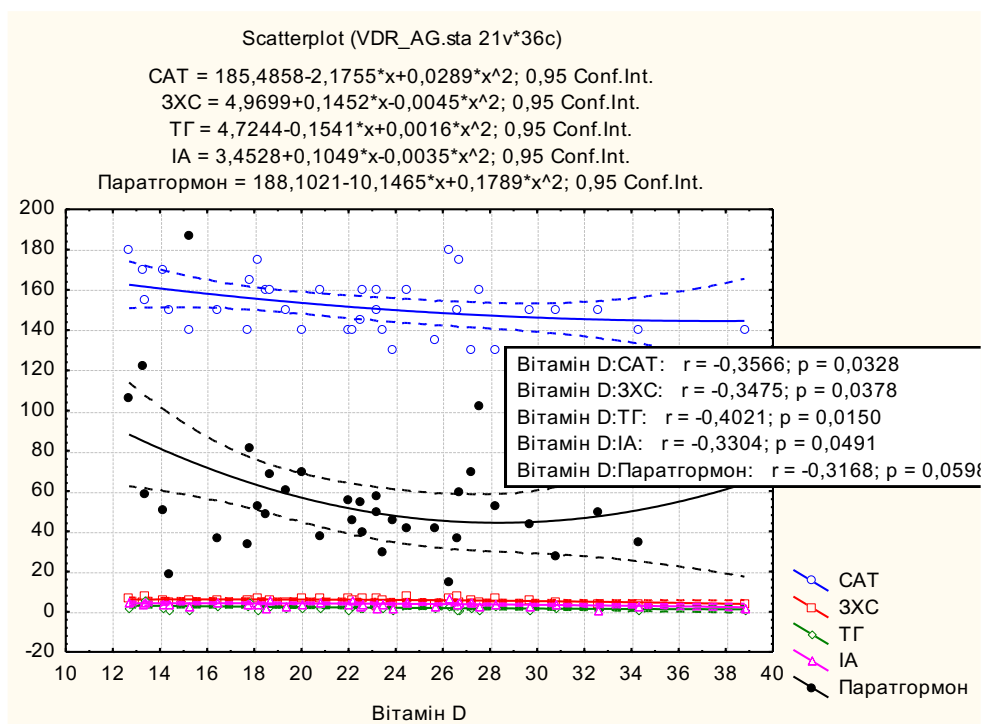
**Рисунок 5.18.** Кореляції індексу маси тіла (ІМТ) з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв GG-генотипу гена VDR (rs2228570)



**Рисунок 5.19.** Кореляції індексу атерогенності (ІА) з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв GG-генотипу гена VDR (rs2228570)

Кореляційна матриця антропометричних, клінічних та лабораторних показників у хворих на ЕАГ із *AG*-генотипом гена *VDR* (rs2228570) (табл. 5.5, рис. 5.20-5.24) підтвердила негативний зв'язок вітаміну 25(ОН) D із САТ ( $r=-0,36$ ;  $p=0,033$ ) та окремими показниками жирового обміну – ЗХС і ТГ ( $r=-0,35$ ;  $p=0,038$  і  $r=-0,40$ ;  $p=0,015$ ), відповідно; у жінок рівень ПТГ був погранично вище ( $r=0,33$ ;  $p=0,051$ ); САТ очікувано впливав на тяжкість ЕАГ та ДАТ ( $r=0,93$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,81$ ;  $p<0,001$ ); ІМТ тісно зв'язаний із ОТ і ОС ( $r=0,68$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,86$ ;  $p<0,001$ ), а ІА прямо корелює з показниками метаболічних розладів – ОТ/ОС, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ ( $r=0,48-0,75$ ;  $p\leq 0,003-0,001$ ) і зворотно зі статтю (у чоловіків  $r=-0,34$ ;  $p=0,044$ ), вмістом вітаміну Д ( $r=-0,33$ ;  $p=0,049$ ) і ХС ЛПВЩ ( $r=-0,56$ ;  $p<0,001$ ).

Тяжкість ЕАГ очікувано прямо корелює із САТ і ДАТ у носіїв *AG*-генотипу гена *VDR* (rs2228570) ( $r=0,93$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,81$ ;  $p<0,001$ ); ЗХС – прямо із ХС ЛПНЩ, ІА ( $r=0,92$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,64$ ;  $p<0,001$ ) і зворотно з вітаміном Д ( $r=-0,35$ ;  $p=0,038$ ); гіпертензія частіше траплялась у курців чоловіків ( $r=0,44$ ;  $p=0,008$ ).

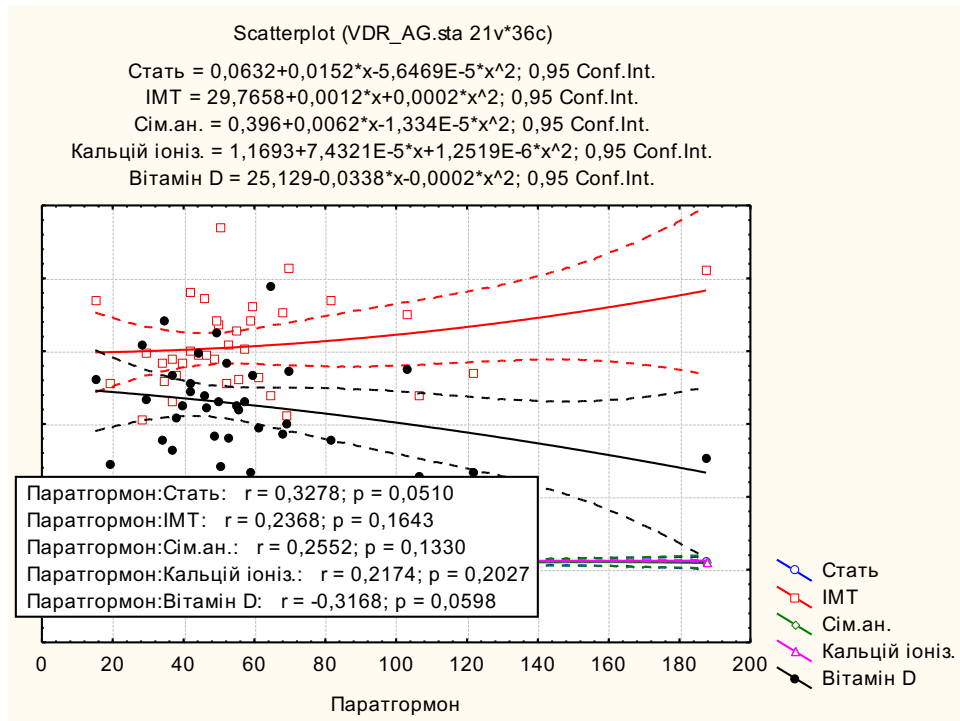


**Рисунок 5.20.** Кореляції вмісту вітаміну 25(ОН) D з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих з *AG*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)

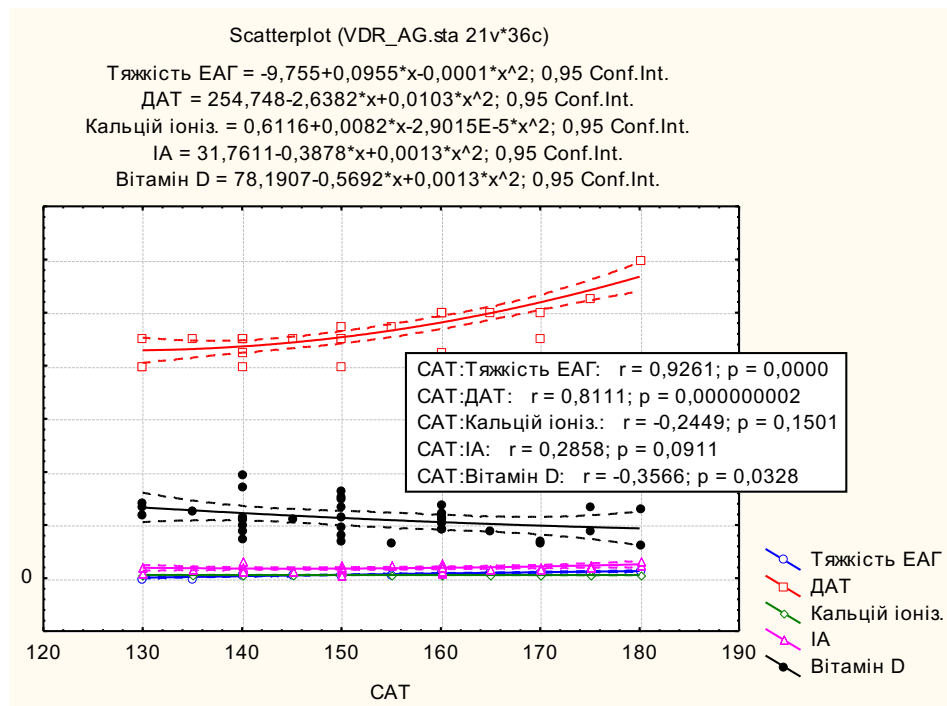
Таблиця 5.5

Кореляції низки антропометричних, клінічних та метаболічно-гормональних показників у хворих-носіїв *AG*-генотипу гена *VDR* (rs2228570)

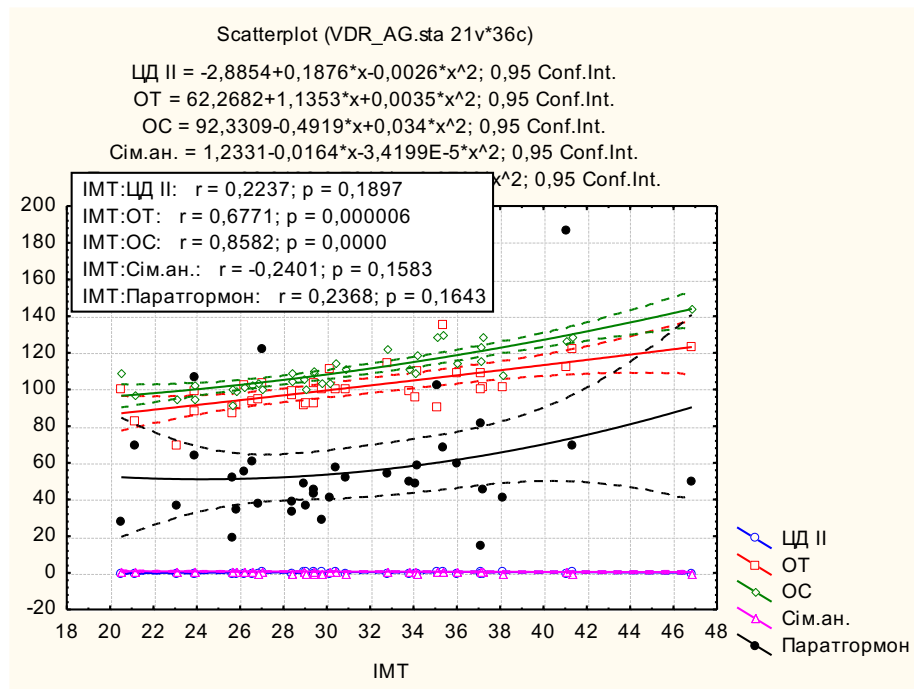
Показники	Вітамін Д	Паратгормон	САТ	ІМТ	ІА
Вік	0,05	0,15	-0,06	0,27	-0,20
Стать	0,24	<b>0,33</b> <b>P=0,051</b>	0,17	0,12	<b>-0,34</b> <b>P=0,044</b>
Тяжкість ЕАГ	-0,31	0,13	<b>0,93</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,01	0,28
САТ	<b>-0,36</b> <b>P=0,033</b>	0,08	1,0	0,11	0,29
ДАТ	-0,23	0,13	<b>0,81</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,06	0,29
ІМТ	-0,16	0,24	0,11	1,0	-0,03
ЦД 2	-0,07	0,14	0,02	0,22	-0,18
Куріння	-0,15	-0,22	-0,08	0,11	0,21
ОТ	-0,26	0,21	0,18	<b>0,68</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,30
ОС	-0,21	0,28	0,18	<b>0,86</b> <b>P&lt;0,001</b>	-0,06
ОТ/ОС	-0,09	-0,02	0,03	-0,11	<b>0,48</b> <b>P=0,003</b>
Обтяжений сімейний анамнез ССЗ	0,19	0,25	0,04	-0,24	-0,17
Іонізований Са <sup>2+</sup>	-0,07	0,22	-0,24	-0,15	-0,22
Глюкоза	-0,17	-0,06	-0,02	0,10	0,02
ЗХС	<b>-0,35</b> <b>P=0,038</b>	-0,05	0,16	-0,10	<b>0,64</b> <b>P&lt;0,001</b>
ТГ	<b>-0,40</b> <b>P=0,015</b>	0,07	0,19	0,08	<b>0,54</b> <b>P=0,001</b>
ХС ЛПВЩ	0,09	0,11	-0,17	0,01	<b>-0,56</b> <b>P&lt;0,001</b>
ХС ЛПНЩ	-0,24	-0,15	0,19	-0,12	<b>0,75</b> <b>P&lt;0,001</b>
ІА	<b>-0,33</b> <b>P=0,049</b>	-0,15	0,29	-0,03	1,0
Вітамін Д	1,0	-0,32	<b>-0,36</b> <b>P=0,033</b>	-0,16	<b>-0,33</b> <b>P=0,049</b>
Паратгормон	-0,32	1,0	0,09	0,24	-0,15



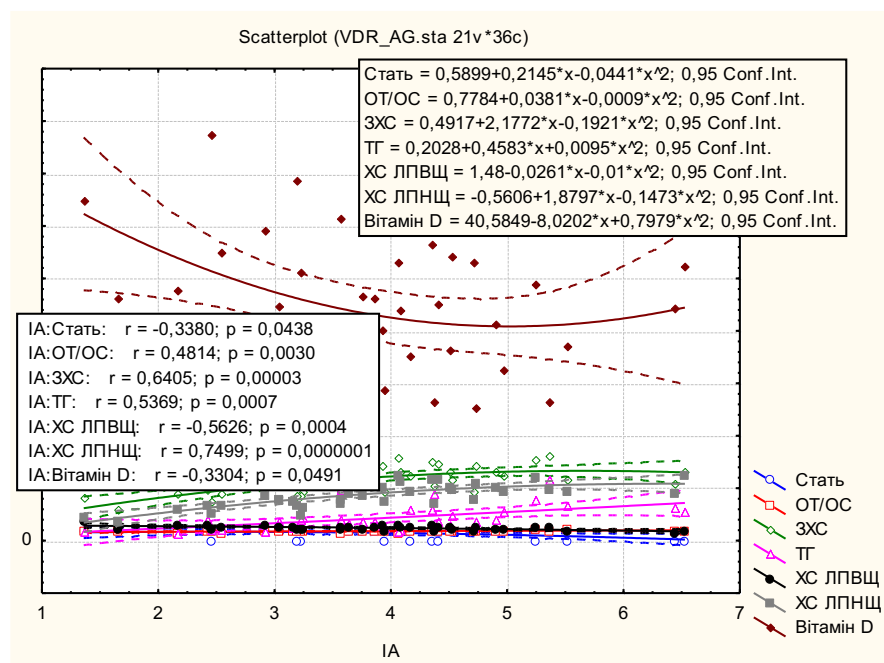
**Рисунок 5.21.** Кореляції вмісту паратиреоїдного гормону (ПТГ) з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих із *AG*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)



**Рисунок 5.22.** Кореляції систолічного артеріального тиску (САТ) з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих із *AG*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)



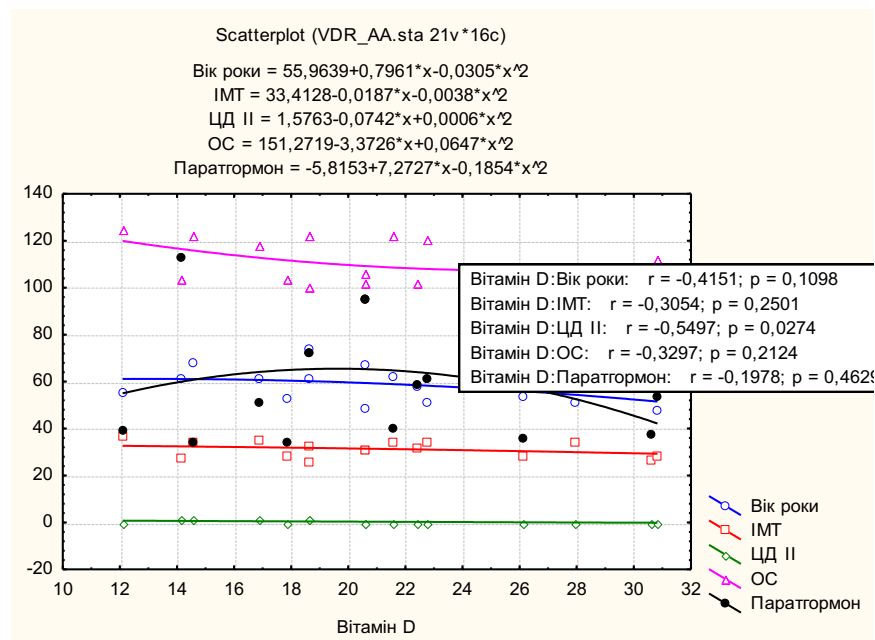
**Рисунок 5.23.** Кореляції індексу маси тіла (ІМТ) із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих із *AG*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)



**Рисунок 5.24.** Кореляції індексу атерогенності (ІА) з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих із *AG*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)

Кореляції антропометричних та окремих клінічних і лабораторних показників у хворих на ЕАГ із *AA*-генотипом гена *VDR* (rs2228570) (табл. 5.6, рис. 5.25-5.28) засвідчили, що у осіб із ЦД 2 типу рівень вітаміну Д нижчий ( $r=-0,55$ ;  $p=0,027$ ), САТ погранично вищий у чоловіків ( $r=-0,49$ ;  $p=0,051$ ), а також прямо сильно впливає на тяжкість ЕАГ та рівень ДАТ ( $r=0,96$ ;  $p<0,001$ ); ІМТ напряму пов'язаний із величиною ОТ, ОС ( $r=0,68$ ;  $p=0,004$  і  $r=0,76$ ;  $p=0,001$ ) і рівнем ТГ ( $r=0,55$ ;  $p=0,029$ ); ІА прямо залежав від ХС ЛПНЩ ( $r=0,52$ ;  $p=0,04$ ).

ЗХС напряму корелював зі статтю (у жінок – вище  $r=0,51$ ;  $p=0,041$ , як і ХС ЛПНЩ -  $r=0,52$ ;  $p=0,04$ ), тяжкістю ЕАГ і ДАТ ( $r=0,58$ ;  $p=0,018$ ), ОТ/ОС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ ( $r\leq 0,52-0,99$ ;  $p\leq 0,039-0,001$ ). ЕАГ корелював із курінням у чоловіків носіїв *AA*-генотипу гена *VDR* ( $r=0,54$ ;  $p=0,032$ ).



