

**Буковинський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України**

**Буковинський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України**

Кваліфікаційна наукова
праця на *правах рукопису*

Литвин Богдан Анатолійович

УДК 616.61-036.12-07-037-06:616.12-008.331.1:355.271

ДИСЕРТАЦІЯ

Покращання діагностики і прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану

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 _____ Б.А. Литвин

Науковий керівник – Сидорчук Лариса Петрівна, доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2025

АНОТАЦІЯ

Литвин Б.А. Покращання діагностики і прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 "Медицина", в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2025.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2025.

У дисертації наведено нове теоретичне обґрунтування та узагальнення результатів вперше виконаного дослідження, а також сучасне вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – покращення ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок (ХХН), стану солечутливості у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) з урахуванням метаболічних, гуморальних, молекулярно-генетичних предикторів та появи депресивно-тривожних розладів у період воєнного стану. Вперше розроблені, патогенетично обґрунтовані та практично апробовані нові способи прогнозування і діагностики ХХН у хворих на первинну АГ, тяжчого її перебігу залежно від чутливості до натрію, метаболічних розладів і алельного стану гена α -аддуцину 1 (*ADD1*, rs4961).

Відбір у дослідження пройшло 100 хворих на ЕАГ II стадії, помірного-дуже високого серцево-судинного ризику (ССР), 1-3-го ступенів елевації артеріального тиску (АТ), які відповідали критеріям включення. Групу контролю склали 60 умовно здорових добровольців, які не мали серцево-судинних захворювань (ССЗ), чи патології інших органів /систем у гострій / підгострій фазах, чи стадії суб-, декомпенсації. Усі обстежені підписали інформовану добровільну згоду на включення у дослідження, обробку персональних даних та використання отриманих результатів у науковій роботі. До-

слідження носило одномоментний характер, було когортним, проспективним, виконано із дотриманням стандартів GLP і GCP, а також відповідало вимогам біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участю людини.

Вік пацієнтів у середньому становив $59,87 \pm 7,98$ року. Серед учасників дослідження ($n=160$) загалом було 26,87% ($n=43$) чоловіків та 73,12% ($n=117$) жінок. Учасники дослідної та контрольної груп не відрізнялись за статевим розподілом. Середній вік осіб групи контролю – $44,39 \pm 5,92$ року.

Етапи дослідження включали: скринінг пацієнтів; комплексне клінічно-лабораторно-інструментальне обстеження; розподіл обстежених на групи з урахуванням генотипів гена *ADD1* (rs4961), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), солечутливості, тяжкості АГ, тощо; етап статистичного опрацювання даних; аналіз та тлумачення отриманих результатів. Для досягнення поставлених завдань використали наступні методи дослідження: загальноклінічні; лабораторні (біохімічний аналіз крові – глюкоза, білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, загальний білок, креатинін, цистатин-С, сечовина, ліпідограма, іонізований кальцій, паратиреоїдний гормон (ПТГ), холекальциферол 25(OH) D); альбумін сечі; інструментальні (ЕКГ, офісне вимірювання АТ, ЕхоКГ, сонографія нирок, за потреби – КТ нирок); ПЛР – SNP гена *ADD1* (rs4961)); соціально-психологічні (опитувальники якості життя SF-36, ознак депресії – PHQ-9, тривожності – GAD-7); статистично-аналітичні.

На тлі військової агресії рф в Україні частота загострень та кризового перебігу ЕАГ зросла у 2,25 разу, як і рівні особистісної та реактивної тривожностей – на 13,37% і 19,80%, відповідно; погіршились фізичне та психічне здоров'я (SF-36) – на 19,65% і 23,01% ($p < 0,05$), а також соціальна активність – на 19,71% ($p < 0,05$), що засвідчує ймовірну соматизацію тривалого психо-емоційного напруження, стресу, депресивних розладів, зумовлених війною. Патологія серцево-судинної системи серед військовослужбовців та ветеранів війни (за матеріалами Центру Західного регіонального управління Державної прикордонної служби України за останній рік) є однією з основних

причин загальної захворюваності персоналу після бойових поранень та травм (20%).

Вперше виявили, що мутація гена альфа-аддуцину 1 *ADD1* (Gly460Trp, rs4961) у пацієнтів із первинною АГ жителів Північної Буковини зустрічається із частотою 15,97%, що на 10,07% рідше, ніж у практично здорових ($\chi^2=3,65$; $p=0,041$).

Ризик ЕАГ зростає за обтяженої спадковості за серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) у 4 рази (95%CI: 1,15-13,88; $p=0,027$), у курців носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (rs4961) – у понад 8,5 разів ($p=0,02$), за гіперцистатинемії-С ($\geq 1,1$ мг/л) у носіїв мутаційного T-алеля гена *ADD1* (rs4961) – майже у 2,5 рази, але вірогідно тільки у жінок – у 4,67 разу ($p=0,033$).

Ризик ХХН у хворих на ЕАГ зростає за гіперхолестеролемії – у 2,23 разу ($p=0,055$), гіперглікемії натще – у 4,39 разу ($p<0,001$), гіпертригліцеролемії – у 2,95 разу ($p=0,008$), збільшення коефіцієнту атерогенності (КА $>3,5$ уо) – у 3,83 разу ($p=0,001$); за альбумінурії у 2,67 разу ($p=0,019$), але вірогідно тільки у жінок – у 2,92 разу ($p=0,028$), за елевації ПТГ – у 3,06 разу ($p=0,006$), теж тільки у жінок – у 3,47 разу ($p=0,009$); також за збільшення креатиніну і цистатину-С крові незалежно від статі – у 16,48-129,2 разу ($p<0,001$). Солечутливість у обстежених мешканців Північної Буковини спостерігається загально у 41,25% випадків: у кожного другого хворого на ЕАГ (54,0%) і тільки кожного п'ятого практично здорового групи контролю (20,0%), переважно у жінок – у 81,48% і 66,67% випадків, відповідно. Відносна частота солечутливих серед хворих загально переважає над такими у контролі, а солерезистентних навпаки менше – на 34,0% ($\chi^2=17,89$; $p<0,001$).

Доповнено наукові дані про роль предикторів появи солечутливості у хворих на ЕАГ: наявність альбумінурії (OR=2,36; $p=0,039$), гіперцистатинемії-С у чоловіків (OR=6,75; $p=0,006$), гіповітамінозу D (<30 нг/мл) (OR=3,17; $p=0,044$), елевації рівня ПТГ (>65 пг/мл) (OR=2,23; $p=0,038$), але тільки у жінок (OR=2,17; $p=0,048$), а також гіперглікемії і гіпертригліцеролемії (OR=2,18; $p=0,045$ та OR=2,19; $p=0,042$), відповідно.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше з метою покращення ранньої діагностики та прогнозування появи ХХН, стану солечутливості у хворих на ЕАГ Північно-Буковинського регіону у період воєнного стану встановлено алельний стан гена *ADD1* (rs4961), досліджено метаболічно-гормональні предиктори, демографічно-антропометричні чинники, якість життя та депресивно-тривожні розлади.

Вперше встановлено, що *GG*-генотип гена *ADD1* (rs4961) підвищує ризик ХХН (за ШКФцис) у хворих на ЕАГ чоловіків у 2,67 разу ($p=0,047$).

Вперше виявлено, що солечутливість у обстежених мешканців Північної Буковини спостерігається загалом у 41,25% ($n=66$) випадків: серед хворих переважають солечутливі особи над солерезистентними, а в контролі навпаки – на 34,0% ($\chi^2=17,89$; $p<0,001$). Не мають аналогів дані про те, що у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961) зростає ймовірність солечутливості у 12 разів ($p=0,001$), як у жінок, так і чоловіків. Наявність солечутливості збільшує ризик тяжчого перебігу ЕАГ у понад 2 рази ($p=0,049$).

Вперше виконано кореляційний аналіз для встановлення зв'язку показників функції нирок за ЕАГ із клінічними та лабораторними даними з урахуванням поліморфних маркерів гена *ADD1* (1378G>T, rs4961).

Практичне значення отриманих результатів. Вперше розроблено і верифіковано на практиці спосіб ранньої діагностики і прогнозування ХХН та солечутливості за ЕАГ із урахуванням модифікованих і немодифікованих чинників ризику, шляхом визначенням ШКФ за креатиніном і цистатином-С (СКД-ЕРІ), який відрізняється тим, що додатково визначається вміст у крові холекальциферолу, іонізованого кальцію, ПТГ, глюкози, ліпідний профіль, альбумінурія, а також поліморфні варіанти гена *ADD1* (rs4961). Ймовірність ХХН у хворих на ЕАГ зростає за *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961) у чоловіків ($OR=2,67$; $p=0,047$), за гіперглікемії натще ($OR=4,39$; $p<0,001$), гіпертригліцеролемії ($OR=2,95$; $p=0,008$), гіперхолестеролемії ($OR=2,23$; $p=0,055$), збільшення КА ($>3,5$ уо) ($OR=3,83$; $p=0,001$), у жінок – за альбумінурії ($OR=2,67-2,92$; $p\leq 0,028-0,019$) та елевачії ПТГ крові ($OR=3,06-3,47$;

$p \leq 0,009-0,006$); також за збільшення креатиніну і цистатину-С крові незалежно від статі ($OR=16,48-129,2$; $p < 0,001$).

Для прогнозування появи солечутливості та тяжчого перебігу первинної АГ з метою попередження ускладнень до груп високого ризику слід зараховувати: пацієнтів-носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T) незалежно від статі; осіб із обтяженою спадковістю за ССЗ і ожирінням ($IMT \geq 30,0$ кг/м²); таких із метаболічними розладами: вищим $IMT (\geq 30,0$ кг/м²) та ОТ (>88 см у жінок, >102 см у чоловіків) незалежно від статі; у чоловіків – вищим співвідношенням ОТ/ОС (>0,95 уо), рівнями креатиніну і цистатину-С крові, нижчою ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м²), більшою альбумінурією; у жінок – за гіповітамінозу D (<30 нг/мл) і/чи за поєднання з гіперпаратиреоїдизмом (>65,0 пг/мл).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, ураження нирок, нирки, протеїнурія, поліморфізм гена, ожиріння, зміни метаболізму, ліпіди, цукровий діабет 2 типу, солечутливість, серцево-судинні захворювання, чинники ризику, якість життя.

SUMMARY

Lytvyn B.A. Improving the diagnosis and prognosis of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension, taking into account modified and unmodified factors during martial law. – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

Dissertation for the Philosophy Doctor degree in Specialty 222 "Medicine" (field of knowledge 22 "Health Care") – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

The dissertation presents a new theoretical justification and generalization of the first-ever study results, as well as a modern solution to the current scientific and practical task of internal medicine – improving early diagnosis and prognosis of chronic kidney disease (CKD), salt sensitivity in patients with essential arterial

hypertension (EAH), taking into account metabolic, humoral, molecular genetic predictors and the appearance of depressive and anxiety disorders during martial law. For the first time, new methods for predicting and diagnosing CKD in patients with primary hypertension, its severe course depending on sodium sensitivity, metabolic disorders and the allelic state of the α -adducin 1 gene (ADD1, rs4961) have been developed, pathogenetically substantiated and practically tested.

The study included 100 patients with EAH stage II, moderate-very high cardiovascular risk (CVR), 1-3 degrees of blood pressure (BP) elevation, who met the inclusion criteria. The control group consisted of 60 relatively healthy volunteers who did not have cardiovascular diseases (CVD), or pathologies of other organs/systems in the acute/subacute phases, or the sub-, decompensation stage. All subjects signed an informed voluntary consent to be included in the study, to process personal data and to use the obtained results in scientific work. The study was single-stage, cohort, prospective, performed in compliance with GLP and GCP standards, and also met the requirements of biomedical ethics for conducting scientific medical research with human participation.

The average age of the patients was 59.87 ± 7.98 years old. Among the study participants ($n=160$), 26.87% ($n=43$) were men and 73.12% ($n=117$) were women. The participants of the study and control groups did not differ in terms of gender. The average age of the control group was 44.39 ± 5.92 years old.

The stages of the study included: screening of patients; comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination; distribution of the examined into groups depending on the genotypes of the *ADD1* gene (rs4961), glomerular filtration rate (GFR), salt sensitivity, severity of hypertension, etc.; stage of statistical data processing; analysis and interpretation of the obtained results. To achieve the set tasks, the following research methods were used: general clinical; laboratory (biochemical blood test – glucose, bilirubin and its fractions, ALT, AST, total protein, creatinine, cystatin-C, urea, lipid profile, ionized calcium, parathyroid hormone (PTH), cholecalciferol 25(OH) D); urine albumin; instrumental (ECG, office blood pressure measurement, EchoCG, kidney sonography, if necessary -

kidney CT); PCR - SNP of the *ADD1* gene (rs4961)); social-psychological (quality of life questionnaires SF-36, depression symptoms – PHQ-9, anxiety – GAD-7); statistical-analytical.

Against the backdrop of the Russian Federation military aggression in Ukraine, the frequency of EAH exacerbations and crisis course increased 2.25 times, as well as the levels of personal and reactive anxiety – by 13.37% and 19.80%, respectively; physical and mental health (SF-36) deteriorated – by 19.65% and 23.01% ($p < 0.05$), as well as social activity – by 19.71% ($p < 0.05$), which indicates the probable somatization of prolonged psycho-emotional tension, stress, depressive disorders caused by the war. Pathology of the cardiovascular system among military personnel and war veterans (according to the materials of the Western Regional Directorate Centre of the State Border Guard Service of Ukraine for the last year) is one of the main causes of the general morbidity of military personnel after combat wounds and injuries (20%).

For the first time, it was found that the mutation of the alpha-adducin 1 gene *ADD1* (Gly460Trp, rs4961) in patients with primary hypertension from Northern Bukovina occurs with a frequency of 15.97%, which is 10.07% less often than in practically healthy people ($\chi^2 = 3.65$; $p = 0.041$).

The risk of EAH increases with a heavy heredity for cardiovascular diseases 4 times (95%CI: 1.15-13.88; $p = 0.027$), in smokers who are GG-genotype carriers of the *ADD1* gene (rs4961) – more than 8.5 times ($p = 0.02$), in hypercystatinemia-C (≥ 1.1 mg/l) in mutated T-allele carriers of the *ADD1* gene (rs4961) – almost 2.5 times, but reliably only in women – 4.67 times ($p = 0.033$).

The risk of CKD in EAH patients increases with hypercholesterolemia – 2.23 times ($p = 0.055$), fasting hyperglycemia – 4.39 times ($p < 0.001$), hypertriglyceridemia – 2.95 times ($p = 0.008$), increased atherogenic index (AI > 3.5) – 3.83 times ($p = 0.001$); with albuminuria – 2.67 times ($p = 0.019$), but significantly only in women – 2.92 times ($p = 0.028$), with elevated PTH – 3.06 times ($p = 0.006$), also only in women – 3.47 times ($p = 0.009$); besides for an increase in creatinine and cystatin-C blood values, regardless of gender – 16.48-129.2 times ($p < 0.001$). Salt

sensitivity in the examined residents of Northern Bukovina is observed in a total of 41.25% of cases: in every second EAH patient (54.0%) and only every fifth practically healthy subject of control group (20.0%), mainly in women – in 81.48% and 66.67% of cases, respectively. The relative frequency of salt-sensitive patients generally prevails over those in the control group, and salt-resistant ones, on the contrary, are less – by 34.0% ($\chi^2=17.89$; $p<0.001$).

Scientific data on the role of predictors of salt sensitivity in EAH patients have been supplemented: the presence of albuminuria (OR=2.36; $p=0.039$), hypercystatinemia-C in men (OR=6.75; $p=0.006$), hypovitaminosis D (<30 ng/ml) (OR=3.17; $p=0.044$), elevated PTH levels (>65 pg/ml) (OR=2.23; $p=0.038$), but only in women (OR=2.17; $p=0.048$), as well as hyperglycemia and hypertriglyceridemia (OR=2.18; $p=0.045$ and OR=2.19; $p=0.042$), respectively.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, in order to improve early diagnosis and prediction of the CKD occurrence, the state of salt sensitivity in hypertensive patients of the Northern Bukovina region during the martial law time, the *ADD1* gene (rs4961) allelic state was established, metabolic and hormonal predictors, demographic and anthropometric factors, quality of life, as well as depressive and anxiety disorders were studied.

It was established for the first time that the GG-genotype of the *ADD1* gene (rs4961) increases the risk of CKD (according to GFR) in male patients with EAG by 2.67 times ($p=0.047$).

For the first time, it was found that salt sensitivity in the examined residents of Northern Bukovina is observed in a total of 41.25% ($n=66$) cases: salt-sensitive individuals prevail over salt-resistant ones among patients, and in controls, on the contrary, by 34.0% ($\chi^2=17.89$; $p<0.001$). There are no analogues in the data that in EAH patients of the T-allele carriers of the *ADD1* gene (rs4961), the probability of salt sensitivity increases 12 times ($p=0.001$), both in women and men. The presence of salt sensitivity increases the risk of a EAH severe course more than 2 times ($p=0.049$).

For the first time, a correlation analysis was performed to establish the linkage between kidney function indicators EAH patients with clinical and laboratory data, taking into account the *ADD1* gene (1378G>T, rs4961) polymorphic markers.

Practical significance of the obtained results. For the first time, a method for early diagnosis and prediction of CKD and salt sensitivity in EAH patients was developed and verified in practice, depending on modified and unmodified risk factors, by determining GFR after creatinine and Cystatin-C (CKD-EPI), which differs that the blood content of cholecalciferol, ionized calcium, PTH, glucose, lipid profile, albuminuria, as well as *ADD1* gene (rs4961) polymorphic variants were additionally determined. The probability of CKD in EAH patients increases in the *GG*-genotype carriers-men of the *ADD1* gene (rs4961) (OR=2.67; p=0.047), with fasting hyperglycemia (OR=4.39; p<0.001), hypertriglyceridemia (OR=2.95; p=0.008), hypercholesterolemia (OR=2.23; p=0.055), increased AI (>3.5 u) (OR=3.83; p=0.001), in women – with albuminuria (OR=2.67-2.92; p≤0.028-0.019) and elevated blood PTH (OR=3.06-3.47; p≤0.009-0.006); also for increased blood Creatinine and Cystatin-C values, regardless of gender (OR=16.48-129.2; p<0.001).

To predict the occurrence of salt sensitivity and a more severe course of primary hypertension in order to prevent complications, the following high-risk groups should be included: patients carrying the *T*-allele of the *ADD1* gene (1378G>T) regardless of gender; people with a hereditary predisposition to CVD and obesity (BMI ≥30.0 kg/m²); those with metabolic disorders: higher BMI (≥30.0 kg/m²) and waist circumference (>88 cm in women, >102 cm in men) regardless of gender; in men, a higher waist/hip ratio (>0.95 y/o), blood Creatinine and Cystatin-C levels, lower GFR (≤60 ml/min/1.73m²), and higher albuminuria; in women – hypovitaminosis D (<30 ng/ml) and/or combination with hyperparathyroidism (>65.0 pg/ml).

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, kidney injury, kidney, proteinuria, gene polymorphism, obesity, metabolic changes, lipids, type 2 diabetes mellitus, salt sensitivity, cardiovascular disease, risk factors, quality of life.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Литвин БА, Сидорчук ЛП, Яринич ЮМ, Каражбей ІС, Гутніцька АФ. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Буковинський медичний вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. DOI: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11) (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював, проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

2. Lytvyn BA, Sydorchuk LP. Correlations of some kidney function parameters with clinical and laboratory data in patients with Arterial Hypertension based on ADD1 gene marker (rs4961). *Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)*. 2024;8(42):955-963. DOI: [10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-955-963](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-955-963). (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював, проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

3. Литвин БА. Солечутливість та хронічна хвороба нирок у хворих на артеріальну гіпертензію: клінічні симптоми. *Буковинський медичний вісник*. 2024;Т.28,№2(110):23-27. DOI: [10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.4](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.4). (Фахове видання України, категорія Б).

4. Lytvyn BA, Sydorchuk LP. Metabolic pattern, cholecalciferol, parathyroid hormone and ionized calcium values in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease. *Clinical and experimental pathology*. 2024;23,№2(88):94-99. DOI: [10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.22](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.22) (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював, проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

5. Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, Yarynych Yu, Daruvuri SP, Semenenko S, Hoshovska A, Sydorchuk R, Biryuk I. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive

patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. DOI: doi.org/10.2478/enr-2024-0023 (**Іноземне фахове видання, яке індексується БД Scopus, Q3**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював і проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

6. Sydorchuk L, **Lytvyn B**. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. DOI: [10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював і проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

7. Sydorchuk L, **Lytvyn B**. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. *Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики*. 2024;4(110):1-5. DOI: [10.30841/2786-720X.4.2024.320816](https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2024.320816) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював і проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Sydorchuk A, **Lytvyn B**, Sydorchuk L, Yarynych Y, Voronyuk K, Sydorchuk R. Depression and anxiety in hypertensive patients under the conditions of war in Ukraine: cohort study. *J. Hypertension*. 2024;42(Suppl 1):e271. DOI: 10.1097/01.hjh.0001022288.97399.dd. (**Іноземне фахове видання, яке індексується БД Scopus, Q1**). (Дисертант виконав дослідження, узагальнив результати, підготував публікацію та постерну презентацію доповіді).

9. Литвин БА. Аналіз поширеності серцево-судинних та ниркових захворювань за даними клінічного Центру Державної прикордонної служби

України. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference Perspectives of contemporary science: theory and practice; 2024 July 22-24; Lviv, Ukraine. Lviv. 2024, p.79-82.

10. Lytvyn BA. Some prognostic markers of chronic kidney disease in hypertensive patients. In: Proceedings of the 12th International scientific and practical conference Modern research in science and education; 2024 July 25-27; Chicago, USA. Chicago; 2024, p.28-31.

11. **Lytvyn BA**, Sydorchuk LP. Predictors of sodium sensitivity in hypertensive patients: cohort study in Western Ukraine residents. In: Proceedings of the 12th International scientific and practical conference Topical aspects of modern scientific research; 2024 Aug 08-10; Tokyo, Japan. Tokyo; 2024, p.29-33. *(Дисертант виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував публікацію).*

12. **Литвин БА**, Сидорчук ЛП. Алельний стан гена альфа-аддуцину-1 (rs4961), солечутливість та хронічна хвороба нирок у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали XX Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ); 2024 Жовтень 24-26; Луцьк, Україна. Луцьк; *Українські медичні вісті*. Науково-практичний часопис. 2024;Т.16,№ 3-4(100-101):37. *(Дисертант виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував публікацію).*

13. **Lytvyn BA**, Sydorchuk LP. Linkage of metabolic pattern, some kidney function parameters and clinical data in hypertensive patients based on alpha-adducin 1 (rs4961) gene polymorphism. In: Proceedings of the 6th International scientific and practical conference European congress of scientific discovery; 2025 May 26-28; Madrid, Spain. Madrid; 2025, p.91-95. *(Дисертант виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував публікацію).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ КОНЦЕПЦІЇ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: РОЛЬ МОДИФІКОВАНИХ ТА НЕМОДИФІКОВАНИХ ЧИННИКІВ У КОНТЕКСТІ ВОЄННИХ ПОДІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Сучасні уявлення про механізми розвитку і прогресування хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії в умовах війни	32
1.2 Моделі солечутливості / солерезистентності за артеріальної гіпертензії, генетичні аспекти	40
1.3 Молекулярно-генетичні чинники у розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії. Роль G460T-поліморфізму гена α -аддуцину	44
1.4 Сучасні діагностичні та прогностичні методи виявлення хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію	54
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	57
2.1 Матеріал дослідження. Відповідність вимогам біоетики. Дизайн дослідження	57
2.2 Методи досліджень	69
2.2.1. Визначення функції / ураження нирок. Оцінка солечутливості / солерезистентності	70
2.2.2. Визначення вмісту цистатину-С, паратиреоїдного гормону, холекальциферолу, іонізованого Ca^{2+} , ліпідів та глюкози крові. Встановлення ожиріння. Оцінка якості життя, тривоги і депресії	73

2.2.3. Генетичні методи дослідження	78
2.3 Статистичні методи аналізу результатів	81
РОЗДІЛ 3 АСОЦІАЦІЯ ГЕНА АЛЬФА-АДДУЦИНУ 1 <i>ADD1</i> (Gly460Trp, 1378G>T, rs4961) ІЗ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	83
3.1 Аналіз поліморфізму гена альфа-аддуцину 1 <i>ADD1</i> (rs4961), його експресії за артеріальної гіпертензії	85
3.2 Розвиток солечутливості / солерезистентності, ушкод- ження нирок за есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних, молекулярно-метаболических і генетичного чинників	99
РОЗДІЛ 4 ДЕПРЕСІЯ ТА ТРИВОЖНІСТЬ, ОКРЕМІ КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, МОЛЕКУЛЯРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ ПОЯВИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК, СОЛЕЧУТЛИВОСТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	124
4.1 Рівень тривоги і депресії в обстеженій популяції до та в умовах війни, окремі аспекти зміни якості життя та клінічні синдроми	125
4.2 Асоціація хронічної хвороби нирок, солечутливості / солерезистентності з антропометричними та мета- болічно-гормональними параметрами з урахуванням статі і алельного стану гена <i>ADD1</i> (rs4961)	136
4.3 Аналіз захворюваності на серцево-судинну та ниркову патологію за матеріалами Військово-медичного клініч- ного Центру Державної прикордонної служби України за 2021-2023 роки	149

РОЗДІЛ 5 ЗВ'ЯЗОК ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ НИРОК ІЗ КЛІНІЧНИМИ ТА ЛАБОРАТОРНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНИХ МАРКЕРІВ ГЕНА <i>ADD1</i> (1378G>T, rs4961)	155
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	171
ВИСНОВКИ	190
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	193
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	194
ДОДАТКИ	231

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АГВП	артеріальна гіпертензія воєнного періоду
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
АФК	активні форми кисню
БДМУ	Буковинський державний медичний університет
ВР	відношення ризиків
ВШ	відношення шансів
95%ДІ	довірчий інтервал
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДЕ	дисфункція ендотелію
ЕАГ	ессенціальна артеріальна гіпертензія
ЕКГ	електрокардіограма
ЕТ-1	ендотелін-1
ЕхоКГ	ехокардіографія
ЗПОС	загальний периферійний опір судин
ЗХС	загальний холестерол
ІМТ	індекс маси тіла
КА	коефіцієнт атерогенності
КТ	комп'ютерна томографія
МАУ	мікроальбумінурія
ОЖ	ожиріння
ОС	окружність стегон
ОТ	окружність талії
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція

ПТГ	паратиреоїдний гормон (паратгормон)
РААС	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	систоличний артеріальний тиск
СІАГ	стрес-індукована артеріальна гіпертензія
СНС	симпатичний відділ вегетативної нервової системи
СРБ	С-реактивний білок
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССП	серцево-судинні події
ССР	серцево-судинний ризик
ССУ	серцево-судинні ускладнення
ТГ	триацилгліцероли / тригліцериди
Тр	тривожність реактивна
То	тривожність особистісна
УЗД	ультразвукове дослідження
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ХС ЛПВЩ	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ХХН	хронічна хвороба нирок
ЦД	цукровий діабет
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ШКФкр	швидкість клубочкової фільтрації за креатиніном
ШКФцис	швидкість клубочкової фільтрації за цистатином-С
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ADD1	Alfa-adducin 1
AGTII	Angiotensin II
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
EAS	European Atherosclerotic Society
ESRD	End-Stage Renal Disease

ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7-item scale
GBD	Global burden Disease
GWAS	Genome-wide association studies
HMOD	Hypertension-mediated organ damage
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LR	Likelihood Ratio
MHS	Milan Hypertension Strain rats
MNS	Milan Normotensive Strain rats
OR	Odds Ratio (відношення шансів)
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9-item scale
qRT-PCR	якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу
RelR	Relative Risk
RR	Risk Ratio
SF-36	Short Form Health Survey 36-item
SHR	Spontaneous-Hypertensive rats
SNP	single nucleotide polymorphisms
95%CI	Confidence Interval

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хронічна хвороба нирок (ХХН) – це прогресуючий стан, який вражає в середньому понад 10% загальної популяції у всьому світі (9,5-15,1%) і налічує більше 800 мільйонів осіб [114, 124, 125, 135]. ХХН частіше зустрічається у людей похилого віку, жінок, представників расових меншин, а також у людей, які страждають на цукровий діабет (ЦД) та артеріальну гіпертензію (АГ) [254]. ХХН є особливо великим тягарем у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, які найменше оснащені для боротьби з її наслідками [92]. Згідно з дослідженнями комітету Глобального тягара хвороб (GBD), у 2021 році спостерігалось помітне збільшення смертності та років життя, скоригованих з урахуванням інвалідності (disability-adjusted life years - DALY), пов'язані з ХХН [92, 93]. Крім того, останні опубліковані звіти GBD за 2019 рік показали, що ХХН спричинила близько 3,16 мільйона смертей та 76,5 мільйона DALY по всьому світу [285]. Ці дані засвідчують, що ХХН за останніх 2 десятиліття стала однією з провідних причин смертності у світі.

Необхідно зауважити, що ХХН залишається безсимптомною до пізніх стадій, тому її раннє виявлення є проблемою [62, 63, 143]. Незважаючи на те, що поки ще немає інтегрованого керівництва щодо скринінгу ХХН, документ "Захворювання нирок: покращення глобальних результатів" (Kidney Disease: Improving Global Outcomes - KDIGO) пропонує точний та індивідуалізований підхід із використанням факторів ризику пацієнтів та ймовірності розвитку у них ХХН [224]. Тому створення достовірних прогностичних моделей із включенням чинників ризику є ключовим для майбутнього лікування ХХН [123]. Вік, АГ в анамнезі, ЦД, серцево-судинні захворювання (ССЗ) та ожиріння тісно пов'язані з ХХН [123, 229]. Також, було доведено, що куріння та низька фізична активність сприяють формуванню та прогресуванню ХХН, що підтверджується нижчою ШКФ, вищою протеїнурією та нижчими показниками виживання після трансплантації нирки

[140, 209]. Більше того, когортні дослідження та моделі ризику виявили, що пацієнти з чинниками запалення гострої фази, такими як С-реактивний білок (СРБ), сечова кислота, мають більший ризик порушення функції нирок [86, 123]. Впровадження діючих прогностичних моделей із використанням цих факторів може допомогти у скринінгу пацієнтів високого ризику в клінічних умовах.

У 85-95% пацієнтів із ХХН 3-5-ї стадії діагностують АГ [124, 125]. Найчастіше порушення функції нирок визначають за рівнем креатиніну крові, проте цей показник є малочутливим, оскільки значне зниження ШКФ може відбуватись ще до його підвищення. Тому важливо оцінювати гіпертензивно-опосередковане ураження органів (НМОД) для стратифікації ризику у пацієнтів із АГ [159, 263]. Дослідження показують, що зниження протеїнурії, зокрема мікроальбумінурії, асоціюють із меншим ризиком ССЗ і повільнішим прогресуванням ХХН як у діабетиків, так і у недіабетиків [83, 101, 125]. З огляду на високу смертність від ССЗ та ураження органів-мішеней за АГ, актуальним є вдосконалення раннього прогнозування ХХН, для своєчасного коригування терапії та профілактики ускладнень [159, 263]. Більше того, в умовах воєнного стану в Україні, АГ розглядають, як стрес-індуковану (СІАГ), чи так звану АГ "воєнного періоду" (АГВП) [7-10]. Під час бойових дій пацієнти з хронічними захворюваннями, зокрема ХХН та АГ, стикаються з обмеженим доступом до медичної допомоги, нестачею ліків, води й харчів, а також постійним стресом. Воєнний хронічний стрес не лише сприяє підвищенню артеріального тиску (АТ) та погіршенню ниркової функції, а й поглиблює психоемоційні розлади – депресію та тривожність [7, 29, 106].

Патогенез ХХН при есенціальній АГ (ЕАГ) потребує подальшого вивчення з урахуванням солечутливості / солерезистентності, молекулярно-генетичних та метаболічних механізмів. Особливо недостатньо досліджено роль генетичної складової у розвитку ХХН за АГ, зокрема в українському науковому просторі. Варто зазначити, що генетичні основи нефрологічних

порушень у світі почали активно досліджувати лише в останні роки [44, 47, 52, 68, 133].

Генетична схильність до солечутливості за АГ пов'язана з мутаціями та поліморфізмами, які впливають на функцію іонних транспортерів у ниркових каналцях (SLC4A5, NEDD4L, WNK1/4, SCNN1G, ADD1, тощо), змінюючи ефективність реабсорбції натрію [284]. Також важливу роль відіграють поліморфізми генів системи ренін-ангіотензин-альдостерону (РААС) (ACE I/D, AGT M235T, AGTR1 A1166C, CYP11B2 -344C/T), які впливають на рівень ангіотензину II та альдостерону, визначаючи індивідуальну схильність до затримки солі [68, 69, 214].

Аналіз баз даних GWAS, NCBI, OMIM виявив низку досліджень, що пов'язують генетичні мутації з розвитком ниркових патологій – зниженням ШКФ, протеїнурією, альбумінурією, підвищеним рівнем креатиніну та розвитком кінцевої стадії ХХН (ESRD). Одним із кандидат-генів є альфа-аддуцин (ADD1), що кодує однойменний білок, актинзв'язуючий компонент якого регулює транспорт іонів натрію та калію, сприяє прикріпленню спектрину до актину, зв'язується з кальмодуліном і є субстратом для протеїнкіназ А і С, тирозинкінази та Rho-кінази [130, 165, 201]. Підвищення рівня цього білка та асоційовану з ним мутацію гена *ADD1* (rs4961) у низці досліджень пов'язують із солечутливістю, АГ [118, 136, 137, 214, 215, 276], нирковою і когнітивною дисфункціями [87].

Попри встановлену участь гена *ADD1* (rs4961) у регуляції активності Na^+/K^+ АТФ-ази, чи Ca^{2+} -активованих калієвих каналів у проксимальних каналцях нефрона, його роль у гемодинамічних і метаболічних процесах за ХХН у хворих на ЕАГ залишається недостатньо вивченою. А питання впливу спадкових чинників на фенотипові прояви ХХН, ліпідний і вуглеводневий обмін у таких пацієнтів залишається дискусійним. Водночас відсутня чітка молекулярно-генетична апроксимація виявлених порушень, що обмежує можливість їх моделювання. У зв'язку з цим необхідна подальша

деталізація механізмів розвитку ХХН через дезадаптаційні процеси, солечутливі механізми, втрату патогенетичної протекції, особливо з урахуванням індивідуальних генетичних предикторів, загального впливу воєнного стану на пацієнта з метою покращення ранньої діагностики і прогнозування ускладнень ЕАГ та формування груп ризику. Усе зазначене вище визначає актуальність обраного напрямку дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету (БДМУ) на тему "Удосконалення діагностики і прогнозування гіпертензивно-опосередкованого ураження окремих органів-мішеней та контролю симптомів в умовах коморбідної патології з урахуванням клінічно-метаболічних та молекулярно-генетичних предиктив" (номер державної реєстрації 0124U002524, 01.2024-12.2028 рр), у якій здобувач брав участь як співвиконавець.

Мета і завдання дослідження.

Мета дослідження: покращити ранню діагностику та прогнозування ХХН, стану солечутливості у хворих на ЕАГ з урахуванням метаболічних, гуморальних, молекулярно-генетичних предикторів та появи депресивно-тривожних розладів у період воєнного стану.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Проаналізувати рівень тривоги і депресії, окремі аспекти зміни якості життя, клінічні синдроми в обстеженій популяції (до та в умовах війни) залежно від ШКФ та солечутливості; частоту патології серцево-судинної системи серед військовослужбовців та ветеранів війни;

2. Дослідити поліморфізм гена *ADD1* (rs4961, 1378G>T) та його експресію у хворих на ЕАГ в асоціації з ХХН, модифікованими і немодифікованими чинниками ризику (статтю, ожирінням, курінням, демографічними та антропометричними параметрами, обтяженим анамнезом, супутньою патологією);

3. Оцінити частоту солечутливості / солерезистентності за есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних, молекулярно-метаболічних і генетичного чинників;

4. З'ясувати асоціацію ХХН, солечутливості / солерезистентності з антропометричними і гемодинамічними параметрами, активністю метаболізму і протеому залежно від статі і алельного стану гена *ADD1* (rs4961); виділити групи високого ризику;

5. Дослідити зв'язок окремих показників функції нирок із клінічними та лабораторними даними у хворих на ЕАГ із урахуванням поліморфних маркерів гена *ADD1* (1378G>T, rs4961), стратифікувати групи ризику.

Об'єкт дослідження: есенційна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, солечутливість.

Предмет дослідження: модифіковані і немодифіковані чинники ризику, механізми розвитку солечутливості / солерезистентності та ХХН за ЕАГ; дисметаболічний і дисгормональний паттерни за ХХН у хворих на ЕАГ з позиції мутації гена *ADD1* (rs4961); тривога, депресія, якість життя; прогностичні чинники; вплив умов воєнного стану на перебіг патології.

Методи дослідження: загальноклінічні аналізи, біохімічний аналіз крові (глюкоза, креатинін, сечовина, загальний білок, білірубін та його фракції, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), ліпідограма, іонізований кальцій, цистатин-С, паратиреоїдний гормон (ПТГ), холекальциферол 25(ОН) D), альбумін сечі; інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ) у 12-ти відведеннях, офісне вимірювання АТ, ехокардіографія (ЕхоКГ), сонографія нирок, за потреби – КТ нирок); генетичні (визначення поліморфізму гена *ADD1* (rs4961)); соціально-психологічні (опитувальники якості життя SF-36, ознак депресії – PHQ-9, тривожності – GAD-7); статистично-аналітичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше з метою покращення ранньої діагностики та прогнозування появи ХХН, стану солечутливості у хворих на ЕАГ Північно-Буковинського регіону у період воєнного

стану встановлено алельний стан гена *ADD1* (rs4961), досліджено метаболічно-гормональні предиктори, демографічно-антропометричні чинники, якість життя та депресивно-тривожні розлади.

На тлі військової агресії рф в Україні виявлено збільшення відносної кількості осіб із вагомим погіршенням загального самопочуття (за даними SF-36) на 18%, таких, котрим їх загальний фізичний і психоемоційний стан заважає нормально функціонувати, чи приносить страждання – на 17%; зросла частота осіб із симптомами помірної, тяжкої і дуже тяжкої депресії (PHQ-9) (29%); у 37% опитаних встановлено генералізований тривожний розлад (GAD-7). На тлі військової агресії рф в Україні частота загострень та кризового перебігу ЕАГ зросла у 2,25 разу, як і рівні особистісної та реактивної тривожностей – на 13,37% і 19,80%, відповідно. Війна негативно вплинула на якість життя українців із ЕАГ: погіршились як фізичне, так і психічне здоров'я (SF-36) – на 19,65% і 23,01% ($p < 0,05$), а також соціальна активність – на 19,71% ($p < 0,05$), що засвідчує ймовірну соматизацію тривалого психоемоційного напруження, стресу, депресивних розладів, зумовлених війною.

*Знайшли подальший розвиток механізми розвитку патології з урахуванням модифікованих і немодифікованих чинників ризику. Вперше виявили, що мутація гена альфа-аддуцину 1 *ADD1* (Gly460Trp, rs4961) у пацієнтів із первинною АГ жителів Північної Буковини зустрічається із частотою 15,97%, що на 10,07% рідше, ніж у практично здорових ($\chi^2=3,65$; $p=0,041$); загалом алельний розподіл не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і відповідає такому для європеїдних популяцій. Бінарна логістична регресія підтвердила погранично низьку ймовірність розвитку ЕАГ у носіїв *T*-алеля (rs4961) в рамках адитивної моделі (OR=0,52; $p=0,05$) із найнижчою похибкою позавибіркового передбачення Акайке (КА=14,81).*

*Вперше становлено, що GG-генотип гена *ADD1* (rs4961) підвищує ризик ХХН (за ШКФцис) у хворих на ЕАГ чоловіків у 2,67 разу ($p=0,047$). Ризик ЕАГ зростає у курців носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (rs4961) у понад*

8,5 разів ($p=0,02$), за обтяженої спадковості за ССЗ – у 4 рази ($p=0,027$), за гіперцистатинемії-С ($\geq 1,1$ мг/л) у носіїв *T*-алеля (*rs4961*) – майже у 2,5 рази, але вірогідно тільки у жінок – у 4,67 разу ($p=0,033$); за ожиріння, незалежно від поліморфних варіантів гена *ADD1* (дещо сильніше у осіб із мутаційним *T*-алелем) – у 3,37 і 12 разів ($p=0,014$ і $p=0,001$), за збільшення окружності талії (ОТ) у жінок (Ж) >88 см, у чоловіків (Ч) >102 см – у 4,14 і 45 разів ($p=0,006$ і $p<0,001$), за зростання індексу маси тіла (ІМТ) $\geq 25,0$ кг/м² і співвідношення ОТ до окружності стегон (ОС) (ОТ/ОС) $>0,85$ уо, але тільки у жінок – у 5,78-9,90 та 30,33-60,67 разу ($p\leq 0,029-0,008$ і $p<0,001$) відповідно.

*Вперше виявлено, що солечутливість у обстежених мешканців Північної Буковини спостерігається загалом у 41,25% (n=66) випадків: серед хворих переважають солечутливі особи над солерезистентними, а в контролі навпаки – на 34,0% ($\chi^2=17,89$; $p<0,001$); солечутливі жінки домінують поміж хворих на 14,81% ($\chi^2=12,47$; $p<0,001$), а в контролі – солерезистентні чоловіки на 13,59% ($\chi^2=4,24$; $p=0,039$). Ймовірність солечутливості у хворих на ЕАГ зростає у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T; *rs4961*) у 12 разів ($p=0,001$), як у жінок, так і чоловіків – у 4,71 і 4,09 разу ($p<0,001$ та $p=0,041$) відповідно. Обтяжена спадковість за ССЗ і ожиріння також підвищують ризик солечутливості за ЕАГ – у 5,43 і 4,90 разу ($p<0,001$ та $p=0,049$) відповідно. Наявність солечутливості збільшує ризик тяжчого перебігу ЕАГ за рівнем елевачії АТ ($\geq 160/100$ мм рт.ст.) у понад 2 рази (OR 95%CI: 1,0-5,05; $p=0,049$), із пограничною ймовірністю частішого виникнення ЦД2 типу (OR=2,19; OR 95%CI: 0,92-5,21; $p=0,057$).*

Уточнено і розширено наукові дані про те, що у солечутливих пацієнтів із ЕАГ зростає ризик клінічних синдромів: кардіалгій, порушення ритму / провідності, задухи, ознак депресії, головного болю, погіршення сну – у 2,41-4,18 разу ($p\leq 0,044-0,001$), периферійних набряків у 13,94 разу (OR 95%CI: 4,73-41,06; $p<0,001$); а за наявної ХХН – у 2,34-3,83 разу ($p\leq 0,031-0,001$), а периферійних набряків – у 6,33 разу (OR 95%CI: 2,60-15,37;

$p < 0,001$). Майже на паритетних засадах зростає ризик високого SCORE $\geq 5,0$ уо – у 2,39 та 2,47 разу ($p=0,026$ і $p=0,042$) відповідно. У солечутливих пацієнтів збільшується ймовірність гастроінтестинальних розладів – у 2,79 разу ($p=0,031$), а за ХХН зростають шанси на підвищену втомлюваність, нездужання, загальну слабкість – у 3,83 разу (OR 95%CI: 1,66-8,86; $p=0,001$).

Знайшли подальший розвиток механізми солечутливості у хворих на ЕАГ, які асоціюють зі збільшенням ІМТ та ОТ на 15,02-33,54% ($p < 0,001$), вищим ОТ/ОС, але тільки у чоловіків – на 8,51% ($p=0,003$); нижчою концентрацією сумарних метаболітів вітаміну D – на 10,42% ($p=0,028$) на тлі вищого вмісту ПТГ – на 19,95% ($p=0,035$) у жінок; масивнішою альбумінурією – на 42,34% ($p=0,05$) та вищими рівнями креатиніну і цистатину-С крові – на 11,39% ($p=0,022$) і 11,88% ($p=0,022$) у чоловіків, що зумовило вагомо нижчу ШКФ за цистатином-С – на 12,23% ($p=0,044$) відповідно.

*Вперше виконано кореляційний аналіз для встановлення зв'язку показників функції нирок за ЕАГ із клінічними та лабораторними даними з урахуванням поліморфних маркерів гена *ADD1* (1378G>T, rs4961): у власників *T*-алеля солечутливість на пряму корелює з тяжкістю ЕАГ ($\tau=0,26$; $p < 0,05$) і зворотно залежить від концентрації холекальциферолу ($\tau=-0,24$; $p < 0,05$), а альбумінурія прямо залежить від концентрації ТГ крові ($r=0,38$; $P=0,024$), креатиніну ($\tau=0,22$; $p < 0,05$) та зворотно – від ШКФцис ($r=-0,35$; $P=0,036$). На появу ХХН впливає стать (частіше у жінок $r=0,26-0,40$; $p \leq 0,05-0,004$), зростання креатиніну / цистатину-С ($r=0,65-0,95$; $p < 0,001$), тяжкість ЕАГ за елевацією АТ ($\tau=0,20-0,35$; $p < 0,05$), зменшення сумарних метаболітів вітаміну D у хворих із *T*-алелем (rs4961) ($\tau=-0,32$; $p < 0,05$), а у пацієнтів із *GG*-генотипом – наявність ЦД2 типу ($\tau=0,23$; $p < 0,05$) та вік ($r=0,33$; $p=0,019$).*

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено нові та доповнено і уточнено існуючі механізми появи ХХН і солечутливості за ЕАГ залежно від активності метаболізму, особливостей геному, соціально-демографічних і окремих супутніх предикторів.

Вперше розроблено і верифіковано на практиці спосіб ранньої діагностики і прогнозування ХХН за ЕАГ із урахуванням модифікованих і немодифікованих чинників ризику, шляхом визначення ШКФ за креатиніном і цистатином-С (СКД-ЕПІ), який відрізняється тим, що додатково визначається вміст у крові холекальциферолу, іонізованого кальцію, ПТГ, ліпідний профіль, а також поліморфні варіанти гена *ADD1* (rs4961). Ймовірність ХХН у хворих на ЕАГ зростає за *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961) у чоловіків (OR=2,67; $p=0,047$), за гіперглікемії натще (OR=4,39; $p<0,001$), гіпертригліцеролемії (OR=2,95; $p=0,008$), гіперхолестеролемії (OR=2,23; $p=0,055$), збільшення КА ($>3,5$ уо) (OR=3,83; $p=0,001$), у жінок – за альбумінурії (OR=2,67-2,92; $p\leq 0,028-0,019$) та елевації ПТГ крові (OR=3,06-3,47; $p\leq 0,009-0,006$); також за збільшення креатиніну і цистатину-С крові незалежно від статі (OR=16,48-129,2; $p<0,001$).

Вперше доповнено діагностику і прогнозування появи солечутливості у хворих на ЕАГ шляхом визначення відповіді АТ на споживання солі (методика Weinberger), який відрізняється тим, що додатково враховують стать, антропометричні параметри, концентрацію в крові сумарних метаболітів вітаміну Д, креатиніну і цистатину-С, рівень альбумінурії, алельний стан гена *ADD1* (1378G>T). Ризик солечутливості у хворих на ЕАГ зростає у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961) (OR=12,0; $p=0,001$), за альбумінурії (OR=2,36; $p=0,039$), гіперцистатинемії-С у чоловіків (OR=6,75; $p=0,006$), гіповітамінозу D (<30 нг/мл) (OR=3,17; $p=0,044$), елевації рівня ПТГ (>65 пг/мл) (OR=2,23; $p=0,038$), але тільки у жінок (OR=2,17; $p=0,048$), а також гіперглікемії і гіпертригліцеролемії (OR=2,18; $p=0,045$ та OR=2,19; $p=0,042$); обтяжена спадковість за ССЗ і ожиріння підвищують ризик солечутливості у 5,43 і 4,90 разу ($p<0,001$ та $p=0,049$) відповідно.

Цистатин-С крові, як маркер пошкодження нирок за ЕАГ, володіє вищою чутливістю та специфічністю, ніж креатинін (Se=0,56 і Sp=0,76; $p=0,014$ проти Se=0,43 і Sp=0,23; $p=0,015$), характеризується вищим на 30,0% позитивним прогностичним значенням (PPV), більшим у 4,21 разу

конвенційним коефіцієнтом ймовірності позитивного результату (Likelihood Ratio (LR) C – 2,40 проти 0,57) та більшим у 4,22 разу коефіцієнтом ймовірності позитивного результату зваженим за поширеністю (LR W – 9,75 проти 2,31). Зазначене свідчить, що цистатин-С крові є більш чутливим і прогностично вагомим маркером, який можна застосувати з метою раннього виявлення ХХН за ЕАГ.

Впровадження результатів дослідження. Науковий доробок впроваджено у клінічну практику лікувальних закладів міст Чернівці, Ужгорода, Запоріжжя, Тернополя, Львова, про що засвідчують відповідні акти впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах: сімейної медицини, внутрішньої медицини, патологічної фізіології БДМУ МОЗ України; первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України; загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України; сімейної медицини і амбулаторної допомоги ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України.

Особистий внесок здобувача. Доробок автора в отриманні даних є *основним*: самостійно визначив науковий напрям, теоретичні й практичні аспекти дослідження, обрав методи, провів патентно-інформаційний пошук, сформував вибірку пацієнтів, виконав скринінг, розподіл на групи, збір клінічних і лабораторних даних, створив електронну базу, провів статистичний аналіз, узагальнив результати та підготував розділи роботи. Первинну документацію також вів особисто. Окремі етапи виконувалися спільно зі співавторами з дотриманням академічної доброчесності, що відображено в публікаціях. Концепцію роботи, мету, завдання та висновки сформульовано разом із науковим керівником. Наукові статті, виступи на форумах та фактичний матеріал підготовлені автором самостійно або у співавторстві, без використання розробок інших.

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

– *міжнародному*: 33rd Scientific Meeting of the ESH "Hypertension and Cardiovascular Protection" (Berlin, Germany; May 31- June 03, 2024); 12th International scientific and practical conference "Modern research in science and education" (Chicago, USA; 25-27 July, 2024); 6th International scientific and practical conference "Perspectives of contemporary science: theory and practice" (Lviv, Ukraine; July 22-24, 2024); 12th International scientific and practical conference "Topical aspects of modern scientific research" (Tokyo, Japan; 08-10 August, 2024); 6th International scientific and practical conference "European congress of scientific discovery" (Madrid, Spain; 26-28 May, 2025).

– *загальнодержавному (національному)*: XX Конгрес світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) (Луцьк; 24-26 жовтня, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць: 7 статей у фахових журналах, з яких 3 – у наукових виданнях проіндексованих у базі даних Scopus (Q3, Q4), 4 – у вітчизняних виданнях України категорії Б, з яких одна – одноосібно); 6 тез доповідей – у матеріалах наукових конференцій (у тч 4 – закордоном, одні – в журналі, що індексується базою даних SCOPUS (Q1)).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація обсягом 245 сторінок включає 155 сторінок основного тексту. Структурно складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів, трьох розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел та додатків. Робота містить 47 рисунків, 54 таблиці і 13 додатків. Бібліографія охоплює 285 першоджерел, з яких 21 – кирилицею, 264 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
АКТУАЛЬНІ КОНЦЕПЦІЇ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ
НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: РОЛЬ
МОДИФІКОВАНИХ ТА НЕМОДИФІКОВАНИХ ЧИННИКІВ У
КОНТЕКСТІ ВОЄННИХ ПОДІЙ
(огляд літератури)

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасної охорони здоров'я. За останні роки відзначається суттєве зростання поширеності ХХН у всьому світі (>10% загальної популяції у всьому світі, що становить >800 мільйонів осіб), що зумовлено комбінацією демографічних тенденцій, урбанізацією, змінами в стилі життя й харчуванні, а також зростанням числа випадків цукрового діабету (ЦД) та артеріальної гіпертензії (АГ). Понад 2 мільйони людей у світі зараз отримують лікування за допомогою діалізу або трансплантації нирки, щоб залишатися живими, проте це лише 10% від усіх хворих на ХХН, яким насправді потрібне лікування. Щороку більше мільйона людей помирають від ХХН, не маючи доступу до ефективної терапії [135, 186, 267]. ХХН частіше зустрічається у людей похилого віку, жінок, представників расових меншин. Особливо великим тягарем ХХН є для країн із низьким та середнім рівнем доходу, які найменше оснащені для боротьби з її наслідками. Поміж усіх причини саме АГ розглядають як один із ключових чинників прогресування ХХН і водночас АГ може бути її наслідком, формуючи замкнене коло взаємного поглиблення патологічних процесів.

Необхідно зауважити, що в Україні кількість осіб із ХХН у 6-7 разів більша, ніж кількість хворих на ЦД. Щорічні витрати на лікування ХХН у США перевищують 50 мільярдів доларів, у Китаї прогнозовані втрати економіки внаслідок ниркової та серцевої недостатності протягом найближчих десяти років сягатимуть понад 550 мільярдів доларів. А у Великій Британії витрати на лікування ХХН вже перевищують загальні витрати на боротьбу

з такими видами раку, як рак молочної залози, товстої кишки, легень та шкіри разом узяті. Схожі тенденції фіксуються й у інших країнах світу [6, 117, 124, 125].

Згідно з результатами масштабного міжнародного дослідження [73], що охопило понад 75 тисяч учасників із 12 країн (Бангладеш, Боснія і Герцеговина, Болівія, Грузія, Молдова, Китай, Індія, Монголія, Іран, Єгипет, Непал і Нігерія), загальна поширеність ХХН у популяції становила 14,3%. Водночас серед осіб із факторами високого ризику, такими як серцево-судинні захворювання (ССЗ), у тч АГ, ЦД, тощо, цей показник сягав 36,1%. Крім того, особи віком понад 60 років належать до групи підвищеного ризику ХХН, навіть за відсутності супутніх патологій. У сучасних дослідженнях чітко простежується тенденція до визнання спадкових та генетичних факторів як значущих детермінант ризику розвитку ХХН [44, 168, 186, 232].

В контексті воєнних подій вперше виявлену АГ (і пов'язану із нею ХХН) розглядають, як АГ воєнного періоду (АГВП) – це різновид стрес-індукованої АГ (СІАГ) [7-10]. Обидва ці типи АГ в останні роки набули наріжного медико-соціального значення, особливо для України [7, 29, 106].

1.1. Сучасні уявлення про механізми розвитку і прогресування хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії в умовах війни

Визначення і прогресування ХХН детально трактуються організацією, "Захворювання нирок / поліпшення глобальних результатів" – KDIGO (KIDNEY DISEASE / IMPROVING GLOBAL OUTCOMES) і визначаються на підставі розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [124, 125]. Система KDIGO об'єднує стадії ХХН за рівнем ШКФ (G1-G5) та альбумінурії (A1-A3), дозволяючи стратифікувати ризик серцево-судинних подій (ССП) і переходу до термінальної ниркової недостатності. Наприклад, пацієнти з G3b і A3 (альбумінурія >300 мг/добу) мають значно вищу ймовірність прогресії ХХН [56]. У практиці також радять враховувати вік, стать, діабет і рівень АТ для точнішої стратифікації.

У сучасних умовах дослідники наголошують на мультифакторному взаємозв'язку ХХН та АГ. З одного боку, ушкодження ниркової паренхіми призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), затримки натрію і води, що підвищує АТ. З іншого боку, тривала неконтрольована АГ призводить до склеротичних змін судин нирок, зниження ШКФ та прискореного розвитку ниркової недостатності [50, 61, 78].

Розвиток і прогресування ХХН та АГ є складною взаємодією гемодинамічних, нейроендокринних, вегетативних, вазоактивних, метаболічних, генетичних та, особливо, стресових чинників. Пошкодження нирок за АГ має кілька описаних в літературі термінів: "Hypertension-attributed Nephropathy" (нефропатія зумовлена гіпертензією), "гіпертонічний нефросклероз", чи "артеріолярний нефросклероз" [198]. Перші класичні дослідження, котрі встановили зв'язок АГ та ХХН – це MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) та HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program), які довели, що ефективне зниження системного АТ сприяє уповільненню або навіть призупиненню прогресування нефропатії у пацієнтів європейського походження з АГ, у яких є зниження ШКФ та наявна субнефротична протеїнурія [225, 257].

Надзвичайно впливовими на розвиток та прогресування АГ і ХХН є зовнішні чинники, зумовлені воєнним станом. Дані досліджень свідчать, що під час бойових дій або в зонах, охоплених конфліктами, пацієнти з хронічними захворюваннями, включно з ХХН та АГ, стикаються з низкою проблем: недостатній доступ до якісної медичної допомоги, дефіцит ліків, води й продуктів належної якості, високий рівень стресу та неможливість дотримуватися здорового способу життя [7-9]. Хронічний стрес за умов воєнних конфліктів не лише підвищує рівень АТ та погіршує функцію нирок, а й негативно впливає на психоемоційний стан, спричиняючи поглиблення депресії та тривожних розладів. Додатковою складністю є змінені харчові звички (у т надмірне споживання солі в екстремальних ситуаціях) та обмеженість у фізичній активності, що також погіршує перебіг ХХН за АГ [7].

Основним етіологічним фактором у розвитку стрес-індукованої АГ (СІАГ) та АГ військового періоду (АГВП) є хронічний психоемоційний стрес, який ініціює каскад патогенетичних змін, що сприяють появі та прогресуванню гіпертензії [7-10]. АГВП характеризується як підвищення АТ у військових або цивільних осіб, що вперше виникає або змінює перебіг на фоні дії специфічних чинників, пов'язаних із умовами воєнного стану. Перші ґрунтовні спостереження цього феномену були зафіксовані ще під час Першої світової війни – тоді: описано так зване "солдатське серце", або "військове серце" у молодих військовослужбовців [76, 107].

Вивченню АГ, пов'язаної з війнами, присвячено багато досліджень у різні періоди: під час Другої світової війни, збройних конфліктів у Північній Африці, Італії, В'єтнамі, Афганістані (СРСР, 1979–1989), у Перській затоці (1990–1991), на Балканах, у Боснії і Герцеговині, конфлікти на Близькому Сході, а також у ході військових кампаній США та Великобританії в Афганістані й Іраку (2003–2014) та війни в Сирії (2011–2021) [10, 46, 115].

Варто зазначити, що саме завдяки дослідженням АГВП та СІАГ було сформовано нейрогенну теорію етіопатогенезу есенціальної АГ (гіпертонічної хвороби - ГХ) [7-10, 46].

Серед головних причин розвитку АГВП, окрім тривалого інтенсивного стресу, виділяють порушення режиму сну, дефіцит поживних речовин (періодичне голодування), надмірне фізичне навантаження, сильне переохолодження або перегрівання з наступною дегідратацією, наявність запальних процесів, а також генетичну схильність до підвищеної чутливості до стресових факторів [7-10, 46]. Основні механізми формування АГВП є надмірна активація симпатичного відділу вегетативної та центральної нервової систем (СНС, ВНС, ЦНС), що супроводжується зростанням рівня катехоламінів, збудженням системи РААС; розвиток дисфункції ендотелію (ДЕ) із порушенням балансу між вазодилататорами та вазоконстрикторами (моноксидом нітрогену – NO, брадикініном, простацикліном, ендотеліном-1 (ET-1), ендотеліальним фактором росту, тощо) та відповідними змінами в нейро-

гуморальній активності (збільшення рівня катехоламінів, альдостерону, затримка рідини, зростання загального периферійного опору судин (ЗПОС)). Переважно АГВП носить кризовий перебіг (2-3-й ступені підняття АТ, із патологічними добовими профілями – non-dipper і night peaker), розвитком систоло-діастолічної дисфункції, швидким і раннім ураженням органів-мішеней (гіпертрофія лівого шлуночка – ГЛШ, мікроальбумінурія), розвитком атеросклеротичних уражень ниркових, мозкових і коронарних судин, метаболічними змінами (стрес-індукований ЦД2 типу, псоріаз, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, тощо) [7-10].

З огляду на характерні особливості АГВП, зокрема її схильність до кризового перебігу, швидкого прогресування із ураженням органів-мішеней, розвитком ХХН, надзвичайно важливим є своєчасне виявлення та ефективне лікування таких пацієнтів. Ведення хворих на АГВП має розпочинатися з оцінки ризику серйозних ускладнень, що передбачає стратифікацію пацієнтів за рівнем АТ, кількістю та тяжкістю індивідуальних супутніх факторів ризику, а також виявлення безсимптомного ураження органів-мішеней, відповідно до Європейських настанов щодо лікування АГ (2018, 2023) [159, 169, 263]. Необхідно також діагностувати наявність інших ССЗ, чи ХХН, зумовлених АГВП та супутніх патологій. Хворим із АГВП рекомендовано змінити спосіб життя, однак у контексті перебування в зоні бойових дій це може бути практично неможливим. Тим не менш, надзвичайно важливо уникати переохолодження та перегріву, сприяти адекватному сну, зменшити споживання кухонної солі, забезпечити доступ до безпечної питної води [10]. Одним із ключових аспектів терапії АГВП є раннє призначення медикаментозного лікування. Враховуючи особливості патогенезу АГВП, ХХН (передчасну активацію РААС, системну вазоконстрикцію та підвищення ЗПОС, ДЕ) рекомендованою є стартова комбінація інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) з антагоністом кальцієвих каналів тривалої дії групи дигідропіридинів. У разі потреби до схеми додають діуретики, переважно тіазидоподібні [20, 28, 159, 169, 263]. Найкращий

ефект досягається при використанні фіксованих комбінацій препаратів. Для хворих, у яких гіпертензія виникла на тлі стресу, доцільно також застосовувати бета-адреноблокатори. Важливо розуміти, що симпатoadреналова активація зазвичай має короткочасний характер, після чого переважає активність РААС. Тому рекомендується використовувати високоселективні бета-блокатори у низьких дозах із постійним контролем можливих побічних реакцій, зокрема еректильної дисфункції, яка для молодих чоловіків (основної групи таких пацієнтів) може стати додатковим психологічним тягарем [20, 28, 169]. Для посилення прихильності хворих на АГВП до терапії, які перебувають у складних умовах бойових дій і мають обмежений доступ до аптек, що інколи унеможлиблює регулярний прийом медикаментів, доцільно надавати перевагу при виборі антигіпертензивної терапії фіксованим комбінаціям лікарських засобів в одній таблетці, що підвищує зручність застосування і сприяє покращенню комплаєнсу [28, 169].

Епідеміологічні дані свідчать про наявність асоціації між розвитком АГ, ХХН та підвищеним вмістом сечової кислоти в сироватці крові [174]. Так, результати дослідження Osaka Health Survey показали, що серед нормотензивних чоловіків підвищення рівня сечової кислоти корелювало зі зростанням ризику розвитку вперше діагностованої АГ. Крім того, гіперурикемія була пов'язана з вищою ймовірністю виникнення гіпертензії незалежно від статі (n=4400 осіб) [148, 182]. Оскільки гіперурикемія зазвичай супроводжується АГ, зниженням ШКФ, ожирінням, дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози, тощо, виникає питання – чи є її вплив на розвиток цих станів прямим, або ж він реалізується опосередковано через інші метаболічні фактори.

Дослідження показали, що пацієнти з кінцевою стадією ХХН мають у 15-30 разів вищий ризик серцево-судинної смерті. У HOT Study встановлено, що у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) зі зниженням ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² частота серцево-судинних ускладнень (ССУ) майже вдвічі перевищує таку у пацієнтів із нормальною ШКФ. Anavekar N. та співавт. виявили, що

зниження ШКФ підвищує ризик інфаркту міокарда, інсульту та серцевої недостатності [26].

Протеїнурія, зокрема мікроальбумінурія (МАУ), є додатковим маркером ниркового ушкодження. У дослідженнях LIFE, SONTARGET вона була незалежним предиктором серцево-судинної смертності [222, 263]. МАУ асоціює зі зростанням захворюваності та смертності як у загальній популяції, так і серед пацієнтів із коморбідною ХХН [131, 134, 167]. Найтісніший зв'язок МАУ виявлено з підвищенням АТ (NHANES Study): за високого нормального АТ (130-139/85-89 мм рт.ст.) МАУ подвоюється, а зростання середнього АТ на 10 мм рт.ст. підвищує її частоту у 1,5 раза. У GUBBIO Population Study (n=5376, тривалість понад 20 років) встановлено, що систолічна гіпертензія майже у п'ять разів збільшує ризик МАУ, навіть без підвищення діастолічного АТ [57]. МАУ також частіше зустрічалася у чоловіків з АГ, гіперхолестеринемією, ожирінням і тютюнопалінням, особливо при наявності трьох і більше факторів ризику (до 15% поширеності).

Крос-секційний аналіз GUBBIO Study показав, що МАУ сильніше, ніж знижена ШКФ, асоціюється з коронарною хворобою серця [57, 58]. У свою чергу, повздовжній аналіз підтвердив, що ризик ССП у пацієнтів із МАУ на 50% вищий, ніж у таких зі зниженою ШКФ, незалежно від інших факторів [58]. Таким чином, наявність МАУ і підвищення АТ є критично важливими маркерами ризику ниркових і серцево-судинних ускладнень.

Незважаючи на визнану роль протеїнурії та МАУ як ключових маркерів ураження нирок, значна частина пацієнтів із ХХН не демонструє цих ознак. Це характерно, зокрема, для випадків діабетичної нефропатії, полікістозу нирок, кістозних захворювань, системних метаболічних розладів, спадкових мутацій (зокрема, аутосомно-домінантного типу), а також для ендотеліальної дисфункції [45], що вказує на необхідність подальших досліджень альтернативного патогенезу ХХН. Одним із таких механізмів є проксимальна реабсорбція альбуміну в ниркових каналцях через кубілін-мегаліновий рецепторний комплекс. Потрапляння альбуміну в

клітину активує оксидативний стрес (через генерацію АФК – активних форм кисню) та сигнальні шляхи, залежні від ядерного фактора κB , з подальшою стимуляцією продукції прозапальних цитокінів, ET-1 та трансформуючого фактора росту β (TGF- β), що в підсумку спричиняє тубуло-інтерстиціальний фіброз, атрофію і втрату функції нефронів [210].

Попри визнану роль протеїнурії у прогресуванні ХХН, існують і не-альбумінуричні шляхи зниження функції нирок. До факторів ризику, які сприяють прогресуванню ХХН без явної альбумінурії, належать АГ, ожиріння, гіпертригліцеридемія, гіперфільтрація та інші форми нефронного ушкодження, що можуть виникати ще на ранніх стадіях гіпертензії [101, 200, 222]. Зазначені механізми особливо актуальні за нефросклерозу – форма ХХН, що зазвичай перебігає без вираженої протеїнурії або активного сечового осаду, але є однією з провідних причин прогресування ХХН до термінальної стадії ниркової недостатності (ESKD).

Хронічне тубуло-інтерстиційне пошкодження нирок зумовлюється як протеїнурією, так і небілковими механізмами:

- Протеїнурія має нефротоксичний ефект: альбумін, що фільтрується через клубочки, поглинається канальцевими клітинами через кубілін-мегаліновий комплекс. Це активує утворення АФК, хемокінів (MCP-1, RANTES), DAMP комплексів, ядерного фактора κB (NF- κB), TGF- β і ендотеліну-1, що стимулюють запалення, фіброз, вазоконстрикцію та ендотеліальну дисфункцію [136, 137, 178];

- Небілкові фактори включають АГ, ожиріння та гіпертригліцеридемію, спричиняють гіперфільтрацію на рівні нефрона й поступове зниження ШКФ [101, 200]. Метаболічні порушення активують вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема IL-6 і TNF- α , які стимулюють синтез СРБ в печінці. Ефіри холестерину, аполіпопротеїн-В ЛПНЩ та окиснені фосфоліпіди, крім прямої пошкоджувальної дії на ендотелій і запуску запального процесу в судинній стінці, виступають аутоантигенами, стимулюючи синтез імуноглобулінів. Комплекси ЛПНЩ-Ig зв'язуються з макрофагами

через Fc-рецептори, сприяючи накопиченню ліпідів і трансформації макрофагів у пінисті клітини [79]. Сукупно ці фактори запускають субклінічне запалення, що сприяє прогресуванню ССЗ і ХХН [22, 223].

Активність РААС супроводжується гіперпродукцією ангіотензину II (AGTII), що має ключове значення у розвитку метаболічних порушень: це сприяє підвищеному синтезу ЛПДНЩ у печінці, стимулює ліполіз у жировій тканині, порушує ліпідне окиснення, що зумовлює їх токсичний вплив. Накопичення AGTII виявлено також у макрофагах, отриманих із атеросклеротичних бляшок у людини [102].

