

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

Кваліфікаційна наукова
праця на *правах рукопису*

Сем'янів Маріанна Миколаївна

УДК 616.12-008.331.1-036.1-037-07:616-008.9

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ДІАГНОСТИКА АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ З УРАХУВАННЯМ МЕТАБОЛІЧНИХ ТА
МОЛЕКУЛЯРНИХ ЧИННИКІВ ЇЇ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ**

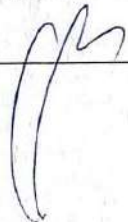
222 – Медицина

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 _____ М.М. Сем'янів



Науковий керівник:

Сидорчук Лариса Петрівна,
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2022

АНОТАЦІЯ

Сем'янів М.М. Прогнозування та діагностика артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

Дисертація присвячена покращенню діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) з урахуванням особливостей клінічного перебігу, метаболічно-гормональних розладів, поліморфізму генів ангіотензину II рецептора 1-го типу (*AGTR1*, 1166A>C, rs5186), ядерного рецептора вітаміну D (*VDR*, *FokI*, A/G, rs2228570) та інших супутніх чинників ризику. Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і діагностики тяжчого перебігу ЕАГ та метаболічних порушень.

Відбір хворих на ЕАГ у дослідження проводили відповідно до вітчизняного протоколу (Наказ від 24.05.2012 р. № 384) і рекомендацій Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2018). Етап скринінгу пройшло 100 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів, від помірного до дуже високого серцево-судинного ризику (ССР). Групу контролю склали 60 практично здорових осіб. Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження носило одномоментний характер, було проспективним, когортним, на кшталт «контроль-випадок», виконано з дотриманням основних вимог GLP і GCP, а також біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини.

Серед обстежених переважали соціально активні люди працездатного віку. Середній вік становив $57,86 \pm 7,81$ років у хворих та $46,37 \pm 6,77$ років у групі контролю ($p > 0,05$). В обох групах домінували жінки над чоловіками у

2,72 разу: 73,12% проти 26,88%, відповідно. Поділ хворих на групи проводили з урахуванням поліморфних варіантів генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570), рівня артеріального тиску (АТ), індексу маси тіла (ІМТ), вмісту сумарних метаболітів вітаміну D, статі, тощо.

Для досягнення поставленої мети в роботі використано наступні методи дослідження: загальноклінічний (огляд, збір анамнезу життя та хвороби, загальний аналіз крові та сечі, вимірювання частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного АТ (САТ, ДАТ)); антропометрія (зріст, маса тіла, ІМТ, обвід стегон та талії (ОС, ОТ)); біохімічний (білірубін та його фракції, ферменти печінки, глюкоза, креатинін, сечова кислота, сечовина); колориметричний, ензиматичний (ліпідний спектр крові); потенціометричний метод для аналізу електролітів (іонізований кальцій сироватки); імунохемілюмінісцентний (паратиреоїдний гормон (ПТГ), 25-ОН вітамін D); генетичний (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для детекції поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570); інструментальні (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, за потреби – сонографія органів черевної порожнини); статистично-аналітичні. Всі хворі знаходились під динамічним спостереженням сімейного лікаря, за потреби їх проконсультовано кардіологом, неврологом і офтальмологом.

Електронну базу даних створювали в програмі Excel[®] 2010 (Microsoft). Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2010[™] та Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc., США).

Отримані нами результати засвідчують, що розвиток, перебіг і прогресування ЕАГ асоціюють із поліморфізмом генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570), які реалізують себе через активність окремих ланок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, опосередковано каталізують широкий спектр метаболічних процесів, синтез гормонів та ферментів, впливають на активність нейромедіаторних та рецепторних сигнальних шляхів, судинних реакцій, а також відповідають за активність відповідних епігеномних структур.

Вперше встановили, що у обстеженій популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація гена *VDR* (rs2228570) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 23%, що статистично значимо не відрізняється від групи практично здорових, а гена *AGTR1* (rs5186) – у 2,78% випадків, за відсутності такої у групі контролю. Алельний розподіл відповідає закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і не відрізняється від такого для європеїдних популяцій. Поєднання мінорних алелей аналізованих генів (*C*-алель *AGTR1/AAVDR*, *C*-алель *AGTR1/AGVDR*) підвищує ризик появи ЕАГ у популяції у понад 3 рази (OR=3,36; p=0,015). Натомість, поєднання диких алелей у гомозиготному стані (*AAAGTR1/AAVDR*) є протективним (OR=0,42; p=0,05). Окрім того, серед носіїв мутаційного *C*-алеля гена *AGTR1* та мінорного *A*-алеля гена *VDR* частіше зустрічаються хворі з 2-3-ю ступенями елевації АТ на 25,32% (p=0,033) і 18% (p<0,001), відповідно. Нами встановлено, що *C*-алель гена *AGTR1* (rs5186) підвищує ризик гіпертонічної хвороби (ГХ) у понад 2 рази (OR=2,31; p=0,011). Генотипи та алелі гена *VDR* (rs2228570) не виявились додатковими чинниками ризику появи ЕАГ у обстеженій популяції загалом.

Подальшого розвитку набула теорія метаболічних розладів за ЕАГ: зниження вмісту сумарних метаболітів вітаміну D крові (<30 нг/мл) асоціює з тяжчим перебігом ЕАГ (2, 3 ступені підняття АТ) на 15,16% (p<0,001) та з частішою появою ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) на 24,17% (p=0,011), більшим обводом талії (ОТ) на 19,44% (p=0,006), особливо у носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) – у понад 2 рази (p<0,001), частішою спадковістю за серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) на 29% (p<0,001). Зниження іонізованого Ca²⁺ крові не впливає на рівні АТ, чи появу ожиріння у хворих на ЕАГ. Натомість, зростання рівня ПТГ (>65,0 пг/мл) недостовірно підвищує ймовірність тяжчого перебігу ГХ на 4,76% (p>0,05), а також асоціює з частішою появою ожиріння високих градацій (ІМТ $\geq 35,0$ кг/м²) на 30,56% (p=0,006). *Вперше встановлено*, що відносна кількість осіб із гіперхолестеролемією та підвищеним індексом атерогенності (ІА) домінує у носіїв *AA*-генотипу та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) на 19,12-30,31% (p<0,05).