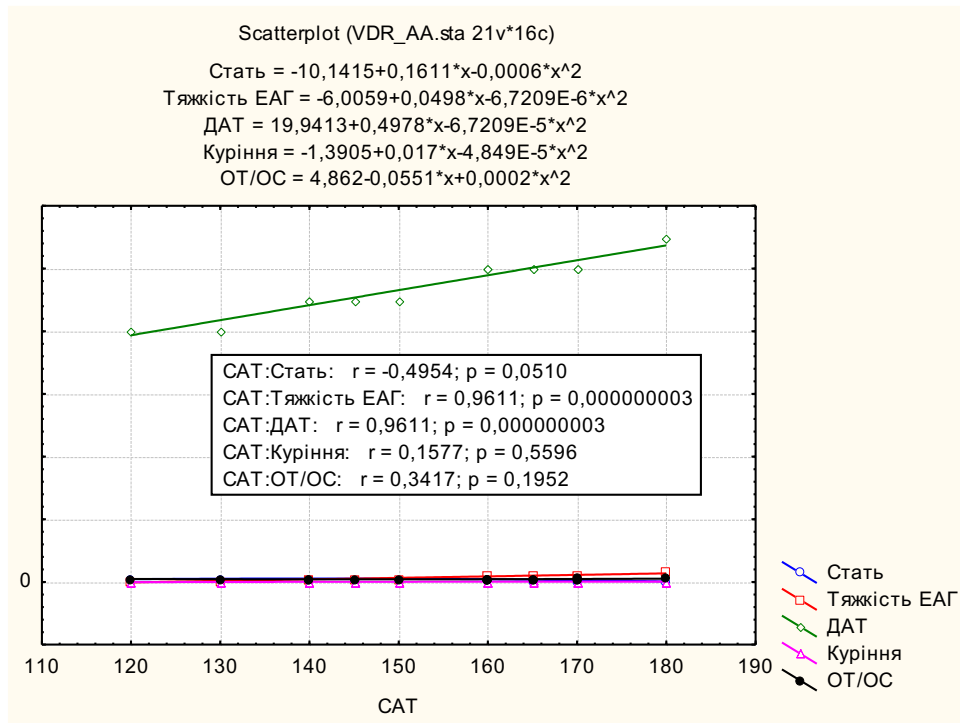
**Рисунок 5.25.** Кореляції вітаміну 25(ОН) D з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих із *AA*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)



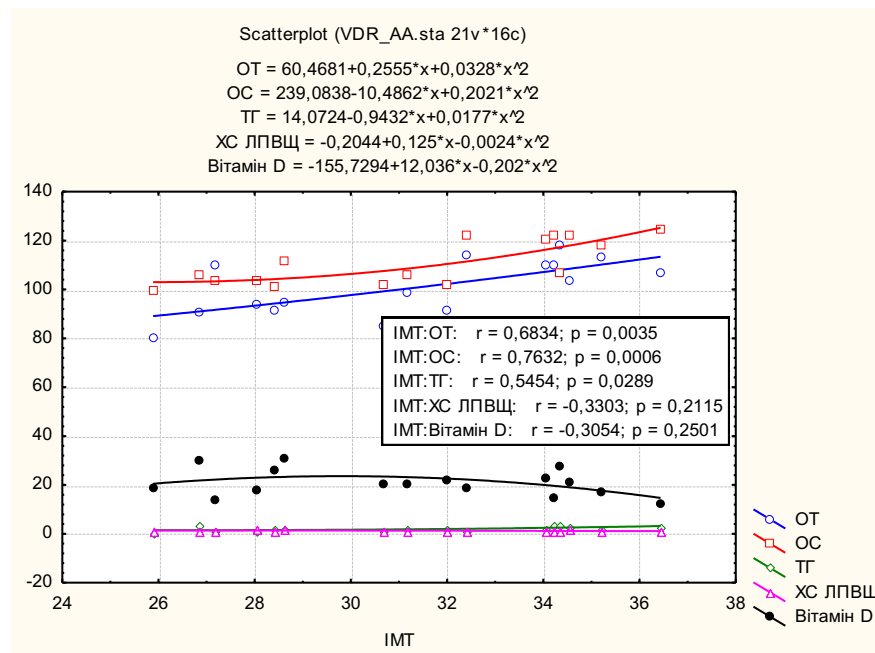
Таблиця 5.6

Кореляції антропометричних, низки клінічних та метаболічно-гормональних показників у хворих-носіїв AA-генотипу гена VDR (rs2228570)

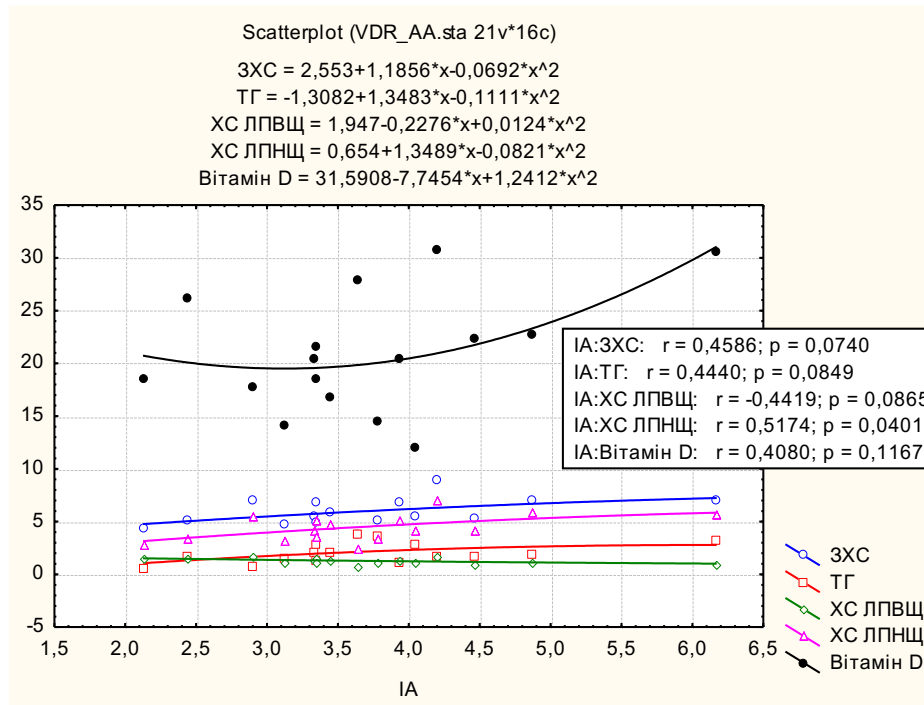
Показники	Вітамін Д	Паратгормон	САГ	ІМТ	ІА
Вік	-0,42	0,13	-0,17	0,10	-0,18
Стать	-0,15	-0,19	<b>-0,49</b> <b>P=0,051</b>	0,19	0,32
Тяжкість ЕАГ	-0,10	0,01	<b>0,96</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,06	-0,25
САГ	-0,07	0,09	1,0	-0,03	-0,20
ДАГ	-0,10	0,01	<b>0,96</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,06	-0,25
ІМТ	-0,31	-0,25	-0,01	1,0	0,16
ЦД 2	<b>-0,55</b> <b>P=0,027</b>	0,26	-0,18	-0,06	-0,38
Куріння	0,24	-0,26	0,16	-0,23	-0,35
ОТ	-0,26	-0,03	0,11	<b>0,68</b> <b>P=0,004</b>	0,07
ОС	-0,33	-0,34	-0,09	<b>0,76</b> <b>P=0,001</b>	0,22
ОТ/ОС	-0,04	0,29	0,34	0,19	-0,11
Обтяжений сімейний анамнез ССЗ	0,06	-0,14	-0,12	-0,29	0,01
Іонізований Са <sup>2+</sup>	-0,21	0,37	-0,34	0,08	-0,29
Глюкоза	-0,31	0,32	0,10	-0,35	-0,48
ЗХС	0,38	-0,25	-0,48	-0,11	0,46
ТГ	0,16	-0,41	-0,06	<b>0,55</b> <b>P=0,029</b>	0,44
ХС ЛПВЩ	0,04	-0,15	-0,27	-0,33	-0,44
ХС ЛПНЩ	0,38	-0,23	-0,45	-0,07	<b>0,52</b> <b>P=0,04</b>
ІА	0,41	-0,19	-0,20	0,16	1,0
Вітамін Д	1,0	-0,20	-0,07	-0,31	0,41
Паратгормон	-0,20	1,0	0,09	-0,25	-0,19



**Рисунок 5.26.** Кореляції систолічного артеріального тиску (САТ) із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих із *AA*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)



**Рисунок 5.27.** Кореляції індексу маси тіла (ІМТ) із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих із *AA*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)



**Рисунок 5.28.** Кореляції індексу атерогенності (ІА) із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих із *AA*-генотипом гена *VDR* (rs2228570)

Для встановлення зв'язку між аналізованими генами та кореляцій поліморфного сайту генів із параметричними, чи непараметричними показниками застосували: за параметричних змінних –  $\chi^2$ -критерій Пірсона; якщо один із параметрів категорійний, а інший числовий, із нормальним розподілом (за Шапіро-Уїлка тестом) – дисперійний аналіз ANOVA, якщо розподіли у групах не були нормальними – непараметричний тест Kruskal-Wallis.

Зв'язок аналізованих генів *VDR* та *AGT* між собою та із антропометричними, демографічними, клінічними і метаболічно-гормональними показниками наведено в таблиці 5.7. Виявили вірогідний зв'язок гена *AGT* (rs699) із рівнем вітаміну 25(OH) D крові ( $\chi^2=8,27$ ;  $p=0,016$ ), ІА ( $F=4,25$ ;  $p=0,032$ ) та дещо слабшу асоціацію з ІМТ та ХС ЛПНЩ ( $\chi^2=11,71$ ;  $p=0,069$  і  $F=2,74$ ;  $p=0,069$ ). Ген *VDR* (rs2228570) не підтвердив вірогідних зв'язків із наведеними показниками, окрім пограничного з ІА ( $F=3,80$ ;  $p=0,05$ ).

Таблиця 5.7

Статистичний зв'язок аналізованих генів *VDR* та *AGT* між собою та із антропометричними, демографічними, клінічними і метаболічно-гормональними показниками

Показник	Ген <i>VDR</i>		Ген <i>AGT</i>	
	Тест	p	Тест	p
<i>VDR</i>	-	-	$\chi^2=2,49$	0,8685
<i>AGT</i>	$\chi^2=2,49$	0,8685	-	-
Вік	ANOVA (F=0,27)	0,85	Kruskal-Wallis $\chi^2=0,72$	0,697
Стать	$\chi^2=1,99$	0,5729	$\chi^2=0,07$	0,9654
Куріння	$\chi^2=1,57$	0,6672	$\chi^2=1,30$	0,5223
Маса тіла	ANOVA (F=0,1)	0,959	ANOVA (F=2,54)	0,0847
Зріст	ANOVA (F=0,21)	0,89	ANOVA (F=0,23)	0,797
ІМТ	$\chi^2=10,24$	0,3312	$\chi^2=11,71$	0,0688
ОТ	$\chi^2=5,84$	0,4415	$\chi^2=0,88$	0,9266
ОТ/ОС	$\chi^2=1,48$	0,6879	$\chi^2=0,83$	0,6605
Спадковість за ССЗ	$\chi^2=0,51$	0,9179	$\chi^2=1,22$	0,5425
ЦД2	$\chi^2=2,96$	0,3985	$\chi^2=0,99$	0,6075
АТ	$\chi^2=10,71$	0,554	$\chi^2=4,17$	0,8419
ТГ	Kruskal-Wallis $\chi^2=3,81$	0,2826	Kruskal-Wallis $\chi^2=2,33$	0,9932
ЗХС	ANOVA (F=0,99)	0,399	ANOVA (F=2,03)	0,137
ХС ЛПНЩ	ANOVA (F=1,26)	0,293	ANOVA (F=2,74)	0,0697
ХС ЛПВЩ	Kruskal-Wallis $\chi^2=4,56$	0,2066	ANOVA (F=1,84)	0,164
ІА	ANOVA (F=3,80)	<b>p=0,05*</b>	ANOVA (F=4,25)	<b>0,0322*</b>
Глюкоза	Kruskal-Wallis $\chi^2=1,30$	0,7283	Kruskal-Wallis $\chi^2=1,54$	0,4636
Ca <sup>2+</sup>	$\chi^2=10,31$	0,112	$\chi^2=3,14$	0,5443
ПТГ	$\chi^2=3,72$	0,7146	$\chi^2=1,89$	0,7918
Vit D	$\chi^2=1,07$	0,7843	$\chi^2=8,27$	<b>0,0161*</b>

Примітка. \* - вірогідно значимий асоціативний зв'язок між показниками.

**Висновки.** Таким чином, матриця кореляцій засвідчила зворотний зв'язок вітаміну 25(OH) D крові із ІМТ, ОТ і ОС (у носіїв *C*-алеля гена *AGT* (rs699) та *GG*-генотипу гена *VDR* (rs2228570)  $r=-0,37/-0,59/$  ( $p\leq 0,05-0,006$ )).

ПТГ у хворих на ЕАГ позитивно корелює із антропометричними показниками ОТ/ОС, чи ОТ, ОС (у носіїв *T*-алеля гена *AGT*  $r=0,31-0,63$  ( $p\leq 0,05-0,024$ )) і, дещо сильніше, – *GG*-генотипу гена *VDR*  $r=0,50-0,56$  ( $p\leq 0,025-0,01$ )).

САТ сильно впливає на тяжкість ЕАГ і рівень ДАТ (незалежно від генотипів гена *AGT* (rs699)  $r=0,75-0,92$  ( $p<0,001$ ) та гена *VDR* (rs2228570)  $r=0,81-0,96$  ( $p<0,001$ )).

ІМТ напряму залежить від антропометричних параметрів ОТ, ОС та/чи ОТ/ОС ( $r=0,68-0,84$ ;  $p\leq 0,022-0,001$ ) незалежно від генотипів гена *AGT* та *VDR* ( $r=0,52-0,86$ ;  $p\leq 0,02-0,001$ ) і зворотно корелює із рівнем у крові іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  ( $r=-0,71$ ;  $p=0,02$ ), але тільки у носіїв *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699).

Встановили прямиий зв'язок ІА з показниками метаболічних розладів, особливо ліпідної панелі, незалежно від генотипів гена *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) більшою, чи меншою мірою: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ ( $r=0,46-0,75$ ;  $p\leq 0,044-0,001$ ), рівнем глюкози (у власників *TT*-генотипу гена *AGT*  $r=0,68$  ( $p=0,031$ ) і *GG*-генотипу гена *VDR*  $r=0,57$  ( $p=0,007$ )), ОТ/ОС (у осіб із *TC*-генотипом гена *AGT*  $r=0,35$  ( $p=0,02$ ) і *G*-алелем гена *VDR*  $r\leq 0,48-0,56$  ( $p\leq 0,011-0,003$ )). Виявили негативну кореляцію ІА з ХС ЛПВЩ ( $r=-0,48/-0,80$ ;  $p\leq 0,037-0,001$ ) у хворих на ЕАГ незалежно від генотипів гена *AGT* та у носіїв *G*-алеля гена *VDR* (rs2228570).

Тяжкість ЕАГ напряму залежить від САТ і ДАТ ( $r=0,92$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,80$ ;  $p<0,001$ ) незалежно від поліморфних варіантів аналізованих генів ( $r=0,87-0,92$ ;  $p<0,001$ ). В окремих випадках встановили позитивний зв'язок тяжкості ЕАГ із віком, ліпідною панеллю – ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА (у носіїв *T*-алеля гена *AGT* та *AA*-генотипу гена *VDR*  $r=0,30-0,96$  ( $p\leq 0,048-0,001$ )), зі

зворотною залежністю від ХС ЛПВЩ, вмісту іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$   $r=-0,31/-0,34/$  ( $p \leq 0,042-0,028$ ), а також із курінням у чоловіків ( $r=-0,67$ ;  $p=0,035$ ).

У пацієнтів із ЕАГ іонізований  $\text{Ca}^{2+}$  крові погранично негативно корелював із рівнем глюкози у осіб із *GG*-генотипом гена *VDR*  $r=-0,43$  ( $p=0,052$ ) та ІМТ і САТ у хворих із *T*-алелем гена *AGT*  $r=-0,39/-0,71/$  ( $p \leq 0,02-0,01$ ), позитивно із ПТГ у носіїв *CC*-генотипу гена *AGT*  $r=0,70$  ( $p=0,001$ ).

Куріння впливало на тяжкість ЕАГ у чоловіків незалежно від алельного стану аналізованих генів (переважно середньої сили зв'язок), а у носіїв *C*-алеля гена *AGT* і *GG*-генотипу гена *VDR* асоціювало прямо із ОТ, ОС та/чи ОТ/ОС ( $r=0,37-0,65$ ;  $p \leq 0,037-0,002$ ) і рівнем ТГ крові ( $r=0,49$ ;  $p=0,035$ ).

Встановили вірогідний зв'язок поліморфного сайту гена *AGT* (rs699) із рівнем вітаміну 25(ОН) D крові ( $\chi^2=8,27$ ;  $p=0,016$ ) та ІА ( $F=4,25$ ;  $p=0,032$ ). І пограничну кореляцію гена *VDR* (rs2228570) з ІА ( $F=3,80$ ;  $p=0,05$ ).

#### **Матеріали розділу 5 викладено в наступних публікаціях:**

1. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Кореляції індексу маси тіла з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена *AGT* (RS699). Східноукраїнський медичний журнал. 2022; 10 (1): 71-79. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):71-79](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):71-79) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).
2. Репчук ЮВ. Предиктори формування клінічних фенотипів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію мешканців Північної Буковини. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;1(79):44-49. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.09> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

3. Repchuk YuV. Does genes combination influence the risk of essential arterial hypertension? В: Бойчук ТМ, Івашук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с.103. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
4. Repchuk Y, Sydoruk L, Biletsky S, Petrynych O, Semianiv M, Kasantseva T, Sokolenko A, Voroniuk K. The role of genes combination in essential arterial hypertension. In: Materials of Joint Meeting ESH-ISH 2021 On-Air; 2021 Apr 11-14; 2021; e157. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746112.38218.b5> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
5. Repchuk YuV. Obesity and vitamin D receptor (*VDR*, rs2228570) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e223. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837748.10306.d4> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
6. Repchuk ЮВ, Сидорчук ЛП, Соколенко АА, Петринич ОА. Зв'язок факторів ризику та есенційної артеріальної гіпертензії у мешканців Північної Буковини. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2021 Гру 1; Умань. Умань; 2021, с.234-8. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання статті).*

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищений АТ залишається головною причиною смерті у світі, що становить 10,4 мільйонів смертей на рік [73]. При перегляді глобальних показників у 2010 році гіпертонія охопила 1,39 мільярдів людей [133], що мало чітку залежність від доходу: близько 349 мільйонів хворих на АГ у країнах із високими доходами на душу населення, що мало тенденцію зростання до 1,04 мільярдів – у країнах із середнім на низьким рівнями доходів [144]. Загальна поширеність АГ у 2015 році в дорослих становила близько 30-45% зі стандартизованим показником поширеності у світі 24% та 20% у чоловіків і жінок відповідно [227, 46, 144]. В осіб віком понад 60 років поширеність АГ перевищує 60% [144]. За прогнозами експертів, кількість хворих на АГ зростатиме й надалі, досягнувши у 2025 році близько 1,5 млрд осіб [175] або ж навіть третину населення планети [144]. Останні епідеміологічні дані характеризуються збільшенням поширеності АГ в країнах з низьким та середнім рівнями доходу та тенденцією до зменшення у розвинених країнах світу [146, 147]. Так, поширеність АГ серед дорослих була вищою у країнах з низьким рівнем доходу (31,5%), ніж у країнах з високим рівнем доходу (28,5%) [8]. У Німеччині приблизно 13% жінок та 18% чоловіків мають неконтрольований високий кров'яний тиск ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.) [148]. В Україні за даними епідеміологічних досліджень, стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції становить 29,6% як у чоловіків, так і у жінок. У сільській популяції поширеність АГ вища – 36,3%, в тому числі серед чоловіків – 37,9%, серед жінок – 35,1% [8].