Патогенез ЕАГ та ХХН мають спільні ланки, зумовлені складною взаємодією генетичних, біохімічних та фізіологічних чинників, багато з яких досі залишаються недостатньо вивченими або суперечливими. Дослідження Тао Yang і співавт. [275] встановили тісний зв'язок між кишковою мікробіотою, нейроендокринною регуляцією та розвитком АГ і ХХН (формування brain-gut-kidney axis). Порушення складу кишкової мікрофлори впливає на імунну систему, зокрема знижує рівні Th17, IgA, В-клітин і Treg, порушує баланс Th1/Th2, а також функцію мікроглії та антигенпрезентуючих клітин. SCFA, зокрема бутират, утворений внаслідок бактеріального бродіння, відіграє важливу роль у підтримці регуляторного імунітету, тому має системний вплив на імунну відповідь організму у тч ССЗ і ХХН [75, 243, 275]. Окремі роботи пропонують концепцію "кишково-ниркової осі" (gut-kidney axis), де зміна мікробіоти під впливом дієти з високим вмістом натрію може позначатися на продукції коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) та запальних медіаторів, що, своєю чергою, впливає на ренальну регуляцію [194, 248]. У пацієнтів із ХХН і солечутливою гіпертензією корекція харчування (зокрема, зменшення солі та збільшення клітковини) потенційно сприяє сприятливому мікробному профілю, зниженню системного запалення й покращенню АТ.

У популяції афро-американців, африканців встановлено зв'язок ХХН не лише з АГ та ЦД2, а й з окремими випадками ВІЛ-інфекції, туберкульозом, антиретровірусною терапією, малярією, шистосомозом, синдромом "маленької" нирки, обструкцією сечових шляхів, злоякісними новоутвореннями [32, 60, 77] та передозуванням рослинними сумішами [119, 271].

Отже, попри значну кількість досліджень щодо розвитку та прогресування ХХН при АГ, нові дані про механізми впливу, у тч за дії такого зовнішнього чинника, як війна, та мультисистемну взаємодію підкреслюють складність патогенезу і необхідність подальшого вивчення цієї проблеми.

1.2. Моделі солечутливості / солерезистентності за артеріальної гіпертензії, генетичні аспекти

Окремі перехресні дослідження показали, що висока чутливість до натрію частіше зустрічається серед людей з АГ [103, 104]. Експерименти за участю тварин також повідомляли про різні моделі з натрій-резистентною гіпертензією [188, 217]. Однак невідомо, чи передує чутливість / резистентність до натрію розвитку АГ, чи навпаки розвиток АГ є причиною солечутливості / солерезистентності. Мета-аналіз 48 рандомізованих клінічних досліджень показав, що середнє зменшення споживання натрію на 42 ммоль/день знижує САТ на 3,23 мм рт. ст. (95% ДІ:2,41-4,06) та ДАТ на 2,24 мм рт. ст. (95% ДІ:1,61-2,96) [188]. Однак реакція АТ на споживання натрію з їжею значно варіює у різних людей. Це явище, відоме як чутливість до натрію / солечутливість [72, 146]. Було виявлено, що афроамериканці, жінки, люди похилого віку та особи з гіпертензією, ожирінням або ХХН більш чутливі до споживання натрію з їжею [72, 104, 146, 268]. Кілька перехресних досліджень встановили, що висока чутливість до натрію частіше зустрічається серед людей з АГ порівняно з тими, хто має нормальний АТ. Однак, існує мало даних щодо потенційного зв'язку між чутливістю до натрію та подальшою частотою виникнення АГ [31, 177].

У тваринних моделях було виявлено кілька генетично натрійрезистентних форм гіпертензії. Lopez MJ та співавт. [149] повідомили про модель солерезистентної гіпертензії у інбредних мишей, в якій мутації гена GC-A призвели до втрати рецептора гуанілілциклази-A для передсердного натрійуретичного пептиду. Rieg T та співавт. розробили мишачу модель солерезистентної АГ шляхом нокауту гена рецептора P2Y2. У цих моделях підвищений АТ не змінювався під час дієти з високим та низьким вмістом солі [266]. Резистентність до натрію добре задокументована в дослідженнях на людях, і частка солерезистентних осіб значно варіювала відповідно до визначення натрій-резистентності [103, 264-266, 268]. Однак зв'язок між солерезистентністю та ризиком АГ обмежено вивчався у людей.

He J та співавт. [104] дослідили проспективний зв'язок чутливості та резистентності до натрію із частотою АГ серед нормотензивних осіб з дослідження GenSalt (Мережі генетичної епідеміології чутливості до солі). Автори проаналізували харчування, що включало 7-денну дієту з низьким вмістом натрію (1180 мг/день), а потім 7-денну дієту з високим вмістом натрію (7081 мг/день), серед 1718 дорослих китайців з АТ <140/90 мм рт. ст. Тривалість спостереження становила в середньому 7,4 роки. Виділено три траєкторії реакції АТ на споживання натрію з їжею у осіб із високою та помірною солечутливістю та таких із солерезистентністю. Виявлено J-подібний зв'язок між реакцією АТ на споживання натрію та виникненням гіпертензії ($P < 0,001$). GenSalt дослідження було найбільшим, в якому вивчалась чутливість та резистентність АТ до натрію в людей. Отримано наступні висновки: чутливість до натрію є причиною, а не наслідком АГ; люди з резистентністю до натрію мають значно вищий ризик розвитку гіпертензії (у таких осіб за низькосольової дієти АТ знижується незначно); генетичні фактори частково пояснюють підвищений ризик розвитку АГ, пов'язаної з чутливістю та резистентністю до натрію. Ці результати свідчать про те, що солечутливість / солерезистентність мають місце у патогенезі ЕАГ.

Чутливість до натрію пов'язана з підвищеним ризиком ССЗ та смертністю від усіх причин у 2-х невеликих когортних дослідженнях [176, 265].

У ретроспективному когортному дослідженні за участю 156 пацієнтів із АГ чутливість до натрію була пов'язана з 3-разовим збільшенням ризику ССЗ (OR=3,05 [95% ДІ 1,34-6,89]). Чутливість до натрію визначалася як різниця в FN $\geq 10\%$ між 1-тижневою дієтою з низьким вмістом натрію (1–3 г солі/день) та 1-тижневою дієтою з високим вмістом натрію (12-15 г солі/день). В іншому когортному дослідженні за участю 596 учасників з нормальним АТ та з АГ чутливість до натрію була пов'язана зі збільшенням смертності від усіх причин (OR=1,73 [95% ДІ 1,02-2,94]).

У дослідженні Olivetti Heart виявили, що у осіб із високою чутливістю до натрію, (середнє зниження АТ $>5,7\%$ протягом 3-денної дієти з низьким вмістом солі – 69 ммоль натрію/день), спостерігалася вища частота АГ, ніж у таких із низькою чутливістю протягом 15-річного спостереження [31]. Однак цей підвищений ризик став незначним після коригування на вихідний АТ. He J та співавтори [103] також встановили, що особи з високою чутливістю до натрію мали вірогідно вищу ймовірність розвитку АГ, незалежно від вихідного АТ та встановлених факторів ризику гіпертензії (вік, стать, фізична активність, споживання алкоголю, калію, куріння). Тоді як в інших дослідженнях навпаки зазначені вище чинники, а також ШКФ були пов'язані з солечутливістю та АГ [72, 103, 104, 146, 188, 217, 268].

Генетична схильність до солечутливості охоплює мутації та поліморфізми, що впливають на: транспортери іонів у ниркових каналцях (SLC4A5, NEDD4L, WNK1/4, SCNN1G та ін. – їх "гіперактивні", або "повільні" варіанти можуть посилювати, чи послаблювати реабсорбцію Na^+) [284]; компоненти РААС – поліморфізми генів *ACE I/D*, *AGT M235T*, *AGTR1 A1166C*, *CYP11B2 -344C/T*, що регулюють рівні ангіотензину II й альдостерону, а отже визначають схильність організму до затримки солі [214]. У деяких етнічних групах (наприклад, афроамериканці) відзначають підвищену поширеність "несприятливих" алельних варіантів, що підсилює солечутливу форму АГ [141]. Натомість, солерезистентність може бути пов'язана з

більш ефективним натрійурезом (завдяки активнішій роботі натрійуретичного гормону, чи особливостям будови транспортерів). Окрім традиційних транспортних білків, низка досліджень пов'язує солечутливість із варіантами генів (XBP1, ATF4), залучених до регуляції ендоплазматичного ретикулума (ER) і реакції на стрес, впливають на продукцію прозапальних цитокінів і на натрієве перевантаження [216]. Мутації в цих генах можуть підсилювати запальний компонент ушкодження нирок і судин, формуючи більш виражену солечутливість.

Ідентифікація генетичних варіантів, пов'язаних із надмірною солечутливістю, здатна допомогти у персоналізації терапії: більш агресивне обмеження солі, перевага у призначенні інгібіторів РААС, активніший моніторинг ШКФ тощо. Однак, більшість подібних тестів поки не увійшли у рутинну практику і потребують більш масштабних досліджень [136].

Встановлено, що інсулінорезистентність та гіперінсулінемія посилюють реабсорбцію натрію у проксимальних каналцях нирок. Відповідно, пацієнти з ХХН і ЦД2 схильні до солечутливого підвищення АТ [125]. Контроль глікемії дозволяє зменшити надмірну активність Na^+/H^+ насосів та частково знизити розвиток затримки Na^+ [279]. Окрім того, хронічна гіперглікемія та надлишок натрію стимулюють ДЕ, посилюють оксидативний стрес та продукцію вазоактивних речовин (AGTII, ET-1). Порушення балансу NO/ET-1 зменшує судинну релаксацію й збільшує вплив вазоконстрикторів, що важливо за ХХН із солечутливим профілем [175, 187, 212].

Гіперальдостеронізм і порушення кальцій-фосфорного обміну мають місце за прогресуючої ХХН за АГ, коли зростає синтез альдостерону, що посилює каналцеву реабсорбцію натрію і прискорює розвиток інтерстиційного фіброзу. У роботі Ruilore та співавт. [214, 215] описано, що блокада альдостерону (фінареноном) допомагає знизити протеїнурію й частково обмежити солечутливий механізм у пацієнтів із діабетичною нефропатією. Крім цього, вторинний гіперпаратиреоз (характерний для ХХН 3-5

стадій) може негативно впливати на ниркову гемодинаміку та солечутливість через порушення метаболізму кальцію-фосфору й додаткову активацію факторів росту (FGF23), хоча ці процеси потребують подальшого вивчення [25, 139, 277, 280].

Сучасні дослідження про епігенетичні механізми регуляції сольового балансу через мікроРНК, метилювання ДНК та модифікацію гістонів свідчать, що надмірна експресія мікроРНК miR-21 асоціює з підвищеним фіброзом нирок та ремоделюванням судин при надлишку натрію, тоді як miR-29 може виявляти нефропротективні властивості [284]. Метилювання промоторних ділянок деяких генів транспортерів натрію (NAPT, NCC, NKCC, NCIC) змінює їх активність, впливаючи на екскрецію солі [72, 163, 164]. Розробка інгібіторів гістондеацетилаз (HDAC), специфічних антагоністів мікроРНК, а також siRNA-препаратів може у майбутньому відкрити нові можливості для корекції епігенетичних "збоїв", що зумовлюють надмірну солечутливість [216]. Утім, більшість таких підходів досі перебуває на доклінічній, чи ранній клінічній стадії досліджень.

Розуміння епігенетичних механізмів солечутливості дозволяє розглядати не лише традиційну корекцію раціону (зменшення солі) й фармакотерапію (інгібітори АПФ, БРА), а й цілеспрямовані втручання на рівні геномної та епігеномної регуляції. Це відкриває перспективи для більш персоналізованого підходу терапії ХХН. Однак, незважаючи на встановленні зв'язку солечутливості / солерезистентності з АГ, відомостей щодо її ролі в патогенезі ХХН у хворих на ЕАГ, а також генетично-молекулярна предрис-позиція, все ще недостатньо вивчені і потребують подальших досліджень.

1.3. Молекулярно-генетичні чинники у розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії. Роль G460T-поліморфізму гена α -аддуцину

Аналіз баз даних (GWAS, Human Gene Database, NCBI – National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine, OMIM –

Online Mendelian Inheritance in Man) [47, 105, 157, 185] засвідчив наявність генів-кандидатів ХХН у різних популяціях із певним рівнем експресії в нирковій тканині, генів, що асоціюють із АГ, а також нирковими та когнітивними захворюваннями, впливають на АТ, функцію ниркових та мозкових судин (більшість доведено у нокаутних тварин) [105]. Пошук даних у базах GWAS, NCBI, OMIM тощо виявив низку досліджень, що пов'язують генетичні мутації із захворюваннями нирок (зниження ШКФ, протеїнурія, альбумінурія, підвищення креатиніну, альбумін-креатинінове співвідношення, розвиток ESRD). Найвідоміші з них: FIND (AA) та Wake Forest T2D-ESKD – дослідження випадок-контроль у афроамериканців: діабетична нефропатія (n=979, n=920) проти діабетиків без нефропатії (n=314, n=821); Wake Forest non-diabetic ESKD – випадок-контроль серед афроамериканців: недіабетична ESKD (n=500) проти осіб без нефропатії й ЦД (n=500); CKDGen – когортне дослідження європеоїдів (n=45 530), з повторним вимірюванням ШКФ для meta-GWAS-аналізу; FinnDiane – проспективне багатоцентрове дослідження хворих на ЦД1 типу віком >40 років (n=881), тривалість >3 роки, початкова ШКФ ≤ 120 мл/хв; AASK – повздовжнє дослідження афроамериканців із АГ (n=696), виключено осіб із ЦД та іншими причинами ХХН, ШКФ 20–65 мл/хв, співвідношення протеїн/креатинін >2,5 г/г. Однак остаточне підтвердження причинних генетичних варіантів та основних механізмів ХХН за АГ у людей залишається все ще не до кінця вивченим.

Одним із таких генів-кандидатів є аддуцин (ADD), який кодує ідентичний продукт – АСТІН-зв'язуючий білок, і зростання якого в крові асоціює з елевацією АТ. Вперше роль аддуцину в розвитку АГ і ХХН виявили на початку 1970-х років із розробки штаму Milan Hypertension Strain (MHS) щурів в Мілані, Італія [38, 39, 41]. MHS та його нормотензивний штаму-аналог Milan (MNS) були створені шляхом схрещування братів і сестер щурів Вістар, відібраних у кожному поколінні з тих, хто мав найвищий та найнижчий АТ. Розробка цих штаму йшла паралельно світовим зусиллям з розробки генетичних моделей гіпертензії у щурів. Ці зусилля призвели до

створення спонтанно-гіпертензивного щура (SHR), новозеландського генетично гіпертензивного штаму, щурів Lyon Hypertensive та щурів Dahl, чутливих до солі (Dahl SS) [59, 67]. Пізніше було створено штами Sabra Hypertensive Prone та Fawn-Hooded Hypertensive (FHH) [138, 273]. Основною передумовою було те, що причинні гени АГ були зафіксовані у штаммах, відібраних за високого АТ, і що ті самі еволюційні варіанти можуть сприяти АГ у людини. Відтоді дослідники розрізняють відмінності штамів у нейронних, гормональних та судинних шляхах, щоб виявити потенційні механізми, що сприяють розвитку АГ. До винайдення генетично гіпертензивних штамів для дослідження АГ переважно використовували реноваскулярні експериментальні моделі [132]: модель гіпертензії Голдблатта з двома нирками, щурів зі зниженою масою нирок, модель АГ із нирковою обгорткою та тварин із мінералокортикоїдною гіпертензією.

Вивчення генетично-детермінованих гіпертензивних моделей щурів призвело до відкриття ролі підвищеного тонуусу СНС, активності РААС, брадикініну, простагландинів, оксиду азоту, судинної гіпертрофії, зміненої ниркової гемодинаміки та затримки натрію, тощо у розвитку АГ [132, 142]. Було встановлено, що відмінності у фенотипов штамів між нормотензивними та гіпертензивними тваринами не означають, що вони сприяють АГ [205]. Почалась валідація причинних генів, що вимагало ідентифікації варіантів послідовностей, які змінюють експресію або активність білка, і заміна дефектного алеля, відповідно, сприятиме нормалізації АТ. Це зробило революцію в даному напрямку та призвело до нових генетичних досліджень АГ у тч асоціації всього геному (GWAS) після секвенування геному людини. Дослідження на трансгенних та нокаутних (knockout - КО) моделях мишей та щурів підтвердили, що деякі з номінованих генів-кандидатів мають потенціал для зміни АТ. Однак ідентифікація та валідація причинних варіантів виявилися дуже складною [65, 192]. Одним із таких генів-кандидатів, що пройшов низку досліджень тривалістю 40 років від моделей на щурах до людини є мутація гена *ADD1* [38, 246].

Дослідження трансплантації нирок підтвердили їх роль у розвитку АГ [38, 39]. Поява гіпертензії в даному випадку була пов'язана з більшою затримкою натрію у молодих щурів MHS, хоча активність реніну в плазмі була у них нижчою, ніж у щурів MNS під час розвитку АГ, а також спостерігали зниження маси залоз наднирників, серця, нирок та тіла загалом порівняно зі щурами MNS. Також у молодих щурів MHS інтерстиційний тиск у нирках та ШКФ були підвищені під час розвитку АГ у зв'язку з підвищеною реабсорбцією натрію в проксимальних каналцях, потовщенням висхідної петлі та зменшенням впливу тубулогломерулярного зворотного зв'язку на аферентну артеріолу (Af-art) [41, 161, 164, 195]. Цікаво, що щури MHS, як і більшість широко досліджуваних комерційно доступних штамів SHR, отриманих від ліній SHR-B та C, мають високу стійкість до розвитку АГ нирок [48]. Однак слід зазначити, що лінія SHR-A3, яку часто називають штамом SHR, схильна до інсульту, є генетично відмінною та схильною до гіпертензивної хвороби нирок [48, 65].

У всіх тканинах організму більшою, чи меншою мірою експресується аддуцин – це гетеродимерний білок цитоскелету клітини, який складається з α -субодиниці (ADD1), чи зв'язується з β (ADD2), або γ (ADD3) субодиницями тканинно-залежним чином. ADD1 утворює гетеродимери з ADD3 у більшості тканин, включаючи нирки та судини [165, 166], а із ADD2 – в еритроцитах та нейронах [87, 165, 166]. Аддуцин є критично важливим для актин-спектринових взаємодій та виконує функцію блокування колючих кінців актинових філаментів, що пригнічує полімеризацію актину [96]. Аддуцин також відіграє ключову роль у багатьох біологічних процесах, таких як мембранний транспорт, організація цитоскелету, формування міжклітинних контактів, передача сигналів та міграція клітин [42, 165, 166, 228]. Активність аддуцину та його зв'язок з клітинною мембраною залежить від кальцію та кальмодуліну і регулюється протеїнкіназою A та C [166], тирозинкіназою [165, 201] та Rho-кіназою [130].

Аддуцин є важливим білком у регуляції актинового цитоскелету: тетрамер аддуцину служить якірним білком для зв'язування актину та спектрину з мембраною та регулює полімеризацію F-актину; аддуцин відіграє життєво важливу роль у регуляції ендоцитозу мембранних кальцій-активованих калієвих каналів із великою провідністю в гладеньком'язових клітинах судин та Na^+/K^+ АТФ-ази в ниркових каналцях. Аддуцин-актиновий комплекс утворює скоротливі одиниці з міозином та регулюється регуляторним білком легкого ланцюга міозину. Аддуцин із інактивуючою мутацією дисоціює білковий комплекс від мембрани, активує актин-нуклеюючий комплекс актин-спорідненого білка 2/3 (Arp2/3), посилює полімеризацію F-актину та утворює F-актинові сітки. Мутантний аддуцин пов'язують з гіпертензією, нирковою та когнітивною дисфункцією [87].

Add1 був підтверджений як ген-кандидат для гіпертензії шляхом створення реципрокних конгенних штаблів [247]. Перенесення *Add1* від щурів MHS підвищило тиск у щурів MNS на 10 мм рт.ст., тоді як інтрогресія *Add1* від MNS до щурів MHS знизила тиск на стільки ж [247]. Варіанти ADD2 та ADD3 не були пов'язані з АГ, але епістатично взаємодіяли з ADD1, змінюючи АТ [40, 42, 281]. Додаткові дослідження поліморфізмів гена ADD виявили низку варіантів, за яких ADD1 у людей (rs4961, rs4963) – асоціюють з гіпертензією, інсультом, когнітивними змінами за шизофренії, а у щурів (F316Y) – із АГ; мутації гена ADD2 у людей (rs4984) – асоціювали із когнітивними змінами за шизофренії, а у щурів (Q529R) – із АГ; мутації ADD3 у людей (rs564185858, rs3731566, rs17095355, rs105099106, rs7099604) – із церебральним паралічем, когнітивними змінами за шизофренії, біліарною атрезією, судинним комплаєнсом, у щурів (Q572R) – із міогенними реакціями, авторегуляцією (мозок, нирки), АГ, ССЗ та когнітивними дефектами, діабетичною нефропатією [281].

Зв'язок варіанта ADD1 з гіпертензією у щурів MHS призвів до клонування та секвенування ADD1 у людей. Ці дослідження виявили варіант G460W в ADD1, який був пов'язаний з підвищеною схильністю до ЕАГ [42,

162], солечутливою АГ [66], зміненим виділенням натрію [95] та посиленою реабсорбцією натрію в проксимальних канальцях нирки [161], порівняно з пацієнтами гомозиготними за 460G-алелем гена *ADD1*. Спершу у європеїдів було отримано негативні результати щодо зв'язку гіпертензії та G-алеля гена *ADD1* [24], але метааналізи в китайській популяції виявили значні асоціації між G-варіантом *ADD1* та гіпертензією [144, 283]. Після включення до аналізу додаткових генетичних та екологічних модифікаторів численні дослідження підтвердили зв'язок між варіантом *ADD1* G460W і гіпертензією та ССУ у понад 160 дослідженнях у різних популяціях [34, 99, 147, 162, 203, 204, 228, 276, 283]. Повідомлялося про зв'язок варіанта S586C (rs4963) в *ADD1* із АГ в азійській популяції [203]. Однак механізм його дії не був досліджений або ідентифікований.

Поліморфізм Gly460Trp (G460W) у гені *ADD1* є найвідомішим, коли заміна гліцину (Gly) на триптофан (Trp) у позиції 460 може модифікувати функцію аддуцину та призвести до посиленої (або зміненої) активації транспортних механізмів, пов'язаних із натрієм та Na^+/K^+ АТФ-азою. Як наслідок, формується солечутлива АГ, що, за умови надлишкового споживання натрію, прискорює розвиток нефросклерозу й ХХН [137, 156, 194, 199, 284]. Сам ген *ADD1* (1378G>T, rs4961) розміщений на короткому плечі 4-ї хромосоми (4p16.3) (рис. 1.1). Каталог GWAS налічує 20 rs варіантів (однонуклеотидних поліморфізмів - SNP) гена *ADD1*, який містить 20 екзонів та 19 інтронів. RS4961 розміщений у 10 екзоні гена *ADD1*, де відбувається зміна з нуклеотиду G на T у положенні 1378 гена (1378G>T), що призводить до субституції амінокислоти Gly на Trp у амінокислотному положенні 460 (Gly460Trp) [23, 88, 104].

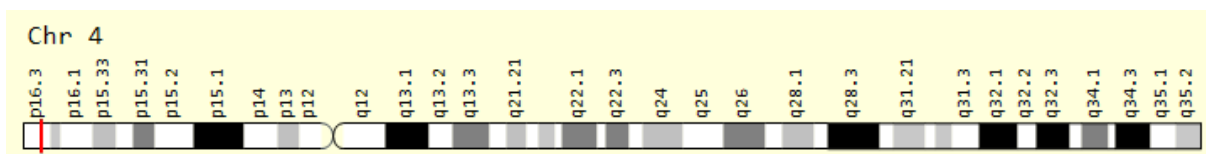


Рис. 1.1. Розташування гена *ADD1* (rs4961) на 4-й хромосомі – 4p16.3

Аддуцин, як білок, що пов'язує спектрин і F-актин, бере участь у формуванні "каркасу" мембран епітеліальних клітин каналців, що, за нормальних умов гарантує правильне "розташування" та зчеплення (anchoring) іонних транспортерів та належну механічну стабільність клітин, що витримують стани змінного осмотичного тиску [136, 137].

При поліморфізмі G460W змінюються конформаційні властивості альфа-аддуцину, що може збільшувати активацію Na^+/K^+ АТФ-ази або кальцій-активованих калієвих каналів, тощо. Окремі дослідження довели, що Trp460-варіант аддуцину підвищує фосфорилування білка РКС (Protein Kinase C), який, своєю чергою, посилює Na^+/H^+ обмін у проксимальних каналцях [137, 214]. Сумарно це призводить до затримки натрію в організмі та "солечутливого" підвищення АТ.

Підвищена реабсорбція Na^+ на тлі Trp460 варіанту гена ADD1 може викликати парадоксальне зниження сигналів у юктагломерулярному апараті нирки, змінюючи продукцію реніну, активуючи систему РААС. З іншого боку, якщо активується альдостерон, це підсилює ефекти ADD1, формуючи "вadne коло" [141, 215].

Цікавими і новими є ланки потогенезу АГ та ХХН через WNK-кінази та SPAK/OSR1 шляхи. Нещодавно з'ясовано, що WNK (With-No-lysine) кінази є головними регуляторами $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортерів (NKCC) і Na^+/Cl^- -котранспортерів (NCC). Наявність мутаційного алеля ADD1 може підсилювати цей шлях, збільшуючи чутливість ниркових каналців до натрію [72, 163]. Надлишок ендогенного інгібітора Na^+/K^+ -АТФази (наприклад, ouabain-подібні речовини) також може діяти синергічно з Trp460 варіантом гена ADD1, оскільки змінена структура цитоскелета полегшує аномальне "втручання" цих речовин у роботі транспортних насосів [164].

Trp460-варіант гена ADD1 асоціює з посиленою реабсорбцією Na^+ , що, своєю чергою, підвищує об'єм циркулюючої крові, збільшує загальний периферійний системний опір та сприяє швидкому розвитку гломерулярної

гіпертензії [259]. Все це клінічно проявлятиметься більшими гіпертонічними кризами, вищою імовірністю гіпертензивної нефропатії, прогресуючим зниженням ШКФ. У носіїв "більш вигідного" алеля (Gly460) *ADD1*, чи інших "протективних" генів (наприклад, *NEDD4L*) [111, 163] може зберігатися здатність ефективно виводити надлишок натрію. Такий фенотип пов'язаний із стабільнішим АТ при коливаннях у споживанні солі, а ризик гіпертензивного пошкодження нирок нижчий у популяції.

Зміни ниркової гемодинаміки на тлі ЕАГ зумовлені гіперфільтрацією нирки внаслідок підвищеної реабсорбції Na^+ , що призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові та підвищеного внутрішньоклубочкового тиску. На тлі тривалої гіперфільтрації активуються мезангіальні клітини, збільшується вивільнення $\text{TGF-}\beta$ і колагенових білків, що "зарубцьовує" клубочки (формується нефросклероз). Поступове "відключення" нефронів через склероз і мікрозапалення супроводжується зниженням ШКФ. У пацієнтів із мутаційним алелем гена *ADD1* (G460W) і неналежним контролем виділення Na^+ , цей процес відбувається в рази швидше [96]. Окремі автори вказують, що поліморфізм *ADD1* (G460W) може змінювати реакцію ендотелію на прозапальні сигнали, активуючи NF- κB , TNF- α та інші маркери [96, 150]. Тривалий запальний стан у нирковій тканині підсилює ушкодження клубочків і тубулоінтерстицію.

Окрім *ADD1* гена, у розвитку солечутливої АГ беруть участь інші гени: *AGT* (ангіотензиноген), *ACE* (ангіотензин-перетворювальний фермент), *AGTR1* (рецептор 1-го типу до ангіотензину II), *SLC4A5* (solute carrier family 4 member 5 - кодує електрогенний котранспортер бікарбонату натрію 4), *CYP11B2* (альдостерону синтази), *APOL1* (аполіпопротеїну L1), *MYH9* (myosin heavy chain 9 gene), *SCNN1B* (sodium channel epithelial 1 subunit beta – кодує синтез бета-субодиниці білкового комплексу епітеліального натрієвого каналу, який забезпечує транспорт натрію та регуляцію рідини в різних тканинах, включаючи нирки, легені, потові залози та товсту

кишку; мутації в SCNN1B можуть призвести до таких станів, як псевдогіпоальдостеронізм 1 типу та синдром Ліддла), NEDD4L (NEDD4 like E3 ubiquitin protein ligase - кодує убіквітин-лігазу E3, білок, який допомагає маркувати інші білки для деградації через протеасоми, регулює рівні різних мембранних білків, у тч каналів, що беруть участь в іонному транспорті, сприяючи убіквітинації та інтерналізації каналів, таких як ENaC, SCN2A/Nav1.2 та інші, регулюючи зрештою їхню активність), гени WNK1/4 (коднують протеїнкінази, які відіграють вирішальну роль у підтримці іонного гомеостазу, зокрема регулюючи транспорт натрію та калію в нирках і потенційно в інших тканинах, таких як мозок; WNK1 і WNK4 також беруть участь у регуляції АТ, а мутації в будь-якому з цих генів можуть призвести до сімейної гіперкаліємічної гіпертензії; взаємодіють з іншими білками, такими як SPAK/OSR1 для регулювання активності іонних каналів та модуляції транспорту натрію та хлоридів у дистальному нефроні) [55, 90, 111, 270].

Полігенна взаємодія означає, що вплив ADD1 може бути підсилений або послаблений іншими "несприятливими" чи "захисними" поліморфізмами генів.

Персоналізована фармакотерапія з урахуванням поліморфізму гена ADD1 (G460W) передбачає призначення блокаторів РААС (інгібіторів АПФ, блокаторів АТ1-рецепторів), як оптимальних "ренопротекторів" у пацієнтів із солечутливою АГ і G460W-варіантом гена ADD1, оскільки допомагають зменшити внутрішньоклубочковий тиск. Тіазиди / тіазидоподібні діуретики (гідахлортіазид, індапамід) знижують зворотну реабсорбцію Na^+ у дистальному відділі, що особливо актуально для людей із "гіперактивною" реабсорбцією. Інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози (SGLT2) у пацієнтів із /без ЦД2, із/без серцевої недостатності і "швидким" зниженням ШКФ можуть додатково гальмувати прогресію ХХН, зменшуючи гіперфільтрацію (хоча прямого зв'язку з поліморфізмом гена ADD1 поки що детально не встановлено) [33, 53, 171].

Епігенетичні втручання: у тваринних моделях вивчається метилювання промотора гена *ADD1* та ацетилювання гістонів, що можуть змінювати рівень експресії аддуцину. За мутаційного варіанту (G460W) блокада гістондеацетилази (HDAC) чи підсилення "позитивних" мікроРНК (наприклад, miR-29) може пригнічувати розвиток фіброзу [284].

У проспективному когортному дослідженні CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study) Afshin Parsa та співавт. [193] досліджували генетичні чинники прогресування ХХН у 2807 пацієнтів (1331 афроамериканців і 1476 європеїдів), з яких 46% мали ЦД2. Було ідентифіковано 12 SNPs, пов'язаних із протеїнурією та кінцевою стадією ХХН (ESRD) у афроамериканців і 6 – у європеїдів. Реплікація результатів дозволила підтвердити значущість окремих SNP, зокрема гена LINC00923 (rs653747), який був пов'язаний із ризиком ESRD у афроамериканців (HR=2,0; 95% CI: 1,5-2,7). Подібну асоціацію для rs931891 того ж гена встановлено у європеїдів без діабету. Автори підкреслили потенційну роль гена LINC00923 у прогресуванні недіабетичної ХХН, хоча обмеження у доступності еквівалентних когорт ускладнили повну валідацію більшості виявлених локусів.

Багато науковців вважають, що прогресування ХХН має генетичну основу, яка визначає загальні патогенетичні механізми хвороби. Водночас спостерігаються певні відмінності між генетичними чинниками, що впливають на початок ХХН і її подальший перебіг [193, 244]. Проте вичерпної інформації про генетичні асоціації з ХХН досі бракує. Декілька масштабних GWAS-досліджень виявили варіанти, пов'язані з рівнем ШКФ (eGFR), що відкриває нові перспективи для виявлення біомаркерів і патогенетичних механізмів порушення функції нирок [52, 55, 105, 133, 147, 244]. Проте роль генетичних факторів у прогресуванні ХХН залишається недостатньо вивченою [193]. Індивідуальні особливості розвитку солечутливості /солерезистентності, сприйнятливості до ХХН, темпи її прогресування та розвиток ESRD залишаються незрозумілими й потребують подальших досліджень.

Попри чисельні дослідження механізмів АГ, роль гена *ADD1* у розвитку ХХН, стану солечутливості/солерезистентності залишається недостатньо вивченою. Генетично-молекулярні аспекти формування гіпертензивної нефропатії з урахуванням метаболічних, гормональних порушень та імунної відповіді організму також потребують подальших досліджень.

1.4. Сучасні діагностичні та прогностичні методи виявлення хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію

Раннє виявлення ХХН у пацієнтів із АГ залишається одним із ключових завдань сучасної медицини. На ранніх стадіях ХХН клінічні прояви можуть бути незначними або відсутні зовсім, тому діагностика потребує комплексного підходу: від базових лабораторних показників (креатинін, сечовина, альбумінурія) до розширених молекулярно-біологічних, генетичних та інструментальних досліджень. Поєднання цих методів дозволяє ідентифікувати ризик швидкого прогресування ниркової дисфункції, що набуває особливого значення у хворих із тривалим перебігом АГ.

Оцінка азотистих шлаків і ШКФ. Базовими параметрами є креатинін та сечовина крові, більш точний – цистатин С. Традиційно першим сигналом про можливі порушення ниркової функції вважається підвищення їх рівня у крові. Однак цей показник залежить від статі, віку, маси скелетних м'язів і не завжди точно відображає ранні стадії ХХН [124, 125]. Для підвищення точності оцінки ниркової функції широко застосовують розрахункові формули на основі креатиніну, чи/і цистатину-С: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), менш точні – MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) і Cockcroft-Gold. Згідно з міжнародними рекомендаціями, зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (стадія 3) значно підвищує ризик переходу до термінальних стадій ниркової недостатності та появи ССУ. Цистатин-С є альтернативним фільтраційним маркером, рівень якого майже не залежить від статі, віку чи м'язової маси. Дані досліджень свідчать, що цистатин-С може виявляти ранні форми ХХН, коли рівень креатиніну ще перебуває у межах

норми [37, 202, 215]. Додавання показників цистатину-С й альбумінурії до класичних формул (MDRD, CKD-EPI) значно покращує точність виявлення пацієнтів із "високим" ризиком швидкої прогресії ХХН. У практичному плані це виправдовує агресивну антигіпертензивну стратегію (зокрема, комбінацію блокаторів РААС, суворий моніторинг споживання натрію) в осіб із підвищеним рівнем цистатину-С та вираженою альбумінурією [284].

Запальні та імунні маркери хронічного запалення дають змогу розмежовувати гемодинамічне пошкодження від аутоімунного, чи інфекційного компоненту і, відповідно, коригувати терапевтичну стратегію (наприклад, додавання протизапальних чи імуномодулювальних препаратів). Хронічне запалення вважається однією з ланок патогенезу прискореного нефросклерозу за АГ. Підвищений рівень прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α), хемокинів (MCP-1), молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) може свідчити про активне ураження нирок і швидше зниження ШКФ [136].

МікроРНК (miRNA) – короткі некодуючі послідовності РНК, що можуть регулювати експресію ключових генів у нирках. Деякі мікроРНК (miR-21) асоціюються з прискореним фіброзом, тоді як інші (miR-29) проявляють протектний вплив. В експериментальних моделях блокування "патогенної" мікроРНК уповільнювало розвиток гломерулосклерозу. Хоча цей напрям поки є дослідницьким, у перспективі аналіз мікроРНК може доповнити традиційну діагностику ХХН у пацієнтів із АГ [216]. Швидкість прогресування ХХН на тлі АГ може істотно відрізнятися у різних осіб, що частково пояснюється *генетичними факторами*. Поліморфізми генів, залучених до активності РААС (ACE I/D, AGT M235T), впливають на агресивність фіброзу в нирковій паренхімі [227]. Окрім того, існує низка генів, пов'язаних із регуляцією іон-транспорту (SLC4A5, SCNN1B, тощо), які можуть детермінувати солечутливість і схильність до натрієвої затримки [122, 190].

Інструментальні методи діагностики нирок (УЗД, рентгенологія, МРТ, КТ, тощо) доповнюють лабораторну діагностику. УЗД нирок залишається базовим способом оцінки їх розмірів, ехогенності паренхіми, наявності кіст

нирок, обструкцій чи інших структурних аномалій [284]. Допплерографія дозволяє вимірювати швидкість кровотоку й індекс резистентності у ниркових артеріях. Підвищена резистентність нерідко свідчить про прогресуючі склеротичні зміни, ішемію або реноваскулярну гіпертензію на тлі стенозу. Рентгенконтрастні методи та ангіографія - комп'ютерна томографія (КТ) із контрастом і магнітно-резонансна ангіографія (МРА) дають змогу точно виявити стенози ниркових артерій, аневризми та інші судинні аномалії. Водночас слід пам'ятати про ризик контраст-індукованої нефропатії, особливо за низької ШКФ (<30 мл/хв/1,73 м²). Превентивні заходи (адекватна гідратація, контроль рівня креатиніну) обов'язкові в такому разі. МРТ без контрастних препаратів дозволяє детально вивчити структуру нирок, виявити осередки фіброзу або кіст. Метод корисний у складних діагностичних випадках, коли слід уникнути нефротоксичного впливу контрасту.

Прогностичні моделі машинного навчання, як алгоритми штучного інтелекту (Machine Learning) можуть бути залучені для оцінки ризиків ХХН у популяціях, оскільки здатні опрацьовувати великі клінічні бази даних, виявляючи нелінійні зв'язки між показниками (лабораторні, генетичні, клінічні). У масштабних реєстрах (CRIC, інші) показано, що подібні моделі можуть точно передбачати ризик швидкого падіння ШКФ, або потреби в діалізі [30, 81]. Хоча впровадження таких рішень у рутинну практику поки що обмежене, перспективи очевидні.

Таким чином, сучасні діагностичні та прогностичні підходи (розширений лабораторний скринінг, генетичні та молекулярно-біологічні маркери, інструментальні методи й алгоритми машинного навчання) дають можливість ранньої ідентифікації та диференційованого ведення пацієнтів із АГ і ХХН. Це покращує клінічний прогноз і дозволяє вчасно вжити заходів з уповільнення прогресії ниркової недостатності та запобігання ССУ.

Саме тому молекулярно-генетичні та метаболічні чинники стали предметом нашого дослідження у хворих на ЕАГ з метою раннього виявлення ХХН у таких пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження. Відповідність вимогам біоетики. Дизайн дослідження

Дисертація виконувалась на базі кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету (БДМУ).

Основний клінічний матеріал для дослідження набирали з вересня 2021 по листопад 2023 роки на базі комунального некомерційного підприємства (КНП) "Міська поліклініка №3" м. Чернівці. Додатково на платформі Google провели анонімне онлайн опитування 191 респондента з метою оцінки тривоги і депресії до- та в умовах війни, окремі аспекти змін якості життя. Також виконали аналіз захворюваності на серцево-судинну та ниркову патологію за матеріалами Військово-медичного клінічного Центру Державної прикордонної служби України за 2021-2023 роки.

Виконане дослідження носило проспективний, когортний характер, на кшталт "контроль-випадок", було одномоментним.

У дослідженні брали участь 120 пацієнтів із ЕАГ, у яких виявили гіпертензивно-опосередковане ураження органів-мішеней (ГЛШ) – стадія 2, із підвищенням артеріального тиску (АТ) I-III ступенів; а також 60 умовно здорових добровольців, які не мали серцево-судинної патології, чи захворювань інших органів /систем у гострій / підгострій фазах, чи стадії суб-, декомпенсації. Рівень серцево-судинного ризику (ССР) у пацієнтів коливався від помірного до дуже високого. Після скринінгового відбору відповідно до критеріїв включення та виключення, підтверджених клінічними, анамнестичними та інструментальними даними, до основної групи було зараховано 100 осіб.

Вік пацієнтів варіював від 41 до 75 років, у середньому становив $59,87 \pm 7,98$ року. Серед учасників дослідження загалом 26,87% (n=43) були

чоловіки, 73,12% (n=117) – жінки. Контрольну групу (референтну) сформували 60 практично здорових добровольців, серед яких 36,67% – чоловіки, 63,33% – жінки; середній вік становив $44,39 \pm 5,92$ року ($p < 0,001$). Учасники дослідної та контрольної груп не мали між собою родинних зв'язків.

Клінічний діагноз пацієнтам встановлювався сімейним лікарем, або кардіологом відповідно до положень наказу МОЗ України №1581 від 12.09.2024 року (Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги "Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)", Клінічна настанова, заснована на доказах "Артеріальна гіпертензія") [17, 18], а також протоколів Європейського товариства кардіології та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018, 2023) [159, 263]. Для визначення клінічних фенотипів додатково аналізувалися скарги пацієнтів, супутні захворювання, анамнез життя та хвороби, а також результати лабораторних та інструментальних обстежень. Під час інтерпретації даних також враховували сучасні клінічні рекомендації Європейського і Міжнародного товариств гіпертензії (ESH, ISH, 2023) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS, 2020) [158, 159, 251, 263].

Відповідність вимогам біоетики

Дослідження здійснювалося у повній відповідності до етичних стандартів, зокрема Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини" (редакції 1964-2002 рр.), Загальної декларації з біоетики та прав людини (Париж, 24 липня 2005 р.), а також основних принципів Належної клінічної практики (GCP, 2008) та Належної лабораторної практики (GLP, 2002). Робота також відповідала вимогам Наказу МОЗ України №523 від 12.07.2012 р. "Про порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизу матеріалів клінічних випробувань" та положенням, оновленим Наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014 р., щодо функціону-

вання комісій з питань етики. Положення про комісію з питань біомедичної етики в Буковинському державному медичному університеті (БДМУ) затверджено наказом БДМУ №93-Адм від 10.03.2025 року.

Усі пацієнти були детально ознайомлені з метою, завданнями, умовами проведення дослідження та надали письмову інформовану добровільну згоду на участь у ньому, дозвіл на використання отриманих даних у наукових цілях, а також на обробку своїх персональних даних. Інформація щодо особистості та стану здоров'я учасників залишалася конфіденційною. Проведення дослідження було схвалено Комісією з біомедичної етики БДМУ, що підтвердило його відповідність чинним морально-етичним стандартам (Протокол №2 від 19 жовтня 2023 року).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- Діагностована есенційна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) II стадії, що підтверджувалась стійким підвищенням систолічного артеріального тиску (САТ) ≥ 140 мм рт.ст. та/або діастолічного тиску (ДАТ) ≥ 90 мм рт.ст., за результатами повторних вимірювань, а також наявністю ознак гіпертензивного ураження органів-мішеней (Hypertension-mediated organ damage, НМОД) без клінічних проявів їх функційної недостатності. У всіх пацієнтів фіксували гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) за даними ЕКГ та/або ЕхоКГ; у частини хворих – атеросклеротичні зміни сонних артерій або потовщення комплексу інтима-медіа (ТІМ), чи ХХН не вище 3 стадії) [17, 18, 158, 159, 251, 263].

- Вікова категорія пацієнтів – від 30 до 75 років.
- Надання письмової інформованої добровільної згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- ЕАГ I стадії (без ураження органів-мішеней - НМОД) або III стадії (з ускладненнями), злякисна, резистентна, а також симптоматична (вторинна) АГ;

- Серцева недостатність C, D стадії [3, 245] або вище II функціонального класу (за NYHA);
- Обтяжений клінічний анамнез за судинними катастрофами: гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, інсульт, транзиторна ішемічна атака, гіпертензивна енцефалопатія, крововиливи в сітківку та наявність ексудатів, судинна деменція, фібриляція передсердь;
- Хронічна хвороба нирок (ХХН) ≥ 4 стадії (швидкість клубочкової фільтрації < 45 мл/хв/1,73 м²); концентрація креатиніну у венозній крові у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л;
- Хронічні захворювання печінки зі зростанням активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) більше, ніж у три рази;
- ХОЗЛ III-IV стадії згідно з бронхообструктивним тестом із ризиком категорії C або D (GOPD 2024) [94], бронхіальна астма.
- Активні автоімунні захворювання або нестабільна ремісія;
- Загострення або первинно гострі хронічні запальні процеси протягом останніх 3 місяців будь-якої локалізації;
- Прийом нестероїдних протизапальних засобів або гормональних препаратів на момент дослідження;
- Цукровий діабет 1-го типу, суб- або декомпенсований цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз; вагітність, період лактації, використання гормональних контрацептивів;
- Психічні або психіатричні розлади, що унеможливлювали належний контакт із пацієнтом; будь-яке супутнє захворювання в стадії суб- чи декомпенсації незалежно від локалізації;
- Підтверджене онкологічне захворювання.

Дизайн дослідження включав такі послідовні етапи:

➤ Етап 1 – Скринінг:

Попередній відбір пацієнтів відповідно до визначених критеріїв включення та виключення.

➤ Етап 2 – Комплексне обстеження учасників:

Усі залучені до дослідження особи проходили розширене клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, що включало:

- Загальноклінічні дослідження: анамнез життя, хвороби, антропометрія; загальні аналізи крові та сечі, білок сечі (альбїмунурія);
- Біохімічні показники: білірубін і його фракції, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), креатинін, сечовина, загальний білок, ліпідна панель, глюкоза венозної крові;
- Імунохемілюмінісцентний аналіз для визначення концентрації паратгормону (ПТГ), сумарних метаболітів вітаміну 25(ОН) D, цистатину-С;
- Потенціометричний метод для визначення вмісту іонізованого Ca^{2+} у крові та натрію в сечі;
- Генетичний аналіз за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (qRT-PCR) для виявлення поліморфізму гена *ADD1* (1378G>T; rs4961);
- Інструментальні обстеження: 12-канальна електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), ультразвукове дослідження нирок, офтальмоскопія;
- За потреби проводилися консультації вузьких спеціалістів (офтальмолога, невролога).

➤ Етап 3 – Формування дослідних груп та статистична обробка:

Учасники були розподілені на підгрупи відповідно до мети і завдань дослідження залежно від ШКФ (>60 мл/хв/1,73м², ≤ 60 мл/хв/1,73м²), алельного стану гена *ADD1* (rs4961), статі, солечутливості /солерезистентості, рівня АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/100$, чи $<160/100$ мм рт.ст); відтак проаналізували отримані дані з використанням статистично-аналітичних методів.

➤ Етап 4 – Інтерпретація результатів:

Здійснювали узагальнюючий аналіз і тлумачення результатів, формулювали висновки щодо механізмів розвитку ХХН, солечутливості / соле-

резистентності за ЕАГ, тощо з урахуванням отриманих генетичних, метаболічно-гормональних та біохімічних даних, статі, а також розробили практичні рекомендації.

Розподіл учасників дослідження за статтю та віковими групами представлено на рисунках 2.1-2.3. У складі як контрольної, так і дослідної (хворих) груп переважали жінки над чоловіками – на 26% ($\chi^2=8,53$; $p=0,003$) та 58% ($\chi^2=67,28$; $p<0,001$) відповідно, також жінок було відносно більше серед хворих, ніж у контролі, а чоловіків навпаки менше – на 16,0% ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$). Аналіз вікової структури пацієнтів згідно з чинною класифікацією ВООЗ (2015) (рис. 2.2) показав, що ЕАГ найчастіше вражає соціально активних осіб, більшість з яких знаходиться у працездатному віці.

Відносна частота осіб середнього віку (45-59 pp) переважає у групі контролю на 11,67% ($\chi^2=2,07$; $p=0,150$), як і молодих людей віком до 45 років – на 43,33% ($\chi^2=42,08$; $p<0,001$), тоді як люди похилого були виключно тільки серед хворих (рис. 2.2-2.3). Середній вік пацієнтів був вищим, ніж у осіб контрольної групи – на 34,87% ($p<0,001$).

У 33% пацієнтів із ЕАГ наявний ЦД 2 типу у компенсованому стані. Відносна частота осіб із обтяженим сімейним анамнезом за серцево-судинною патологією в обох групах не відрізнялась, що засвідчує потенційний ризик розвитку ССЗ у майбутньому в учасників дослідження контрольної групи (рис. 2.4). 18% ($n=18$) хворих і 10% ($n=6$) здорових активно курили ($\chi^2=1,88$; $p=0,170$). Ожиріння відносно частіше траплялось серед хворих на ЕАГ, ніж у контролі – на 37,0% ($\chi^2=21,78$; $p<0,001$). Наявність ХХН 3-ї стадії підтверджували калькуляцією ШКФ ($45-60$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$) за креатиніном СКД-ЕРІ ($\text{ШКФ}_{\text{кр}} \leq 60$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$) у 32% хворих на ЕАГ, а за цистатином-С ($\text{ШКФ}_{\text{цис}} \leq 60$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$) у 43% пацієнтів, що засвідчує цистатин-С, як більш чутливий маркер в аспекті ранньої діагностики ХХН.

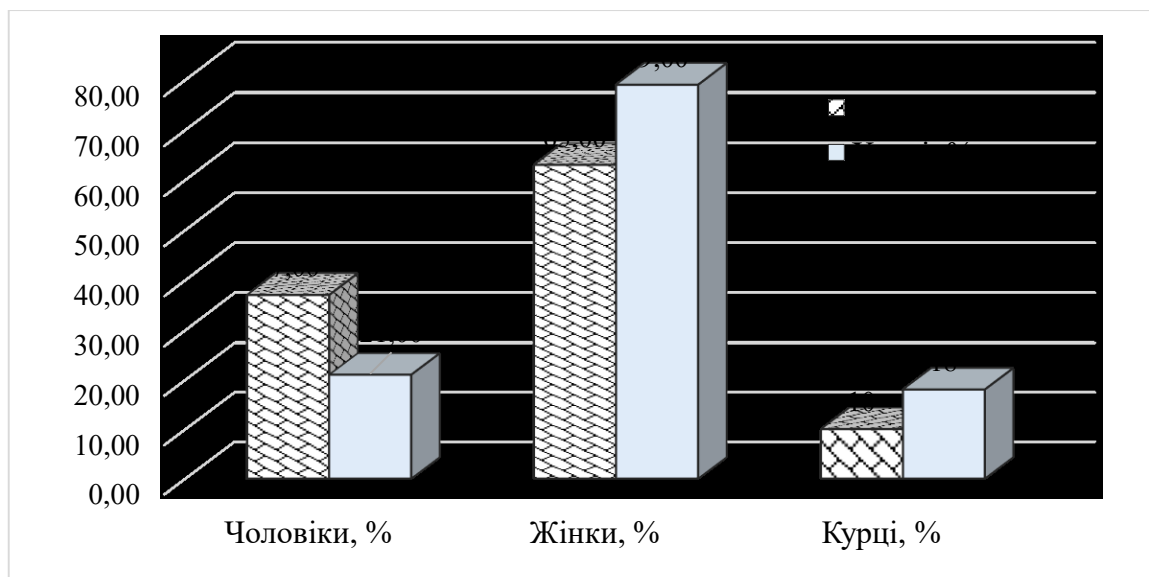


Рис. 2.1. Розподіл обстежених за статтю, звичкою куріння (%)

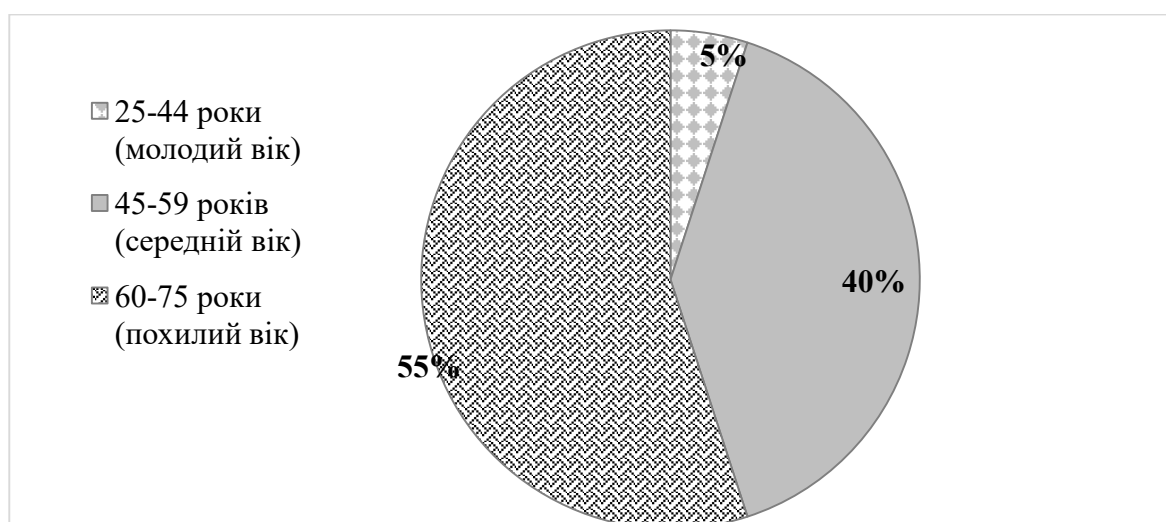


Рис. 2.2. Віковий розподіл хворих

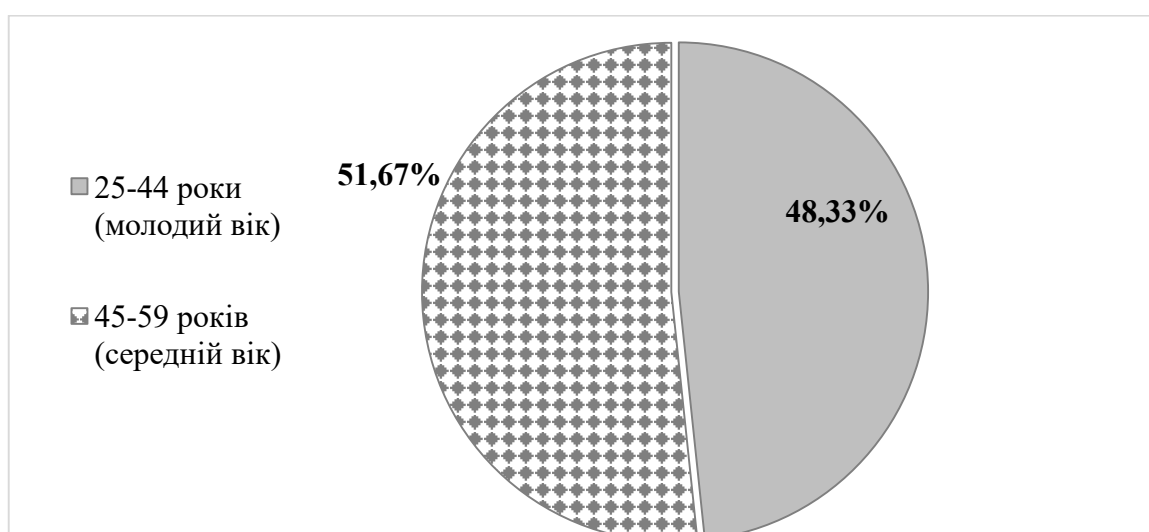


Рис. 2.3. Віковий розподіл у групі контролю

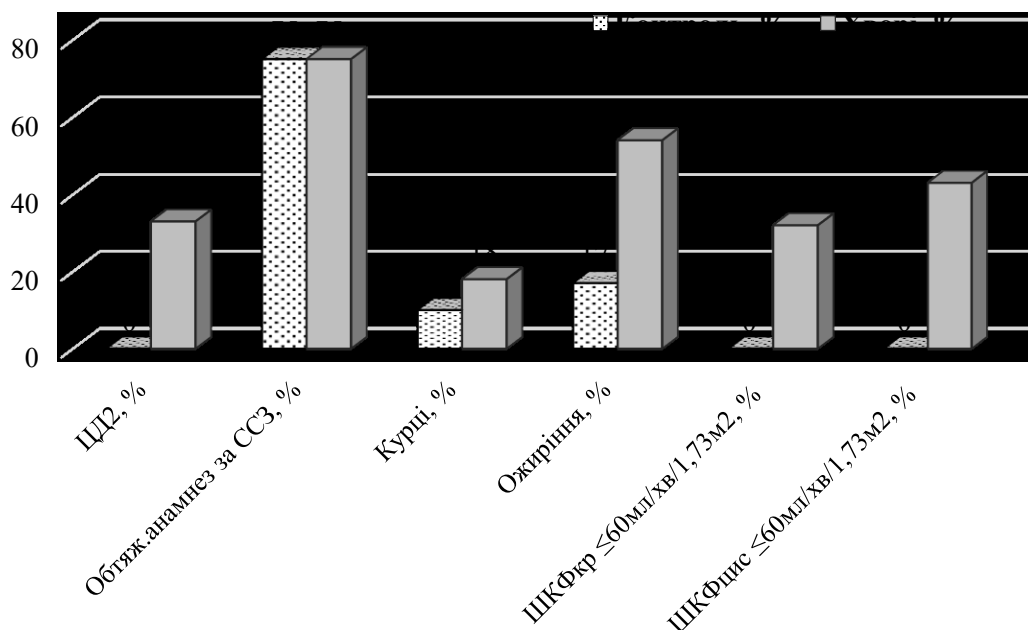


Рис. 2.4. Окремі чинники ризику в когорті обстежених

Базові антропометричні параметри у когорті обстежених наведено на рисунку 2.5: співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) та індекс маси тіла (ІМТ) з урахуванням статі. Частота збільшення ОТ/ОС у чоловіків ($>0,95$ уо) та ІМТ (>25 кг/м²) вірогідно між групами не відрізнялась 6-7% ($\chi^2=0,21$; $p=0,647-0,055$). Тоді як серед жінок хворих на ЕАГ частіше траплялись такі зі збільшеним співвідношенням ОТ/ОС ($>0,85$ уо) та ІМТ (>25 кг/м²), ніж у групі контролю – на 57% ($\chi^2=52,37$; $p<0,001$) і 35% ($\chi^2=17,95$; $p<0,001$) відповідно. За чисельними показниками загалом, незалежно від статі, у хворих ІМТ перевищував такий у референтній групі на 23,23% ($p<0,001$), а частота таких із ІМТ >25 кг/м² була більшою на 29% осіб ($\chi^2=20,23$; $p<0,001$), відповідно (рис. 2.5).

Розподіл когорти з урахуванням ІМТ наведено в таблиці 2.1. Серед практично здорових домінували особи з нормальним ІМТ, ніж у хворих – на 28,67% ($\chi^2=20,23$; $p<0,001$), а у хворих переважали такі з ожирінням – на 37,33% ($\chi^2=20,23$; $p<0,001$) відповідно. Поділ обстежених із підвищеною масою тіла (ІМТ 25-29,99 кг/м²) вірогідно між групами не відрізнявся.

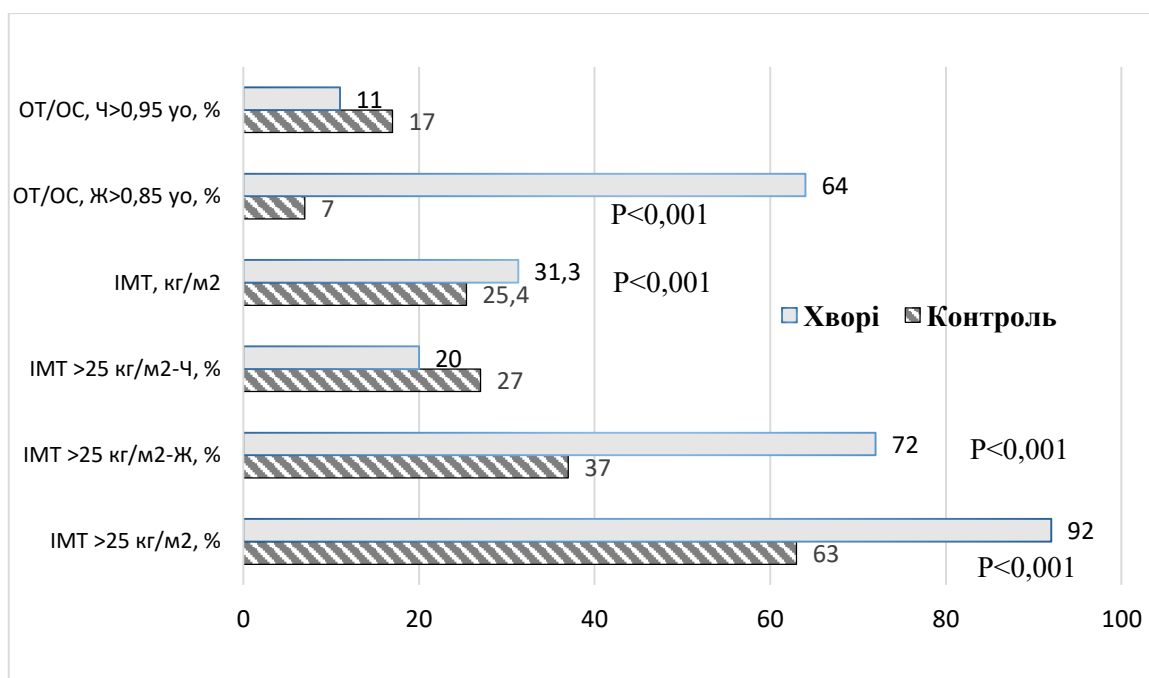


Рис. 2.5. Базові антропометричні показники когорти обстежених

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених залежно від індексу маси тіла

Показник ІМТ	Контроль, n=60 (%)	Хворі, n=100 (%)	χ^2 ; p
N (18,5-24,99 кг/м ²)	22 (36,67)	8 (8,0)	$\chi^2=20,23$; p<0,001
↑ (25-29,99 кг/м ²)	28 (46,67)	38 (38,0)	$\chi^2=1,16$; p=0,281
Ожиріння (≥30 кг/м ²)	10 (16,67)	54 (54,0)	$\chi^2=21,78$; p<0,001

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

Серед хворих на ЕАГ із ожирінням (54,0%) найчастіше реєстрували ожиріння (ОЖ) І-го ступеня – 32% (n=32), удвічі менше ІІ-го ступеня – 16% (n=16) осіб, у 6% (n=6) пацієнтів – ОЖ ІІІ-го ступеня (рис. 2.6).

Характеристика хворих за рівнем АТ і статтю, а також наявністю солечутливості /солерезистентності наведена на рисунку 2.7. В когорті чоловіків хворих на ЕАГ частота таких, що мають АТ систолічний /діастолічний (САТ/ДАТ) ≥160/100 мм рт.ст., чи <160/100 мм рт.ст., а також солечутливих

/резистентних – розподіляються паритетно (11% проти 10%; $p>0,05$). А серед жінок майже удвічі більше тих, що мають 1-й ступінь елевації АТ, ніж 2-й і 3-й (52% проти 27%; $\chi^2=15,82$; $p<0,001$) і на 9% більше солечутливих, ніж солерезистентних ($\chi^2=2,05$; $p=0,152$). Відносна частота статевго розподілу з урахуванням рівнів АТ статистично значимо не відрізнялась ($\chi^2=2,33$; $p=0,127$).

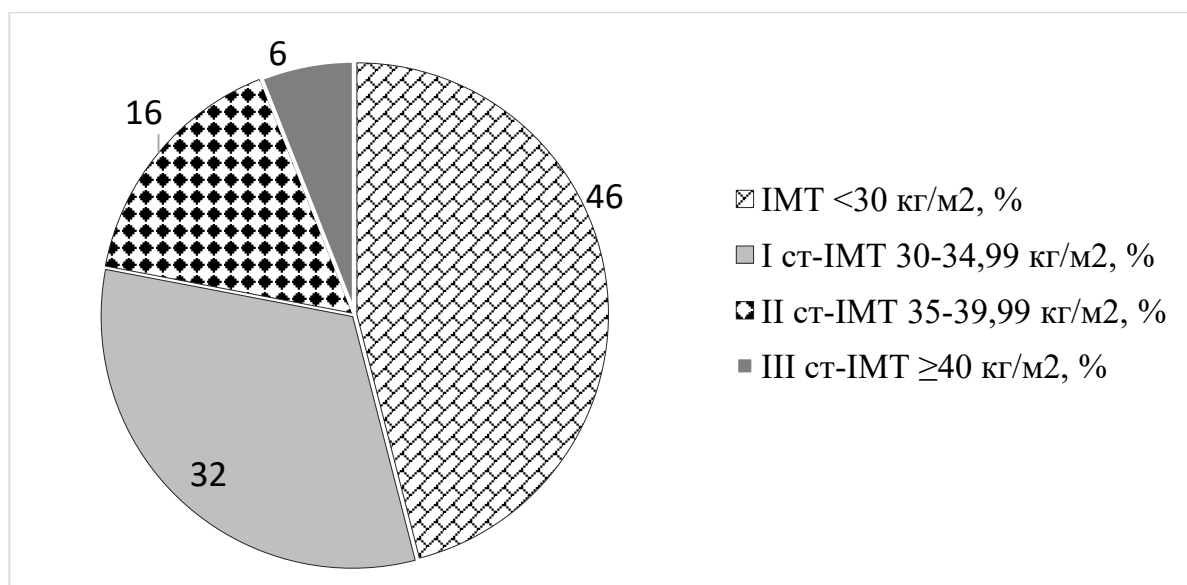


Рис. 2.6. Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію за ступенями ожиріння

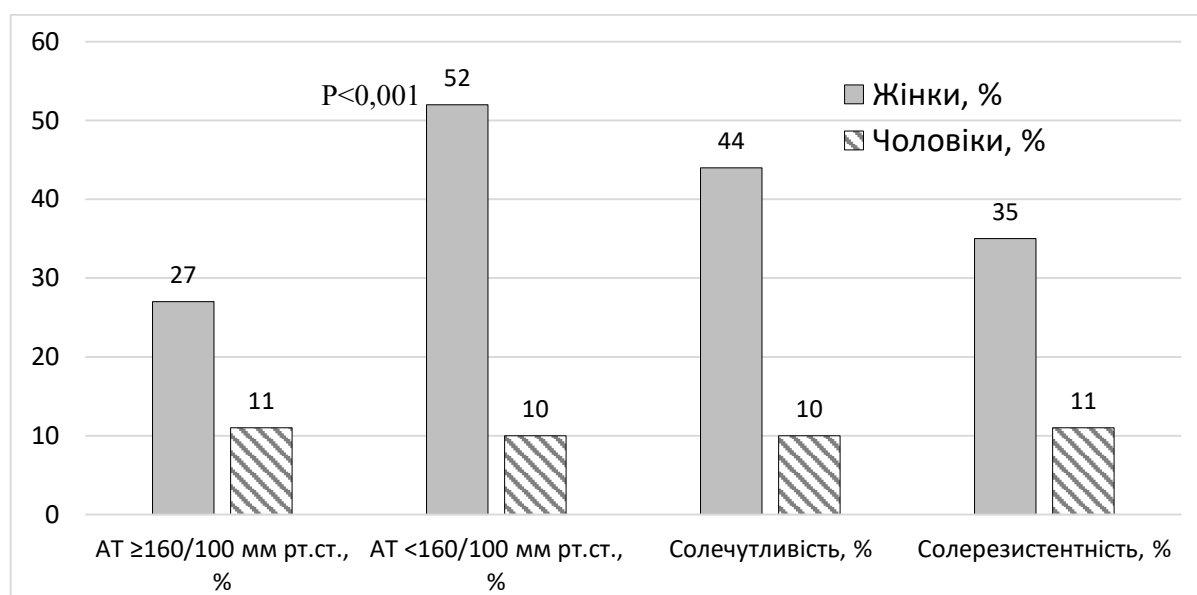


Рис. 2.7. Розподіл хворих за рівнем артеріального тиску та солечутливістю, %

Середні показники офісного САТ і ДАТ у хворих на ЕАГ вищі за такі у контролі на 30,17% і 23,68% ($p<0,001$), а розрахована ШКФ креатиніном і цистатином навпаки менша – на 26,17% і 21,87%, відповідно (рис. 2.8).

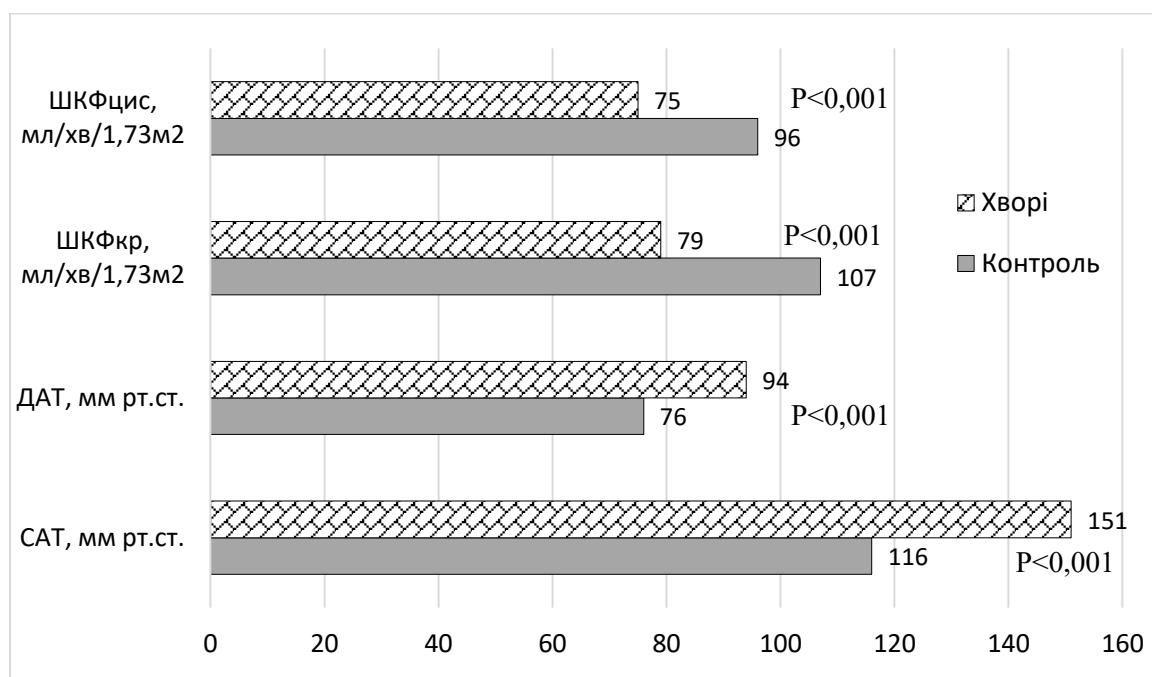


Рис. 2.8. Величина артеріального тиску та ШКФ за креатиніном і цистатином (СКД-EPI) у когорті обстежених, мм рт.ст.