Доповнено наукові дані про роль окремих предикторів розвитку ЕАГ: зниження вмісту вітаміну D у крові (<30 нг/мл) підвищує ризик ЕАГ майже утричі (OR=2,90; p=0,048), гіперглікемія – майже у 15 разів (OR=14,93; p<0,001), ожиріння, особливо високих градацій (2-3-й ступені), – у понад 6 разів (OR=5,03-8,25; p<0,001), обтяжена спадковість за ССЗ – майже удвічі (OR=4,33; p<0,001). Зростання рівня ПТГ крові (>65,0 пг/мл) та зниження вмісту іонізованого Ca²⁺ (≤1,12 ммоль/л) не справляє вагомого впливу на появу ЕАГ у обстеженій популяції (p>0,05). Наявність ЦД2 типу підвищує ризик ЕАГ у понад 3 рази (OR=4,23; p=0,009); у курців даний ризик зростає у 2,5 рази (OR=2,89; p=0,052), а при збільшенні ОТ – майже в 4 рази (OR=3,82; p=0,006), синергічно як і співвідношення ОТ/ОС, але тільки у жінок (OR=35,0; p<0,001).

Поліморфний сайт гена *VDR* (rs2228570) не асоціює односпрямовано із показниками САТ, ДАТ, ІМТ, ОТ і ОТ/ОС. Однак, дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок гена *VDR* (rs2228570) зі зростанням ІА (F=3,80; p=0,05). У гомозиготних носіїв мінорного *A*-алеля гена *VDR* встановили погранично вищі концентрації загального холестеролу (ЗХС), атерогенного холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та ІА, ніж у *GG*-носіїв – на 9,29%, 11,11% і 12,80% (P_{AA}≤0,05) відповідно. У хворих на ЕАГ носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) гіпертензія перебігає тяжче, ніж у носіїв *AA*-генотипу за вищими рівнями САТ і ДАТ на 5,0-5,95% (P<0,05), більшою концентрацією креатиніну крові на 11,30% (P=0,032) і погранично вищим рівнем ПТГ – на 16,04% (p=0,051).

Вперше уточнено, що дисліпідемія, яка підвищує ймовірність ЕАГ, має залежність від алельного стану генів *AGTR* (rs5186) та *VDR* (rs2228570): ризик зростає у носіїв *C*-алеля гена *AGTR* за гіперхолестеролемії (ЗХС >5,0 ммоль/л) – у 1,5 рази (OR=2,50; p=0,048), за підвищення ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,58 і 2,12 рази (OR=10,80; p=0,019 та OR=3,86; p=0,026), відповідно; а також у носіїв *AA*-генотипу, чи *A*-алеля гена *VDR* при гіпертригліцеролемії (ТГ >1,7 ммоль/л), збільшенні ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,26-1,89 рази (OR=2,70-3,60; p<0,05) і зниженні ХС ЛПВЩ – майже удвічі (OR=2,88; p=0,046).

Для встановлення зв'язку генів *VDR* та *AGTR1* із антропометрично-гемодинамічними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на ЕАГ виконали кореляційний і дисперсійний ANOVA аналізи та непараметричний тест Краскела-Уолліса. Встановили зв'язок гена *AGTR1* (rs5186) із рівнем АТ ($\chi^2=18,86$; $p=0,016$) та концентрацією ПТГ крові ($\chi^2=9,79$; $p=0,044$). Ген *VDR* (rs2228570) вірогідно асоціює із ІА ($F=3,80$; $p=0,05$). Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок вітаміну D в крові із масою тіла і зростом ($F=6,48$; $p=0,013$ і $F=4,33$; $p=0,04$), ОТ, рівнем глюкози і ХС ЛПВЩ ($\chi^2=10,66-15,93$; $p\leq 0,001$ і $F=6,53$; $p=0,012$). ПТГ асоціює зі співвідношенням ОТ/ОС ($\chi^2=6,86$; $p=0,032$). Рівень АТ залежить від віку, маси тіла і зросту ($F=4,32-7,46$; $p<0,05$), показників ОТ і ОТ/ОС ($F=7,61$; $p=0,043$ і $\chi^2=6,75$; $p=0,004$), рівня глюкози ($\chi^2=9,41$; $p=0,003$), а також вмісту вітаміну D і ПТГ ($\chi^2=6,08$; $p=0,043$ і $\chi^2=19,34$; $p=0,013$), відповідно.

*Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і діагностики тяжчого перебігу ЕАГ та метаболічно-гормональних розладів шляхом аналізу клінічно-антропометричних параметрів, визначення ліпідно-вуглеводного обміну, додатково визначають поліморфізм генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570), вимірюють рівні вітаміну D і ПТГ у крові. При цьому, у хворих на ЕАГ за зниження сироваткового рівня вітаміну D (<30 нг/мл) та наявності С-алеля гена *AGTR1* (rs5186) ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає майже утричі (OR=2,90; $p=0,048$). У прогнозуванні появи тяжчого перебігу ЕАГ із розвитком дисліпідемії (гіперхолестеролемії, підвищенні ХС ЛПНЩ та ІА і зниженні ХС ЛПВЩ) до груп високого ризику слід відносити носіїв С-алеля гена *AGTR* та А-алеля гена *VDR* (OR=2,50-10,80; $p<0,05$).*

Ключові слова: есенційна артеріальна гіпертензія, поліморфізм генів *AGTR1* (rs5186), *VDR* (rs2228570), вітамін D, діагностика, прогнози, ризики.

ANNOTATION

Semianiv M.M. Prediction and diagnosis of arterial hypertension considering metabolic and molecular factors of its unfavorable course – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

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

Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The dissertation is devoted to the improvement of diagnostics and prognosis of essential arterial hypertension (EAH) considering the peculiarities of the clinical course, metabolic and hormonal disorders, angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism (*AGTR1*, 1166A>C, rs5186), nuclear vitamin D receptor (*VDR*, *FokI*, A/G, rs2228570) and other associated risk factors. New methods for predicting and diagnosing severe EAH and metabolic disorders were first developed and pathogenetically substantiated.

Recruitment of patients with EAH for the study was carried out according to the national protocol (Order of 24.05.2012 № 384) and the European Society of Cardiology and Hypertension Guidelines for the management of arterial hypertension (ESC, ESH 2018). After screening, 100 patients with EAH and hypertensive-mediated organs damaging (2nd stage), moderate, high or very high cardiovascular risk CVR were involved into the study. The control group consisted of 60 healthy individuals. All subjects signed an informed consent to participate in the study. The «case-control» study was conducted according to basic requirements of GLP and GCP ethical principles for medical research involving human subjects.