Такі великі розбіжності в поширеності АГ зумовлені низьким рівнем обізнаності щодо АГ, її контролю та лікування, а також чинників ризику особливо в країнах із низьким рівнем життя - тільки до 38% [132]. Незважаючи на запроваджені світовими медичними спільнотами ініціативи з вимірювання АТ, поширеність АГ та несприятливий вплив на ССЗ і смертність



зростають у всьому світі, незалежно від рівня доходу країни [144]. У зв'язку з цим надзвичайно важливим стає запровадження демографічних заходів зниження глобального тягаря підвищеного АТ, таких як: зменшення споживання кухонної солі, відмова від куріння, покращення доступності свіжих фруктів та овочів, фізична активність, контроль ІМТ, рівня холестерину, глюкози, вмісту сечової кислоти, креатиніну, тощо. За останню декаду оновлено десятки міжнародних рекомендацій з профілактики та лікування АГ, заснованих на доказах, в яких терапію розпочинають комбінованими засобами в одній таблетці для підвищення комплаєнсу та адгеренсу, радять ширше застосовувати вимірювання АТ поза офісом і запроваджувати нижчі рівні цільового АТ [227, 226, 141, 213, 139, 100, 215].

Незважаючи на те, що основні механізми розвитку ЕАГ є доволі ґрунтовно вивчені, мультифакторну етіологію доведено, а спадкову схильність підтверджено [227, 215, 202, 199], питання механізмів опосередкованих змін, що базуються на молекулярно-генетичних предиспозиціях під впливом модифікованих та немодифікованих чинників ризику, все ще потребують подальших досліджень.

В цьому аспекті генетична складова у взаємодії з чинниками навколишнього середовища, стилем харчування, віком, статтю, етнічною належністю, особливостями метаболізму, тощо вивчена недостатньо. На сьогодні виокремлено кілька груп генів-кандидатів, які залучені у різні ланки патогенезу ЕАГ. Встановлено поліморфізм приблизно в 25 генах, включаючи гени для ангіотензину, реніну, АПФ, рецептора ангіотензину II 1-го типу, 11 $\beta$ -гідроксилази, альдостеронової синтази і адренорецепторів [83, 2, 61]. Але специфічний генотип, що бере участь у розвитку АГ, досі не ідентифікований.

Дослідження загальногеномних асоціацій (GWAS) у європейській популяції виявили численні хромосомні області, пов'язані з АТ, та ідентифіковані локуси в цілому пояснюють лише малу частину дисперсії АТ [121].

Канадське дослідження, в якому взяли участь 120 сімей з раннім виникненням АГ, при тотальному скануванні геному виявило скупчення локусів ознак, які кількісно перекриваються на хромосомі 1 для таких фенотипів: ІМТ, інсулін натще, лептин, ДАТ [172]. Одним із таких генів є досліджуваний нами промотор гена *AGT* (rs699). Ген *AGT* є частиною РААС, яка відіграє важливу роль у регуляції АТ, солі в організмі та балансу рідини. Мутації в гені *AGT* (rs699) пов'язані зі схильністю до ЕАГ і можуть спричинити дисгенезію ниркових каналців, серйозне порушення розвитку ниркових каналців. Ангіотензин II також може впливати на метаболізм глюкози через каскад шляхів, включаючи передачу інсуліну, адипогенез, кровообіг та окислювальний стрес [62]. Сьогодні в літературі зустрічаються дослідження, метою яких стало виявити зв'язок гена *AGT* (rs699) з розвитком АГ, але отримані результати досить суперечливі, а тому вимагають подальших досліджень.

Ще одним геном, який опосередковано пов'язаний з розвитком та прогресуванням ЕАГ, є ген рецептора вітаміну Д (*VDR*, rs2228570). Рецептор вітаміну D (*VDR*) є членом надсімейства рецепторів ядерних гормонів, кодує ядерний гормональний рецептор вітаміну D3. За результатами роботи окремих авторів був виявлений зв'язок поліморфізму *VDR* FokI з активністю реніну плазми у пацієнтів з АГ [216, 221, 222, 223], хоча зустрічаються роботи, які цей зв'язок спростовують. Тому, враховуючи недостатність та контрверсійність результатів, доцільним є продовження досліджень в цьому напрямку.

Залишається багато невирішених питань щодо патогенетичних ланок розвитку ЕАГ за коморбідності з ОЖ, ЦД, чи наявності інших ФР (модифікованих та немодифікованих) з урахуванням індивідуальних метаболічних, молекулярно-генетичних, гендерних особливостей. До того ж, уточнення потребують і генетичні предрисповиції (*AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570)) ро-

звітку ЕАГ з метою покращення ефективності прогнозування тяжчого перебігу ЕАГ і ранньої діагностики метаболічних порушень з метою вторинної профілактики та корекції лікування.

*Мета дослідження:* покращити діагностику та прогнозування тяжкості перебігу ЕАГ з урахуванням модифікованих і немодифікованих чинників ризику.

Дослідження проводили із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (1964-2000 р.), Наказу МОЗ України №690 (від 23.09.2009 р.) та змінами до нього, внесеними Наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014. Відбір пацієнтів у дослідження із ЕАГ проводили відповідно до вітчизняного протоколу (Наказ від 24.05.2012 р. № 384) і рекомендацій Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2018) [7, 227].

В одномоментному дослідженні взяло участь 130 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3 ступенів підняття АТ, високого та дуже високого ССР. Етап скринінгу, на відповідність критеріям включення та невключення, пройшло 100 пацієнтів - 21% (21) чоловіків, 79% (79) жінок. Середній вік пацієнтів –  $56,86 \pm 5,52$  років. Віковий розподіл обстежених був таким: 30-49 років – 12 осіб (12%), 50-69 років – 80 осіб (80%) і більше 70 років – 8 осіб (8%). Групу контролю склали 60 практично здорових осіб, зіставних за віком ( $48,37 \pm 6,28$  років) та статевим розподілом (жінок – 38 (63,33%), чоловіків – 22 (36,67%)), які не були із хворими в родинних стосунках.

*Етапи дослідження включали:*

- скринінг пацієнтів на відповідність критеріям включення і виключення;
- клінічні, лабораторні, інструментальні та генетичні дослідження; статистичне опрацювання результатів;

- розподіл хворих на групи за статтю, за рівнями АТ, за наявністю модифікованих та немодифікованих чинників ризику (ЦД 2 типу, ОЖ, куріння тощо), за поліморфними варіантами генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570), після чого було проведене повторне статистичне оцінювання даних;
- комплексний аналіз отриманих даних; встановлення особливостей клінічного перебігу ЕАГ з урахуванням метаболічних, гендерних та генетичних чинників прогнозування, виділення груп ризику.
- розробка та патогенетичне обґрунтування нових способів прогнозування та діагностики тяжчого перебігу ЕАГ.

Відповідно до мети та завдань дослідження у роботі застосовано такі *методи дослідження*: антропометричні, загальноклінічні (ЗАК, ЗАС, білок сечі) та біохімічні аналізи (ферменти печінки –АЛТ, АСТ, загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, загальний білок, креатинін, сечовина, ЗХС, ТГ / триацилгліцероли, глюкоза крові, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ із розрахунком ІА); імунохемилюмінесцентний метод (ІПТГ, вітамін 25(ОН) D), потенціометричний метод (іонізований  $\text{Ca}^{2+}$ ); генетичне дослідження (qRT-PCR (ПІР)) для визначення поліморфізму генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570); інструментальні дослідження (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ); статистично-аналітичні.

Генетичний аналіз виконали за геном *VDR* (rs2228570) для 160 осіб (100 хворих і 60 осіб групи контролю), а за геном *AGT* (rs699) для 120 осіб (72 хворих і 48 – практично здорових).

Серед пацієнтів спостерігали переважно соціально активних осіб працездатного віку. Вірогідної різниці між групами з урахуванням віку не встановили. Тоді як за статтю у групі контролю відносно частіше, ніж у групі хворих зустрічали чоловіків, за меншої кількості жінок – на 15,67% ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,03$ ). Відносно більше осіб із обтяженою спадковістю за серцево-судинною патологією було у групі хворих, аніж в групі контролю - на 29%

( $\chi^2=12,96$ ;  $p<0,001$ ). Наявність супутньої патології ЦД 2 типу спостерігали у 27% хворих на ЕАГ, натомість у групі контролю таких осіб не було.

Аналогічно, більше осіб зі збільшеним ОТ (>88 см для жінок, >102 см – для чоловіків) – на 51,67% ( $\chi^2=44,38$ ;  $p<0,001$ ) та співвідношенням ОТ/ОС для жінок (>0,85 уо) – на 45,33% ( $\chi^2=31,14$ ;  $p<0,001$ ) спостерігали у групі хворих. Натомість, у групі контролю частіше зустрічали чоловіків зі збільшеним співвідношенням ОТ/ОС (>0,90 уо) – на 12,33% ( $\chi^2=4,33$ ;  $p=0,037$ ). У групі контролю частіше зустрічали осіб із нормальною масою тіла (ІМТ<24,9 кг/м<sup>2</sup>) – на 31% ( $\chi^2=22,01$ ;  $p<0,001$ ) більше порівняно з хворими на ЕАГ. У 38% (n=40) пацієнтів виявили надмірну масу тіла (ІМТ=25-29,9 кг/м<sup>2</sup>), майже у третини з них (31%) ІМТ був на рівні ОЖ I ступеня (ІМТ=30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>), у кожного п'ятого хворого (22%) діагностували ОЖ II і III ступенів – ІМТ >35,0 кг/м<sup>2</sup>. Загалом осіб із ОЖ (за ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) було на 39,67% ( $\chi^2=25,01$ ;  $p<0,001$ ) більше у групі хворих, ніж серед осіб з групи контролю. САТ і ДАТ у осіб дослідної групи перевищував такий у контролі на 21,62% і 17,25% ( $p<0,001$ ), що становило: 148,0±13,7 проти 116,0±4,73 мм рт.ст. та 91,84±7,42 проти 76,0±5,16 мм рт.ст, відповідно.

Нами вперше встановлено, що міссенс мутація гена *AGT* (704T>C / rs699) у гомозиготному стані серед мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ зустрічається частіше на 12,5%, ніж *TT*-генотип ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0,034$ ), на відміну від групи контролю, де вказана різниця не є статистично значимою. Частота генотипів та алелей гена *AGT* (704T>C / rs699) між хворими та практично здоровими не відрізнялась.

Не встановлено вірогідної різниці у частоті розподілу поліморфних варіантів гена *VDR* (A/G / *FokI* /rs2228570) із паритетним співвідношенням дикого та мутаційного алелей. Із 200 виділених алелей у дослідній групі домінував *G*-алель над *A*-алелем на 4,0% ( $\chi^2<1,0$ ;  $p>0,05$ ). Тоді як у групі здорових із 120 виділених алелей навпаки переважав *A*-алель над *G*-варіантом на 6,66% ( $\chi^2=1,07$ ;  $p>0,05$ ). Вірогідної різниці у частоті розподілу генотипів

та алелей гена *VDR* між хворими та здоровими не встановили, що відповідало закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ( $\chi^2 < 1,0$ ;  $p > 0,05$ ). За незначного дефіциту коефіцієнту інбридингу ( $F = 0,002-0,06$ ,  $p > 0,05$ ), очікувана та фактична гетерозиготність статистично значимо у групах обстежених не відрізнялась.

Вірогідної різниці в частоті алелей *704T>C* поліморфізму гена *AGT* (rs699) у мешканців Північної Буковини та у осіб європеїдної раси а також за суміші рас американців, де переважають європеїди, не встановили. Однак, при цьому частота гомозигот за мінорним *C*-алелем гена *AGT* (rs699) дещо перевищувала таку для кавказіанців, а дикого *T*-алеля навпаки була меншою:  $P_{TT} = 0,14-0,17$  проти  $P_{TT} = 0,21-0,36$  та  $P_{CC} = 0,26-0,29$  проти  $P_{CC} = 0,14-0,20$ , відповідно ( $\chi^2 = 6,58$ ;  $p = 0,01$ ). Частота мінорного *C*-алеля, отримана в наших дослідженнях, статистично менша, ніж у представників популяції азійської раси, особливо Східної Азії, латино- та афроамериканців, а надто – мешканців Суб-Сахараїдальної Африки ( $p < 0,001$ ) [140].

Аналіз частот алелей та генотипів *AG* поліморфізму гена *VDR* (rs2228570, *FokI*) у популяційному і расовому аспектах засвідчив відсутність статистично значимих відмінностей у розподілі алелей, отриманих нами у популяції мешканців Північної Буковини, та середніх показників, характерних для європеїдної раси ( $\chi^2 = 1,65$ ;  $p > 0,05$ ). Також не виявили вірогідних відмінностей при аналізі частот генотипів гена *VDR* із такими у кавказіанців ( $\chi^2 = 3,21$ ;  $p = 0,073$ ). При цьому частота мінорного *A*-алеля гена *VDR* у нашому дослідженні достовірно більша, а *G*-алеля навпаки менша у 1,3-3,2 рази, ніж у мешканців Південної Азії та афроамериканців ( $p < 0,001$ ), що є результатом, на нашу думку, еволюційного філогенезу, зумовленого особливостями території проживання, інтенсивністю інсоляції, тощо.

Результати нашого дослідження засвідчили, що відносний ризик появи ЕАГ зростає за ЦД 2 типу у 8,1 разу [OR=10,73;  $p < 0,001$ ], за ОЖ, у тч абдомінального ОЖ (за збільшеними ОТ/ОС та ОТ), особливо у жінок –

майже у 4 і 2,5 разів [ $OR_{OЖ}=7,33$ ;  $p<0,001$ ,  $OR_{OT/OC}=8,16$ ;  $p<0,001$  і  $OR_{OT}=11,33$ ;  $p<0,001$ ]. Обтяжена спадковість збільшує відносний ризик ЕАГ майже удвічі [ $OR=3,34$ ;  $p<0,001$ ], підвищуючи при цьому ймовірність тяжчого перебігу ЕАГ (2-3 ступені елевації АТ) майже у 1,5 рази [ $OR=3,60$ ;  $p=0,01$ ]. Також відносний ризик тяжчого перебігу ЕАГ (АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст.) зростає за ОЖ, у тч абдомінального, особливо у чоловіків – у 1,5 разу [ $OR_{OЖ}=2,33$ ;  $p=0,045$ ] і 7,5 разу [ $OR_{OT/OC}=9,31$ ;  $p=0,002$ ].

Нами доповнено наукові дані щодо формування клінічних фенотипів у хворих на ЕАГ. Так, кардіальний фенотип у хворих на ЕАГ проявляється за АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст. вірогідно частішими скаргами на болі в ділянці серця і задишку на 36,92% ( $\chi^2=14,12$ ;  $p<0,001$ ) та 17,23% ( $p=0,016$ ). Цереброваскулярний фенотип характеризується частішими скаргами на головний біль – на 39,98% ( $\chi^2=15,57$ ;  $p<0,001$ ). набряковий фенотип асоціює з більш частими скаргами на появу периферійних набряків – на 22,5% ( $\chi^2=9,35$ ;  $p=0,002$ ). За АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст. пацієнти частіше скаржаться на нейропатичні і/чи вазомоторні порушення (парестезії, м'язову слабкість/спазм, напругу, чи збудження, тривогу, відчуття серцебиття, припливи жару, озноб, перепади АТ, тощо) – на 23,55% ( $\chi^2=4,57$ ;  $p=0,032$ ), а також погіршення зору – на 30,65% ( $\chi^2=10,34$ ;  $p=0,001$ ).

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що поліморфні варіанти генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) не є предикторами появи ГХ у обстеженій популяції. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ вірогідно частіше зустрічається у носіїв *T*-алеля, особливо *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) – на 48,95% і 23,14% ( $\chi^2=10,32$ ;  $p=0,006$ ).

Результати нашого дослідження засвідчили, що *TT*-генотип гена *AGT* (rs699) підвищує ризик більш тяжкого клінічного перебігу недуги із рівнем АТ  $\geq 160/100$  мм рт.ст. майже у 5,5 разів [ $OR=5,44$ ; 95%CI:1,41-21,05;  $p=0,011$ ] за вірогідно нижчих шансів на легший клінічний стан [ $OR=0,18$ ; 95%CI: 0,05-0,71;  $p=0,013$ ]. Натомість, наявність у хворих *C*-алеля гена *AGT*

(rs699), особливо *CC*-генотипу, є протективним із найнижчою ймовірністю тяжчого перебігу ЕАГ [OR=0,35; 95%CI: 0,17-0,72; p=0,004 і OR=0,07; 95%CI: 0,01-0,34; p<0,001].

Генотипи гена *VDR* (*FokI* / rs2228570) не асоціюють у нашому дослідженні із тяжчим перебігом ЕАГ за рівнями АТ. Однак, *G*-алель даного гена, особливо *AG*-генотип, є протективним стосовно більш тяжких форм недуги [OR=0,29; 95%CI:0,15-0,57; p<0,001 і OR=0,26; 95%CI:0,12-0,61; p=0,001], із вірогідно вищими шансами на клінічно легший перебіг [OR=3,43; 95%CI:1,77-6,65; p<0,001 і OR=3,77; 95%CI:1,65-8,62; p=0,001], відповідно.

Отримані нами дані частково підтверджуються результатами низки досліджень у різних популяціях. Два різних мета-аналізи в популяціях Китаю підтвердили, що *T*-алель гена *AGT* пов'язаний з ЕАГ [105, 214]. Мохана та ін. [124] повідомляли про асоціацію поліморфізму гена *AGT* з ризиком АГ, проте лише у жінок. Аналогічне дослідження Takeuchi et al. з вивчення асоціації даного гена та АГ підтвердили цей зв'язок незалежно від статі [205]. У іншому дослідженні в групі гіпертоніків приблизно в 3 рази частіше спостерігався генотип *TT* поліморфізму гена *AGT* порівняно з нормотензивними пацієнтами групи контролю [105]. Srivastava K. та співавт., вказують на значний вплив *TT*-генотипу гена *AGT* rs699 щодо функції АПФ [194], що в подальшому впливає на розвиток АГ. Але зустрічаються також контрверсійні результати, які не підтверджують жодного прямого зв'язку між *AGT* rs699 та АГ у японців, малайців, мешканців Буркіна-Фасо, Пакистану [122, 92, 209, 91], німців [71].

Дослідження асоціації всього геному (GWAS) повідомляло, що SNP *FokI* (rs2228570) в гені *VDR* пов'язаний з гіпертонією у французькій популяції [145]. Такі ж результати були отримані у американських чоловіків [222], у індійського населення [94, 95]. Недавній мета-аналіз 14 статей, що містять 20 398 випадків і 9371 контроль, показав, що всі генетичні моделі в *FokI* SNP були пов'язані з підвищеним ризиком ІХС, особливо в азіатській



популяції [204]. Glocke M. зі співавт. у своєму дослідженні стверджують, що порівняно з носіями GG-генотипу, носії AA- та/або AG-генотипу мали значно нижчий ДАТ ( $p < 0,05$ ), але лише чоловіки [79]. Результати дослідження, яке включало 2409 пацієнтів з АГ та 3063 особи контролю показали, що генетичний поліморфізм *VDR* rs2228570 значною мірою пов'язаний зі зниженням ризику гіпертонії у китайських чоловіків [94, 95].

Тяжкість клінічного перебігу ЕАГ чітко асоціює зі збільшенням САТ і ДАТ на 15,13% і 7,68% ( $p < 0,05$ ), зростанням ІМТ у чоловіків на 22,22% ( $p = 0,01$ ) та абдомінальним ОЖ за показниками ОТ і ОТ/ОС – на 8,64% ( $p = 0,009$ ) і 5,0% ( $p = 0,047$ ), відповідно.