Найчастіше (61,0%) реєстрували у хворих на ЕАГ 1-й ступінь елевації АТ (САТ/ДАТ 140-159 / 90-99 мм рт.ст.), майже удвічі менше (35,0%) – 2-й ступінь підняття АТ (САТ/ДАТ 160-179/ 100-109 мм рт.ст.) і тільки у 4% осіб – 3-й ступінь гіпертензії (САТ/ДАТ ≥ 180 / ≥ 110 мм рт.ст.) (рис. 2.9).

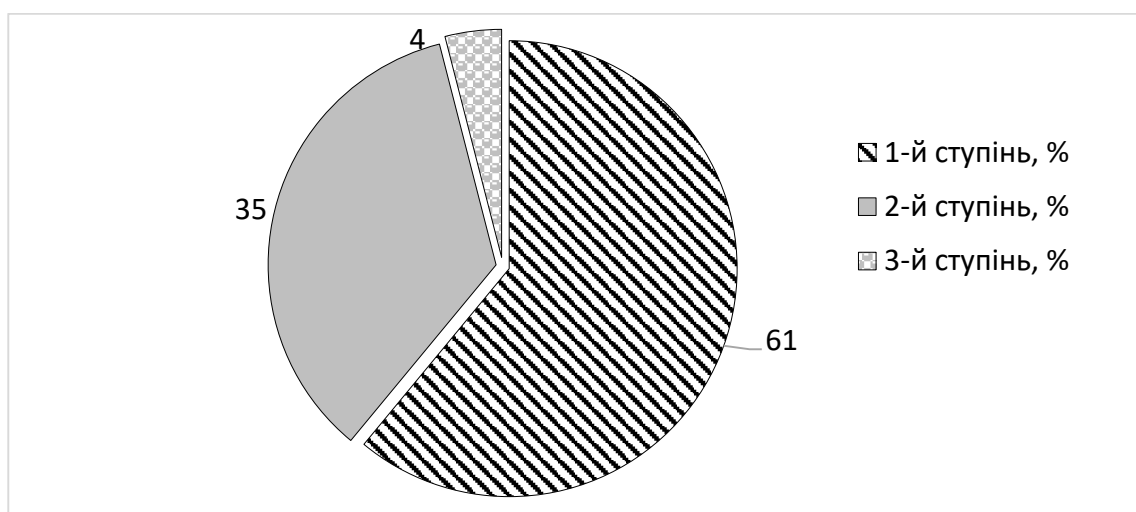


Рис. 2.9. Розподіл хворих за ступенями підйому артеріального тиску (%).

У групі практично здорових кожен п'ятий солечутливий (20,0%), а серед хворих таких більше половини (54,0%), а солерезистентних навпаки більше у контролі (80,0%), ніж серед гіпертензивних пацієнтів (46,0%) із різницею у 34% ($\chi^2=17,89$; $p<0,001$) (рис. 2.10, 2.11). Поділ за солечутливістю / солерезистентністю у групі контролю та у хворих залежно від статі наступний: у групі здорових жінок – 13,33% (n=8) / 50,0% (n=30), чоловіків – 6,67% (n=4) / 30,0% (n=18), у пацієток-жінок – 44% (n=44) / 35% (n=35) – більше солечутливих, ніж у контролі на 30,67% ($\chi^2=12,47$; $p<0,001$), у пацієнтів-чоловіків – 10% (n=10) / 11% (n=11), менше солерезистентних, ніж у контролі на 19,0% ($\chi^2=4,24$; $p=0,039$), відповідно.



Рис. 2.10. Контроль – розподіл солечутливих, солерезистентних, %

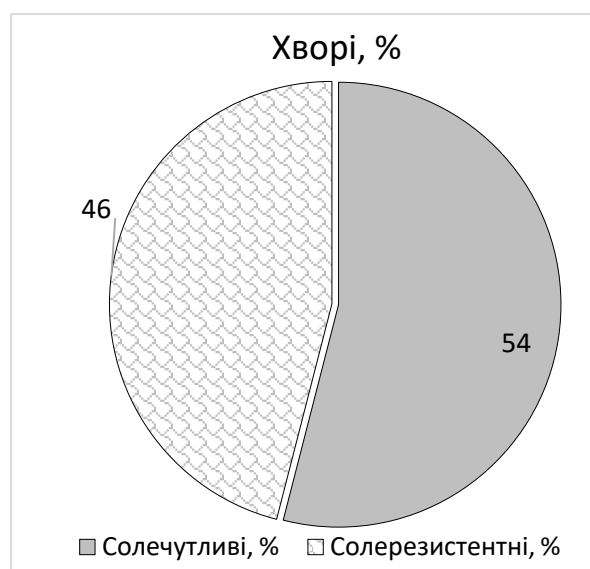


Рис. 2.11. Хворі – розподіл солечутливих, солерезистентних, %

Серед виявлених уражень органів-мішеней у всіх пацієнтів спостерігали гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) за даними ЕКГ та/або ехокардіографії. Атеросклеротичне ураження загальних сонних артерій (ЗСА) було встановлено у 72% хворих з одного боку та у 64% - з обох боків. У 34% пацієнтів діагностовано супутню стабільну стенокардію напруги I-II функціонального класу як прояв коронарної хвороби серця (КХС). Хронічну

хворобу нирок (ХХН) III стадії з рівнем ШКФ 45-60 мл/хв/1,73м² зафіксовано у 43% обстежених, у решти – ХХН I-II стадій. Компенсований ЦД 2 типу наявний у 33% осіб, хронічна дисциркуляторна енцефалопатія I-II ступеня – у 15%. Половина пацієнтів (52%) мала хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту у фазі ремісії, кожен четвертий (23%) – патології периферійних судин нижніх кінцівок, а у 9% виявлено анемії, зумовлені дефіцитом заліза та/або вітаміну В12 і/чи фолієвої кислоти.

Обстежених розподіляли на наступні групи спостереження: контроль / хворі, з урахуванням поліморфізму гена *ADD1* (1378G>T; rs4961), залежно від статі, ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м², чи >60 мл/хв/1,73м²), солечутливості / солерезистентності та ІМТ.

2.2. Методи досліджень

Дослідження проводилося на базі кількох сертифікованих науково-лабораторних установ. Основним майданчиком була Навчально-наукова лабораторія Буковинського державного медичного університету (підтвердження технічної компетентності видане ГОМС МОЗУ ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського – свідоцтво № 005/17 від 14.09.2017 р.). Молекулярно-генетичні дослідження проводили у відділі молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ЗДМФУ) МОЗ України, відповідно до Договору про науково-практичну співпрацю між БДМУ та ЗДМФУ. Окремі лабораторні обстеження виконувались в атестованих лабораторіях закладів охорони здоров'я м. Чернівці.

З урахуванням мети та завдань у роботі використовувались наступні методи досліджень: збір та аналіз анамнезу і скарг, антропометрія (маса тіла, зріст, обвід талії, стегон), загальноклінічні методи (загальні аналізи крові та сечі, білок сечі, альбумінурія) і біохімічні аналізи (глюкоза венозної крові, креатинін (із наступним розрахунком швидкості клубочкової фільтрації

(ШКФ) за формулою СКD-EPI з урахуванням статі за креатиніном і цистатином-С), сечовина, загальний білок, загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, ферменти печінки – аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ)); колориметричні (загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди / триацилгліцероли (ТГ), холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільностей (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із наступним розрахунком індексу атерогенності (ІА); імунохемілюмінісцентний (цистатин-С сироватки, паратиреоїдний гормон (ПТГ), холекальциферол – вітамін 25(ОН) D); іоно-селективної потенціометрії (для визначення вмісту іонізованого Ca^{2+} у крові та натрію в сечі); інструментальні дослідження (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, сонографія органів черевної порожнини і нирок); генетичні (визначення поліморфізму гена альфа-аддуцину 1 (*ADD1*; rs4961) методом якісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) режимі реального часу (qRT-PCR)); тканино /органо-специфічну транскрипційну активність гена *ADD1* оцінювали шляхом пошуку локусів кількісних ознак експресії (eQTL – expression quantitative trait loci), метилювання, кількісних ознак білків, сплайсингу для SNP rs4961 в відкритій системі бази даних QTLbase; соціально-психологічні (опитувальники якості життя SF-36, ознак депресії PHQ-9, тривожності – GAD-7); методи статистично-аналітичного аналізу. За необхідності пацієнти проходили офтальмологічне і/чи неврологічне обстеження.

Кров для загально-клінічного аналізу забирали вранці натще (через 12 годин після останнього прийому їжі) з четвертого пальця кисті. Для біохімічного, імунохемілюмінісцентного та молекулярно-генетичного аналізів (qRT-PCR) у тому ж режимі (ранок натще) брали 7–8 мл венозної крові з ліктьової вени. Для біохімічного та імунохемілюмінісцентного досліджень використовували сироватку, а для генетичного аналізу – цільну кров, стабілізовану антикоагулянтом ЕДТА 1 мг/мл (Merk®, DE), яку набирали у вакуум-тайнери з напленням (BD VACUTAINER®, DE).

2.2.1. Визначення функції / ураження нирок. Оцінка солечутливості / солерезистентності

Хронічну хворобу нирок (ХХН) діагностували відповідно до рекомендацій Національної спілки нирки США (NKF KDIGO, 2024) [124, 129], NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Великобританії (2021) [189] та експертних настанов і протоколів Державної установи "Інститут нефрології Національної академії медичних наук України" [5]. Критерієм верифікації ХХН слугувала наявність ознак ураження нирок та/або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до 60 мл/хв/1,73 м² і нижче протягом трьох і більше місяців із ознаками ураження нирок, чи без них, незалежно від етіології [124]. Також оцінювали рівень протеїнурії (у тч добова протеїнурія, альбумін сечі), чи поява гематурії.

Показники ураження нирок визначали за наявності будь-якого з нижче зазначених структурних або функціональних порушень, що тривали ≥ 3 місяці, незалежно від рівня ШКФ, відповідно до рекомендацій KDIGO [124]:

- *Альбумінурія або протеїнурія*
 - Виділення альбуміну > 30 мг/добу або загального білка > 150 мг/добу;
 - Співвідношення альбумін/креатинін у сечі > 3 мг/ммоль (або > 30 мг/г).
- *Патологічні зміни осаду сечі*
 - Гематурія, еритроцитарні циліндри, зернисті циліндри, лейкоцитарні циліндри, жирові тіла тощо.
- *Електролітні та інші порушення канальцевої функції*
 - Симптоми ниркового тубулярного ацидозу, нефрогенного нецукрового діабету, синдрому Фанконі, цистинурії тощо.
- *Дані біопсії ниркової тканини*
 - Патологічні зміни, підтверджені гістологічно.
- *Структурні аномалії, виявлені інструментально*
 - Сонографія або (за потреби) КТ нирок, що демонструють полікістоз, гідронефроз внаслідок обструкції, дисплазію, стеноз ниркових артерій, кортикальні інфаркти внаслідок міхурно-сечовивідного рефлюксу, тощо.

- *Історія трансплантації нирки*

– Пацієнти з попередньою нефрологічною трансплантацією.

ШКФ визначали за допомогою рівнянь СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), які враховують концентрації креатиніну та цистатину-С із поправкою на стать, а також за формулою Cockcroft–Gault (в аспекті порівняння ШКФ). Значення ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м² вважали зниженими (що відповідає клінічно значущій III стадії ХХН за відсутності інших показників ураження нирки) [124]. За нормальні показники креатиніну крові приймали: у жінок <90 мкмоль/л, у чоловіків <104 мкмоль/л.

Для обчислення ШКФ (eGFR) за креатиніном скористались наступними формулами СКД-EPI [110, 180]:

Для чоловіків (формула 2.1)

- ШКФ_{кр} чоловіки = $141 \times ((S_{\text{креатинін}} / 0,9)^{-a}) \times 0,993^{\text{вік}} \times (1,159 \text{ для афроамериканців}),$ (2.1)

де $S_{\text{креатинін}}$ – концентрація креатиніну в сироватці крові (в мг/дл);

a – коефіцієнт для чоловіків за креатиніну $\leq 0,9$, $a = -0,411$; за креатиніну $> 0,9$, $a = -1,209$

Для жінок (формула 2.2):

- ШКФ_{кр} жінки = $144 \times ((S_{\text{креатинін}} / 0,7)^{-a}) \times 0,993^{\text{вік}} \times (1,159 \text{ для афроамериканців}),$ (2.2)

де $S_{\text{креатинін}}$ – концентрація креатиніну в сироватці крові (в мг/дл);

a – коефіцієнт для жінок за креатиніну $\leq 0,7$, $a = -0,329$; за креатиніну $> 0,7$, $a = -1,209$.

Обчислення ШКФ за формулою Cockcroft-Gault для чоловіків і жінок (формули 2.3, 2.4):

$$\text{рШКФ жінки} = 1,05 \times ((140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / \text{креатинін крові}) \quad (2.3)$$

$$\text{рШКФ чоловіки} = 1,23 \times ((140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла (кг)} / \text{креатинін крові}), \quad (2.4)$$

де креатинін крові – в мкмоль/л; маса тіла – в кг.

Обчислення ШКФ (eGFR) за цистатином виконали за наступними формулами СКД-ЕРІ залежно від статі (2.5, 2.6):

$$\bullet \text{ ШКФ}_{\text{цис}} \text{ чоловіки} = 133 \times ((C_{\text{цис-с}} / 0,8)^{-a}) \times 0,996^{\text{вік}} \quad (2.5)$$

$$\bullet \text{ ШКФ}_{\text{цис}} \text{ жінки} = 124 \times ((C_{\text{цис-с}} / 0,8)^{-a}) \times 0,996^{\text{вік}}, \quad (2.6)$$

де $C_{\text{цис-с}}$ – концентрація цистатину-С в сироватці крові (в мг/л);

a – коефіцієнт за цистатину-С $\leq 0,8$, $a = -0,499$; $C_{\text{цис-с}} > 0,8$, $a = -1,328$.

Визначення солечутливості / солерезистентності

Для оцінки сольової чутливості артеріального тиску використовували методику, запропоновану М. N. Weinberger (1996, 2001) [264, 265]. Протягом перших п'яти днів пацієнти дотримувалися високосольової дієти, споживаючи 15 г кухонної солі (приблизно 250 ммоль натрію) щоденно. Потім протягом наступних п'яти днів сіль у раціоні обмежували до 2 г на добу (до 50 ммоль натрію), тобто низькосольова дієта. Виконання дієтичних режимів контролювали за допомогою добового визначення екскреції натрію в сечі: під час високосольової дієти рівень $\text{Na} \geq 230$ ммоль/добу, а на низькосольовій – $\text{Na} \leq 20$ ммоль/добу, з використанням іоноселективної потенціометрії. Офісні вимірювання АТ проводили вранці останнього дня кожного дієтичного етапу. Пацієнтів вважали "солечутливими", якщо при переході з високосольової на низькосольову дієту систолічний артеріальний тиск (САТ) знижувався на ≥ 10 мм рт.ст. (при порівнянні двох вимірювань АТ – на 5-й і 10-й дні різносольових дієт). До "солерезистентних" відносили тих, у кого САТ не знижувався більш ніж на 10 мм рт.ст., а також осіб із парадоксальною реакцією, коли при переході на низькосольову дієту САТ навіть підвищувався [264, 265].

2.2.2. Визначення вмісту цистатину-С, паратиреоїдного гормону, холекальциферолу, іонізованого Ca^{2+} , ліпідів та глюкози крові. Встановлення ожиріння. Оцінка якості життя, тривоги і депресії.

Оцінка вмісту цистатину С у сироватці крові

Визначення концентрації цистатину С у сироватці крові проводили методом імунохемілюмінесценції на аналізаторі Maglumi 1000 Plus (Snibe,

Китай) згідно з інструкцією до реагентів CysC® (Dialab®, Австрія). Для побудови калібрувальної кривої використовували набір калібраторів Cystatin C Calibrator Set (Dialab®, Австрія) та контрольну людську сироватку Cystatin C Control Set (Dialab®, Австрія), взяту за еталон. Метод ґрунтується на утворенні нерозчинних імунних комплексів антиген-антитіло: зразок сироватки додають до лунок, покритих латексом із козиними антитілами до CysC, й утворені комплекси фіксуються турбідиметрично – аналізатор реєструє інтенсивність оптичного помутніння.

Цистатин С, як інгібітор цистеїнових протеаз (молекулярна маса близько 13 250 Да), синтезується з постійною швидкістю та вільно фільтрується нирками здорової людини, що робить його чутливим маркером функції нирок. Його концентрація прямо корелює зі ШКФ: зі зменшенням ШКФ рівень цистатину-С у крові зростає. На відміну від креатиніну, концентрація цистатину-С не залежить від м'язової маси, чи харчування. До того ж рівень креатиніну залишається в межах норми до тих пір, поки ШКФ не знизиться приблизно на 50%. За референтні значення цистатину-С приймали показник діапазону 0,53-0,95 мг/л, згідно з даними виробника реагентів.

Оцінка вмісту паратиреоїдного гормону в сироватці крові

Кількісне визначення інтактного паратгормону (ПТГ) здійснювали методом «сендвіч» імунохемілюмінесценції на аналізаторі Maglumi 1000 Plus (SNIBE, Китай) відповідно до інструкцій виробника. Кожну пробу змішували з двома видами моноклональних антитіл до ПТГ: перші антитіла були мічені акрідинбіфенілоепоксидом, а другі зв'язані з магнітними мікрочастинками, поверхня яких мала покриття з антитіл до іншої епітопної ділянки ПТГ. Після ретельного перемішування суміш інкубували при 37 °С для утворення «сендвіч»-імунокомплексів. Далі комплекси осаджували в магнітному полі, відокремлювали надосадову рідину та проводили серію промивок із використанням буферних розчинів для видалення неприєднаних реагентів. Після промивання в реакційну суміш додали реагенти Starter 1 і Starter 2, що ініціювали хемілюмінесцентну реакцію. Світловий сигнал,

спричинений цією реакцією, реєстрували фотоелектронним помножувачем протягом 3 секунд. Аналізатор автоматично обчислював концентрацію інтактного ПТГ у кожній пробі за калібрувальною функцією. Для побудови цієї функції використовували двоточковий калібрувальний метод. Результати подавали в пікограмах на мілілітр (пг/мл). Значення ПТГ у діапазоні 15-65 пг/мл вважали референтними, згідно даних виробника реагентів.

Дослідження вмісту сумарних метаболітів холекальциферолу крові

Рівень 25(OH) вітаміну D у сироватці визначали конкурентним імунохемілюмінесцентним методом із двома етапами інкубації на аналізаторі Maglumi 1000 Plus (SNIBE, Китай) згідно з інструкцією виробника. За 1-ї інкубації 25(OH) вітамін D відокремлювався від білка-переносника за допомогою хемілюмінесцентного реагенту на кислотному буфері. Потім вільний вітамін D зв'язувався з моноклональними антитілами до 25(OH) вітаміну D, закріпленими на магнітних мікросферах, утворюючи комплекси антиген-антитіло. Після завершення 2-ї інкубації додавали люміногенну мітку ABEI, кон'юговану з 25(OH) вітаміном D. Промивання дозволяло видалити невикористані реагенти, після чого додавали стартери 1 і 2 для запуску хемілюмінесцентної реакції. Аналізатор автоматично обчислював концентрацію 25(OH) D у кожному зразку за калібрувальною кривою, побудованою методом двоточкового калібрування з використанням референтних стандартів. Результати наведено в нг/мл. Діапазони значень 25(OH) вітаміну D у крові інтерпретували як: дефіцит <10 нг/мл, недостатній рівень – 10-29 нг/мл, достатній рівень (референтне значення) – 30 -100 нг/мл, надлишок >100 нг/мл.

Визначення вмісту іонізованого Ca^{2+} в крові та натрію в сечі

Визначення концентрації іонізованого Ca^{2+} у крові та Na^{+} у сечі здійснювали потенціометричним методом за допомогою аналізатора електролітів SINO 005 (Sinnowa, Китай). Суть методу полягає у реєстрації електродних потенціалів: систему становлять індикаторний і порівняльний електроди, а також прилад для фіксації різниці потенціалів. В ролі індикаторного застосовують іоноселективний електрод, чутливий до кальцію або натрію,

відповідно. Коли зразок сироватки чи сечі надходить до електродів через систему трубок, іони Ca^{2+} / Na^{+} осідають на відповідній мембрані індикаторного електроду. Далі прилад автоматично вимірює різницю потенціалів і перетворює її на значення концентрації іонізованого кальцію у сироватці крові / натрію у сечі.

Визначення панелі ліпідів крові

Аналіз ліпідного профілю передбачав визначення ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у сироватці крові. Для цього використовували реагенти «ACCENT-200 CHOL», «ACCENT-200 HDL Direct», «ACCENT-200 LDL Direct» та «ACCENT-200 TG mono». Визначали панель ліпідів на автоматичному біохімічному аналізаторі ACCENT 200 (CORMAY, Польща). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою 2.7:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.7)$$

Визначення ЗХС проводили за ензиматичною / колориметричною методикою із застосуванням холестерол-естерази та холестерол-оксидази. Спочатку холестеролові ефіри гідролізувалися холінестеразою до вільного холестерину та жирних кислот. Потім холестерол-оксидаза каталізувала окислення вільного холестерину, а пероксидаза спричиняла утворення червоного хіноніміну. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації ЗХС у зразку.

Концентрацію ТГ крові встановлювали колориметричним методом із гліцерофосфатоксидазою. Ліпопротеїнліпаза спочатку розщеплювала ТГ до гліцеролу й вільних жирних кислот. Далі гліцерол-кіназа перетворювала гліцерол, а гліцерофосфатоксидаза разом із пероксидазою спричиняли появу хіноніміну. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації ТГ у досліджуваному зразку.

ХС ЛПВЩ та ЛПНЩ визначали за допомогою прямого двоетапного реакційного методу. На першому етапі зразок очищували від хіломікронів, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ЛПНЩ шляхом обробки холестеролестеразою, холестеролоксидазою, а також каталазою. На

другому етапі, після руйнування ЛПВЩ, або ЛПНЩ за допомогою детергенту з реагенту 2-Reagent, проводили кількісне визначення вивільненого холестерину. У другій реакції каталаза інактивується азидом натрію, що дозволяє утворитися хіноновому барвнику, інтенсивність забарвлення якого виміряли за довжини хвилі 600 нм, що прямо пропорційно вмісту ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ у зразках.

Згідно з національними та європейськими клінічними настановами (ESC, EAS) з лікування дисліпідемій [16, 27, 158], рекомендовані цільові значення ліпідів становлять:

- ЗХС: <5,0 ммоль/л – за низького, або помірного серцево-судинного ризику (ССР); <4,5 ммоль/л – за високого ССР; <4,0 ммоль/л – за дуже високого ССР;
- ХС ЛПВЩ: >1,02 ммоль/л для чоловіків, >1,2 ммоль/л для жінок;
- ХС ЛПНЩ: <3,0 ммоль/л – за низького/помірного ССР; <2,5 ммоль/л – за високого ССР; <1,8 ммоль/л – за дуже високого ССР;
- ТГ: <1,7 ммоль/л;
- Коефіцієнт атерогенності (КА): цільовий рівень для осіб до 30 років <2,5 уо, а для осіб віком 30 років і старше – <3,5 уо.

Визначення концентрації глюкози сироватки крові

Концентрацію глюкози в встановлювали за допомогою ензиматичного колориметричного методу з застосуванням глюкозооксидази та реагентів «ACCENT-200 GLUCOSE» на автоматичному біохімічному аналізаторі ACCENT 200 (CORMAY, Польща). У процесі реакції глюкоза під дією глюкозооксидази та пероксидази окислювалась з утворенням 4-(п-бензохінономоноіміно)-феназона. Інтенсивність утвореного забарвлення прямо залежала від концентрації глюкози у зразку сироватки.

Оцінка маси тіла, ожиріння

Масу тіла та аліментарне ожиріння визначали за ІМТ за формулою 2.8:

$$\text{ІМТ} = m / h^2 \quad (2.8)$$

де m – маса тіла (кг), h – зріст (м), зведений у квадрат.

Оцінювання ІМТ проводили згідно з національними та європейськими клінічними рекомендаціями [16, 159]. Вважалося, що нормальний ІМТ становить 18,5-24,9 кг/м²; надлишкова маса тіла – 25,0-29,9 кг/м²; ожиріння І ступеня – 30,0-34,9 кг/м²; II ступеня – 35,0-40,0 кг/м²; а ожиріння III ступеня відповідало ІМТ >40 кг/м².

Тип ожиріння оцінювали за окружністю талії (ОТ), окружністю стегон (ОС) та їх співвідношенням (ОТ/ОС) [16]. За референтні значення приймали показник ОТ для жінок <88 см, для чоловіків <102 см, співвідношення ОТ/ОС для чоловіків <0,95 уо; для жінок <0,85 уо. Розрізняли ожиріння загальне, андроїдне (верхнє – абдомінальне), чи гіноїдне (нижнє – стегнове).

Оцінка якості життя, тривоги і депресії

З метою оцінки рівнів депресії та генералізованого тривожного розладу виконали рекомендовані ВООЗ діагностичні тести на депресію PHQ-9 (Patient Health Questionnaire – 9 симптомів) та тривожність GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder – 7 симптомів), які включені в клінічний протокол (Депресія) для всіх рівнів надання медичної допомоги. Також використали опитувальник якості життя SF-36 (Short Form 36 Health Survey) ВООЗ [113]. На основі зазначених тестів /опитувальників (SF-36, PHQ-9, GAD-7) нами розробили анонімний опитувальник, який включав додатково окремі соціально-демографічні питання, щодо віку, статі, місця проживання за останні 6 місяців, зайнятості (працевлаштування) тощо, як до війни, так і на момент проведення опитування (літо 2023 року – 1,5 року тривалість військової агресії проти України). Загальний опитувальник був завантажений на платформу Google та поширений у когорті опитаних. Отримано відповіді від 191 респондента.

Додатково визначали індекс коморбідності Чарльзона [272], рівні тривожності (стійкої особистісної (То) і динамічної реактивної (Тр) за методикою Spielberger) [226], а також кумулятивний індекс коморбідності за шкалою Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [108].

2.2.3. Генетичні методи дослідження

Для аналізу поліморфізму гена α -аддуцину 1 (ADD1, 378G>T, rs4961) у пацієнтів натще вранці брали венозну кров із ліктьової вени в об'ємі 2 мл у вакутайнери з ЕДТА (BD VACUTAINER®, Німеччина) як антикоагулянт. Генотипування здійснювали для всіх зразків із використанням зондів TaqMan® у комбінації з реагентом TaqMan® Genotyping Master Mix (4371355) на платформі ПЛР у реальному часі CFX96™. Протокол ампліфікації виконувався відповідно до офіційних рекомендацій виробника (Applied Biosystems, США). У склад TaqMan® Master Mix входили ДНК-полімераза AmpliTaq Gold®, суміш нуклеотидів (dNTPs), референтний барвник ROX™ і спеціально підібрані буфери. Зонди TaqMan® специфічні до алелів олігонуклеотиди, мічені флуоресцентними барвниками (FAM™ для *G*-алеля і HEX® для *T*-алеля) на 5'-кінці та гасячим агентом (NFQ) на 3'-кінці. Ампліфікацію геномної ДНК (10 мкл) проводили в суміші, яка містила праймери, зонди, майстер-мікс і ДНК-мішень. Ідентифікацію генотипів здійснювали шляхом аналізу алельної флуоресценції (RFU) з використанням програмного забезпечення CFX-Manager™.

Умови циклу ПЛР були наступні: початкова денатурація за 95°C протягом 3 хвилин; 49 циклів циклів ампліфікації; наступна денатурація за 95°C протягом 15 секунд; аннелінг/відпал за температури 60°C протягом 1:10 хвилин – гібридизація праймерів та матриці; елонгація – за температури 72°C, коли ДНК-полімераза реплікує матричний ланцюжок, використовуючи праймер як затравку при синтезі комплементарного ланцюжка матриці; фінальний аналіз кривої плавлення (melting) за підвищення температури до 90°C. Визначення генотипу проводили на основі аналізу кривих плавлення з використанням базового програмного забезпечення CFX96™ Real-Time PCR Basic (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) (рис. 2.12).

За даними каталогу GWAS, NCBI досліджуваний ген *ADD1* (1378G>T, rs4961) розміщений на короткому плечі 4-ї хромосоми (4p16.3) (рис. 2.13). Згідно з каталогом GWAS наявно 20 rs варіантів гена *ADD1*, окремі з яких знаходяться в нерівноважному зчепленні (Linkage disequilibrium (LD)).

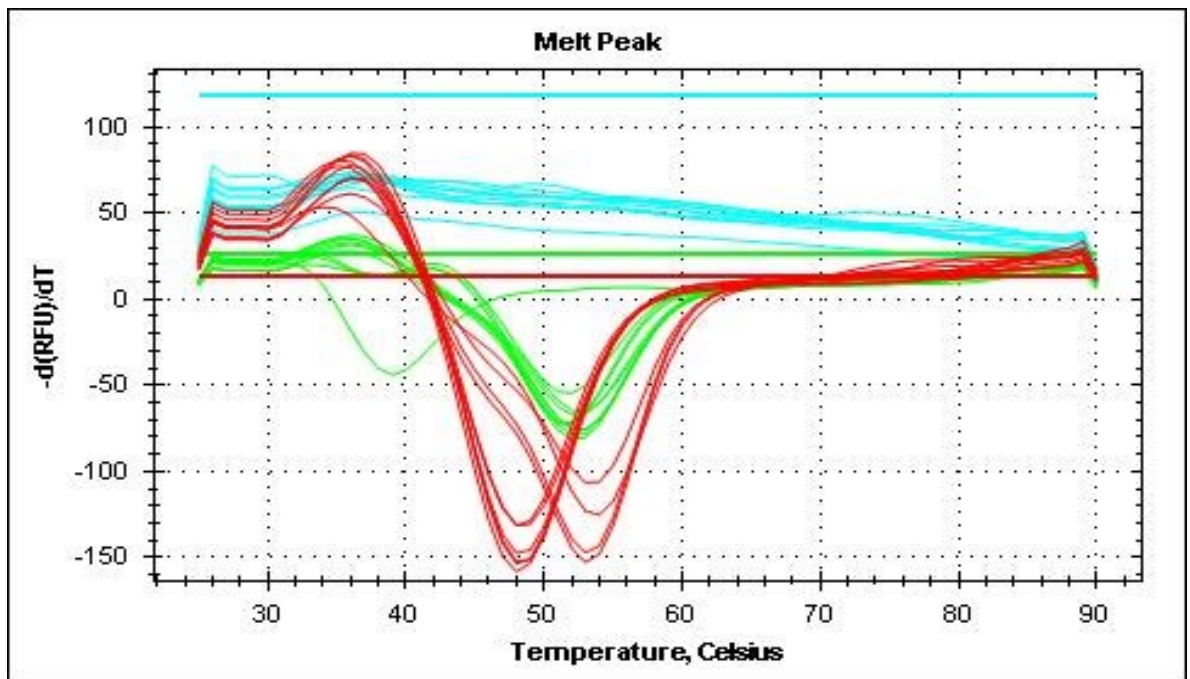


Рис. 2.12. Криві плавлення в детекції 1378G>T поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) у обстежених.

Примітка. Сині лінії – гомозиготи за *G*-алелем гена *ADD1* (rs4961) (визначаються каналом Fam); зелені – зразки гомозигот за *T*-алелем (визначаються каналом Hex); червоні лінії – зразки гетерозигот (GT); жовті – результат сумнівний, чи невизначений.

Ген *ADD1* має 20 екзонів та 19 інтронів. Однуклеотидний поліморфізм (SNP) rs4961 розташований в екзоні 10. Цей SNP викликає зміну з олігонуклеотидів G на T у положенні 1378 гена, що призводить до заміни гліцину на триптофан у положенні амінокислот 460 (Gly460Trp) [23, 88, 103].

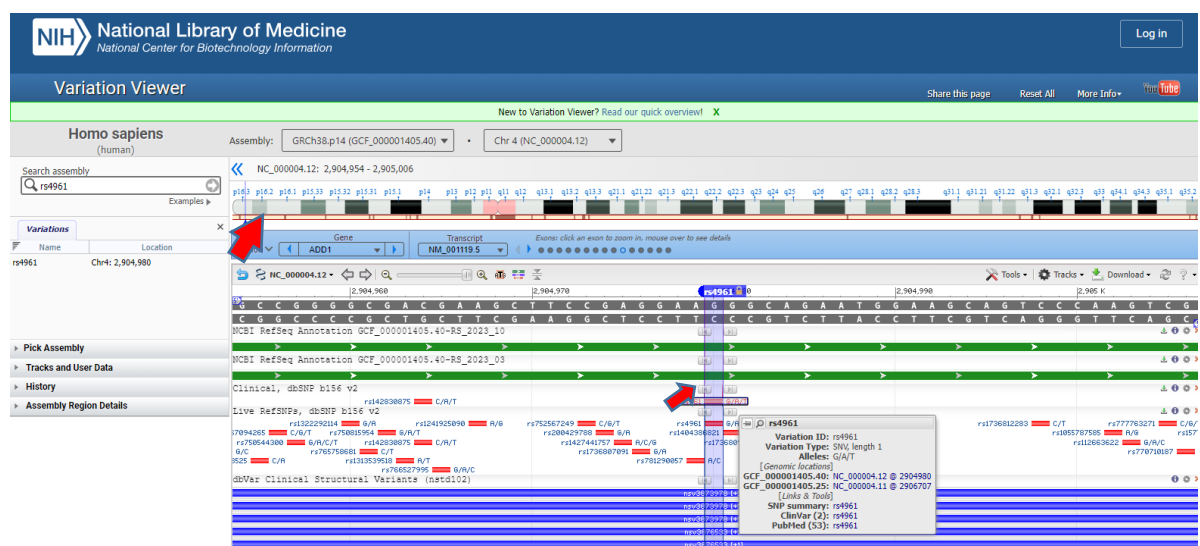


Рис. 2.13. Описова локація гена *ADD1* (rs4961) в ділянці хромосоми 4p16.3

Отриману в результаті RT-PCR дискримінацію продуктів ампліфікації (ампліконів) фрагментів ДНК гена *ADD1* (rs4961) наведено на рисунку 2.14. Аналіз результатів виконали послугуючись ліцензійною комп'ютерною програмою Bio-Rad RealTime Software (Microsoft, USA).

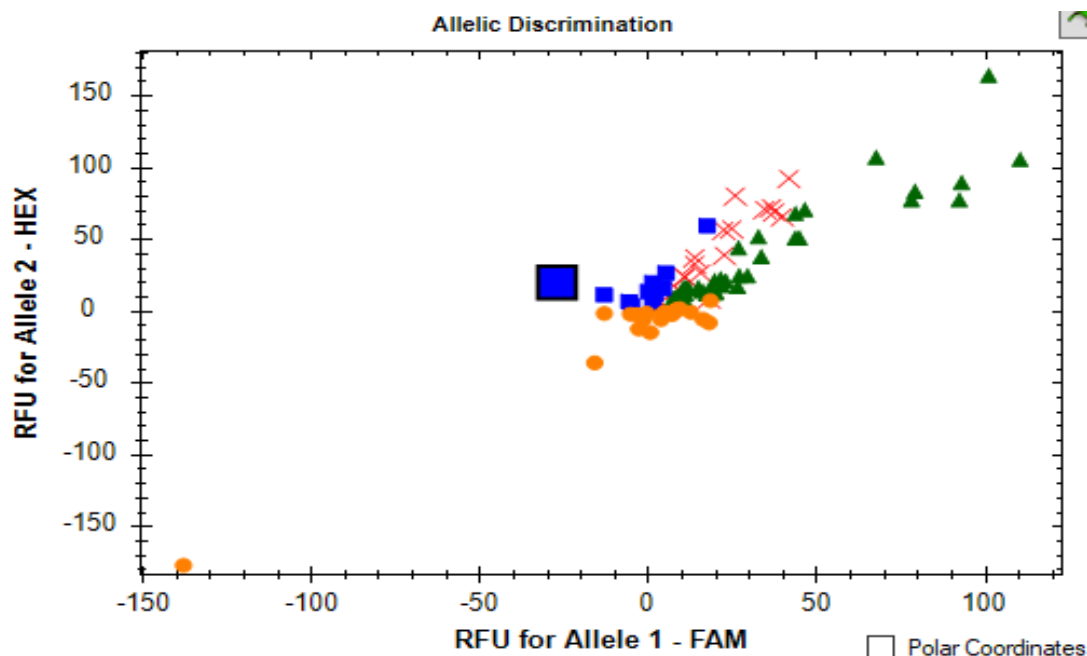


Рисунок 2.14. Дискримінація алелей гена *ADD1* (rs4961) у обстежених.

Примітка. о Allele 1 (FAM) – носії GG генотипу; □ Allele 2 (HEX) – носії TT генотипу; Δ Heterozygote – носії GT генотипу; X - невизначений результат.

2.3. Статистичні методи аналізу результатів

Електронну базу даних отриманих результатів формували за допомогою програми Microsoft Excel. Статистичну обробку здійснювали з використанням програмного забезпечення Statistica™ 10.0 (Statsoft® Inc), Primer of Biostatistics® 6.05 та MS® Excel™ 2010. Перевірку на відповідність розподілу даних "нормальному" проводили за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова (при кількості варіантів ≥ 50), або критерію Шапіро-Уїлка (якщо $n < 50$) [1, 4, 15]. У разі нормального розподілу статистичну значущість відмінностей між незалежними вибірками оцінювали за допомогою дво-вибіркового t-критерію Стюдента. Якщо дані не відповідали нормальному розподілу, використовували непараметричний U-критерій Вілкоксона-

Манна-Уїтні. Результати подано як середнє значення $\pm$ стандартна похибка ($M \pm m$). Різницю вважали статистично достовірною за $p < 0,05$.

Статистичну значущість відмінностей між якісними та порядковими змінними, а також відповідність розподілу генотипів закону Харді-Вайнберга оцінювали за допомогою критерію χ^2 . У випадках, коли очікувані частоти були меншими за 5, застосовували точний критерій Фішера [1, 4, 15].

Для аналізу зв'язків між показниками застосовували біваріантну кореляцію: рангову – за Спірменом (r), та параметричну – за Пірсоном (r). У випадку нормального розподілу кількісних змінних використовували парний лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона, тоді як для даних, що не відповідали нормальному розподілу, або мали порядкову шкалу, застосовували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена. За виявлення нелінійного характеру зв'язку виконали регресійний аналіз. Для візуалізації типу та напрямку кореляції використовували діаграми розсіювання з побудовою поліноміальної лінії тренду. Розрахунок включав рівняння регресії, коефіцієнт кореляції, а також 95% довірчі інтервали для смуг регресії.

Оцінювання показників як потенційних маркерів ризику здійснювали з використанням методів клінічної епідеміології [1, 4, 15]. Аналіз включав розрахунок відносного ризику (RelR), відношення шансів (OR), відношення ризиків (RR), а також 95% довірчих інтервалів (95% CI) для RR і OR. Фактор вважався клінічно значущим за $OR > 1,2$. Значення $OR < 0,8$ свідчило про низьку ймовірність виникнення події в популяції та наявність захисного (протективного) ефекту [1]. Статистично достовірними вважали чинники ризику / захисту за $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

АСОЦІАЦІЯ ГЕНА АЛЬФА-АДДУЦИНУ 1 *ADD1* (Gly460Trp, 1378G>T, rs4961) ІЗ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ХХН є глобальною проблемою громадської охорони здоров'я, яка охоплює близько 10% населення планети [97, 124, 125, 129].

Медичний, соціальний та економічний тягарі ХХН (за поширеністю, захворюваністю, смертністю, витратами на діагностику та лікування) невпинно зростає, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, які найменше оснащені для боротьби з її наслідками. У 2024 році в журналі *The Lancet Global Health* опубліковано оновлений Глобальний атлас здоров'я нирок Міжнародного товариства нефрологів, який оцінює відмінності захворювань нирок і лікування майже у 200 країнах світу з різним економічним рівнем [35]. Через зростання факторів ризику, таких як ожиріння (ОЖ), АГ та ЦД, кількість пацієнтів із ХХН також зростає, налічуючи на сьогодні близько 850 мільйонів осіб у всьому світі [74]. Хоча смертність пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок (ESKD) знизилася, дослідження Глобального тягара захворювань (GBD) показали, що ХХН стала провідною причиною смертності в усьому світі, яка загалом зросла за останні 2 десятиліття. ХХН частіше зустрічається у літніх людей, жінок, расових меншин, а також у людей, які страждають на ОЖ, ЦД і АГ.

АГ та ХХН тісно пов'язані між собою, оскільки гіпертонія може призвести до погіршення функції нирок, а прогресуюча ХХН може сприяти погіршенню АГ. В умовах ХХН патофізіологія АГ є складною та включає взаємодію багатьох факторів: зменшення кількості функціонуючих нефронів, затримку натрію та збільшення об'єму рідини, стимуляція симпатичного відділу вегетативної нервової системи, гормональні фактори системи РААС, окиснювальний стрес та ендотеліальна дисфункція [61].

Існує зв'язок між кількістю спожитої солі і рівнем артеріального тиску (АТ). В одних людей велика кількість солі асоціює з підняттям АТ, тоді як в інших ні. Різний вплив концентрації солі на тиск називається солечутливістю [103]. В організмі баланс натрію регулює $(\text{Na}^+, \text{K}^+)\text{-ATФаза}$, яка бере участь у перенесенні через мембрану епітелію нирок іонів натрію та калію і тим самим підтримує іонний баланс. Порушення її роботи може призвести до підняття АТ і спричинити АГ [118].

Чисельними дослідженнями доведено, що АГ є полігенним мультифакторним захворюванням. Саме на тлі генетичної схильності до АГ зовнішні чинники мають найвищий потенціал реалізувати появу захворювання. Одним із можливих генів-кандидатів розвитку АГ через об'єм-залежні механізми є ген альфа-аддуцину 1 (*ADD1*), який кодує відповідний білок аддуцину субодиницю альфа, що відповідає за внутрішньоклітинний транспорт іонів натрію і калію [118, 276]. Загалом аддуцин – гетеродимерний протеїн цитоскелету клітини, що містить а- та b-субодиниці. Він сприяє прикріпленню білка спектрину до актину, зв'язується з кальмодуліном, є субстратом для протеїнкіназ А та С, а також регулює активність $(\text{Na}^+, \text{K}^+)\text{-ATФази}$.

Окремі сучасні дослідження підтверджують участь гена α -аддуцину у розвитку ЕАГ [128, 283]. В мета-аналізі Jin H et al. за участі понад 40 тисяч осіб азіатського походження із гіпертензією було підтверджено rs4961 поліморфізм в якості генетичного біомаркера ЕАГ в Азії [118].

Оскільки на теренах України епідеміологію даного гена *ADD1* вивчали обмежено (єдине дослідження в популяції мешканців Сумської області із ЕАГ (n=120) та 112 здорових волонтерів), то виникла потреба розширити і доповнити дослідження на території Західної України - Північна Буковина, а також вивчити невідомі раніше механізми розвитку ХХН за ЕАГ з урахуванням поліморфізму гена *ADD1* (Gly460Trp, 1378G>T, rs4961).

3.1. Аналіз поліморфізму гена альфа-аддуцину 1 *ADD1* (rs4961), його експресії за артеріальної гіпертензії

Метою даного підрозділу є аналіз поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) і його транскрипційної активності, а також встановлення його ролі в мережі міжгенних взаємодій у хворих на ЕАГ.

Нами виділено 240 алелей гена *ADD1* (rs4961) із крові 120 обстежених (72 хворих на ЕАГ і 48 практично здорових). Серед 144 алелей дослідної групи і 96 алелей групи контролю переважав дикий *G*-алель над *T*-алелем (табл. 3.1): у хворих у 5,26 разу ($\chi^2=133,39$; $p<0,001$), у здорових – у 2,84 разу ($\chi^2=44,08$; $p<0,001$). Розподіл генотипів між групами не відрізнявся. Тоді як алельний розподіл засвідчив, що мутаційний *T*-алель відносно частіше трапляється в групі контролю, ніж серед хворих на ЕАГ, а дикий *G*-алель навпаки – на 10,07% ($\chi^2=3,65$; $p=0,041$).

Таблиця 3.1

Алельний розподіл за 1378*G>T* поліморфізмом гена альфа-аддуцину 1 (*ADD1*, Gly460Trp, rs4961) у хворих на артеріальну гіпертензію

Генотипи та алелі гена <i>ADD1</i>		Хворі, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)	χ^2	p
<i>ADD1</i> (1378 <i>G>T</i>), n (%)	<i>GG</i>	50 (69,44)	26 (54,17)	2,89	0,089
	<i>GT</i>	21 (29,17)	19 (39,58)	1,41	0,235
	<i>TT</i>	1 (1,39)	3 (6,25)	-	0,175
χ^2 ; p		$\chi^2=4,04$; df=2; p=0,133		-	-
<i>ADD1</i> (1378 <i>G>T</i>), n (%)	<i>G</i> -алель	121 (84,03)	71 (73,96)	3,65	0,041
	<i>T</i> -алель	23 (15,97)	25 (26,04)		

Розподіл генотипів гена *ADD1* (Gly460Trp, rs4961) загалом не відхиляється від популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ($\chi^2=0,02$; $p=0,89$) (табл. 3.2). Перевірку здійснювали за допомогою тесту χ^2 із одним ступенем свободи (df1) та використанням корекції Йетса. Встановили незначний надлишок гетерозиготності за коефіцієнтом інбридингу, що, однак, не вплинуло

на популяційну рівновагу в жодній групі. Отримані результати свідчать про відносну стабільність генетичної структури за *ADD1* (Gly460Trp, rs4961) в обстеженій популяції мешканців Північної Буковини.

Таблиця 3.2

Аналіз гетерозиготності за 1378G>T поліморфізмом гена *ADD1* (rs4961) у обстежених

Групи, n	Генотипи гена, n (%)			P _G	P _T	H ₀	H _E	F	χ^2	P
	GG	GT	TT							
Контроль, n=48 (%)	26 (54,17)	19 (39,58)	3 (6,25)	0,74	0,26	0,40	0,39	-0,03	<1,0	>0,05
Хворі, n=72 (%)	50 (69,44)	21 (29,17)	1 (1,39)	0,84	0,16	0,29	0,27	-0,09	<1,0	>0,05
Всього, n=120 (%)	76 (63,33)	40 (33,33)	4 (3,33)	0,80	0,20	0,33	0,32	-0,04	<1,0	>0,05

Примітки: 1. P_G – частота G алеля; P_T – частота T алеля.
 2. H_E – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу; H₀ – фактична гетерозиготність.
 3. p – вірогідність відмінностей методом χ^2 .

Методом бінарної логістичної регресії проаналізували зв'язок 1378G>T поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) із розвитком ЕАГ загалом (табл. 3.3). Погранично вірогідну залежність встановили в рамках адитивної моделі (2TT+GT), згідно з якою у носіїв мінорного T-алеля ймовірність розвитку ЕАГ є низькою [OR=0,52; 95%CI: 0,26-1,0; p=0,05]. Дана модель має найнижчий критерій Акайке (похибка позавибіркового передбачення) і є найдієвішою. За умови більшої кількості обстежених (понад 200) математичне моделювання прогнозує дієвість також домінантної моделі.

Результати дискримінації алелей і генотипів гена *ADD1* (rs4961) у обстежених, отриманих за допомогою ліцензійної комп'ютерної програми RealTime Bio-Rad (CFX96 Touch™, BioRad, Microsoft, USA), після ампліфікації аналізованого гена із тлумаченням даних наведено на рисунках 3.1-3.3.

За допомогою програми AlphaFold prediction побудували тривимірну структуру гена *ADD1* із високим ступенем довіри >90% (рис. 3.4).

Таблиця 3.3

Аналіз зв'язку 1378G>T поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) із есенційною артеріальною гіпертензією залежно від моделей успадкування

Генотипи	Хворі, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)	OR [95% CI]	p	КА
Кодомінантна модель, df=1					
GG	50 (69,44)	26 (54,17)	1,00	0,13	16,56
GT	21 (29,17)	19 (39,58)	0,57 [0,26 – 1,26]		
TT	1 (1,39)	3 (6,25)	0,17 [0,01 – 1,43]		
Домінантна модель, df=1					
GG	50 (69,44)	26 (54,17)	1,00	0,09	15,71
GT + TT	22 (30,56)	22 (45,83)	0,52 [0,24 – 1,11]		
Рецесивна модель, df=1					
GG + GT	71 (98,61)	45 (93,75)	1,00	0,18	16,49
TT	1 (1,39)	3 (6,25)	0,21 [0,01 – 1,71]		
Наддомінантна модель, df=2					
GG + TT	51 (70,83)	29 (60,42)	1,00	0,24	17,19
GT	21 (29,17)	19 (39,58)	0,63 [0,29 – 1,36]		
Адитивна модель, df=1					
GG	50 (69,44)	26 (54,17)	1,00	0,05	14,81
2TT + GT	23 (31,94)	25 (52,08)	0,52 [0,26 – 1,0]		

Примітка. OR – відношення шансів; CI – довірчий інтервал; *df* – ступені свободи; КА – критерій Акайке.

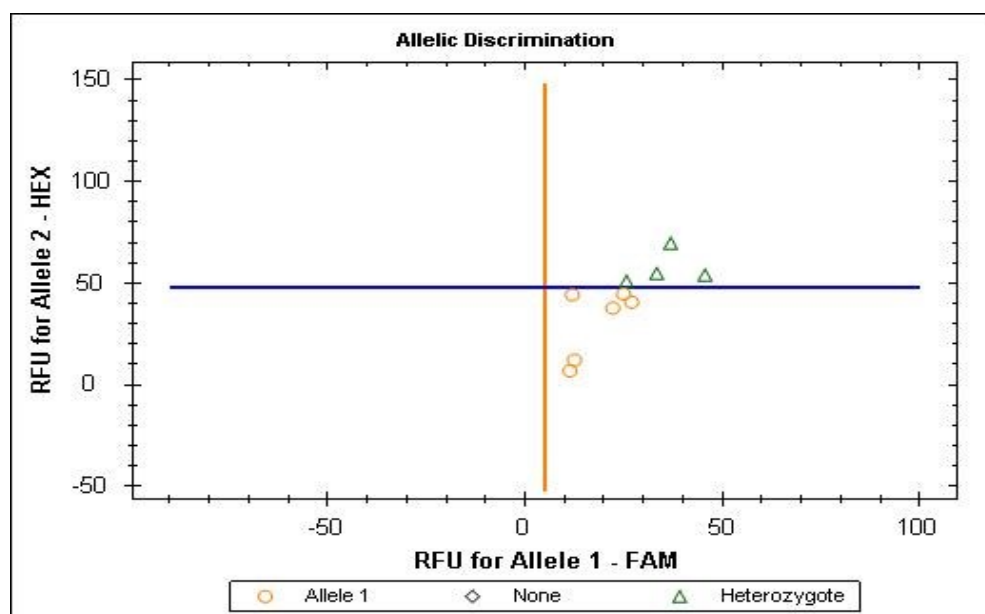


Рис. 3.1. Дискримінація алелей гена *ADD1* (rs4961) у обстежених.

Примітка. о Allele 1 – носії GG генотипу; Δ Heterozygote – носії GT генотипу; ◇ None – невизначений результат.

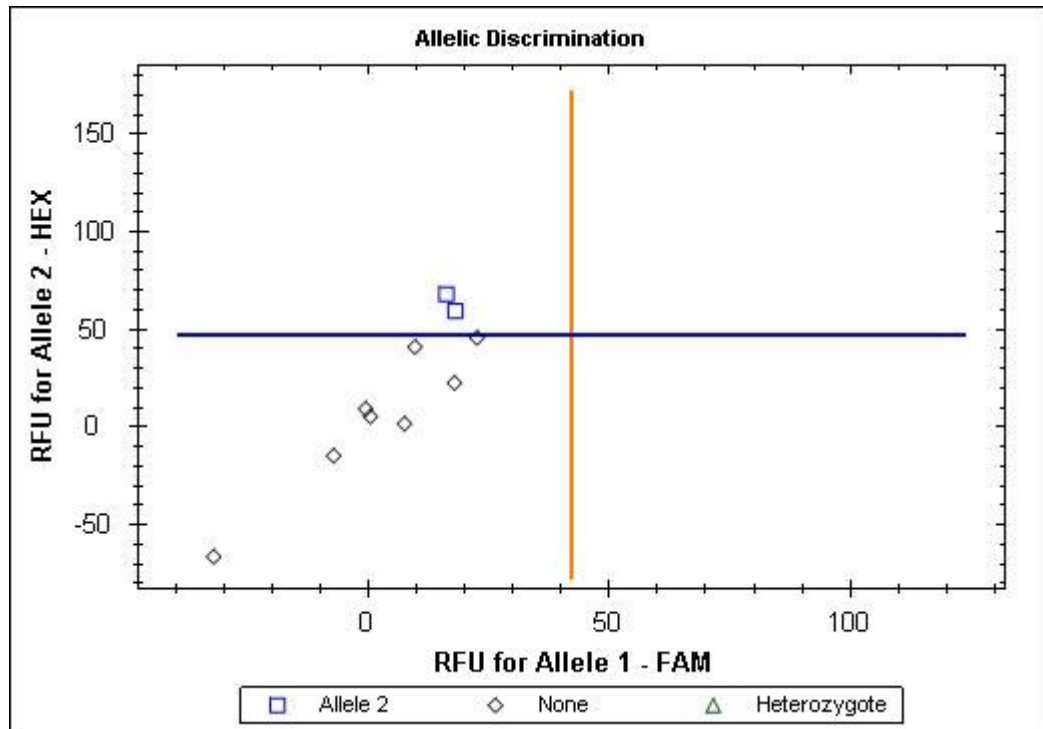


Рисунок 3.2. Дискримінація алелей гена *ADD1* (rs4961) у обстежених.

Примітка. ○ Allele 1 – носії GG генотипу; □ Allele 2 – носії TT генотипу; △ Heterozygote – носії GT генотипу; ◇ None - невизначений результат.

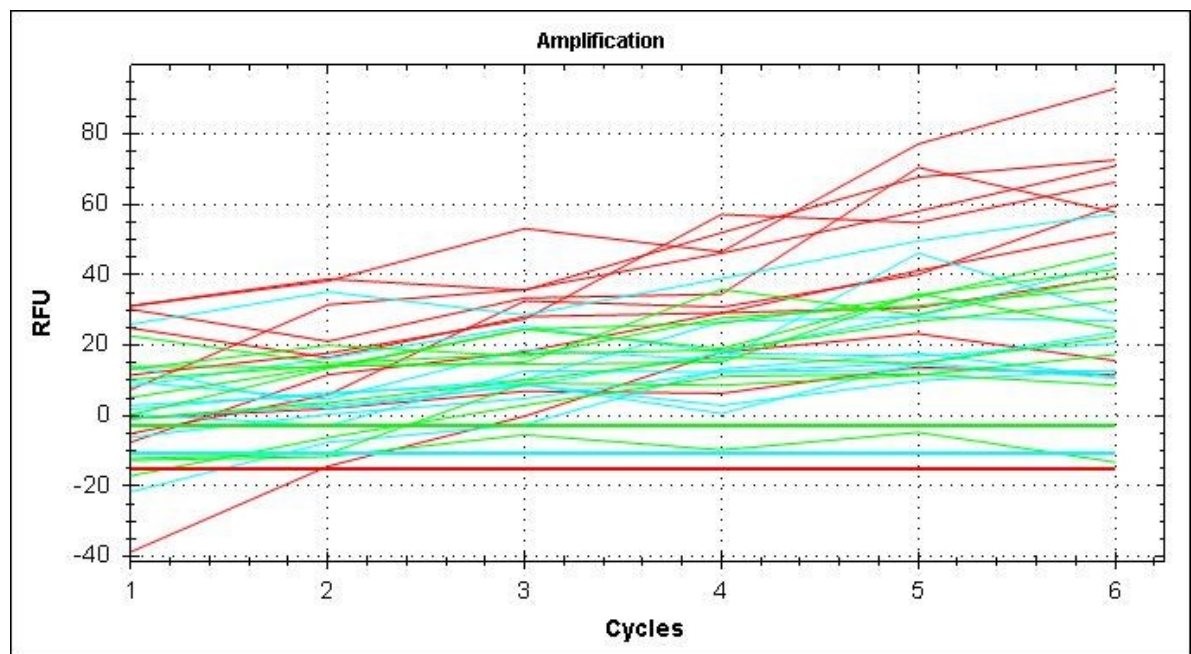


Рис. 3.3. Амплікони 1378G>T поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) у обстежених за циклами полімеразної ланцюгової реакції.

Примітка. Сині лінії – носії GG-генотипу; зелені – носії TT-генотипу; червоні – гетерозиготні носії (GT).

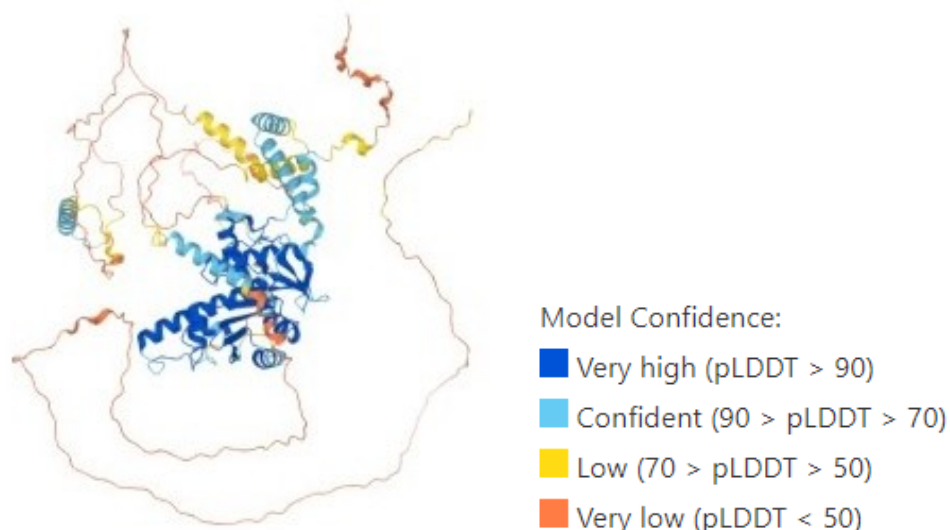


Рис. 3.4. Тривимірна структура гена *ADD1* (AlphaFold prediction)

Розподіл алелей $1378G>T$ поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) залежно від расових та популяційних особливостей у порівняльному аспекті наведено в таблиці 3.4. Статистично значимих відмінностей отриманих нами результатів у мешканців Північної Буковини та у більшості популяцій європейської раси, згідно даних NCBI [184], нами не встановлено. Однак, частота мутаційного *T*-алеля гена *ADD1* серед обстежених нами вірогідно нижча, ніж у осіб азійського походження східної і південно-східної Азії (Китай – КНР, Гонконг, Японія, Північна Корея - КНДР, Південна Корея, Тайвань, Монголія, В'єтнам) – у 1,75-2,81 разу ($p<0,001$), за вищих показників у всіх популяціях екваторіальної раси – у 2,22-7,14 ($p<0,001$) та окремих латиноамериканців афро-Карибського регіону – на 35,0% ($p<0,01$) відповідно.

Транскриптомна активність гена *ADD1* у зв'язку з ключовими 25 генами, задіяними в сигналінгу та транспорті іонів натрію / калію через мембрану епітелія ниркових каналців та активності спектрин-актинової мережі наведено на рисунку 3.5. Функційні зв'язки за фізичним впливом, молекулярно-біологічною транскриптомною і метаболомною активностями, посттрансляційними змінами протеїнових структур, поділом білкових доменів і тп. побудовано програмою "STRING Interaction Network" для *ADD1* гена, бази даних генетики людини "GeneCard" (<https://www.genecards.org/>).

**Порівняльний аналіз розподілу алелей 1378G>T поліморфізму гена
ADD1 (rs4961) у популяціях різних рас [184]**

Раси, популяції		$P_{G\text{-алель}}$	$P_{T\text{-алель}}$
Результати власних досліджень (Північна Буковина)		0,74-0,84 (0,80)	0,16-0,26 (0,20)
Європеїдні популяції		0,79-0,85	0,15-0,21
Азійська раса	Східна Азія	0,455-0,55	0,45-0,545
	Південно-східна Азія (В'єтнам)	0,63-0,72	0,28-0,37
	Південно-західна Азія (Туреччина)	0,80-0,81	0,19-0,20
	Інші популяції азійського походження	0,47-0,51	0,49-0,53
Екваторіальна раса	Суб-Сахараїдальна Африка	0,915-0,95	0,05-0,085
	Афроамериканці	0,91	0,09
	Інші особи африканського походження	0,972	0,028
Латино-американці	Популяції Афро-Карибського регіону / походження	0,87	0,13
	Мікс популяцій корінного американського та, переважно, європейського походження	0,81-0,83	0,17-0,19

Нами встановлена найтісніша взаємодія гена *ADD1* із наступними генами: *ADD2* (бета-аддуцин) та *ADD3* (гамма-аддуцин) – кодують білки, що асоціюють з мембраною та цитоскелетом, сприяють взаємодії спектрин-актинової мережі, зв'язуються з кальмодуліном, з мембранним рецептором еритроцитів SLC2A1/GLUT1 і тому можуть забезпечувати зв'язок між цитоскелетом спектрину та плазматичною мембраною (ген *ADD2*), відіграють роль у покритті філаментів актину (ген *ADD3*). Ген *TMOD1* (тропомодулін-1) – блокує подовження та деполімеризацію актинових ниток на загостреному кінці; комплекс Tmod/TM сприяє формуванню короткого актинового протофіламента, який, своєю чергою, визначає геометрію скелета мембрани; може відігравати важливу роль у регулюванні організації актинових ниток шляхом переважного зв'язування зі специфічною ізоформою тропоміозину на його N-кінці. Ген *SPTB* (спектрин бета-ланцюг, еритроцитарний)

– спектрин є основною складовою цитоскелетної мережі, що лежить в основі плазматичної мембрани еритроцитів; асоціює з актином, утворюючи цитоскелетну надбудову плазматичної мембрани еритроцитів. Ген *PNKD* (ймовірна гідролаза PNKD) – відіграє обтяжливу роль у розвитку серцевої гіпертрофії через активацію сигнального шляху NF-каппа-B; належить до надродини метало-бета-лактамаз. Ген *TPM3* (альфа-3 ланцюг тропоміозину) – зв'язується з актиновими філаментами в м'язових і нем'язових клітинах; у поєднанні з тропоніновим комплексом відіграє центральну роль у кальцій-єзалежній регуляції скорочення поперечносмугастих м'язів хребетних; скорочення гладкої мускулатури регулюється взаємодією з кальдесмоном; у нем'язових клітинах бере участь у стабілізації актинових ниток цитоскелету. Ген *SPTAN1* (альфа-ланцюг спектрину, нееритроцитарний 1) – фодрин, який, імовірно, бере участь у секреції, взаємодіє з кальмодуліном кальцій-залежним механізмом і, таким чином, є кандидатом на кальцій-залежний рух цитоскелету на мембрані. Ген *TPM4* (альфа-4 ланцюг тропоміозину) – зв'язується з актиновими філаментами в м'язових і нем'язових клітинах; у поєднанні з тропоніновим комплексом відіграє центральну роль у кальцій-залежній регуляції скорочення поперечносмугастих м'язів хребетних; скорочення гладкої мускулатури регулюється взаємодією з кальдесмоном; у нем'язових клітинах бере участь у стабілізації актинових ниток цитоскелета (за подібністю); зв'язує кальцій.

Нами встановлено 5 основних супершляхів взаємодії гена *ADD1* (GeneCard): шлях активації цАМФ-залежної протеїн-кінази А (PKA) (сила взаємодії з геном *ADD1* F=0,77); реактомні шляхи взаємодії – IRE1alpha (endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1) активує шаперони із розгорнутою білковою відповіддю (Unfolded Protein Response – UPR), а XBP1(S) (X-box binding protein 1) активує гени шаперонів (F=0,53-0,55); шлях апоптозного розщеплення клітинних білків (у тч розщеплення цитоскелетних білків, опосередкованих каспазами) (F=0,73); клітинні реакції на подразники, у тч на стрес (F=0,98); запрограмована смерть клітини (апоптоз) (F=0,85).

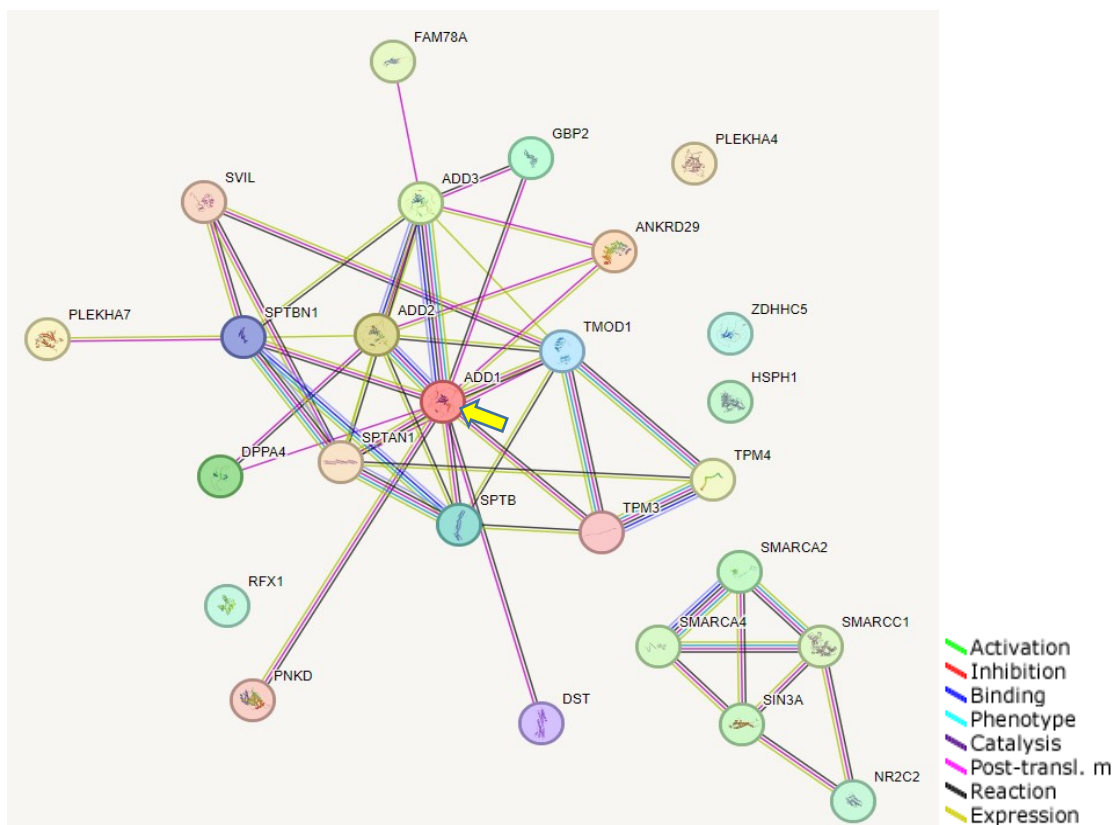


Рис. 3.5. Мережа ген-генної взаємодії гена *ADD1* із топ 25 генами залучених у регуляцію активності аддуцин-альфа протеїну – білка-транспортера іонів натрію і калію через мембрану епітелія ниркових каналців, модулятора взаємодії спектрин-актинової мережі, зв'язку із кальмодуліном, функціонування актинових ниток цитоскелету, тощо

З метою аналізу тканино /органно-специфічної транскрипційної активності гена *ADD1* нами виконано пошук локусів кількісних ознак експресії (eQTL – expression quantitative trait loci) для SNP rs4961 із використанням відкритої бази даних QTLbase. Найсильніша експресія eQTL (Junction Expression) гена *ADD1* (rs4961) встановлена в артеріях (аорті, гомілковій та коронарних), стравоході, товстому кишківнику, структурах головного мозку, центральній та периферійній нервовій системі, матці, яєчниках, піхві, жировій тканині, дещо менше – в серці, нирках, печінці, підшлунковій залозі, скелетних м'язах (рис. 3.6).