The working age population predominated among the respondents. The mean age of patients was 57.86±7.81 years and the mean age of control group was 46.37 ± 6.77 years (p>0.05). In both groups, women prevailed men 2.72 times: 73.12% against 26.88%, respectively. The distribution of patients was performed taking into

account polymorphic variants of *AGTR1* (rs5186) and *VDR* (rs2228570) genes, blood pressure (BP), body mass index (BMI), total vitamin D metabolites, sex, etc.

The following research methods were used to achieve the research aim: general clinical examination (collection of past medical history and life history, complete blood count, urine analysis, measurement of heart rate, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP)); anthropometric measurement (height, body weight, BMI, hip and waist circumference (HC, WC)); biochemical profile (bilirubin and bilirubin fractions, liver enzymes, glucose, creatinine, uric acid, urea); colorimetric, enzymatic analysis (lipid profile); potentiometric measurement for electrolytes (ionized calcium), chemiluminescent enzyme immunoassay (parathyroid hormone (PTH), 25-OH vitamin D) genetic detection (qualitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR, PCR)) of *AGTR1* (rs5186) and *VDR* (rs2228570) genes polymorphism; instrumental methods (office measurement of blood pressure, ECG in 12 leads, echocardiography, if necessary - sonography of the abdominal organs); statistical techniques. All patients were observed by a family doctor, if necessary, they were counselled by a cardiologist, neurologist and ophthalmologist.

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

The obtained results demonstrate that the development, course and progression of EAH are associated with *AGTR1* (rs5186) and *VDR* (rs2228570) gene polymorphism, occurring due to the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, indirectly catalyzing metabolism, synthesis of hormones and enzymes, affecting the activity of neurotransmitter and receptor signaling pathways, vascular reactions, as well as are responsible for the activity of the epigenomic structures.

For the first time it was found that the mutation of the *VDR* gene (rs2228570) in homozygous state occurs with a frequency of 23% in the examined hypertensive patients of Northern Bukovina, which does not significantly differ from the group of healthy individuals, and the mutation of *AGTR1* gene (rs5186) was found in 2.78% of cases in the absence of such in the control group. The allele frequency is consistent with the Hardy-

Weinberg equilibrium and does not differ from the European population. The combination of minor alleles of both analyzed genes (*C*-allele *AGTR1/AAVDR*, *C*-allele *AGTR1/AGVDR*) increases the risk of EAH in the population by more than 3 times (OR=3.36; p=0.015). Alternatively, the combination of wild alleles in the homozygous state (*AAAGTR1/AAVDR*) is protective (OR=0.42; p=0.05). In addition, 2nd and 3^d degree of blood pressure elevation are more frequent in hypertensive carriers of the mutant *C*-allele of the *AGTR1* gene and the minor *A*-allele of the *VDR* gene by 25.32% (p=0.033) and 18% (p<0.001), respectively. We found that the *C*-allele of the *AGTR1* gene (rs5186) increases the risk of hypertension by more than 2 times (OR=2.31; p=0.011). Genotypes and alleles of the *VDR* gene (rs2228570) appeared not be additional risk factors for EAH in the observed.

The theory of metabolic disorders in EAH has been further developed: decrease of total vitamin D metabolites (<30 ng/ml) is associated with severe EAH (2nd and 3^d degree of BP elevation) by 15.16% (p<0.001) and with a higher incidence of obesity (BMI ≥30.0 kg/m²) by 24.17% (p=0.011), greater waist circumference (WC) by 19.44% (p=0.006), especially in *C*-allele carriers of the *AGTR1* gene (rs5186) – more than 2 times (p<0.001), more frequent heredity for cardiovascular disease (CVD) by 29% (p<0.001). Decreased ionized Ca²⁺ does not influence on blood pressure or obesity in patients with EAH. In contrast, an increase in PTH (> 65.0 pg/ml) insignificantly increases the likelihood of severe EAH by 4.76% (p>0.05), and is also associated with high degrees of obesity (BMI ≥35.0 kg/m²) by 30,56% (p=0.006). For the first time, it was found that individuals with hypercholesterolemia and elevated atherogenic index (AI) prevailed among *AA*-genotype and *A*-allele carriers of the *VDR* gene (rs2228570) by 19.12-30.31% (p<0.05).

We have updated scientific data on the role of EAH predictors: a decrease in vitamin D in the blood (<30 ng/ml) increases the risk of EAH almost three times (OR=2.90; p=0.048), hyperglycemia – almost by 15 times (OR=14.93; p<0.001), obesity, especially 2nd and 3^d degrees – more than 6 times (OR=5.03-8.25; p<0.001), burdened heredity for CVD – almost twice (OR=4.33; p<0.001). An increase in PTH (> 65.0 pg/ml) and a decrease in ionized Ca²⁺ (≤1.12 mmol/l) did not significantly

affect the occurrence of EAH in the examined population ($p > 0.05$). The presence of type 2 diabetes increases the risk of EAH more than 3 times ($OR = 4.23$; $p = 0.009$); this risk increases 2.5 times in smokers ($OR = 2.89$; $p = 0.052$), almost 4 times – with increasing WC ($OR = 3.82$; $p = 0.006$), as well as the ratio of WC/HC, but only in women ($OR = 35.0$; $p < 0.001$).

The polymorphic site of the *VDR* gene (rs2228570) does not associate with SBP, DBP, BMI, WC and WS/HC. However, one-way ANOVA analysis confirmed the association of the *VDR* gene (rs2228570) with the increase in AI ($F = 3.80$; $p = 0.05$). Homozygous carriers of the minor *A*-allele of the *VDR* gene were found to have extremely high concentrations of total cholesterol (TC), atherogenic low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and AI than *GG*-arriers – by 9.29%, 11.11% and 12.80% ($P_{AA} \leq 0.05$), respectively. In *C*-allele hypertensive carriers of the *AGTR1* gene (rs5186) hypertension is more severe than in carriers of the *AA*-genotype at high SBP and DBP by 5.0-5.95% ($p < 0.05$), higher blood creatinine by 11.30% ($P = 0.032$) and higher PTH – by 16.04% ($p = 0.051$).