Предикторами більш тяжчого клінічного перебігу ЕАГ за рівнем АТ у обстеженій популяції, є: кардіальний біль [OR=5,18;  $p < 0,001$ ], задишка [OR=4,50;  $p = 0,016$ ], головний біль [OR=5,23;  $p < 0,001$ ], периферійні набряки [OR=5,91;  $p = 0,002$ ], поява нейропатично-вазомоторних змін [OR=2,54;  $p = 0,028$ ], погіршення зору, асоційоване з АГ [OR=4,17;  $p = 0,001$ ]. Ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає майже утричі за SCORE  $> 5,0$  уо [OR=2,98;  $p = 0,009$ ].

Проаналізувавши отримані дані встановили, що перебіг ЕАГ у носіїв *T*-алеля (особливо *TC*-генотипу) гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) характеризується частішим обтяженням спадковості за серцево-судинною патологією на 28,63% ( $\chi^2 = 7,0$ ;  $p = 0,008$ ), 35% ( $\chi^2 = 5,10$ ;  $p = 0,024$ ) і 26,7% ( $\chi^2 = 5,21$ ;  $p = 0,022$ ) відповідно. Частіше серед осіб із *T*-алелем гена *AGT* (rs699) трапляються такі із понаднормовими показниками ОТ ( $> 88$  см для жінок,  $> 102$  см – для чоловіків) – на 21,86% ( $\chi^2 = 7,33$ ;  $p = 0,007$ ) і ОТ/ОС у жінок ( $> 0,85$  уо) – на 50,5% ( $\chi^2 = 21,61$ ;  $p < 0,001$ ), відповідно. Аналогічно збільшений показник ОТ/ОС у жінок виявили у власників *AA*- та *AG*-генотипів гена *VDR* (rs2228570) – на 36,23% ( $\chi^2 = 5,33$ ;  $p = 0,021$ ) і 43,71% ( $\chi^2 = 14,05$ ;  $p < 0,001$ ), відповідно. Натомість, серед чоловіків збільшене співвідношення ОТ/ОС частіше реєстрували у групі контролю із *GG*-генотипом

гена *VDR* – на 38,62% ( $p=0,016$ ). ІМТ напряду залежить від антропометричних параметрів ОТ, ОС та/чи ОТ/ОС ( $r=0,68-0,84$ ;  $p\leq 0,022-0,001$ ) незалежно від генотипів гена *AGT* та *VDR* ( $r=0,52-0,86$ ;  $p\leq 0,02-0,001$ ).

Нами встановлено, що наявність ОЖ у хворих на ЕАГ підвищує ризик появи ЦД 2 типу у понад 2,5 рази [ $OR=2,72$ ;  $p=0,034$ ], ймовірність елевації АТ (САТ/ДАТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст.) – у понад 2 рази [ $OR=2,33$ ;  $p=0,035$ ], що супроводжується ризиком очікуваного збільшення ОТ у понад 22 рази [ $OR=22,06$ ;  $p<0,001$ ], відповідно. ОЖ за ЕАГ є предиктором появи низки клінічних симптомів: кардіального і головного болей [ $OR=2,50$ ;  $p=0,035$  і  $OR=2,93$ ;  $p=0,011$ ], запаморочення і порушення сну [ $OR=2,84$ ;  $p=0,014$  і  $OR=4,15$ ;  $p<0,001$ ], нейропатично-вазомоторних змін [ $OR=4,03$ ;  $p=0,002$ ] із пограничним станом за ймовірністю появи задишки [ $OR=4,19$ ;  $p=0,053$ ]. Окрім того, за ОЖ у хворих на ЕАГ майже в 4,5 рази зростає ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE  $>5,0$  уо [ $OR=4,47$ ;  $p<0,001$ ].

Відносна частота хворих на ЕАГ із ОЖ (ІМТ  $>30,0$  кг/м<sup>2</sup>) переважала у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570), ніж у контролі – на 33,33% ( $\chi^2=14,59$ ;  $p<0,001$ ), 17,67% ( $\chi^2=9,51$ ;  $p=0,002$ ) та 8,67% ( $\chi^2=3,53$ ;  $p=0,05$ ), відповідно. Із меншою кількістю осіб із нормальним ІМТ ( $\leq 24,9$  кг/м<sup>2</sup>): для *T*-алеля гена *AGT* (rs699) – на 20,83% ( $\chi^2=11,43$ ;  $p<0,001$ ), для *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) – на 14,0% ( $\chi^2=6,06$ ;  $p=0,014$ ) і 15,67% ( $p<0,001$ ), відповідно.

Нами вперше встановлено, що наявність у геномі хворого на ЕАГ *T*-алеля гена *AGT* (rs699) (*TT*- і, особливо, *TC* генотипи) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) (*AA*- і, особливо, *AG*- генотипи) підвищує ризик ОЖ майже в 6 і 11,5 разів [ $OR=5,92$ ; 95%CI:2,24-15,67;  $p<0,001$ ] та майже у 4 і 8 разів [ $OR=3,95$ ; 95%CI:0,95-18,32;  $p=0,05$  і  $OR=7,71$ ; 95%CI:1,74-34,19;  $p=0,001$ ], відповідно, за вірогідно нижчої ймовірності у даних осіб мати нормальну масу тіла ( $p<0,001$ ).

Отримані результати засвідчили, що куріння впливає на тяжкість ЕАГ у чоловіків незалежно від алельного стану аналізованих генів (переважно середньої сили зв'язок), а у носіїв С-алеля гена *AGT* і GG-генотипу гена *VDR* асоціювало прямо із ОТ, ОС та/чи ОТ/ОС ( $r=0,37-0,65$ ;  $p\leq 0,037-0,002$ ).

Окрім прямого зв'язку гена *AGT* (rs699) з розвитком АГ, зустрічаються повідомлення про наявність інших асоціацій, які мають опосередкований вплив на АГ. За даними низки досліджень встановлено, що міссенс мутація гена *AGT* (rs699) пов'язана із зайвою вагою та значеннями АТ [150, 228]. Кілька спостережень припускають роль ангіотензину у розвитку жирової тканини, оскільки ця тканина та ізольовані адипоцити містять компоненти РААС [183, 185]. Експресія та секреція ангіотензину збільшуються з диференціюванням і є вищими в адипоцитах порівняно з преадипоцитами [188, 192]. Так, за результатами дослідження, проведеного в Колумбії за участі понад 1000 осіб було встановлено, що поліморфізм rs699 гена *AGT* був значно пов'язаний із збільшенням ризику надмірної ваги [23, 53, 52]. Асоціація залишалася значною після коригування на вік, стать та статеве дозрівання. Також доведено, що у японських жінок з ОЖ поліморфізм *AGT* (rs699) асоціюється з вісцеральним ОЖ та гіперінсулінемією [214]. З іншого боку, при порівнянні ХС ЛПВЩ у чоловіків з метаболічним синдромом, встановлено зв'язок з поліморфізмом *AGT* (rs699), хоча у жінок цієї асоціації не виявлено [87].

Проаналізувавши дванадцять досліджень, які досліджували зв'язок між поліморфізмом *VDR* FokI та ознаками ОЖ, лише три з них були послідовними у повідомленні про значну асоціацію серед чоловіків європеїдної раси ( $n = 302$ ), чехів ( $n = 517$ ) і китайців ( $n = 882$ ) [27, 241]. Дослідження інших етнічних груп, таких як європейці, азіати та араби ( $n = 140-1773$ ), не змогли знайти зв'язку варіанту FokI з ознаками ОЖ [27]. Загальні дані цих генетично-епідеміологічних досліджень не підтвердили послідовний зв'язок цього поліморфізму з ознаками ОЖ [27].

Для встановлення ризиків метаболічних розладів, вторинного гіперпаратиреозу і гіпокальціємії у хворих на ЕАГ з метою прогнозування виявлених порушень, можливої їх ранньої діагностики виконали епідеміологічний аналіз показників.

Нами встановлено, що ризик ЕАГ зростає загалом у жінок за гіпертригліцеридемії та високого ХС ЛПНЩ майже у 3 і 4 рази [OR=2,95; 95%CI:1,08-4,35; p=0,035 і OR=3,67; 95%CI:1,27-10,6; p=0,01], у чоловіків – за низького ХС ЛПВЩ та високого ІА [OR=3,27; 95%CI:1,22-8,73; p=0,01 і OR=3,43; 95%CI:1,30-8,65; p=0,022], відповідно.

Аналіз ліпідного профілю з урахуванням гендерного розподілу також засвідчив вищу концентрацію ЗХС, за рахунок ХС ЛПНЩ, у хворих жінок-носіїв *AA*-генотипу, ніж у таких із *G*-алелем: за ЗХС – на 7,61-14,07% ( $P_{AA} \leq 0,03$ ), за ХС ЛПНЩ – на 12,78-17,39% ( $P_{AA} \leq 0,02$ ), відповідно. Натомість у чоловіків хворих на ЕАГ носіїв *AA*-генотипу навпаки – рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ були нижчими, ніж у власників *G*-алеля: за ЗХС – на 20,24% ( $P_{AA} = 0,02$ ), за ХС ЛПНЩ – на 30,20% і 24,45% ( $P_{AA} \leq 0,04$ ), відповідно. Окрім того, у даної когорти чоловіків-носіїв *A* алеля ІМТ та ОТ також були меншими, ніж у власників *GG*-генотипу: за ОТ – на 6,04-6,58% ( $P \leq 0,039$ ), за ІМТ – на 18,12-20,17% ( $P \leq 0,05$ ), відповідно. Односпрямованих змін гормонально-метаболічних месенджерів у хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) не встановили.

Нами отримано нові наукові дані про те, що наявність у хворого на ЕАГ в генотипі *T*-алеля гена *AGT* (rs699) підвищує ризик гіпертригліцеролемії майже утричі [OR=2,91; 95%CI:1,0-8,56; p=0,045], ймовірність високого ІА – у понад 3,5 рази [OR=3,57; 95%CI:1,17-10,91; p=0,02] і підвищеного ОТ/ОС у жінок – майже утричі [OR=2,83; 95%CI:0,98-8,37; p=0,05]. За присутності у генотипі *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) підвищується ризик загальної гіперхолестеролемії та зростання ІА майже у 2,5 рази [OR=2,46; 95%CI:1,09-6,13; p=0,044 і OR=2,44; 95%CI: 1,0-6,05; p=0,043] за найнижчих

шансів на вище означені порушення у носіїв *GG*-генотипу ( $p < 0,05$ ). У носіїв *AA*-генотипу гена *VDR* також зростає ймовірність підвищеного ХС ЛПНЩ у понад 2 рази [OR=2,37; 95%CI:1,02-5,51;  $p=0,04$ ].

Проаналізувавши отримані нами результати, встановили прямий зв'язок ІА з показниками метаболічних розладів, особливо ліпідної панелі, незалежно від генотипів гена *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) більшою, чи меншою мірою: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ ( $r=0,46-0,75$ ;  $p \leq 0,044-0,001$ ), рівнем глюкози (у власників *TT*-генотипу гена *AGT*  $r=0,68$  ( $p=0,031$ ) і *GG*-генотипу гена *VDR*  $r=0,57$  ( $p=0,007$ )), ОТ/ОС (у осіб із *TC*-генотипом гена *AGT*  $r=0,35$  ( $p=0,02$ ) і *G*-алелем гена *VDR*  $r \leq 0,48-0,56$  ( $p \leq 0,011-0,003$ )). Виявили негативну кореляцію ІА з ХС ЛПВЩ ( $r=-0,48/-0,80$ ;  $p \leq 0,037-0,001$ ) у хворих на ЕАГ незалежно від генотипів гена *AGT* та у носіїв *G*-алеля гена *VDR* (rs2228570).

Також нами доповнено наукові дані про вплив дефіциту вітаміну Д на розвиток і прогресування ЕАГ. Сьогодні, на думку експертів Центру контролю захворювань та профілактики США (Centers for Disease Control and Prevention - CDC), дефіцит вітаміну D є широко поширеною глобальною проблемою [242, 244]. У зв'язку з цим, зростає інтерес до потенційних наслідків дефіциту вітаміну D для здоров'я, таких як збільшення ризику ССЗ [242], онкологічних процесів, деменції, хвороби Альцгеймера, тощо. Результати окремих обсерваційних досліджень продемонстрували чіткий зв'язок дефіциту вітаміну D із підвищеним ризиком гіпертонії [221, 222, 223, 224, 219], високою серцево-судинною смертністю, частими інфекційними захворюваннями та інші. Однак, рандомізовані контрольовані дослідження не встановили достатньо сприятливого впливу добавок вітаміну D у харчуванні терміном 6-12 місяців на АТ, частоту серцевих скорочень, параметри ЕхоКГ, щільність артеріальної стінки, рівень мозкового натрійуретичного пептиду, активність РААС і тп. [211, 186, 196, 225].

Вперше виявлено, що у обстеженій нами популяції носії *T*-алеля гена *AGT* (rs699) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) частіше мали знижений рівень вітаміну Д (<30 нг/мл) порівняно з особами із *CC*-генотипом та *GG*-генотипом: у контролі – на 47,37% ( $\chi^2=17,05$ ;  $p<0,001$ ) і 36,84% ( $\chi^2=10,32$ ;  $p=0,001$ ), у хворих – на 54,55% ( $\chi^2=39,27$ ;  $p<0,001$ ) і 42,42% ( $\chi^2=39,27$ ;  $p<0,001$ ), відповідно. Ризик гіповітамінозу 25(OH) D підвищується у хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *AGT* (rs699) у генотипі майже у 7 разів [OR=6,80; 95%CI:1,13-40,82;  $p=0,038$ ], за протективної ролі *CC*-генотипу [OR=0,15; 95%CI:0,02-0,88].

Результати нашого дослідження засвідчують, що у всіх хворих на ЕАГ 2-3 ступенів елевації АТ реєструється знижений рівень вітаміну Д у крові (<30 нг/мл), що асоціює зі зростанням відносного ризику тяжчого перебігу ЕАГ у понад 2 рази [OR=44,93;  $p<0,001$ ]. Тоді як нормальний рівень даного вітаміну відіграє протективну роль, зменшуючи ймовірність ЕАГ 2-3 ступенів [OR=0,02;  $p<0,001$ ].

Наші результати частково узгоджувались із даними окремих досліджень, метою яких було вивчення зв'язку між поліморфізмом гена *VDR* (rs2228570) та рівнем вітаміну Д в крові. Відомо, що дефіцит вітаміну D може сприяти стійкій активації РААС, підвищенню ангіотензину, ендотеліальній дисфункції та розвитку АГ. Численні моделі на тваринах та обсерваційні дослідження на людях підтверджують гіпотезу про те, що дефіцит вітаміну D сприяє підвищенню АТ. Однак слід зазначити, що антигіпертензивний ефект вітаміну D не спостерігався в деяких дослідженнях[52]. Однак, у проспективному дослідженні за участю 1211 чоловіків у США було знайдено переконливі докази зворотного зв'язку між 25(OH)D у плазмі та ризиком АГ, а також зв'язок між поліморфізмом *VDR* FokI з ризиком розвитку АГ [121]. Дослідження за участі турків-кіпріотів засвідчило асоціацію між поліморфними варіантами гена *VDR* rs2228570 та дефіцитом вітаміну Д, а також з рівнями ЛПНЩ у пацієнтів з дисліпідемією [212].

Нами встановлено, що ОЖ 2-3 ступенів ( $IMT \geq 35$  кг/м<sup>2</sup>) асоціює з більшою відносною кількістю пацієнтів, що мають низький рівень вітаміну Д крові ( $<30$  нг/мл) – на 38,71-55,56% ( $\chi^2=15,46$ ;  $p=0,0015$ ). Ризик ОЖ у хворих на ЕАГ зростає майже утричі за зниження концентрації вітаміну Д у крові [ $OR=3,01$ ;  $p=0,009$ ]. Натомість, нормальний вміст вітаміну Д є протективним щодо появи ОЖ у обстеженій популяції [ $OR=0,33$ ;  $p=0,011$ ]. Матриця кореляцій засвідчила зворотний зв'язок вітаміну 25(OH) D крові із ІМТ, ОТ і ОС (у носіїв С-алеля гена *AGT* (rs699) та GG-генотипу гена *VDR* (rs2228570)  $r=-0,37$  /  $-0,59$  / ( $p \leq 0,05$  -  $0,006$ )).

Отримані результати засвідчили, що гіпокальціємія та гіперфункція паращитовидної залози не впливають на ризик тяжчого перебігу ЕАГ у обстеженій популяції. Однак встановлено, що ІМТ зворотно корелює із рівнем у крові іонізованого  $Ca^{2+}$  ( $r=-0,71$ ;  $p=0,02$ ), але тільки у носіїв TT-генотипу гена *AGT* (rs699). А ризик гіпокальціємії зростає у понад 6 разів у хворих на ГХ із GG-генотипом гена *VDR* (rs2228570) [ $OR=6,25$ ; 95%CI:1,05-37,37;  $p=0,046$ ], за найнижчих шансів у носіїв А-алеля [ $OR=0,16$ ; 95%CI:0,03-0,96].

До того ж, ПТГ у хворих на ЕАГ позитивно корелює із антропометричними показниками ОТ/ОС, чи ОТ, ОС (у носіїв Т-алеля гена *AGT*  $r=0,31$  -  $0,63$  ( $p \leq 0,05$  -  $0,024$ ) і, дещо сильніше, – GG-генотипу гена *VDR*  $r=0,50$  -  $0,56$  ( $p \leq 0,025$  -  $0,01$ ). У пацієнтів із ЕАГ іонізований  $Ca^{2+}$  крові погранично негативно корелював із рівнем глюкози у осіб із GG-генотипом гена *VDR*  $r=-0,43$  ( $p=0,052$ ) та ІМТ і САТ у хворих із Т-алелем гена *AGT*  $r=-0,39$  /  $-0,71$  / ( $p \leq 0,02$  -  $0,01$ ), позитивно із ПТГ у носіїв СС-генотипу гена *AGT*  $r=0,70$  ( $p=0,001$ ).

Нами отримано нові наукові дані про те, що у хворих на ЕАГ носіїв TT-генотипу гена *AGT* (rs699) гіпертензія перебігає тяжче, ніж у власників С-алеля за вищими рівнями САТ і ДАТ на 6,02-9,12% ( $p < 0,05$ ), більшим ІА – на 16,51% і 26,98% ( $P < 0,05$ ), нижчим вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ у чоловіків – на 20,91% ( $P=0,01$ ) і 28,69% ( $P=0,03$ ) та вищим рівнем ТГ у жінок, а також погранично меншою концентрацією іонізованого  $Ca^{2+}$

крові ( $p=0,051$ ), особливо у чоловіків-носів *T*-алеля ( $1,14\pm 0,01$  проти  $1,17\pm 0,015$  ммоль/л і проти  $1,19\pm 0,02$  ммоль/л ( $p<0,05$ ), відповідно). На цьому тлі у хворих на ЕАГ власників *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) поглиблюється гіповітаміноз Д із рівнем 25(ОН) D у крові нижчим, ніж у осіб із *CC*-генотипом – на 16,24% ( $p=0,049$ ), а концентрація ПТГ, навпаки зростає на 7,30%, що є проявом компенсаторно-приспосувальних реакцій організму спрямованих на підтримання гормонально-метаболічного гомеостазу та кальцій-фосфорного іонного балансу.

В окремих випадках встановили позитивний зв'язок тяжкості ЕАГ із віком, ліпідною панеллю – ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА (у носіїв *T*-алеля гена *AGT* та *AA*-генотипу гена *VDR*  $r=0,30-0,96$  ( $p\leq 0,048-0,001$ )), зі зворотною залежністю від ХС ЛПВЩ, вмісту іонізованого  $Ca^{2+}$   $r=-0,31/-0,34$  ( $p\leq 0,042-0,028$ ), а також із курінням у чоловіків ( $r=-0,67$ ;  $p=0,035$ ).