Нами проведено картографування eQTL по обидва боки від сайту початку транскрипції гена *ADD1* (rs4961) в межах ± 10 Мб (мегабаз) з аналізом цис-діючих, чи транс-діючих регуляторних варіантів, які передбачають характер взаємодій. Встановлено 200 асоціацій rs4961 гена *ADD1* із експресією 23

генів у різних тканинах і органах (коефіцієнт нерівноважного зчеплення (LD) алелей $R^2=0,8$), найбільш статистично значимі з яких наведено в таблиці 3.6.

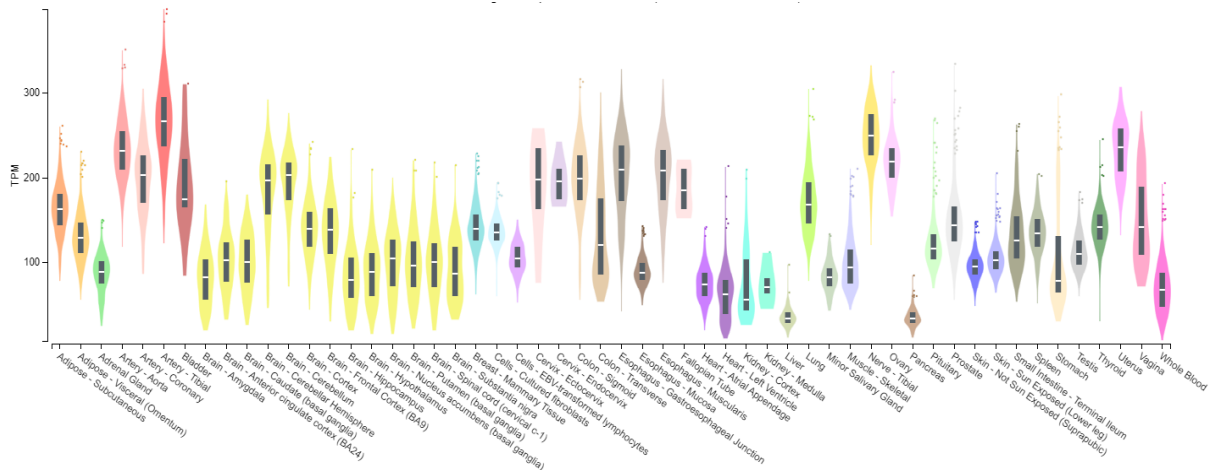


Рис. 3.6. Транскрипційна активність гена *ADD1* (1378G>T; rs4961) в органах і тканинах

Ефективний *T*-алель rs4961 викликає транскрипційну репресію гена *NOP14-AS1* (табл. 3.6): найсильніше в клітинах крові – макрофагах (моноцитах CD14) і нейротофілах CD16 ($\beta=-0,72$; $p=1,720\text{e-}8$ і $\beta=-0,63$; $p=9,130\text{e-}7$), дещо менше в базальному ядрі стріопалідарної системи мозку, фіброблестах, грудній залозі, жировій тканині, аорті, яєчках, центральній і периферійній нервовій системі (ЦНС, ПНС) ($\beta=-0,45/-0,34$, $p\leq 1,210\text{e-}5-4,060\text{e-}14$), артеріях гомілки та коронарних, печінці, стравоході, підшкірному жирі, стовбурових клітинах iPSC, легенях, мозку, простаті, товстій кишці, природних клітинах-кіллерах та шкірі ($\beta=-0,32/-0,19$, $p\leq 0,001-1,340\text{e-}15$). Вагоме зниження експресії гена *ADD1* виявили у Т-клітини крові CD4+ ($\beta=-0,68$; $p=5,050\text{e-}5$), дещо менше у нейтрофілах крові CD16 ($\beta=-0,345$; $p=0,0081$), окрім того *T*-алель викликає супресію клітин жирової тканини та крові ($\beta=-0,29$; $p=0,0017$ і $\beta=-0,18$; $p=4,500\text{e-}7$). Також *T*-алель rs4961 зменшує транскрипційну активність гена *MSANTD1* у нирках і щитоподібній залозі ($\beta=-0,36$; $p=0,025$ і $\beta=-0,33$; $p=1,220\text{e-}6$), гена *LRPAP1* у жировій тканині ($\beta=-0,21$; $p=0,029$), гена *GRK4* у Т-клітини крові CD4+, CD8+ ($\beta=-0,315$; $p=0,027$ і $\beta=-0,16$; $p=0,0021$), генів *RNF4* у ЦНС ($\beta=-0,17$; $p=2,530\text{e-}5$), *TNIP2* у нирках ($\beta=-0,48$; $p=5,070\text{e-}4$) та *MFSD10* – у CD8+ лімфоцитах крові ($\beta=-2,03$; $p=0,042$).

Кількісні ознаки тканино- /клітинспецифічної експресії eQTL і генетичної регуляції для 1378G>T поліморфізму гена альфа-аддуцину 1 (rs4961) на 4-й хромосомі

Ген, експресія якого змінюється	Тканини, клітини, орган	HGVS ефективний алель взаємодії	Сила ефекту β	SE	P
1	2	3	4	5	6
NOP14-AS1	Моноцити CD14	T	-0,7194	0,1276	1,720e-8
	Нейтрофіли CD16	T	-0,6302	0,1284	9,130e-7
	Путамен (базальне ядро в складі стріопалідарної системи мозку)	T	-0,4532	0,0977	1,210e-5
	Грудна залоза	T	-0,4166	0,0702	1,280e-8
	Фібробласти	T	-0,3959	0,0493	4,060e-14
	Жирова тканина	T	-0,3727	0,0927	6,810e-5
	Аорта	T	-0,3727	0,0464	1,880e-14
	Яєчки	T	-0,3694	0,0780	3,530e-6
	ЦНС	T	-0,3514	0,0462	1,630e-13
	ПНС	T	-0,3397	0,0549	2,030e-9
	Артерія гомілки	T	-0,3236	0,0392	1,340e-15
	Печінка	T	-0,3200	0,0756	2,900e-5
	Стравохід	T	-0,3153	0,0439	3,300e-12
	Коронарні артерії	T	-0,3047	0,0633	3,200e-6
	Підшкірний жир	T	-0,2990	0,0526	3,030e-8
	Стовбурові клітини iPSC	-	-0,2895	0,0883	0,0010
	Легені	T	-0,2750	0,0559	1,200e-6
	Мозок	T	-0,2700	0,0565	2,330e-6
	Простата	T	-0,2700	0,0570	2,860e-6
	Товста кишка	T	-0,2451	0,0550	1,230e-5
	Природні клітини-кіллери крові	T	-0,2213	0,0413	1,400e-7
	Шкіра	T	-0,1921	0,0474	5,730e-5

1	2	3	4	5	6
ADD1	Т-клітини крові CD4+	-	-0,6865	0,1624	5,050e-5
	Нейтрофіли крові CD16	-	-0,3452	0,1304	0,0081
	Жирова тканина	T	-0,2945	0,0933	0,0017
	Кров	T	-0,1803	0,0357	4,500e-7
MSANTD1	Нирки	T	-0,3581	0,1568	0,0246
	Щитовидна залоза	T	-0,3264	0,0660	1,220e-6
LRPAP1	Жирова тканина	T	-0,2060	0,0939	0,0287
GRK4	Т-клітини крові CD4+	T	-0,3155	0,1426	0,0269
	Т-клітини крові CD8+	T	-0,1621	0,0523	0,0021
RNF4	ЦНС	T	-0,1684	0,0396	2,530e-5
TNIP2	Нирки	-	-0,4763	0,1323	5,070e-4
MFSD10	Т-клітини крові CD8+	T	-2,0302	0,9714	0,0423

Примітка. ЦНС, ПНМ – центральна, периферійна нервова система; iPSC - Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини; SE (standard error) - стандартна похибка.

Тканиноспецифічну eQTL експресію rs4961 гена *ADD1* (chr4:2906707 (hg19), ділянка +/- 10M) виявили у 37 тканинах, із 23 фенотиповими ознаками, 200 асоціацій локусів кількісних ознак експресії, з яких 200 цис-варіантів (*cis*-QTL), 0 транс-варіантів (*trans*-QTL). Встановили також 73 локуси кількісних ознак метилювання (mQTL) rs4961 гена *ADD1*, 2 локуси кількісних ознак білків (pQTL – protein quantitative trait locus), 34 локуси кількісних ознак сплайсингу (sQTL), 14 локусів кількісних ознак модифікації гістонів (hQTL), 23 локуси кількісних ознак використання транскрипту (tuQTL) і 4 локуси інкорпорованих довгих некодуючих ділянок РНК (lncRNA) (рис. 3.7-3.11).

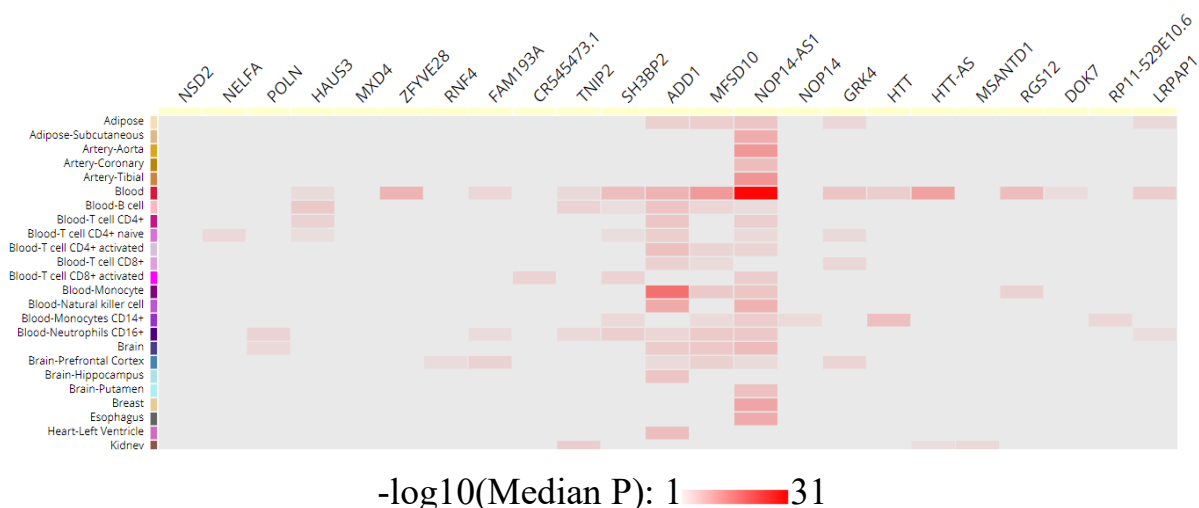


Рис. 3.7. Теплова карта цисрегуляції (ділянка +/- 10M) залежних ознак на рівні органу/тканини/клітин (вертикальний стовпчик) і молекулярних (генетичних) eQTL ознак (горизонтальний рядок) для rs4961 гена *ADD1* (chr4:2906707; hg19). Насиченість кольору лунки – середній P-показник eQTL.

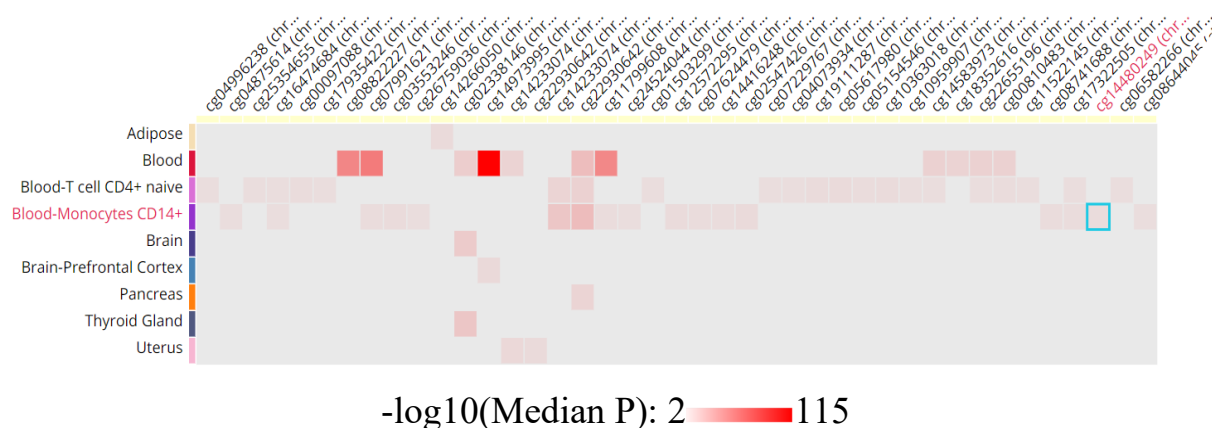


Рис. 3.8. Теплова карта візуалізації (ділянка +/- 10M) молекулярних (генетичних) локусів кількісних ознак метилювання mQTL (горизонтальний рядок) і залежних ознак (цисрегуляції) на рівні клітина/тканина/орган (вертикальний стовпчик) для rs4961 гена *ADD1* (chr4:2906707; hg19). Насиченість кольору лунки – медіана P-значення mQTL.

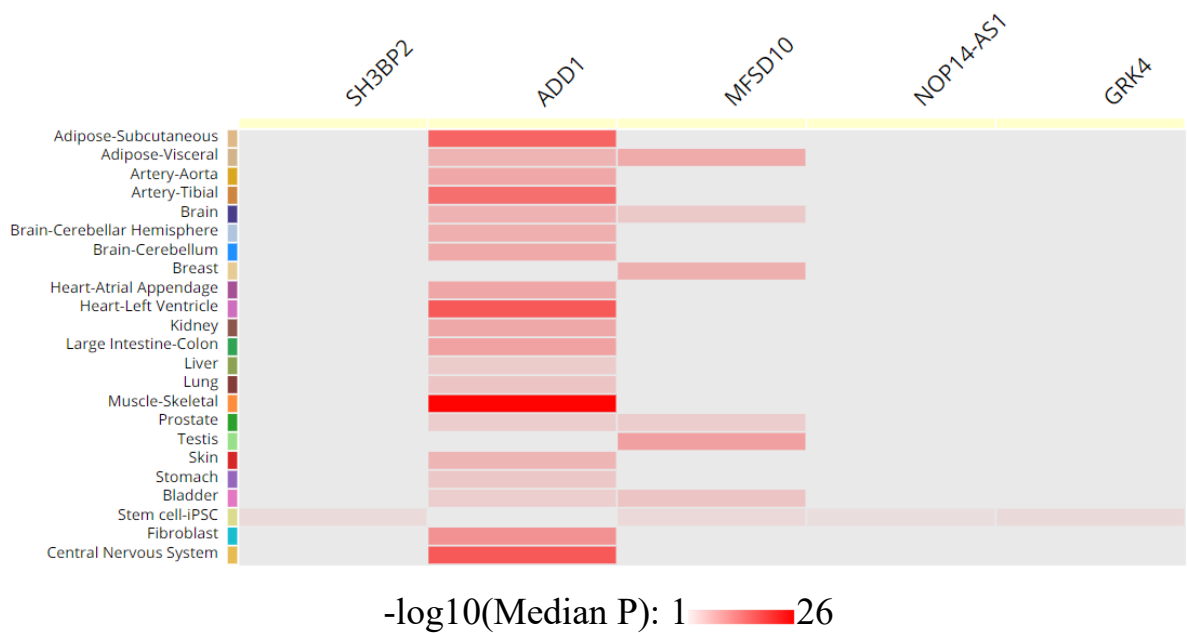


Рис. 3.9. Теплова карта візуалізації (ділянка +/- 10M) молекулярних (генетичних) локусів кількісних ознак сплайсингу (splicing quantitative trait locus) sQTL (горизонтальний рядок) і залежних ознак (дисрегуляції) на рівні клітина/тканина/орган (вертикальний стовпчик) для rs4961 гена *ADD1* (chr4:2906707; hg19). Насиченість кольору лунки – медіана Р-значення sQTL.

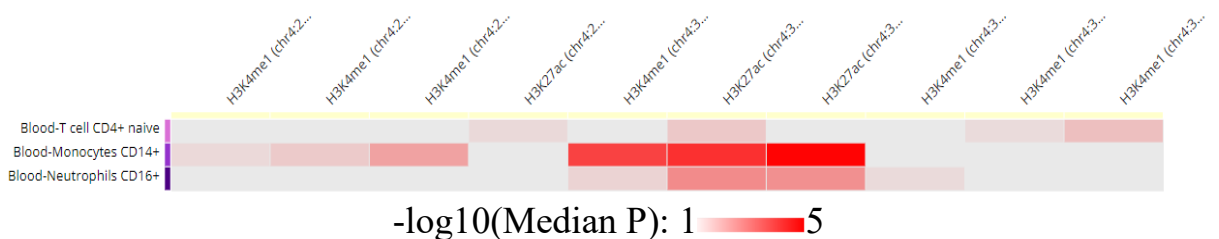


Рис. 3.10. Теплова карта візуалізації (ділянка +/- 10M) молекулярних (генетичних) локусів кількісних ознак модифікації гістонів (histone modification quantitative trait locus) hQTL (горизонтальний рядок) і залежних ознак (дисрегуляції) на рівні клітин крові (вертикальний стовпчик) для rs4961 гена *ADD1* (chr4:2906707; hg19). Насиченість кольору лунки – медіана Р-значення hQTL.

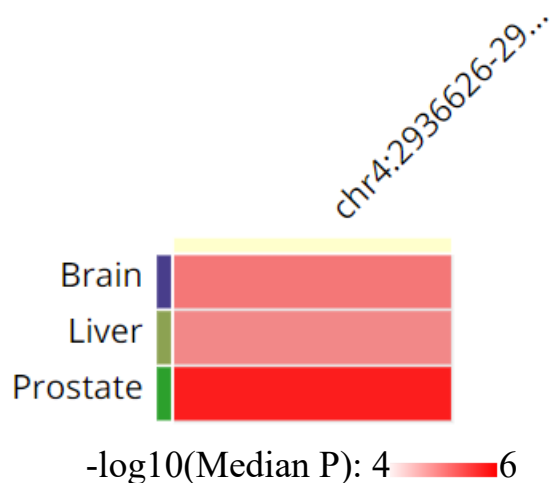


Рис. 3.11. Теплова карта візуалізації (ділянка $\pm 10M$) молекулярних (генетичних) локусу кількісних ознак експресії довгих некодуючих ділянок РНК (lncRNA expression quantitative trait locus) IncRNAQTL (горизонтальний рядок) і залежних ознак (цисрегуляції) на рівні тканини/органу (вертикальний стовпчик) для rs4961 гена *ADD1* (chr4:2906707; hg19). Насиченість кольору лунки – медіана P-значення IncRNAQTL.

Висновки: 1. Мутація гена альфа-аддуцину 1 *ADD1* (Gly460Trp, rs4961) у пацієнтів із первинною АГ жителів Північної Буковини зустрічається із частотою 15,97%, що на 10,07% рідше, ніж у практично здорових ($\chi^2=3,65$; $p=0,041$). В обох групах алельний розподіл не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* із домінуванням дикого *G*-алеля над *T*-алелем: у хворих – у 5,26 разу ($\chi^2=133,39$; $p<0,001$), у контролі – у 2,84 разу ($\chi^2=44,08$; $p<0,001$). Частоти алелей відповідають таким у європеїдних популяціях: $P_G=0,74-0,84$, $P_T=0,16-0,26$ ($p>0,05$). Бінарна логістична регресія підтвердила погранично низьку ймовірність розвитку ЕАГ у носіїв *T*-алеля в рамках адитивної моделі [$OR=0,52$; 95%CI: 0,26-1,0; $p=0,05$] із найнижчою похибкою позавибіркового передбачення Акайке (КА=14,81).

2. Транскриптомна активність гена *ADD1* (rs4961) реалізується через 5 основних супершляхів (GeneCard): активацію цАМФ-залежної протеїн-кінази А ($F=0,77$); реактомні шляхи взаємодії через IRE1alpha сигналінг, активацію шаперонів та їх генів ($F=0,53-0,55$); шлях апоптозного розщеплення клітинних білків, у тч цитоскелетних, опосередкованих каспазами ($F=0,73$); клітинні реакції на подразники, у тч на стрес ($F=0,98$); активацію апоптозу ($F=0,85$).

3. Експресію eQTL гена *ADD1* (rs4961) (chr4:2906707 (hg19), у картографованій ділянці +/- 10М по обидва боки від сайту початку транскрипції) підтверджено у 37 тканинах і органах із 23 фенотиповими ознаками, виявлено 200 асоціацій локусів кількісних ознак транскрипційної активності, з яких 200 цис-варіантів (*cis*-QTL), 0 транс-варіантів (*trans*-QTL), 73 локуси кількісних ознак метилювання (mQTL) rs4961, 34 локуси кількісних ознак сплайсингу (sQTL), 14 локусів модифікації гістонів (hQTL), 2 локуси білків (pQTL), 23 локуси використання транскрипту (tuQTL) і 4 локуси інкорпорованих довгих некодуючих ділянок РНК (lncRNA).

Ефективний *T*-алель rs4961 викликає транскрипційну репресію генів *NOP14-AS1*: найсильніше в клітинах крові – макрофагах (моноцитах CD14) і нейтрофілах CD16 ($\beta=-0,72$; $p=1,720e-8$ і $\beta=-0,63$; $p=9,130e-7$), дещо менше в базальному ядрі стріопалідарної системи мозку, фібробластах, грудній залозі, жировій тканині, аорті, яєчках, центральній і периферійній нервовій системі (ЦНС, ПНС) ($\beta=-0,45/-0,34$, $p\leq 1,210e-5-4,060e-14$). Вагоме зниження експресії гена *ADD1* виявили у Т-клітині крові CD4+ ($\beta=-0,68$; $p=5,050e-5$), дещо менше у нейтрофілах CD16 ($\beta=-0,345$; $p=0,0081$). Окрім того *T*-алель rs4961 викликає супресію клітин жирової тканини та крові ($\beta=-0,29$; $p=0,0017$ і $\beta=-0,18$; $p=4,500e-7$), зменшує транскрипційну активність гена *MSANTD1* у нирках і щитоподібній залозі ($\beta=-0,36$; $p=0,025$ і $\beta=-0,33$; $p=1,220e-6$), гена *LRPAP1* у жировій тканині ($\beta=-0,21$; $p=0,029$), гена *GRK4* у Т-клітинах крові CD4+, CD8+ ($\beta=-0,315$; $p=0,027$ і $\beta=-0,16$; $p=0,0021$), генів *RNF4* у ЦНС ($\beta=-0,17$; $p=2,530e-5$), *TNIP2* – у нирках ($\beta=-0,48$; $p=5,070e-4$) та *MFSD10* – у CD8+ лімфоцитах крові ($\beta=-2,03$; $p=0,042$).

3.2. Розвиток солечутливості / солерезистентності, ушкодження нирок за есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних, молекулярно-метаболічних і генетичного чинників

Метою підрозділу є встановлення ролі клінічно-антропометричних та метаболічно-гормональних предикторів, демографічних даних, 1378G>T

(Gly460Trp) поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) у розвитку солечутливості / солерезистентності, ХХН (за зниження ШКФ) у хворих на ЕАГ.

Розподіл генотипів з урахуванням статі за домінантною моделлю успадкування наведено в таблиці 3.7. Статистично значимих відмінностей залежності розвитку ЕАГ з урахуванням статі та поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961) не встановили.

Таблиця 3.7

Розподіл 1378G>T поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961) у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статі

Генотипи, алелі, n (%)			Дослідна група, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)	χ^2	p
<i>ADD1</i> (1378G>T), n (%)	<i>GG</i>	Ч	15 (20,83)	10 (20,83)	0,55	0,458
		Ж	35 (48,61)	16 (33,33)		
	<i>GT, TT</i>	Ч	6 (8,33)	8 (16,67)	0,42	0,517
		Ж	16 (22,22)	14 (29,17)		

Примітка. Ч – чоловіки; Ж – жінки; n – абсолютна кількість

Тоді як частота осіб з ожирінням ($IMT \geq 30,0$ кг/м²) вагомо переважала серед хворих на ЕАГ (табл. 3.8): у носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961) – на 25,0% ($\chi^2=8,32$; $p=0,004$), у власників *T*-алеля – на 12,5% ($\chi^2=4,37$; $p=0,037$). Наявність ЕАГ підвищує ризик ОЖ незалежно від поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961): у носіїв *GG*-генотипу у 3,57 разу (OR 95%CI: 1,46-8,71; $p=0,003$), дещо вище у осіб із *T*-алелем – у 4,6 разу (OR 95%CI: 1,0-21,56; $p=0,031$) відповідно.

Вірогідних відмінностей у розподілі хворих за тяжкістю ЕАГ (АТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.), рівнем ШКФ за креатиніном (ШКФкр ≤ 60 мл/хв/1,73м²) і цистатином-С (ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73м²) із урахуванням 1378G>T поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) не встановили (табл. 3.9). Необхідно зауважити, що нами виявлено посеред всіх хворих на ЕАГ (n=100) зниження ШКФ за креатиніном ≤ 60 мл/хв/1,73 м² за формулою Cockcroft-Gault тільки у 8 осіб, за формулою СКД-ЕРІ за креатиніном ШКФкр ≤ 60

мл/хв/1,73 м² - у 32 осіб (з них у 24 виконали генотипування), за формулою СКД-ЕРІ за цистатином-С зниження ШКФцис ≤60 мл/хв/1,73 м² встановили у 43 осіб (для 35 хворих провели генотипування). Для подальшого аналізу з урахуванням офіційних рекомендацій KDIGO користувались формулами розрахунку ШКФкр і ШКФцис за СКД-ЕРІ.

Таблиця 3.8

Частота ожиріння у обстежених з урахуванням 1378G>T поліморфізму гена *ADD1* (rs4961)

Генотипи гена <i>ADD1</i> (1378G>T)	ІМТ, кг/м ²	Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	χ^2	p
<i>GG</i> -генотип, n=76 (%)	≤24,9	10 (20,83)	3 (4,17)	8,28	0,004
	25,0-29,9	8 (16,67)	17 (23,61)	0,84	0,359
	30,0-34,9	8 (16,67)	17 (23,61)	0,84	0,359
	≥35,0	0	13 (18,05)	9,72	0,002
	≥30,0	8 (16,67)	30 (41,67)	8,32	0,004
<i>GT, TT</i> , n=44 (%)	≤24,9	8 (16,67)	2 (2,78)	-	0,009
	25,0-29,9	12 (25,0)	8 (11,11)	4,0	0,045
	30,0-34,9	2 (4,17)	6 (8,33)	-	0,308
	≥35,0	0	6 (8,33)	-	0,043
	≥30,0	2 (4,17)	12 (16,67)	4,37	0,037

Таблиця 3.9

Швидкість клубочкової фільтрації та тяжкість артеріальної гіпертензії з урахуванням 1378G>T поліморфізму гена *ADD1* (rs4961)

Показники		Генотипи гена <i>ADD1</i> , n=72 (%)		χ^2	p
		<i>GG</i> -генотип, n=50	<i>GT-, TT</i> -генотипи, n=22		
АТ, мм рт.ст.	<160/<100	29 (58,0)	11 (50,0)	0,4	0,527
	≥160/≥100	21 (42,0)	11 (50,0)		
ШКФкр, мл/хв/1,73м ²	>60	35 (70,0)	13 (59,09)	0,82	0,365
	≤60	15 (30,0)	9 (40,91)		
ШКФцис, мл/хв/1,73м ²	>60	25 (50,0)	12 (54,55)	0,13	0,718
	≤60	25 (50,0)	10 (45,45)		

Примітка. АТ – артеріальний тиск; ШКФкр, ШКФцис – швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ за креатиніном (кр), цистатином (цис).

Зазначений вище розподіл (за тяжкістю ЕАГ, ШКФ за креатиніном і цистатином, $1378G>T$ поліморфізмом гена *ADD1*) із додатковим урахуванням статі у домінантній моделі успадкування також не супроводжувався статистично значимим відмінностями (табл. 3.10). Однак, необхідно зауважити, що серед хворих на ЕАГ переважають особи зі збереженою ШКФ (СКД-ЕРІ): серед носіїв *GG*-генотипу – у 70,0% (n=35) з урахуванням концентрації креатиніну (кр), у 50% (n=25) осіб – за рівнем цистатину-С крові (цис), у власників *T*-алеля – у 59,09% (n=13) і 54,54% (n=12) відповідно.

Таблиця 3.10

Швидкість клубочкової фільтрації та тяжкість артеріальної гіпертензії залежно від $1378G>T$ поліморфізму гена *ADD1* та статі

Показники		Генотипи гена <i>ADD1</i> , n=72 (%)				χ^2	p
		<i>GG</i> -генотип, n=50		<i>GT</i> -, <i>TT</i> - генотипи, n=22			
		Ч	Ж	Ч	Ж		
АТ, мм рт.ст.	<160/<100	7 (14,0)	22 (44,0)	3 (13,64)	8 (36,36)	<1,0	0,568
	≥160/≥100	8 (16,0)	13 (26,0)	3 (13,64)	8 (36,36)	<1,0	0,418
χ^2 ; p		$\chi^2=1,13$; p=0,288		$\chi^2<1,0$; p=0,682		-	-
ШКФкр, мл/хв/1,73м ²	>60	9 (18,0)	26 (52,0)	4 (18,18)	9 (40,91)	<1,0	0,495
	≤60	6 (12,0)	9 (18,0)	2 (9,09)	7 (31,32)	<1,0	0,332
χ^2 ; p		$\chi^2>0,05$; p=0,248		$\chi^2<1,0$; p=0,523		-	-
ШКФцис, мл/хв/1,73м ²	>60	5 (10,0)	20 (40,0)	4 (18,18)	8 (36,36)	<1,0	0,311
	≤60	10 (20,0)	15 (30,0)	2 (9,09)	8 (36,36)	<1,0	0,236
χ^2 ; p		$\chi^2=3,68$; p=0,047		$\chi^2<1,0$; p=0,417		-	-

Примітка. ШКФкр, цис – швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ за креатиніном (кр), цистатином (цис); Ч – чоловіки; Ж – жінки.

Відносно частіше ХХН (за ШКФкр, ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73 м²) розвивається у чоловіків, ніж у жінок, носіїв *GG*-генотипу за ШКФкр – на 14,29% (40,0% проти 25,71% у жінок, $p=0,248$), за ШКФцис – на 23,81% (66,67% проти 42,86%, $\chi^2=3,68$; $p=0,047$). Тоді, як у власників *T*-алеля на-впаки у чоловіків ХХН розвивається рідше на 10,42%, ніж у жінок (33,33% проти 43,75%, $p>0,05$) і за ШКФцис – на 16,67% (33,33% проти 50,0%, $p>0,05$) відповідно. *GG*-генотип гена *ADD1* підвищує ризик ХХН (за ШКФцис) у чоловіків у 2,67 разу (OR 95%CI: 1,0-7,34; $p=0,047$).

Вік хворих на ЕАГ через призму розподілу генотипів гена *ADD1* (rs4961) перевищував такий у групі здорових: у носіїв *GG*-генотипу на 30,77% ($p<0,001$), у осіб із *T*-алелем – на 42,58% ($p<0,001$) (табл. 3.11). Поміж обстеженими кількісно домінують жінки над чоловіками: серед хворих – у 2,42 разу ($\chi^2=25,0$; $p<0,001$), у групі контролю – у 1,67 разу ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$). ЦД2, збільшення ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² у чоловіків, зниження ШКФкр, ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73 м² не мали залежності від поліморфізму гена *ADD1* (rs4961) та не впливали на ризик появи ЕАГ у обстеженій популяції.

Загалом курили 20,83% ($n=15$) хворих і 8,33% ($n=4$) практично здорових. У хворих на ЕАГ відносно частіше реєстрували обтяжений спадковий анамнез за серцево-судинними захворюваннями, ніж серед здорових, однак вірогідно тільки у носіїв *GG*-генотипу на 22,77% ($\chi^2=3,69$; $p=0,045$); ожиріння та збільшення ОТ (>88 см у жінок, >102 см – у чоловіків) також частіше траплялось серед хворих на ЕАГ: у носіїв *GG*-генотипу – на 29,23% ($\chi^2=5,85$; $p=0,016$) і 31,85% ($\chi^2=7,86$; $p=0,005$), у власників *T*-алеля – на 45,46% ($\chi^2=10,48$; $p=0,001$) і 72,73% ($\chi^2=23,47$; $p<0,001$) відповідно. Аналогічно переважало співвідношення ОТ/ОС, але вірогідно тільки у жінок: у носіїв *GG*-генотипу – на 70,39% ($\chi^2=22,80$; $p<0,001$), у осіб із *T*-алелем траплялось серед 81,25% осіб ($\chi^2=20,07$; $p<0,001$).

Окремі демографічні, клінічні та антропометричні дані обстежених залежно від 1378G>T поліморфізму гена *ADD1* (rs4961)

Показники		Контроль, n=48 (%)		Хворі, n=72	
		<i>GG</i> -генотип, n=26	<i>GT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n=22	<i>GG</i> -генотип, n=50	<i>GT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n=22
Вік, роки		43,61±5,47	41,33±5,66	57,03±6,05 P<0,001	58,93±4,80 P<0,001
Стать, n (%)	Ж	16 (61,54)	14 (63,64)	35 (70,0)	16 (72,73)
	Ч	10 (38,46)	8 (36,36)	15 (30,0)	6 (27,27)
Курці, n (%)		0	4 (18,18)	10 (20,0)	5 (22,73)
Обтяжена спадковість за ССЗ, n (%)		18 (69,23)	17 (77,27)	46,0 (92,0)	19,0 (86,36)
ЦД 2, n (%)		0	0	19 (38,0)	10 (45,45)
Ожиріння, n (%)		8 (30,77)	2 (9,09)	30 (60,0)	12 (54,55)
ОТ, n (%)	↑	12 (46,15)	2 (9,09)	39 (78,0)	18 (81,82)
	N	14 (53,85)	20 (90,91)	11 (22,0)	4 (18,18)
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	2 (12,5)	29 (82,86)	13 (81,25)
		N	14 (87,5)	6 (17,14)	3 (18,75)
	Ч	↑	2 (20,0)	8 (53,33)	3 (50,0)
		N	8 (80,0)	7 (46,67)	3 (50,0)
ІМТ, n (%)	Ж	↑(≥25,0)	10 (62,5)	33 (94,29)	13 (81,25)
		N (<25,0)	6 (37,5)	2 (5,71)	3 (18,75)
	Ч	↑(≥25,0)	6 (60,0)	14 (93,33)	6 (100,0)
		N (<25,0)	4 (40,0)	1 (6,67)	0
ІМТ, n (%)	↑(≥25,0)	16 (61,54)	14 (63,64)	47 (94,0)	19 (86,36)
	N (<25,0)	10 (38,46)	8 (36,36)	3 (6,0)	3 (13,64)

Примітка. Ж – жінки; Ч – чоловіки; P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ЦД 2 – цукровий діабет тип 2; ОС – окружність стегон; ОТ – окружність талії; ІМТ – індекс маси тіла.

Епідеміологічний аналіз підтвердив зростання ризику ЕАГ майже удвічі за *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961) (OR=1,92; 95%CI: 0,90-4,10; p=0,066), обтяженої спадковості за ССЗ – у 4 рази та у курців – у понад 8,5 разів, але тільки із *GG*-генотипом (OR=4,0; 95%CI: 1,15-13,88; p=0,027 і OR=8,67; 95%CI: 1,04-72,32; p=0,02 відповідно) (табл. 3.12).

Окремі клінічно-антропометричні та демографічні предиктори артеріальної гіпертонії у обстеженій популяції залежно від *1378G>T* поліморфізму гена *ADD1* (rs4961)

Незалежний чинник			<i>GG</i> -генотип гена <i>ADD1</i>			<i>T</i> -алель гена <i>ADD1</i>		
			OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	p
Генотипи			1,92	0,90-4,10	0,066	0,52	0,24-1,11	0,089
Стать	Ж		1,91	0,75-4,85	0,169	1,52	0,42-5,47	0,517
	Ч		0,69	0,25-1,85	0,458	0,66	0,18-2,36	0,373
САТ / ДАД ≥160/100 мм рт.ст			0,72	0,26-1,98	0,354	1,38	0,50-3,78	0,527
Обтяжена спадковість за ССЗ			4,0	1,15-13,88	0,027	2,94	0,50-17,14	0,206
ЦД2			0,73	0,27-2,03	0,554	1,36	0,49-1,75	0,367
Куріння			8,67	1,04-72,32	0,02	1,32	0,30-5,77	0,50
Ожиріння			3,37	1,23-9,24	0,014	12,0	2,24-64,29	0,001
ІМТ, кг/м ²	Ж	≥25,0	9,90	1,72-56,96	0,008	5,78	1,12-29,85	0,029
		<25,0	0,1	0,02-0,58		0,17	0,03-0,89	
	Ч	≥25,0	9,33	0,85-101,9	0,064	-	-	1,0
		<25,0	0,11	0,01-1,17		-	-	
ОТ/ ОС	Ж	>0,85	33,83	6,04-189,5	<0,001	60,67	5,58-659,3	<0,001
	Ч	>0,95	4,57	0,72-29,13	0,105	3,0	0,21-28,84	0,343
ОТ, см	Ж	>88	4,14	1,49-11,48	0,006	45,0	7,34-275,8	<0,001
	Ч	>102						
ШКФкр, ≤60мл/хв/1,73м ²			0,62	0,22-1,76	0,261	1,62	0,57-4,58	0,365
ШКФцис, ≤60мл/хв/1,73м ²			1,20	0,44-3,28	0,718	0,83	0,30-2,28	0,461

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; САТ/ДАТ – систолічний / діастолічний артеріальний тиск; Ч – чоловіки; Ж - жінки; ОТ/ОС – окружність талії/стегон; ШКФкр, цис – швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ за креатиніном (кр), цистатином (цис); OR – odds ratio; 95%CI – 95% Confidence Intervals.

Ризик ЕАГ підвищується незалежно від поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961), дещо сильніше у власників мутаційного *T*-алеля: за ожиріння у 3,37 і 12 разів (95%CI: 1,23-9,24; p=0,014 і 95%CI: 2,24-64,29;

$p=0,001$), за збільшення ОТ (Ж >88 см, Ч >102 см) – у 4,14 і 45 разів (95%СІ: 1,49-11,48; $p=0,006$ і 95%СІ: 7,34-275,8; $p<0,001$), за зростання ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² і ОТ/ОС >0,85 уо, але тільки у жінок – у 5,78-9,90 і 30,33-60,67 разу (95%СІ: 1,12-56,96; $p\leq 0,029$ -0,008 і 95%СІ: 5,58-659,3; $p<0,001$) відповідно.

За реакцією на сольове навантаження всіх обстежених розподілили на "солечутливих" і "солерезистентних". Серед хворих на ЕАГ "солечутливих" було 54,0% (54) особи: 81,48% (44) жінок, 18,52% (10) – чоловіків; у контролі 20,0% (12) осіб – 66,67% (8) жінок і 33,33% (4) чоловіків, відповідно (рис. 3.12). Солерезистентних серед хворих (загалом 46% - 46 осіб) жінок і чоловіків було 76,09% (35) і 23,91% (11); у контролі (загалом 80,0%) – 62,5% (30) і 37,5% (18) осіб відповідно. Відносна частота солечутливих серед хворих загалом переважала над такими у контролі, а солерезистентних навпаки менше, ніж у контролі – на 34,0% ($\chi^2=17,89$; $p<0,001$). Необхідно зауважити, що серед жінок відносно більше солечутливих – на 14,81% ($\chi^2=12,47$; $p<0,001$), ніж у контролі, а серед чоловіків навпаки менше – на 14,81% ($\chi^2=4,24$; $p=0,029$). Статистично значимих відмінностей розподілу "солечутливих" і "солерезистентних" з урахуванням статі ні серед пацієнтів із ЕАГ, ні серед здорових не встановили.

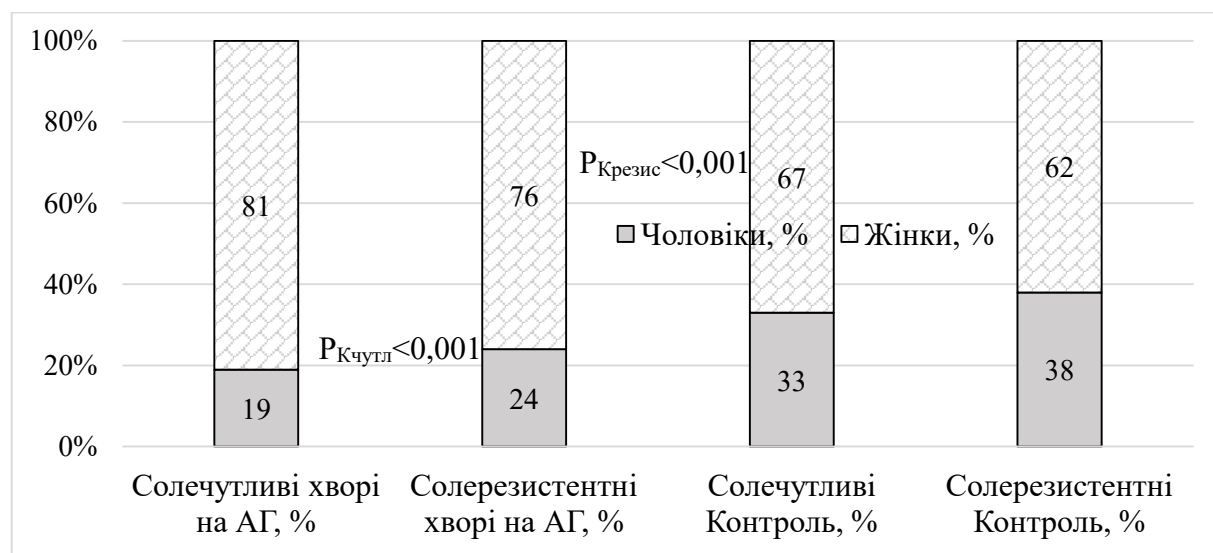


Рис. 3.12. Розподіл хворих і практично здорових за солечутливістю / солерезистентністю та статтю. Р_{Кчутл} / Р_{Крезис} – вірогідність відмінностей із групою контролю солечутливих / солерезистентних.

Розподіл хворих на ЕАГ "солечутливих" і "солерезистентних" з урахуванням поліморфних варіантів гена *ADD1* (1378G>T; rs4961) наведено на рисунку 3.13. Серед носіїв GG-генотипу (n=50) "солечутливих" було 60,0% (30), "солерезистентних" – 40,0% (20) ($\chi^2=4,0$; $p=0,045$). А серед власників T-алеля (n=22) – 54,55% (12) і 45,45% (10), відповідно ($\chi^2=0,19$; $p=0,663$).



Рис. 3.13. Розподіл хворих за солечутливістю та поліморфними варіантами гена *ADD1* (1378G>T; rs4961)

Відносна частота солечутливих пацієнтів із ЕАГ носіїв T-алеля гена *ADD1* (1378G>T; rs4961) переважала над такими в контролі на 11,90%, а солерезистентних у контролі навпаки була вищою на 22,22% ($\chi^2=10,48$; $p=0,001$) (табл. 3.13). Солечутливі жінки домінували серед хворих – на 14,81% ($\chi^2=12,47$; $p<0,001$), а в контролі – солерезистентні чоловіки на 13,59% ($\chi^2=4,24$; $p=0,039$). Частота тяжчого перебігу ЕАГ (АТ $\geq 160/100$ мм рт.ст.) переважає серед солечутливих на 18,04% (46,30% проти 28,26%, $\chi^2=3,43$; $p=0,049$), як і частота обтяженої спадковості за ССЗ на 7,40% ($\chi^2=15,39$; $p<0,001$), ожиріння – на 24,07% ($\chi^2=3,45$; $p=0,049$). Частота елевації ІМТ ($\geq 25,0$ кг/м²) і ОТ/ОС у жінок ($>0,85$ уо) солечутливих становила 100% ($\chi^2=7,75$; $p=0,005$) і була більшою на 86,36% ($\chi^2=35,39$, $p<0,001$), а у солерезистентних – на 60,0% ($\chi^2=5,25$; $p=0,021$) і 31,42% ($\chi^2=23,80$; $p<0,001$) відповідно. Частота збільшеного ОТ у солерезистентних жінок із ЕАГ переважала на 42,86% ($\chi^2=22,06$, $p<0,001$).

Окремі демографічні, клінічні та антропометричні дані обстежених залежно від солечутливості та солерезистентності

Показники			Контроль, n=60 (%)		Хворі, n=100		
			Солечут- ливі, n=12	Солерезис- тентні,n=48	Солечут- ливі, n=54	Солерезис- тентні, n=46	
Генотипи гена <i>ADD1</i>	<i>GG-</i>		10 (83,33)	16 (44,44)	30 (71,43)	20 (66,67)	
	<i>GT-,TT-</i>		2 (16,67)	20 (55,55)	12 (28,57)	10 (33,33)	
Вік, роки			44,50±5,0	43,08±5,76	59,70±6,88 P<0,001	60,06±5,34 P<0,001	
Стать, n (%)		Ж	8 (66,67)	30 (62,50)	44 (81,48)	35 (76,09)	
		Ч	4 (33,33)	18 (37,50)	10 (18,52)	11 (23,91)	
САТ / ДАД ≥160/100 мм рт.ст		Ж	-	-	18 (40,91)	9 (25,71)	
		Ч	-	-	7 (70,0)	4 (36,36)	
Курці, n (%)			2 (16,67)	4 (8,33)	10 (18,52)	8 (17,39)	
Обтяжена спадко- вість за ССЗ, n (%)			8 (66,67)	37 (77,08)	40 (74,07)	35 (76,09)	
ЦД 2, n (%)			0	0	22 (40,74)	11 (23,91)	
Ожиріння, n (%)			8 (66,67)	2 (4,17)	49 (90,74)	5 (10,87)	
ОТ, n (%)	Ж	↑(>88 см)	6 (75,0)	4 (13,00)	43 (97,73)	25 (71,43)	
		N	2 (25,0)	26 (86,67)	1 (2,27)	10 (28,57)	
	Ч	↑(>102см)	4 (100,0)	4 (22,22)	10 (100,0)	2 (18,18)	
		N	0	14 (77,78)	0	9 (81,82)	
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑(>0,85)	2 (25,0)	2 (6,67)	41 (93,18)	23 (65,71)	
		N	6 (75,0)	28 (93,33)	3 (6,82)	12 (34,29)	
	Ч	↑(>0,95)	4 (100,0)	6 (33,33)	8 (80,0)	3 (27,27)	
		N	0	12 (66,67)	2 (20,0)	8 (72,73)	
ІМТ, n (%)	Ж	↑(≥25,0)	6 (75,0)	16 (53,33)	44 (100,0)	28 (80,0)	
		N (<25,0)	2 (25,0)	14 (46,67)	0	7 (20,0)	
	Ч	↑(≥25,0)	4 (100,0)	12 (66,67)	10 (100,0)	10 (90,91)	
		N (<25,0)	0	6 (33,33)	0	1 (9,09)	
ІМТ, n (%)		↑(≥25,0)	10 (83,33)	28 (58,33)	54 (100,0)	38 (82,61)	
ШКФкр ≤60мл/хв/1,73м ²			Ж	-	-	18 (40,91)	13 (37,14)
			Ч	-	-	1 (10,0)	0
ШКФцис ≤60мл/хв/1,73м ²			Ж	-	-	18 (40,91)	17 (48,57)
			Ч	-	-	6 (60,0)	2 (18,18)

Примітка. Ж – жінки; Ч – чоловіки; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ЦД 2 – цукровий діабет тип 2; ОС, ОТ – окружність стегон, талії; ІМТ – індекс маси тіла; ШКФкр, цис – швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ за креатиніном (кр), цистатином (цис).

Епідеміологічний аналіз підтвердив збільшення ймовірності солечутливості у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T; rs4961) у 12 разів (OR 95%CI: 2,24-64,29; $p=0,001$), незалежно від статі – у жінок у 4,71 разу (OR 95%CI: 1,92-11,56; $p<0,001$), у чоловіків – у 4,09 разу (OR 95%CI: 1,03-16,28; $p=0,041$) відповідно (табл. 3.14). Наявність солечутливості збільшує ризик тяжчого перебігу ЕАГ у понад 2 рази (OR 95%CI: 1,0-5,05; $p=0,049$), із пограничною ймовірністю появи ЦД2 типу (OR=2,19; OR 95%CI: 0,92-5,21; $p=0,057$).

Таблиця 3.14

Окремі клінічно-антропометричні, демографічні та генетичні предиктори артеріальної гіпертонії у обстеженій популяції залежно від солечутливості, чи солерезистентності

Незалежний чинник			Солечутливість			Солерезистентність		
			OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	p
Генотипи гена <i>ADD1</i>	<i>GG</i> -		2,40	0,91-6,34	0,074	0,42	0,16-1,10	0,061
	<i>GT</i> -, <i>TT</i> -		12,0	2,24-64,29	0,001	0,08	0,02-0,48	0,001
Стать	Ж		4,71	1,92-11,56	<0,001	0,21	0,09-0,52	<0,001
	Ч		4,09	1,03-16,28	0,041	0,24	0,06-0,97	0,039
САТ / ДАД $\geq 160/100$ мм рт.ст			2,19	1,0-5,05	0,049	0,46	0,20-1,01	0,05
Обтяжена спадковість за ССЗ			5,43	2,23-13,18	<0,001	0,18	0,08-0,45	<0,001
ЦД2			2,19	0,92-5,21	0,057	0,46	0,19-1,09	0,06
Куріння			2,50	0,36-17,32	0,320	0,4	0,06-2,77	0,640
Ожиріння			4,90	1,08-22,23	0,049	0,20	0,05-0,93	0,049
ІМТ, кг/м ²	Ж	$\geq 25,0$	-	-	0,021	3,50	1,17-10,43	0,022
	Ч	$\geq 25,0$	-	-	-	5,0	0,51-48,75	0,151
ОТ/ОС	Ж	$>0,85$	41,0	5,64-298,1	<0,001	26,83	5,44-132,3	<0,001
	Ч	$>0,95$	-	-	-	0,75	0,14-3,90	0,533
ОТ, см	Ж	>88	14,33	1,12-183,2	0,05	16,25	4,50-58,62	<0,001
	Ч	>102	-	-	-	0,78	0,12-5,16	0,592
ШКФкр, ≤ 60 мл/хв/1,73м ²	Ж		1,17	0,47-2,92	0,729	0,85	0,34-2,12	0,457
	Ч		-	-	-	-	-	-
ШКФчис, ≤ 60 мл/хв/1,73м ²	Ж		0,73	0,30-1,79	0,498	1,36	0,56-3,34	0,325
	Ч		6,75	0,92-49,23	0,063	0,15	0,02-1,08	0,08

Окрім того, обтяжена спадковість за ССЗ і ожиріння також підвищують ризик солечутливості за ЕАГ – у 5,43 і 4,90 разу (OR 95%CI: 2,23-13,18; $p < 0,001$ та OR 95%CI: 1,08-22,23; $p = 0,049$) відповідно. Необхідно зауважити, що збільшення ІМТ ($\geq 25,0$ кг/м²), ОТ (> 88 см) і ОТ/ОС ($> 0,85$ уо) збільшують ризик ЕАГ загалом незалежно від солечутливості, чи солерезистентності, але тільки у жінок – у 3,50-41,0 разу (OR 95%CI: 1,17-298,1; $p \leq 0,05-0,001$). У чоловіків зростає ризик солечутливості та ЕАГ за зниження ШКФцис (≤ 60 мл/хв/1,73 м²) у 6,75 разу (OR 95%CI: 0,92-49,23; $p = 0,063$).

У солечутливих пацієнтів частіше реєстрували альбумінурію на 18,68% ($\chi^2 = 3,86$; $p = 0,049$), збільшення цистатину-С крові ($\geq 1,11$ мг/л), але тільки у чоловіків – на 41,82% ($\chi^2 = 7,77$; $p = 0,005$), зниження сумарних метаболітів вітаміну D крові (< 30 нг/мл) – на 7,17% ($\chi^2 = 3,92$; $p = 0,048$) на тлі зростання паратгормону (ПТГ > 65 пг/мл) – на 19,81% ($\chi^2 = 3,90$; $p = 0,045$), але тільки у жінок – на 20,20% ($\chi^2 = 3,60$; $p = 0,048$) відповідно (табл. 3.15).

Предикторами розвитку солечутливості у хворих на ЕАГ стали альбумінурія (OR=2,36; OR 95%CI: 1,0-5,61; $p = 0,039$), гіперцистатинемія-С у чоловіків (OR=6,75; OR 95%CI: 1,66-27,51; $p = 0,006$), гіповітаміноз D (< 30 нг/мл) (OR=3,17; OR 95%CI: 1,0-10,48; $p = 0,044$), елевація рівня ПТГ (> 65 пг/мл) (OR=2,23; OR 95%CI: 1,0-4,98; $p = 0,038$), але тільки у жінок (OR=2,17; OR 95%CI: 1,0-4,88; $p = 0,048$) (табл. 3.16). Із метаболічних розладів виявили, що частота осіб із гіперглікемією натще домінує серед солечутливих пацієнтів, над солерезистентними на 18,92% ($\chi^2 = 3,59$; $p = 0,045$), як і частота гіпертригліцеролемії – на 19,16% ($\chi^2 = 3,70$; $p = 0,042$) відповідно (табл. 3.17). Гіперглікемія та гіпертригліцеролемія підвищують ризик солечутливості у хворих на ЕАГ у понад 2 рази (OR=2,18; OR 95%CI: 1,0-4,88; $p = 0,045$ та OR=2,19; OR 95%CI: 1,0-4,90; $p = 0,042$, відповідно) (табл. 3.18). З урахуванням поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961) встановили, що гіперцистатинемія-С частіше трапляється у хворих на ЕАГ жінок із *T*-алелем, ніж за *GG*-генотипу на 29,46% ($\chi^2 = 5,30$; $p = 0,028$) (табл. 3.19).

Таблиця 3.15

Частота змін метаболічно-гормональної активності та вмісту іонізованого кальцію у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням солечутливості

Параметри		Солечутливі, n=54	Солерезистентні, n=46	χ^2	p
Альбумінурія (≥ 30 мг/л), n(%)		23 (42,59)	11 (23,91)	3,86	0,049
Креатинін крові, n (%)	Ч ≥ 108 ммоль/л	-	-	-	-
	Ж $\geq 80,0$ ммоль/л	17 (38,64)	20 (57,14)	2,68	0,079
Цистатин С крові, n (%)	N (0,59-1,1)	28 (51,85)	29 (63,04)	1,27	0,260
	$\geq 1,11$ мг/л	26 (48,15)	17 (36,96)		
↑ Цистатин С крові, n (%)	Ж $\geq 1,11$ мг/л	20 (45,45)	15 (42,86)	0,05	0,823
	Ч $\geq 1,11$ мг/л	6 (60,0)	2 (18,18)	7,77	0,005
Сумарні метаболіти вітаміну D, n (%)	N (30-100 нг/мл)	2 (3,70)	5 (10,87)	3,92	0,048
	< 30 нг/мл	52 (96,30)	41 (89,13)		
↓ Метаболітів вітаміну D, n(%)	Ж < 30 нг/мл	42 (95,45)	32 (91,42)	0,87	0,350
	Ч < 30 нг/мл	10 (100,0)	9 (81,82)	0,02	0,887
ПТГ, n (%)	N (16-65 пг/мл)	21 (38,89)	27 (58,69)	3,90	0,045
	> 65 пг/мл	33 (61,11)	19 (41,30)		
↑ ПТГ, n (%)	Ж > 65 пг/мл	29 (65,91)	16 (45,71)	3,60	0,048
	Ч > 65 пг/мл	4 (40,0)	3 (27,27)	0,76	0,383
Іонізований кальцій, n (%)	N (1,13-1,32 ммоль/л)	46 (85,18)	40 (86,96)	0,06	0,806
	$\leq 1,13$ ммоль/л	8 (14,81)	6 (13,04)		

Примітка. ПТГ – паратгормон; Ж – жінки; Ч – чоловіки.

Таблиця 3.16

Зміни метаболічно-гормональної активності та вмісту іонізованого кальцію з урахуванням статі, як предиктори солечутливості / солерезистентності за есенційної артеріальної гіпертензії

Маркери	Солечутливість			Солерезистентність		
	OR	OR 95%CI	P	OR	OR 95%CI	P
1	2	3	4	5	6	7
Альбумінурія (≥ 30 мг/л)	2,36	1,0-5,61	0,039	0,42	0,18-1,0	0,049

1	2	3	4	5	6	7	
↑Креатинін (Ж)	0,47	0,19-1,17	0,102	2,12	0,86-5,23	0,079	
↑Цистатин-С (≥1,1мг/л)	↑	1,58	0,71-3,53	0,178	0,63	0,28-1,41	0,313
	Ж	1,11	0,45-2,72	0,499	0,9	0,37-2,20	0,824
	Ч	6,75	1,66-27,51	0,006	0,15	0,04-0,60	0,01
Гіповітаміноз D (<30 нг/мл)	↓	3,17	1,0-10,48	0,044	0,31	0,10-1,04	0,048
	Ж	1,53	0,62-3,76	0,240	0,65	0,27-1,60	0,370
	Ч	0,93	0,34-2,54	0,547	1,07	0,39-2,91	0,590
↑ Паратгормон (>65 пг/мл)	↑	2,23	1,0-4,98	0,038	0,45	0,20-0,99	0,04
	Ж	2,17	1,0-4,88	0,048	0,46	0,20-1,0	0,05
	Ч	1,78	0,49-6,50	0,415	0,56	0,15-2,06	0,292
Гіпокальціємія (≤1,13 ммоль/л)	1,16	0,37-3,63	0,516	0,86	0,28-2,70	0,806	

Таблиця 3.17

**Частота гіперглікемії та дисліпідемії з урахуванням солечутливості /
солерезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу**

Метаболічна панель	Солечут- ливі, n=54 (%)	Солерезис- тентні, n=46 (%)	χ^2	p
Гіперглікемія натще ($\geq 6,1$ ммоль/л), n (%)	29 (53,70)	16 (34,78)	3,59	0,045
Гіперхолестеролемія ($>5,0$ ммоль/л), n (%)	35 (64,81)	32 (69,56)	0,25	0,617
↑ ТГ ($>1,70$ ммоль/л), n (%)	35 (64,81)	21 (45,65)	3,70	0,042
↑ ХС ЛПНЩ ($>3,0$ ммоль/л)	47 (87,04)	43 (93,48)	1,15	0,260
↓ ХС ЛПВЩ (Ж $<1,2$; Ч $<1,02$ ммоль/л)	18 (33,33)	20 (43,48)	1,09	0,296
↑ Коефіцієнт атерогенності ($>3,5$ уо), n (%)	27 (50,0)	23 (50,0)	0	1,0

Таблиця 3.18

Дисліпідемія та гіперглікемія як чинники ризику солечутливості / солерезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу

Маркер	Солечутливість			Солерезистентність		
	OR	OR 95%CI	P	OR	OR 95%CI	P
Гіперглікемія ($\geq 6,1$ ммоль/л)	2,18	1,0-4,88	0,045	0,46	0,20-1,01	0,045
↑ ЗХС ($> 5,0$ ммоль/л)	0,81	0,35-1,87	0,673	1,24	0,54-2,88	0,387
↑ ХС ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль/л)	0,47	0,11-1,93	0,233	2,13	0,52-8,78	0,335
↓ ХС ЛПВЩ (Ж $<1,2$; Ч $<1,02$ ммоль/л)	0,65	0,29-1,46	0,311	1,54	0,68-3,47	0,202
↑ ТГ ($> 1,70$ ммоль/л)	2,19	1,0-4,91	0,042	0,46	0,20-1,0	0,042
↑ КА ($> 3,5$ уо)	1,0	0,45-2,20	0,579	1,0	0,45-2,20	0,579

Таблиця 3.19

Метаболічно-гормональна активність, цистатин-С, іонізований кальцій у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від алельного стану гена *ADD1* (rs4961)

Предиктори		Генотипи гена <i>ADD1</i>		χ^2	p
		GG-, n=50 (%)	T-алель, n=22 (%)		
Альбумінурія (≥ 30 мг/л), n (%)		21 (42,0)	13 (59,09)	1,79	0,180
↑ Креатинін крові ($\geq 80,0$ ммоль/л), n (%)		18 (36,0)	9 (40,91)	0,16	0,689
↑ Цистатин-С крові ($\geq 1,11$ мг/л), n (%)	↑ загалом	11 (22,0)	9 (40,91)	2,72	0,09
	Ж	5 (14,29)	7 (43,75)	5,30	0,028
	Ч	6 (40,0)	2 (33,33)	0,32	0,590
↓ Метаболітів вітаміну D (< 30 нг/мл), n (%)	↓ загалом	44 (88,0)	22 (100,0)	0,60	0,420
	Ж	31 (88,57)	16 (100,0)	0,04	0,841
	Ч	13 (86,67)	6 (100,0)		
↑ Паратгормон (> 65 пг/мл), n (%)	↑	28 (56,0)	10 (45,45)	0,68	0,409
	Ж	20 (57,14)	7 (43,75)	0,79	0,374
	Ч	8 (53,33)	3 (50,0)	0,04	0,841
Іонізований кальцій (N=1,13-1,32 ммоль/л), n (%)	N	40 (80,0)	20 (90,91)	2,62	0,105
	$\leq 1,13$ ммоль/л	10 (20,0)	2 (9,09)		

Зростання концентрації цистатину-С крові ($\geq 1,1$ мг/л) у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961) підвищує ризик ЕАГ майже у 2,5 рази, але вірогідно тільки у жінок – у 4,67 разу (OR 95%CI: 1,19-18,33; $p=0,033$) (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Окремі метаболічно-гормональні предиктори артеріальної гіпертензії у обстежених залежно від алельного стану гена *ADD1* (rs4961)

Маркери		<i>GG</i> -генотип гена <i>ADD1</i>			<i>T</i> -алель гена <i>ADD1</i>		
		OR	OR 95%CI	P	OR	OR 95%CI	P
Альбумінурія (≥30 мг/л)		0,50	0,18-1,39	0,140	1,99	0,72-5,52	0,208
↑Креатинін (≥80,0 ммоль/л)		0,81	0,29-2,27	0,444	1,23	0,44-3,44	0,793
↑Цистатин- С (≥1,1мг/л)	↑	0,41	0,14-1,20	0,152	2,45	0,83-7,24	0,087
	Ж	0,21	0,05-0,84	0,028	4,67	1,19-18,33	0,033
	Ч	1,33	0,18-9,72	0,590	0,75	0,10-5,47	0,571
Гіповітамі- ноз D (<30 нг/мл)	↓	0,33	0,04-2,94	0,285	3,0	0,34-26,49	0,420
	Ж	0,89	0,29-2,80	0,543	1,12	0,36-3,50	0,841
	Ч	1,12	0,36-3,50	0,543	0,89	0,29-2,80	0,841
↑ Парат- гормон (>65 пг/мл)	↑	1,53	0,56-4,18	0,284	0,64	0,24-1,79	0,451
	Ж	1,71	0,52-5,65	0,279	0,58	0,18-1,92	0,546
	Ч	1,14	0,30-4,36	0,557	0,87	0,23-3,34	0,841
Гіпокальціємія ($<1,13$ ммоль/л)		2,50	0,50-12,51	0,216	0,4	0,08-2,0	0,322

Частота метаболічних змін не асоціює з генотипами гена *ADD1* (rs4961) (табл. 3.21) та ризиком ЕАГ (табл. 3.22).

Нами встановлено, що частота дисліпідемії та гіперглікемії у хворих на ЕАГ залежить від ШКФцис (СКД-ЕРІ) (табл. 3.23). За зниження ШКФцис (≤ 60 мл/хв/1,73м²) відносно частіше реєстрували гіперхолестеролемію ($> 5,0$ ммоль/л) на 17,09% ($\chi^2=3,24$; $p=0,055$), гіпертригліцеролемію ($> 1,70$ ммоль/л) – на 25,91% ($\chi^2=6,65$; $p=0,01$), збільшення коефіцієнту атерогенності (КА $> 3,5$ уо) – на 32,35% ($\chi^2=10,27$; $p=0,001$), гіперглікемію натще ($\geq 6,1$ ммоль/л) – на 35,30% ($\chi^2=12,33$; $p<0,001$).

Таблиця 3.21

Частота дисліпідемії та гіперглікемії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961)

Метаболічна панель	Генотипи гена <i>ADD1</i> , n=72 (%)		χ^2	p
	<i>GG</i> -, n=50 (%)	<i>T</i> -алель, n=22 (%)		
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n (%)	34 (68,0)	14 (63,64)	0,13	0,718
↓ ХС ЛПВЩ (Ж<1,2; Ч<1,02 ммоль/л), n (%)	19 (38,0)	8 (36,36)	0,09	0,861
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л), n (%)	45 (90,0)	20 (90,91)	0,02	1,0
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л), n (%)	27 (54,0)	12 (54,54)	0	1,0
↑ Коефіцієнт атерогенності (>3,5 уо), n (%)	29 (58,0)	11 (50,0)	0,4	0,610
Глюкоза натще (≥6,1 ммоль/л), n (%)	21 (42,0)	11 (50,0)	0,4	0,527

Примітка. ТГ – триацилгліцероли / тригліцериди; ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільностей.

Таблиця 3.22

Гіперглікемія та дисліпідемія як предиктори артеріальної гіпертензії у обстежених із урахуванням поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961)

Потенційний предиктор	<i>GG</i> -генотип гена <i>ADD1</i>			<i>T</i> -алель гена <i>ADD1</i>		
	OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	p
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л)	1,21	0,42-3,48	0,459	0,82	0,29-2,36	0,789
Гіперглікемія (>6,1 ммоль/л)	0,72	0,26-1,98	0,354	1,38	0,50-3,78	0,354
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л)	0,98	0,36-2,68	0,585	1,02	0,37-2,80	0,586
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	0,9	0,16-5,04	0,637	1,11	0,28-4,43	0,582
↓ ХС ЛПВЩ (Ж<1,2; Ч<1,02 ммоль/л)	1,07	0,38-3,03	0,556	0,93	0,33-2,64	0,886
↑ КА (>3,5 уо)	1,38	0,50-3,78	0,527	0,72	0,26-1,98	0,354

Частота дисліпідемії та гіперглікемії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С (СКД-ЕРІ)

Метаболічна панель	ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м ² , n=43 (%)	ШКФ > 60 мл/хв/1,73м ² , n=57 (%)	χ^2	p
Гіперхолестеролемія ($>5,0$ ммоль/л), n (%)	33 (76,74)	34 (59,65)	3,24	0,055
↓ ХС ЛПВЩ (Ж $<1,2$; Ч $<1,02$ ммоль/л), n (%)	16 (37,21)	23 (40,35)	0,1	0,752
↑ ХС ЛПНЩ ($>3,0$ ммоль/л), n (%)	34 (79,07)	38 (66,67)	1,87	0,171
↑ ТГ ($>1,70$ ммоль/л), n (%)	30 (69,77)	25 (43,86)	6,65	0,01
↑ Коефіцієнт атерогенності ($>3,5$ уо), n (%)	29 (67,44)	20 (35,09)	10,27	0,001
Глюкоза натще ($\geq 6,1$ ммоль/л), n (%)	28 (65,12)	17 (29,82)	12,33	$<0,001$

Примітка. ТГ – триацилгліцероли / тригліцериди; ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільностей.

Епідеміологічний аналіз підтвердив, що зазначені вище дисметаболичні процеси впливають на розвиток ХХН у хворих на ЕАГ (за зниженням ШКФ_{дис} ≤ 60 мл/хв/1,73м²) (табл. 3.24). Ризик ХХН у хворих на ЕАГ зростає за гіперхолестеролемії – у 2,23 разу (OR 95%CI: 0,93-5,40; p=0,055), гіперглікемії натще – у 4,39 разу (OR 95%CI: 1,88-10,23; p<0,001), гіпертригліцеролемії – у 2,95 разу (OR 95%CI: 1,28-6,81; p=0,008), збільшення КА ($>3,5$ уо) – у 3,83 разу (OR 95%CI: 1,66-8,86; p=0,001).

За зниження ШКФ_{дис} (≤ 60 мл/хв/1,73м²) відносно частіше реєстрували альбумінурію (≥ 30 мг/л) – на 21,95% ($\chi^2=5,26$; p=0,022), особливо у жінок – на 22,41% ($\chi^2=4,63$; p=0,031), очікуване збільшення креатиніну і цистатину-С крові незалежно від статі – на 57,49-88,89% ($\chi^2 \leq 34,75-70,02$; p<0,001), також збільшення ПТГ крові (>65 пг/мл) – на 27,09% ($\chi^2=7,21$; p=0,007), а надто у жінок – на 29,09% ($\chi^2=6,68$; p=0,01) (табл. 3.25).