For the first time, it has been clarified that dyslipidemia, which increases the likelihood of EAH, depends on the allelic state of the *AGTR1* genes (rs5186) and *VDR* (rs2228570): the risk increases in *C*-allele carriers of the *AGTR1* gene in hypercholesterolemia ($TC > 5.0$ mmol/l) – 1.5 times ($OR = 2.50$; $p = 0.048$), with an increase in LDL-C and AI – 1.58 and 2.12 times ($OR = 10.80$; $p = 0.019$ and $OR = 3.86$; $p = 0.026$), respectively; as well as in *AA*-genotype carriers or *A*-allele carriers of the *VDR* gene in hypertriglycerolemia ($TC > 1.7$ mmol/l), increase in LDL-C and IA – 1.26-1.89 times ($OR = 2.70-3,60$; $p < 0.05$) and the reduction of HDL-C – almost twice ($OR = 2.88$; $p = 0.046$).

To establish the association of *VDR* and genes with anthropometric-hemodynamic and metabolic-hormonal parameters in patients with EAH, correlation and variance ANOVA analyzes and non-parametric Kraskel-Wallis test were performed. The *AGTR1* gene (rs5186) was linked to blood pressure ($\chi^2 = 18.86$; $p = 0.016$) and PTH concentration ($\chi^2 = 9.79$; $p = 0.044$). The *VDR* gene (rs2228570) significantly associates with AI ($F = 3.80$; $p = 0.05$). ANOVA analysis confirmed the association of vitamin D blood concentration with body weight and height ($F = 6.48$; $p = 0.013$ and $F = 4.33$; $p = 0.04$),

BP, glucose and HDL-C ($\chi^2=10.66-15.93$; $p\leq 0.001$ and $F=6.53$; $p=0.012$). PTH is associated with the WC/HC ratio ($\chi^2= 6.86$; $p = 0.032$). The level of blood pressure depends on age, body weight and height ($F = 4.32-7.46$; $p < 0.05$), WC and WC/HC ($F=7.61$; $p=0.043$ and $\chi^2=6,75$; $p=0.004$), glucose level ($\chi^2=9.41$; $p=0.003$), as well as vitamin D and PTH blood concentration ($\chi^2=6.08$; $p=0.043$ and $\chi^2=19.34$; $p=0.013$), respectively.

For the first time new methods of prediction and diagnosis of severe EAH and metabolic-hormonal disorders by analysis of clinical and anthropometric parameters, determination of lipid-hydrocarbon metabolism, additionally determine the polymorphism of the *AGTR1* (rs5186) and *VDR* (rs2228570) genes, measure the levels of vitamin D and PTH in the blood. At the same time, in patients with EAH with a decrease in serum vitamin D (<30 ng/ml) and the presence of the C-allele of the *AGTR1* gene (rs5186) the risk of severe EAH increases almost threefold (OR=2.90; $p=0.048$). In predicting the occurrence of severe EAH with the development of dyslipidemia (hypercholesterolemia, increased LDL and AI cholesterol and decreased HDL-C), high-risk groups include carriers of the C-allele of the *AGTR1* gene and the A-allele of the *VDR* gene (OR=2.50-10.80; $p<0.05$).

Key words: essential arterial hypertension, *AGTR1* (rs5186), *VDR* (rs2228570) gene polymorphism, vitamin D, diagnostics, prognosis, risks.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):99-104. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109)

2. Сем'янів ММ. Зв'язок артеріального тиску, індексу маси тіла із антропометричними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):63-9. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12)

3. Semianiv M, Sydoruk L. Clinical and Metabolic Parameters, Ca²⁺, Parathormone Depending on Serum 25(OH)D Concentration in Hypertensive Patients in the West-Ukrainian Population. Journal of Education, Health and Sport, 2021;11(12):150-7. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.12.010](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.010)

4. Semianiv MM, Sydoruk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Palamar AO, Muzyka NY, Korovenkova OM, Blazhiievskya OM, Sydor VV, Sydoruk AR, Semianiv IO, Sydoruk RI. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. J Med Life. 2021;14(6):782-9. doi: [10.25122/jml-2021-0018](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018)

5. Semianiv M, Sydoruk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydoruk A, Vasiuk V, Dzhuryak V, Semianiv I, Sydoruk R. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2021;28(3):284-91. doi: [10.46389/rjd-2021-1042](https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1042)

6. Semianiv M, Sydoruk L, Semianiv I, Sydoruk R. Dyslipidemia as a predictor of essential arterial hypertension depending on AGTR1 (RS5186) and VDR (RS2228570) genes polymorphism. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2022;29(2):253-60. doi: [10.46389/rjd-2022-1100](https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1100)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Сем'янів ММ. Ожиріння як чинник ризику розвитку есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму генів AGTR1 (rs5186) та VDR (rs2228570). В: Матеріали наук.-прак. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 128-9.

8. Semianiv MM. Hormonal and metabolic risk factors of essential arterial hypertension depending on polymorphic variants of the AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 105-6.

9. Semianiv MM. Clinical and demographic characteristics of patients with essential hypertension, taking into account the AGTR1 1666 A>C gene polymorphism. В: Матеріали 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.107-108.

10. Semianiv MM. The effect of mineral metabolism and 25-hydroxyvitamin D on the risk of essential hypertension. В: Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020, с. 104.

11. Semianiv MM. The role of vitamin D3 in diagnostics and prognosis of essential hypertension. В: Матеріали 100-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с.131-2.

12. Сем'янів ММ. Поліморфізм гена A1166C рецептора ангіотензину II (AGTR1) як чинник ризику розвитку артеріальної гіпертензії. В: Матеріали

Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: Медуніверситет; 2019, с. 50.

13. Semianiv M, Sydorchuk L, Biletsky S, Petrynych O, Repchuk Y, Semianiv I, Kazantseva T, Sokolenko A, Vroniuk K. The association of 25-hydroxyvitamin D, parathormone, ionized calcium and the risk of essential hypertension. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2021[cited 2022 May 15];39(e-Suppl 1):e156. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2021/04001/the_association_of_25_hydroxyvitamin_d.436.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4)

14. Semianiv M. 25(OH)D as a risk factor of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Journal of Hypertension* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e222-e3 Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/25_OH_D_AS_A_RISK_FACTOR_OF_ESSENTIAL_ARTERIAL.612.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec)

15. Semianiv M, Sydorchuk L, Biletsky S, Petrynych O, Kazantseva T, Repchuk Yu, Semianiv I, Sokolenko A, Yarynych Yu, Vroniuk K. Lipid disorders and essential arterial hypertension risk depending on AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes polymorphism. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e127. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/LIPID_DISORDERS_AND_ESSENTIAL_ARTERIAL.315.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000836552.30876.66](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000836552.30876.66)

16. Sydorchuk LP, Semyaniv MM. The role of polymorphism of angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE (AGTR1) in the development of arterial hypertension. В: *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Первинна медична допомога в ракурсі світових практик*; 2019 Чер 06-07; Київ. Київ;

2019, с. 62–3.