Нами доповнено наукові дані щодо наявності зв'язку поліморфних варіантів досліджуваних генів з іншими лабораторними показниками. У практично здорових носіїв *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570), особливо *AA*-генотипу, рівні загального білірубину та креатиніну крові знаходились у межах референтних значень, але перевищували такі у власників *GG*-генотипу, як і концентрація ЗХС і ХС ЛПНЩ: за білірубіном – на 48,44-86,0% ( $P_{GG}\leq 0,003$ ), за креатиніном – на 19,53% ( $P_{GG}<0,001$ ) і 72,44% ( $P_{GG}=0,003$ ), ЗХС – на 13,85% ( $P_{GG}=0,044$ ), ХС ЛПНЩ – на 22,59% ( $P_{GG}=0,045$ ), а вміст ХС ЛПВЩ навпаки був нижчим – на 16,56% ( $P_{GG}=0,048$ ). Також, саме у носіїв *A*-алеля групи контролю рівень іонізованого  $Ca^{2+}$  крові був вищим із статистично значимо нижчою концентрацією ПТГ, аніж у власників *GG*-генотипу – на 3,42%, 25,19% і 16,03% ( $p<0,05$ ), відповідно.

Поліморфний сайт гена *VDR* (rs2228570) асоціює у практично здорових, за даними однофакторного дисперсійного аналізу, зі збільшенням загального білірубину ( $F=13,88$ ;  $p<0,001$ ) та креатиніну ( $F=17,23$ ;  $p<0,001$ ), особливо у носіїв *A*-алеля, а також зі зростанням ХС ЛПНЩ ( $F=4,61$ ;  $p=0,014$ ).



Також підтверджено поліморфного сайту гена *AGT* (rs699) зі збільшенням загального білірубину ( $F=6,01$ ;  $p=0,004$ ), зростанням ІА ( $F=8,56$ ;  $p<0,001$ ), збільшенням ЗХС, але тільки у чоловіків ( $F=3,43$ ;  $p=0,038$ ).

Отримані нами результати частково підтверджуються результатами інших досліджень. Так, у дослідженні за участі китайців Хань, хворих на ІХС, пацієнти з GG-генотипом гена *VDR* (rs2228570) мали достовірно вищу концентрацію ХС ЛПВЩ, ніж пацієнти з AG- або AA-генотипом ( $P = 0,001$  відповідно) [126]. rs2228750 суттєво корелював із рівнями ХС ЛПНЩ у сироватці крові [95], а також з порушеннями ліпідного профілю загалом при дефіциті вітаміну D [170], тоді як у носіїв GG ефекту не спостерігалось. Попередні дослідження продемонстрували, що функціональне порушення молекули *VDR* походить від алеля А, пов'язаного з нижчою внутрішньоклітинною сигналізацією [170]. Останнім часом знижена активність *VDR* була пов'язана зі збільшенням біосинтезу холестерину *in vitro* через менше інгібування HMG-CoA-редуктази [116]. Більше того, миші, які вирізняються *VDR*, демонструють більш високий рівень холестерину в порівнянні з їхніми однолітками носіями дикого алеля [220].

Таким чином, нами встановлено нові предиктори розвитку патології, які є незалежними чинниками ризику тяжчого перебігу ЕАГ, реалізують себе у комплексній взаємодії з факторами довкілля, стилем життя, індивідуальними генетичними особливостями, обтяженою спадковістю і потребують більш масштабних досліджень та подальшого вивчення.

Також ми встановили раніше невідомі, нові, предиктори розвитку тяжчого перебігу ЕАГ, які реалізуються через імунологічні генетично-молекулярні ланки, гормональні месенджери під впливом модифікованих та немодифікованих ФР, що створює передумови для виділення груп високого ризику ускладнень ЕАГ та дає можливість спрогнозувати тяжчий перебіг патології. Окрім того, вище зазначене може стати підґрунтям для корекції

лікуванням з урахуванням сучасних протоколів та стандартів надання медичної допомоги, а також розробки індивідуалізованих генетично детермінованих профілактичних заходів. Озвучене вище, засвідчує додатково не тільки теоретичне, але і практичне значення виконаної НДР.

Перспективою проведеного нами дослідження вбачаємо подальший пошук нових детермінант та індивідуальних молекулярно-генетичних предикторів у механізмах розвитку ЕАГ, асоціативних зв'язків із клінічними фенотипами та лабораторно-діагностичних предиктивних хвороби з метою ранньої діагностики, прогнозу та розробки нових профілактичних заходів.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове теоретично обґрунтоване узагальнення результатів дослідження і вирішення актуального науково-практичного завдання сімейної медицини - вирішення ролі метаболічних, гендерних, молекулярно-генетичних предикторів у формуванні есенційної артеріальної гіпертензії та її тяжчого перебігу.

1. Поліморфні варіанти генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) залучені до регуляції мінерального, ліпідного, вуглеводного обмінів, порушення яких впливають на розвиток, перебіг і прогресування ЕАГ. Міссенс мутація гена *AGT* ( $704T>C$ /rs699) у гомозиготному стані серед мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ зустрічається у 56% осіб, що становить частіше на 12,5%, ніж *TT*-генотип ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0,034$ ), на відміну від групи контролю, де вказана різниця не є статистично значимою. Наявність поліморфних варіантів генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) не є предикторами появи ГХ у обстеженій популяції. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ вірогідно частіше зустрічається у носіїв *T*-алеля, особливо *TT*-генотипу гена *AGT* (rs699) – на 48,95% і 23,14%, відповідно ( $p=0,006$ ). Генотипи гена *VDR* (*FokI* / rs2228570) не асоціюють із тяжчим перебігом ЕАГ за рівнями АТ.

2. Наявність супутньої патології призводить до підвищення ризику виникнення ЕАГ та її тяжчого перебігу: за ІЦД 2 типу - у понад 8 разів ( $p<0,001$ ), за ОЖ (у тч за збільшеними ОТ/ОС та ОТ, особливо у жінок) – майже у 4 рази ( $p<0,001$ ), за обтяженої спадковості - майже удвічі ( $p<0,001$ ). Також відносний ризик ЕАГ зростає при змінах показників ліпідної панелі: у жінок - за гіпертригліцеридемії та високого ХС ЛПНЩ майже у 3 і 4 рази ( $p=0,01$ ), а у чоловіків – за низького ХС ЛПВЩ та високого ІА ( $p=0,022$ ). Відносний ризик тяжчого перебігу ЕАГ (АТ  $\geq 160/90$  мм рт.ст.) зростає за ОЖ (особливо у чоловіків) – у 1,5 рази [ $OR_{ОЖ}=2,33$ ;  $p=0,045$ ] і 7,5 рази [ $OR_{ОТ/ОС}=9,31$ ;  $p=0,002$ ], за обтяженої спадковості - майже у 1,5 рази [ $OR=3,60$ ;  $p=0,01$ ] та за зниженого рівня вітаміну Д у крові ( $<30$  нг/мл) - у

понад 2 рази [OR=44,93; p<0,001]. Гіпокальціємія та гіперфункція паращитовидної залози не впливають на ризик тяжчого перебігу ЕАГ у обстеженій популяції. В окремих випадках встановили позитивний зв'язок тяжкості ЕАГ із віком, ліпідною панеллю – ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА, зі зворотною залежністю від ХС ЛПВЩ, вмісту іонізованого Ca<sup>2+</sup> r=-0,31/-0,34/ (p≤0,042-0,028), а також із курінням у чоловіків (r=-0,67; p=0,035).

3. ОЖ 2-3 ступенів (ІМТ ≥35 кг/м<sup>2</sup>) асоціює з більшою відносною кількістю пацієнтів, що мають низький рівень вітаміну Д крові (<30 нг/мл) – на 38,71-55,56% (p=0,0015). Окрім того, за ОЖ у хворих на ЕАГ майже в 4,5 рази зростає ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE >5,0 yo [OR=4,47; p<0,001]. Ризик ОЖ підвищується у хворих на ЕАГ при зниженні концентрації вітаміну Д майже утричі [OR=3,01; p=0,009], а також за наявності у геномі хворого на ЕАГ Т-алеля гена *AGT* (rs699) та А-алеля гена *VDR* (rs2228570) - у 11,5 [OR=5,92; p<0,001] та у 8 разів [OR=7,71; p=0,001], відповідно.

4. У носіїв Т-алеля гена *AGT* (rs699) перебіг ЕАГ характеризується частішим обтяженням спадковості за серцево-судинною патологією на 28,63% (p=0,008), понаднормовими показниками ОТ (>88 см для жінок, >102 см – для чоловіків) – на 21,86% (p=0,007) і ОТ/ОС у жінок (>0,85 yo) – на 50,5% (p<0,001), відповідно; підвищується ризик гіповітамінозу 25(OH) D - майже у 7 разів [OR=6,80; p=0,038].

Перебіг ЕАГ у носіїв А-алеля гена *VDR* (rs2228570) асоціює з частішим обтяженням спадковості – на 26,7% (p=0,022), збільшеним показником ОТ/ОС у жінок – на 36,23% - 43,71% (p=0,021 та p<0,001), відповідно.

5. Наявність Т-алеля гена *AGT* (rs699) підвищує ймовірність високого ІА – у понад 3,5 рази [OR=3,57p=0,02], а ризик гіпертригліцеролемії – майже утричі [OR=2,83; p=0,05], відповідно. За присутності у генотипі А-алеля гена *VDR* (rs2228570) підвищується ризик загальної гіперхолестеролемії та

зростання ІА майже у 2,5 рази [OR=2,46; p=0,044 і OR=2,44; p=0,043] за найнижчих шансів на вище означені порушення у носіїв GG-генотипу (p<0,05). У носіїв AA-генотипу гена *VDR* також зростає ймовірність підвищеного ХС ЛПНЩ у понад 2 рази [OR=2,37; p=0,04].

Встановили прямий зв'язок ІА з показниками метаболічних розладів, особливо ліпідної панелі, незалежно від генотипів гена *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570): ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ (r=0,46-0,75; p≤0,044-0,001), рівнем глюкози (у власників ТТ-генотипу гена *AGT* r=0,68 (p=0,031) і GG-генотипу гена *VDR* r=0,57 (p=0,007)), ОТ/ОС (у осіб із ТС-генотипом гена *AGT* r=0,35 (p=0,02) і G-алелем гена *VDR* r≤0,48-0,56 (p≤0,011-0,003)). Виявили негативну кореляцію ІА з ХС ЛПВЩ (r=-0,48-/-0,80/; p≤0,037-0,001) у хворих на ЕАГ незалежно від генотипів гена *AGT* та у носіїв G-алеля гена *VDR* (rs2228570).

6. Встановили вірогідний зв'язок генів *AGT* (rs699) та *VDR* (rs2228570) з показниками мінерально-гормонального обміну. Матриця кореляцій засвідчила зворотний зв'язок вітаміну 25(OH) D крові із ІМТ, ОТ і ОС (у носіїв С-алеля гена *AGT* (rs699) та GG-генотипу гена *VDR* (rs2228570) r=-0,37-/-0,59/ (p≤0,05-0,006)).

У пацієнтів із ЕАГ іонізований Ca<sup>2+</sup> крові погранично негативно корелює із рівнем глюкози у осіб із GG-генотипом гена *VDR* r=-0,43 (p=0,052) та ІМТ і САТ у хворих із Т-алелем гена *AGT* r=-0,39-/-0,71/ (p≤0,02-0,01), позитивно із ПТГ у носіїв СС-генотипу гена *AGT* r=0,70 (p=0,001). А ризик гіпокальціємії зростає у понад 6 разів у хворих на ГХ із GG-генотипом гена *VDR* (rs2228570) [OR=6,25; p=0,046]. ПТГ у хворих на ЕАГ позитивно корелює із антропометричними показниками ОТ/ОС, чи ОТ, ОС (у носіїв Т-алеля гена *AGT* r=0,31-0,63 (p≤0,05-0,024) і, GG-генотипу гена *VDR* r=0,50-0,56 (p≤0,025-0,01)).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращання ранньої діагностики розвитку ЕАГ та прогнозування її тяжчого перебігу у хворих доцільно проводити ретельний огляд та обстеження пацієнта, а саме: визначати наявність обтяженого сімейного анамнезу, ОЖ (особливо показники ОТ, ОТ/ОС), наявність ЦД2 типу та куріння; проводити визначення показників ліпідної панелі, ІА, рівня вітаміну Д у крові та алельного стану генів *AGT* (rs699) і *VDR* (rs2228570).

2. Задля вчасного проведення вторинної профілактики та попередження ускладнень до групи високого ризику слід віднести:

- пацієнтів-носіїв Т-алеля, особливо ТТ-генотипу гена *AGT* (rs699) та/або носіїв А-алеля гена *VDR* (rs2228570) за наявності ОЖ (особливо при збільшенні показників ОТ (>102 см у чоловіків, >88 см у жінок) та співвідношення ОТ/ОС (>0,85 у жінок)), обтяженої спадковості за серцево-судинною патологією та куріння у чоловіків;
- пацієнтів з наявністю дисметаболических розладів, таких як: зміни показників ліпідної панелі, гіперглікемія, знижений рівень вітаміну Д, особливо за наявності у хворого в генотипі Т-алеля гена *AGT* (rs699) та/або А-алеля гена *VDR* (rs2228570).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гарбузова ВЮ. Роль системи матричного Gla-протеїну в патогенезі склеротичних уражень артерій та їх ускладнень. Суми; 2020. 358 с.
2. Доценко МЯ, Дєдова ВО, Боєв СС, Шехунова ІО, Герасименко ЛВ. Сучасні уявлення про механізми розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія. 2011;6:83-6.
3. Коваль СМ, Снігурська ІО. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року. Рациональна фармакотерапія. 2019;1-2:11-8.
4. Лозинський СЕ. Феномен материнської компоненти успадкування артеріальної гіпертензії у мешканців Поділля. Український медичний часопис. 2013;1:171-4.
5. Мармоза АТ. Практикум з математичної статистики. Київ: Кондор; 2004. 264 с.
6. Мітченко ОІ, Мамедов МН, Колесник ТВ. Артеріальна гіпертензія та ожиріння. Здоров'я України. Міждисциплінарні дослідження. 2015;9:28.
7. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012[цитовано 2022 Кві 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12#Text>
8. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Робоча група з артеріальноїгіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ: МОЗ України; 2017[цитовано 2022 Кві 10]. Доступно: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf)

9. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань. Затверджено Наказом МОЗ України від 13.06.2016 № 564 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2016[цитовано 2022 Бер 28]. 54 с. Доступно: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_564\\_ukpmd\\_pssz.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ukpmd_pssz.pdf)

10. Ігнат'єв ОМ, Прут'ян ТЛ, Добровольська ОО. Значення рівня вітаміну d у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу для пацієнтів, що працюють на промислових та транспортних підприємствах півдня України (огляд літератури). Вісник морської медицини. 2017;1:160-7.

11. Паньків ІВ. Вітамін D: нові аспекти застосування, ефективні дози. Сучасний стан проблеми. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(1):38-42. doi: [10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430](https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430)

12. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП, Соколенко АА, Петринич ОА. Зв'язок факторів ризику та есенційної артеріальної гіпертензії у мешканців Північної Буковини. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2021 Гру 1; Умань. Умань; 2021, с. 234-8.

13. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Зміни ліпідного обміну у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена ангіотензиногену (AGT,rs699). В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2021 Гру 1; Умань. Умань; 2021, с. 239-43.



14. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Кореляції індексу маси тіла з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена AGT (rs699). Східноукраїнський медичний журнал. 2022;10(1):71-9. doi: [10.21272/eumj.2022;10\(1\):71-79](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):71-79)

15. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):89-94. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13)

16. Репчук ЮВ. Вплив немодифікованих чинників ризику на прогресування артеріальної гіпертензії. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: 2019, с.131.

17. Репчук ЮВ. Поліморфізм гена ангіотензиногену (AGT 704 T>C) у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: 2019, с.47.

18. Репчук ЮВ. Предиктори формування клінічних фенотипів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію мешканців Північної Буковини. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):44-9. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.09](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.09)

19. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС, Іфтода ОМ, Коровенкова ОМ. Апроксимація ураження нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена CYP11B2 (rs1799998). Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:172-7. doi: [10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11338](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11338)

20. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377(1):13-27. doi: [10.1056/NEJMoa1614362](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362)

21. Abiodun OA, Jagun OA, Olu-Abiadun OO, Sotunsa JO. Correlation between Body mass index, Waist Hip ratio, blood sugar levels and blood pressure in apparently healthy adult Nigerians. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014;13(11):56-61.

22. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* [Internet]. 2013[cited 2022 May 18];346:f1326. Available from: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f1326.long>

23. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, Lopes L, Oliveira-Santos J, et al. Ability of Nontraditional Risk Factors and Inflammatory Biomarkers for Cardiovascular Disease to Identify High Cardiometabolic Risk in Adolescents: Results From the LabMed Physical Activity Study. *J Adolesc Health*. 2018;62(3):320-6. doi: [10.1016/j.jadohealth.2017.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.09.012)

24. Al Ghorani H, Götzinger F, Böhm M, Mahfoud F. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(1):21-31. doi: [10.1016/j.numecd.2021.09.007](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.09.007)

25. Al Ghorani H, Kulenthiran S, Lauder L, Böhm M, Mahfoud F. Hypertension trials update. *J Hum Hypertens*. 2021;35(5):398-409. doi: [10.1038/s41371-020-00477-1](https://doi.org/10.1038/s41371-020-00477-1)

26. Al Safar H, Chehadeh SEH, Abdel-Wareth L, Haq A, Jelinek HF, ElGhazali G, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms among Emirati patients with type 2 diabetes mellitus. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:119-24. doi: [10.1016/j.jsbmb.2017.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.012)

27. Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimalaswaran KS. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1701-29. doi: [10.1007/s40200-020-00561-w](https://doi.org/10.1007/s40200-020-00561-w)

28. Al-Najai M, Muiya P, Tahir AI, Elhawari S, Gueco D, Andres E, et al. Association of the angiotensinogen gene polymorphism with atherosclerosis and its risk traits in the Saudi population. *BMC Cardiovasc Disord*[Internet].

2013[cited 2022 Jan 11];13:17. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-13-17> doi:[10.1186/1471-2261-13-17](https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-17)

29. Araujo-Contreras JM, Rivas-Avila E, Avila-Rodriguez A, Avila-Rodriguez EH, Vargas-Chavez N, et al. Relationship between arterial hypertension and central obesity in mothers. *CienciaUat*. 2015;9(2):50-5. doi: [10.29059/cienciauat.v9i2.534](https://doi.org/10.29059/cienciauat.v9i2.534)

30. Ardahan M, Konal E. The prevalence of hypertension and obesity and effective factors: A cross-sectional bazaar study. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(7):1018-21.

31. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*[Internet]. 2019[cited 2022 Jun 17];74(10):e177-e232. Available from: doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010)

32. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509-20. doi: [10.1056/NEJMoa1712231](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712231)

33. Barzegari M, Sarbakhsh P, Mobasser M, Noshad H, Esfandiari A, Khodadadi B, et al. The effects of vitamin D supplementation on lipid profiles and oxidative indices among diabetic nephropathy patients with marginal vitamin D status. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):542-7. doi: [10.1016/j.dsx.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.008)

34. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart

Association. *Circulation* [Internet]. 2019[cited 2022 Apr 20];139(10):e56-e528. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000659> doi: [10.1161/CIR.0000000000000659](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659)

35. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone reports*. 2018;8:255-67. doi: [10.1016/j.bonr.2018.02.004](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.02.004)

36. Borel A-L, Coumes S, Reche F, Ruckly S, Pépin JL, Tamisier R, et al. Waist, neck circumferences, waist-to-hip ratio: Which is the best cardiometabolic risk marker in women with severe obesity? The SOON cohort. *PloS One* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 14];13(11):e0206617. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224066/pdf/pone.0206617.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0206617](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206617)

37. Bouillon R. Genetic and racial differences in the vitamin D endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1119-35. doi: [10.1016/j.ecl.2017.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.014)

38. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2016[cited 2022 Jan 10];134(23):e535-e78. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000450> doi: [10.1161/CIR.0000000000000450](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000450)

39. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011;29(4):636-45. doi: [10.1097/hjh.0b013e32834320f9](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834320f9)

40. Caccamo D, Cannata A, Ricca S, Catalano LM, Montalto AF, Alibrandi A, et al. Role of Vitamin-D Receptor (VDR) single nucleotide polymorphisms in

gestational hypertension development: A case-control study. PLoS One [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 07];15(11):e0239407. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239407> doi: [10.1371/journal.pone.0239407](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239407)

41. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J Cardiol.* 2014;6(5):260-76. doi: [10.4330/wjcv6.i5.260](https://doi.org/10.4330/wjcv6.i5.260)

42. Charoen P, Eu-ahsunthornwattana Js, Thongmung N, Jose PA, Jose PA, Sritara P, Vathesatogkit P, et al. Contribution of Four Polymorphisms in Renin-Angiotensin-Aldosterone-Related Genes to Hypertension in a Thai Population. *International Journal of Hypertension* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 07]; 2019:4861081. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2019/4861081/> doi: [10.1155/2019/4861081](https://doi.org/10.1155/2019/4861081)

43. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):885-901. doi: [10.1016/j.jash.2015.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.08.009)

44. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan L, Vasan R. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study. *Hypertension.* 2012;60(6):1393-9. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201780](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201780)

45. Choudhary MK, Eräranta A, Koskela J, Tikkakoski AJ, Nevalainen PI, Kähönen M, et al. Atherogenic index of plasma is related to arterial stiffness but not to blood pressure in normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Blood Press.* 2019;28(3):157-67. doi:[10.1080/08037051.2019.1583060](https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1583060)

46. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310(9):959-68. doi: [10.1001/jama.2013.184182](https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182)

47. Chrysant SG. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *The J Clin Hypertens*. 2019;21(5):555-9. doi: [10.1111/jch.13518](https://doi.org/10.1111/jch.13518)
48. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):185-201. doi: [10.1038/nrneph.2017.189](https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.189)
49. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486)
50. Cottone S, Guarino L, Arsena R, Scazzone C, Tornese F, Guarneri M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and plasma renin activity in essential hypertensive individuals. *J Hum Hypertens*. 2015;29(8):483-7. doi: [10.1038/jhh.2014.113](https://doi.org/10.1038/jhh.2014.113)
51. Darsini D, Hamidah H, Notobroto HB, Cahyono EA. Health risks associated with high waist circumference: A systematic review. *J Public Health Res [Internet]*. 2020[cited 2022 Jan 12];9(2):1811. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7376462/pdf/jphr-9-2-1811.pdf> doi: [10.4081%2Fjphr.2020.1811](https://doi.org/10.4081%2Fjphr.2020.1811)
52. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946-57. doi:[10.1016/j.clnu.2020.12.025](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025)
53. de Oliveira Costa Nunes IF, de Pinho FA, do Socorro Pires e Cruz M, de Azevedo Paiva A, de Carvalho CMRG. Influence of Polymorphism of Vitamin D Receptor (Fok I) on Hypertension. *Braz Arch Biol Technol [Internet]*. 2020[cited 2022 Mar 18];63. Available from: <https://www.scielo.br/j/babt/a/xwSXz9QW3Ctt4PZnbCfjHwg/?lang=en> doi: [10.1590/1678-4324-2020190403](https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020190403)

54. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(6):364-76. doi: [10.1038/nrendo.2014.44](https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.44)
55. den Harrog A, Algra A, Moll F, de Borst G. Mechanisms of gender-related outcome differences after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2010;52:1062-71. doi: [10.1016/j.jvs.2010.03.068](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.068)
56. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, Petrarca M, Ferri C, Sahebkar A. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2018[cited 2022 Mar 04];20:13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-018-0716-z> doi: [10.1007/s11883-018-0716-z](https://doi.org/10.1007/s11883-018-0716-z)
57. Dong B, Wang Z, Yang Y, Wang HJ, Ma J. Intensified association between waist circumference and hypertension in abdominally overweight children. *Obesity research & clinical practice.* 2016;10(1):24-32. doi: [10.1016/j.orcp.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.04.002)
58. Doumas M, Papademetriou V, Faselis C, Kokkinos P. Gender Differences in Hypertension: Myths and Reality. *Curr Hyperten Rep.* 2013;15(4):321-30. doi: [10.1007/s11906-013-0359-y](https://doi.org/10.1007/s11906-013-0359-y)
59. Dzhuryak V, Sydoruk L, Sydoruk A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2020;10(3):5406-11. doi: [10.33263/BRIAC103.406411](https://doi.org/10.33263/BRIAC103.406411)
60. Eelen G, Verlinden L, Rochel N, Claessens F, De Clercq P, Vandewalle M, et al. Superagonistic action of 14-epi-analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D explained by vitamin D receptor-coactivator interaction. *Mol Pharmacol.* 2005;67(5):1566-73. doi: [10.1124/mol.104.008730](https://doi.org/10.1124/mol.104.008730)

61. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Europ Heart J*. 2013;34(13):951-61. doi: [10.1093/eurheartj/ehs455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs455)
62. El-Garawani IM, Shaheen EM, El-Seedi HR, Khalifa SMA, Mersal GAM, Emara MM, et al. Angiotensinogen Gene Missense Polymorphisms (rs699 and rs4762): The Association of End-Stage Renal Failure Risk with Type 2 Diabetes and Hypertension in Egyptians. *Genes* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 06];12(3):339. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/3/339> doi: [10.3390/genes12030339](https://doi.org/10.3390/genes12030339)
63. Ellis L, Collins C, Brown L, Pooley W. Is *AGT* The New Gene For Muscle Performance? An Analysis of *AGT*, *ACTN3*, *PPARA* and *IGF2* on Athletic Performance, Muscle Size and Body Fat Percentage in Caucasian Resistance Training Males. *J Athl Enhanc* [Internet]. 2017[cited 2022 May 17];6:4. Available from: [https://www.scitechnol.com/peer-review/is-AGT-the-new-gene-for-muscle-performance-an-analysis-of-AGT-actn3-ppara-and-igf2-on-athletic-performance-muscle-size-and-body-fa-INdr.php?article\\_id=6354](https://www.scitechnol.com/peer-review/is-AGT-the-new-gene-for-muscle-performance-an-analysis-of-AGT-actn3-ppara-and-igf2-on-athletic-performance-muscle-size-and-body-fa-INdr.php?article_id=6354)
64. Errouagui A, Charoute H, Ghalim N, Barakat A, Kandil M, Rouba H. Relationship with vitamin D receptor (RVD) gene and essential arterial hypertension in Moroccan population. *Int J Innov Appl Stud* [Internet]. 2014[cited 2022 Mar 17];8(2):556-66. Available from: <http://www.ijias.issr-journals.org/abstract.php?article=IJIAS-14-216-12>
65. Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography Soc Biol*. 2015;61(1):1-17. doi: [10.1080/19485565.2014.929488](https://doi.org/10.1080/19485565.2014.929488)
66. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*[Internet]. 2019[cited 2022 Jun 1];11(7):1667. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1667> doi: [10.3390/nu11071667](https://doi.org/10.3390/nu11071667)



67. Farajian-Mashhadi F, Eskandari F, Rezaei M, et al. The possible role of maternal and placental vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes in pathogenesis of preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(2):171-6. doi: [10.1080/10641963.2019.1601203](https://doi.org/10.1080/10641963.2019.1601203)

68. Fiatal S, Ádány R. Application of single-nucleotide polymorphism-related risk estimates in identification of increased genetic susceptibility to cardiovascular diseases: a literature review. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2017[cited 2022 Mar 14];5(5):358. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2017.00358/full> doi: [10.3389/fpubh.2017.00358](https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00358)

69. Fiaz H, Coort S, Willighagen E, Weitz E. Non-classical role of vitamin D (Homo sapiens). *Wikipathways* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 05]. Available from: <https://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP5133>

70. Forouhi NG, Menon RK, Sharp SJ, Mannan N, Timms PM, Martineau AR, et al. Effects of vitamin D<sub>2</sub> or D<sub>3</sub> supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: Results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:392-400. doi: [10.1111/dom.12625](https://doi.org/10.1111/dom.12625)

71. Frago JM, Alvarez-León E, Delgadillo-Rodríguez H, Rodríguez H, Arellano-González M, López-Pacheco FC, et al. The C4280A (rs5705) gene polymorphism of the renin (REN) gene is associated with risk of developing coronary artery disease, but not with restenosis after coronary stenting. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(1):128-32. doi:[10.1016/j.yexmp.2015.06.012](https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.06.012)

72. Garfinkle MA. Salt and Essential Hypertension: Pathophysiology and Implications for Treatment, *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(6):385-91. [10.1016/j.jash.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.04.006)

73. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-

2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1923-94. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)

74. GeneCardsSuite. BDKRB2 Gene - Bradykinin Receptor B2 [Internet]. GeneCards: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BDKRB2>

75. GeneCardsSuite. XRA Gene - Retinoid X Receptor Alpha [Internet]. GeneCards: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RXRA>

76. Gerds E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med*. 2019;25(11):1657-66. doi: [10.1038/s41591-019-0643-8](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0643-8)

77. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-22. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

78. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)

79. Glocke M, Lang F, Schaeffeler E, Lang T, Schwab M, Lang UE. Impact of vitamin D receptor VDR rs2228570 polymorphism in oldest old. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(4-5):311-22. doi: [10.1159/000350159](https://doi.org/10.1159/000350159)

80. Go A, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2013[cited 2022 Mar 17];127:e72-6. Available from: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31828124ad?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31828124ad?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) doi: [10.1161/CIR.0b013e31828124ad](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad)

81. Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(10):1345-57. doi: [10.1038/s41430-018-0132-z](https://doi.org/10.1038/s41430-018-0132-z)

82. Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;177:266-69. doi: [10.1016/j.jsbmb.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.08.009)
83. Hall JE. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension. *Circulation*. 2016;133:894-906. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526)
84. Hansen JG, Tang W, Hootman KC, Brannon PM, Houston DK, Kritchevsky SB, et al. Genetic and environmental factors are associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older African Americans. *J Nutr*. 2015;145: 799-805. doi: [10.3945/jn.114.202093](https://doi.org/10.3945/jn.114.202093)
85. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche A-K, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 18];3(1):e58-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462628/> doi: [10.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6)
86. He L, Wang M. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):6224-9.
87. Herrera CL, Castillo W, Estrada P, Mancilla B, Reyes G, Saavedra N, et al. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2016;60:190-8. doi: [10.1590/2359-3997000000134](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000134)
88. Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahranjani S, Shahbazi S, Khooshehchin G, Bandarian F, et al. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *DARU J Pharm Sci* [Internet]. 2012[cited 2022 Apr 03];20:10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555787/> doi: [10.1186/2008-2231-20-10](https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-10)

89. Hirohama D, Fujita T. Evaluation of the pathophysiological mechanisms of salt-sensitive hypertension. *Hypertens Res.* 2019;42:1848-57. doi: [10.1038/s41440-019-0332-5](https://doi.org/10.1038/s41440-019-0332-5)
90. Hourai S, Fujishima T, Kittaka A, Suhara Y, Takayama H, Rochel N, et al. Probing a water channel near the A-ring of receptor-bound 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 with selected 2 alpha-substituted analogues. *J Med Chem.* 2006;49(17):5199-205. doi: [10.1021/jm0604070](https://doi.org/10.1021/jm0604070)
91. Hussain M, Bilal A, Awan FR. Pharmacogenetic study of ACE, AGT, CYP11B1, CYP11B2 and eNOS gene variants in hypertensive patients from Faisalabad, Pakistan. *JPMA. J Pak Med Assoc.* 2020;70(4):624-9. doi: [10.5455/JPMA.6666](https://doi.org/10.5455/JPMA.6666)
92. Imaizumi T, Ando M, Nakatochi M, Maruyama S, Yasuda Y, Honda H, et al. Association of interactions between dietary salt consumption and hypertension-susceptibility genetic polymorphisms with blood pressure among Japanese male workers. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(3):457-64. doi: [10.1007/s10157-016-1315-3](https://doi.org/10.1007/s10157-016-1315-3)
93. Iqbal JAM, Jamal SF. Essential Hypertension [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022[updated 2022 Feb 14, cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>
94. Jia J, Shen C, Mao L, Yang K, Men C, Zhan Y. Vitamin D receptor genetic polymorphism is significantly associated with decreased risk of hypertension in a Chinese Han population. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(9):634-9. doi:[10.1111/jch.12386](https://doi.org/10.1111/jch.12386)
95. Jia J, Tang Y, Shen C, Zhang N, Ding H, Zhan Y. Vitamin D receptor polymorphism rs2228570 is significantly associated with risk of dyslipidemia and serum LDL levels in Chinese Han population. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 15];17(1):193. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-018-0819-0> doi:[10.1186/s12944-018-0819-0](https://doi.org/10.1186/s12944-018-0819-0)

96. Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H, Hsu YH, Richards JB, Dupuis J, et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nature Communications* [Internet]. 2018[cited 2022 Mar 17];9:260. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-02662-2> doi: [10.1038/s41467-017-02662-2](https://doi.org/10.1038/s41467-017-02662-2)
97. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasp MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):851-65. doi:[10.1053/j.ajkd.2017.12.009](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.009)
98. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(33-34):557-68. doi: [10.3238/arztebl.2018.0557](https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557)
99. Kammar-García A, López-Moreno P, Hernández-Hernández ME, Ortíz-Bueno AM, Martínez-Montaño MLC. Atherogenic index of plasma as a marker of cardiovascular risk factors in Mexicans aged 18 to 22 years. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;34(1):22-7. doi:[10.1080/08998280.2020.1799479](https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1799479)
100. Kario K, Wang JG. Could 130/80 mm Hg Be Adopted as the diagnostic threshold and management goal of hypertension in consideration of the characteristics of Asian populations? *Hypertension.* 2018;71(6):979-84. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11203](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11203)
101. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-23. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
102. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol.* 2016;6:561-601. doi: [10.1002/cphy.c140071](https://doi.org/10.1002/cphy.c140071)
103. Kienreich K, Grubler M, Tomaschitz A, Schmid J, Verheyen N, Rutters F, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res.* 2013;137(4):669-79.

104. Kolland M, Kirsch A. Arterial hypertension and obesity. *JFur Hypertonie*. 2020;24(2):41-4.
105. Kolovou V, Lagou E, Mihas C, Vasiliki G, Katsiki N, Kollia A, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovasc Med J*. 2015;9:118-26. doi: [10.2174/1874192401509010118](https://doi.org/10.2174/1874192401509010118)
106. Krakoff L. Adiposity and Risk for Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):1003-4. doi: [10.1016/j.jacc.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.005)
107. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120-31. doi: [10.1053/j.ajkd.2018.12.044](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044)
108. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*. 2011;95:903-17. doi: [10.1016/j.mcna.2011.06.004](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.004)
109. Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, Smits G, Roncal-Jimenez CA, et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 08];10(8):1011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6115805/pdf/nutrients-10-01011.pdf> doi: [10.3390/nu10081011](https://doi.org/10.3390/nu10081011)
110. Lai SR, Huang Z, Lin SK, Yang LJ, Wu HD. Study on the correlation of hypertension and vitamin D receptor FokI gene polymorphisms of the Han nationality in Fujian. *Strait J Prev Med*. 2018;24:1-12.
111. Lategan R, Van den Berg VL, Ilich JZ, Walsh CM. Vitamin D status, hypertension and body mass index in an urban black community in Mangaung, South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med* [Internet]. 2016[cited 2022 Apr

09];8(1):e1-e5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105600/> doi: [10.4102/phcfm.v8i1.1210](https://doi.org/10.4102/phcfm.v8i1.1210)

112. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 17];21(18):6483. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6483> doi:[10.3390/ijms21186483](https://doi.org/10.3390/ijms21186483)

113. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 17]; 19(2):455. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/455>

114. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Body Composition and Metabolic Risk Factors in Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*[Internet]. 2019[cited 2022 Mar 17];11:1894. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1894> doi: [10.3390/nu11081894](https://doi.org/10.3390/nu11081894)

115. Leung AA, Bushnik T, Hennessy D, McAlister FA, Manuel DG. Risk factors for hypertension in Canada. *Health Rep*. 2019;30(2):3-13.

116. Li S, He Y, Lin S, Hao L, Ye Y, Lv L, et al. Increase of circulating cholesterol in vitamin D deficiency is linked to reduced vitamin D receptor activity via the Insig-2/SREBP-2 pathway. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(4):798-809. doi: [10.1002/mnfr.201500425](https://doi.org/10.1002/mnfr.201500425)

117. Li YW, Kao TW, Chang PK, Chen WL, Wu LW. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 28];11(1):9900. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-89307-z> doi:[10.1038/s41598-021-89307-z](https://doi.org/10.1038/s41598-021-89307-z)

118. Liu L, Quang ND, Banu R, Kumar H, Tham YC, Cheng CY, et al. Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 18];15(3):e0229665.

Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229665> doi: [10.1371/journal.pone.0229665](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229665)

119. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394(10199):639-51. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31145-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31145-6)

120. Lopez-Mayorga A, Hauger H, Petersen RA, Vogel U, Damsgaard CT, Lauritzen L. Vitamin D-related genes and cardiometabolic markers in healthy children: a Mendelian randomisation study. *Br J Nutr*. 2020;123(10):1138-47. doi: [10.1017/S0007114520000148](https://doi.org/10.1017/S0007114520000148)

121. Lu X, Wang L, Lin X, Huang J, Gu CC, He M, et al. Genome-wide association study in Chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(3):865-74. doi: [10.1093/hmg/ddu478](https://doi.org/10.1093/hmg/ddu478)

122. Maamor NH, Peng HB, William G, Yusoff K. A4422 analysis of genetic association revealed no significant association between AGT-rs699 and hypertension among the malays from peninsular malaysia. *J Hypertension [Internet]*. 2018[cited 2022 May 12];36:e35. Available from: [https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2018/10003/A4422\\_ANALYSIS\\_OF\\_GENETIC\\_ASSOCIATION\\_REVEALED\\_NO.142.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2018/10003/A4422_ANALYSIS_OF_GENETIC_ASSOCIATION_REVEALED_NO.142.aspx)

123. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455)

124. Mahmoud AM, Szczurek M, Hassan C, Masrur M, Gangemi A, Phillips SA. Vitamin D Improves Nitric Oxide-Dependent Vasodilation in



Adipose Tissue Arterioles from Bariatric Surgery Patients. *Nutrients* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 24];11(10):2521. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2521>

125. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 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). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc)

126. Mark KA, Dumas KJ, Bhaumik D, Schilling B, Davis S, Oron TR, et al. Vitamin D Promotes Protein Homeostasis and Longevity via the Stress Response Pathway Genes *skn-1*, *ire-1*, and *xbp-1*. *Cell Rep*. 2016;17:1227-37. doi: [10.1016/j.celrep.2016.09.086](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.086)

127. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012;92:131-55. doi: [10.1152/physrev.00002.2011](https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2011)

128. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159-65. doi: [10.1001/archinte.167.11.1159](https://doi.org/10.1001/archinte.167.11.1159)

129. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens*. 2017;35:822-9. doi: [10.1097/HJH.0000000000001220](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001220)

130. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529-32. doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009)

131. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with

blood pressure. *N Engl J Med.* 2014;371(7):601-11. doi: [10.1056/NEJMoa1311989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311989)

132. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016;134(6):441-50. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912)

133. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-37. doi: [10.1038/s41581-019-0244-2](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2)

134. Min B. Effects of vitamin d on blood pressure and endothelial function. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2013;17(5):385-92. doi: [10.4196/kjpp.2013.17.5.385](https://doi.org/10.4196/kjpp.2013.17.5.385)

135. Miranda VPN, Dos Santos Amorim PR, Bastos RR, Canabrava KLR, Júnior MVM, Faria FR, et al. Association of Lifestyle and Body Composition on Risk Factors of Cardiometabolic Diseases and Biomarkers in Female Adolescents. *Mediators Inflamm* [Internt]. 2020[cited 2022 Mar 19];2020:9170640. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/9170640/> doi:[10.1155/2020/9170640](https://doi.org/10.1155/2020/9170640)

136. Mohana VU, Swapna N, Surender RS, Vishnupriya S, Padma T. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension--a case-control study. *Clin Exp Hypertens.* 2012;34(1):38-44. doi:[10.3109/10641963.2011.618207](https://doi.org/10.3109/10641963.2011.618207)

137. Mopidevi B, Kaw MK, Sivankutty I, Jain S, Perla SK, Kumar A. A polymorphism in intron I of the human angiotensinogen gene (hAGT) affects binding by HNF3 and hAGT expression and increases blood pressure in mice. *Journal of Biological Chemistry.* 2019;294:11829-39. doi: [10.1074/jbc.RA119.007715](https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007715)

138. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al (2014) Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 371(7):624-34. doi: [10.1056/NEJMoa1304127](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304127)
139. Nakagawa N, Hasebe N. Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines on the next blood pressure guidelines in Asia. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 Apr 27];21:2. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-019-0906-2>
140. National Center for Biotechnology Information. Angiotensin Metabolism [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pathway/PathBank:SMP0000587>
141. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2019[update 2022 Mar 18; cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
142. National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Reference SNP (rs) Report rs5186 [Internet]. National Library of Medicine; 2021[cited 2022 Mar 03]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5186>
143. National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variation. Reference SNP (rs) Report rs2228572 [Internet]. National Library of Medicine; 2021[cited 2022 Mar 03]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228572>
144. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)

145. Ndiaye NC, Said el S, Stathopoulou MG, Siest G, Tsai MY, Visvikis-Siest S. Epistatic study reveals two genetic interactions in blood pressure regulation. *BMC Med Genet* [Internet]. 2013[cited 2022 Mar 16];14:2. Available from: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-14-2>

146. Nunes IF de OC, Pinho FA de, Cruz M do SP e, Paiva A de A, Carvalho CMRG de. Influence of Polymorphism of Vitamin D Receptor (Fok I) on Hypertension. *Braz arch biol technol* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 02];63:e20190403. Available from: <https://www.scielo.br/j/babt/a/xwSXz9QW3Ctt4PZnbCfjHwg/abstract/?lang=en>  
doi: [10.1590/1678-4324-2020190403](https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020190403)

147. Nunes IFOC, Cavalcante AACM, Alencar MVOB, Carvalho MDF, Sarmiento JLR, Teixeira NSCCA, et al. Meta-Analysis of the Association Between the rs228570 Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Arterial Hypertension Risk. *Adv Nutr.* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 19];11(5):1211-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7490169/>

148. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol.* 2020;43(2):99-107. doi: [10.1002/clc.23303](https://doi.org/10.1002/clc.23303)

149. Ondimu DO, Kikuvi GM, Otieno WN. Risk factors for hypertension among young adults (18-35) years attending in Tenwek Mission Hospital, Bomet County, Kenya in 2018. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2019[cited 2022 Mar 27];33:210. Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/33/210/full/> doi: [10.11604/pamj.2019.33.210.18407](https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.210.18407)

150. Ortega FJ, Mercader JM, Catalán V, Moreno-Navarrete JM, Pueyo N, Sabater M, et al. Targeting the circulating microRNA signature of obesity. *Clin. Chem.* 2013;59(5):781-92. doi: [10.1373/clinchem.2012.195776](https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.195776)

151. O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clin Chim Acta.* 2017;465:131-43. doi:[10.1016/j.cca.2016.12.014](https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.014)

152. Ostchega Y, Hughes JP, Terry A, Fakhouri THI, Miller I, Obesity A. Body Mass Index, and Hypertension in US Adults: NHANES 2007–2010. *Am J Hypert.* 2012;25(12):1271-8. doi: [10.1038/ajh.2012.120](https://doi.org/10.1038/ajh.2012.120)
153. Ota H, Reeves M, Zhu D, Majid A, Collar A, Yuan C, et al. Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque. In vivo 3.0-T magnetic resonance study. *Stroke.* 2010;41:1630-5. doi: [10.1161/STROKEAHA.110.581306](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581306)
154. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341-9. doi: [10.1111/obr.12239](https://doi.org/10.1111/obr.12239)
155. Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric Acid and Hypertension: Prognostic Role and Guide for Treatment. *J Clin Med [Internet].* 2021[cited 2022 Apr 14];10(3):448. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/3/448> doi:[10.3390/jcm10030448](https://doi.org/10.3390/jcm10030448)
156. Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:5-11. doi: [10.1016/j.jsbmb.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.004)
157. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence. *Endocr Connect.* 2019;8:27-43. doi: [10.1530/EC-18-0432](https://doi.org/10.1530/EC-18-0432)
158. Razbekova M, Issanov A, Chan M-Y, Han R, Yerezhepov D, Kozhamkulov U, et al. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population. *BMJ Nutr Prev Health.* 2021;4(1):90-101. doi: [10.1136/bmjnph-2020-000139](https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000139)
159. Repchuk Y, Sydoruk L, Biletsky S, Petrynych O, Semianiv M, Kasantseva T, et al. The role of genes combination in essential arterial hypertension. In: Materials of Joint Meeting ESH-ISH 2021 On-Air; 2021 Apr 11-14; 2021; e157. doi: [10.1097/01.hjh.0000746112.38218.b5](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746112.38218.b5)

160. Repchuk Y, Sydoruk LP, Sydoruk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021;122(10):715-20. doi: [10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114)

161. Repchuk Yu, Sydoruk L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydoruk A, et al. Association of lipids' metabolism with vitamin D receptor (rs10735810, rs222857) and angiotensinogen (rs699) genes polymorphism in essential hypertensive patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021;9(A):1052-6. doi: [10.3889/oamjms.2021.6975](https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975)

162. Repchuk YuV, Sydoruk LP, Semianiv MM, Voronyuk KO. The changes in vitamin D and ionized calcium levels in patients with essential hypertension depending on the AGT gene (rs699) polymorphism. J Hypertension [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 29];40(1):e223. Available from: [https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/THE\\_CHANGES\\_IN\\_VITAMIN\\_D\\_AND\\_IONIZED\\_CALCIUM.613.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/THE_CHANGES_IN_VITAMIN_D_AND_IONIZED_CALCIUM.613.aspx) doi: [10.1097/01.hjh.0000837744.54078.8b](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837744.54078.8b)

163. Repchuk YuV, Sydoruk LP. Lipids' metabolism and angiotensinogen (rs699) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. J Hypertension [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 29];40(1):209-10. Available from: [https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/LIPIDS\\_METABOLISM\\_AND\\_ANGIOTENSINOGEN\\_GENE\\_AGT,.572.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/LIPIDS_METABOLISM_AND_ANGIOTENSINOGEN_GENE_AGT,.572.aspx) doi: [10.1097/01.hjh.0000837580.06312.9b](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837580.06312.9b)

164. Repchuk YuV. Arterial hypertension phenotypic manifestations depending on the angiotensinogen gene polymorphism (AGT 704 T>C). В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.105.

165. Repchuk YuV. Does genes combination influence the risk of essential arterial hypertension? В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 103.

166. Repchuk YuV. Obesity and vitamin D receptor (VDR, rs2228570) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. J Hypertension [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 29];40(1):e223. Available from: [https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/OBESITY\\_AND\\_VITAMIN\\_D\\_RECEPTOR\\_VDR\\_RS2228570\\_614.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/OBESITY_AND_VITAMIN_D_RECEPTOR_VDR_RS2228570_614.aspx) doi: [10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13)

167. Repchuk YuV. Phenotypic manifestations of essential arterial hypertension depending on the vitamin D receptor gene polymorphism VDR (rs2228570). В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 124-5.

168. Repchuk YuV. The association of hormonal and metabolic parameters and the AGT gene polymorphism (rs699) in patients with essential hypertension. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с.103.

169. Rezavand N, Tabarok S, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mohammadi E, Rahimi Z. The effect of VDR gene polymorphisms and vitamin D level on blood pressure, risk of preeclampsia, gestational age, and body mass index. J Cell Biochem 2019;120(4):6441-8. doi: [10.1002/jcb.27934](https://doi.org/10.1002/jcb.27934)

170. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, Naves-Díaz M, Dusso A, López P, Ballina-García FJ, et al. Vitamin D Receptor Polymorphism and DHCR7 Con-

tribute to the Abnormal Interplay Between Vitamin D and Lipid Profile in Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 May 17];9(1):2546. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-38756-8>  
doi:[10.1038/s41598-019-38756-8](https://doi.org/10.1038/s41598-019-38756-8)

171. Roth GA, Mensah GA, Johnson CA, Addolorato G, Ammirati E, Bad-dour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021. doi: [10.1016/J.JACC.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.010)

172. Ruilope LM, Nunes Filho ACB, Nadruz W Jr, Rodríguez Rosales FF, Verdejo-Paris J. Obesity and hypertension in Latin America: Current perspectives. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35(2):70-6. doi: [10.1016/j.hipert.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.12.004)

173. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(2):89-99. doi:[10.1159/000490669](https://doi.org/10.1159/000490669)

174. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:61-84. doi: [10.1007/5584\\_2016\\_147](https://doi.org/10.1007/5584_2016_147)

175. Saif-Ur-Rahman KM, Hasan M, Hossain S, Shafique S, Khalequzzaman M, Haseen F, et al. Non-pharmacological interventions for the prevention of hypertension in low-income and middle-income countries: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 24];8(5):e020724. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/5/e020724.long> doi: [10.1136/bmjopen-2017-020724](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020724)

176. Saliba LJ, Maffett S. Hypertensive Heart Disease and Obesity: A Review. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):509-17. doi: [10.1016/j.hfc.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.06.003)

177. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583-94. doi: [10.1093/ajh/hpaa044](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044)



178. Sangiorgi G, Roversi S, Biondi-Zoccai G, Modena MG, Servadei F, Ippoliti A, et al. Sex-related differences in carotid plaque features and inflammation. *J Vasc Surg.* 2013;57:338-44. doi: [10.1016/j.jvs.2012.07.052](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.07.052)
179. Santos BR, Casanova G, Silva TR, Marchesan LB, Oppermann K, Spritzer PM. Are vitamin D deficiency and VDR gene polymorphisms associated with high blood pressure as defined by the ACC/AHA 2017 criteria in postmenopausal women? *Maturitas.* 2021;149:26-33. doi:[10.1016/j.maturitas.2021.05.004](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.05.004)
180. Sari MK, Lipoeto NI, Herman RB. Hubungan Lingkar Abdomen (Lingkar Perut) dengan Tekanan Darah. *J Kesehatan Andalas.* 2016;5:456-61. doi: [10.25077/jka.v5i2.539](https://doi.org/10.25077/jka.v5i2.539)
181. Sarkar T, Pal Singh N. Epidemiology and Genetics of Hypertension. *J of the Association of Physicians of India* [Internet]. 2015[cited 2022 Feb 17];63 Available from: <https://www.japi.org/y2f4c4/epidemiology-and-genetics-of-hypertension>
182. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(12):879-87. doi:[10.1080/14779072.2018.1540301](https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1540301)
183. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, Eringa EC, Heagerty AM. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1701-63. doi: [10.1152/physrev.00034.2018](https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2018)
184. Schleithoff C, Voelker-Mahlknecht S, Dahmke IN, Mahlknecht U. On the epigenetics of vascular regulation and disease. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2012[cited 2022 Mar 17];4:7. Available from: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1868-7083-4-7>
185. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin- Angiotensin-Aldosterone System Signaling and

Obesity-Associated Hypertension. *Physiology*. 2017;32(3):97-209. doi:[10.1152/physiol.00037.2016](https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2016)

186. Scragg R, Wishart J, Stewart A, Ofanoa M, Kerse N, Dyall L, Lawes CM. No effect of ultraviolet radiation on blood pressure and other cardiovascular risk factors. *J Hypertens*. 2011;29(9):1749-56. doi:[10.1097/hjh.0b013e328349666d](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328349666d)

187. Semianiv MM, Sydoruk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Gerush OV, Palamar AO, et al. Association of AGTR1 (rs5186), *VDR* (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. *J Med Life*. 2021;14(6):782-9. doi: [10.25122/jml-2021-0018](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018)

188. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 02];122:1-7. Available from: [https://linking-hub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043-6618\(17\)30462-0](https://linking-hub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043-6618(17)30462-0) doi:[10.1016/j.phrs.2017.05.013](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013)

189. Shakhanova A, Aukenov N, Nurtazina A, Massabayeva M, et al. Association of polymorphism genes LPL, ADRB2, AGT and AGTR1 with risk of hyperinsulinism and insulin resistance in the Kazakh population. *Biomedical Reports* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 11];13(5):35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441600/> doi:[10.3892/br.2020.1342](https://doi.org/10.3892/br.2020.1342)

190. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland surgery*. 2020;9(1):80-93. doi: [10.21037/2Fgs.2019.12.03](https://doi.org/10.21037/2Fgs.2019.12.03)

191. Singh H, Jain M. Association of Hypertension with Anthropometric Parameters among Indian Male Adults. *Sch J App Med Sci*. 2021;8:1260-5. doi: [10.36347/sjams.2021.v09i08.004](https://doi.org/10.36347/sjams.2021.v09i08.004)

192. Slomko H, Heo HJ, Einstein FH. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology*. 2012;153:1025-30. doi: [10.1210/en.2011-1759](https://doi.org/10.1210/en.2011-1759)

193. Soltész B, Pikó P, Sándor J, Kósa Z, Ádány R, Fiatal S. The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 19];15(6):e0234547. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234547> doi: [10.1371/journal.pone.0234547](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234547)
194. Srivastava K, Chandra S, Bhatia J, Narang R, Saluja D. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15:399-406. doi: [10.18433/j3kw3b](https://doi.org/10.18433/j3kw3b)
195. Sumayku IM, Pandelaki K, Wongkar M. Hubungan indeks massa tubuh dan lingkar pinggang dengan tekanan darah pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. *e-CliniC* [Internet]. 2014[cited 2022 Jan 25];2(2):1-5. Available from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic/article/view/5022/0> doi: [10.35790/ec1.v2i2.5022](https://doi.org/10.35790/ec1.v2i2.5022)
196. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(6):1470-7. doi: [10.1161/STROKEAHA.111.636910](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636910)
197. Susic D, Varagic J. Obesity: A Perspective from Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):139-57. doi: [10.1016/j.mcna.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.008)
198. Swapna N, Vamsi UM, Usha G, Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J Hum Genet*. 2011;17:201-6. doi: [10.4103/0971-6866.92104](https://doi.org/10.4103/0971-6866.92104)
199. Sydoruk L, Dzhuryak V, Sydoruk 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. *Endocrine Regulations*. 2020;54(3):217-26. doi: [10.2478/enr-2020-0024](https://doi.org/10.2478/enr-2020-0024)

200. Sydorчук L, Repchuk Y. Association of angiotensinogen gene polymorphism (AGT 704 T>C) with arterial hypertension. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Первинна медична допомога в ракурсі світових практик; 2019 Чер 6-7; Київ. Київ; 2019, с. 60-1.

201. Sydorчук L, Yarynych Y, Knut R, Sydorчук A, Matyukha L, Sydorчук O, et al. Hepatocytes function and adipokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the ACE (rs4646994) and PPAR-g2 (rs1801282) genes polymorphisms. Rev Med Chir Soc Med Nat, Iași. 2018;122(2):358-64.

202. Sydorчук LP, Amosova KM. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension. The New Armenian Medical J. 2011;5(2):35-43.

203. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Sliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. Int J Mol Sci [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 27];21:6644. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6644> doi:[10.3390/ijms21186644](https://doi.org/10.3390/ijms21186644)

204. Tabaei S, Motallebnezhad M, Tabaei SS. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease (CAD): Systematic Review and Meta-analysis. Biochem Genet. 2021;59(4):813-36. doi:[10.1007/s10528-021-10038-x](https://doi.org/10.1007/s10528-021-10038-x)

205. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Sugiyama T, Nabika T, Ohnaka K, et al. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: a replication study and meta-analysis with a larger sample size. Hypertens Res. 2012;35:825-31. doi: [10.1038/hr.2012.43](https://doi.org/10.1038/hr.2012.43)

206. Tamura M, Ishizawa M, Isojima T, Özen S, Oka A, Makishima M, et al. Functional analyses of a novel missense and other mutations of the vitamin D receptor in association with alopecia. Sci Rep [Internet]. 2017[cited 2022 Apr

20];7(1):5102. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-05081-x> doi: [10.1038/s41598-017-05081-x](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05081-x)

207. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 16];21(8):63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-019-0964-5> doi: [10.1007/s11906-019-0964-5](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0964-5)

208. Tao S, Yuan Q, Mao L, Chen FL, Ji F, Cui ZH. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget*. 2017;8(40):67605-13. doi: [10.18632/oncotarget.18754](https://doi.org/10.18632/oncotarget.18754)

209. Tchelougou D, Kologo JK, Karou SD, Yaméogo VN, Bisseye C, Djigma FW, et al. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa. *International journal of hypertension* [Internet]. 2015[cited 2022 Mar 17];2015:979631. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2015/979631/> doi: [10.1155/2015/979631](https://doi.org/10.1155/2015/979631)

210. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int*. 2017;91(6):1324-35. doi: [10.1016/j.kint.2017.02.034](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.034)

211. Torres YC, Pérez AF, Puerta RC, Valdez MV, Castillo IS. Vitamin D deficiency and hypertension. Supporting evidence. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(1):42-8.