Гіперглікемія та дисліпідемія як предиктори зниження швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С (СКД-ЕРІ) у хворих на артеріальну гіпертензію

Потенційний предиктор	ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м ²			ШКФ > 60 мл/хв/1,73м ²		
	OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	p
Гіперхолестеролемія ($>5,0$ ммоль/л)	2,23	0,93-5,40	0,055	0,45	0,19-1,08	0,072
Гіперглікемія ($>6,1$ ммоль/л)	4,39	1,88-10,23	$<0,001$	0,23	0,10-0,53	$<0,001$
↑ ТГ ($>1,70$ ммоль/л)	2,95	1,28-6,81	0,008	0,34	0,15-0,78	0,014
↑ ХС ЛПНЩ ($>3,0$ ммоль/л)	1,89	0,75-4,73	0,126	0,53	0,21-1,33	0,186
↓ ХС ЛПВЩ (Ж $<1,2$; Ч $<1,02$ ммоль/л)	0,88	0,39-1,98	0,456	1,14	0,51-2,58	0,837
↑ Коефіцієнт атерогенності ($>3,5$ уо)	3,83	1,66-8,86	0,001	0,26	0,11-0,60	0,002

Зазначені вище окремі параметри метаболічно-гормональної активності впливали на розвиток ХХН у хворих на ЕАГ (табл. 3.26). Ризик ХХН (за зниженням ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73м²) зростає загалом за альбумінурії у 2,67 разу (OR 95%CI: 1,14-6,25; $p=0,019$), але вірогідно тільки у жінок – у 2,92 разу (OR 95%CI: 1,08-7,87; $p=0,028$), за елевації ПТГ – у 3,06 разу (OR 95%CI: 1,34-7,01; $p=0,006$), але теж тільки у жінок – у 3,47 разу (OR 95%CI: 1,33-9,09; $p=0,009$), а також за збільшення креатиніну і цистатину-С крові незалежно від статі – у 16,48-129,2 разу (OR 95%CI: 5,92-548,7; $p<0,001$).

Епідеміологічний аналіз збільшення концентрації цистатину-С та креатиніну крові, як маркерів пошкодження нирок за ЕАГ (табл. 3.27) засвідчив, що обидва показники є вірогідними маркерами, на які можна поклада-

тись у клінічній практиці ($p=0,014$ і $p=0,015$). Однак, цистатин-С крові володіє більшою чутливістю (0,56) та специфічністю (0,76), ніж показник креатиніну (0,43 і 0,23), за однакової поширеності (0,80).

Таблиця 3.25

Швидкість клубочкової фільтрації за цистатином-С (СКД-ЕРІ) та частота змін метаболічно-гормональної активності у хворих на артеріальну гіпертензію

Параметри		ШКФ $\leq$ 60 мл/хв/1,73м ² , n=43 (%)	ШКФ >60 мл/хв/1,73м ² , n=57 (%)	χ^2	p
Альбумінурія ≥ 30 мг/л, n(%)		20 (46,51)	14 (24,56)	5,26	0,022
Альбумінурія ≥ 30 мг/л, n (%)	Ж	15 (42,86)	9 (20,45)	4,63	0,031
	Ч	5 (62,5)	5 (38,46)	2,29	0,130
$\uparrow$ Креатинін крові (Ч ≥ 108 ; Ж $\geq 80,0$ ммоль/л), n (%)		30 (69,77)	7 (12,28)	34,75	<0,001
Цистатин С крові, n (%)	N (0,59-1,1) $\geq 1,11$ мг/л	4 (9,30)	53 (92,98)	70,02	<0,001
	$\geq 1,11$ мг/л	39 (90,70)	4 (7,02)		
$\uparrow$ Цистатин С крові, n (%)	Ж $\geq 1,11$ мг/л	31 (91,18)	4 (8,88)	53,15	<0,001
	Ч $\geq 1,11$ мг/л	8 (88,89)	0	-	<0,001
Сумарні метаболіти вітаміну D, n (%)	N (30-100 нг/мл)	4 (9,30)	4 (7,02)	0,27	0,603
	<30 нг/мл	39 (90,70)	53 (92,98)		
$\downarrow$ Метаболітів вітаміну D, n (%)	Ж <30 нг/мл	30 (85,71)	43 (97,78)	0,28	0,597
	Ч <30 нг/мл	9 (100,0)	10 (76,92)	0,18	0,671
ПТГ, n (%)	N (16-65 пг/мл)	14 (32,56)	34 (59,65)	7,21	0,007
	>65 пг/мл	29 (67,44)	23 (40,35)		
$\uparrow$ ПТГ, n (%)	Ж >65 пг/мл	25 (73,53)	20 (44,44)	6,68	0,01
	Ч >65 пг/мл	4 (44,44)	3 (25,0)	0,52	0,471
Іонізований кальцій, n (%)	N(1,13-1,32 ммоль/л)	37 (86,05)	49 (85,96)	0	1,0
	$\leq 1,13$ ммоль/л	6 (13,95)	8 (14,04)		

Примітка. ПТГ – паратгормон; Ж – жінки; Ч – чоловіки.

Окремі метаболічно-гормональні предиктори зниження швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С (СКД-EPI) у хворих на артеріальну гіпертензію

Маркери		ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м ²			ШКФ > 60 мл/хв/1,73м ²		
		OR	OR 95%CI	P	OR	OR 95%CI	P
Альбумінурія (>30 мг/л)		2,67	1,14-6,25	0,019	0,37	0,16-0,88	0,032
Альбумінурія (>30 мг/л)	Ж	2,92	1,08-7,87	0,028	0,34	0,13-0,92	0,048
	Ч	2,67	0,74-9,63	0,116	0,37	0,10-1,35	0,204
↑ Креатинін (≥80,0 ммоль/л)		16,48	5,92-45,91	<0,001	0,06	0,02-0,17	<0,001
↑ Цистатин-С (≥1,1 мг/л)	↑	129,2	30,42-548,7	<0,001	0,01	0,002-0,03	<0,001
	Ж	105,9	22,08-508,1	<0,001	0,01	0,002-0,04	<0,001
	Ч	88,0	4,76-1627,8	<0,001	0,01	0,001-0,21	<0,001
Гіповітаміноз D (<30 нг/мл)	↓	0,72	0,22-2,43	0,412	1,38	0,41-4,61	0,758
	Ж	0,68	0,28-1,67	0,271	1,47	0,60-3,60	0,491
	Ч	1,24	0,46-3,39	0,430	0,80	0,29-2,19	0,798
↑ Паратгормон (>65 пг/мл)	↑	3,06	1,34-7,01	0,006	0,33	0,14-0,75	0,009
	Ж	3,47	1,33-9,09	0,009	0,29	0,11-0,75	0,012
	Ч	2,40	0,38-15,32	0,319	0,42	0,06-2,66	0,642
Гіпокальціємія (<1,13 ммоль/л)		0,99	0,32-3,11	0,613	1,01	0,32-3,15	0,613

Окрім того, цистатин-С характеризується вищим на 30,0% позитивним прогностичним значенням (PPV), більшим у 4,21 разу конвенційним коефіцієнтом ймовірності позитивного результату (Likelihood Ratio C – 2,40 проти 0,57) та більшим у 4,22 разу коефіцієнтом ймовірності позитивного результату зваженим за поширеністю (Likelihood Ratio W – 9,75 проти 2,31), ніж показник креатиніну (табл. 3.27). Все зазначене вище свідчить, що цистатин-С крові є більш чутливим і прогностично вагомим маркером, який можна застосувати з метою раннього виявлення ХХН за ЕАГ.

**Епідеміологічний аналіз маркерів пошкодження нирок за есенційної
артеріальної гіпертензії**

Ознака	Підвищення вмісту цистатину-С крові $\geq 0,75Q$	Підвищення вмісту креатиніну крові $\geq 0,75Q$
Prevalence (95%CI Pr)	0,80 (0,70-0,88)	0,80 (0,70-0,88)
Sensitivity (95%CI Se)	0,56 (0,44-0,68)	0,43 (0,32-0,56)
Specificity (95%CI Sp)	0,76 (0,50-0,92)	0,23 (0,08-0,50)
PPV (95%CI)	0,91 (0,77-0,97)	0,70 (0,54-0,82)
NPV (95%CI)	0,30 (0,18-0,46)	0,09 (0,03-0,23)
Likelihood Ratio C (95%CI)	2,40 (1,0-5,80)	0,57 (0,39-0,83)
Likelihood Ratio W (95%CI)	9,75 (3,81-24,91)	2,31 (1,41-3,78)
p	0,014	0,015

Примітка. 0,75Q – верхній квантиль/квартиль підвищення показника; 95%CI – 95% довірчі інтервали; Se (Sensitivity) – чутливість; Sp (Specificity) – специфічність; Pr (Prevalence) – поширеність; PPV (Positive Predictive Value) – позитивне прогностичне значення; NPV (Negative Predictive Value) – негативне прогностичне значення; Likelihood Ratio C (Conventional positive results) – конвенційний коефіцієнт ймовірності позитивного результату; Likelihood Ratio W (positive results Weighted by prevalence) – коефіцієнт ймовірності позитивного результату зважений за поширеністю.

Висновки. 1. Серед хворих на ЕАГ переважають особи зі збереженою ШКФ (СКД-EPI): серед носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961) – у 70,0% (n=35) з урахуванням концентрації креатиніну, у 50% (n=25) осіб із розрахунку на рівень цистатину-С крові; у власників *T*-алеля – у 59,09% (n=13) і 54,54% (n=12) відповідно. Відносно частіше ХХН (за ШКФкр, ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73м²) розвивається у чоловіків-носіїв *GG*-генотипу, ніж у жінок: за ШКФкр – на 14,29%, за ШКФцис – на 23,81% ($\chi^2=3,68$; $p=0,047$). Тоді, як у власників *T*-алеля навпаки – у чоловіків ХХН розвивається рідше на 10,42% і 16,67% відповідно, ніж у жінок.

2. Ризик ЕАГ зростає за обтяженої спадковості за ССЗ – у 4 рази (95%CI: 1,15-13,88; $p=0,027$), у курців носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961) – у понад 8,5 разів (OR=8,67; 95%CI: 1,04-72,32; $p=0,02$), за гіперцистатинемії-С ($\geq 1,1$ мг/л) у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961) – майже у 2,5

рази, але вірогідно тільки у жінок – у 4,67 разу (OR 95%CI: 1,19-18,33; $p=0,033$). GG-генотип гена *ADD1* підвищує ризик ХХН (за ШКФцис) у хворих на ЕАГ чоловіків у 2,67 разу (OR 95%CI: 1,0-7,34; $p=0,047$).

Ризик ЕАГ підвищується незалежно від поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961) (дещо сильніше у осіб із мутаційним *T*-алелем) за ожиріння у 3,37 і 12 разів (95%CI: 1,23-9,24; $p=0,014$ і 95%CI: 2,24-64,29; $p=0,001$), за збільшення ОТ (Ж >88 см, Ч >102 см) – у 4,14 і 45 разів (95%CI: 1,49-11,48; $p=0,006$ і 95%CI: 7,34-275,8; $p<0,001$), за зростання ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² і ОТ/ОС >0,85 уо, але тільки у жінок – у 5,78-9,90 і 30,33-60,67 разу (95%CI: 1,12-56,96; $p\leq 0,029$ -0,008 і 95%CI: 5,58-659,3; $p<0,001$) відповідно.

3. Солечутливість у обстежених мешканців Північної Буковини спостерігається загалом у 41,25% (n=66) випадків: у 54,0% (n=54) хворих на ЕАГ – у 81,48% (44) жінок, 18,52% (10) – чоловіків; у 20,0% (n=12) осіб контрольної групи – у 66,67% (8) жінок і 33,33% (4) чоловіків, відповідно. Відносна частота солечутливих серед хворих загалом переважає над такими у контролі, а солерезистентних навпаки менше – на 34,0% ($\chi^2=17,89$; $p<0,001$). Солечутливі жінки домінують серед хворих – на 14,81% ($\chi^2=12,47$; $p<0,001$), а в контролі – солерезистентні чоловіки на 13,59% ($\chi^2=4,24$; $p=0,039$).

Ймовірність солечутливості у хворих на ЕАГ зростає загалом у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T; rs4961) у 12 разів (OR 95%CI: 2,24-64,29; $p=0,001$), як у жінок, так і чоловіків – у 4,71 і 4,09 разу (OR 95%CI: 1,92-11,56; $p<0,001$ та OR 95%CI: 1,03-16,28; $p=0,041$) відповідно. Обтяжена спадковість за ССЗ і ожиріння також підвищують ризик солечутливості за ЕАГ – у 5,43 і 4,90 разу (OR 95%CI: 2,23-13,18; $p<0,001$ та OR 95%CI: 1,08-22,23; $p=0,049$) відповідно.

Наявність солечутливості збільшує ризик тяжчого перебігу ЕАГ за рівнем елевації АТ у понад 2 рази (OR=2,19; OR 95%CI: 1,0-5,05; $p=0,049$), із пограничною ймовірністю частішого виникнення ЦД2 типу (OR=2,19; OR 95%CI: 0,92-5,21; $p=0,057$).

Збільшення ІМТ ($\geq 25,0$ кг/м²), ОТ (>88 см) і ОТ/ОС (>0,85 уо) підвищують шанси на ЕАГ загалом незалежно від солечутливості, чи солерезистентності, але тільки у жінок – у 3,50-41,0 разу (OR 95%CI: 1,17-298,1; $p \leq 0,05$ -0,001). У чоловіків зростає ризик солечутливості та ЕАГ за зниження ШКФцис (≤ 60 мл/хв/1,73м²) у 6,75 разу (OR 95%CI: 0,92-49,23; $p=0,063$).

За даними епідеміологічного аналізу предикторами розвитку солечутливості у хворих на ЕАГ є альбумінурія (OR=2,36; OR 95%CI: 1,0-5,61; $p=0,039$), гіперцистатинемія-С у чоловіків (OR=6,75; OR 95%CI: 1,66-27,51; $p=0,006$), гіповітаміноз D (<30 нг/мл) (OR=3,17; OR 95%CI: 1,0-10,48; $p=0,044$), елевація рівня ПТГ (>65 пг/мл) (OR=2,23; OR 95%CI: 1,0-4,98; $p=0,038$), але тільки у жінок (OR=2,17; OR 95%CI: 1,0-4,88; $p=0,048$), а також гіперглікемія і гіпертригліцеролемія (OR=2,18; OR 95%CI: 1,0-4,88; $p=0,045$ та OR=2,19; OR 95%CI: 1,0-4,90; $p=0,042$), відповідно.

4. Ризик ХХН (за зниженням ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73м²) у хворих на ЕАГ зростає за гіперхолестеролемії – у 2,23 разу (OR 95%CI: 0,93-5,40; $p=0,055$), гіперглікемії натще – у 4,39 разу (OR 95%CI: 1,88-10,23; $p<0,001$), гіпертригліцеролемії – у 2,95 разу (OR 95%CI: 1,28-6,81; $p=0,008$), збільшення КА (>3,5 уо) – у 3,83 разу (OR 95%CI: 1,66-8,86; $p=0,001$); за альбумінурії у 2,67 разу (OR 95%CI: 1,14-6,25; $p=0,019$), але вірогідно тільки у жінок – у 2,92 разу (OR 95%CI: 1,08-7,87; $p=0,028$), за елевації ПТГ – у 3,06 разу (OR 95%CI: 1,34-7,01; $p=0,006$), теж тільки у жінок – у 3,47 разу (OR 95%CI: 1,33-9,09; $p=0,009$); також за збільшення креатиніну і цистатину-С крові незалежно від статі – у 16,48-129,2 разу (OR 95%CI: 5,92-548,7; $p<0,001$).

5. Епідеміологічний аналіз підтвердив, що цистатин-С та креатинін крові є вірогідними маркерами пошкодження нирок за ЕАГ. Однак, цистатин-С володіє більшою чутливістю ($Se=0,56$; 95%CI Se : 0,44-0,68; $p=0,014$) та специфічністю ($Sp=0,76$; 95%CI Sp : 0,50-0,92), ніж показник креатиніну ($Se=0,43$ і $Sp=0,23$; $p=0,015$), за однакової поширеності ($Pr=0,80$; 95%CI Pr : 0,70-0,88). А також характеризується вищим на 30,0% позитивним прогностичним значенням (PPV), більшим у 4,21 разу конвенційним коефіцієнтом

ймовірності позитивного результату (Likelihood Ratio C – 2,40 проти 0,57) та більшим у 4,22 разу коефіцієнтом ймовірності позитивного результату зваженим за поширеність (Likelihood Ratio W – 9,75 проти 2,31), ніж показник креатиніну. Все зазначене вище свідчить, що цистатин-С крові є більш чутливим і прогностично вагомим маркером, який можна застосувати з метою раннього виявлення ХХН за ЕАГ.

Матеріали розділу 3 викладено в наступних публікаціях: [14, 151-153, 235, 236, 238].

РОЗДІЛ 4

ДЕПРЕСІЯ ТА ТРИВОЖНІСТЬ, ОКРЕМІ КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, МОЛЕКУЛЯРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ ПОЯВИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК, СОЛЕЧУТЛИВОСТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

За даними ВООЗ АГ стала головною причиною передчасної смерті на планеті, охоплюючи 1,28 мільярда дорослих у віці від 30 до 79 років. Більшість хворих (2/3) проживають у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Приблизно 46% осіб із АГ не знають про свій стан. Лише 42% дорослих із діагностованою АГ отримують лікування, і тільки приблизно одна п'ята частина (21%) тримають захворювання під контролем. Експерти прогнозують, що кількість хворих на АГ продовжить зростати, сягаючи від 1,5 мільярда осіб до третини дорослого населення планети у 2025 році [51, 159].

Україна належить до країн з високим рівнем поширеності АГ: 29,6% серед мешканців міст та 36,3% серед жителів сільської місцевості. Відсоток хворих на АГ майже однаковий за статтю: 37,9% серед чоловіків і 35,1% серед жінок [16-19]. Ситуація з АГ в Україні погіршилась внаслідок агресії російської федерації та військових дій на території нашої держави. Стресові ситуації, спричинені війною, призводять до частішого загострення АГ, важкого контролю артеріального тиску (АТ) і швидкого ураження органів-мішеней з можливими ускладненнями. Збільшується поширеність тривожних станів і депресивних розладів відповідно до стресових чинників.

У зв'язку з цим нами вирішено дослідити рівень депресії та тривоги серед населення України та пацієнтів із есенційною АГ (ЕАГ), а також окремі аспекти якості життя, скарги та клінічні синдроми, метаболічно-гормональні і молекулярні параметри з урахуванням солечутливості і солерезистентності та появи ХХН.

4.1. Рівень тривоги і депресії в обстеженій популяції до та в умовах війни, окремі аспекти зміни якості життя та клінічні синдроми

З метою оцінки рівнів депресії та генералізованого тривожного розладу виконали рекомендовані BOOЗ діагностичні тести на депресію PHQ-9 та тривожність GAD-7, які включені в клінічний протокол (Депресія) для всіх рівнів надання медичної допомоги. Також використали опитувальник якості життя SF-36 (Short Form 36 Health Survey) BOOЗ [113]. На основі зазначених тестів нами розроблено анонімний опитувальник, який включав додатково окремі соціально-демографічні питання, щодо віку, статі, місця проживання за останні 6 місяців, зайнятості (працевлаштування) тощо, як до війни, так і на момент проведення опитування (літо 2023 року – 1,5 року тривалість військової агресії проти України).

Додатково визначали індекс коморбідності Чарльзона [272], рівні тривожності за методикою Spielberger (особистісної (To) і реактивної (Tr)) [226], а також кумулятивний індекс коморбідності за шкалою Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [108].

Частота кризового перебігу та загострень ЕАГ під час військової агресії рф в Україні збільшилась у 2,25 рази ($\chi^2=4,42$; $p=0,035$ і $\chi^2=14,25$; $p<0,001$) (табл. 4.1), як і показники особистісної та реактивної тривожностей – на 19,80% ($p=0,042$) і 27,11% ($p=0,002$), відповідно. Протягом півтора року війни CIRS індекс, а також ІК Чарльзона з урахуванням віку і без нього зросли на 32,86% ($p=0,013$) та 39,50% ($p=0,002$) і 49,70% ($p=0,001$).

Війна відчутно вплинула на якість життя (ЯЖ) українців (табл. 4.2): встановлено погіршення як психічного так і фізичного здоров'я хворих на ЕАГ за тестом SF-36, що свідчить про можливу соматизацію тривалого психологічного тиску зумовленого війною та її наслідками. Соціальна активність (SF) до війни знаходилась на нижній межі норми, однак після півтора-річної тривалості військової агресії знизилась на 19,71% ($p=0,02$). Показ-

ники "загального стану здоров'я" (GH) та такі у порівнянні з попереднім роком (CGH) також погіршились на 19,65% ($p=0,046$) та 23,01% ($p=0,035$) відповідно.

Таблиця 4.1

Частота кризового перебігу і загострень гіпертонічної хвороби, рівні тривожності у хворих до війни та в період воєнного стану

Показники		Під час війни	До війни
Частота кризового перебігу АГ, n (%)		18 (18,0)	8 (8,0)
Частота загострень АГ, n (%)		45 (45,0)	20 (20,0)
Особистісна тривожність (То), бали		59,30±2,25 $p=0,042$	49,50±4,23
Реактивна тривожність (Тр), бали		56,12±2,45 $p=0,002$	44,15±3,09
Індекс коморбідності Чарлсона, уо	Незалежно віку	5,01±0,24 $p=0,001$	7,50±0,35
	Залежно віку	5,95±0,29 $p=0,002$	8,30±0,38
Індекс CIRS, бали		2,79±0,16 $p=0,013$	2,10±0,22

Примітка. p – вірогідність відмінностей показників зі станом "До війни".

Загальний стан соматичного здоров'я засвідчує недостатню спроможність виконувати буденну роботу, а також епізодичні напади болю (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники якості життя хворих на гіпертонічну хворобу до та під час військової агресії в Україні, $M \pm m$

Окремі показники якості життя	Під час війни	До війни
Соціальна активність (SF), %	55,20±2,30 $p=0,02$	68,75±5,22
Фізична активність (PF), %	36,23±2,92 $p=0,004$	58,32±4,56
Фізичний біль (BP), %	32,49±2,19 $p=0,002$	50,15±5,40
Психічне здоров'я (MH), %	25,18±2,44 $p=0,002$	58,15±5,45
Емоційно-рольова активність (RE), %	29,35±3,27 $p=0,004$	58,23±5,82
Фізично-рольова активність (RP), %	27,12±1,63 $p=0,008$	43,57±5,91
Загальне здоров'я (GH), %	31,00±2,25 $p=0,046$	38,58±3,02
Здоров'я в порівнянні із минулорічним (CGH), %	28,14±2,53 $p=0,035$	36,55±3,04
Життєздатність (VT), %	29,05±3,11 $p=0,002$	54,08±3,70

Примітка. P – достовірність відмінностей показників зі станом "До війни".

Психічне здоров'я (МН) у тч за показниками соціальної активності, відчуттям задоволення, спокою, щастя, суб'єктивної оцінки власного настрою, чи обмеження щоденної емоційно-рольової активності (RE) – свідчать про зменшення соціальної взаємодії із родичами, колегами по роботі, друзями, чи появи неспокою, розчарувань, пригніченого настрою.

За результатами опитування (n=191) встановили, що серед респондентів переважали молоді люди віком 18-35 років (85,5%), які не були "внутрішньо переміщеними особами" (внаслідок воєнного стану), а отже проживали стало на певній території. За соціально-демографічним розподілом переважали студенти і працевлаштовані (майже по 40%), близько 10% – фізичні особи-підприємці, чи самозайняті, решта (до 6%) - пенсіонери, безробітні, чи інше. 50% респондентів проживали в містах, з яких кожен другий – в обласному центрі: переважно в Чернівецькій області (майже 60%), дещо менше у Львівській, Тернопільській та Івано-Франківській (30%), ще менше – у Волинській, Рівненській та Закарпатській областях (10%). Кожен 5-й мешкав на момент опитування в селі, а кожен 7-й вимушено перебував упродовж останніх півроку закордоном.

Окремі показники загального стану здоров'я за скороченим опитувальником SF-36 наведено на рисунку 4.1 (а, б): більша частина респондентів (71%) почувались на момент опитування "дуже добре", чи "добре" (переважала молодь 18-35 років, без обтяжуючих тяжких хронічних захворювань), майже у 40% загальний стан все ж погіршився "дещо" / "значно" в порівнянні з роком тому, тоді як майже 50% не спостерігали жодних змін зі здоров'ям взагалі. Це свідчить про те, що у стресовій ситуації людина ретельніше починає дбати про власне здоров'я, включаються захисні, адаптаційні механізми задля зниження рівня напруги та тривоги.

До повномасштабного вторгнення 2022 року 80% респондентів зазначили, що їх фізичне, емоційне і ментальне здоров'я майже не заважало їх функціонуванню та спілкуванню (рис. 4.2а).

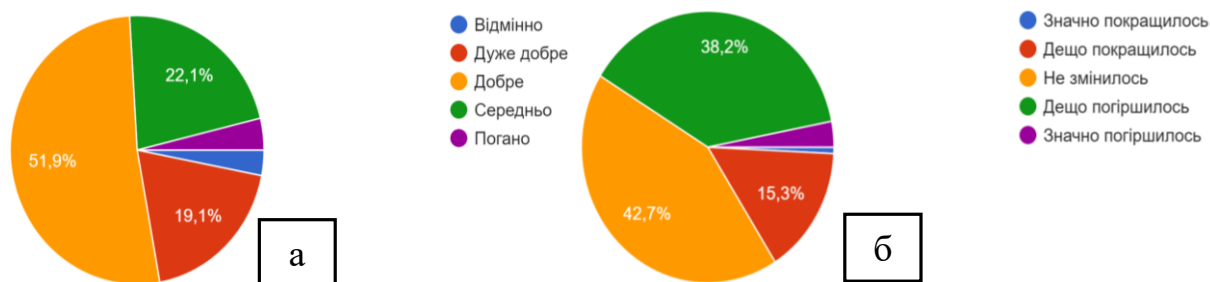


Рис. 4.1. Самооцінка загального стану здоров'я до війни та на момент опитування за скороченим SF-36 (а – до війни; б – під час війни).

Тоді як на момент опитування (півтора року тривалості війни) і станом за останні 4 тижні, таких осіб зі збереженням психоемоційного і фізичного стану виявилось менше на 17% (загалом 63% у опитаних). Окрім того, зросла відносна кількість осіб, яким їх загальний психоемоційний і фізичний стан завдавав страждань, заважав нормально функціонувати загалом (рис. 4.2б).



Рис. 4.2. Як вагомо стан здоров'я (фізичний, емоційний) заважав функціонувати / комунікувати до війни та останні 4 тижні (а – до війни; б – під час війни).

До повномасштабного вторгнення осіб із генералізованим тривожним розладом, згідно опитувальника GAD-7 (ВООЗ), було на 16,1% менше, ніж на момент опитування (36% проти 19,8%) (рис. 4.3 а, б).

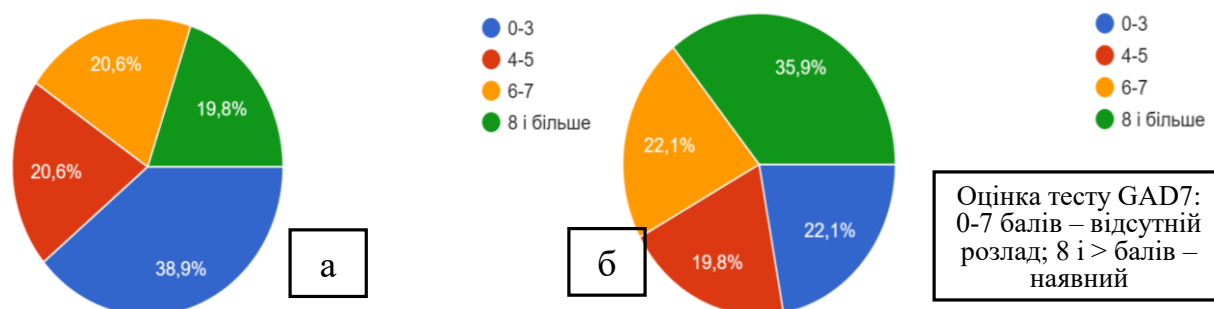


Рис. 4.3. Тест на наявність генералізованого тривожного розладу GAD-7 до та під час повномасштабного вторгнення (а – до війни; б – під час війни).

Синегрічно до тривожності на момент опитування встановили у 29% респондентів симптоми помірної-тяжкої і дуже тяжкої депресії, у кожного 3-го – депресія носила м'які форми (рис. 4.4 а, б). Тоді як до війни 53,4% опитаних не мали симптомів депресії взагалі.



Рис. 4.4. Тест із діагностики депресії PHQ-9 до та під повномасштабного вторгнення (а – до війни; б – під час війни).

Отже, стійке занепокоєння за своє життя, внутрішнє напруження, як і аналіз вегетативних виявів основної патології (ЕАГ), є прямими наслідками погіршення ЯЖ і психологічних показників депресивних і тривожних розладів зумовлених війною в Україні. Наявність кількох супутніх обтяжливих станів, чи поліморбідності не кодується системою діагнозів МКХ-10/11, але відображається ІК Чарльзона ($\geq 4,0\%$), чи CIRS ($\geq 2,0\%$), погіршують вагомо якість життя, знижують здатність переносити стресові ситуації та підвищують тривожність. Суб'єктивність сприйняття відчуттів, подій довкола, аналізу інформаційного потоку впливають на оцінку як загальної ситуації, так і власного здоров'я та ефективність лікування, оскільки задоволення життям, відчуття радості, щастя, чи навпаки неспокою і страждань мають суб'єктивний характер і напряму залежать від пріоритетів в індивідуальній системі цінностей людини.

Основні скарги та клінічні синдроми залежно від солечутливості / солерезистентності у хворих на ЕАГ наведено в таблиці 4.3. Встановили що у солечутливих пацієнтів частіше з'являються ознаки депресії, такі як зниження задоволення від життя, чи подій, що їх раніше зумовлювали – на

17,40% ($\chi^2=3,08$; $p=0,06$), зменшення оптимізму і позитивних думок – на 33,73% ($\chi^2=11,35$; $p<0,001$), зниження бадьорості – на 21,10% ($\chi^2=4,49$; $p=0,034$).

Таблиця 4.3

Скарги та клінічні синдроми залежно від солечутливості / солерезистентності у пацієнтів із первинною артеріальною гіпертензією

Скарги, клінічні синдроми, симптоми		Солечутливі, n=54 (%)	Солерезистентні, n=46 (%)
Загальна слабкість, підвищена втомлюваність, n (%)		25 (46,29)	24 (52,17)
Симптоми тривожності, n (%)	Неспокій, відчуття небезпеки, чи панічні атаки	25 (46,29)	14 (30,43)
	Відчуття внутрішньої напруги, чи тривожності	30 (55,56)	20 (43,47)
Симптоми депресії, n (%)	↓ Бадьорості,	29 (53,70)	15 (32,60)
	↓ Задоволення від життя, чи подій, що їх раніше зумовлювали	27 (50,0)	15 (32,60)
	↓ Позитивних думок та/чи оптимізму	37 (68,51)	16 (34,78)
Симптоми з боку серця, асоційовані з ЕАГ, n (%)	Біль у грудній клітці, серці	20 (37,03)	9 (19,57)
	Порушення ритму і/чи провідності	36 (66,67)	15 (32,60)
	Задуха (у спокої, чи русі)	16 (29,62)	5 (10,86)
Симптоми гастро-інтестинальних розладів, асоційовані з ЕАГ, n (%)		18 (33,33)	7 (15,21)
Судинно-мозкові симптоми, асоційовані з ЕАГ n (%)	"Мушки перед очима"	11 (20,37)	7 (15,21)
	Головний біль	29 (53,70)	10 (21,73)
	Запаморочення	17 (31,48)	14 (30,43)
	Шум у вухах	9 (16,66)	8 (17,39)
	Порушення сну	34 (62,96)	15 (32,60)
Порушення зору, болі в ногах, парестезії, переміжна кульгавість, асоційовані з ЕАГ n (%)		21 (38,88)	15 (32,60)
Набряковий синдром, n (%)		34 (62,96)	5 (10,86)
SCORE, n (%)	<5,0 уо	19 (35,18)	26 (56,52)
	≥5,0 уо	35 (64,81)	20 (43,47)

Також солечутливі хворі частіше скаржаться (табл. 4.3) на болі в серці / грудній клітці – на 17,46% ($\chi^2=3,68$; $p=0,05$), порушення ритму і /чи провідності – на 34,07% ($\chi^2=11,53$; $p<0,001$), задуху – на 18,76% ($\chi^2=5,27$; $p=0,022$), порушення сну – на 30,36% ($\chi^2=9,16$; $p=0,002$), головний біль – на 31,97% ($\chi^2=10,67$; $p=0,001$), порушення роботи шлунково-кишкового тракту (з боку стільця, моторики, больовий синдром, розлади травлення, тощо) – на 18,12% ($\chi^2=4,35$; $p=0,037$), периферійні набряки (на гомілках, щиколотках, параорбітальні) – на 52,10% ($\chi^2=28,33$; $p<0,001$). Окрім того, серед солечутливих пацієнтів частіше траплялись такі з високим показником шкали SCORE ($\geq 5,0$) – на 21,33% ($\chi^2=4,57$; $p=0,033$).

Епідеміологічний аналіз підтвердив (табл. 4.4), що солечутливість у хворих на ЕАГ підвищує ймовірність кардіалгій та порушення ритму /провідності у 2,41 і 4,13 разу (OR 95%CI: 1,0-6,02; $p=0,044$ і OR 95%CI: 1,78-9,53; $p<0,001$), задуху – у 3,45 разу (OR 95%CI: 1,14-10,33; $p=0,019$), появи ознак депресії (зниження оптимізму та бадьорості) – у 4,08 і 2,41 разу (OR 95%CI: 1,76-9,40; $p<0,001$ і OR 95%CI: 1,05-5,42; $p=0,027$), головний біль і порушення сну – у 4,18 та 3,51 разу (OR 95%CI: 1,72-10,08; $p<0,001$ і OR 95%CI: 1,53-8,03; $p=0,002$), периферійних набряків – у 13,94 разу (OR 95%CI: 4,73-41,06; $p<0,001$), гастро-інтестинальних розладів – у 2,79 разу (OR 95%CI: 1,04-7,45; $p=0,031$), збільшує ризик SCORE $\geq 5,0$ у – у 2,39 разу (OR 95%CI: 1,06-5,36; $p=0,026$) відповідно.

Частоту клінічних симптомів та синдромів із урахуванням ШКФ за цистатином-С наведено в таблиці 4.5. Хворі на ЕАГ із ХХН (за ШКФчис ≤ 60 мл/хв/1,73м²) частіше, ніж такі без ХХН, скаржились на нездужання, загальну слабкість, втомлюваність на 32,35% ($\chi^2=10,27$; $p=0,001$), зниження бадьорості та оптимізму / позитивних думок – на 20,72% ($\chi^2=4,27$; $p=0,039$), і 25,34% ($\chi^2=6,32$; $p=0,012$), задуху – на 17,95% ($\chi^2=4,94$; $p=0,026$), головний біль – на 25,42% ($\chi^2=6,66$; $p=0,009$), порушення сну – на 24,19% ($\chi^2=5,74$; $p=0,016$), периферійні набряки – на 41,74% ($\chi^2=17,95$; $p<0,001$).

Таблиця 4.4

**Клінічні маркери асоційовані з солечутливістю / солерезистентністю у
хворих на первинну артеріальну гіпертензію**

Клінічний маркер		Солечутливість			Солерезистентність		
		OR	OR 95%CI	P	OR	OR 95%CI	P
Кардіалгії		2,41	1,0-6,02	0,044	0,41	0,17-1,01	0,05
Порушення ритму / провідності		4,13	1,78-9,53	<0,001	0,24	0,10-0,56	<0,001
Задуха		3,45	1,14-10,33	0,019	0,29	0,10-0,87	0,027
Де-пресія	↓ оптимізму	4,08	1,76-9,40	<0,001	0,24	0,11-0,56	<0,001
	↓ бадьорості	2,41	1,05-5,42	0,027	0,42	0,18-0,94	0,044
Головний біль		4,18	1,72-10,08	<0,001	0,24	0,10-0,58	0,002
Порушення сну		3,51	1,53-8,03	0,002	0,28	0,12-0,65	0,003
Набряковий с-м		13,94	4,73-41,06	<0,001	0,07	0,02-0,21	<0,001
ШКТ розлади		2,79	1,04-7,45	0,031	0,36	0,13-0,96	0,042
SCORE $\geq 5,0$ уо		2,39	1,06-5,36	0,026	0,42	0,19-0,94	0,044

Також у пацієнтів зі зниженою ШКФ частіше виявляли на ЕКГ порушення ритму і/чи провідності – на 28,84% ($\chi^2=8,16$; $p=0,004$), збільшення індексу SCORE ($\geq 5,0$ уо) – на 17,75% ($\chi^2=4,72$; $p=0,029$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Скарги та клінічні синдроми у хворих на первинну артеріальну гіпертензію залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Скарги, клінічні синдроми, симптоми		ШКФ >60 мл/хв/1,73м ² , n=57 (%)	ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м ² , n=43 (%)
1		2	3
Загальна слабкість, підвищена втомлюваність, n (%)		20 (35,09)	29 (67,44)
Симптоми тривожності, n (%)	Неспокій, відчуття небезпеки, чи панічні атаки	19 (33,33)	20 (46,51)
	Відчуття внутрішньої напруги, чи тривожності	26 (45,61)	24 (55,81)

1		2	3
Симптоми депресії, n (%)	↓ Бадьорості	20 (35,09)	24 (55,81)
	↓ Задоволення від життя, чи подій, що їх раніше зумовлювали	20 (35,09)	22 (51,16)
	↓ Позитивних думок та/чи оптимізму	24 (42,10)	29 (67,44)
Симптоми з боку серця, асоційовані з ЕАГ, n (%)	Біль у грудній клітці, серці	13 (22,81)	16 (37,21)
	Порушення ритму і/чи провідності	22 (38,60)	29 (67,44)
	Задуха (у спокої, чи русі)	7 (12,28)	13 (30,23)
Симптоми гастро-інтестинальних розладів, асоційовані з ЕАГ, n (%)		11 (19,30)	14 (32,56)
Судинно-мозкові симптоми, асоційовані з ЕАГ n (%)	"Мушки перед очима"	9 (15,79)	9 (20,93)
	Головний біль	16 (28,07)	23 (53,49)
	Запаморочення	18 (31,58)	13 (30,23)
	Шум у вухах	10 (17,54)	7 (16,28)
	Порушення сну	22 (38,60)	27 (62,79)
Порушення зору, болі в ногах, парестезії, переміжна кульгавість, асоційовані з ЕАГ, n(%)		19 (33,33)	17 (39,53)
Набряковий синдром, n (%)		12 (21,05)	27 (62,79)
SCORE, n (%)	<5,0 уо	31 (52,63)	14 (34,88)
	≥5,0 уо	26 (47,37)	29 (65,12)

За зниження ШКФцис (≤ 60 мл/хв/1,73м²) у хворих на ЕАГ зростає ризик (табл. 4.6) загальної слабкості, порушення ритму і/чи провідності, задухи у понад 3 рази (OR=3,10-3,83; OR 95%CI: 1,11-8,86; $p \leq 0,025-0,001$), депресивних розладів (зниження оптимізму і бадьорості) – у 2,85 і 2,34 разу (OR 95%CI: 1,25-6,51; $p=0,015$ та OR 95%CI: 1,04-5,26; $p=0,031$), головного болю і порушення сну – майже утричі (OR=2,95; OR 95%CI: 1,28-6,77; $p=0,008$ та OR=2,68; OR 95%CI: 1,19-6,07; $p=0,014$), периферійних набряків – у 6,33 разу (OR 95%CI: 2,60-15,37; $p < 0,001$) і SCORE $\geq 5,0$ уо – у 2,47 разу (OR 95%CI: 1,08-5,63; $p=0,042$).

**Клінічні маркери асоційовані з порушенням функції нирок у хворих
на первинну артеріальну гіпертензію**

Клінічний маркер		ШКФ >60 мл/хв/1,73м ²			ШКФ ≤60 мл/хв/1,73м ²		
		OR	OR 95%CI	P	OR	OR 95%CI	P
Заг. слабкість		0,26	0,11-0,60	0,002	3,83	1,66-8,86	0,001
Порушення ритму / провідності		0,30	0,13-0,70	0,005	3,30	1,44-7,57	0,004
Задуха		0,32	0,12-0,90	0,042	3,10	1,11-8,62	0,025
Де-пресія	↓ опти-мізму	0,35	0,15-0,80	0,01	2,85	1,25-6,51	0,015
	↓ бадьо-рості	0,43	0,19-0,96	0,038	2,34	1,04-5,26	0,031
Головний біль		0,34	0,15-0,78	0,013	2,95	1,28-6,77	0,008
Порушення сну		0,37	0,16-0,84	0,026	2,68	1,19-6,07	0,014
Набряковий с-м		0,15	0,06-0,38	<0,001	6,33	2,60-15,37	<0,001
SCORE ≥5,0 уо		0,40	0,18-0,92	0,024	2,47	1,08-5,63	0,042

Висновки: 1. В період воєнного стану в Україні збільшилась відносна кількість осіб із вагомим погіршенням загального самопочуття (за даними SF-36) на 18%, таких, котрим їх загальний фізичний і психоемоційний стан заважає нормально функціонувати, чи приносить страждання – на 17%; зросла частота осіб із симптомами помірної, тяжкої і дуже тяжкої депресії (PHQ-9) (29% респондентів); у 37% опитаних загальної популяції встановлено генералізований тривожний розлад (GAD-7).

На тлі військової агресії рф в Україні частота загострень та кризового перебігу ЕАГ (за даними окремо взятої КНП МПЗ) зросла у 2,25 разу, як і рівні особистісної та реактивної тривожностей – на 27,11% і 19,80%, відповідно.

Війна негативно вплинула на якість життя українців із ЕАГ: погіршились як фізичне, так і психічне здоров'я (SF-36) – на 19,65% і 23,01% ($p<0,05$), а також соціальна активність – на 19,71% ($p<0,05$), що засвідчує ймовірну соматизацію тривалого психоемоційного напруження, стресу, депресивних розладів, зумовлених війною.

2. Перебіг ЕАГ у солечутливих пацієнтів, а також у таких із ХХН (за ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73м²) супроводжується частішими скаргами на болі в серці / грудній клітці та задиху – на 17,46-18,76% ($\chi^2 \leq 3,68-5,27$; $p \leq 0,05-0,022$), погіршення сну і головний біль – на 24,19-31,97% ($\chi^2 \leq 5,74-10,67$; $p \leq 0,016-0,001$), периферійні набряки – на 41,74-52,10% ($\chi^2 \leq 17,95-28,33$; $p < 0,001$). Окрім того, серед зазначених вище пацієнтів частіше траплялись особи з порушенням ритму і / чи провідності (за даними ЕКГ) – на 28,84-34,07% ($\chi^2 \leq 8,16-11,53$; $p \leq 0,004-0,001$), ознаками депресії (зниження задоволення від життя, зменшення оптимізму, позитивних думок і бадьорості) – на 17,40-33,73% ($\chi^2 = 4,24-11,35$; $p \leq 0,039-0,001$) і високим ризиком фатальних серцево-судинних ускладнень (ССУ) за шкалою SCORE $\geq 5,0$ уо – на 17,75-21,33% ($\chi^2 \leq 4,57-4,72$; $p \leq 0,033-0,029$). За ХХН хворі на ЕАГ частіше скаржились на нездужання, загальну слабкість, втомлюваність на 32,35% ($\chi^2 = 10,27$; $p = 0,001$), а солечутливі пацієнти – на дискомфорт у роботі шлунково-кишкового тракту на 18,12% ($\chi^2 = 4,35$; $p = 0,037$), відповідно.

3. Ризик зазначених вище симптомів та синдромів (кардіалгій, порушення ритму / провідності, задихи, ознак депресії, головного болю, погіршення сну) у хворих на ЕАГ зростає порівнювано за солечутливості у 2,41-4,18 разу (OR 95%CI: 1,0-10,33; $p \leq 0,044-0,001$) та за ХХН – у 2,34-3,83 разу (OR 95%CI: 1,04-8,86; $p \leq 0,031-0,001$). Ризик периферійних набряків збільшується сильніше у солечутливих пацієнтів – у 13,94 разу (OR 95%CI: 4,73-41,06; $p < 0,001$), ніж за ХХН – у 6,33 разу (OR 95%CI: 2,60-15,37; $p < 0,001$). Майже на паритетних засадах зростає ризик високого SCORE $\geq 5,0$ уо – у 2,39 та 2,47 разу (OR 95%CI: 1,06-5,36; $p = 0,026$ і OR 95%CI: 1,08-5,63; $p = 0,042$) відповідно. У солечутливих пацієнтів збільшується ймовірність гастро-інтестинальних розладів – у 2,79 разу (OR 95%CI: 1,04-7,45; $p = 0,031$), а за ХХН зростають шанси на підвищену втомлюваність, нездужання, загальну слабкість – у 3,83 разу (OR 95%CI: 1,66-8,86; $p = 0,001$).

4.2. Асоціація хронічної хвороби нирок, солечутливості / солерезистентності з антропометричними та метаболічно-гормональними параметрами з урахуванням статі і алельного стану гена *ADD1* (rs4961).

ІМТ у солечутливих осіб перевищував такий у солерезистентних, як у контролі, так і у хворих на ЕАГ жінок та чоловіків: у контрольній групі – на 18,31% у жінок ($p=0,05$) і 32,78% ($p<0,001$) у чоловіків, у дослідній групі – на 29,32% і 33,54% ($p<0,001$) відповідно (табл. 4.7). Необхідно зауважити, що ІМТ у жінок із ЕАГ переважав над таким у жінок групи контролю незалежно від солечутливості – на 21,30% ($p=0,002$) і 10,67% ($p=0,004$).

ОТ був більшим у солечутливих пацієнтів, ніж у солерезистентних – на 15,02% і 23,40% ($p<0,001$), з перевагою у чоловіків над жінками – на 11,17% ($p=0,001$). У контролі переважання ОТ спостерігали тільки в солечутливих чоловіків – на 16,25% ($p<0,001$). Співвідношення ОТ/ОС також переважало у солечутливих хворих, але тільки чоловіків – на 8,51% ($p=0,003$) і було вірогідно більшим, ніж у жінок в усіх групах спостереження на 6,82-28,75% ($p\leq 0,028-0,001$) відповідно.

Статистично значимих відмінностей з урахуванням солечутливості у хворих на ЕАГ за рівнями АТ, концентрацією в крові креатиніну, цистатину-С та альбумінурією не встановили, хоча дані показники були вищими за такі у групі здорових ($p<0,001$) (табл. 4.7).

Окремі показники жирового обміну мали залежність від статусу солечутливості, але тільки у групі практично здорових (табл. 4.8): рівень ТГ вище, ніж у солерезистентних – на 58,50% ($p_1=0,011$), а ХС ЛПВЩ навпаки нижче у жінок – на 15,82% ($p_1=0,004$), у чоловіків – на 41,04% ($p_1=0,004$), що зумовило зростання розрахованого КА, однак вірогідно тільки у чоловіків, – на 45,90% ($p_1=0,005$). Окрім того, у чоловіків обох груп спостереження показник ХС ЛПВЩ був нижчим, ніж у жінок на 16,54-40,60% ($p_{ж}\leq 0,042-0,039$), що зумовило відповідно більший КА – на 31,75-57,52% ($p_{ж}\leq 0,048-0,006$), що не мало чіткої залежності від статусу солечутливості.

Окремі клінічні, біохімічні та антропометричні параметри з урахуванням солечутливості / солерезистентності та статі

Показники		Контроль, n=60		Хворі, n=100	
		Солечутливі, n=12	Солерезистентні, n=48	Солечутливі, n=54	Солерезистентні, n=46
ІМТ, кг/м ²	Ж	28,69±2,54	24,25±1,62 p ₁ =0,05	34,80±1,58 p=0,002	26,91±0,92 p=0,004 p ₁ <0,001
	Ч	33,86±0,49	25,50±0,54 p ₁ <0,001	35,95±1,61	26,92±0,77 p ₁ <0,001
САТ, мм рт.ст		118,32±1,19	115,83±2,50	155,68±6,18 p<0,001	149,13±4,61 p<0,001
ДАТ, мм рт.ст		76,67±2,76	75,83±2,50	95,81±3,0 p<0,001	92,17±2,69 p<0,001
ОТ, см	Ж	86,50±3,87	76,73±3,65	106,05±3,38 p<0,001	92,20±3,01 p, p ₁ <0,001
	Ч	108,50±0,83 p _ж <0,001	93,33±2,93 p ₁ , p _ж <0,001	117,90±4,76 p=0,035 p _ж =0,001	95,54±2,35 p ₁ <0,001
ОТ/ОС, уо	Ж	0,80±0,03	0,78±0,02	0,90±0,02 p=0,007	0,88±0,02 p<0,001
	Ч	1,03±0,03 p _ж =0,028	0,92±0,02 p _ж <0,001	1,02±0,02 p _ж <0,001	0,94±0,015 p ₁ , p _ж =0,003
Загальний білірубін, мкм/л		18,0±1,50	14,34±2,53	14,04±3,52	13,59±2,92
Креатинін крові, мкмоль/л		68,83±3,28	66,11±1,26	78,74±5,09 p=0,05	78,78±3,64 p<0,001
Цистатин-С крові, мг/л		0,88±0,02	0,85±0,025	1,01±0,07 p=0,05	1,01±0,045 p<0,001
Альбумін сечі, мг/л		0,83±0,24	0,87±0,30	24,70±4,91 p<0,001	20,97±2,73 p<0,001

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою з урахуванням солечутливості/солерезистентності відповідно; Р₁ – вірогідність відмінностей показників із солечутливими особами в межах кожної групи окремо; Р_ж – вірогідність відмінностей показника у жінок та чоловіків в межах кожної підгрупи за окремим показником.

Показники жирового обміну та рівень глюкози з урахуванням солечутливості / солерезистентності та статі

Показники		Контроль, n=60		Хворі, n=100	
		Солечутливі, n=12	Солерезистентні, n=48	Солечутливі, n=54	Солерезистентні, n=46
Глюкоза крові, ммоль/л		5,45±0,20	5,02±0,23	7,66±1,23 p=0,025	7,16±1,20 P=0,004
ЗХС, ммоль/л		5,42±0,28	5,58±0,33	5,56±0,44	5,74±0,46
ТГ, ммоль/л		2,33±0,25	1,47±0,24 p ₁ =0,011	2,10±0,36	1,82±0,32
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Ж	4,0±0,29	3,74±0,29	4,0±0,36	4,38±0,36 p=0,045
	Ч	3,71±0,17	4,33±0,26	4,39±0,50	3,99±0,42
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Ж	1,33±0,09	1,58±0,15 p ₁ =0,004	1,28±0,17	1,33±0,12 p=0,011
	Ч	0,79±0,01 p _ж =0,042	1,34±0,14 p ₁ =0,004	1,12±0,10 p=0,044	1,11±0,08 p _ж =0,039
КА, уо	Ж	3,39±0,43	2,54±0,31	3,37±0,37	3,61±0,42 p=0,002
	Ч	5,34±0,10 p _ж =0,048	3,66±0,46 p ₁ =0,005 p _ж =0,024	4,44±0,60 p _ж =0,006	3,80±0,40

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою з урахуванням солечутливості/солерезистентності відповідно; Р₁ – вірогідність відмінностей показників із солечутливими особами в межах кожної групи окремо; Р_ж – вірогідність відмінностей показника у жінок та чоловіків в межах кожної підгрупи за окремим показником; ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПНЩ/ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів низької / високої щільності; КА – коефіцієнт атерогенності.

У солечутливих жінок із ЕАГ концентрація сумарних метаболітів вітаміну D була нижчою, ніж у солерезистентних – на 10,42% (p₁=0,028), на тлі вищого вмісту паратгормону (ПТГ) – на 19,95% (p₁=0,035) (табл. 4.9). У солечутливих гіпертензивних чоловіків встановили вищі рівні креатиніну крові та цистатину-С, ніж у солерезистентних – на 11,39% (p₁=0,022) і 11,88% (p₁=0,022), що зумовило зниження розрахованої ШКФ, але вірогідно тільки за цистатином-С – на 12,23% (p₁=0,044) відповідно.

Таблиця 4.9

Показники метаболічно-гормональної активності, іонізованого кальцію та швидкості клубочкової фільтрації з урахуванням солечутливості / солерезистентності та статі

Показники		Контроль, n=60		Хворі, n=100	
		Солечутливі, n=12	Солерезистентні, n=48	Солечутливі, n=54	Солерезистентні, n=46
Метаболіти вітаміну D, нг/мл	Ж	22,81±1,85	23,85±0,95	20,11±1,18	22,45±1,24 p ₁ =0,028
	Ч	14,51±0,57 p _ж =0,037	26,44±2,05 p ₁ <0,001	21,65±1,67 p<0,001	24,06±2,78
Паратгормон, пг/мл	Ж	70,73±6,01	56,34±4,25 p ₁ =0,048	82,30±4,91	68,61±4,10 p ₁ =0,035
	Ч	68,23±2,25	52,04±5,10 p ₁ =0,039	68,36±8,69	67,99±6,50
Іонізований кальцій, ммоль/л		1,16±0,02	1,16±0,01	1,18±0,02	1,17±0,01
Креатинін крові, мкмоль/л	Ж	68,25±1,95	65,92±1,46	76,27±4,54	78,74±3,06 p<0,001
	Ч	70,0±0,51	66,41±2,0	87,85±3,74 p<0,001 p _ж =0,008	78,87±2,59 p<0,001 p ₁ =0,022
Цистатин-С крові, мг/л	Ж	0,87±0,02	0,84±0,02	0,98±0,06	1,01±0,05 p<0,001
	Ч	0,90±0,01	0,85±0,02	1,13±0,05 p<0,001 p _ж =0,008	1,01±0,03 p<0,001 p ₁ =0,022
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73м ²	Ж	102,80±8,40	102,47±5,97	76,97±5,96 p=0,006	73,66±5,04 p<0,001
	Ч	127,12±3,78 p _ж =0,019	130,15±7,65 p _ж =0,011	84,66±5,28 p=0,003	94,80±4,20 p, p _ж <0,001
ШКФ за цистатином-С, мл/хв/1,73м ²	Ж	92,50±4,22	97,64±3,91	77,85±6,38 p=0,042	73,75±5,01 p<0,001
	Ч	97,27±1,78	104,68±5,03	68,61±3,97 p=0,006	78,17±3,51 p<0,001 p ₁ =0,044
Альбумін сечі, мг/л	Ж	1,25±0,20	0,73±0,28	21,89±3,47 p<0,001	20,57±2,44 p<0,001
	Ч	0,68±0,27	1,11±0,30	31,70±4,64 p<0,001 p _ж =0,048	22,27±3,38 p<0,001 p ₁ =0,052

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою з урахуванням солечутливості/резистентності; Р₁ – вірогідність відмінностей показників із солечутливими особами в межах кожної групи окремо; Р_ж – вірогідність відмінностей показника у жінок та чоловіків в межах кожної підгрупи за окремим показником; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ.

Альбумінурія погранично більша у солечутливих чоловіків на 42,34% ($p_1=0,052$) (табл. 4.9). У групі контролю ПТГ був вищим солечутливих жінок та чоловіків – на 25,41% ($p_1=0,048$) і 31,11% ($p_1=0,039$), за нижчого вмісту метаболітів вітаміну D, але тільки у чоловіків – на 45,12% ($p_1<0,001$).

Більшість клінічних (САТ, ДАТ), біохімічних та антропометричних параметрів (ІМТ, ОТ, ОТ/ОС) із урахуванням алельного стану гена *ADD1* (rs4961) не відрізнялись в обох групах спостереження (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Окремі клінічні, біохімічні та антропометричні параметри з урахуванням алельного стану гена *ADD1* (rs4961)

Показники		Контроль, n=48		Хворі, n=72	
		GG-генотип, n=26	T-алель, n=22	GG-генотип, n=50	T-алель, n=22
ІМТ, кг/м ²		26,30±1,75	22,54±0,97	32,20±2,14 $p<0,001$	31,77±1,97 $p<0,001$
САТ, мм рт.ст		116,92±1,98	116,36±1,66	152,80±4,13 $p<0,001$	152,05±3,45 $p<0,001$
ДАТ, мм рт.ст		76,15±2,47	76,36±1,71	94,70±2,20 $p<0,001$	93,18±1,94 $p<0,001$
ОТ, см		87,0±4,05	82,18±3,26	103,92±3,23 $p<0,001$	100,45±4,35 $p<0,001$
ОТ/ОС, уо	Ж	0,84±0,03	0,81±0,035	0,92±0,025 $p<0,001$	0,91±0,03 $p=0,001$
	Ч	1,08±0,03 $p_{ж}<0,001$	0,94±0,025 $p_1=0,007$; $p_{ж}<0,001$	1,01±0,025 $p_{ж}=0,015$	1,03±0,03 $p=0,04$ $p_{ж}=0,029$
Загальний білірубін, мкм/л		16,20±1,20	13,72±1,74	13,64±1,79	13,91±1,61
Креатинін крові, мкмоль/л		67,15±1,57	65,94±2,03	77,46±2,77 $p<0,001$	79,32±3,10
Цистатин-С крові, мг/л		0,86±0,02	0,84±0,025	0,99±0,037 $p<0,001$	1,02±0,04 $p<0,001$
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73м ²		113,19±6,45	113,99±5,81	82,04±3,97 $p<0,001$	80,47±4,33 $p<0,001$
ШКФ за цистатином-С, мл/хв/1,73м ²		97,69±1,96	101,50±3,93	77,73±3,68 $p<0,001$	75,19±4,07 $p<0,001$
Альбумін сечі, мг/л		0,85±0,28	0,36±0,16	23,66±4,22 $p<0,001$	22,36±3,23 $p<0,001$

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою за відповідним генотипом гена *ADD1*; Р₁ – вірогідність відмінностей показників із носіями GG-генотипу в межах кожної групи окремо; Р_ж – вірогідність відмінностей у жінок та чоловіків в межах кожної підгрупи за окремим показником.

Аналогічно і більшість показників жирового обміну та вміст глюкози крові між носіями поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961) у хворих на ЕАГ не відрізнялись (табл. 4.11). Однак ХС ЛПВЩ у власників *GG*-генотипу як у пацієнтів, так і в контролі був нижче, ніж у таких із *T*-алелем: у жінок – на 14,58% ($p_1=0,048$) і 24,07% ($p_1=0,008$), у чоловіків – на 14,66% ($p_1=0,045$) і 22,90% ($p_1=0,035$), відповідно, за вищого КА – на 17,85% ($p_1=0,049$) і 40,30% ($p_1=0,023$).

Таблиця 4.11

Показники жирового обміну та рівень глюкози з урахуванням алельного стану гена *ADD1* (rs4961)

Показники		Контроль, n=48		Хворі, n=72	
		<i>GG</i> -генотип, n=26	<i>T</i> -алель, n=22	<i>GG</i> -генотип, n=50	<i>T</i> -алель, n=22
Глюкоза крові, ммоль/л		5,23±0,28	5,09±0,30	7,15±1,07 $p=0,023$	7,30±0,64 $p=0,005$
Заг. холестерол, ммоль/л		5,61±0,36	5,58±0,29	5,73±0,47	5,75±0,31
Триацилгліцероли, ммоль/л		1,82±0,21	1,57±0,29	2,02±0,35	1,93±0,22
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		4,23±0,23	3,74±0,27	4,30±0,29	4,22±0,28
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Ж	1,23±0,10	1,62±0,15 $p_1=0,008$	1,23±0,08	1,44±0,09 $p=0,011$ $p_1=0,048$
	Ч	1,01±0,05 $p_{\text{ж}}=0,048$	1,31±0,12 $p_1=0,035$	0,99±0,07 $p_{\text{ж}}=0,04$	1,16±0,05 $p_{\text{ж}}=0,036$ $p_1=0,045$
КА, уо		3,76±0,53	2,68±0,28 $p_1=0,023$	3,83±0,30	3,25±0,15 $p=0,034$ $p_1=0,049$

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою з урахуванням відповідного поліморфного варіанту гена *ADD1*; P_1 – вірогідність відмінностей показників із носіями *GG*-генотипу в межах кожної групи окремо; $P_{\text{ж}}$ – вірогідність відмінностей у жінок та чоловіків в межах кожної підгрупи за окремим показником.

Встановили, що рівень сумарних метаболітів вітаміну D у хворих на ЕАГ дещо нижче за вищого вмісту ПТГ, ніж у практично здорових (табл.

4.12). З урахуванням алельного стану гена *ADD1* (rs4961) у носіїв *GG*-генотипу концентрація ПТГ перевищувала таку у осіб із *T*-алелем: у контролі – на 20,95% ($p_1=0,048$), у хворих – на 30,68% ($p_1=0,023$) відповідно.

Таблиця 4.12

Показники метаболічно-гормональної активності та іонізованого кальцію з урахуванням алельного стану гена *ADD1* (rs4961)

Показники	Контроль, n=48		Хворі, n=72	
	<i>GG</i> -генотип, n=26	<i>T</i> -алель, n=22	<i>GG</i> -генотип, n=50	<i>T</i> -алель, n=22
Метаболіти вітаміну D, нг/мл	23,04±1,48	24,56±2,0	21,68±1,59	21,28±1,28 P=0,056
Паратгормон, пг/мл	63,50±3,10	52,50±3,84 $p_1=0,048$	82,72±11,79 $p=0,048$	63,30±4,03 $p=0,049$ $p_1=0,023$
Іонізований кальцій, ммоль/л	1,16±0,01	1,17±0,01	1,17±0,01	1,18±0,01

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою з урахуванням відповідного поліморфного варіанту гена *ADD1*; P_1 – вірогідність відмінностей показників із носіями *GG*-генотипу в межах кожної групи окремо.

У хворих на ЕАГ із ХХН (ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²) встановили вищі показники САТ і ДАТ – на 5,98% ($p_1=0,012$) і 5,57% ($p_1=0,007$), переважно за рахунок жінок – за САТ на 6,34% ($p_1=0,008$), за ДАТ – на 5,81% ($p_1=0,013$) відповідно (табл. 4.13). Окремі антропометричні параметри також переважали у пацієнтів із ЕАГ за наявності ХХН, над такими без ХХН, але тільки у чоловіків: за ІМТ – на 24,67% ($p_1=0,003$), за ОТ – на 14,97% ($p_1=0,023$). Більшість показників антропометрії у чоловіків із ХХН перевищують такі у жінок із ХХН. Щодо групи контролю, то САТ і ДАТ у практично здорових, на відміну від хворих, вищі у чоловіків, аніж жінок – на 3,76% ($p_{\text{ж}}=0,036$) і 6,58% ($p_{\text{ж}}=0,035$), як і ОТ та ОТ/ОС – на 21,96% і 20,51% ($p_{\text{ж}}<0,001$).

Окремі клінічні та антропометричні параметри залежно від швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С і статі

Показники		Контроль, n=60	Хворі, n=100	
			ШКФ >60 мл/хв/1,73м ² , n=57	ШКФ ≤60 мл/хв/1,73м ² , n=43
ІМТ, кг/м ²		25,86±1,03	30,90±1,32 p<0,001	32,12±1,40 p<0,001
ІМТ, кг/м ²	Ж	25,18±1,15	31,45±1,38 p<0,001	30,96±1,45 p<0,001
	Ч	27,02±0,83	28,54±0,66 p _Ж =0,01	35,58±1,43 p<0,001; p ₁ =0,003; p _Ж =0,028
САТ, мм рт.ст		116,33±2,36	150,0±3,57 p<0,001	158,97±4,48 p<0,001; p ₁ =0,012
САТ, мм рт.ст	Ж	114,74±1,75	149,09±3,41 p<0,001	158,54±4,51 p<0,001; p ₁ =0,008
	Ч	119,09±0,50 p _Ж =0,036	153,85±3,96 p<0,001	158,75±4,54 p<0,001
ДАТ, мм рт.ст		76,0±2,58	92,94±1,89 p<0,001	98,12±2,80 p<0,001 p ₁ =0,007
ДАТ, мм рт.ст	Ж	74,21±1,93	92,54±1,77 p<0,001	97,92±2,72 p<0,001; p ₁ =0,013
	Ч	79,09±0,49 p _Ж =0,035	94,61±2,03 p<0,001	100,0±2,96 p<0,001
ОТ, см	Ж	78,79±2,93	100,67±2,97 p<0,001	98,17±2,40 p<0,001
	Ч	96,09±2,24 p _Ж <0,001	100,46±2,60	115,50±4,41 p=0,007; p ₁ =0,023; p _Ж =0,002
ОТ/ОС, уо	Ж	0,78±0,02	0,90±0,02 p<0,001	0,88±0,01 p<0,001
	Ч	0,94±0,02 p _Ж <0,001	0,97±0,02 p _Ж =0,004	1,0±0,02 p _Ж <0,001

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; Р₁ – вірогідність відмінностей показників із хворими, у яких ШКФ >60 мл/хв/1,73м²; Р_Ж – вірогідність відмінностей у жінок та чоловіків у межах кожної підгрупи за окремим показником.

У хворих на ЕАГ за наявності ХХН вміст загального білірубину хоч і знаходився переважно в межах нормальних значень але був вищим, ніж у таких без ХХН, однак тільки в чоловіків – на 27,79% (p₁=0,007), очікувано

більший вміст креатиніну крові та цистатину-С незалежно від статі, дещо сильніше у чоловіків – на 21,76-26,67% ($p_1 < 0,001$), а також масивніша альбумінурія загалом – на 32,45% ($p_1 = 0,02$), хоча з урахуванням статі вірогідно тільки у жінок – на 44,20% ($p_1 = 0,004$) (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Рівень білірубіну, креатиніну і цистатину-С залежно від швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С та статі

Показники		Контроль, n=60	Хворі на ЕАГ за ШКФцис, n=100	
			>60 мл/хв/1,73м ² , n=57	≤60 мл/хв/1,73м ² , n=43
Загальний білірубін, мкМ/л		15,41±1,72	13,18±0,89	15,09±1,41
Загальний білірубін, мкМ/л	Ж	13,60±0,80	12,62±0,77	13,82±1,23
	Ч	18,32±0,81 $p_{\text{Ж}}=0,005$	16,12±0,88 $p_{\text{Ж}}=0,044$	20,60±0,87 $p_1=0,007; p_{\text{Ж}}=0,003$
Креатинін крові, мкмоль/л		66,71±1,20	72,02±1,63 $p < 0,001$	90,12±1,59 $p, p_1 < 0,001$
Креатинін крові, мкмоль/л	Ж	66,47±1,10	70,51±1,62 $p=0,028$	89,0±1,72 $p, p_1 < 0,001$
	Ч	67,13±1,25	76,78±1,18 $p, p_{\text{Ж}} < 0,001$	93,49±0,84 $p, p_1, p_{\text{Ж}} < 0,001$
Цистатин-С крові, мг/л		0,85±0,015	0,92±0,02 $p < 0,001$	1,15±0,02 $p, p_1 < 0,001$
Цистатин-С крові, мг/л	Ж	0,85±0,014	0,90±0,02 $p=0,029$	1,14±0,02 $p, p_1 < 0,001$
	Ч	0,85±0,015	0,98±0,015 $p, p_{\text{Ж}} < 0,001$	1,20±0,011 $p, p_1 < 0,001; p_{\text{Ж}}=0,048$
Альбумін сечі, мг/л		0,87±0,33	20,34±3,40 $p < 0,001$	26,94±2,82 $p < 0,001; p_1=0,02$
Альбумін сечі, мг/л	Ж	0,84±0,22	18,78±3,20 $p < 0,001$	27,08±2,17 $p < 0,001; p_1=0,004$
	Ч	0,73±0,22	26,92±4,21 $p < 0,001$	26,50±4,39 $p < 0,001$

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; Р₁ – вірогідність відмінностей показників із хворими, у яких ШКФ >60 мл/хв/1,73м²; Р_Ж – вірогідність відмінностей у жінок та чоловіків у межах кожної підгрупи за окремим показником.

Концентрація глюкози у венозній крові вища за наявності ХХН у хворих на ЕАГ (ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²), ніж без ХХН, але тільки у чоловіків – на 33,49% ($p_1=0,035$), а вміст ХС ЛПВЩ навпаки нижчий – на 16,81% ($p_1=0,02$), що зумовило збільшення КА загалом на 13,29% ($p_1=0,055$), вірогідно за рахунок чоловіків – на 35,36% ($p_1=0,027$), відповідно (табл. 4.15). Більшість показників ліпідно-вуглеводного обміну у хворих відхилялись від референтних значень та таких у контролі (глюкоза, ТГ у жінок, КА та ХС ЛПВЩ).