17. Sydorчук LP, Semianiv MM, Babaliuk OA, Popovych DV. The influence of mineral metabolism and 25-hydroxyvitamin D on the risk of essential hypertension. In: Proceedings of the 11th International scientific and practical conference Scientific achievements of modern society; 2020 Apr 24-26; Liverpool, United Kingdom. Liverpool: Cognum Publishing House; 2020, p. 128-33.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

18. Сем'янів М, Сидорчук Л, Петринич О, Казанцева Т, Репчук Ю, Соколенко А, Сем'янів І, Воронюк К. Особливості чинників ризику у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію мешканців північної Буковини. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2021 Гру 01; Умань. Умань; 2021, с. 223-8.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІКУМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 18 |
| ВСТУП | 20 |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЧИННИКИ РИЗИКУ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 31 |
| 1.1 Причинно-наслідкові аспекти розвитку та прогресування есенційної артеріальної гіпертензії: новітні уточнення відомих механізмів..... | 31 |
| 1.2 Молекулярно-генетичні предиктори артеріальної гіпертензії..... | 49 |
| 1.3 Можливості діагностичного пошуку та прогнозування артеріальної гіпертензії в умовах сьогодення..... | 57 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ | |
| 2.1 Матеріал дослідження..... | 63 |
| 2.2 Методи досліджень: | |
| 2.2.1. Визначення вмісту вітаміну 25(OH) D, паратгормону, іонізованого Ca ²⁺ , ліпідів, глюкози в крові..... | 71 |
| 2.2.2. Генетичні методи дослідження..... | 75 |
| 2.3 Статистичні методи досліджень..... | 77 |
| РОЗДІЛ 3 РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ <i>AGTR1</i> (rs5186), <i>VDR</i> (rs2228570) ТА МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНИХ ЧИННИКІВ У КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЯХ ПЕРЕБІГУ ЕСЕНЦІЙНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ..... | 81 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 3.1 | Асоціація генів ангіотензину II рецептору 1-го типу (rs5186), рецептора вітаміну D (rs2228570) із розвитком і клінічним перебігом гіпертонічної хвороби..... | 83 |
| 3.2 | Окремі клінічні, антропометричні та лабораторні показники у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням молекулярно-генетичних маркерів..... | 103 |
| РОЗДІЛ 4 | КЛІНІЧНІ, МЕТАБОЛІЧНІ, ГЕНЕТИЧНІ ТА ГОРМОНАЛЬНО-МЕСЕНДЖЕРНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ЕСЕНЦІЙНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ..... | 120 |
| 4.1 | Асоціація клінічно-лабораторних показників із <i>1166A>C</i> поліморфізмом гена <i>AGTR1</i> (rs5186) та <i>A/G</i> поліморфізмом гена <i>VDR</i> (rs2228570)..... | 122 |
| 4.2 | Метаболічно-гормональні, клінічні, гемодинамічні та генетичні чинники ризику гіпертонічної хвороби, зв'язок показників..... | 143 |
| | АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 164 |
| | ВИСНОВКИ..... | 184 |
| | ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 187 |
| | СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 188 |
| | ДОДАТКИ..... | 234 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------|--|
| АГ | артеріальна гіпертензія |
| АЛТ | аланінамінотрансфераза |
| АСТ | аспартатамінотрансфераза |
| АТ | артеріальний тиск |
| АТ-II | ангіотензин II |
| ВР | відношення ризиків |
| ВШ | відношення шансів |
| ГЛШ | гіпертрофія лівого шлуночка |
| ГХ | гіпертонічна хвороба |
| ДАТ | діастолічний артеріальний тиск |
| ЕАГ | есенційна артеріальна гіпертензія |
| ЕД | ендотеліальна дисфункція |
| ЕДТА | етилендіамідтетраоцтова кислота |
| ЕКГ | електрокардіограма |
| ЕхоКГ | ехокардіографія |
| ЗХС | загальний холестерол |
| ІА | індекс атерогенності |
| ІМТ | індекс маси тіла |
| ЛШ | лівий шлуночок |
| НСЗ | неспецифічне системне запалення |
| ОЖ | ожиріння |
| ОС | обвід стегон |
| ОТ | обвід талії |
| ОЦК | об'єм циркулюючої крові |
| ПЛР | полімеразна ланцюгова реакція |
| ПТГ | паратиреоїдний гормон (паратгормон) |
| РА1 | рецептори ангіотензину II першого типу |
| РА2 | рецептори ангіотензину II другого типу |

| | |
|---------|--|
| РААС | ренін-ангіотензин-альдостеронова система |
| САТ | систоличний артеріальний тиск |
| СК | сечова кислота |
| СНС | симпатична нервова система |
| ССЗ | серцево-судинні захворювання |
| ССР | серцево-судинний ризик |
| ТГ | триацилгліцероли / тригліцериди |
| УЗД | ультразвукове дослідження |
| УО | ударний об'єм |
| ХС ЛПВЩ | холестерол ліпопротеїнів високої щільності |
| ХС ЛПНЩ | холестерол ліпопротеїнів низької щільності |
| ЦД | цукровий діабет |
| ШКТ | шлунково-кишковий тракт |
| ШКФ | швидкість клубочкової фільтрації |
| 95%СІ | Confidence Interval |
| 95%ДІ | довірчий інтервал |
| AGTR1 | ген рецептора ангіотензину II першого типу |
| ESC | European Society of Cardiology |
| ESH | European Society of Hypertension |
| NO | натрію оксид |
| OR | Odds Ratio (відношення шансів) |
| qRT-PCR | якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу |
| RelR | Relative Risk |
| RR | Risk Ratio |
| VDR | Vitamin D3 receptor |
| Vit D | вітамін Д |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогоднішній день серцево-судинні захворювання (ССЗ), у т.ч. артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт, серцева недостатність, захворювання периферичних артерій є провідною причиною глобальної смертності та головними факторами зниження якості життя [198, 244, 318]. За даними світового аналізу «Global Burden of Disease Study 2019», виконаного для 204 країн з 1990 по 2019 роки щодо захворюваності, поширеності, смертності та ризику для здоров'я від ССЗ, встановлено, що загальна поширеність ССЗ подвоїлась з 271 млн у 1990 р до 523 млн у 2019 році, смертність зросла з 12,1 млн до 18,6 млн, а роки проживання з обмеженими можливостями подвоїлись із 17,7 млн до 34,4 млн за цей період [244].