212. Tuncel G, Temel SG, Ergoren MC. Strong association between VDR FokI (rs2228570) gene variant and serum vitamin D levels in Turkish Cypriots. *Mol Biol Rep*. 2019;46(3):3349-55. doi:[10.1007/s11033-019-04796-6](https://doi.org/10.1007/s11033-019-04796-6)

213. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019; 42:1235-481. doi: [10.1038/s41440-019-0284-9](https://doi.org/10.1038/s41440-019-0284-9)

214. Underwood PC, Sun B, Williams JS, Pojoga LH, Raby B, Lasky-Su J, et al. The association of the angiotensinogen gene with insulin sensitivity in

humans: A tagging single nucleotide polymorphism and haplotype approach. *Metabolism*. 2011;60:1150-7. doi: [10.1016/j.metabol.2010.12.009](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.12.009)

215. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75(6):1334-57. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026)

216. Vaidya A, Sun B, Forman JP, Hopkins PN, Brown NJ, Kolatkar NS, et al. The Fok1 vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians. *Clin Endocrinol*. 2011;74(6):783-90. doi: [10.1111/j.1365-2265.2011.03991.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03991.x)

217. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism*. 2012;61(4):450-8. doi: [10.1016/j.metabol.2011.09.007](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.007)

218. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 11];141(9):e139-e596. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000757> doi: [10.1161/CIR.0000000000000757](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757)

219. Wang B, Xue X. Investigations of Associations between Seven Gene Polymorphisms and Gestational Diabetes Mellitus: Evidence From a Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(3):229-36. doi: [10.1159/000505453](https://doi.org/10.1159/000505453)

220. Wang J-H, Keisala T, Solakivi T, Minasyan A, Kalueff AV, Tuohimaa P. Serum cholesterol and expression of ApoAI, LXRbeta and SREBP2 in vitamin D receptor knock-out mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;113:222-6. doi: [10.1016/j.jsbmb.2009.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.01.003)

221. Wang L, Chu A, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Sesso HD. Common genetic variations in the vitamin D pathway in relation to blood pressure. *Am J Hypertens*. 2014;27(11):1387-95. doi: [10.1093/ajh/hpu049](https://doi.org/10.1093/ajh/hpu049)

222. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr*. 2013;52(7):1771-9. doi:[10.1007/s00394-012-0480-8](https://doi.org/10.1007/s00394-012-0480-8)

223. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-29. doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604)

224. Wang Y, Wang J-G. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse*. 2018;6:169-86. doi: [10.1159/000496150](https://doi.org/10.1159/000496150)

225. Wenclewska S, Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Bunk M, Śliwińska A. Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci [Internt]*. 2019[cited 2022 Apr 19];20(12):2891. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/12/2891> doi: [10.3390/ijms20122891](https://doi.org/10.3390/ijms20122891)

226. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324. doi: [10.1161/hyp.0000000000000066](https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000066)

227. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei AE, 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). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)

228. Williams MD, Mitchell GM. MicroRNAs in insulin resistance and obesity. *Exp. Diabetes Res* [Internet]. 2012[cited 2022 Mar 27];2012:484696. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/484696/>

229. Wimalawansa <https://www.mdpi.com/2079-7737/8/2/30> SJ. Vitamin D. What clinicians would like to know. *Sri Lanka Journal of Diabetes, Endocrinology and Metabolism*. 2012;1:73-88.

230. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:29-43. doi: [10.1016/j.jsbmb.2016.12.016](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.016)

231. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology* [Internet]. 2019[cited 2022 Apr 03];8(2):30. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-7737/8/2/30> doi:[10.3390/biology8020030](https://doi.org/10.3390/biology8020030)

232. Wolf VL, Ryan MJ. Autoimmune Disease-Associated Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 10];21(1):10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-019-0914-2> doi:[10.1007/s11906-019-0914-2](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0914-2)

233. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)

234. Wu L, Sun D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2017;31(9):547-54. doi: [10.1038/jhh.2017.12](https://doi.org/10.1038/jhh.2017.12)

235. Wu Y, Yang H, Xiao C. Genetic association study of prolylcarboxypeptidase polymorphisms with susceptibility to essential hypertension in the Yi minority of China: A case-control study based on an isolated population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 14];21(2):1470320320919586. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1470320320919586?url\\_ver=Z39.88-](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1470320320919586?url_ver=Z39.88-)



2003&rfr\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\_dat=cr\_pub%20%20pubmed  
doi:10.1177/1470320320919586

236. Xi B, Mi J, Wang L, Duan JL, Zhao D, Zhang MM, et al. Family aggregation of primary hypertension among children and adolescents in Beijing. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2008;29(9):849-54.

237. Xia Z, Hu YZ, Han ZT, Bai J, Li RS, Geng Y, et al. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and essential hypertension in Beijing elderly male patients. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*. 2019;21:12-7.

238. Yao P, Sun L, Lu L, Ding H, Chen X, Tang L, et al. Effects of Genetic and Nongenetic Factors on Total and Bioavailable 25(OH)D Responses to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):100-10. doi:10.1210/jc.2016-2930

239. Yiu Y-F, Yiu K-H, Siu C-W, Chan YH, Li SW, Wong LY, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;227:140-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.013

240. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 19];11:582680. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.582680/full>  
doi:10.3389/fphar.2020.582680

241. Zhan Y, Liu M, You Y, Zhang Y, Wang J, Wang X, et al. Genetic variations in the vitamin-D receptor (VDR) gene in preeclampsia patients in the Chinese Han population. *Hypertens Res*. 2015;38:513-7. doi: 10.1038/hr.2015.29

242. Zhang J. Association between vitamin D receptor heritable variation and hypertension. *J Clin Med Pract*. 2018;22:138-40.

243. Zhao Z, Gong C, Gao Y, Liu X, Wu S, Zhao H, et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Cardiovascular Developmental

Critical Genes and Hypertension: A Propensity Score Matching Analysis. *Int J Hypertens* [Internet]. 2020[cited 2022 May 19];2020:9185697. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2020/9185697/> doi: [10.1155/2020/9185697](https://doi.org/10.1155/2020/9185697)

244. Zhong J, Rao X, Rajagopalan S. An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013;226:305-14. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.012](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.012)

245. Zhu Y-B, Li Z-Q, Ding N, Yi H-L. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to hypertension: A meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(20):9066-74. doi: [10.26355/eurrev\\_201910\\_19309](https://doi.org/10.26355/eurrev_201910_19309)

246. Zhu Z, Xiong S, Liu D. The gastrointestinal tract: an initial organ of metabolic hypertension? *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(5):1681-94. doi: [10.1159/000443107](https://doi.org/10.1159/000443107)

247. Zierold C, Nehring JA, DeLuca HF. Nuclear receptor 4A2 and C/EBPbeta regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1alpha-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460:233-9. doi: [10.1016/j.abb.2006.11.028](https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.11.028)

248. Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* [Internet]. 2008[cited 2022 Apr 17];11:1-6. Available from: [https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Abstract/2008/11000/Vitamin\\_D\\_in\\_the\\_prevention\\_and\\_treatment\\_of.13.aspx](https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Abstract/2008/11000/Vitamin_D_in_the_prevention_and_treatment_of.13.aspx) doi: [10.1097/mco.0b013e328312c33f](https://doi.org/10.1097/mco.0b013e328312c33f)

249. Zoccali C, Postorino M, Marino C, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi G. Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J Inter Med*. 2011;269(2):172-81. doi: [10.1111/j.1365-2796.2010.02288.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02288.x)

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Буковинський медичний вісник. 2021;1(97):89-94. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13>
2. Repchuk Y, Sydorчук LP, Sydorчук AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, Plehutsa IM, Dzhuryak VS, Myshkovskii YM, Iftoda OM, Sydorчук RI. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (*AGT* 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021;122(10):715–20. doi: [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114)
3. Repchuk Y, Sydorчук L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorчук A, Iftoda O. Association of lipids' metabolism with vitamin D receptor (rs10735810, rs222857) and angiotensinogen (rs699) genes polymorphism in essential hypertensive patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021; 9(A):1052–1056. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975>
4. Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Кореляції індексу маси тіла з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена *AGT* (rs699). Східноукраїнський медичний журнал. 2022; 10 (1): 71-79. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):71-79](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):71-79)
5. Репчук ЮВ. Предиктори формування клінічних фенотипів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію мешканців Північної Буковини. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;1(79): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.09>

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Репчук ЮВ. Вплив немодифікованих чинників ризику на прогресування артеріальної гіпертензії. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: 2019, с.131.
7. Репчук ЮВ. Поліморфізм гена ангіотензиногену (*AGT* 704 T>C) у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині»; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: 2019, с.47.
8. Repchuk YuV. Does genes combination influence the risk of essential arterial hypertension? В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с.103.
9. Repchuk YuV. Arterial hypertension phenotypic manifestations depending on the angiotenzinogene gene polymorphism (*AGT* 704 T>C). В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.105.
10. Repchuk Y, Sydoruk L, Biletsky S, Petrynych O, Semianiv M, Kasantseva T, Sokolenko A, Vroniuk K. The role of genes combination in essential arterial hypertension. In: Materials of Joint Meeting ESH-ISH 2021 On-Air; 2021 Apr 11-14; 2021; e157.

doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746112.38218.b5>

11. Repchuk YuV. Phenotypic manifestations of essential arterial hypertension depending on the vitamin D receptor gene polymorphism *VDR* (rs2228570). В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.124-5.
12. Repchuk Yu.V. The association of hormonal and metabolic parameters and the *AGT* gene polymorphism (rs699) in patients with essential hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с.103.
13. Repchuk YuV., Sydoruk L.P. Lipids' metabolism and angiotensinogen (rs699) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e209-210.  
doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837580.06312.9b>
14. Repchuk YuV. Obesity and vitamin D receptor (*VDR*, rs2228570) gene polymorphism association in patients with essential arterial hypertension. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e223.  
DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837748.10306.d4>
15. Repchuk YuV., Sydoruk LP, Semianiv MM, Voronyuk KO. The changes in vitamin D and ionized calcium levels in patients with essential hypertension depending on the *AGT* gene (rs699) polymorphism. In: Materials of 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular

Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes"; 2022 Jun 17-20; Athens, Greece. Athens; 2022, e223. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837744.54078.8b>

16. *Репчук ЮВ*, Сидорчук ЛП, Соколенко АА, Петринич ОА. Зв'язок факторів ризику та есенційної артеріальної гіпертензії у мешканців Північної Буковини. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2021 Гру 1; Умань. Умань; 2021, с.234-8.
17. *Репчук ЮВ*, Сидорчук ЛП. Зміни ліпідного обміну у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена ангіотензиногену (AGT,rs699). В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2021 Гру 1; Умань. Умань; 2021, с. 239-43.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

18. *Sydorchuk L, Repchuk Y.* Association of angiotensinogen gene polymorphism (AGT 704 T>C) with arterial hypertension. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 Чер 6-7; Київ. Київ; 2019, с.60-61.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 100-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 року) *(доповідь, публікація)*.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (Запоріжжя, 11-12 квітня 2019 року) *(доповідь, публікація)*.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (Київ, 6-7 червня 2019 року) *(публікація)*.
4. 101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці 10, 12, 17 лютого 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
5. 102-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці 8, 10, 15 лютого 2021 року) *(доповідь, публікація)*.
6. Науково-практична конференція «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16 квітня 2021 року) *(публікація)*.
7. Joint Meeting ESH-ISH 2021 On-Air (2021, Apr 11-14) *(стендова доповідь, публікація)*.

8. Всеукраїнська науково-практична конференція «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу» (Умань, 1 грудня 2021 року) *(доповідь, публікація)*.
9. 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes" (2022 Jun 17-20; Athens, Greece) *(стендові доповіді, публікації)*.
10. 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 року) *(доповідь, публікація)*.



## ДОДАТОК В.1



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб ранньої діагностики та прогнозування тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням окремих клінічно-лабораторних показників та поліморфізму гена AGT (rs699)».

( назва пропозиції для впровадження )

1. Буковинський державний медичний університет,  
58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2  
Репчук Юлія Василівна, Сидорчук Лариса Петрівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
2. Джерело інформації: Кореляції індексу маси тіла з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена AGT (rs699). Ю.В. Репчук, Л.П.Сидорчук. Східноукраїнський медичний журнал. 2022; 10 (1): 71-79.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, висхідні данні статті, № патенту тощо )
3. Впроваджено за 2022 р. в КНП "Глибоцький РЦ ПМСД"  
(назва лікувально-профілактичної установи)
4. Строки впровадження з 01.2022 р. по 06.2022 р.
5. Загальна кількість спостережень 25
6. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики та прогнозування тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	76%
Ефективність прогнозування	70-80%	72%

7. Зауваження, додатки немає

Відповідає за впровадження:

завідувач Глибоцької АЗПСМ  
КНП "Глибоцький РЦ ПМСД"

«02» червня 2022р.



Галина ШКРОБАНЕЦЬ

## ДОДАТОК В.2



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація ранньої діагностики та прогнозування тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням окремих клінічно-лабораторних показників та поліморфізму гена AGT (rs699)».
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірант кафедри сімейної медицини Репчук Юлія Василівна, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
- 3. Джерело інформації:** Кореляції індексу маси тіла з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена AGT (rs699). Ю.В. Репчук, Л.П.Сидорчук. Східноукраїнський медичний журнал. 2022; 10 (1): 71-79.  
Repchuk Y, Sydorчук LP, Sydorчук AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021; 122(10):715–720.  
[https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114)
- 4. Назва лікувального закладу:** терапевтичне відділення №1 КНП «Міська поліклініка №1» Чернівецької міської ради
- 5. Термін впровадження:** березень 2022 року – червень 2022 року.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	80%
Ефективність прогнозування	75-80%	73,3%

8. Зауваження, додатки немає

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувачка терапевтичним відділенням №1  
КНП «Міська поліклініка №1»  
Чернівецької міської ради  
«09» червня 2022 р.



Елла ЗАМФІР

## ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор КНП «Тернопільська комунальна міська  
лікарня №2»  
Тернопільської міської ради  
Ростислав ЛЕВЧУК  
(керівник, затвердив, який проведено впровадження)  
«16» червня 2022 р.

### Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб профілактики та ранньої діагностики артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, кафедра сімейної медицини, Театральна пл., 2, м.Чернівці, 58002.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові автора:** Репчук Юлія Василівна.
- 4. Джерело інформації:**
  1. Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Ю.В. Репчук, Л.П. Сидорчук. Буковинський медичний вісник. 2021;Т.25,1(97).
- 5. Назва лікувально-профілактичного закладу, що впровадив:** відділення терапії №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
- 6. Термін впровадження:** січень 2022 року – червень 2022 року.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 15.
- 8. Ефективність застосування алгоритмів:**
  - Позитивний ефект – 83%
  - Негативний ефект – 0
  - Немає ефекту – 17%
- 9. Ефективність впровадження:** раннє виявлення хворих на есенційну артеріальну гіпертензію шляхом враховування додаткових факторів ризику безсимптомного її перебігу.
- 10. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендувати в практиці сімейного лікаря алгоритм ведення пацієнтів з метою раннього виявлення та профілактики прогресування есенційної артеріальної гіпертензії.
- 10. Відповідальний за впровадження**

Відповідальний за впровадження:  
Завідувачка відділення терапії №2  
КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»  
Тернопільської міської ради  
«16» червня 2022 р.

Лілія СКЛАДАНЮК

## ДОДАТОК В.4



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії за наявності ожиріння, цукрового діабету та з урахуванням поліморфізму гена ангіотензиногену AGT (704T>C/rs699).
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірант кафедри сімейної медицини Репчук Юлія Василівна, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
- 3. Джерело інформації:** Repchuk Y, Sydorhuk LP, Sydorhuk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021; 122(10):715–720. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114)
- 4. Назва лікувального закладу:** ТОВ "Гемо Медика Україна", м.Ужгород
- 5. Термін впровадження:** січень 2022 року – червень 2022 року.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 32
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	70-80%	75%
Ефективність прогнозування	70-75%	71,9%

**8. Зауваження, додатки** немає

**Відповідальний за впровадження:**  
Медичний директор  
ТОВ "Гемо Медика Україна"  
«24» червня 2022 р.

Анатолій Тимченко

## ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська поліклініка №3»  
Чернівецької міської ради

Юрій ЛИСЮК

( керівник кафедри (керівник) проведено впровадження )

« 28 » вересня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д».

( назва пропозиції для впровадження )

1. Буковинський державний медичний університет,  
58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2  
Репчук Юлія Василівна, Сидорчук Лариса Петрівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
2. Джерело інформації: Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Ю.В. Репчук, Л.П.Сидорчук. Буковинський медичний вісник. 2021; Т.25, 1(97).  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
3. Впроваджено за 2021 р. в КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради  
( назва лікувально-профілактичної установи )
4. Строки впровадження з 03. 2021 р. по 10.2021 р.
5. Загальна кількість спостережень: 25
6. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	80%
Ефективність прогнозування	75-80%	76%

7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
завідувач відділення сімейної медицини  
КНП «Міська поліклініка №3»  
Чернівецької міської ради  
« 28 » вересня 2021 р.



Василь БОЙКО

## ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Буковинського державного  
медичного університету  
доцент Ігор ГЕРУШ  
15.03.2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії».
- 2. Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра сімейної медицини, аспірант Репчук Ю.В.
- 3. Джерело інформації:**
  - Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Ю.В. Репчук, Л.П.Сидорчук. Буковинський медичний вісник. 2021; Т.25, 1(97).
  - Repchuk Y., Sydorhuk L. P., Sydorhuk A. R., Fedonyuk L. Y., Kamyshnyi O., Koroventkova O. et al. (2021). Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislavske Lekarske Listy, 122(10), 715-720.
  - Repchuk Y., Sydorhuk L., Fedoniuk L., Nebesna Z., Vasiuk V., Sydorhuk A. et al. (2021). Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in Essential Hypertensive Patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 9(A), 1052–1056. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету
- 5. Терміни впровадження:** березень 2021 р. – грудень 2021 р.
- 6. Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).

Завідувач кафедри сімейної медицини  
Буковинського державного медичного університету,  
д.мед.н., професор

Лариса СИДОРЧУК

## ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету №2

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

д.м.н., проф. В. В. Калій

..29.. червня 2022

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики та прогнозування тяжкого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням окремих клінічно-лабораторних показників та поліморфних варіантів генів ангіотензиногену (AGT, rs699) та рецептора вітаміну Д (VDR, rs10735810)».
- 2. Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Театральна пл.,2; завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Л.П., аспірант кафедри сімейної медицини Репчук Ю.В.
- 3. Джерело інформації:**
  - Репчук Ю.В., Сидорчук Л.П. Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Буковинський медичний вісник. 2021; 1(97):89-94. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13>
  - Repchuk Y, Sydorhuk LP, Sydorhuk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021; 122(10):715–720. <https://doi.org/10.4149/BLL.2021.114>
  - Yuliya Repchuk, Larysa Sydorhuk, Andrii Sydorhuk, Valentyna Vasiuk, Valentyna Dzhuryak, Oksana Ifoda, Oksana Kushnir. Association of lipids' metabolism with vitamin D receptor (rs10735810, rs222857) and angiotensinogen (rs699) genes polymorphism in essential hypertensive patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021; 9(A):1052–1056. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини і амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету.
- 5. Терміни впровадження:** січень 2022 р. – червень 2022 р.
- 6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).
- 7. Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування тяжкого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням окремих клінічно-лабораторних показників та поліморфних варіантів генів ангіотензиногену (AGT, rs699) та рецептора вітаміну Д (VDR, rs10735810).

Завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги  
Ужгородського національного університету  
к.мед.н., доцент

Павло КОЛЕСНИК

## ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор закладу освіти з  
науково-педагогічними заняттями  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського,  
професор Артем Шукряк



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Прогнозний для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних та генетичних предиктив».
- 2. Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Театральна пл.2; аспірант кафедри сімейної медицини Репчук Ю.В.
- 3. Джерело інформації:**  
*Репчук Ю.В., Сидорчук Л.П.* Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Буковинський медичний вісник. 2021; 1(97):89-94. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13> □ *Репчук Y., Sydoruchuk LP, Sydoruchuk AR, Fedonyuk I.Y., Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al.* Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021; 122(10):715–720. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114)  
*Yuliya Repchuk, Larysa Sydoruchuk, Andrii Sydoruchuk, Valentyna Vasiuk, Valentyna Dzhuryak, Oksana Hfoda, Oksana Kushnir.* Association of lipids' metabolism with vitamin D receptor (rs10735810, rs222857) and angiotensinogen (rs699) genes polymorphism in essential hypertensive patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021; 9(A):1052–1056. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра терапії та сімейної медицини медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
- 5. Терміни впровадження:** січень 2022 р. – червень 2022 р.
- 6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріалах лекцій, практичних занять, самостійної роботи).
- 7. Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних та генетичних предиктив.

Завідувачка терапії та сімейної медицини  
медичного факультету  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського,  
д.мед.н., професорка ЗВО



Лілія БАБІНЕЦЬ