Таблиця 4.15

Показники жирового обміну та рівень глюкози залежно від швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С і статі

Показники		Контроль, n=60	Хворі на ЕАГ за ШКФцис, n=100	
			>60 мл/хв/1,73м ² , n=57	≤ 60 мл/хв/1,73м ² , n=43
1		2	3	4
Глюкоза крові, ммоль/л		5,10±0,17	7,28±0,77 $p<0,001$	7,75±0,82 $p<0,001$
Глюкоза крові, ммоль/л	Ж	5,0±0,17	7,47±0,82 $p=0,002$	7,45±0,85 $p=0,005$
	Ч	5,28±0,13	6,48±0,45 $p=0,017$	8,65±0,84 $p<0,001$; $p_1=0,035$
Загальний холестерол, ммоль/л		5,55±0,22	5,64±0,29	5,63±0,32
Загальний холестерол, ммоль/л	Ж	5,45±0,21	5,69±0,27	5,64±0,33
	Ч	5,72±0,21	5,42±0,36	5,66±0,24
Триацилгліцероли, ммоль/л		1,64±0,17	1,87±0,23	2,19±0,25 $p=0,019$
Триацилгліцероли, ммоль/л	Ж	1,53±0,13	1,83±0,22	2,12±0,25 $p=0,033$
	Ч	1,83±0,27	2,04±0,27	2,39±0,19
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		3,95±0,22	4,17±0,26	4,18±0,29
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Ж	3,80±0,21	4,20±0,24	4,11±0,28
	Ч	4,22±0,18	4,04±0,30	4,41±0,29
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,42±0,095	1,29±0,06 $p=0,045$	1,21±0,07 $p=0,019$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Ж	1,53±0,07	1,31±0,06 $p=0,005$	1,28±0,07 $p=0,014$
	Ч	1,24±0,09 $p_{\text{Ж}}=0,043$	1,19±0,06	0,99±0,05

				$p=0,024$; $p_1=0,02$ $p_{\text{ж}}=0,009$
1		2	3	4
КА, уо		$3,18 \pm 0,36$	$3,46 \pm 0,23$	$3,92 \pm 0,38$ $p=0,04$; $p_1=0,055$
КА, уо	Ж	$2,72 \pm 0,26$	$3,43 \pm 0,32$ $p=0,006$	$3,59 \pm 0,33$ $p=0,021$
	Ч	$3,97 \pm 0,34$ $p_{\text{ж}}=0,009$	$3,62 \pm 0,22$	$4,90 \pm 0,41$ $p=0,052$; $p_1=0,027$ $p_{\text{ж}}=0,027$

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P_1 – вірогідність відмінностей показників із хворими, у яких ШКФ >60 мл/хв/1,73м²; $P_{\text{ж}}$ – вірогідність відмінностей у жінок та чоловіків у межах кожної підгрупи окремо за окремим показником.

Показники метаболічно-гормональної активності та іонізованого кальцію залежно від ШКФ за цистатином-С і статі наведено в таблиці 4.16. Загалом концентрація холекальциферолу у хворих на ЕАГ нижче незалежно від ШКФ, ніж у групі практично здорових, але вірогідно тільки у жінок – на 11,76% ($p=0,022$) і 10,0% ($P=0,048$) на тлі вищого вмісту ПТГ переважно у жінок – на 24,61-30,64% ($p \leq 0,046-0,022$). Рівень іонізованого кальцію (Ca^{2+}) у хворих із ЕАГ і ХХН (ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²) загалом погранично нижче, ніж у таких без ХХН ($p=0,05$).

Висновки. 1. Перебіг ЕАГ у солечутливих пацієнтів характеризується більшим ІМТ та ОТ, ніж у солерезистентних, незалежно від статі – на 29,32-33,54% ($p < 0,001$) та 15,02-23,40% ($p < 0,001$), вищим співвідношенням ОТ/ОС, але тільки у чоловіків – на 8,51% ($p=0,003$), що вірогідно переважає такий у жінок в усіх групах спостереження на 6,82-28,75% ($p \leq 0,028-0,001$). Окрім того у солечутливих жінок хворих на ЕАГ концентрація сумарних метаболітів вітаміну D нижча, ніж у солерезистентних – на 10,42% ($p=0,028$), на тлі вищого вмісту ПТГ – на 19,95% ($p=0,035$). Тоді як у солечутливих гіпертензивних чоловіків погранично більша альбумінурія – на 42,34% ($p=0,05$) та вищі рівні у крові креатиніну і цистатину-С, ніж у солерезистентних – на 11,39% ($p=0,022$) і 11,88% ($p=0,022$), що зумовлює нижчу

розраховану ШКФ, але вірогідно тільки за цистатином-С – на 12,23% ($p=0,044$) відповідно.

Таблиця 4.16

Показники метаболічно-гормональної активності та іонізованого кальцію залежно від швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С і статі

Показники		Контроль, n=60	Хворі, n=100	
			ШКФ >60 мл/хв/1,73м ² , n=57	ШКФ ≤60 мл/хв/1,73м ² , n=43
Сумарні метаболіти вітаміну D, нг/мл		23,86±1,26	21,35±1,25 P=0,022	21,69±1,43 P=0,048
Сумарні метаболіти вітаміну D, нг/мл	Ж	23,63±0,83	21,16±1,14 P=0,032	21,02±1,37 P=0,045
	Ч	24,27±1,82	22,41±1,56	23,71±1,44
Паратгормон, пг/мл		57,76±3,48	75,46±8,77 p=0,022	72,58±7,64 p=0,025
Паратгормон, пг/мл	Ж	59,37±3,28	77,21±8,59 p=0,039	73,98±7,89 P=0,046
	Ч	54,99±3,49	68,04±8,53	68,37±5,88 P=0,048
Іонізований кальцій, ммоль/л		1,16±0,01	1,18±0,007 p=0,052	1,16±0,009 p ₁ =0,05
Іонізований кальцій, ммоль/л	Ж	1,17±0,01	1,18±0,009	1,17±0,008
	Ч	1,14±0,01 P _Ж =0,048	1,18±0,008 p=0,026	1,16±0,01

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показників із хворими, у яких ШКФ >60 мл/хв/1,73м²; P_Ж – вірогідність відмінностей у жінок та чоловіків у межах кожної підгрупи за окремим показником.

Статистично значимих відмінностей з урахуванням солечутливості у хворих на ЕАГ за рівнями АТ, концентрацією в крові ліпідів та глюкози не встановили. Тоді як у групі контролю у солечутливих осіб вище вміст ПТГ – на 25,41-31,11% ($p\leq 0,048-0,039$), ТГ – на 58,50% ($p=0,011$), ніж у солерезистентних, за нижчого вмісту метаболітів вітаміну D, але тільки у чоловіків – на 45,12% ($p<0,001$) та ХС ЛПВЩ як у жінок, так і чоловіків – на 15,82

($p=0,004$) і 41,04% ($p=0,004$), відповідно, що зумовлює зростання КА, однак вірогідно тільки у чоловіків – на 45,90% ($p=0,005$).

2. Алельний стан гена *ADD1* (rs4961) у хворих на ЕАГ не впливає на рівень АТ (САТ, ДАТ), більшість біохімічних (у тч креатинін, цистатин-С, білірубін, панель холестерину, вміст глюкози крові) і антропометричних параметрів (ІМТ, ОТ, ОТ/ОС), а також концентрацію сумарних метаболітів вітаміну D та іонізованого кальцію Ca^{2+} . Проте, у носіїв GG-генотипу концентрація ПТГ перевищує таку у осіб із T-алелем як пацієнтів – на 30,68% ($p=0,023$), так і в групі контролю – на 20,95% ($p=0,048$), відповідно, а вміст ХС ЛПВЩ навпаки нижчий і у жінок, і у чоловіків: у хворих на ЕАГ – на 14,58% ($p=0,048$) і 14,66% ($p=0,045$), у контролі – на 24,07% ($p=0,008$) і 22,90% ($p=0,035$), за вищого КА – на 17,85% ($p=0,049$) і 40,30% ($p=0,023$) відповідно.

3. Поява у хворих на ЕАГ ХХН ($\text{ШКФ} \leq 60$ мл/хв/1,73м²) супроводжується вищим рівнем АТ (САТ – на 5,98% ($p=0,012$), ДАТ – на 5,57% ($p=0,007$)), переважно у жінок – на 6,34% ($p=0,008$) і 5,81% ($p=0,013$) відповідно; більшим ІМТ – на 24,67% ($p=0,003$) і ОТ – на 14,97% ($p=0,023$) у чоловіків; вищою концентрацією у крові білірубину – на 27,79% ($p=0,007$), креатиніну та цистатину-С незалежно від статі (сильніше у чоловіків) – на 21,76-26,67% ($p<0,001$), глюкози (вірогідно у чоловіків) – на 33,49% ($p=0,035$), за нижчого рівня іонізованого Ca^{2+} ($p=0,05$), ХС ЛПВЩ – на 16,81% ($p=0,02$), що зумовило збільшення КА (вірогідно у чоловіків) – 35,36% ($p=0,027$); також наявність ХХН у хворих на ЕАГ характеризується масивнішою альбумінурією – на 32,45% ($p=0,02$) загалом, з урахуванням статі достовірно тільки у жінок – на 44,20% ($p=0,004$). На рівень сумарних метаболітів вітаміну D і паратгормону суттєво не впливала наявність ХХН у пацієнтів із ЕАГ.

4.3. Аналіз захворюваності на серцево-судинну та ниркову патологію за матеріалами Військово-медичного клінічного Центру Державної прикордонної служби України за 2021-2023 роки

На сьогодні в Україні у структурі поширеності хвороб системи кровообігу на першому місці – гіпертонічна хвороба серця (47,2%), на другому – ІХС (34,5%), на третьому – цереброваскулярна патологія (11,7%). Смертність від ССЗ в Україні зросла за останні 30 років майже на 8% (від 56,5% у 1990 році до 64,3 % у 2022 році).

Лікування АГ та запобігання і лікування ССЗ та судинно-мозкових захворювань, показники поширеності, захворюваності, інвалідності та смертності є значними серед населення працездатного віку (особливо захворюваність). Так, питома вага хворих працездатного віку у поширеності хвороб системи кровообігу складає 36,6%, гіпертонічною хворобою - 42,5%, ІХС - 29,7%, цереброваскулярними хворобами - 21,5 %, гострим інфарктом міокарда - 31,7%.

Виконали аналіз захворюваності на найчастіші ССЗ та патологію нирок за матеріалами Львівського військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України (далі – Центр) за період 2021 – 2023 роки. У формуванні показника поширеності ССЗ провідну роль відіграють: гіпертонічна хвороба, ІХС та цереброваскулярні хвороби, частка яких відповідно становить: 46,2%, 33,8%, 12,7%. Зазначені нозології становлять 92,8% всієї патології даного класу хвороб.

У формуванні показника поширеності захворювань нирок провідну роль відіграють: гломерулярні хвороби, ниркові тубулоінтерстиціальні хвороби та сечокам'яна хвороба.

Обрані нозології наведено в таблиці 4.17.

Аналіз загальної кількості пролікованих осіб у госпіталі Центру за період 2021-2023 роки (рис. 4.5), у тч із серцево-судинною патологією (рис. 4.6) та нирок (рис. 4.7) засвідчив, що в перший рік повномасштабного втор-

гнення військ рф (2022 р) спостерігається зменшення звернень та стаціонарного лікування військовослужбовців та ветеранів, що зумовлено мобілізацією сил та засобів на протистояння агресору. Починаючи з 2023 року кількість вказаних захворювань почала зростати, що обґрунтовується підвищеним стресом, моральною виснаженістю персоналу та ветеранів від бойових дій та суспільної обстановки.

Таблиця 4.17

Структура проаналізованих нозологій за номенклатурою МКХ-10

Номенклатура	Назва нозології
F.45.3.	Вегетативні соматоформні дисфункції (нейроциркуляторні дистонії)
I.05. – 09.	Хронічні ревматичні хвороби серця
I.10.	Гіпертонічна хвороба
I.20. – 25.	Ішемічна хвороба серця
I.40. – 49.	Міокардити, порушення серцевого ритму та провідності
N00-N08	Гломерулярні хвороби
N10-N16	Ниркові тубулоінтерстиціальні хвороби
N20-N23	Сечокам'яна хвороба

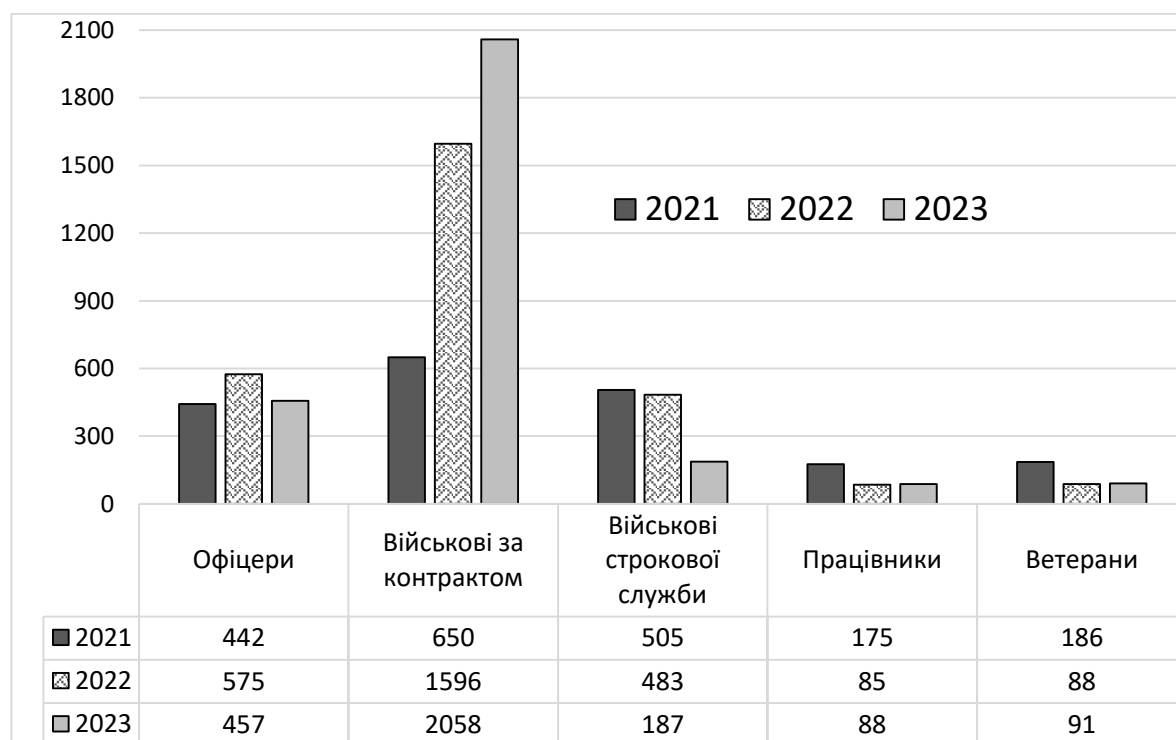


Рис. 4.5. Загальна кількість пролікованих у госпіталі Центру за період 2021-2023 роки.

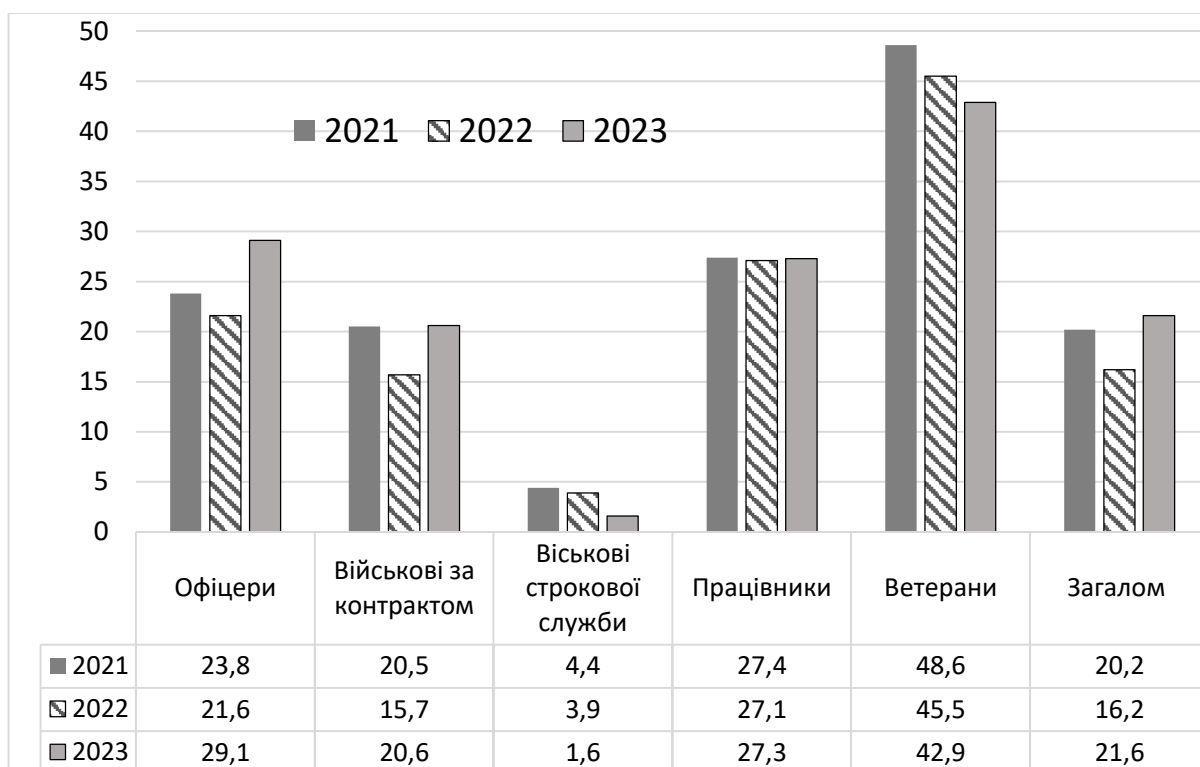


Рис. 4.6. Відсоток осіб із захворюваннями серцево-судинної системи від загальної кількості пролікованих у госпіталі Центру за період 2021-2023 роки (%).

Незважаючи на переважаючу кількість пролікованих військовослужбовців із травмами та пораненнями, ССЗ займають значний відсоток захворюваності серед персоналу та ветеранів Державної прикордонної служби України, який складає у середньому 20% від усіх захворювань: у 2021 році – 20,17% (n=395), у 2022 році – 16,17% (n=457), у 2023 році – 21,62% (n=623) осіб (рис. 4.6). Патологія нирок (ХХН загалом) зустрічалась рідко: у 2021 році – 1,07% від усіх захворювань (n=21), у 2022 році – 0,64% (n=18), у 2023 році – у 0,42% (n=12) осіб (рис. 4.7).

Домінують серед усіх військовослужбовців загалом, які пролікувались у госпіталі з приводу ССЗ: ветерани (у 2021 році – 48,6%, 2022 рік – 45,5%, у 2023 році – 42,9%), працівники (27,4%, 27,1%, 27,3%) та військовослужбовці за контрактом (20,5%, 15,7%, 20,6%), переважно офіцери (23,8%, 21,6%, 29,1%). Тоді як найрідше звертались з приводу ССЗ військовослужбовці строкової служби: у 2021 році – 4,4% осіб від усіх звернень даної категорії військовослужбовців, у 2022 – 3,9%, у 2023 році - 1,6%, відповідно.

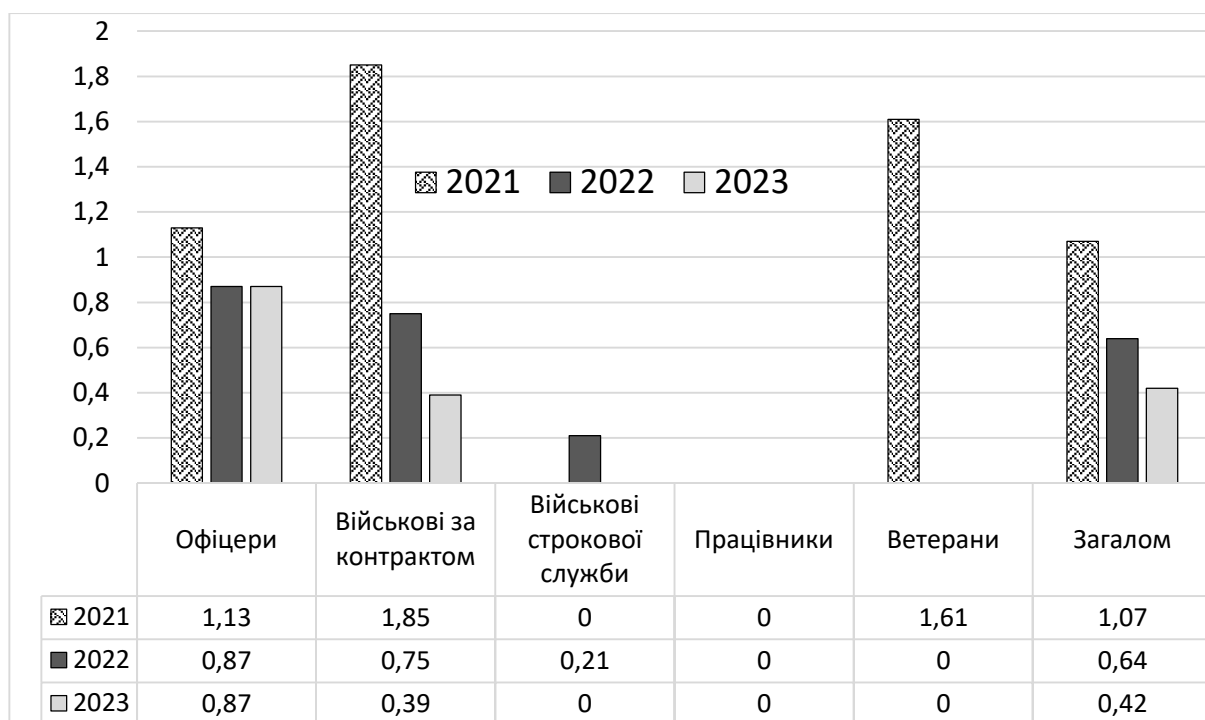


Рис. 4.7. Відсоток осіб із патологією нирок від загальної кількості пролікованих у госпіталі Центру за період 2021-2023 роки (%).

Домінуючими нозологіями захворюваності серцево-судинної системи серед військовослужбовців є ЕАГ (табл. 4.18-4.20). Середній ліжко-день гіпертонічної хвороби складає по роках: 2021р. – 11,0 днів; 2022р. – 13,0 днів; 2023р.- 12,0 днів. Спостерігається ріст ІХС, що на пряму пов’язано зі стресами воєнного часу, іншими енд- та екзочинниками. Це захворювання є провідною патологією у пролікованих ветеранів, що потребували стаціонарного лікування (середній показник – близько 55%).

Висновок. Патологія серцево-судинної системи серед військовослужбовців та ветеранів війни за матеріалами Центру Західного регіонального управління Державної прикордонної служби України за 2021 – 2023 роки є однією з основних причин загальної захворюваності персоналу після бойових поранень та травм (20%). Серед пролікованих військовослужбовців з приводу ССЗ домінують ветерани (42,9-48,6%), працівники (27,1-27,4%), військовослужбовці за контрактом (15,7-20,6%), переважно офіцери (21,6-29,1%), тоді як найрідше звертаються з приводу ССЗ військовослужбовці строкової служби (у 2021 році – 4,4%, у 2022 – 3,9%, у 2023 році - 1,6%).

Таблиця 4.18

**Аналіз захворюваності у 2021 році за номенклатурою за даними
Львівського військово-медичного клінічного центру Державної при-
кордонної служби України**

Номенклатура	Загалом	Офіцери, пра- порщики	Військовослуж- бовці за кон- трактом	Військовослуж- бовці строкової служби	Працівники	Ветерани	Загальний ліжко- —день	Середній ліжко- —день
F.45.3.	43	6	20	15	2		442	10,3
I.05. – 09.	3			3			60	20,0
I.10.	199	64	77	0	23	35	2248	11,3
I.20. – 25.	48	6	6	2	13	21	586	12,2
I.40. – 49.	23	5	12		4	2	301	13,1
N00-N08	3	1	2				63	21,0
N10-N16	6	1	3			2	61	10,2
N20-N23	12	3	7		1	1	141	11,8
Загалом	337	86	127	20	43	61	3902	11,6

Таблиця 4.19

**Аналіз захворюваності у 2022 році за номенклатурою за даними Львів-
ського військово-медичного клінічного центру Державної прикордон-
ної служби України**

Номенклатура	Загалом	Офіцери, пра- порщики	Військовослуж- бовці за кон- трактом	Військовослуж- бовці строкової служби	Працівники	Ветерани	Загальний ліжко- —день	Середній ліжко- —день
F.45.3.	93	8	25	52	8		1032	11,1
I.05. – 09.	16	1	6	9			111	6,9
I.10.	269	75	138	28	8	20	3058	11,4
I.20. – 25.	59	13	15	8	10	13	768	13,0
I.40. – 49.	44	9	29	2	3	1	677	15,4
N00-N08	2		2				37	18,5
N10-N16	4	2	2				68	17,0
N20-N23	12	3	8	1			72	6,0
Загалом	499	111	225	100	29	34	5823	11,7

Аналіз захворюваності у 2023 році за номенклатурою за даними Львівського військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України

Номенклатура	Загалом	Офіцери, прапорщики	Військовослужбовці за контрактом	Військовослужбовці строкової служби	Працівники	Ветерани	Загальний ліжко-день	Середній ліжко-день
F.45.3.	33	6	21	4	2		277	8,4
I.05. – 09.	4	1	2			1	66	16,5
I.10.	294	90	189	1	6	8	3414	11,6
I.20. – 25.	66	3	39		11	13	771	11,7
I.40. – 49.	5				5		32	6,4
N00-N08	1		1				13	13,0
N10-N16	5	1	4				43	8,6
N20-N23	6	3	3				67	11,2
Загалом	414	104	259	5	24	22	4683	11,34

Отримані результати у військових осіб, на нашу думку, зумовлені переважно специфічними чинниками воєнного часу (стрес-індукована гіпертензія, гіпертензія воєнного часу, ІХС воєнного часу, тощо): хронічний тривалий і виснажливий стрес воєнного часу, надмірні фізичні навантаження, порушення/дефіцит сну, зміни режиму/раціону харчування з періодами тривалого голодування, надмірне переохолодження, чи перегрівання з наступною дегідратацією організму, запальні захворювання, інфекції, а також вік військовослужбовців, стиль життя/імпакт шкідливих звичок, доступність до медичної допомоги, генетичною /спадковою схильністю до більш вираженої відповіді на стресові чинники, тощо.

Матеріали розділу 4 викладено в наступних публікаціях: [11-14, 152, 154, 155, 236, 237].

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗОК ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ НИРОК ІЗ КЛІНІЧНИМИ ТА ЛАБОРАТОРНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНИХ МАРКЕРІВ ГЕНА *ADD1* (1378G>T, rs4961)

З метою оцінки залежності окремих показників функції нирок, які визначають появу ХХН, від клінічно-антропометричних, метаболічно-гормональних даних, альбумінурії, концентрації вітаміну Д, у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від генотипів гена *ADD1* (1378G>T, rs4961) виконали кореляційний аналіз послуговуючись парним лінійним коефіцієнтом Пірсона (r), непараметричним коефіцієнтом Спірмена (r), а за умови нелінійного зв'язку даних застосували регресійний аналіз.

Матриця кореляцій у хворих на ЕАГ носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (1378G>T, rs4961) наведена в таблицях 5.1, 5.2. Вірогідні кореляції в парах отримані за допомогою регресійного аналізу зображено на діаграмах 5.1-5.6 із розрахунком відповідних формул для окремого показника. Оскільки показники креатиніну і цистатину-С крові показали самі високі рівні кореляції ($r=1,0$) між собою, тому залежність від них решти показників вважаємо ідентичними (без статистично значимих відмінностей). Креатинін (цистатин-С) прямо корелює з чоловічою статтю і є вищим у чоловіків, ніж у жінок за будь-якого рівня ШКФ ($r=0,40$; $P=0,004$), також напряму впливає на КА ($r=0,36$; $P=0,009$) і рівень альбумінурії ($r=0,32$; $P=0,025$); зворотно помірно – на ХС ЛПВЩ ($r=-0,34$; $P=0,017$) і звісно – сильно на ШКФ (ШКФ_{кр} $r=-0,65$; $P<0,001$; ШКФ_{цис} $r=-0,95$; $P<0,001$). ШКФ за креатиніном зворотно залежить від віку ($r=-0,33$; $P=0,019$) і погранично вища у чоловіків ($r=-0,27$; $P=0,052$). Окрім того, ШКФ_{кр} і ШКФ_{цис} визначаються рівнями креатиніну і цистатину-С, відповідно ($r=-0,65/-0,95$; $P<0,001$). Альбумінурія в нашому дослідженні напряму сильно впливає на САТ, ДАТ і тяжкість ЕАГ ($r=0,85$ -

0,92; $P < 0,001$), погранично залежить від співвідношення ОТ/ОС ($r = 0,30$; $P = 0,037$), рівнів креатиніну і цистатину-С крові ($r = 0,32$; $P = 0,025$).

Таблиця 5.1

Кореляції окремих показників функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (1378G>T, rs4961)

Показники	Креатинін Цистатин-С	ШКФ за креатині- ном	ШКФ за цистати- ном	Аль- бумінурія	Солечут- ливість
Вік	0,01	-0,33 P=0,019	-0,16	-0,23	0,12
Стать	-0,40 P=0,004	-0,27 P=0,052	0,23	-0,21	0,29 P=0,038
САТ	0,15	-0,16	-0,08	0,92 P<0,001	0,04
ДАТ	0,21	-0,17	-0,15	0,85 P<0,001	-0,01
Тяжкість ЕАГ	0,15	0,14	-0,08	0,89 P<0,001	-0,01
ЦД 2	0,12	-0,26 P=0,06	-0,16	0,15	0,19
ІМТ	0,04	-0,18	-0,03	0,10	0,79 P<0,001
ОС	0,02	-0,20	-0,1	0,23	0,74 P<0,001
ОТ	0,13	-0,10	-0,08	0,21	0,56 P<0,001
ОТ/ОС	0,21	-0,13	-0,11	0,30 P=0,037	-0,11
Обтяжений анамнез ССЗ	0,05	0,05	-0,07	0,11	-0,13
Куріння	0,10	0,10	-0,02	-0,10	-0,01

Примітка. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обвід талії; ОТ/ОС – обвід талії/обвід стегон; ЦД 2 – цукровий діабет 2-го типу; САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ССЗ – серцево-судинні захворювання.

Стан солечутливості напряму слабо залежить від статі (вірогідно у жінок $r = 0,29$; $P = 0,038$), сильно від переважної кількості антропометричних

параметрів: ІМТ та ОС ($r=0,79$ і $r=0,74$; $P<0,001$), ОТ ($r=0,56$; $P<0,001$). Солечутливість у хворих на ЕАГ не залежить від метаболічно-гормональних параметрів, що вивчались, а також тяжкості ЕАГ, появи ХХН, чи ШКФ.

Таблиця 5.2

Кореляції окремих метаболічно-гормональних показників із маркерами функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (1378G>T, rs4961)

Показники	Креатинін Цистатин- С	ШКФ за креатині- ном	ШКФ за цистати- ном	Альбумін- урія	Солечут- ливість
Глюкоза	0,22	-0,23	-0,21	0,09	0,08
ТГ	0,25	-0,08	-0,19	0,13	0,12
ЗХС	0,04	-0,16	-0,05	0,01	-0,01
ХС ЛПВЩ	-0,34 P=0,017	0,03	0,26 P=0,06	-0,21	0,06
КА	0,36 P=0,009	-0,15	-0,27 P=0,052	0,25	-0,02
ХС ЛПНЩ	0,08	-0,12	-0,06	0,06	-0,05
Паратгормон	-0,01	-0,23	-0,10	-0,08	0,18
Вітамін D	0,02	0,17	0,09	-0,21	-0,25
Іонізований Ca ²⁺	-0,09	-0,02	0,03	-0,27 P=0,053	-0,01
Креатинін	1,0	-0,65 P<0,001	-0,95 P<0,001	0,32 P=0,025	-0,19
ШКФкр	-0,65 P<0,001	1,0	0,79 P<0,001	-0,18	-0,20
Цистатин-С	1,0	-0,65 P<0,001	-0,95 P<0,001	0,32 P=0,025	-0,02
ШКФцис	-0,95 P<0,001	0,79 P<0,001	1,0	-0,25	-0,01
Альбумін сечі	0,32 P=0,025	-0,08	-0,25	1,0	0,04
Солечутли- вість	0,01	-0,20	-0,10	0,04	1,0
Солерезис- тентність	0,01	0,20	0,10	-0,04	1,0

Примітка. КА – коефіцієнт атерогенності; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ; ТГ – триацилгліцероли; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ / ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів високої / низької щільності.

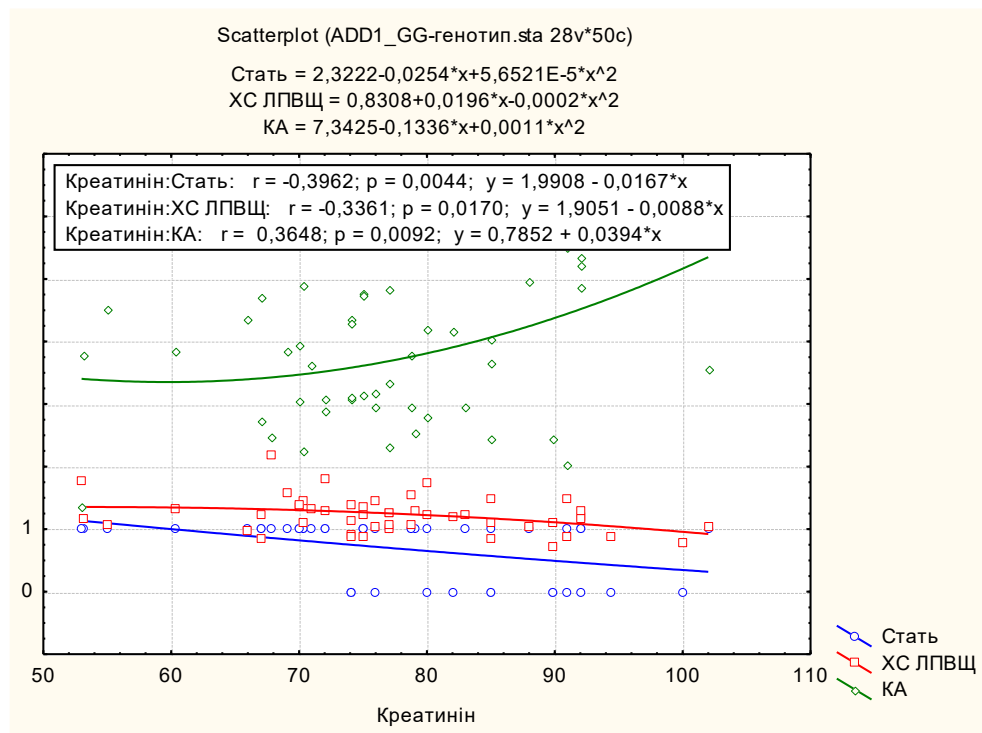


Рис. 5.1. Рівняння регресії та кореляції креатиніну зі статтю, ХС ЛПВЩ і коефіцієнтом атерогенності (КА) у носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961)

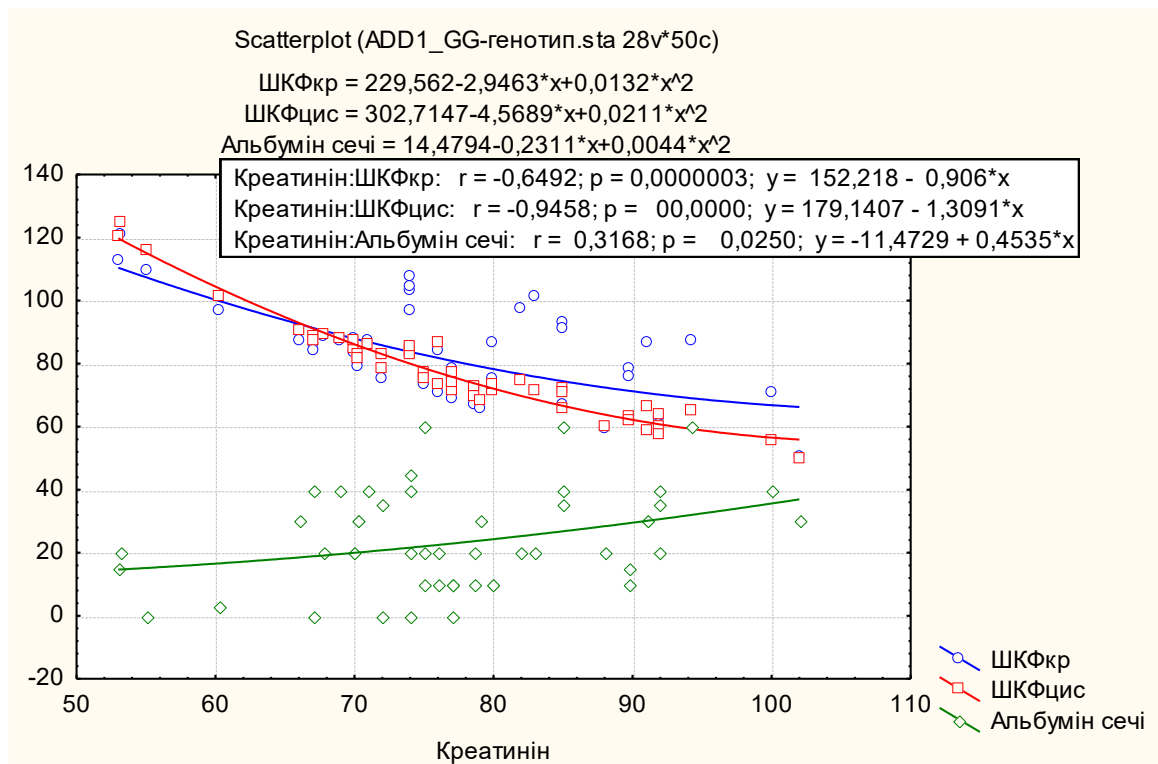


Рис. 5.2. Рівняння регресії та кореляції креатиніну зі швидкістю клубочкової фільтрації виміряної за креатиніном і цистатином (ШКФкр, ШКФцис), альбумінурією у носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961)

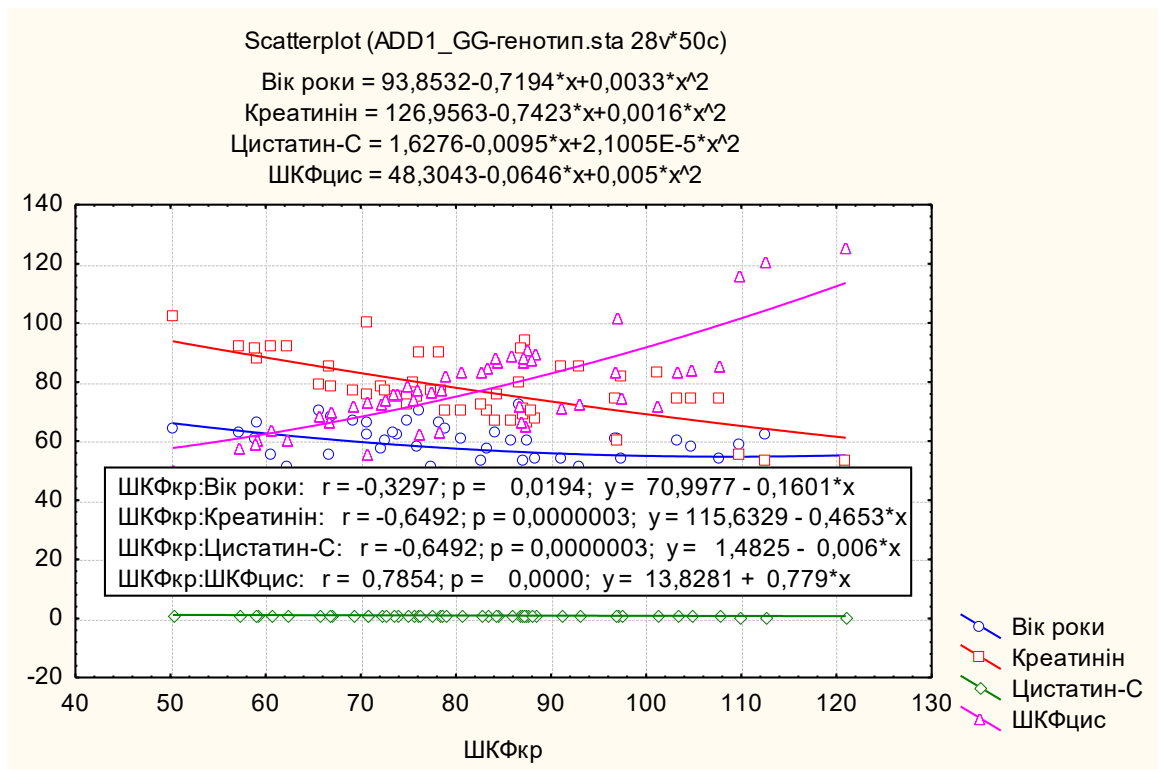


Рис. 5.3. Рівняння регресії та кореляції швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном (ШКФкр) із віком, сироватковим вмістом креатиніну і цистатину-С та ШКФцис у носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (rs4961)

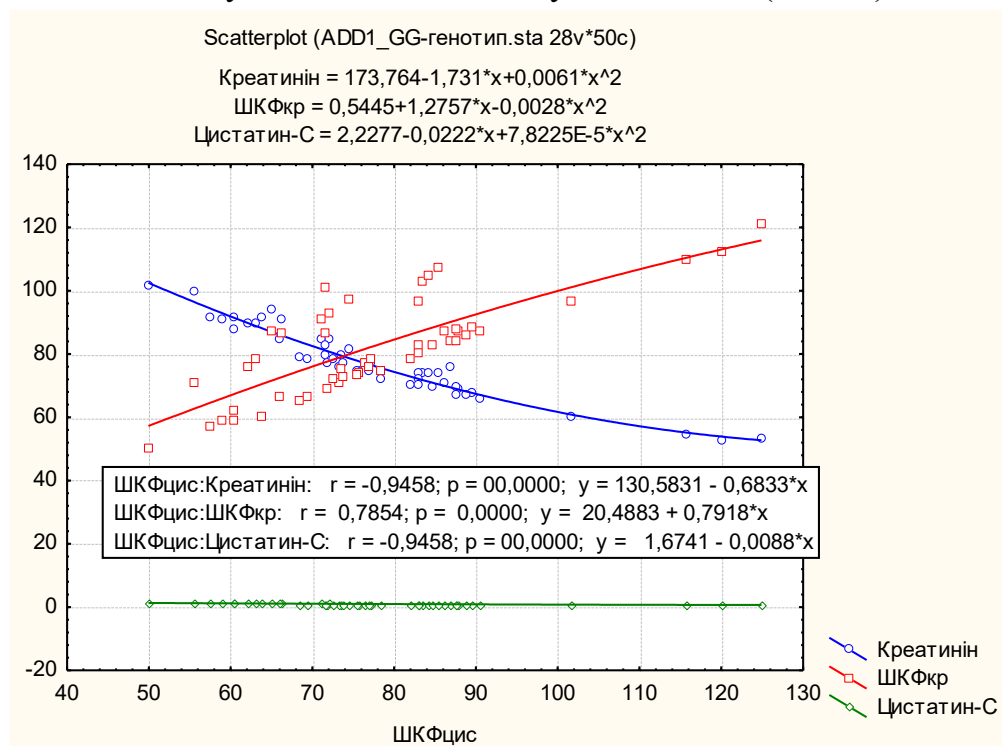


Рис. 5.4. Рівняння регресії та кореляції швидкості клубочкової фільтрації за цистатином (ШКФцис) із сироватковим вмістом креатиніну і цистатину-С та ШКФкр у носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (rs4961)

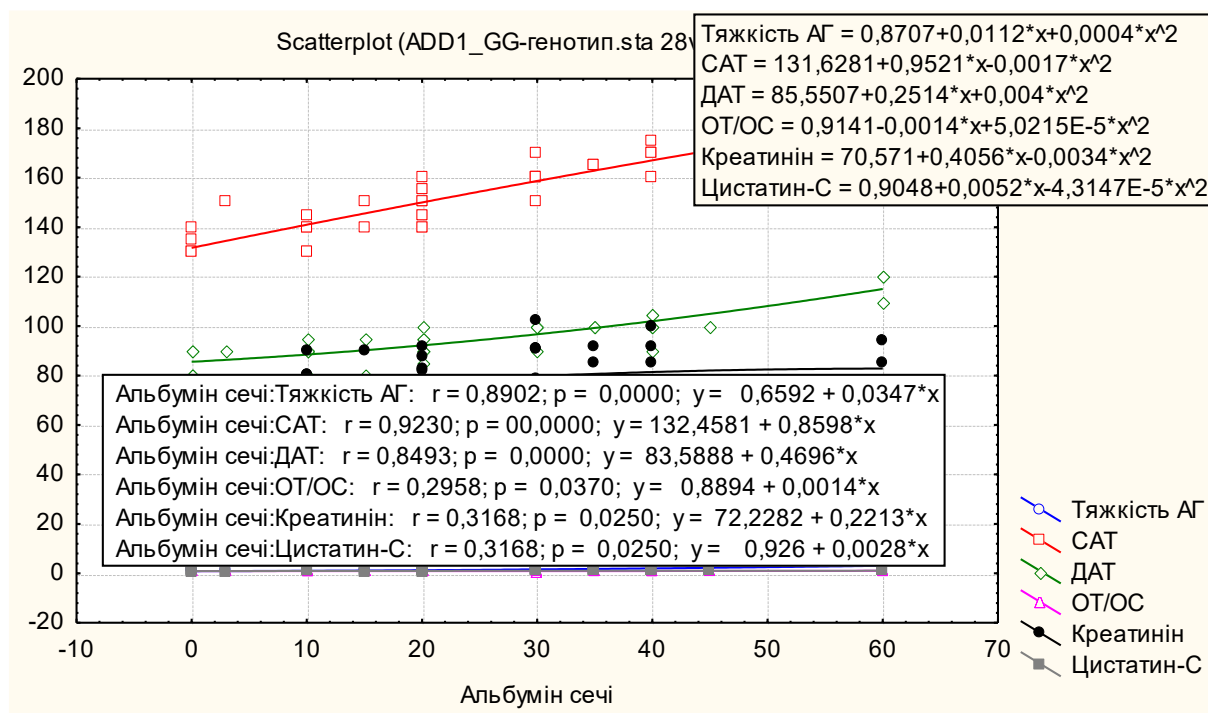


Рис. 5.5. Рівняння регресії та кореляції альбумінурії із тяжкістю артеріальної гіпертензії, систолічним і діастолічним артеріальним тиском (САТ, ДАТ), співвідношенням ОТ/ОС, сироватковим вмістом креатиніну і цистатину-С у носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961)

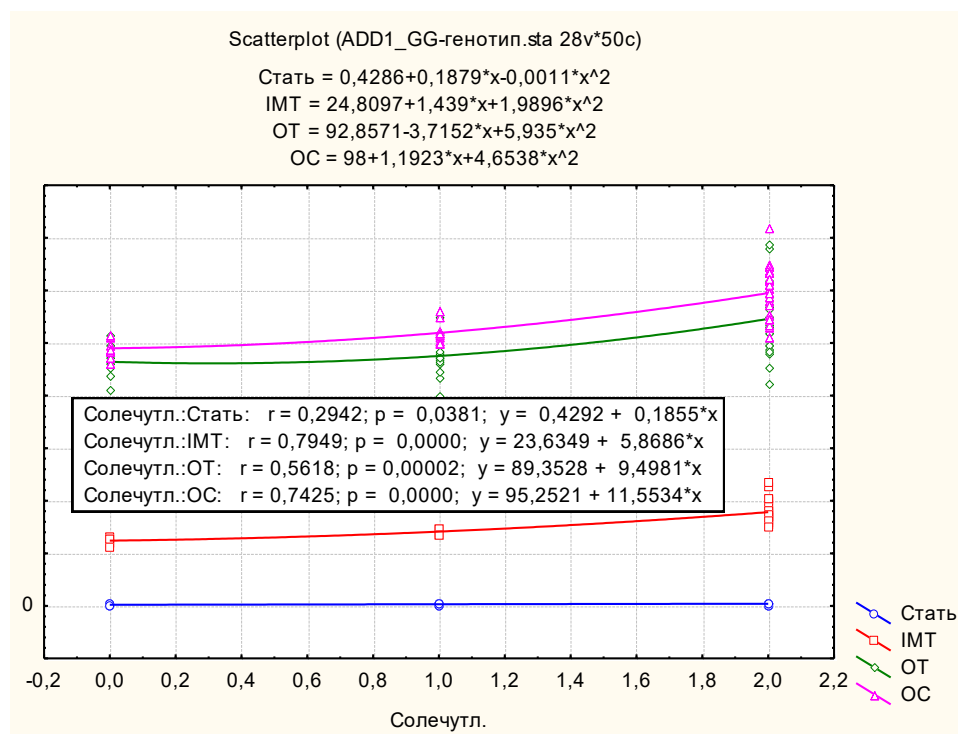


Рис. 5.6. Регресія та кореляція солечутливості у хворих на артеріальну гіпертензію зі статтю, індексом маси тіла, окружністю талії та стегон у носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961)

Матрицю кореляцій окремих показників функції нирок у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T, rs4961) із клінічно-антропометричними та метаболічними параметрами наведено в таблицях 5.3, 5.4 та діаграмах 5.7-5.11.

Таблиця 5.3

Кореляції окремих показників функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T, rs4961)

Показники	Креатинін Цистатин-С	ШКФ за креатині- ном	ШКФ за цистати- ном	Аль- бумінурія	Солечут- ливість
Стать	-0,12	-0,59 P<0,001	-0,65 P<0,001	0,03	-0,11
Вік	0,53 P=0,001	-0,47 P=0,004	-0,02	0,14	-0,23
САТ	0,31 P=0,056	-0,13	-0,30 P=0,07	0,85 P<0,001	0,02
ДАТ	0,54 P=0,001	-0,15	-0,44 P=0,007	0,70 P<0,001	0,17
Тяжкість ЕАГ	0,28	-0,12	-0,27	0,72 P<0,001	0,26
ЦД 2	0,09	-0,21	-0,15	-0,15	0,20
ІМТ	0,08	-0,19	0,07	-0,27	0,81 P<0,001
ОТ	0,02	0,24	0,11	-0,03	0,62 P<0,001
ОС	-0,07	0,12	0,17	-0,17	0,54 P=0,001
ОТ/ОС	0,03	0,26	0,03	0,13	0,42 P=0,011
Обтяжений анамнез ССЗ	-0,1	-0,09	-0,01	0,14	-0,11
Куріння	0,13	0,01	-0,07	-0,02	-0,12

Примітка. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обвід талії; ОТ/ОС – обвід талії/обвід стегон; ЦД 2 – цукровий діабет 2-го типу.

Креатинін крові (цистатин-С) у пацієнтів із ЕАГ прямо корелює з віком ($r=0,53$; $P=0,001$), ДАТ ($r=0,54$; $P=0,001$) і зворотно з ШКФ (ШКФкр

$r=-0,72$, ШКФцис $r=-0,97$; $p<0,01$). ШКФ негативно з помірною силою корелює з жіночою статтю, позитивно з чоловічою і є вища у чоловіків (ШКФкр $r=-0,59$; $P<0,001$ і ШКФцис $r=-0,65$; $P<0,001$), окрім того з віком (ШКФкр $r=-0,47$; $P=0,004$), ДАТ (ШКФцис $r=-0,44$; $P=0,007$) та альбумінурією ($r=-0,35$; $P=0,036$). Альбумінурія напряму сильно залежить від тяжкості ЕАГ ($r=0,72$; $P<0,001$), рівнів САТ і ДАТ ($r=0,85$; $r=0,70$; $P<0,001$), помірно із концентрацією ТГ крові ($r=0,38$; $P=0,024$) та зворотно зі ШКФцис ($r=-0,35$; $P=0,036$). Солечутливість у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля (rs4961) сильно-помірно напряму корелює з антропометричними параметрами: ІМТ ($r=0,81$; $P<0,001$), ОТ ($r=0,62$; $P<0,001$), ОС ($r=0,54$; $P=0,001$), ОТ/ОС ($r=0,42$; $P=0,011$).

На появу ХХН у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля (rs4961) вагомо не впливають обтяжений анамнез за ССЗ, куріння, ОТ, а також окремі метаболічні параметри: не встановили чіткої залежності з концентрацією глюкози, холестериновою панеллю, іонізованим Ca^{2+} та рівнем холекальциферолу, ПТГ, солечутливістю /солерезистентністю (табл. 5.3, 5.4).

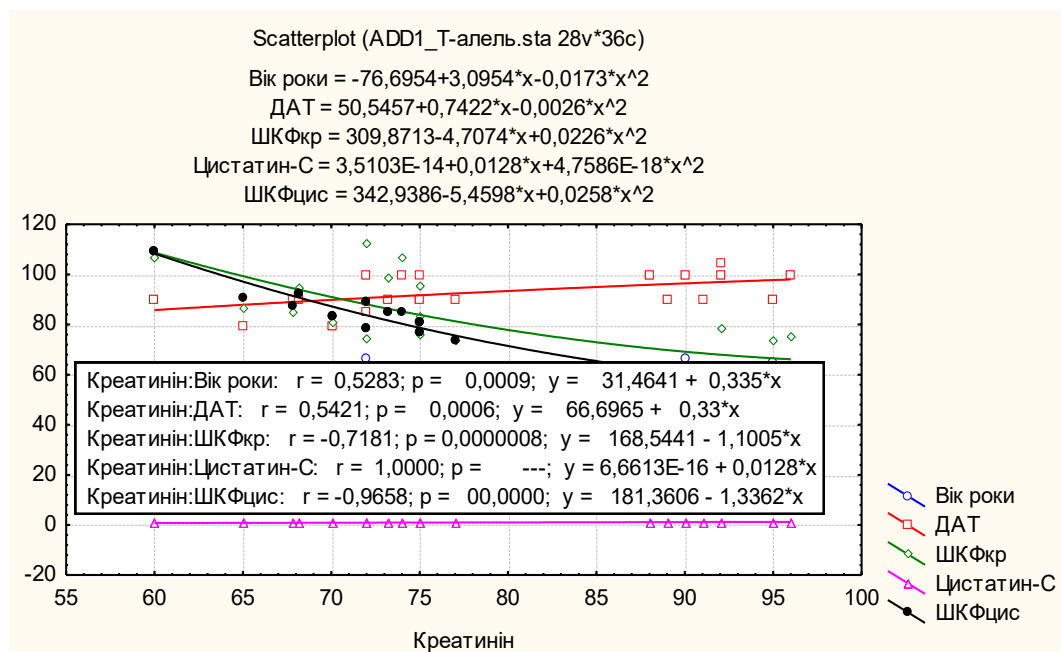


Рис. 5.7. Рівняння регресії та кореляція вмісту креатиніну крові з віком, діастолічним артеріальним тиском (ДАТ), ШКФкр, ШКФцис і цистатином-С крові у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961)

Таблиця 5.4

Кореляції окремих метаболічно-гормональних показників із маркерами функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378*G>T*, rs4961)

Показники	Креатинін Циста- тин-С	ШКФ за креатині- ном	ШКФ за цистати- ном	Аль- бумінурія	Солечут- ливість
Глюкоза	-0,04	-0,13	-0,07	0,20	-0,01
ТГ	0,05	0,19	-0,04	0,38 P=0,024	0,31 P=0,06
ЗХС	0,04	0,23	-0,01	0,15	-0,11
ХС ЛПВЩ	-0,02	0,03	-0,01	-0,08	-0,14
КА	0,01	0,28	0,04	0,22	-0,07
ХС ЛПНЩ	-0,01	0,24	0,02	0,18	-0,05
Паратгормон	-0,19	0,09	0,14	0,09	-0,10
Вітамін D	0,26	-0,30 P=0,07	-0,25	-0,02	-0,23
Іонізований Ca ²⁺	-0,30 P=0,07	0,15	0,26	-0,15	0,14
Креатинін	1,0	-0,72 P<0,001	-0,97 P<0,001	0,31 P=0,07	0,01
ШКФкр	-0,72 P<0,001	1,0	0,83 P<0,001	-0,20	0,22
Цистатин-С	1,0	-0,72 P<0,001	-0,97 P<0,001	0,31 P=0,07	0,01
ШКФцис	-0,97 P<0,001	0,83 P<0,001	1,0	-0,35 P=0,036	0,10
Альбумін сечі	0,31 P=0,07	-0,20	-0,35 P=0,036	1,0	0,05
Солечутли- вість	0,01	0,22	0,10	0,05	1,0
Солерезис- тентість	-0,01	-0,22	-0,10	-0,05	-1,0

Примітка. ТГ – триацилгліцероли; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої /низької щільності; КА – коефіцієнт атерогенності.

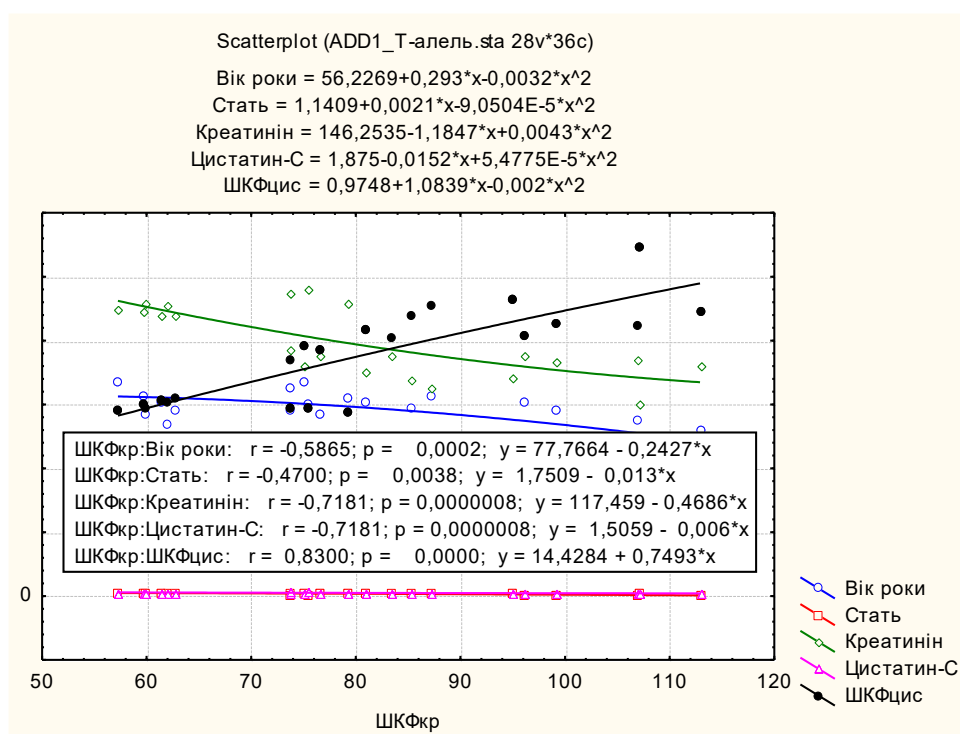


Рис. 5.8. Рівняння регресії та кореляція ШКФкр із віком, статтю, вмістом креатиніну і цистатину-С крові, ШКФцис у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961)

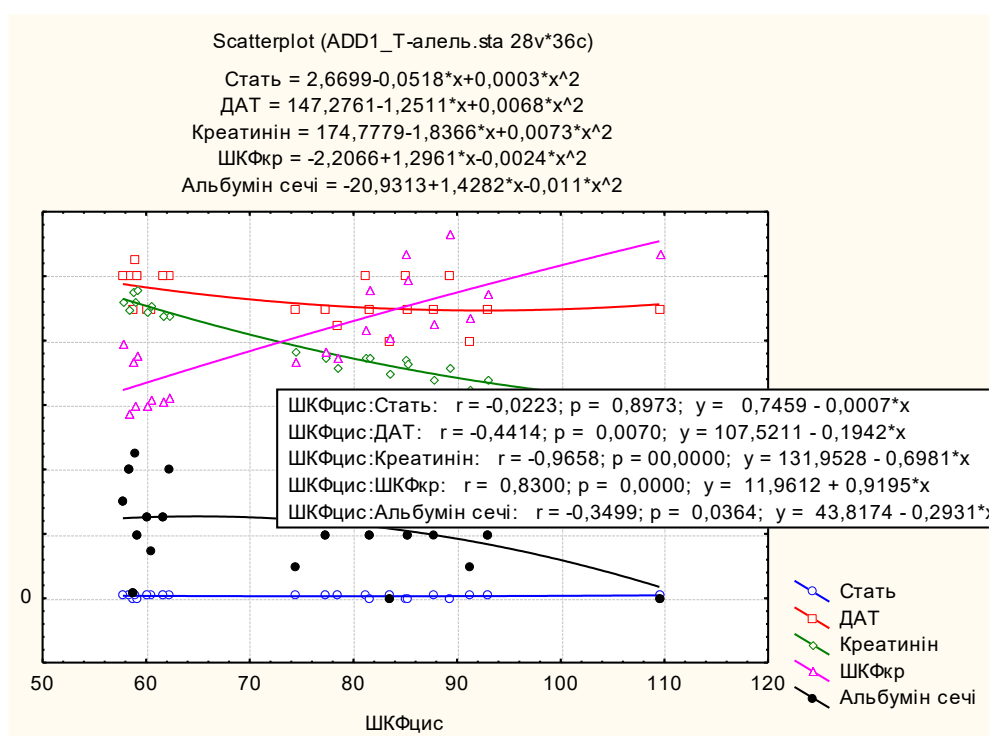


Рис. 5.9. Рівняння регресії та кореляція ШКФцис зі статтю, діастолічним артеріальним тиском (ДАТ), вмістом креатиніну крові, ШКФкр та альбумінурією у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961)

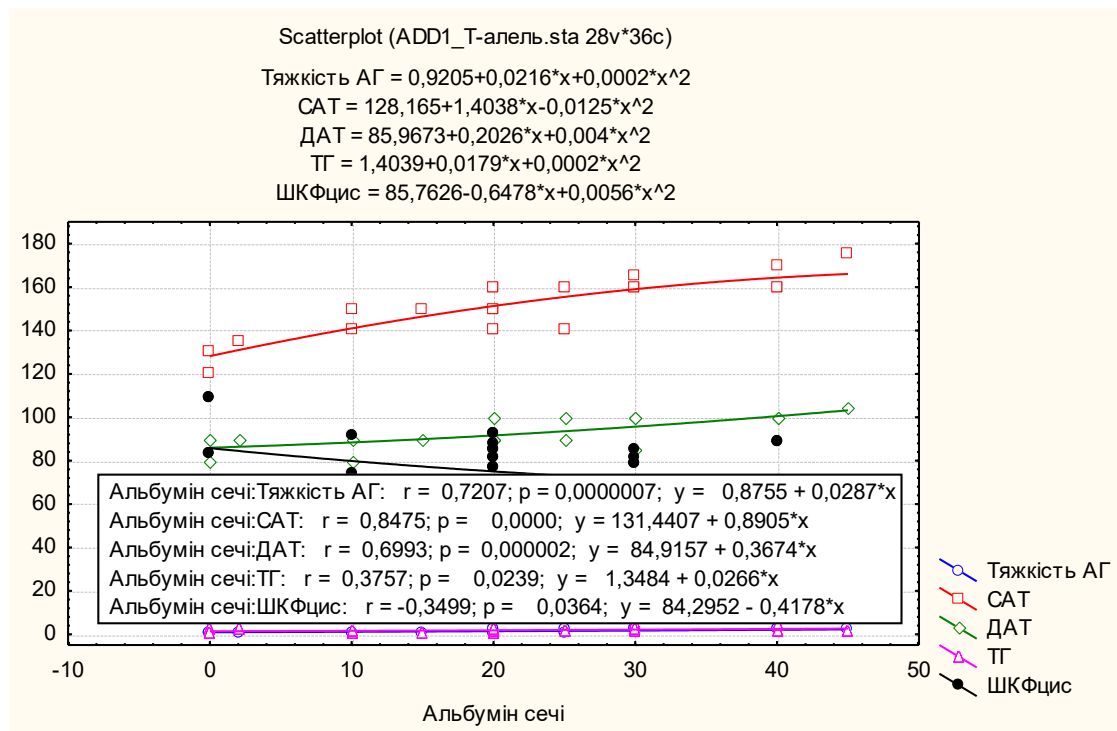


Рис. 5.10. Рівняння регресії та кореляція альбумінурії з тяжкістю артеріальної гіпертензії, систолічним і діастолічним артеріальним тиском (САТ, ДАТ), тригліцеридами крові, ШКФцис у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961)

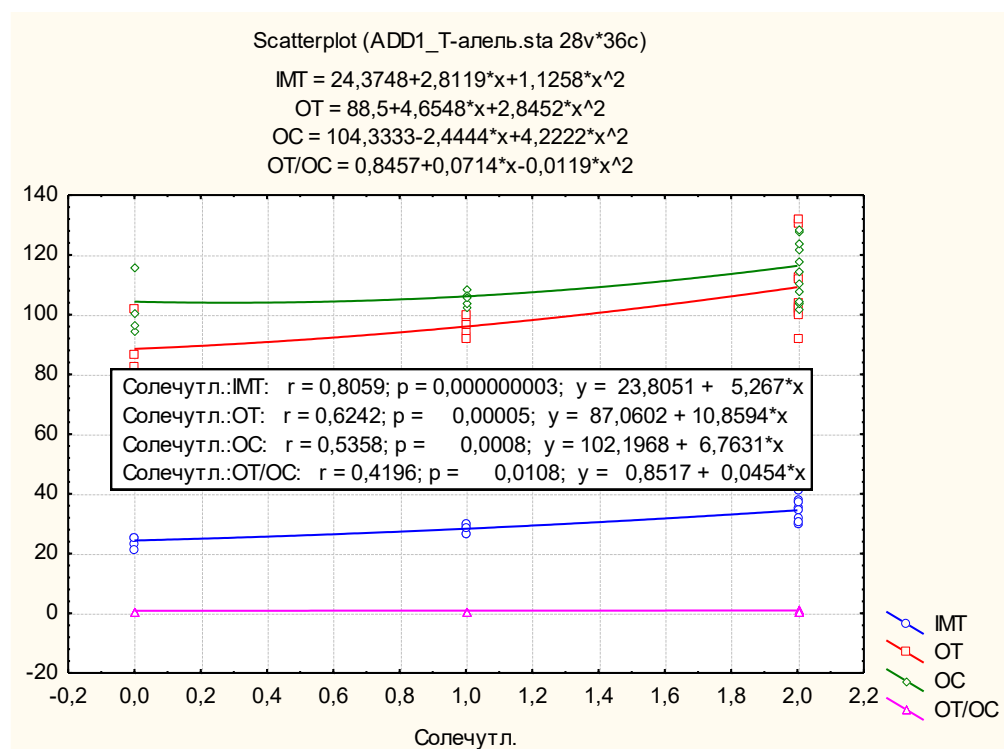


Рис. 5.11. Рівняння регресії та кореляція солечутливості у хворих на артеріальну гіпертензію з індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії і стегон (ОТ, ОС) та їх співвідношенням (ОТ/ОС) у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961)

Результати непараметричної кореляції за Kendall Tau у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961) наведено в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Непараметрична кореляція за Kendall Tau для незалежних змінних у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961)

Пари змінних	Стать	Тяжкість АГ	ЦД II	Куріння	Сім. анамнез	Іонізов. Ca ²⁺	Вітамін D	ПТГ	Креатинін	ШКФкр	Альбумін урня	Солечутливість	Солерезистент-
Стать	1,00	0,06	-0,05	-0,22	0,31*	0,07	0,21	-0,09	-0,16	-0,35*	0,04	-0,14	0,14
Тяжкість АГ	0,06	1,00	0,05	0,00	0,32*	-0,05	0,00	-0,09	0,19	-0,12	0,66*	0,26*	-0,26*
САТ	0,02	0,81*	0,07	0,02	0,17	-0,12	0,02	-0,01	0,17	-0,11	0,73*	0,10	-0,10
ДАТ	0,15	0,64*	0,18	0,03	0,09	-0,34*	0,11	-0,02	0,44*	-0,14	0,59*	0,21	-0,21
ЦД II	-0,05	0,05	1,00	-0,18	0,29*	-0,10	-0,07	0,20	0,11	-0,16	-0,09	0,13	-0,13
Куріння	-0,23	0,00	-0,18	1,00	0,31*	-0,02	-0,27*	0,35*	0,11	0,00	-0,08	-0,10	0,10
Сім.анам	0,31*	0,32*	0,29*	0,31*	1,00	0,11	0,06	-0,14	-0,07	-0,07	0,14	-0,05	0,05
ІМТ	0,12	0,16	0,57*	0,04	0,03	0,08	-0,20	0,00	0,03	0,15	-0,07	0,77*	-0,77*
ОТ	-0,19	0,26*	0,24	0,10	0,05	0,00	-0,18	0,08	-0,02	0,20	-0,06	0,61*	-0,61*
ОС	0,19	0,30*	0,34*	0,10	0,16	-0,05	-0,06	-0,11	0,03	0,07	-0,09	0,45*	-0,45*
ОТ/ОС	-0,39*	0,09	0,21	0,21	-0,20	0,10	-0,26*	0,15	-0,02	0,13	0,10	0,29*	-0,29*
ТГ	-0,04	0,48*	0,18	0,02	0,22	-0,20	-0,13	-0,03	0,06	0,14	0,24*	0,28*	-0,28*
ХС ЛПВЩ	0,09	0,06	-0,07	-0,36*	-0,01	-0,17	0,17	-0,25*	0,01	0,01	-0,02	-0,06	0,06
Іоніз. Ca ²⁺	0,08	-0,06	-0,11	-0,02	0,11	1,00	-0,00	-0,05	-0,27*	0,15	-0,08	0,09	-0,09
Вітамін D	0,21	0,00	-0,08	-0,27*	0,06	-0,00	1,00	-0,56*	0,11	0,32*	0,09	-0,24*	0,24*
ПТГ	-0,10	-0,09	0,20	0,35*	-0,14	-0,05	-0,56*	1,00	-0,08	0,11	0,01	-0,03	0,03
Креатинін	-0,16	0,19	0,11	0,11	-0,07	-0,27*	0,11	-0,08	1,00	-0,48*	0,22	0,01	-0,01
ШКФкр	-0,35*	-0,12	-0,16	0,00	-0,07	0,15	0,32*	0,11	-0,48*	1,00	-0,19	0,18	-0,18
Альбумін сечі	0,05	0,66*	-0,09	-0,08	0,14	-0,08	0,09	0,01	0,22	-0,19	1,00	0,07	-0,07
Солечутл.	-0,14	0,26*	0,13	-0,10	-0,05	0,09	-0,24*	-0,03	0,01	0,18	0,07	1,00	-1,00*
Солерезис.	0,14	-0,26*	-0,13	0,10	0,05	-0,09	0,24*	0,03	-0,01	-0,18	-0,07	-1,00*	1,00

Примітка. * - вірогідність відмінностей $p < 0,05$

Куріння за ЕАГ негативно вірогідно впливає на концентрацію ХС ЛПВЩ ($\tau=-0,36$; $p<0,05$), рівень холекальциферолу ($\tau=-0,27$; $p<0,05$) та підвищує ПТГ ($\tau=0,35$; $p<0,05$) (табл. 5.5). Обтяжений сімейний анамнез за ССЗ частіше трапляється у жінок ($\tau=0,31$; $p<0,05$), за тяжкого перебігу ЕАГ ($\tau=0,31$; $p<0,05$), ЦД2 ($\tau=0,29$; $p<0,05$), курців ($\tau=0,31$; $p<0,05$). У чоловіків – вища ШКФкр ($\tau=-0,35$; $p<0,05$) та ОТ/ОС ($\tau=-0,39$; $p<0,01$). Іонізований кальцій крові негативно корелює з ДАТ ($\tau=-0,34$; $p<0,05$) та креатиніном крові ($\tau=-0,27$; $p<0,05$). Рівень холекальциферолу крові залежить зворотно від куріння ($\tau=-0,27$; $p<0,05$), ОТ/ОС ($\tau=-0,26$; $p<0,05$), ПТГ ($\tau=-0,56$; $p<0,001$), солечутливості ($\tau=-0,24$; $p<0,05$); натомість сумарні метаболіти вітаміну D прямо впливають на ШКФкр ($\tau=0,32$; $p<0,05$) і є вищими у солерезистентних осіб ($\tau=0,24$; $p<0,05$). САТ і ДАТ корелюють між собою ($\tau=0,62$; $p<0,05$), а також залежать прямо від рівня глюкози крові ($\tau=0,23$, $\tau=0,33$; $p<0,05$), ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ ($\tau=0,28$, $\tau=0,25$; $p<0,05$), негативно корелюючи зі ШКФцис ($\tau=-0,35$; $p<0,05$). ЗХС окрім прямих зв'язків із показниками ліпідної панелі ($\tau=0,24-0,86$; $p\leq 0,05-0,001$), також залежить від віку ($\tau=0,28$; $p<0,05$).