За внеском у смертність від ССЗ (4,3 млн/людей/рік) АГ посідає перше місце в індустріально розвинутих країнах [8, 7, 29, 319]. Поширеність АГ у світі збільшилась до 18,6 млн випадків у 2019 році, а смертність – до 1,16 млн, із найвищими показниками у більшості країн Африки, Середнього Сходу та Центральної Азії [158]. За прогнозами експертів, кількість хворих на АГ у світі зростатиме й надалі, досягнувши у 2025 році близько 1,5 млрд осіб. Незважаючи на прогрес у діагностиці та лікуванні, за останні 30 років інвалідність унаслідок АГ збільшилась майже на 40% у порівнянні з показником 1990 року [99]. Доведено, що ризик появи ускладнень, чи смерті у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) зростає відповідно до кількості супутніх чинників ризику. За даними Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України в популяції українців, тільки у 1% пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском (АТ) не виявлено жодних додаткових факторів серцево-судинного ризику (ССР), тоді як у кожного восьмого – ЕАГ комбінується з одним, у кожного четвертого – з 2-ма, а у 61% пацієнтів – із 3-ма і більше чинниками ССР [8, 7]. Майже у 50% осіб із підвищеним АТ діагностують ожиріння (ОЖ), у понад 2/3 пацієнтів –

гіперхолестеролемію, у кожного четвертого – низьку концентрацію антиатерогенного холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), майже у кожного п'ятого – гіпертригліцеролемію; майже кожен четвертий (23%) пацієнт із ЕАГ курить, а кожен другий (50%) – не має достатньої фізичної активності, 83% – вживають алкоголь понад норму. З урахуванням статі найбільш несприятливими є комбінації наступних чинників ССР: для чоловіків – ЕАГ та тютюнокуріння, а також ЕАГ і ОЖ, для жінок – ЕАГ і дисліпідемія та ЕАГ і ОЖ також. Окрім зазначених вище, є низка інших досліджених і малодосліджених предикторів у стратифікації ССР, зокрема метаболічно-імунологічних та молекулярно-генетичних [319].

Серед метаболічних чинників недостатньо вивченим є вітамін D та його вплив на патогенетичні і клінічні особливості перебігу ЕАГ. Активна форма – 1,25 дигідроксивітамін D ($1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$) зв'язується з ядерним рецептором вітаміну D (*VDR*) для отримання біологічного ефекту. За даними чисельних досліджень низький рівень вітаміну D є фактором ризику АГ [51, 60, 169, 324]. Більше того, особи з низьким рівнем $25 (\text{OH}) \text{D}$ (як біомаркер стану вітаміну D в організмі) мають більш високий ризик розвитку не тільки АГ, але і серцевої недостатності (СН), елевації АТ, ніж люди з нормальним вмістом $25 (\text{OH}) \text{D}$ [78, 202]. Вітамін D відіграє важливу роль у регуляції функції ендотелію, запалення та активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [292]. Активність рецептора до вітаміну D кодується відповідним геном *VDR*. Wang L. et al. встановили, що BsmI та FokI поліморфізми гена *VDR* пов'язані з гіпертонією у мешканців Північної Америки [305]. Інші дослідники виявили подібні асоціації гена *VDR* (BsmI, FokI) із високим АТ, гестаційною гіпертензією і преєклампсією [149, 219, 50, 89, 279]. Дослідження на мишах із нокаутом гена *VDR* продемонстрували активацію окремих ланок РААС із інгібіцією синтезу кальцитріолу, що призвело до зростання експресії реніну, рівня ангіотензину II плазми, гіпертрофії лівого шлуночку (ГЛШ), і спричинило збільшення споживання води, появу АГ [179]. *VDR* експресується в кількох типах тканин кісткової, жирової, імунної систем [97, 218], а також в

компонентах серцево-судинної системи – ендотелії аорти та гладеньких м'язів судин [218], в бета-клітинах підшлункової залози, тонкому та товстому кишечнику, каналцевих клітинах нирок, епітеліальних клітинах бронхів та шкіри, залозах внутрішньої секреції та деяких репродуктивних тканинах [309]. Незважаючи на чисельні дослідження, остаточні висновки про достеменний зв'язок *VDR* та АГ все ще робити рано, що безумовно потребує подальших уточнень та наукових обґрунтувань щодо доцільності призначення даного вітаміну додатково у профілактиці ЕАГ.

Важливим маркером активації РААС є ангіотензин II рецептор 1-го типу (*AGTR1*), потужний вазоконстриктор, активність якого кодується відповідним геном. У чисельних дослідженнях встановлена асоціація 1166A>C поліморфізму гена *AGTR1* (rs5186), особливо *CC*-генотипу, із АГ, спазмом судин, затримкою натрію в організмі, ГЛШ, більшою товщиною міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), меншою 24-годинною екскрецією альдостерону з сечею [56, 151, 282]. Однак, асоціацій поліморфізму даного гена із іншими чинниками ризику ЕАГ: показниками ліпідного та вуглеводного метаболізму, окремими біохімічними параметрами, а також вмістом вітаміну D, паратгормону, іонізованого кальцію все ще досліджено недостатньо і потребує уточнень з метою патогенетичної корекції профілактичних та лікувальних заходів.

Необхідно зауважити, що метаболічні та генетичні предиктори ЕАГ, які кодують активність РААС, широко вивчаються упродовж останніх декад як на Україні, так і у світі загалом [3, 104, 183, 185, 280, 283], однак вагома їх частина все ще залишаються малодослідженими. Тому виявлення нових предикторів ЕАГ та її ускладнень, а також встановлення додаткових чинників ризику створить передумови для виділення груп високого ризику, проведення профілактичних заходів і формування цільових груп для профілактичного і персоналізованого лікування.