Результати непараметричної кореляції за Kendall Tau для незалежних змінних у носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (rs4961) наведено в таблиці 5.6. Тяжкість ЕАГ прямо сильно корелює з рівнем САТ і ДАТ ($\tau=0,78$, $\tau=0,80$; $p<0,001$), альбумінурією ($\tau=0,77$; $p<0,001$) та слабко з віком і рівнем глюкози ($\tau=0,20$; $\tau=0,21$; $p<0,05$), зворотно слабко з концентрацією іонізованого кальцію і ШКФкр ($\tau=-0,20$; $p<0,05$). Наявність ЦД 2 знижує ШКФкр ($\tau=-0,23$; $p<0,05$), залежить від віку ($\tau=0,27$) і вмісту глюкози крові ($\tau=0,49$; $p<0,05$). Чоловіча стать корелює з курінням ($\tau=-0,39$; $p<0,01$), ОТ/ОС ($\tau=-0,50$; $p<0,001$), вищою концентрацією холекальциферолу ($\tau=-0,20$; $p<0,05$) та креатиніну ($\tau=-0,33$; $p<0,01$), ШКФкр ($\tau=-0,26$; $p<0,05$) і частішою солерезистентністю ($\tau=-0,28$; $p<0,05$). Тоді як у жінок частіше збільшений ОС ($\tau=0,21$; $p<0,05$), вищий ХС ЛПВЩ ($\tau=0,35$; $p<0,01$), а також частіше розвивається

солечутливість ($\tau=0,28$; $p<0,05$). Куріння корелює зі зростанням ДАТ ($\tau=0,24$; $p<0,05$), з молодшим віком ($\tau=-0,20$; $p<0,05$). Концентрація іонізованого кальцію зворотно залежить від тяжкості ЕАГ, САТ і ДАТ ($\tau=-0,19/-0,21$; $p<0,05$). Сумарні метаболіти вітаміну D негативно корелюють із ОТ ($\tau=-0,22$; $p<0,05$), глюкозою ($\tau=-0,25$; $p<0,05$) і ПТГ ($\tau=-0,46$; $p<0,001$). А ПТГ напряду залежить від ІМТ та ОС ($\tau=0,19$; $\tau=0,20$; $p<0,05$), відповідно.

Таблиця 5.6

Непараметрична кореляція за Kendall Tau для незалежних змінних у носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (rs4961)

Пари змінних	Стать	Тяжкість АГ	ЦД II	Куріння	Сім. анамнез	Іонізов. Ca ²⁺	Вітамін D	ПТГ	Креатинін	ШКФкр	Альбумін урня	Солечутливість	Солерезистент-
Стать	1,00	-0,17	0,14	-0,39*	-0,04	-0,07	-0,20*	0,18	-0,33*	-0,26*	-0,15	0,28*	-0,28*
Тяжкість АГ	-0,17	1,00	0,18	0,08	0,02	-0,20*	-0,13	-0,03	0,18	-0,20*	0,77*	-0,01	0,01
САТ	-0,09	0,78*	0,14	0,11	-0,01	-0,19*	-0,12	-0,07	0,06	0,02	0,84*	0,01	-0,01
ДАТ	-0,10	0,80*	0,12	0,24*	0,01	-0,21*	-0,10	0,01	0,12	-0,03	0,72*	-0,02	0,02
ЦД II	0,14	0,12	1,00	-0,14	0,04	-0,03	-0,12	0,07	0,08	-0,23*	0,13	0,14	-0,14
Куріння	0,39*	-0,08	-0,14	1,00	0,03	0,10	0,04	-0,11	0,11	0,14	-0,08	-0,03	0,03
Сім. анам	-0,04	0,02	0,04	0,03	1,00	0,09	0,10	0,01	0,01	-0,02	-0,01	-0,10	0,10
ІМТ	0,16	0,03	0,11	0,08	-0,07	-0,08	-0,13	0,19*	0,05	-0,12	0,07	0,75*	-0,75*
ОТ	-0,07	0,12	0,06	0,15	-0,10	-0,06	-0,22*	0,15	0,04	-0,05	0,14	0,52*	-0,52*
ОС	0,21*	0,02	0,12	0,16	-0,04	-0,05	-0,18	0,20*	0,01	-0,14	0,02	0,68*	-0,68*
ОТ/ОС	0,50*	0,19	-0,04	0,08	0,05	-0,05	0,02	-0,04	0,08	0,14	0,17	-0,11	0,11
ТГ	-0,15	0,07	0,12	0,00	-0,18	0,15	-0,19	0,05	0,18	-0,01	0,09	0,05	-0,05
ХС ЛПВЩ	0,35*	-0,13	-0,11	0,07	0,02	0,01	0,03	-0,01	-0,21*	0,01	-0,14	0,05	-0,05
Іоніз. Ca ²⁺	-0,07	-0,20*	-0,03	0,10	0,08	1,00	-0,02	0,07	-0,04	0,04	-0,17	-0,06	0,06
Вітамін D	0,20*	-0,13	-0,12	0,04	0,10	-0,03	1,00	-0,46*	0,00	0,16	-0,18	-0,09	0,09
ПТГ	0,18	-0,03	0,08	-0,12	0,01	0,07	-0,46*	1,00	0,06	-0,19	0,05	0,12	-0,12
Креатинін	0,33*	0,18	0,08	0,11	0,00	-0,04	0,00	0,05	1,00	-0,45*	0,19	-0,03	0,03
ШКФкр	0,26*	-0,20*	-0,23*	0,14	-0,02	0,04	0,16	-0,19	-0,45*	1,00	-0,03	0,15	-0,15
Альбумін сечі	0,15	0,77*	0,03	0,08	-0,01	-0,17	-0,18	-0,04	0,19	-0,03	1,00	0,05	-0,05
Солечутл.	0,28*	-0,01	0,14	-0,02	-0,10	-0,06	-0,09	0,12	-0,03	-0,15	0,05	1,00	-1,00
Солерезис	0,28*	0,01	-0,14	0,02	0,10	0,06	0,09	-0,12	0,03	0,15	-0,05	-1,00	1,00

Примітка. * - вірогідність відмінностей $p<0,05$

Висновки. 1. За даними кореляційного аналізу на розвиток ХХН у хворих на ЕАГ загалом впливають стать (частіше у жінок за зниженням ШКФ $r=0,40$; $p=0,004$ і $\tau=0,26$; $p<0,05$), зростання креатиніну / цистатину-С ($r=0,65-0,95$; $p<0,001$), елевація АТ (САТ, ДАТ) і тяжкість ЕАГ ($\tau=0,35$ і $\tau=0,20$; $p<0,05$), зменшення сумарних метаболітів вітаміну D у хворих із *T*-алелем гена *ADD1* ($1378G>T$, rs4961) ($\tau=-0,32$; $p<0,05$), а у пацієнтів із *GG*-генотипом – наявність ЦД2 типу ($\tau=0,23$; $p<0,05$) та вік ($r=0,33$; $p=0,019$).

На появу ХХН у хворих на ЕАГ у нашому дослідженні вагомо не впливають обтяжений анамнез за ССЗ, куріння, також відсутня чітка залежність із антропометричними параметрами, холестериновою панеллю, іонізованим Ca^{2+} та рівнем ПТГ, солечутливістю /солерезистентністю.

2. На збільшення креатиніну (цистатину-С) у хворих на ЕАГ прямо впливають чоловіча стать, КА у носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* ($1378G>T$, rs4961) ($r=0,36$; $P=0,009$), масивність альбумінурії ($r=0,32$; $P=0,025$) і негативно – ХС ЛПВЩ ($\tau=-0,21$; $p<0,05$), а у власників *T*-алеля – вік ($r=0,53$; $P=0,001$) і ДАТ ($r=0,54$; $P=0,001$), зворотно – концентрація іонізованого кальцію ($\tau=-0,27$; $p<0,05$).

3. Альбумінурія у хворих на ЕАГ сильно прямо асоціює зі зростанням САТ, ДАТ і тяжкістю ЕАГ незалежно від поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961, $1378G>T$) ($r=0,72-0,92$; $P<0,001$), додатково у носіїв *GG*-генотипу – із ОТ/ОС ($r=0,30$; $P=0,037$), рівнями креатиніну і цистатину-С крові ($r=0,32$; $P=0,025$), а у власників *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961) – із концентрацією ТГ крові ($r=0,38$; $P=0,024$), креатиніну ($\tau=0,22$; $p<0,05$) та зворотно зі ШКФдис ($r=-0,35$; $P=0,036$).

4. Стан солечутливості у хворих на ЕАГ сильно-помірно прямо корелює з антропометричними параметрами: ІМТ ($r=0,79-0,81$; $P<0,001$), ОТ ($r=0,62$; $P<0,001$), ОС ($r=0,54-0,74$; $P=0,001$), ОТ/ОС ($r=0,42$; $P=0,011$); зі слабкою силою зв'язку трапляється у жінок-носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1*

(rs4961) ($r=0,29$; $P=0,038$), а у власників *T*-алеля солечутливість пряму корелює з тяжкістю ЕАГ ($\tau=0,26$; $p<0,05$) і зворотно залежить від концентрації холекальциферолу ($\tau=-0,24$; $p<0,05$).

Солечутливість у нашому дослідженні не залежить від більшості метаболічно-гормональних параметрів, що вивчались, а також появи ХХН, чи рівня альбумінурії у хворих на ЕАГ.

Матеріали розділу 5 викладено в наступних публікаціях: [12, 151, 155, 237].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЕАГ та ХХН – це патофізіологічні стани, які тісно пов'язані між собою: тривала АГ може призвести до погіршення функції нирок, а зниження функції нирок може супроводжуватись до погіршення контролю АТ. ЕАГ за ХХН спричинена взаємодією факторів, включаючи затримку солі та води, збільшення позаклітинного об'єму, гіперактивністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи, активацію РААС та ендотеліальною дисфункцією [100]. Окрім того, зросла кількість факторів ризику, таких як ожиріння та ЦД, що також сприяло збільшенню чисельності хворих на ХХН, вразивши приблизно 843,6 мільйонів людей у всьому світі [114, 124, 125]. За даними комітету GBD ХХН є дев'ятою провідною причиною смерті в США [56, 91, 92]. Майже половина пацієнтів із вираженим зниженням функції нирок не знають про свій діагноз, а близько 75% нових випадків ниркової недостатності зумовлені поєднанням АГ та ЦД [135]. Щодня близько 340 осіб розпочинають діаліз, а щорічні витрати на лікування ХХН перевищують \$84 млрд, з яких \$36 млрд – на пацієнтів із термінальною стадією (ESRD). Пацієнти з ХХН мають високий ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ). У хворих із ESRD ризик серцево-судинної смерті у 15-30 разів перевищує показники загальної популяції. Згідно з дослідженням HOT, при зниженій ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73 м²) частота серцево-судинних подій удвічі вища, ніж за нормальної фільтрації. У дослідженні LIFE мікроальбумінурія виявлена як незалежний предиктор ССУ [159, 263].

Хоча основні механізми розвитку ХХН за ЕАГ (активація РААС, вплив ангіотензину II та альдостерону, ендотеліальна дисфункція, порушення гемостазу, метаболічні зрушення й імунний дисбаланс) добре описані [68, 70, 124, 211], роль генетичної схильності до ниркової недостатності при ЕАГ досліджена недостатньо, особливо в Україні. Ситуація ускладнилась воєнним станом в нашій країні, запровадженням з 24 лютого 2022 року, коли АГ у певних категорій населення почали розглядати як стрес-індуковану

(СІАГ) або так звану "гіпертензію воєнного періоду" (АГВП) [7-10]. Пацієнти з ХХН та АГ у зоні бойових дій стикаються з обмеженим доступом до медичної допомоги, дефіцитом ліків, води й продуктів, а також тривалим стресом. Хронічний стрес підвищує АТ, погіршує функцію нирок і сприяє розвитку депресії та тривожних розладів і стає частиною вадного кола [29, 106].

Генетична природа ХХН підтверджується схильністю до її успадкування із ймовірністю 30-75% [244]. GWAS-дослідження та метааналізи виявили кілька генетичних локусів, пов'язаних із ХХН, зокрема варіанти генів *UMOD*, *SHROOM3*, транспортерів іонів та убіквітин-лігаз [157, 227]. Водночас ці маркери не повністю пояснюють генетичну вразливість, а механізми розвитку захворювання залишаються не до кінця з'ясованими. Недостатньо досліджені біологічні чинники, як-от довжина теломер, мітохондріальні білки, CNV-варіанти (вставки, делеції, інверсії), можуть частково пояснювати відсутність чіткої спадковості [157, 227]. Статеві хромосоми, особливо X, що часто ігноруються в GWAS, ймовірно, відіграють роль у статевих відмінностях захворювання [157]. Наприклад, мутація A3243G у гені *MT-TL1* пов'язана з розвитком фокально-сегментарного гломерулосклерозу. У GWAS встановлено асоціації X-хромосоми (rs12845465, rs5987107) із функцією нирок [105, 168], тоді як значимих знахідок по Y-хромосомі не виявлено [52, 283].

Солечутливість за АГ також має генетичне підґрунтя, що пов'язане з мутаціями та поліморфізмами генів, які регулюють іонні транспортери в ниркових каналцях (*SLC4A5*, *NEDD4L*, *WNK1/4*, *SCNN1G*, *ADD1*), змінюючи реабсорбцію натрію [284]. Серед генів-кандидатів ХХН і солечутливості виділяється ген альфа-аддуцин 1 (*ADD1*), який кодує відповідний білок – актинзв'язуючий компонент, що бере участь у транспорті натрію і калію, взаємодіє зі спектрином, кальмодуліном і є субстратом для кількох кіназ [130, 201]. Варіант rs4961 цього гена асоціює із солечутливістю, нирковими й когнітивними порушеннями, появою АГ [87, 118, 215]. Попри встановлену участь гена *ADD1* (rs4961) у регуляції Na^+/K^+ -АТФази та кальційзалежних

калієвих каналів у проксимальних каналцях нефрона, його вплив на гемодинамічні й метаболічні процеси при ХХН у пацієнтів із ЕАГ досі вивчений недостатньо. А відсутність чіткого молекулярно-генетичного підґрунтя виявлених змін ускладнює моделювання патології.

Тому потребують подальшого вивчення механізми формування ХХН у хворих на ЕАГ через дезадаптацію гемодинаміки, солечутливість, активність метаболізму і протеому з урахуванням генетичних предикторів та впливу стрес-факторів, зокрема воєнного стану. Це визначає актуальність обраного напрямку дисертаційного дослідження.

Мета роботи: покращити ранню діагностику та прогнозування ХХН, стану солечутливості у хворих на ЕАГ з урахуванням метаболічних, гуморальних, молекулярно-генетичних предикторів та появи депресивно-тривожних розладів у період воєнного стану.

Відбір хворих на ЕАГ проводили згідно з Наказом МОЗ України №1581 від 12.09.2024 року (Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги "Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)", Клінічна настанова, заснована на доказах "Артеріальна гіпертензія") [17, 18], та рекомендаціями Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC/ESH 2018, 2023) [159, 263]. У дослідженні взяли участь 120 пацієнтів із ЕАГ та гіпертензивним ураженням органів-мішеней (ГЛШ) - стадія 2, і підвищеним АТ I-III ступенів. Рівень ССР у них варіював від помірного до дуже високого. Після скринінгу та застосування критеріїв відповідності "включення/виключення" до основної групи було зараховано 100 осіб. Контрольну групу представляли 60 практично здорових добровольців без ознак серцево-судинної або іншої патології. Середній вік основної групи – $59,87 \pm 7,98$ року (41-75 років), контрольної – $44,39 \pm 5,92$ року ($p < 0,001$). У дослідженні взяли участь 43 чоловіки (26,87%) і 117 жінок (73,12%). У контрольній групі чоловіків було 36,67%, жінок – 63,33%. Родинні зв'язки між учасниками обох груп були відсутні. Дослідження було когортним, одномоментним, проспективним, проведено з дотриманням

принципів GCP і GLP, положень Гельсінської декларації (1964-2002), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також Загальної декларації з біоетики і прав людини (2005). Усі учасники надали письмову інформовану згоду. Персональні дані та інформація про стан здоров'я учасників дослідження зберігалися конфіденційно.

Етапи дослідження: скринінг пацієнтів; комплексне клінічно-лабораторно-інструментальне обстеження; розподіл обстежених на групи з урахуванням поставленого завдання (за генотипами гена *ADD1* (rs4961), ШКФ, солечутливістю, тяжкістю АГ, тощо); етап статистичного опрацювання даних; аналіз та тлумачення отриманих результатів.

Для досягнення поставлених завдань використали наступні методи дослідження: загальноклінічні; лабораторні (біохімічний аналіз крові – глюкоза, білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, загальний білок, креатинін, цистатин-С, сечовина, ліпідограма, іонізований кальцій, паратиреоїдний гормон (ПТГ), холекальциферол 25(ОН) D); альбумін сечі; інструментальні (ЕКГ, офісне вимірювання АТ, ЕхоКГ, сонографія нирок, за потреби – КТ нирок); ПЛР – SNP гена *ADD1* (rs4961)); соціально-психологічні (опитувальники якості життя SF-36, ознак депресії – PHQ-9, тривожності – GAD-7); статистично-аналітичні.

За віковою класифікацією ВООЗ (2015), ЕАГ найчастіше виявляли у соціально активних пацієнтів працездатного віку. У обох групах спостереження переважали жінки: на 26% у контрольній ($\chi^2=8,53$; $p=0,003$) та на 58% у дослідній ($\chi^2=67,28$; $p<0,001$). У групі хворих жінок було на 16% більше, ніж у контролі ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$), тоді як чоловіків – менше. У 33% пацієнтів із ЕАГ діагностовано компенсований ІЦД 2 типу. Частота обтяженого сімейного анамнезу щодо ССЗ була подібною в обох групах, що свідчить про їх потенційний ризик у здорових учасників. Активне куріння виявлено у 18% хворих і 10% осіб контрольної групи ($\chi^2=1,88$; $p=0,170$). Ожиріння частіше спостерігалось в групі ЕАГ, ніж у контролі – на 37% ($\chi^2=21,78$; $p<0,001$). ХХН 3-ї стадії встановлено у 32% пацієнтів за рівнем ШКФ (45–60 мл/хв/1,73 м²)

за формулою СКД-ЕРІ (креатинін), і у 43% - за показником цистатину-С, що підтверджує його вищу чутливість для ранньої діагностики ХХН.

Нами встановлено, що у період воєнного стану в Україні збільшилась відносна кількість осіб із вагомим погіршенням загального самопочуття (за даними SF-36) на 18%, таких, котрим їх загальний фізичний і психоемоційний стан заважає нормально функціонувати, чи приносить страждання – на 17%; зросла частота осіб із симптомами помірної, тяжкої і дуже тяжкої депресії (PHQ-9) (29% респондентів); у 37% опитаних загальної популяції встановлено генералізований тривожний розлад (GAD-7). На тлі військової агресії рф в Україні частота загострень та кризового перебігу ЕАГ (за даними окремо взятої КНП МПЗ) зросла у 2,25 разу, як і рівні особистісної та реактивної тривожностей – на 13,37% і 19,80%, відповідно.

Наше дослідження надає докази того, що війна негативно вплинула на якість життя українців із ЕАГ: погіршились як фізичне, так і психічне здоров'я (SF-36) – на 19,65% і 23,01% ($p<0,05$), а також соціальна активність – на 19,71% ($p<0,05$), що засвідчує ймовірну соматизацію тривалого психоемоційного напруження, стресу, депресивних розладів, зумовлених війною.

Встановлено, що патологія серцево-судинної системи серед військовослужбовців та ветеранів війни, за матеріалами Центру Західного регіонального управління Державної прикордонної служби України за 2021 – 2023 роки, є однією з основних причин загальної захворюваності персоналу після бойових поранень та травм (20%). Серед пролікованих військовослужбовців з приводу ССЗ домінують ветерани (42,9-48,6%), працівники (27,1-27,4%), військовослужбовці за контрактом (15,7-20,6%), переважно офіцери (21,6-29,1%), тоді як найрідше звертаються з приводу ССЗ військовослужбовці строкової служби (у 2021 році – 4,4%, у 2022 – 3,9%, у 2023 році – 1,6%). Отримані результати у військових осіб, на нашу думку, зумовлені переважно специфічними чинниками воєнного часу (стрес-індукована гіпертензія, гіпертензія воєнного часу, КХС/ІХС воєнного часу, тощо): хронічний

тривалий і виснажливий стрес воєнного періоду, надмірні фізичні навантаження, порушення/дефіцит сну, зміни режиму/раціону харчування з періодами тривалого голодування, надмірне переохолодження, чи перегрівання з наступною дегідратацією організму, запальні захворювання, інфекції, а також вік військовослужбовців, стиль життя/імпакт шкідливих звичок, доступність до медичної допомоги, генетичною / спадковою схильністю до більш вираженої відповіді на стресові чинники, тощо.

Проблемі АГ воєнного часу присвячено чимало досліджень, зокрема під час Другої світової війни та збройних конфліктів у Північній Африці, Європі, В'єтнамі, Афганістані, Перській затоці, на Балканах, у Лівані, Іраку, Сирії та інших регіонах (1940-2021) [7-10, 46, 115]. У більшості таких пацієнтів виявляли систоло / діастолічну АГ 2-3 ступеня, часто кризового перебігу, з патологічним добовим профілем АТ (типи *night peaker*, *non-dipper*). Характерні ранні ураження органів-мішеней – ГЛШ, мікроальбумінурія, а також швидкий розвиток атеросклерозу, інсулінорезистентності й ЦД 2 типу [7-10, 29, 106]. Що підтверджує отримані нами результати стосовно частішого кризового перебігу ЕАГ, метаболічних порушень, розвитку ГЛШ та мікроальбумінурії.

Знайшли подальший розвиток механізми розвитку клінічних симптомів солечутливості і ХХН за ЕАГ (за ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73м²), що асоціюють із частішими скаргами на болі в серці / грудній клітці та задиху – на 17,46-18,76% ($\chi^2 \leq 3,68-5,27$; $p \leq 0,05-0,022$), погіршення сну і головний біль – на 24,19-31,97% ($\chi^2 \leq 5,74-10,67$; $p \leq 0,016-0,001$), периферійні набряки – на 41,74-52,10% ($\chi^2 \leq 17,95-28,33$; $p < 0,001$). Окрім того, серед зазначених вище пацієнтів частіше траплялись особи з порушенням ритму і /чи провідності (за даними ЕКГ) – на 28,84-34,07% ($\chi^2 \leq 8,16-11,53$; $p \leq 0,004-0,001$), ознаками депресії (зниження задоволення від життя, зменшення оптимізму, позитивних думок і бадьорості) – на 17,40-33,73% ($\chi^2 = 4,24-11,35$; $p \leq 0,039-0,001$) і високим ризиком фатальних серцево-судинних ускладнень

(CCU) за шкалою SCORE $\geq 5,0$ уо – на 17,75-21,33% ($\chi^2 \leq 4,57-4,72$; $p \leq 0,033-0,029$). За ХХН хворі на ЕАГ частіше скаржились на нездужання, загальну слабкість, втомлюваність на 32,35% ($\chi^2 = 10,27$; $p = 0,001$), а солечутливі пацієнти – на дискомфорт у роботі шлунково-кишкового тракту на 18,12% ($\chi^2 = 4,35$; $p = 0,037$), відповідно.

Епідеміологічний аналіз підтвердив, що ризик зазначених вище симптомів та синдромів (кардіалгій, порушення ритму / провідності, задухи, ознак депресії, головного болю, погіршення сну) у хворих на ЕАГ зростає порівнювано за солечутливості у 2,41-4,18 разу (OR 95%CI: 1,0-10,33; $p \leq 0,044-0,001$) та за ХХН – у 2,34-3,83 разу (OR 95%CI: 1,04-8,86; $p \leq 0,031-0,001$). Ризик периферійних набряків збільшується сильніше у солечутливих пацієнтів – у 13,94 разу (OR 95%CI: 4,73-41,06; $p < 0,001$), ніж за ХХН – у 6,33 разу (OR 95%CI: 2,60-15,37; $p < 0,001$). Майже на паритетних засадах зростає ризик високого SCORE $\geq 5,0$ уо – у 2,39 та 2,47 разу (OR 95%CI: 1,06-5,36; $p = 0,026$ і OR 95%CI: 1,08-5,63; $p = 0,042$) відповідно. У солечутливих пацієнтів збільшується ймовірність гастро-інтестинальних розладів – у 2,79 разу (OR 95%CI: 1,04-7,45; $p = 0,031$), а за ХХН зростають шанси на підвищену втомлюваність, нездужання, загальну слабкість – у 3,83 разу (OR 95%CI: 1,66-8,86; $p = 0,001$).

Багатьма дослідниками встановлено тісний зв'язок між надмірним споживанням кухонної солі (NaCl) та розвитком АГ, що дозволяє вважати сіль одним із ключових модифікованих факторів ризику [80, 173]. Однак лише 22-58% пацієнтів із АГ мають солечутливу форму, коли тиск підвищується у відповідь на надлишок натрію, у інших відповідь АГ може бути незначна [197]. Ці відмінності частково пояснюються генетичною варіацією шляхів, що беруть участь у обробці та виведенні натрію – EnaC (епітеліальні натрієві канали), які є одними з ключових транспортерів, відповідальних за реабсорбцію натрію в дистальному нефроні [181]. В окремих дослідженнях встановлено, що солечутливість погіршує прогноз, підвищує ризик серцево-

судинної та загальної смертності, інсультів як у гіпертензивних, так і в загалом здорових осіб [85, 116]. Провідну роль у її розвитку відіграє порушене виведення натрію нирками. У нашому дослідженні ми встановили окремий клінічний фенотип солечутливого пацієнта, що характеризується більш тяжчим перебігом ЕАГ (за частотою кардіалгій, порушень ритму / провідності, задухи, ознак депресії, головного болю, погіршення сну, периферійних набряків, тощо).

Знайшла подальшу еволюцію теорія метаболічно-гормональних змін у солечутливих пацієнтів із ЕАГ, що характеризується більшим ІМТ та ОТ, ніж у солерезистентних, незалежно від статі – на 29,32-33,54% ($p < 0,001$) та 15,02-23,40% ($p < 0,001$), вищим співвідношенням ОТ/ОС, але тільки у чоловіків – на 8,51% ($p = 0,003$), що вірогідно переважає такий у жінок в усіх групах спостереження на 6,82-28,75% ($p \leq 0,028-0,001$). Окрім того у солечутливих жінок хворих на ЕАГ концентрація сумарних метаболітів вітаміну D нижча, ніж у солерезистентних – на 10,42% ($p = 0,028$), на тлі вищого вмісту паратиреоїдного гормону (ПТГ) – на 19,95% ($p = 0,035$). Тоді як у солечутливих гіпертензивних чоловіків погранично більша альбумінурія – на 42,34% ($p = 0,05$) та вищі рівні у крові креатиніну і цистатину-С, ніж у солерезистентних – на 11,39% ($p = 0,022$) і 11,88% ($p = 0,022$), що зумовлює нижчу розраховану ШКФ, але вірогідно тільки за цистатином-С – на 12,23% ($p = 0,044$) відповідно.

Статистично значимих відмінностей із урахуванням солечутливості у хворих на ЕАГ за концентрацією в крові ліпідів та глюкози не встановили. Тоді як у групі контролю у солечутливих осіб вище вміст ПТГ – на 25,41-31,11% ($p \leq 0,048-0,039$), ТГ – на 58,50% ($p = 0,011$), ніж у солерезистентних, за нижчого вмісту метаболітів вітаміну D, але тільки у чоловіків – на 45,12% ($p < 0,001$) та ХС ЛПВЩ як у жінок, так і чоловіків – на 15,82 ($p = 0,004$) і 41,04% ($p = 0,004$), відповідно, що зумовлює зростання КА, однак вірогідно тільки у чоловіків – на 45,90% ($p = 0,005$). Нашим дослідженням встановлено, що ІМТ та ОТ є модератором взаємодії між ЕАГ та появою солечутливості, незалежно від статі; у жінок додатково – це зниження рівня метаболітів

вітаміну Д, гіперпаратиреоїдизм, а в чоловіків – альбумінурія та зростання концентрації креатиніну і цистатину-С крові.

Отримані нами результати узгоджуються з даними окремих дослідників, які встановили, що високе споживання натрію асоціює з підвищеним ризиком метаболічних порушень, включаючи метаболічний синдром, ожиріння та інсулінорезистентність [84, 240]. Також виявлено, що рівень спожитого натрію відіграє важливу роль у регулюванні активності гормонів, таких як лептин, формуючи лептинорезистентність, грелін – грелінорезистентність, інсулінорезистентність, натрійуретичних пептидів та альдостерону, які беруть участь у метаболічних процесах, індукції термогенезу [269].

Нами вперше встановлено, що мутація гена альфа-аддуцину 1 *ADD1* (Gly460Trp, rs4961) у пацієнтів із первинною АГ жителів Північної Буковини зустрічається із частотою 15,97%, що на 10,07% рідше, ніж у практично здорових ($\chi^2=3,65$; $p=0,041$). В обох групах алельний розподіл не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* із домінуванням дикого *G*-алеля над *T*-алелем: у хворих – у 5,26 разу ($\chi^2=133,39$; $p<0,001$), у контролі – у 2,84 разу ($\chi^2=44,08$; $p<0,001$). Частоти алелей відповідають таким у європеїдних популяціях: $P_G=0,74-0,84$, $P_T=0,16-0,26$ ($p>0,05$). Бінарна логістична регресія підтвердила погранично низьку ймовірність розвитку ЕАГ у носіїв *T*-алеля в рамках адитивної моделі [$OR=0,52$; 95%CI: 0,26-1,0; $p=0,05$] із найнижчою похибкою позавибіркового передбачення Акайке ($KA=14,81$).

Отриманий нами розподіл генотипів /алелей *ADD1* (Gly460Trp) у мешканців Північної Буковини не відрізняються вагомо у більшості популяцій європеїдної раси згідно даних каталогу GWAS та NCBI [184]. Однак, частота мутаційного *T*-алеля гена *ADD1* серед обстежених нами вірогідно нижча, ніж у осіб азійського походження східної і південно-східної Азії (Китай – КНР, Гонконг, Японія, Північна Корея – КНДР, Південна Корея, Тайвань, Монголія, В'єтнам) – у 1,75-2,81 разу ($p<0,001$), за вищих показників у всіх популяціях

екваторіальної раси – у 2,22-7,14 ($p < 0,001$) та окремих країнах латинської Америки і афро-Карибського регіону – на 35,0% ($p < 0,01$) відповідно [184].

Нами встановлено, що транскриптомна активність гена *ADD1* (rs4961) реалізується через 5 основних супершляхів (GeneCard): активацію цАМФ-залежної протеїн-кінази А ($F=0,77$); реактомні шляхи взаємодії через IRE1alpha сигналінг, активацію шаперонів та їх генів ($F=0,53-0,55$); шлях апоптозного розщеплення клітинних білків, у тч цитоскелетних, опосередкованих каспазами ($F=0,73$); клітинні реакції на подразники, у тч на стрес ($F=0,98$); активацію апоптозу загалом ($F=0,85$) [89]. Експресію eQTL гена *ADD1* (rs4961) (chr4:2906707 (hg19), у картографованій ділянці +/- 10М по обидва боки від сайту початку транскрипції) підтверджено у 37 тканинах і органах із 23 фенотиповими ознаками, виявлено 200 асоціацій локусів кількісних ознак транскрипційної активності, з яких 200 цис-варіантів (*cis*-QTL), 0 транс-варіантів (*trans*-QTL), 73 локуси кількісних ознак метилювання (mQTL) rs4961, 34 локуси кількісних ознак сплайсингу (sQTL), 14 локусів модифікації гістонів (hQTL), 2 локуси білків (pQTL), 23 локуси використання транскрипту (tuQTL) і 4 локуси інкорпорованих довгих некодуючих ділянок РНК (lncRNA).

Ефективний *T*-алель rs4961 викликає транскрипційну репресію генів *NOP14-AS1*: найсильніше в клітинах крові – макрофагах (моноцитах CD14) і нейтрофілах CD16 ($\beta = -0,72$; $p = 1,720 \times 10^{-8}$ і $\beta = -0,63$; $p = 9,130 \times 10^{-7}$), дещо менше в базальному ядрі стріопалідарної системи мозку, фібробластах, грудній залозі, жировій тканині, аорті, яєчках, центральній і периферійній нервовій системі (ЦНС, ПНС) ($\beta = -0,45/-0,34$, $p \leq 1,210 \times 10^{-5}-4,060 \times 10^{-14}$). Вагоме зниження експресії гена *ADD1* виявили у Т-клітини крові CD4+ ($\beta = -0,68$; $p = 5,050 \times 10^{-5}$), дещо менше у нейтрофілах CD16 ($\beta = -0,345$; $p = 0,0081$). Окрім того *T*-алель rs4961 викликає супресію клітин жирової тканини та крові ($\beta = -0,29$; $p = 0,0017$ і $\beta = -0,18$; $p = 4,500 \times 10^{-7}$), зменшує транскрипційну активність гена *MSANTD1* у нирках і щитоподібній залозі ($\beta = -0,36$; $p = 0,025$ і $\beta = -0,33$; $p = 1,220 \times 10^{-6}$), гена *LRPAP1* у жировій тканині ($\beta = -0,21$; $p = 0,029$), гена *GRK4*

у Т-клінинах крові CD4+, CD8+ ($\beta=-0,315$; $p=0,027$ і $\beta=-0,16$; $p=0,0021$), генів *RNF4* у ЦНС ($\beta=-0,17$; $p=2,530e-5$), *TNIP2* – у нирках ($\beta=-0,48$; $p=5,070e-4$) та *MFSD10* – у CD8+ лімфоцитах крові ($\beta=-2,03$; $p=0,042$).

Вперше у патогенезі розвитку ХХН за ЕАГ з урахуванням поліморфізму гена ADD1 (rs4961) встановлено, що поміж хворих переважають особи зі збереженою ШКФ (СКД-EPI): серед носіїв GG-генотипу гена ADD1 (rs4961) – у 70,0% (n=35) з урахуванням концентрації креатиніну, у 50% (n=25) осіб із розрахунку на рівень цистатину-С крові; у власників Т-алеля – у 59,09% (n=13) і 54,54% (n=12) відповідно. Відносно частіше ХХН (за ШКФкр, ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73 м²) розвивається у чоловіків-носіїв GG-генотипу, ніж у жінок: за ШКФкр – на 14,29%, за ШКФцис – на 23,81% ($\chi^2=3,68$; $p=0,047$). Тоді, як у власників Т-алеля навпаки – у чоловіків ХХН розвивається рідше на 10,42% і 16,67% відповідно, ніж у жінок.

Вперше уточнено, що ризик ЕАГ зростає за обтяженої спадковості за ССЗ – у 4 рази (95%СІ: 1,15-13,88; $p=0,027$), у курців-носіїв GG-генотипу гена ADD1 (rs4961) – у понад 8,5 разів (OR=8,67; 95%СІ: 1,04-72,32; $p=0,02$), за гіперцистатинемії-С ($\geq 1,1$ мг/л) у носіїв Т-алеля гена ADD1 (rs4961) – майже у 2,5 рази, але вірогідно тільки у жінок – у 4,67 разу (OR 95%СІ: 1,19-18,33; $p=0,033$). GG-генотип гена ADD1 підвищує ризик ХХН (за ШКФцис) у хворих на ЕАГ чоловіків у 2,67 разу (OR 95%СІ: 1,0-7,34; $p=0,047$).

Отримали нове підтвердження дані про те, що ризик ЕАГ підвищується незалежно від поліморфних варіантів гена ADD1 (rs4961) (дещо сильніше у осіб із мутаційним Т-алелем) за ожиріння у 3,37 і 12 разів (95%СІ: 1,23-9,24; $p=0,014$ і 95%СІ: 2,24-64,29; $p=0,001$), за збільшення ОТ (Ж > 88 см, Ч > 102 см) – у 4,14 і 45 разів (95%СІ: 1,49-11,48; $p=0,006$ і 95%СІ: 7,34-275,8; $p<0,001$), за зростання ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² і ОТ/ОС > 0,85 уо, але тільки у жінок – у 5,78-9,90 і 30,33-60,67 разу (95%СІ: 1,12-56,96; $p\leq 0,029$ -0,008 і 95%СІ: 5,58-659,3; $p<0,001$) відповідно.

У нашому дослідженні ген α -аддуцину (rs4961) не продемонстрував прямого впливу на виникнення гіпертензії, або розвиток ХХН в обстеженій

популяції, але підвищував даний ризик за наявності супутніх чинників (ожиріння, обтяжена спадковість за ССЗ, гаперцистатинемія-С, тощо). Однак стан чутливості до натрію у носіїв мутованого T(W)-алеля гена *ADD1* збільшує ризик розвитку ЕАГ у 12 разів загалом (OR 95% ДІ: 2,24-64,29; $p=0,001$) незалежно від статі: у жінок – у 4,71 раза ($p<0,001$), у чоловіків – у 4,09 раза ($p=0,049$) відповідно. Більше того, солечутливість у пацієнтів збільшує ймовірність тяжчого перебігу ЕАГ більш ніж удвічі (OR=2,19; ВШІ 95% ДІ: 1,0-5,05; $p=0,049$). Наші результати узгоджуються з низкою досліджень, де встановлено зв'язок між мутацією гена α -аддуцину та натрій-чутливою гіпертензією, коли варіант 460Trp асоціює з вищою солечутливістю [283, 284]. У дослідженнях, присвячених полікістозу нирок (ауто-сомно-домінантного походження), частота T(W)-алеля *ADD1* не відрізнялася серед невеликих підгруп (менше 100 пацієнтів) із різною тривалістю ниркової терапії та гемодіалізу [172, 196]. Інші дослідники повідомляли про зв'язок між поліморфізмами *ADD1* G460W та *ACE* I/D у прогресуванні ХХН [183], зв'язок зі зниженням ШКФ та ефективним зниженням ниркового плазмотоку у пацієнтів із АГ, які дотримуються дієти з низьким вмістом солі, або збільшенням протеїнурії [34, 258, 259]; у поєднанні з мутацією гена *ADD3* це може відігравати причинну роль у розвитку гіпертензивно-індукованої хвороби нирок, церебральних судинних розладів або когнітивної дисфункції [96], тощо.

Не мають аналогів встановлені нами результати, що солечутливість у обстежених мешканців Північної Буковини спостерігається загалом у 41,25% (n=66) випадків: у 54,0% (n=54) хворих на ЕАГ – у 81,48% (44) жінок, 18,52% (10) – чоловіків; у 20,0% (n=12) осіб контрольної групи – у 66,67% (8) жінок і 33,33% (4) чоловіків, відповідно. Відносна частота солечутливих серед хворих загалом переважає над такими у контролі, а солерезистентних навпаки менше – на 34,0% ($\chi^2=17,89$; $p<0,001$). Солечутливі жінки домінують серед хворих – на 14,81% ($\chi^2=12,47$; $p<0,001$), а в контролі

– солерезистентні чоловіки на 13,59% ($\chi^2=4,24$; $p=0,039$). Ймовірність солечутливості у хворих на ЕАГ зростає загалом у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T; rs4961) у 12 разів (OR 95%CI: 2,24-64,29; $p=0,001$), як у жінок, так і чоловіків – у 4,71 і 4,09 разу (OR 95%CI: 1,92-11,56; $p<0,001$ та OR 95%CI: 1,03-16,28; $p=0,041$) відповідно. Обтяжена спадковість за ССЗ і ожиріння також підвищують ризик солечутливості за ЕАГ – у 5,43 і 4,90 разу (OR 95%CI: 2,23-13,18; $p<0,001$ та OR 95%CI: 1,08-22,23; $p=0,049$).

Нами підтверджено, що наявність солечутливості збільшує ризик тяжчого перебігу ЕАГ за рівнем елевації АТ у понад 2 рази (OR=2,19; OR 95%CI: 1,0-5,05; $p=0,049$), із пограничною ймовірністю частішого виникнення ЦД2 типу (OR=2,19; OR 95%CI: 0,92-5,21; $p=0,057$).

Отримали поглиблене розуміння відомості про те, що збільшення ІМТ ($\geq 25,0$ кг/м²), ОТ (>88 см) і ОТ/ОС (>0,85 уо) підвищують шанси на ЕАГ загалом незалежно від солечутливості, чи солерезистентності, але тільки у жінок – у 3,50-41,0 разу (OR 95%CI: 1,17-298,1; $p\leq 0,05$ -0,001). У чоловіків зростає ризик солечутливості та ЕАГ за зниження ШКФдис (≤ 60 мл/хв/1,73 м²) у 6,75 разу (OR 95%CI: 0,92-49,23; $p=0,063$).

Доповнено наукові дані про роль предикторів розвитку солечутливості у хворих на ЕАГ, якими стали: альбумінурія (OR=2,36; OR 95%CI: 1,0-5,61; $p=0,039$), гіперцистатинемія-С у чоловіків (OR=6,75; OR 95%CI: 1,66-27,51; $p=0,006$), гіповітаміноз D (<30 нг/мл) (OR=3,17; OR 95%CI: 1,0-10,48; $p=0,044$), елевація рівня ПТГ (>65 пг/мл) (OR=2,23; OR 95%CI: 1,0-4,98; $p=0,038$), але тільки у жінок (OR=2,17; OR 95%CI: 1,0-4,88; $p=0,048$), а також гіперглікемія і гіпертригліцеролемія (OR=2,18; OR 95%CI: 1,0-4,88; $p=0,045$ та OR=2,19; OR 95%CI: 1,0-4,90; $p=0,042$), відповідно. Отримані нами результати щодо потенційних предикторів солечутливої / солерезистентної АГ підтверджені низкою досліджень, які включали зміни метаболізму (гіперглікемію, інсулінорезистентність, дисліпідемію, ожиріння), гормональні порушення, дисфункцію сигнальних шляхів, включаючи транспортери натрію,

калію, хлору та водню, підвищений системний судинний опір, кишковий дисбіоз, генетичну схильність, тощо [54, 64, 112, 121, 145]. Окрім зазначених вище механізмів, встановлено певні підтримуючі кофактори ризику солечутливості та ЕАГ, такі як стать, вік, раса, вихідний АТ, фізична активність, куріння, споживання алкоголю, калію та натрію, зниження ШКФ, імунні порушення та інші [104, 213, 218, 284]. Залежність деяких кофакторів солечутливої АГ вивчалась у нашій роботі (стать, вік, коморбідність, вихідний АТ, куріння, ШКФ, тощо) і тільки окремі були підтверджені.

Наше дослідження надає докази впливу змін метаболізму на ризик розвитку ХХН за ЕАГ. Ймовірність ХХН (за зниженням ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²) у хворих на ЕАГ зростає за гіперхолестеролемії – у 2,23 разу ($p=0,055$), гіперглікемії натще – у 4,39 разу (OR 95%CI: 1,88-10,23; $p<0,001$), гіпертригліцеролемії – у 2,95 разу (OR 95%CI: 1,28-6,81; $p=0,008$), збільшення КА ($>3,5$ уо) – у 3,83 разу (OR 95%CI: 1,66-8,86; $p=0,001$); за альбумінурії у 2,67 разу (OR 95%CI: 1,14-6,25; $p=0,019$), але вірогідно тільки у жінок – у 2,92 разу (OR 95%CI: 1,08-7,87; $p=0,028$), за елевації ПТГ – у 3,06 разу (OR 95%CI: 1,34-7,01; $p=0,006$), теж тільки у жінок – у 3,47 разу (OR 95%CI: 1,33-9,09; $p=0,009$); також за збільшення креатиніну і цистатину-С крові незалежно від статі – у 16,48-129,2 разу ($p<0,001$). Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що збільшення ЗХС, ТГ, глюкози, креатиніну і цистатину-С крові у хворих на ЕАГ модерує розвиток ХХН, збільшуючи шанси на розвиток даного коморбідного стану. У жінок ймовірність ХХН зростає додатково за альбумінурії та гіперпаратиреоїдизму.

Епідеміологічний аналіз підтвердив, що цистатин-С та креатинін крові є вірогідними маркерами пошкодження нирок за ЕАГ. Однак, цистатин-С володіє більшою чутливістю ($Se=0,56$; 95%CI Se : 0,44-0,68; $p=0,014$) та специфічністю ($Sp=0,76$; 95%CI Sp : 0,50-0,92), ніж показник креатиніну ($Se=0,43$ і $Sp=0,23$; $p=0,015$), за однакової поширеності ($Pr=0,80$; 95%CI Pr : 0,70-0,88). А також характеризується вищим на 30,0% позитивним прогностичним значенням (PPV), більшим у 4,21 разу конвенційним коефіцієнтом

ймовірності позитивного результату (Likelihood Ratio C – 2,40 проти 0,57) та більшим у 4,22 разу коефіцієнтом ймовірності позитивного результату зваженим за поширеністю (Likelihood Ratio W – 9,75 проти 2,31), ніж показник креатиніну. Все зазначене вище свідчить, що цистатин-С крові є більш чутливим і прогностично вагомим маркером, який можна застосувати з метою раннього виявлення ХХН за ЕАГ.

У нашій роботі вперше отримано відомості про те, що алельний стан гена *ADD1* (rs4961) у хворих на ЕАГ не впливає на рівень АТ (САТ, ДАТ), більшість біохімічних (у тч креатинін, цистатин-С, білірубін, панель холестерину, вміст глюкози крові) і антропометричних параметрів (ІМТ, ОТ, ОТ/ОС), а також концентрацію сумарних метаболітів вітаміну D та іонізованого кальцію Ca^{2+} . Проте, у носіїв GG-генотипу концентрація ПТГ перевищує таку у осіб із T-алелем як пацієнтів – на 30,68% ($p=0,023$), так і в групі контролю – на 20,95% ($p=0,048$), відповідно, а вміст ХС ЛПВЩ навпаки нижчий і у жінок, і у чоловіків: у хворих на ЕАГ – на 14,58% ($p=0,048$) і 14,66% ($p=0,045$), у контролі – на 24,07% ($p=0,008$) і 22,90% ($p=0,035$), за вищого КА – на 17,85% ($p=0,049$) і 40,30% ($p=0,023$) відповідно.

В окремих дослідженнях підтверджено участь гена α -аддуцину в розвитку ЕАГ та метаболічних порушень [128, 283]. На потивагу нашим результатам Beeks E та ін. [34] виявили вищий ризик ЕАГ у 1,6 разу у осіб із сімейною комбінованою гіперліпідемією та ожирінням носіїв T-алеля (GT- та TT-генотипи) гена *ADD1* (G460T), ніж таких із GG-генотипом ($\chi^2=8,0$; $p=0,018$). Jin H та ін. [118] у метааналізі, що налічував понад 40 000 учасників, підтвердили rs4961 (*ADD1*) як генетичний маркер ЕАГ в азійській популяції. Li YY [144] провів метааналіз асоціації гена *ADD1* (rs4961) з ЕАГ у 10 960 китайців чотирьох етнічних груп: Хань, Казахів, Монголів та Ше. 18 досліджень за участю 5087 пацієнтів із ЕАГ та 4183 особами контрольної групи були включені до підгрупи Хань. Три дослідження з 636 хворими на ЕАГ та 462 контрольними групами були включені до казахської підгрупи. Монгольська підгрупа була представлена лише одним дослідженням зі 100 пацієнтів із

ЕАГ та 50 осіб групи контролю; аналогічно, для підгрупи Ше було доступне лише одне дослідження зі 116 хворими на ЕАГ та 326 особами групи контролю. Загалом було отримано та проаналізовано 23 окремі дослідження, що охопили 5939 пацієнтів із ЕАГ та 5021 особи контролю. Автор встановив достовірний зв'язок гена rs4961 ADD1 з ЕАГ в рецесивній моделі (OR: 1,40; 95% ДІ: 1,16-1,70, P=0,0005), а також в алельній моделі (OR: 1,12; 95% ДІ: 1,04-1,20; P=0,002), за відсутності такого в домінантній (p>0,05). Але значущість моделі була підтверджена лише для китайської етнічної групи Хань, а не для решти етнічних меншин. Тоді як у нашому дослідженні методом бінарної логістичної регресії ми встановили погранично вірогідну залежність в рамках адитивної моделі (2TT+GT), згідно з якою у носіїв мінорного Т-алеля ймовірність розвитку ЕАГ є низькою [OR=0,52; 95%CI: 0,26-1,0; p=0,05]. За умови більшої кількості обстежених (понад 200) математичне моделювання прогнозує дієвість також домінантної моделі для обстеженої нами популяції. В Україні епідеміологію гена *ADD1* вперше вивчали у популяції хворих на АГ Сумської області (n=120) та 112 здорових добровольців [276], де отримано схожі з нашими результати за алельним розподілом.

Поглиблено і розширено інформацію про те, що поява ХХН у хворих на ЕАГ (ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²) супроводжується вищим рівнем АТ (САТ – на 5,98% (p=0,012), ДАТ – на 5,57% (p=0,007)), переважно у жінок – на 6,34% (p=0,008) і 5,81% (p=0,013) відповідно; більшим ІМТ – на 24,67% (p=0,003) і ОТ – на 14,97% (p=0,023) у чоловіків; вищою концентрацією у крові білірубину – на 27,79% (p=0,007), креатиніну та цистатину-С незалежно від статі (сильніше у чоловіків) – на 21,76-26,67% (p<0,001), глюкози (вірогідно у чоловіків) – на 33,49% (p=0,035), за нижчого рівня іонізованого Ca²⁺ (p=0,05), ХС ЛПВЩ – на 16,81% (p=0,02), що зумовило збільшення КА (вірогідно у чоловіків) – 35,36% (p=0,027); також наявність ХХН у хворих на ЕАГ характеризується масивнішою альбумінурією – на 32,45% (p=0,02) загалом, з урахуванням статі достовірно тільки у жінок – на 44,20%

($p=0,004$). На рівень сумарних метаболітів вітаміну D і ПТГ суттєво не впливала наявність ХХН у пацієнтів із ЕАГ.

Вперше проведено кореляційний аналіз для уточнення зв'язку ХХН у хворих на ЕАГ із клінічно-анамнестичними та антропометрично-лабораторними даними залежно від алельного стану гена *ADD1* (rs4961). За даними кореляційного аналізу на розвиток ХХН у хворих на ЕАГ загалом впливають стать (частіше у жінок за зниженням ШКФ $r=0,40$; $p=0,004$ і $\tau=0,26$; $p<0,05$), зростання креатиніну / цистатину-С ($r=0,65-0,95$; $p<0,001$), елевація АТ (САТ, ДАТ) і тяжкість ЕАГ ($\tau=0,35$ і $\tau=0,20$; $p<0,05$), зменшення сумарних метаболітів вітаміну D у хворих із *T*-алелем гена *ADD1* ($1378G>T$, rs4961) ($\tau=-0,32$; $p<0,05$), а у пацієнтів із *GG*-генотипом – наявність ЦД2 типу ($\tau=0,23$; $p<0,05$) та вік ($r=0,33$; $p=0,019$). На появу ХХН у хворих на ЕАГ у нашому дослідженні вагомо не впливають обтяжений анамнез за ССЗ, куріння, також відсутня чітка залежність із антропометричними параметрами, холестериновою панеллю, іонізованим Ca^{2+} та рівнем ПТГ, солечутливістю.

Схожі результати отримали дослідники Gupta S та ін. [99], які встановили, що *T*-алель гена *ADD1* може розглядатися як фактор ризику розвитку ЦД у пацієнтів з гіпертензією. У нашому дослідженні ЦД2 був пов'язаний з *GG*-генотипом гена *ADD1* (rs4961) у впливі на появу ХХН, а ожиріння збільшувало ризик розвитку ЕАГ, але вагомніше у носіїв *T*-алеля.

Вперше деталізовано зв'язок статі, метаболічного і генетичного чинників зі збільшенням концентрації креатину крові, цистатину-С і масивністю альбумінурії. На збільшення креатиніну (цистатину-С) у хворих на ЕАГ прямо впливають чоловіча стать, КА у носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* ($1378G>T$, rs4961) ($r=0,36$; $P=0,009$), масивність альбумінурії ($r=0,32$; $P=0,025$) і негативно – ХС ЛПВЩ ($\tau=-0,21$; $p<0,05$), а у власників *T*-алеля – вік ($r=0,53$; $P=0,001$) і ДАТ ($r=0,54$; $P=0,001$), зворотно – концентрація іонізованого кальцію ($\tau=-0,27$; $p<0,05$). Альбумінурія у хворих на ЕАГ сильно прямо асоціює зі зростанням САТ, ДАТ і тяжкістю ЕАГ незалежно

від поліморфних варіантів гена *ADD1* (rs4961, 1378G>T) ($r=0,72-0,92$; $P<0,001$), додатково у носіїв GG-генотипу – із ОТ/ОС ($r=0,30$; $P=0,037$), рівнями креатиніну і цистатину-С крові ($r=0,32$; $P=0,025$), а у власників T-алеля гена *ADD1* (rs4961) – із концентрацією ТГ крові ($r=0,38$; $P=0,024$), креатиніну ($\tau=0,22$; $p<0,05$) та зворотно зі ШКФцис ($r=-0,35$; $P=0,036$). Аналіз нещодавніх досліджень, пов'язаних із антропометричними, клінічними та метаболічними параметрами та генетичним маркером *ADD1* (rs4961) показав їх суперечливість [24, 40-42, 88, 147, 204, 228], що підтверджує необхідність подальших наукових напрацювань у цьому напрямку.

Розширено та уточнено відомості щодо залежності солечутливості / солерезистентності від метаболічно-гормональних змін, статі і SNP гена *ADD1* (1378G>T, rs4961). Стан солечутливості у хворих на ЕАГ сильно-помірно прямо корелює з антропометричними параметрами: ІМТ ($r=0,79-0,81$; $P<0,001$), ОТ ($r=0,62$; $P<0,001$), ОС ($r=0,54-0,74$; $P=0,001$), ОТ/ОС ($r=0,42$; $P=0,011$); зі слабкою силою зв'язку трапляється у жінок-носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (rs4961) ($r=0,29$; $P=0,038$), а у власників T-алеля солечутливість на пряму корелює з тяжкістю ЕАГ ($\tau=0,26$; $p<0,05$) і зворотно залежить від концентрації холекальциферолу ($\tau=-0,24$; $p<0,05$). Солечутливість не залежить від більшості метаболічно-гормональних параметрів, що вивчалися, а також появи ХХН, чи рівня альбумінурії у хворих на ЕАГ.

Таким чином, виконане нами дослідження довело зв'язок G460T-поліморфізму гена α -аддуцину *ADD1* (rs4961) із ризиком розвитку ХХН за ЕАГ та солечутливістю. Отримані результати дослідження засвідчили специфічний вплив епігенетичних змін і генетичних мутацій на метаболічно-гормональні механізми розвитку ХХН у пацієнтів із ЕАГ (рис. 6.1). Підтверджено багаторівневу, мультифакторну природу патогенезу, що формується під впливом геному, метаболізму, факторів довкілля, шкідливих звичок, індивідуального ризику та рівня солечутливості.

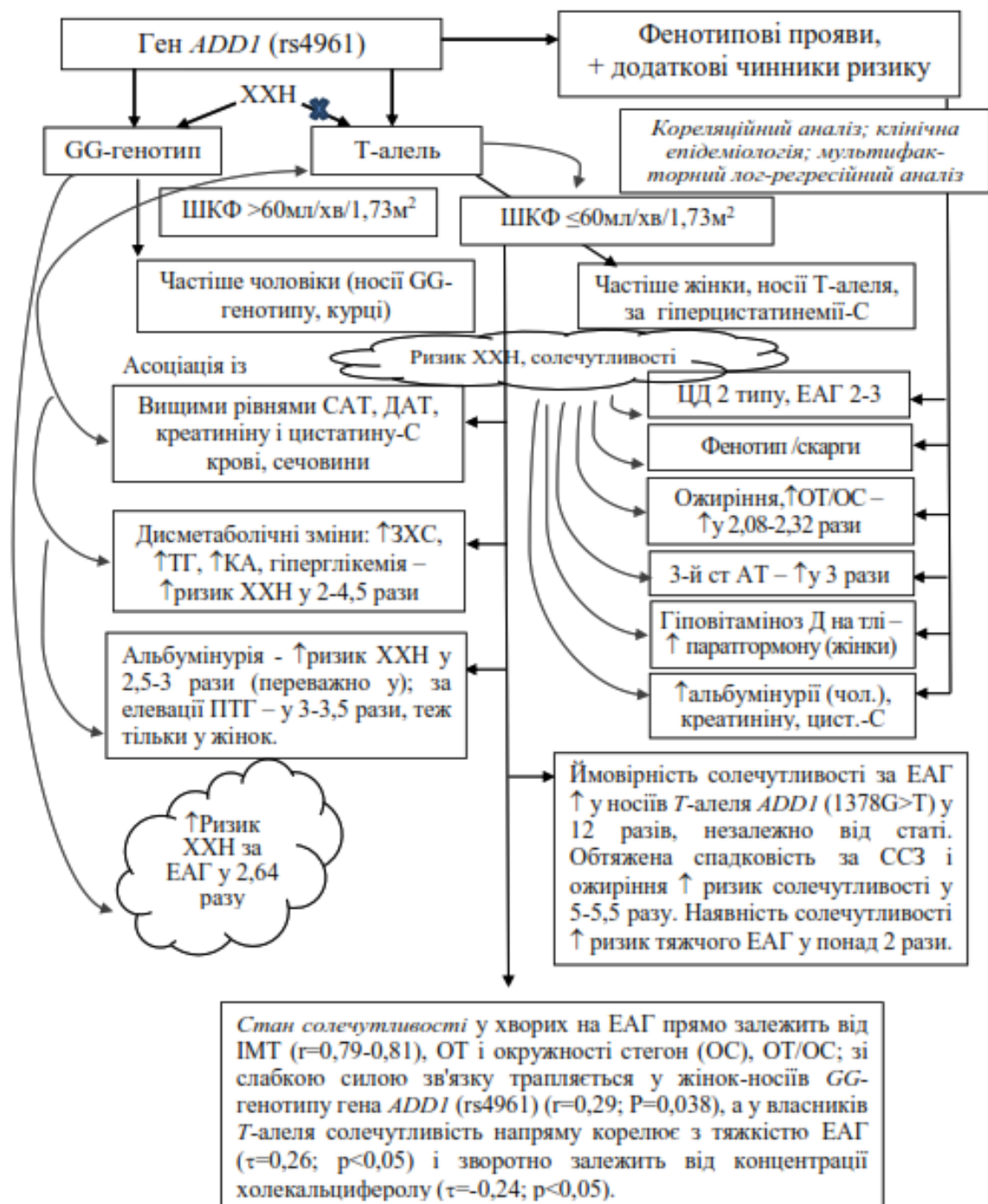


Рис. 6.1. Метаболічні та молекулярно-генетично асоційовані механізми розвитку XXH, солечутливості у хворих на ЕАГ

Отримані результати відкривають можливості ранньої діагностики, виявлення груп ризику, прогнозування перебігу захворювання та персоналізації терапії відповідно до сучасних рекомендацій. У перспективі заплановано подальший пошук молекулярно-генетичних маркерів та індивідуальних предикторів розвитку патології.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове теоретичне обґрунтування та узагальнення результатів вперше виконаного дослідження, а також сучасне вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – покращення ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок (ХХН), стану солечутливості у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) з урахуванням метаболічних, гуморальних, молекулярно-генетичних предикторів та появи депресивно-тривожних розладів у період воєнного стану.

1. На тлі військової агресії рф в Україні частота загострень та кризового перебігу ЕАГ зросла у 2,25 разу, як і рівні особистісної та реактивної тривожностей – на 19,80% і 27,11%, відповідно; погіршились фізичне та психічне здоров'я (SF-36) – на 19,65% і 23,01% ($p < 0,05$), а також соціальна активність – на 19,71% ($p < 0,05$), що засвідчує ймовірну соматизацію тривалого психоемоційного напруження, стресу, депресивних розладів, зумовлених війною. Патологія серцево-судинної системи серед військовослужбовців та ветеранів війни (за матеріалами Центру Західного регіонального управління Державної прикордонної служби України за останній рік) є однією з основних причин загальної захворюваності персоналу після бойових поранень та травм (20%).

2. Ризик ЕАГ зростає за обтяженої спадковості за серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) у 4 рази (95%CI: 1,15-13,88; $p = 0,027$), у курців носіїв GG-генотипу гена *ADD1* (rs4961) – у понад 8,5 разів ($p = 0,02$), за гіперцистатинемії-С ($\geq 1,1$ мг/л) у носіїв мутаційного T-алеля гена *ADD1* (rs4961) – майже у 2,5 рази, але вірогідно тільки у жінок – у 4,67 разу (OR 95%CI: 1,19-18,33; $p = 0,033$). GG-генотип гена *ADD1* підвищує ризик ХХН у хворих на ЕАГ чоловіків у 2,67 разу (OR 95%CI: 1,0-7,34; $p = 0,047$).

3. Солечутливість у обстежених мешканців Північної Буковини спостерігається загалом у 41,25% випадків: у кожного другого хворого на ЕАГ

(54,0%) і тільки кожного п'ятого практично здорового групи контролю (20,0%), переважно у жінок – у 81,48% і 66,67% випадків, відповідно. Відносна частота солечутливих серед хворих загалом переважає над такими у контролі, а солерезистентних навпаки менше – на 34,0% ($\chi^2=17,89$; $p<0,001$).

4. Ймовірність солечутливості у хворих на ЕАГ зростає у носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T) у 12 разів ($p=0,001$), незалежно від статі. Обтяжена спадковість за ССЗ і ожиріння підвищують ризик солечутливості за первинної АГ – у 5,43 і 4,90 разу ($p<0,05$) відповідно. Наявність солечутливості збільшує ризик тяжчого перебігу ЕАГ у понад 2 рази ($p=0,049$).

5. Клінічний перебіг ЕАГ у солечутливих пацієнтів, а також у таких із ХХН (за швидкістю клубочкової фільтрації - ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²) супроводжується частішими скаргами на: болі в серці / грудній клітці та задиху – на 17,46-18,76%, погіршення сну і головний біль – на 24,19-31,97% ($p\leq 0,016-0,001$), периферійні набряки – на 41,74-52,10% ($p<0,001$), порушення ритму і /чи провідності – на 28,84-34,07% ($p\leq 0,004-0,001$), ознаки депресії – на 17,40-33,73% ($p\leq 0,039-0,001$), а також високим ризиком фатальних серцево-судинних ускладнень (SCORE $\geq 5,0$ уо) – на 17,75-21,33%. Окрім того, у солечутливих пацієнтів вищі, ніж у солерезистентних, індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії (ОТ) незалежно від статі – на 15,02-33,54% ($p<0,001$); у солечутливих жінок із ЕАГ нижча концентрація сумарних метаболітів вітаміну D крові на 10,42% ($p=0,028$), на тлі вищого вмісту паратгормону (ПТГ) – на 19,95% ($p=0,035$), тоді як у солечутливих гіпертензивних чоловіків погранично більша альбумінурія – на 42,34% ($p=0,05$) та вищі рівні креатиніну і цистатину-С крові – на 11,39% ($p=0,022$) і 11,88% ($p=0,022$), що зумовлює нижчу ШКФцис – на 12,23% ($p=0,044$) відповідно.

6. Ризик появи ХХН у хворих на ЕАГ зростає за метаболічних розладів: гіперхолестеролемії – у 2,23 разу, гіперглікемії натще – у 4,39 разу ($p<0,001$), гіпертригліцеролемії – у 2,95 разу ($p=0,008$), збільшення коефіцієнту атерогенності (КА $>3,5$ уо) – у 3,83 разу ($p=0,001$), креатиніну і

цистатину-С крові – у 16,48-129,2 разу ($p < 0,001$); за альбумінурії у 2,67 разу ($p = 0,019$), але вірогідно тільки у жінок – у 2,92 разу ($p = 0,028$); за елевачії ПТГ – у 3,06 разу ($p = 0,006$), теж тільки у жінок – у 3,47 разу ($p = 0,009$).

7. На розвиток ХХН у хворих на ЕАГ загалом впливають стать (частіше у жінок $r = 0,40$; $p = 0,004$ і $\tau = 0,26$; $p < 0,05$), зростання креатиніну / цистатину-С ($r = 0,65-0,95$; $p < 0,001$), тяжкість ЕАГ ($\tau = 0,20-0,35$; $p < 0,05$), зменшення сумарних метаболітів вітаміну D у хворих із *T*-алелем гена *ADD1* (rs4961) ($\tau = -0,32$; $p < 0,05$), а у пацієнтів із *GG*-генотипом – наявність цукрового діабету 2 типу ($\tau = 0,23$; $p < 0,05$) та вік ($r = 0,33$; $p = 0,019$). *Стан солечутливості* у хворих на ЕАГ прямо залежить від ІМТ ($r = 0,79-0,81$; $P < 0,001$), ОТ і окружності стегон (ОС) ($r = 0,54-0,74$; $P < 0,001$), ОТ/ОС ($r = 0,42$; $P = 0,011$); зі слабкою силою зв'язку трапляється у жінок-носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961) ($r = 0,29$; $P = 0,038$), а у власників *T*-алеля солечутливість напряму корелює з тяжкістю ЕАГ ($\tau = 0,26$; $p < 0,05$) і зворотно залежить від концентрації холекальциферолу ($\tau = -0,24$; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращання ранньої діагностики ХХН, стану солечутливості та прогнозування тяжчого перебігу ЕАГ у хворих доцільно додатково враховувати антропометричні параметри (ІМТ, ОТ, ОС), обтяженість сімейного анамнезу ССЗ, наявність супутнього ЦД2, визначати у крові концентрацію ліпідів, сумарних метаболітів вітаміну D, ПТГ, альбумінурію та алельний стан гена *ADD1* (rs4961).

2. Для прогнозування розвитку ХХН у хворих на ЕАГ, з метою вчасної вторинної профілактики та запобігання ускладнень до груп високого ризику слід зараховувати:

- чоловіків-носіїв *GG*-генотипу гена *ADD1* (rs4961); жінок-носіїв мутаційного *T*-алеля гена *ADD1* (rs4961) із гіперцистатинемією-С ($\geq 1,1$ мг/л);
- пацієнтів з наявністю метаболічних розладів незалежно від алельного стану гена *ADD1* (rs4961): гіперхолестеролемії ($> 5,0$ ммоль/л), гіперглікемії натще ($> 6,1$ ммоль/л), гіпертригліцеролемії ($> 1,7$ ммоль/л), збільшення коефіцієнту атерогенності (КА $> 3,5$ уо), креатиніну і цистатину-С крові незалежно від статі, у жінок – за альбумінурії та елевації ПТГ ($> 65,0$ пг/мл).

3. Для прогнозування появи солечутливості та тяжчого перебігу первинної АГ з метою попередження ускладнень до груп високого ризику слід зараховувати:

- пацієнтів-носіїв *T*-алеля гена *ADD1* (1378G>T) незалежно від статі; осіб із обтяженою спадковістю за ССЗ і ожирінням (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²);
- хворих на ЕАГ із наявністю клінічного фенотипу незалежно від алельного стану гена *ADD1* (rs4961): кардіалгічним синдромом, периферійними набряками, ознаками депресії, частішого головного болю, погіршенням сну, функційними розладами шлунково-кишкового тракту;
- пацієнтів із метаболічними розладами: вищим ІМТ ($\geq 30,0$ кг/м²) та ОТ (> 88 см у жінок, > 102 см у чоловіків) незалежно від статі; у чоловіків – більшим ОТ/ОС ($> 0,95$ уо) і альбумінурією, вищими рівнями креатиніну і цистатину-С крові, нижчою ШКФ; у жінок – за гіповітамінозу D (< 30 нг/мл) і / чи за поєднання з гіперпаратиреоїдизмом ($> 65,0$ пг/мл).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Васильків ІМ. Основи теорії ймовірностей і математичної статистики: навч. посібник. Львів: ЛНУ імені Івана Франка; 2020. 184 с.
2. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic-hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022;4(82):65-70. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10>
3. Всеукраїнська асоціація кардіологів України. Всеукраїнська асоціація фахівців із серцевої недостатності. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності Кишеньковий варіант. Київ: Boehringer Ingelheim; 2024. 72 с. <https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%97-%D0%A5%D0%A1%D0%9D-%D0%906-1.pdf>
4. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics) / : Навчальний посібник. Київ: Вістка; 2018. 208 с
5. Державна установа "Інститут нефрології Національної академії медичних наук України". Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. http://inephrology.kiev.ua/?page_id=1849. Released September 21, 2020. Last updated: October 15, 2020. Accessed June 05, 2025.
6. Іванов ДД. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції. *Український мед часопис*. 2018;2(1):63-67. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-124335-hronichna-hvoroba-nirok-diferentsijna-taktika-renoprotektsiyi>

7. Коваленко ВМ. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. Київ:Кондор; 2022. 267 с.
8. Коваль СМ, Снігурська ІО. Стрес-індукована артеріальна гіпертензія і артеріальна гіпертензія військового часу – грізні виклики сучасній Україні. Артеріальна гіпертензія. 2015;5(43):13-18.
9. Коваль СМ. Артеріальна гіпертензія воєнного часу. Health-ua.com Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». 2022;3-4: 82-83. <https://health-ua.com/cardiology/arterialna-gipertenziia/70769-arteralna-gipertenziya-vonnogo-chasu> Accessed July 15, 2025.
10. Коваль СМ, Снігурська ІО. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року. *Раціональна фармакотерапія* 2019; 1-2(50-51):11-18. [http://rpht.com.ua/uploads/files/2019/1-2\(50-51\)/rft19_1_2_11-19_e6bdabdb5c2e94667a2da8c0f401ba19.pdf](http://rpht.com.ua/uploads/files/2019/1-2(50-51)/rft19_1_2_11-19_e6bdabdb5c2e94667a2da8c0f401ba19.pdf) Accessed August 10, 2024.
11. Литвин БА, Сидорчук ЛП, Яринич ЮМ, Каражбей ІС, Гутніцька АФ. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Бук. мед. вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11>
12. Литвин БА. Солечутливість та хронічна хвороба нирок у хворих на артеріальну гіпертензію: клінічні симптоми. *Бук. мед. вісник*. 2024;Т.28,№2(110):23-27. DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.4
13. Литвин БА. Аналіз поширеності серцево-судинних та ниркових захворювань за даними клінічного Центру Державної прикордонної служби України. В: Матеріали міжнародної наук.-практ. конф. "Perspectives of contemporary science: theory and practice" [Internet]. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference; 2024 July 22-24; Lviv. 2024, p.79-82.
14. Литвин БА, Сидорчук ЛП. Алельний стан гена альфа-аддуцину-1 (rs4961), солечутливість та хронічна хвороба нирок у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали XX Конгресу світової федерації україн-

- ських лікарських товариств (СФУЛТ); 2024 Жовтень 24-26; Луцьк. *Українські медичні вісті*. Науково-практичний часопис. 2024;Т.16,№ 3-4(100-101):37.
- 15.Мармоза АТ. Практикум з математичної статистики. Київ:Кондор; 2004. 264 с.
- 16.Наказ МОЗ України від 13.06.2016 №564 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань." Київ:МОЗ; 2016. 54с.
- 17.Наказ МОЗ України від 12.09.2024 №1581. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги "Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)". Київ: МОЗ; 2024. 71 с. Accessed May 20, 2025. <https://www.dec.gov.ua/mtd/arterialna-gipertenziya-2/>
- 18.Наказ МОЗ України від 12.09.2024 №1581. Клінічна настанова, заснована на доказах "Артеріальна гіпертензія". Київ: МОЗ; 2024. 280 с [1]. Accessed May 20, 2025. <https://www.dec.gov.ua/mtd/arterialna-gipertenziya-2/>
- 19.Псарьова ВГ, Кочуєва ММ. Артеріальна гіпертензія з ожирінням: безліч чинників і складні механізми ремоделювання серця та судин. Health-ua.com. Спеціалізований медичний портал). 09.10.2020. Accessed March 20, 2025. <https://health-ua.com/article/61558-arteralna-gipertenziya-zozhirnnyam-bezlch-chinnikv-skladn-mehanzmi-remodelyuv>.
- 20.Радченко ГД, Торбас ОО, Боцюк ЮА, Рековець ОЛ, Прогонов СО, Сіренко ЮМ. Ведення пацієнтів із легеневою гіпертензією в умовах воєнного стану: реалії та проблеми. *Укр кардіол журн*. 2024;31(4):68-77. DOI: <http://doi.org/10.31928/266444792024.4.6877>
- 21.Середа ЮВ. Суспільне здоров'я та біостатистика для соціологів: досвід міжнародної програми досліджень та тренінгів у штаті Нью-Йорк, США (The New York State International Training Program). *Український соціум*. 2013;3:172-174.

22. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, *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):320-326. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2017.09.012
23. Agreda-Fernández MY, Ruiz-Piñón K, De La Torre-Guzmán SR, Perea-Díaz FJ, Magaña-Torres MT, Prado-Montes De Oca E, Sánchez-López JY. Single nucleotide polymorphism rs4961 in the adducin 1 gene is not associated with gastric cancer or preneoplastic cancer lesions. *Oncol Lett*. 2024;28(4):455. doi: 10.3892/ol.2024.14588.
24. Alam S, Liyou N, Davis D, Tresillian M, Johnson AG. The 460Trp polymorphism of the human α -adducin gene is not associated with isolated systolic hypertension in elderly Australian Caucasians. *J Hum Hypertens*. 2000;14:199-203. doi: 10.1038/sj.jhh.1000944.
25. Almquist M, Isaksson E, Clyne N. The treatment of renal hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(1):R21-R34. doi: 10.1530/ERC-19-0284.
26. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-95. DOI: 10.1056/NEJMoa041365
27. 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* 2019;74(10):e177-e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
28. Asmar R, Stergiou G, de la Sierra A, Jelaković B, Millasseau S, Topouchian J, *et al.* Blood pressure measurement and assessment of arterial structure and function: an expert group position paper. *J Hypertens*. 2024;42(9):1465-1481. doi: 10.1097/HJH.0000000000003787.

29. Assari S. Veterans and risk of heart disease in the United States: a cohort with 20 years of follow up. *Int J Prev Med.* 2014;5(6):703-9. PMID: 25013689; PMCID: PMC4085922.
30. Bahrami P, Tanbakuchi D, Afzalaghade M. *et al.* Development of risk models for early detection and prediction of chronic kidney disease in clinical settings. *Sci Rep.* 2024;14:32136. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83973-5>
31. Barba G, Galletti F, Cappuccio FP, Siani A, Venezia A, Versiero M, et al. Incidence of hypertension in individuals with different blood pressure salt-sensitivity: results of a 15-year follow-up study. *J Hypertens.* 2007;25:1465–1471. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281139ebd
32. Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. *Semin Nephrol.* 2003;23(1):34-41. doi: 10.1053/snep.2003.50003a.
33. Battistoni I, Pongetti G, Falchetti E, Giannini I, Olivieri R, Gioacchini F, et al. Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Multicentre Retrospective Study on Echocardiographic Parameters and Biomarkers of Heart Congestion. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(12):3522. <https://doi.org/10.3390/jcm13123522>
34. Beeks E, van der Klauw MM, Kroon AA, Spiering W, Fuss-Lejeune MJ, de Leeuw PW. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and renal hemodynamics in essential hypertension. *Hypertension.* 2004 Oct;44(4):419-23. doi: 10.1161/01.HYP.0000141410.72537.f0.
35. Bello AK, Okpechi IG, Levin A, et al. An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions. *Lancet Glob Health.* 2024;12:e382-e395.
36. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A *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* 2019;139:e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.

37. Benoit SW, Ciccia EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(10):1019-1026. doi: 10.1080/14737159.2020.1768849.
38. Bianchi G, Fox U, Imbasciati E. The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 1974;14:339–347. doi: 10.1016/0024-3205(74)90064-2.
39. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, Bardi U, Radice M. The hypertensive role of the kidney in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci Mol Med.* 1973;45(Suppl 1):135s–139s. doi: 10.1042/cs045135s.
40. Bianchi G, Tripodi G, Casari G, Salardi S, Barber BR, Garcia R, Leoni P, Torielli L, Cusi D, Ferrandi M. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:3999-4003. doi: 10.1073/pnas.91.9.3999.
41. Bianchi G, Baer PG, Fox U, Duzzi L, Pagetti D, Giovannetti AM. Changes in renin, water balance, and sodium balance during development of high blood pressure in genetically hypertensive rats. *Circ Res.* 1975;36:153-161. doi: 10.1161/01.res.36.6.153.
42. Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin polymorphism: detection and impact on hypertension and related disorders. *Hypertension.* 2005;45:331-340. doi: 10.1161/01.HYP.0000156497.39375.37.
43. Bin Zhou, Rodrigo M Carrillo-Larco, Goodarz Danaei, Leanne M Riley, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet.* 2021; 398(10304):957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
44. Boger CA, Chen MH, Tin A *et al.* CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:555-570. doi: 10.1681/ASN.2010060598.
45. Bolignano D, Zoccali C. Non-proteinuric rather than proteinuric renal diseases are the leading cause of end-stage kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;32(2):ii194-ii199. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw440>

- 46.Boos CJ, Schofield S, Cullinan P, Dyball D, Fear NT, Bull AMJ, et al; ADVANCE study. Association between combat-related traumatic injury and cardiovascular risk. *Heart*. 2022;108(5):367-374. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320296.
- 47.Boulogne F, Claus LR, Wiersma H. *et al*. KidneyNetwork: using kidney-derived gene expression data to predict and prioritize novel genes involved in kidney disease. *Eur J Hum Genet*. 2023;31:1300-1308. <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01296-x>
- 48.Braun MC, Herring SM, Gokul N, Monita M, Bell R, Hicks MJ, et al. Hypertensive renal disease: susceptibility and resistance in inbred hypertensive rat lines. *J Hypertens*. 2013;31:2050-2059. doi: 10.1097/HJH.0b013e328362f9a5.
- 49.Cassandra Mkhize B, Mosili P, Sethu Ngubane P, Khathi A. The relationship between adipose tissue RAAS activity and the risk factors of prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Adipocyte*. 2023;12(1):2249763. doi: 10.1080/21623945.2023.2249763.
- 50.Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2023. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2023. Accessed February 2025. <https://www.cdc.gov/kidney-disease/index.html>
- 51.Charchar FJ, Prestes PR, Mills C, Ching SM, Neupane D, Marques FZ, et al. Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2024; 42(1):23-49. doi: 10.1097/HJH.0000000000003563.
- 52.Chasman DI, Fuchsberger C, Pattaro C, et al. CARDIoGRAM Consortium; ICBP Consortium; CARE Consortium; WTCCC2: Integration of genome-wide association studies with biological knowledge identifies six novel genes related to kidney function. *Hum Mol Genet*. 2012;21:5329–5343. PMID:22962313

53. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett BL, Mc Causland FR, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Deterioration in Renal Function. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(19):1854-1863. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.026.
54. Chaudhary P, Velkoska E, Wainford RD. An exploratory analysis of comparative plasma metabolomic and lipidomic profiling in salt-sensitive and salt-resistant individuals from The Dietary Approaches to Stop Hypertension Sodium Trial. *J Hypertens.* 2021;39(10):1972-1981. doi: 10.1097/HJH.0000000000002904.
55. Chen G, Pei Y, Ye Q, Xie Z, Gyawali L, Liang X. NEDD4L-mediated RASGRP2 suppresses high-glucose and oxLDL-induced vascular endothelial cell dysfunctions by activating Rap1 and R-Ras. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2024;1871(8):119844. doi: 10.1016/j.bbamcr.2024.119844.
56. Chu CD, McCulloch CE, Banerjee T, et al. CKD awareness among US adults by future risk of kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(4):543–553. doi:10.1053/j.ajkd.2021.02.336
57. Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M. Cohort profile: The Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):713-720. doi:10.1093/ije/dyt025
58. Cirillo M, Lanti M, Menotti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration. *Arch Inter Med.* 2008;168:617-24. DOI: 10.1001/archinte.168.6.617
59. Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res.* 1975;36:692–696. doi: 10.1161/01.res.36.6.692.
60. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis.* 2008;45(2):83-97. PMID: 18592837.
61. De Bhailis ÁM, Kalra PA. Hypertension and the kidneys. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022;83(5):1-11. doi: 10.12968/hmed.2021.0440.

62. Demikhova N, Kuts L, Bokova S, Merisalu E, Vlasenko O. Diagnostic and therapeutic potential of interleukin-37 in kidney diseases: A mini-review. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2025;2(86):90-97. doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.09
63. Demikhova N, Mazur T, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, Demikhov A. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2021;4(72):36-43. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(72\).2021.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05)
64. Demirci M, Hinton A, Kirabo A. Dendritic cell epithelial sodium channel induced inflammation and salt-sensitive hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33(2):145-153. doi: 10.1097/MNH.0000000000000963.
65. Dhande IS, Braun MC, Doris PA. Emerging insights into chronic renal disease pathogenesis in hypertension from human and animal genomic studies. *Hypertension.* 2021;78:1689-1700. doi: 10.1161/hypertensionaha.121.18112.
66. Doaei S, Gholamalizadeh M. The association of genetic variations with sensitivity of blood pressure to dietary salt: A narrative literature review. *ARYA Atheroscler.* 2014;10(3):169-74. PMID: 25161689; PMCID: PMC4144382.
67. Dupont J, Dupont JC, Froment A, Milon H, Vincent M. Selection of three strains of rats with spontaneously different levels of blood pressure. *Biomedicine.* 1973;19:36–41. PMID: 4710247
68. Dzhuryak V, Sydorchuk L, Sydorchuk A, 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):5406-5411. doi:10.33263/BRIAC103.406411.
69. Dzhuryak V, Sydorchuk A, Sydorchuk L, Sydorchuk I, Sydorchuk R, Iftoda O. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (894G>T, 786T>C) contribute to hypertension risk and lipids profile disorders. *J Hypertension.* 2022; 40(Suppl.1):e221. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837716.82570.d0
70. Elaine Ku, Benjamin J. Lee, Jenny Wei, Matthew Weir. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;74(1):120-131. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.12.044

71. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Burszty M, Cook NR, et al; American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68:e7–e46. doi: 10.1161/HYP.0000000000000047
72. Eljovich F, Kirabo A, Laffer CL. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Black People: The Need to Sort Out Ancestry Versus Epigenetic Versus Social Determinants of Its Causation. *Hypertension*. 2024;81(3):456-467. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.17951.
73. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Olden M, Köttgen A, de Boer IH, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(5):e307-e319. doi: 10.1681/ASN.2010060598.
74. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
75. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):965-77.
76. Ewart W. The soldier's heart and the strained heart. *Br Med J*. 1916;1:218-225. DOI: 10.1038/nm.4030
77. Fabian J, Naicker S. HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(10):591-8. doi: 10.1038/nrneph.2009.
78. Facts about hypertension. Centers for Disease Control and Prevention. Last reviewed February 25, 2020. Accessed February 2025. www.cdc.gov/high-blood-pressure/data-research/facts-stats/
79. Faria AVS, Andrade SS, Peppelenbosch MP. et al. Platelets in aging and cancer - “double-edged sword”. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39:1205-1221. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09926-2>

80. Feingold KR. The Effect of Diet on Cardiovascular Disease and Lipid and Lipoprotein Levels. 2024 Mar 31. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000. PMID: 33945244. Bookshelf ID: NBK570127
81. Ferguson T, Ravani P, Sood MM, Clarke A, Komenda P, Rigatto C, Tangri N. Development and External Validation of a Machine Learning Model for Progression of CKD. *Kidney Int Rep.* 2022;7(8):1772-1781. doi: 10.1016/j.ekir.2022.05.004.
82. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6:77-83. <https://doi.org/10.1007/s11914-008-0014-8>
83. Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020; 41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
84. Frieler RA, Vigil TM, Song J, Leung C, Lumeng CN, Mortensen RM. High-fat and high-sodium diet induces metabolic dysfunction in the absence of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(11):1868-1881. doi: 10.1002/oby.23264.
85. Gan L, Zhao B, Inoue-Choi M, Liao LM, Graubard BI, Weinstein SJ, et al. Sex-specific associations between sodium and potassium intake and overall and cause-specific mortality: a large prospective U.S. cohort study, systematic review, and updated meta-analysis of cohort studies. *BMC Med.* 2024;22(1):132. doi: 10.1186/s12916-024-03350-x.
86. Gao J, Wang A, Li X, Li J, Zhao H, Zhang J, et al. The Cumulative Exposure to High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts the Risk of Chronic Kidney

- Diseases. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(1):84-94. doi: 10.1159/000504251.
87. Gao W, Liu Y, Fan L, Zheng B, Jefferson JR, Wang S, et al. Role of γ -adducin in actin cytoskeleton rearrangements in podocyte pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320:F97-F113. doi: 10.1152/ajprenal.00423.2020.
 88. Gerhard T, Gong Y, Beitelshes AL, Mao X, Lobmeyer MT, Cooper-DeHoff RM, et al; INVEST Investigators. Alpha-adducin polymorphism associated with increased risk of adverse cardiovascular outcomes: results from GENetic Substudy of the INternational VERapamil SR-trandolapril STudy (INVEST-GENES). *Am Heart J.* 2008;156(2):397-404. doi: 10.1016/j.ahj.2008.03.007.
 89. GeneCard: The Human Gene Database. ADD1 gene (protein coding). Updated April 21, 2023. Accessed March 25, 2025. https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ADD1#pathways_interaction.
 90. Gildea JJ, Xu P, Kemp BA, Carlson JM, Tran HT, Bigler Wang D, et al. Sodium bicarbonate cotransporter NBCe2 gene variants increase sodium and bicarbonate transport in human renal proximal tubule cells. *PLoS One.* 2018;13(4):e0189464. doi: 10.1371/journal.pone.0189464.
 91. Global Burden of Disease 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;392:1923-1994. Accessed from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32225-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32225-6/fulltext)
 92. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403(10440):2162-2203. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4.

93. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100-2132. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
94. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: 2024. Released in 2024. Assesed from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/POCKET-GUIDE-GOLD-2024-ver-1.2-11Jan2024_WMV.pdf
95. Glorioso N, Filigheddu F, Cusi D, Troffa C, Conti M, Natalizio M, et al. α -adducin 460Trp allele is associated with erythrocyte Na transport rate in North Sardinian primary hypertensives. *Hypertension*. 2002;39:357-362. doi: 10.1161/hy0202.103065.
96. Gonzalez-Fernandez E, Fan L, Wang S, Liu Y, Gao W, Thomas KN, et al. The adducin saga: pleiotropic genomic targets for precision medicine in human hypertension-vascular, renal, and cognitive diseases. *Physiol Genomics* 2022;54(2):58-70. doi: 10.1152/physiolgenomics.00119.2021.
97. Grams ME, Coresh J, Matsushita K, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and adverse outcomes: an individual-participant data meta-analysis. *JAMA*. 2023;330(13):1266-1277.
98. Gu HF. Genetic and Epigenetic Studies in Diabetic Kidney Disease. *Front Genet*. 2019;10:507. doi: 10.3389/fgene.2019.00507.
99. Gupta S, Jhawar V, Agarwal BK, Roy P, Saini V. Alpha Adducin (ADD1) Gene Polymorphism and New Onset of Diabetes Under the Influence of Selective Antihypertensive Therapy in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(2):123-134. doi: 10.2174/1573402114666180731111453.
100. Gupta A, Nagaraju SP, Bhojaraja MV, Swaminathan SM, Mohan PB. Hypertension in Chronic Kidney Disease: An Update on Diagnosis and Management. *South Med J*. 2023;116(2):237-244. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001516. PMID: 36724542.

101. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2012;38(4):291-7. doi: 10.1016/j.diabet.2012.04.001.
102. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(1):e58-e70. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30221-6.
103. He J, Huang JF, Li C, Chen J, Lu X, Chen JC, He H, Li JX, Cao J, Chen CS, Bazzano LA, Hu D, Kelly TN, Gu DF. Sodium Sensitivity, Sodium Resistance, and Incidence of Hypertension: A Longitudinal Follow-Up Study of Dietary Sodium Intervention. *Hypertension.* 2021;78(1):155-164. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16758.
104. He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Hixson JE, Chen JC, Duan X, Huang JF, Chen CS, et al; GenSalt Collaborative Research Group. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens.* 2009;27:48–54. doi: 10.1097/hjh.0b013e328316bb87
105. Hishida A, Nakatochi M, Akiyama M, Kamatani Y, Nishiyama T, Ito H, et al; Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Genome-Wide Association Study of Renal Function Traits: Results from the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2018;47(5): 304–316. DOI: 10.1159/000488946
106. Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA. et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens.* 2020;38(7):1293–1301. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002364
107. Howell A. War heart. *Lancet.* 1917;63:135-144.
108. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(6):603-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.017.

109. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. Published August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>. Accessed April 25, 2024.
110. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29. DOI: 10.1056/NEJMoal114248
111. Ishigami T, Kino T, Minegishi S, Araki N, Umemura M, Ushio H, et al. Regulators of Epithelial Sodium Channels in Aldosterone-Sensitive Distal Nephrons (ASDN): Critical Roles of Nedd4L/Nedd4-2 and Salt-Sensitive Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):3871. <https://doi.org/10.3390/ijms21113871>
112. Ishimwe JA, Ferguson JF, Kirabo A. Sex Differences in Fatty Acid Metabolism and Blood Pressure Response to Dietary Salt in Humans. *Cardiogenetics*. 2023;13(1):33-46. doi: 10.3390/cardiogenetics13010005.
113. Jacobs CA, Ortiz SF; MOON Shoulder Group; Baumgarten KM, et al. Development and Validation of a Short-Form Version of the Western Ontario Shoulder Instability Scale (Short-WOSI). *The American Journal of Sports Medicine*. 2023;51(11):2850-2857. doi:10.1177/03635465231188975
114. Jadoul M, Aoun M, Masimango Imani M. The major global burden of chronic kidney disease. *Lancet Glob Health*. 2024;12(3):e342-e343. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00050-0.
115. Jawad M, Vamos EP, Najim M. et al. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart*. 2019;105(18):1388- 1394. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314459
116. Jayedi A, Ghomashi F, Zargar MS, Shab-Bidar S. Dietary sodium, sodium-to-potassium ratio, and risk of stroke: A systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1092-1100. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.017.
117. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382(9888):260-72.

118. Jin H, Huang Y, Yang G. Association between α -adducin rs4961 polymorphism and hypertension: A meta-analysis based on 40 432 subjects. *J Cell Biochem*. 2019;120(3):4613-4619. doi: 10.1002/jcb.27749.
119. Joung J-Y, Son C-G. Evaluating the Safety of Herbal Medicine on Renal Function: A Comprehensive Analysis from Six Randomized Controlled Trials Conducted with Four Formulations from Traditional Korean Medicine. *Pharmaceuticals*. 2024;17(5):544. <https://doi.org/10.3390/ph17050544>
120. Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, Ehret G, Faconti L, Ferreira JP, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2021;39:1522-1545.
121. Katsuya T, Inobe Y, Uchiyama K, Nishikawa T, Hirano K, Kato M, et al.; ENaK investigators. Exploratory study on the relationship between urinary sodium/potassium ratio, salt intake, and the antihypertensive effect of esaxerenone: the ENaK Study. *Hypertens Res*. 2024 Apr;47(4):835-848. doi: 10.1038/s41440-023-01519-0.
122. Kawarazaki W, Fujita T. Kidney and epigenetic mechanisms of salt-sensitive hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(5):350-363. doi: 10.1038/s41581-021-00399-2.
123. Kawasoe S, Kubozono T, Salim AA, Yoshimine H, Mawatari S, Ojima S, et al. Development of a risk prediction score and equation for chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):5001. doi: 10.1038/s41598-023-32279-z.
124. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2024;105(Suppl 4S):S117–S314. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>
125. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2022;102(Suppl 5S):S1–S127.

<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>

126. Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Taliun SAG, Hellwege JN, et al. Insights from a large-scale whole-genome sequencing study of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and hypertension. *Hypertension* 2022; 79:1656–1667.
127. Khan SS, Kim KA, Peng J, Aguilar FG, Selvaraj S, Martinez EE, Baldrige AS, Sha J, Irvin MR, Broeckel U, Arnett DK, Rasmussen-Torvik LJ, Shah SJ. Clinical correlates and heritability of cardiac mechanics: The HyperGEN study. *Int J Cardiol.* 2019;274:208-213. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.057.
128. Kiang KM, Leung GK. A Review on Adducin from Functional to Pathological Mechanisms: Future Direction in Cancer. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3465929. doi: 10.1155/2018/3465929.
129. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105:S1-S197. DOI:[https://doi.org/ 10.1016/j.kint.2023.10.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018).
130. Kimura K, Fukata Y, Matsuoka Y, Bennett V, Matsuura Y, Okawa K, et al. Regulation of the association of adducin with actin filaments by Rho-associated kinase (Rho-kinase) and myosin phosphatase. *J Biol Chem.* 1998;273:5542-5548. doi: 10.1074/jbc.273.10.5542.
131. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation.* 2004;110:32-35. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133312.96477.48
132. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension.* 2011;58:522-538. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177766.

133. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2010;42(5):376-84. doi: 10.1038/ng.568.
134. Kovesdy CP, Lott EH, LingLu Jun, *et al.* Outcomes Associated With Microalbuminuria: Effect Modification by Chronic Kidney Disease. *JACC.* 2013;16:1626-1633. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.071
135. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011).* 2022;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
136. Kronbichler A, Anders HJ, Fernandez-Juarez GM, et al. Immunopathogenesis of renal disease: from molecular to targeted therapies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(5):711–726. doi:10.2215/CJN.14090820
137. Kronbichler A, Anders HJ. Molecular medicine in kidney disease: from disease mechanisms to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(5):687–689. doi:10.2215/CJN.18611120
138. Kuijpers M, Gruys E. Spontaneous hypertension and hypertensive renal disease in the fawn-hooded rat. *Br J Exp Pathol.* 1984;65:181-190. PMID: 6370289; PMCID: PMC2040964
139. Lambourg EJ, Fu EL, McGurnaghan S, et al. Stopping versus continuing metformin in patients with advanced CKD: A nationwide Scottish target trial emulation study. *Am J Kidney Dis.* 2025;85:196. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.08.012>
140. Lang SM, Schiff H. Smoking status, cadmium, and chronic kidney disease. *Ren Replace Therapy.* 2024;10(1):17. <https://doi.org/10.1186/s41100-024-00533-3>
141. Lee H, Mann M, Bao H, et al. Racial and ethnic disparities in hypertension prevalence, awareness, and management in the United States, 2013–2018. *Hypertension.* 2022;79(9):1936–1944. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18777
142. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD, et al. Animal Models of hypertension: a scientific statement from the American

- Heart Association. *Hypertension*. 2019;73:e87–e120. doi: 10.1161/HYP.0000000000000090.
143. Levin A, Okpechi IG, Caskey FJ, Yang CW, Tonelli M, Jha V. Perspectives on early detection of chronic kidney disease: the facts, the questions, and a proposed framework for 2023 and beyond. *Kidney Int*. 2023;103(6):1004-1008. doi: 10.1016/j.kint.2023.03.009.
144. Li YY. α -Adducin Gly460Trp gene mutation and essential hypertension in a Chinese population: a meta-analysis including 10,960 subjects. *PLoS One*. 2012;7:e30214. doi: 10.1371/journal.pone.0030214.
145. Lin Z, Li J, Liu F, Cao J, Chen S, Chen J, et al. Metabolomics signature of blood pressure salt sensitivity and its link to cardiovascular disease: A dietary salt-intervention trial. *Sci China Life Sci*. 2024 Aug;67(8):1666-1675. doi: 10.1007/s11427-023-2507-9.
146. Liu Y, Shi M, Dolan J, He J. Sodium sensitivity of blood pressure in Chinese populations. *J Hum Hypertens*. 2020;34:94-107. doi: 10.1038/s41371-018-0152-0
147. Liu K, Liu J, Huang Y, Liu Y, Lou Y, Wang Z, et al. α -adducin Gly460Trp polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis of 22 studies including 14303 cases and 15961 controls. *PLoS One*. 2010;5:e13057. doi: 10.1371/journal.pone.0013057.
148. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*. 2012;59(4):811-817. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244
149. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature*. 1995;378:65-68. doi: 10.1038/378065a0
150. Lu X, Crowley SD. Inflammation in Salt-Sensitive Hypertension and Renal Damage. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(12):103. doi: 10.1007/s11906-018-0903-x.

151. Lytvyn BA, Sydorchuk LP. Correlations of some kidney function parameters with clinical and laboratory data in patients with Arterial Hypertension based on ADD1 gene marker (rs4961). *Перспективи та інновації науки* (Серія «Медицина»). 2024;8(42):955-963. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-955-963](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-955-963).
152. Lytvyn BA, Sydorchuk LP. Metabolic pattern, cholecalciferol, parathyroid hormone and ionized calcium values in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease. *Clinical and experimental pathology*. 2024;23,№2(88):94-99. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.22>
153. Lytvyn BA. Some prognostic markers of chronic kidney disease in hypertensive patients. В: Матеріали міжнародної наук.-практ. конф. "Modern research in science and education" [Internet]. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference; 2024 July 25-27; Chicago. 2024, p.28-31.
154. Lytvyn BA, Sydorchuk LP. Predictors of sodium sensitivity in hypertensive patients: cohort study in Western Ukraine residents. В: Матеріали міжнародної наук.-практ. конф. "Topical aspects of modern scientific research" [Internet]. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference; 2024 August 08-10; Tokyo. 2024, p.29-33.
155. Lytvyn BA, Sydorchuk LP. Linkage of metabolic pattern, some kidney function parameters and clinical data in hypertensive patients based on alpha-adducin 1 (rs4961) gene polymorphism. В: Матеріали міжнародної наук.-практ. конф. "European congress of scientific discovery". Proceedings of the 6th International scientific and practical conference; 2025 May 26-28; Madrid. 2025, p.91-95.
156. Maaliki D, Itani MM, Itani HA. Pathophysiology and genetics of salt-sensitive hypertension. *Front Physiol*. 2022;13:1001434. doi: 10.3389/fphys.2022.1001434.
157. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, Gil L, Hall P, Hastings E, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies

- (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res.* 2017;45:D896-D901. doi: 10.1093/nar/gkw1133
158. 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). *European Heart J* 2020; 41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
 159. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension.* 2023; 41(12):1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
 160. Manunta P, Ferrandi M, Cusi D, Ferrari P, Staessen J, Bianchi G. Personalized therapy of hypertension: the past and the future. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:24. doi: 10.1007/s11906-016-0632-y.
 161. Manunta P, Burnier M, D'Amico M, Buzzi L, Maillard M, Barlassina C, et al. Adducin polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension. *Hypertension.* 1999;33:694-697. doi: 10.1161/01.HYP.33.2.694.
 162. Manunta P, Bianchi G. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of hypertension: update and perspectives – the adducin paradigm. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(Suppl 2):S30-S35. doi: 10.1681/ASN.2005121346.
 163. Manunta P, Lavery G, Lanzani C, Braund PS, Simonini M, Bodycote C, et al. Physiological interaction between alpha-adducin and WNK1-NEDD4L pathways on sodium-related blood pressure regulation. *Hypertension.* 2008;52(2):366-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113977.
 164. Manunta P, Maillard M, Tantardini C, Simonini M, Lanzani C, Citterio L, et al. Relationships among endogenous ouabain, alpha-adducin

- polymorphisms and renal sodium handling in primary hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(5):914-20. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f5315f.
165. Matsuoka Y, Li X, Bennett V. Adducin: structure, function and regulation. *Cell Mol Life Sci*. 2000;57: 884-895. doi: 10.1007/PL00000731.
 166. Matsuoka Y, Li X, Bennett V. Adducin is an *in vivo* substrate for protein kinase C: phosphorylation in the MARCKS-related domain inhibits activity in promoting spectrin-actin complexes and occurs in many cells, including dendritic spines of neurons. *J Cell Biol*. 1998;142:485-497. doi: 10.1083/jcb.142.2.485.
 167. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, *et al*. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-2081. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5
 168. McKnight AJ, Currie D, Maxwell AP. Unravelling the genetic basis of renal diseases; from single gene to multifactorial disorders. *J Pathol*. 2010;220(2):198-216. doi: 10.1002/path.2639.
 169. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, *et al*; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. *Erratum in: Eur Heart J*. 2025;46(14):1300. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf031.
 170. 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) 2529-2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>
 171. Mentz RJ, Brunton SA, Rangaswami J. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):316. doi:10.1186/s12933-023-02023-y.
 172. Merta M, Reiterová J, Stekrová J, Rysava R, Rihová Z, Tesar V, *et al*. Influence of the alpha-adducin and ACE gene polymorphism on the

- progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26(1):42-9. doi: 10.1159/000069768.
173. Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL, Khatibzadeh S, Singh GM, Rao M, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One.* 2017;12(4):e0175149. doi: 10.1371/journal.pone.0175149.
 174. Miranda VPN, Dos Santos Amorim PR, Bastos RR, *et al.* Association of Lifestyle and Body Composition on Risk Factors of Cardiometabolic Diseases and Biomarkers in Female Adolescents. *Mediators Inflamm* 2020; 2020:9170640. doi:10.1155/2020/9170640.
 175. Monique E. Cho, Vienna E. Brunt, Yan-Ting Shiu, Kanokwan Bunsawat. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a clinical perspective. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2025;329(1):H135-H153. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00908.2024>
 176. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet.* 1997;350:1734-1737. doi: 10.1016/S0140-6736(97)05189-1
 177. Mu J, Zheng S, Lian Q, Liu F, Liu Z. Evolution of blood pressure from adolescents to youth in salt sensitivities: a 18-year follow-up study in Hanzhong children cohort. *Nutr J.* 2012;11:70. doi: 10.1186/1475-2891-11-70
 178. Muglia L, Di Dio M, Filicetti E, Greco GI, Volpentesta M, Beccacece A, et al. Biomarkers of chronic kidney disease in older individuals: navigating complexity in diagnosis. *Front. Med.* 2024;11:1397160. doi: 10.3389/fmed.2024.1397160
 179. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. 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.

180. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, Nolan S, Sörstadius E, Pecoits-Filho R, Tuttle K. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021;38(1):180-200. doi: 10.1007/s12325-020-01568-8.
181. Mutchler SM, Kirabo A, Kleyman TR. Epithelial Sodium Channel and Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*. 2021;77(3):759-767. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
182. Nagahama K, Iseki K, Inoue T, Touma T, Ikemiya Y, Takishita S. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(4):227-233. DOI: 10.1291/hypres.27.227
183. Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Ajiro J, Sato F, et al. Interaction between ACE and ADD1 gene polymorphisms in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Hypertension*. 2003;42(3):304-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000085193.25617.78.
184. National Center for Biotechnology Information. US National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variation. Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation). *NCBI*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4961#frequency_tab. Released September 21, 2022. Accessed March 10, 2024.
185. National Center for Biotechnology Information. Genetics & Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genetics-medicine/>. Updated March, 2022. Accessed June 10, 2025.
186. National Kidney Foundation Global Facts: About Kidney Disease. <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease>. Published 2020. Accessed July 20, 2025.
187. Nemtsova V, Vischer AS, Burkard T. Hypertensive Heart Disease: A Narrative Review Series - Part 3: Vasculature, Biomarkers and the Matrix of

- Hypertensive Heart Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(2):505. <https://doi.org/10.3390/jcm13020505>
188. Newberry SJ, Chung M, Anderson CAM, et al. Sodium and Potassium Intake: Effects on Chronic Disease Outcomes and Risks [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Jun. (Comparative Effectiveness Review, No. 206.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519328/>
189. NICE. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline. Reference number:NG203. Published: 25 August 2021. Last updated: 24 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>. Accessed 05 June 2025.
190. Nishimoto M, Griffin KA, Wynne BM, Fujita T. Salt-Sensitive Hypertension and the Kidney. *Hypertension*. 2024;81(6):1206-1217. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21369>
191. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:235-250. DOI: 10.1038/s41569-020-00466-4
192. Padmanabhan S, Joe B. Towards precision medicine for hypertension: a review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans. *Physiol Rev*. 2017;97:1469-1528. doi: 10.1152/physrev.00035.2016.
193. Parsa A, Kanetsky PA, Xiao R, et al. Genome-Wide Association of CKD Progression: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(3):923-934. doi:10.1681/ASN.2015101152
194. Peixoto AJ, Sands JM. Evidence for salt intake and its effect on blood pressure in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(1):27–33. doi:10.1053/j.ackd.2017.09.005
195. Persson AE, Bianchi G, Boberg U. Evidence of defective tubuloglomerular feedback control in rats of the Milan hypertensive strain

- (MHS). *Acta Physiol Scand*. 1984;122:217-219. doi: 10.1111/j.1748-1716.1984.tb07503.x.
196. Persu A, El-Khattabi O, Messiaen T, Pirson Y, Chauveau D, Devuyst O. Influence of ACE (I/D) and G460W polymorphism of alpha-adducin in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2032-8. doi: 10.1093/ndt/gfg292.
 197. Pilic L, Pedlar CR, Mavrommatis Y. Salt-sensitive hypertension: mechanisms and effects of dietary and other lifestyle factors. *Nutr Rev*. 2016;74(10):645-58. doi: 10.1093/nutrit/nuw028.
 198. Pirkle JL, Freedman BI. Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment. *Minerva Urol. Nefrol*. 2013;65(1):37-50. PMID: 23538309; PMCID: PMC4030753.
 199. Poch E, González D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de La Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension*. 2001;38(5):1204-9. doi: 10.1161/hy1101.099479.
 200. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382-391. doi:10.1016/S2213-8587(15)00094-7
 201. Porro F, Rosato-Siri M, Leone E, Costessi L, Iaconcig A, Tongiorgi E, Muro AF. β -adducin (Add2) KO mice show synaptic plasticity, motor coordination and behavioral deficits accompanied by changes in the expression and phosphorylation levels of the α - and γ -adducin subunits. *Genes Brain Behav*. 2010;9:84-96. doi: 10.1111/j.1601-183X.2009.00537.x.
 202. Pottel H, Delanaye P, Cavalier E. Exploring Renal Function Assessment: Creatinine, Cystatin C, and Estimated Glomerular Filtration Rate Focused on the European Kidney Function Consortium Equation. *Ann Lab Med*. 2024;44(2):135-143. doi: 10.3343/alm.2023.0237.
 203. Qu YL, Wu CM, Zhang LX, Wen BL, Zhang X, Ma C, et al. Association between α -adducin gene rs4963 polymorphism and hypertension risk in Asian

- population: a meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016;62: 62-64. doi: 10.14715/cmb/2016.62.13.11.
204. Ramu P, Umamaheswaran G, Shewade DG, Swaminathan RP, Balachander J, Adithan C. Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: a meta-analysis on hypertension risk. *Indian J Hum Genet*. 2010;16:8-15. doi: 10.4103/0971-6866.64938.
 205. Rapp JP. A paradigm for identification of primary genetic causes of hypertension in rats. *Hypertension*. 1983;5:198-203. doi: 10.1161/01.hyp.5.2_pt_2.i198.
 206. Repchuk Y, Sydorchuk L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorchuk A, Iftoda O. Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in Essential Hypertensive Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(A):1052-6. <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/6975>
 207. Repchuk Y, Sydorchuk LP, Sydorchuk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al. Blood pressure, obesity and diabetes mellitus linkage with an-giotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(10):715-720. DOI 10.4149/BLL_2021_114.
 208. Riveros-Mckay F, Weale ME, Moore R, Selzam S, Krapohl E, Sivley RM, et al. Integrated polygenic tool substantially enhances coronary artery disease prediction. *Circ Genom Precis Med*. 2021; 14:e003304.
 209. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, Weiss NS, Sachs MC, Ruzinski J, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):399-406. doi: 10.1681/ASN.2013040392.
 210. Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Microalbuminuria: target for renoprotective therapy PRO [published correction appears in *Kidney*

- Int. 2015 Jan;87(1):243-4]. *Kidney Int.* 2014;86(1):40-49. doi:10.1038/ki.2013.490
211. Roth GA, Mensah GA, Johnson CA, 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.
 212. Roth Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2359. doi: 10.3390/jcm9082359.
 213. Ruan Z, Li J, Liu F, Cao J, Chen S, Chen J, et al. Study design, general characteristics of participants, and preliminary findings from the metabolome, microbiome, and dietary salt intervention study (MetaSalt). *Chronic Dis Transl Med.* 2021 Jul 14;7(4):227-234. doi: 10.1016/j.cdtm.2021.06.002.
 214. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Blood-pressure reduction in patients with CKD. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2287-2296. doi:10.1056/NEJMoa2113701
 215. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension.* 2022;79(12):2685-2695. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744.
 216. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(5):269-288. doi: 10.1038/s41581-019-0248-y.
 217. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10. doi: 10.1056/NEJM200101043440101

218. Saleem M, Masenga SK, Ishimwe JA, Demirci M, Ahmad T, Jamison S, et al. Recent Advances in Understanding Peripheral and Gut Immune Cell-Mediated Salt-Sensitive Hypertension and Nephropathy. *Hypertension*. 2024 Mar;81(3):436-446. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22031.
219. Salim S. Virani, Alvaro Alonso, Emelia J. Benjamin, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(9):e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
220. Semianiv M, Sydorchuk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorchuk A, et al. Metabolic and Hormonal Prognostic Markers of Essential Arterial Hypertension Considering the Genes Polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* 2021;28 (3):284-91. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>.
221. Semianiv MM, Sydorchuk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Palamar AO, Muzyka NY, et al. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential hypertension in Ukrainian population. *J Medicine and Life* 2021;14(6):782-789. DOI: 10.25122/jml-2021-0018.
222. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Yusuf SONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1353-1364. DOI: 10.1681/ASN.2010091001
223. Shantavasinkul PC, Omotosho P, Corsino L, Muehlbauer MJ, Chattranukulchai P, Torquati A. Changes of Circulating Irisin and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Morbidly Obese Individuals with Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2022;32(8):817-822. doi: 10.1089/lap.2021.0558.
224. Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al; Conference Participants. The case for early identification and

- intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99(1):34-47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012.
225. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension.* 1989;13(5 Suppl):180-193. DOI: 10.1161/01.hyp.13.5_suppl.i80
 226. Skapinakis P. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory. In: Michalos, A.C. (eds) Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. Springer: Dordrecht; 2014. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2825
 227. Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Cappa RC, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(4):e026777. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026777.
 228. Staessen JA, Bianchi G. Adducin and hypertension. *Pharmacogenomics.* 2005;6:665-669. doi: 10.2217/14622416.6.7.665.
 229. Stevens PE. et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105(4):S117-S314. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(23\)00766-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00766-4/fulltext)
 230. Su S, Chen W, Hsiao P, Lu K, Lin Y, Lin C, et al. Angiotensin II receptor type 1 A1166C modifies the association between angiotensinogen M235T and chronic kidney disease. *Oncotarget.* 2017;8:107833-107843. Retrieved from <https://www.oncotarget.com/article/22121/text/>
 231. Su SL, Yang HY, Wu CC, Lee HS, Lin YF, Hsu CA, et al. Gene-gene interactions in renin-angiotensin-aldosterone system contributes to end-stage renal disease susceptibility in a Han Chinese population. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:169798. doi: 10.1155/2014/169798.

232. Sydorchuk L, Dzhuryak V, Sydorchuk 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):217-226. doi:10.2478/enr-2020-0024
233. Sydorchuk A, Voroniuk K, Sydorchuk L, Semianiv M, Sydorchuk R. Linkage between NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphism, carotid arteries structural changes and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e221-e222. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837728.29701.8d
234. Sydorchuk A, Voroniuk K, Sydorchuk L, Repchuk Yu, Sydorchuk R. Endothelium dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients: role of NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphisms. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e205. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837528.47991.6d
235. Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, Yarynych Yu, Daruvuri SP, Semenenko S, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0023>
236. Sydorchuk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913)
237. Sydorchuk L, Lytvyn B. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. *Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики*. 2024;4(110):1-5. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2024.320816.

238. Sydoruk A, Lytvyn B, Sydoruk L, Yarynych Y, Voronyuk K, Sydoruk R. Depression and anxiety in hypertensive patients under the conditions of war in Ukraine: cohort study. *J. Hypertension*. 2024;42(Suppl 1):e271. DOI: 10.1097/01.hjh.0001022288.97399.dd.
239. Szpirer C. Rat models of human diseases and related phenotypes: a systematic inventory of the causative genes. *J Biomed Sci*. 2020;27:84. doi: 10.1186/s12929-020-00673-8.
240. Takase H, Hayashi K, Kin F. et al. Dietary salt intake predicts future development of metabolic syndrome in the general population. *Hypertens Res*. 2023;46:236–243. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-01035-7>
241. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep* 2019;21(8):63. doi:10.1007/s11906-019-0964-5.
242. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Asefa NG, Riese H, Nolte I, Snieder H. Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29 000 Families: The Lifelines Cohort Study. *Hypertension*. 2020;76(4):1256-1262. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15227.
243. Thaïss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016; 535(7610):65-74. DOI: 10.1038/nature18847
244. Thameem F, Igo RP Jr, Freedman BI, Langefeld C, Hanson RL, Schelling JR, et al. Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. A genome-wide search for linkage of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND). *PLoS One*. 2013;8(12):e81888. doi:10.1371/journal.pone.0081888.
245. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, et al, ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure

- Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023; 44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
246. Tripodi G, Valtorta F, Torielli L, Chieriegatti E, Salardi S, Trusolino L, et al. Hypertension-associated point mutations in the adducin α and β subunits affect actin cytoskeleton and ion transport. *J Clin Invest*. 1996;97:2815-2822. doi: 10.1172/JCI118737.
 247. Tripodi G, Florio M, Ferrandi M, Modica R, Zimdahl H, Hubner N, et al. Effect of Add1 gene transfer on blood pressure in reciprocal congenic strains of Milan rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324:562-568. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.079.
 248. Tsuji K, Uchida N, Nakanoh H, Fukushima K, Haraguchi S, Kitamura S, Wada J. The Gut-Kidney Axis in Chronic Kidney Diseases. *Diagnostics*. 2025; 15(1):21. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010021>
 249. Tu N Nguyen, Clara K Chow. Global and national high blood pressure burden and control. *The Lancet* 2021; 398(10304):932-933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01688-3).
 250. 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; 42:1235-1481.
 251. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, et al. 2020 International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75(6):1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
 252. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
 253. Vitari AC, Deak M, Morrice NA, Alessi DR. The WNK1 and WNK4 protein kinases that are mutated in Gordon's hypertension syndrome phosphorylate and activate SPAK and OSR1 protein kinases. *Biochem J*. 2005;391(Pt 1):17-24. doi: 10.1042/BJ20051180.

254. Vondenhoff S, Schunk SJ, Noels H. Increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Herz*. 2024;49(2):95-104. doi: 10.1007/s00059-024-05235-4.
255. Vroniuk K, Sydorchuk L, Dzhuryak V, Sydorchuk A, Hinhuliak O, Sydorchuk R, et al. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein beta-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Rom J of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023; 30(2):200-206. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269>
256. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. 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.
257. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA*. 1992; 268(21):3085-3091. PMID: 1433739.
258. Wang Y, Wang J-G. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse*. 2018;6:169-186. doi: 10.1159/000496150
259. Wang Y, Jiang S, Di D, Zou G, Gao H, Shang S, Li W. The prognostic role of activation of the complement pathways in the progression of advanced IgA nephropathy to end-stage renal disease. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):387. doi: 10.1186/s12882-024-03832-3.
260. WHO.int. More than 700 million people with untreated hypertension. [online]. 2021. <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>. Accessed 22 June 2024.
261. WHO. Fact sheet: obesity and overweight. [online]. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 25 July 2024.

262. WHO. Hypertension. [online]. 16 march 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Accessed 20 June 2024.
263. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
264. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 2):481-90. doi: 10.1161/01.hyp.27.3.481.
265. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):429-32. doi: 10.1161/01.hyp.37.2.429.
266. Weinberger T, Bunday RA, Chen Y, Deschenes G, Junger W, Insel PA, Vallon V. Mice lacking P2Y2 receptors have salt-resistant hypertension and facilitated renal Na⁺ and water reabsorption. *FASEB J*. 2007;21:3717-3726. doi: 10.1096/fj.07-8807com
267. World Kidney Day: Chronic Kidney Disease. <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/>. Published 2015. Accessed July 20, 2025.
268. Wright JT, Rahman M, Scarpa A, Fatholahi M, Griffin V, Jean-Baptiste R, et al. Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive women. *Hypertension*. 2003;42:1087-1092. doi: 10.1161/01.HYP.0000101687.89160.19
269. Wu Q, Burley G, Li L-C, Lin S, Shi Y-C. The role of dietary salt in metabolism and energy balance: Insights beyond cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(5):1147-1161. doi:10.1111/dom.14980
270. Xiu M, Li L, Li Y. *et al*. An update regarding the role of WNK kinases in cancer. *Cell Death Dis*. 2022;13:795. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05249-y>

271. Xu X, Zhu R, Ying J, Zhao M, Wu X, Cao G, Wang K. Nephrotoxicity of Herbal Medicine and Its Prevention. *Front Pharmacol*. 2020;11:569551. doi: 10.3389/fphar.2020.569551.
272. Xuexue Zhang, Xujie Wang, Miaoran Wang, Jiyu Gu, Huijun Guo, Yufei Yang, et al. Effect of comorbidity assessed by the Charlson Comorbidity Index on the length of stay, costs, and mortality among colorectal cancer patients undergoing colorectal surgery. *Current Medical Research and Opinion*. 2023;39(2):187-195. DOI: 10.1080/03007995.2022.2139053
273. Yagil Y, Ben-Ishay D, Wald H, Popovtzer MM. Water handling by the sabra hypertension prone (SBH) and resistant (SBN) rats. *Pflugers Arch*. 1985;404: 61–66. doi: 10.1007/BF00581492.
274. Yan Y, Zhang Y, Zhang J, Ying L. SCNN1B regulates the pro-liferation, migration, and collagen deposition of human lung fibroblasts. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2023;59(7):479-485. doi:10.1007/s11626-023-00787-x.
275. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7):442-456. doi:10.1038/s41581-018-0018-2.
276. Yermolenko S, Chumachenko Y, Orlovskiy V, Moiseyenko I, Orlovskiy O. The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population. *Int J Hypertens*. 2021;2021:5596974. doi: 10.1155/2021/5596974.
277. Yi Y, Kwon EJ, Yun G, Park S, Jeong JC, Na KY, et al. Impact of metformin on cardiovascular and kidney outcome based on kidney function status in type 2 diabetic patients: a multicentric, retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2024;14(1):2081. doi: 10.1038/s41598-024-52078-4.
278. Yu E, Sharma S. Physiology, Calcium. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482128/> Accessed at 10.06.2024

279. Yuan YE, Caballero AE. Differences of Diabetes Treatment and Care in Various Ethnic Minorities. In: Johnstone, M., Veves, A. (eds) Diabetes and Cardiovascular Disease. Contemporary Cardiology. Humana:Cham; 2023. P.991-1023. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-13177-6_35
280. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm J*. 2016;20(3):15-127. doi: 10.7812/TPP/15-127.
281. Zagato L, Modica R, Florio M, Torielli L, Bihoreau MT, Bianchi G, Tripodi G. Genetic mapping of blood pressure quantitative trait loci in Milan hypertensive rats. *Hypertension*.2000;36:734-739.doi: 10.1161/01.hyp.36.5.734.
282. Zhao Z, Gong C, Gao Y, Liu X, et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Cardiovascular Developmental Critical Genes and Hypertension: A Propensity Score Matching Analysis. *International Journal of Hypertension* 2020; 2020(Article ID 9185697):8 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/9185697>.
283. Zhang JR, Hu W N, Li CY. A Review of the Epidemiological Evidence for Adducin Family Gene Polymorphisms and Hypertension. *Cardiology Research and Practice* 2019;2019:6 pages. Article ID 7135604.
284. Zhang J, Wei R, Zhu X, et al. Epigenetic mechanisms in salt-sensitive hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:878651. doi:10.3389/fcvm.2022.878651
285. Zhang S, Ren HF, Du RX, Sun WL, Fu ML, Zhang XC. Global, regional, and national burden of kidney dysfunction from 1990 to 2019: a systematic analysis from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1218. doi: 10.1186/s12889-023-16130-8.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Литвин БА**, Сидорчук ЛП, Яринич ЮМ, Каражбей ІС, Гутніцька АФ. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Буковинський медичний вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. DOI: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11) (**Фахове видання України, категорія Б**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював, проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

2. **Lytvyn BA**, Sydorchuk LP. Correlations of some kidney function parameters with clinical and laboratory data in patients with Arterial Hypertension based on ADD1 gene marker (rs4961). *Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)*. 2024;8(42):955-963. DOI: [10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-955-963](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-955-963). (**Фахове видання України, категорія Б**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював, проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

3. **Литвин БА**. Солечувальність та хронічна хвороба нирок у хворих на артеріальну гіпертензію: клінічні симптоми. *Буковинський медичний вісник*. 2024;Т.28,№2(110):23-27. DOI: [10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.4](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.4). (**Фахове видання України, категорія Б**).

4. **Lytvyn BA**, Sydorchuk LP. Metabolic pattern, cholecalciferol, parathyroid hormone and ionized calcium values in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease. *Clinical and experimental pathology*. 2024;23,№2(88):94-99. DOI: [10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.22](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.22) (**Фахове видання України, категорія Б**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював, проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

5. Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, Yarynych Yu, Daruvuri SP, Semenenko S, Hoshovska A, Sydorchuk R, Biryuk I. Alpha-adducin 1 (rs4961)

gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. DOI: doi.org/10.2478/enr-2024-0023 (**Закордонне фахове видання, яке індексується БД Scopus, Q3**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював і проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

6. Sydorchuk L, **Lytvyn B**. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. DOI: [10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював і проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

7. Sydorchuk L, **Lytvyn B**. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. *Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики*. 2024;4(110):1-5. DOI: [10.30841/2786-720X.4.2024.320816](https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2024.320816) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**). (Здобувач зібрав клінічний матеріал, статистично опрацював і проаналізував дані, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Sydorchuk A, **Lytvyn B**, Sydorchuk L, Yarynych Y, Voronyuk K, Sydorchuk R. Depression and anxiety in hypertensive patients under the conditions of war in Ukraine: cohort study. *J. Hypertension*. 2024;42(Suppl 1):e271. DOI: 10.1097/01.hjh.0001022288.97399.dd. (**Закордонне фахове видання, яке індексується БД Scopus, Q1**). (Дисертант виконав дослідження, узагальнив результати, підготував публікацію та постерну презентацію доповіді).

9. Литвин БА. Аналіз поширеності серцево-судинних та ниркових захворювань за даними клінічного Центру Державної прикордонної служби

України. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference Perspectives of contemporary science: theory and practice; 2024 July 22-24; Lviv, Ukraine. Lviv. 2024, p.79-82.

10. Lytvyn BA. Some prognostic markers of chronic kidney disease in hypertensive patients. In: Proceedings of the 12th International scientific and practical conference Modern research in science and education; 2024 July 25-27; Chicago, USA. Chicago; 2024, p.28-31.

11. **Lytvyn BA**, Sydorchuk LP. Predictors of sodium sensitivity in hypertensive patients: cohort study in Western Ukraine residents. In: Proceedings of the 12th International scientific and practical conference Topical aspects of modern scientific research; 2024 Aug 08-10; Tokyo, Japan. Tokyo; 2024, p.29-33. *(Дисертант виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував публікацію).*

12. **Литвин БА**, Сидорчук ЛП. Алельний стан гена альфа-аддуцину-1 (rs4961), солечутливість та хронічна хвороба нирок у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали XX Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ); 2024 Жовтень 24-26; Луцьк, Україна. Луцьк; *Українські медичні вісті*. Науково-практичний часопис. 2024;Т.16,№ 3-4(100-101):37. *(Дисертант виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував публікацію).*

13. **Lytvyn BA**, Sydorchuk LP. Linkage of metabolic pattern, some kidney function parameters and clinical data in hypertensive patients based on alpha-adducin 1 (rs4961) gene polymorphism. In: Proceedings of the 6th International scientific and practical conference European congress of scientific discovery; 2025 May 26-28; Madrid, Spain. Madrid; 2025, p.91-95. *(Дисертант виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував публікацію).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 33rd Scientific Meeting of the ESH "Hypertension and Cardiovascular Protection" (Berlin, Germany; May 31 - June 03, 2024) (*стендова доповідь, публікація*).
2. 12th International scientific and practical conference "Modern research in science and education" (Chicago, USA; 25-27 July, 2024) (*публікація*).
3. 6th International scientific and practical conference "Perspectives of contemporary science: theory and practice" (Lviv, Ukraine; July 22-24, 2024) (*публікація*).
4. 12th International scientific and practical conference "Topical aspects of modern scientific research" (Tokyo, Japan; 08-10 August, 2024) (*публікація*).
5. XX Конгрес світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) (Луцьк; 24-26 жовтня, 2024) (*публікація*).
6. 6th International scientific and practical conference "European congress of scientific discovery" (Madrid, Spain; 26-28 May, 2025) (*публікація*).

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Львівського військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України
полковник медичної служби

Богдан ЛИТВИН
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 14 » серпня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану.

2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович, завідувач кафедри сімейної медицини, д. мед. н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна

3. **Джерело інформації:** Sydoruk LP, Lytvyn BA. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики. 2024;4(110): 1-5. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2024.320816

4. **Назва лікувального закладу:** Львівський військово-медичний клінічний центр Державної прикордонної служби України

5. **Термін впровадження:** грудень 2024 року – червень 2025 року.

6. **Загальна кількість спостережень:** 50

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

8.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	38 (76%)
Ефективність прогнозування	75-80%	40 (80%)

9. **Зауваження, додатки** немає

Відповідальний за впровадження:

Перший заступник начальника центру – начальник медичної частини
підполковник медичної служби

« 14 » серпня 2025 р.

Руслан СОБОЛЕВСЬКИЙ

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

«Міська поліклініка №3»

Чернівецької міської ради

Василь БОЙКО

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«23» 06 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
- 3. Джерело інформації:** Sydorchuk LP, Lytvyn BA. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики. 2024;4(110): 1-5. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2024.320816
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради
- 5. Термін впровадження:** грудень 2024 року – червень 2025 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%	24 (80%)
Ефективність прогнозування	75-80%	23 (76,67%)

- 8. Зауваження, додатки немає .**

Відповідальний за впровадження:

Відповідальний за впровадження:

завідувач відділення сімейної медицини

КНП «Міська поліклініка №3»

Чернівецької міської ради

«23» 06 2025 р.



Наталія МАНЮК

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного університету
з науково-педагогічної роботи
к.мед.н. Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«13» _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0023>.
 - Sydorchuk LP, Lytvyn BA. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. *Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики*. 2024;4(110): 1-5. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2024.320816
 - Lytvyn BA, Sydorchuk LP. Metabolic pattern, cholecalciferol, parathyroid hormone and ionized calcium values in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease. *Clinical and experimental pathology*. 2024;Vol.23,№2(88):94-99. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.2>
 - Sydorchuk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України
5. **Термін впровадження:** листопад 2024 року – травень 2025 року.
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 хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних та генетичних предиктив.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології

Буковинського державного медичного університету, МОЗ України

д.мед.н., професор

«13» _____ 2025 р.

Юрій РОГОВИЙ

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти

Буковинського державного медичного університету

з науково-педагогічної роботи

к.мед.н. Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

« 13 »

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0023>.
 - Sydorchuk LP, Lytvyn BA. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. *Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики*. 2024;4(110): 1-5. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2024.320816
 - Литвин БА, Сидорчук ЛП, та ін. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Бук. мед. вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11>
 - Sydorchuk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України
5. **Термін впровадження:** січень 2025 року – червень 2025 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 100
7. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).
8. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних та генетичних предиктив.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри сімейної медицини

Буковинського державного медичного університету, МОЗ України

д.мед.н., професорка

« 13 » 06 2025 р.

Лариса СИДОРЧУК

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного університету
з науково-педагогічної роботи
к.мед.н.  Володимир СИДОРЧУК
«13»  2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

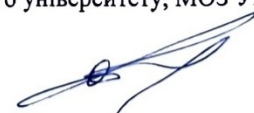
1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0023>.
 - Sydorchuk LP, Lytvyn BA. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. *Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики*. 2024;4(110): 1-5. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2024.320816
 - Литвин БА, Сидорчук ЛП, та ін. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Бук. мед. вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11>
 - Sydorchuk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України
5. **Термін впровадження:** січень 2025 року – червень 2025 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 30
7. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).
8. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних та генетичних предиктив.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини

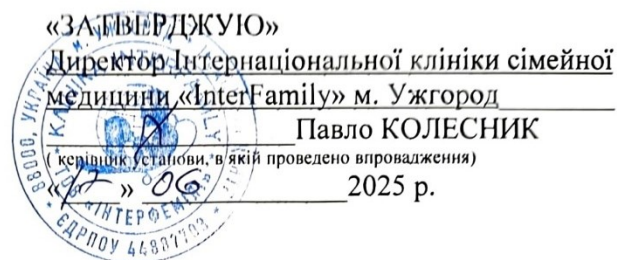
Буковинського державного медичного університету, МОЗ України

д.мед.н., професор

«13»  2025 р.

Олександр ФЕДІВ

ДОДАТОК В.6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Покращання діагностики і прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
Джерело інформації: Литвин БА, Сидорчук ЛП, та ін. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Бук. мед. вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11>; Sydorchuk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
- 3. Назва лікувального закладу:** Інтернаціональна клініка сімейної медицини «InterFamily» м. Ужгород
- 4. Термін впровадження:** січень 2025 року – червень 2025 року.
- 5. Загальна кількість спостережень:** 40
- 6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	75%
Ефективність прогнозування	75-80%	80%

7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Директор Інтернаціональної клініки сімейної медицини
«InterFamily» м. Ужгород
«12» 06 2025 р.

Павло КОЛЕСНИК

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету №2

Ужгородського національного університету

МОН України

Д. мед. н., проф. В.В. Калій

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
3. **Джерело інформації:**
 - Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0023>.
 - Sydorchuk LP, Lytvyn BA. Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. *Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики*. 2024;4(110): 1-5. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2024.320816
 - Литвин БА, Сидорчук ЛП, Яринич ЮМ, Каражбей ІС, Гутніцька АФ. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Буковинський медичний вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11>
 - Sydorchuk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини і амбулаторної допомоги Ужгородського національного університету МОН України
4. **Термін впровадження:** січень 2025 року – червень 2025 року.
5. **Загальна кількість спостережень:** 40
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 хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних та генетичних предиктів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги
Ужгородського національного університету

к.мед.н., доцент

«*А*» *06* 2025 р.

Павло КОЛЕСНИК

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

Тернопільської міської ради

Ростислав ЛЕВЧУК

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 27 » 06 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Покращання діагностики і прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
Джерело інформації: Lytvyn BA, Sydoruk LP. Correlations of some kidney function parameters with clinical and laboratory data in patients with Arterial Hypertension based on ADD1 gene marker (rs4961). Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»). 2024;8(42):955-963. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-955-963](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-955-963); Sydoruk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. East Ukr Med J. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
3. **Назва лікувального закладу:** відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
4. **Термін впровадження:** січень 2025 року – червень 2025 року.
5. **Загальна кількість спостережень:** 25
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	76%
Ефективність прогнозування	75-80%	76%

7. **Зауваження, додатки** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка відділення внутрішніх хвороб

КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

Тернопільської міської ради

« 27 » 06 2025 р.

Руслана ДУЦЬ

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
професор Аркадій ШУЛЬГАЙ

« 27 »

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
3. **Джерело інформації:**
 - Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0023>.
 - Литвин БА. Солечутливість та хронічна хвороба нирок у хворих на артеріальну гіпертензію: клінічні симптоми. *Буковинський медичний вісник*. 2024;Т.28,№2(110):23-27. DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.4
 - Литвин БА, Сидорчук ЛП, Яринич ЮМ, Каражбей ІС, Гутніцька АФ. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Буковинський медичний вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11>
 - Sydorchuk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра первинної медико санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** січень 2025 року – червень 2025 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25
7. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).
8. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних та генетичних предиктив.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри первинної медико санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини
Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професорка

« 27 » 06 2025 р.

Лілія БАБІНЕЦЬ

ДОДАТОК В.10



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Професор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медико-фармацевтич-
ного університету МОЗ України,
професор _____

Вадим ВІЗІР

«30» червня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників у період воєнного стану.
- Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
- Джерело інформації:**
 - **Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, et al.** Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2024;58(3):195-205. <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0023>.
 - **Sydorchuk LP, Lytvyn BA.** Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters. *Family Medicine. European Practices / Сімейна Медицина. Європейські Практики*. 2024;4(110): 1-5. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2024.320816
 - **Литвин БА, Сидорчук ЛП, та ін.** Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Бук. мед. вісник*. 2023;Т.27,№4(108):58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11>
 - **Sydorchuk L, Lytvyn B.** Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J*. 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України
- Термін впровадження:** січень 2025 року – червень 2025 року.
- Загальна кількість спостережень:** 30
- Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).
- Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних та генетичних предиктів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України
д.мед.н., професорка

«30» червня 2025 р.

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник медичного директора з
лікувальної справи

КНП "Міська лікарня № 4" ЗМП

Наталія БІЛЕЦЬКА

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«30» 06 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Покращання діагностики і прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірант кафедри сімейної медицини Литвин Богдан Анатолійович, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
Джерело інформації: Литвин БА, Сидорчук ЛП, та ін. Частота загострень артеріальної гіпертензії, депресія і тривога в умовах війни в Україні: окрема статистика та результати опитування. *Бук. мед. вісник.* 2023;Т.27,№4(108):58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11>; Sydorchuk L, Lytvyn B. Alpha-adducin 1 (ADD1) gene, clinical-demographic and metabolic predictors of arterial hypertension and chronic kidney disease in Western Ukraine population. *East Ukr Med J.* 2024;12(4):905-913. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):905-913](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):905-913).
- 3. Назва лікувального закладу:** КНП "Міська лікарня № 4" ЗМП м. Запоріжжя
- 4. Термін впровадження:** січень 2025 року – червень 2025 року.
- 5. Загальна кількість спостережень:** 30
- 6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	23 (76,67%)
Ефективність прогнозування	75-80%	24 (80%)

7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач соматичним відділенням

КНП "Міська лікарня № 4" ЗМП

м. Запоріжжя

«30» 06 2025 р.

Юрій ГУРА