Все вище зазначене свідчить, що тема дисертаційного дослідження є соціально значимою та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана у Буковинському державному медичному університеті відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи (НДР) кафедри сімейної медицини: «Удосконалення діагностики, прогнозування та профілактики окремих захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу» (номер державної реєстрації 0118U001194, термін виконання 01.2018-12.2022 рр). Автор є виконавцем окремих фрагментів зазначеної НДР.

Мета дослідження: покращити діагностику та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних, метаболічних та молекулярно-генетичних чинників її несприятливого перебігу.

Для досягнення мети дослідження поставлені наступні завдання:

1. Дослідити поліморфізм генів *AGTR1* (1166A>C) та *VDR* (*FokI*, A/G) у хворих на ЕАГ з урахуванням рівнів АТ, маси тіла та статі;
2. Оцінити окремі клінічно-лабораторні показники, вміст у крові вітаміну D, іонізованого кальцію та паратгормону (ПТГ) у хворих ЕАГ залежно від поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570);
3. Вивчити стан ліпідного профілю з урахуванням молекулярно-генетичних маркерів;
4. З'ясувати частоту дисметаболічних та дисгормональних розладів у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570);
5. Стратифікувати предиктори тяжчого перебігу ЕАГ з метою прогнозування, виділити групи ризику;
6. Встановити метаболічно-гормональні, клінічні, гемодинамічні та генетичні чинники ризику гіпертонічної хвороби; оцінити зв'язок показників.

Об'єкт дослідження: есенційна артеріальна гіпертензія, метаболізм, діагностика, ризику.

Предмет дослідження: механізми розвитку ЕАГ залежно від метаболічно-гормональних чинників, клінічних і гемодинамічних розладів,

генетичних predisпозицій (*AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570)); прогностичні маркери, діагностика, групи ризику.

Методи дослідження: загальноклінічний (огляд, збір анамнезу життя та хвороби, вимірювання САТ, ДАТ, ЧСС, загальний аналіз крові та сечі); антропометрія (маса тіла, зріст, ІМТ, обвід талії та стегон (ОТ, ОС)); біохімічний (глюкоза, креатинін, білірубін та його фракції, ферменти печінки, сечова кислота, сечовина); імунохемілюмінесцентний (паратиреоїдний гормон, 25-ОН-D (вітамін D)); потенціометричний метод для аналізу електролітів (іонізований кальцій сироватки); колориметричний, ензиматичний (ліпідний спектр крові); генетичний (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для детекції поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570); інструментальні (офісне вимірювання АТ, електрокардіографія (ЕКГ) у 12-ти відведеннях, ехокардіографія (ЕхоКГ), за потреби сонографія органів черевної порожнини); статистично-аналітичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в результаті дослідження встановлені нові клінічно-патогенетичні особливості розвитку і перебігу ЕАГ залежно від метаболічного дисбалансу, рівня вітаміну D, паратгормону, поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570), ліпідного профілю, статі та супутніх чинників ризику.

Вперше виявлено, що у обстеженій популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація гена *VDR* (rs2228570) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 23%, що статистично значимо не відрізняється від групи практично здорових, а гена *AGTR1* (rs5186) – у 2,78% випадків, за відсутності такої у групі контролю. Алельний розподіл відповідає закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і не відрізняється від такого для європеїдних популяцій.

Поєднання мінорних алелей аналізованих генів (С-алель *AGTR1*/*AAVDR*, С-алель *AGTR1/AGVDR*) підвищує ризик появи ЕАГ у популяції у понад 3 рази (OR=3,36; p=0,015). Натомість, поєднання диких алелей у гомозиготному стані

(AA_{AGTR1}/AA_{VDR}) має протективний ефект ($OR=0,42$; $p=0,05$). Окрім того, серед носіїв мутаційного *C*-алеля гена *AGTR1* та мінорного *A*-алеля гена *VDR* частіше зустрічаються хворі з 2-м і 3-м ступенями елевації АТ на 25,32% ($p=0,033$) і 18% ($p<0,001$), відповідно.

*Подальшу еволюцію у патогенезі розвитку ЕАГ набула теорія метаболічних розладів: зниження вмісту сумарних метаболітів вітаміну D крові (<30 нг/мл) асоціює з тяжчим перебігом ЕАГ (2, 3 ступені підняття АТ) на 15,16% ($p<0,001$) та з частішою появою ожиріння ($IMT \geq 30,0$ кг/м²) на 24,17% ($p=0,011$), більшим обводом талії (ОТ) на 19,44% ($p=0,006$), особливо у носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) – у понад 2 рази ($p<0,001$), частішою спадковістю за ССЗ на 29% ($p<0,001$). Зниження іонізованого Ca^{2+} крові не впливає на рівні АТ, чи появу ожиріння у хворих на ЕАГ. Натомість, зростання рівня паратгормону (>65,0 пг/мл) недостовірно підвищує ймовірність тяжчого перебігу ГХ на 4,76% ($p>0,05$), а також асоціює з частішою появою ожиріння високих градацій ($IMT \geq 35,0$ кг/м²) на 30,56% ($p=0,006$). Вперше встановлено, що відносна кількість осіб із гіперхолестеролемією та підвищеним індексом атерогенності (ІА) домінує у носіїв *AA*-генотипу та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) на 19,12-30,31% ($p<0,05$).*

Доповнено наукові дані про роль окремих предикторів розвитку ЕАГ: зниження вмісту вітаміну D у крові (<30 нг/мл) підвищує ризик ЕАГ майже утричі ($OR=2,90$; $p=0,048$), гіперглікемія – майже у 15 разів ($OR=14,93$; $p<0,001$), ожиріння, особливо високих градацій (2-3-й ступені), – у понад 6 разів ($OR=5,03-8,25$; $p<0,001$), обтяжена спадковість за ССЗ – майже удвічі ($OR=4,33$; $p<0,001$). Зростання рівня ПТГ крові (>65,0 пг/мл) та зниження вмісту іонізованого Ca^{2+} ($\leq 1,12$ ммоль/л) не справляє вагомого впливу на появу ЕАГ у обстеженій популяції ($p>0,05$). Наявність ЦД2 типу підвищує ризик ЕАГ у понад 3 рази ($OR=4,23$; $p=0,009$); у курців даний ризик зростає у 2,5 рази ($OR=2,89$; $p=0,052$), а при збільшенні ОТ – майже в 4 рази ($OR=3,82$; $p=0,006$), синергічно як і співвідношення ОТ/ОС, але тільки у жінок ($OR=35,0$; $p<0,001$).

Вперше встановлено, що поліморфний сайт гена VDR (rs2228570) не асоціює односпрямовано із показниками САТ, ДАТ, ІМТ, ОТ і ОТ/ОС. Однак, дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок гена VDR (rs2228570) зі зростанням ІА (F=3,80; p=0,05). У гомозиготних носіїв мінорного А-алеля гена VDR встановили погранично вищі концентрації ЗХС, атерогенного ХС ЛПНЩ та ІА, ніж у GG-носіїв – на 9,29%, 11,11% і 12,80% ($P_{AA} \leq 0,05$) відповідно. У хворих на ЕАГ носіїв С-алеля гена AGTR1 (rs5186) гіпертензія перебігає тяжче, ніж у носіїв AA-генотипу за вищими рівнями САТ і ДАТ на 5,0-5,95% ($P < 0,05$), більшою концентрацією креатиніну крові на 11,30% ($P = 0,032$) і погранично вищим рівнем ПТГ – на 16,04% ($p = 0,051$).

С-алель гена AGTR1 (rs5186) підвищує ризик ГХ у понад 2 рази (OR=2,31; p=0,011). Генотипи та алелі гена VDR (rs2228570) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ у обстеженій популяції загалом.

Вперше уточнено, що дисліпідемія, яка підвищує ймовірність ЕАГ, має залежність від алельного стану генів AGTR (rs5186) та VDR (rs2228570): ризик зростає у носіїв С-алеля гена AGTR за гіперхолестеролемії (ЗХС >5,0 ммоль/л) – у 1,5 рази (OR=2,50; p=0,048), за підвищення ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,58 і 2,12 рази (OR=10,80; p=0,019 та OR=3,86; p=0,026), відповідно; а також у носіїв AA-генотипу, чи А-алеля гена VDR при гіпертригліцеролемії (ТГ >1,7 ммоль/л), збільшенні ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,26-1,89 рази (OR=2,70-3,60; p<0,05) і зниженні ХС ЛПВЩ – майже удвічі (OR=2,88; p=0,046).

Вперше виконано кореляційний, дисперсійний ANOVA аналізи і непараметричний тест Краскела-Уолліса для встановлення зв'язку генів VDR та AGTR1 із антропометрично-гемодинамічними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на ЕАГ. Встановили зв'язок гена AGTR1 (rs5186) із рівнем АТ ($\chi^2 = 18,86$; p=0,016) та концентрацією ПТГ крові ($\chi^2 = 9,79$; p=0,044). Ген VDR (rs2228570) вірогідно асоціює із ІА (F=3,80; p=0,05). Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок вітаміну D в крові із масою тіла і зростом (F=6,48; p=0,013 і F=4,33; p=0,04), ОТ, рівнем глюкози і ХС ЛПВЩ ($\chi^2 = 10,66-15,93$; p≤0,001 і F=6,53; p=0,012). ПТГ асоціює зі

співвідношенням ОТ/ОС ($\chi^2=6,86$; $p=0,032$). Рівень АТ залежить від віку, маси тіла і зросту ($F=4,32-7,46$; $p<0,05$), показників ОТ і ОТ/ОС ($F=7,61$; $p=0,043$ і $\chi^2=6,75$; $p=0,004$), рівня глюкози ($\chi^2=9,41$; $p=0,003$), а також вмісту вітаміну D і ПТГ ($\chi^2=6,08$; $p=0,043$ і $\chi^2=19,34$; $p=0,013$), відповідно.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і діагностики тяжчого перебігу ЕАГ та метаболічно-гормональних розладів шляхом аналізу клінічно-антропометричних параметрів, визначення ліпідно-вуглеводного обміну, додатково визначають поліморфізм генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570), вимірюють рівні вітаміну D і ПТГ у крові. При цьому, у хворих на ЕАГ за зниження сироваткового рівня вітаміну D (<30 нг/мл) та наявності С-алеля гена *AGTR1* (rs5186) ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає майже утричі (OR=2,90; $p=0,048$).

У прогнозуванні появи тяжчого перебігу ЕАГ із розвитком дисліпідемії (гіперхолестеролемії, підвищенні ХС ЛПНЩ та ІА і зниженні ХС ЛПВЩ) до груп високого ризику слід відносити носіїв С-алеля гена *AGTR1* та А-алеля гена *VDR* (OR=2,50-10,80; $p<0,05$). Гіперглікемія є самостійним чинником ризику ЕАГ і підвищує її ймовірність незалежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186) та гена *VDR* (rs2228570) у понад 3-5 разів (OR=5,20-5,97; $p\leq 0,033$).

За даними епідеміологічного аналізу встановили, що зниження вітаміну D сироватки (<30 нг/мл) є предиктором появи окремих ознак метаболічного синдрому: збільшення маси тіла, ОТ, частішої появи ОЖ ($F=6,48-15,93$; $p\leq 0,013$), зростання рівня глюкози крові ($\chi^2=10,66$; $p=0,001$), зниження ХС ЛПВЩ ($F=6,53$; $p=0,012$), елевації АТ ($\chi^2=6,08$; $p=0,043$). Зростання рівня ПТГ крові (>65,0 пг/мл) є предиктором збільшення АТ ($\chi^2=19,34$; $p=0,013$), а також співвідношення ОТ/ОС ($\chi^2=6,86$; $p=0,032$).

Вперше встановлено, що метаболічний ризик появи ЕАГ зростає у власників С-алеля гена *AGTR1* (rs5186) при зниженні вітаміну D крові (<30

нг/мл) у 1,5 разу (OR=9,75; $p=0,004$), збільшенні ОТ – у 2 рази (OR=17,33; $p<0,001$) за ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) – у 4 рази (OR=7,50; $p<0,001$). Метаболічна предикція ЕАГ збільшується незалежно від алельного стану гена *VDR* (rs2228570) при збільшенні ОТ (OR=6,0-16,70; $p\leq 0,012$) і ожирінні (OR=3,81-9,41; $p\leq 0,028$), однак сильніше у носіїв *A*-алеля у 1,43-2,78 разу ($p\leq 0,019$). Натомість, наявність у хворих *AA*-генотипу гена *AGTR1* (rs5186) є протективним стосовно ЕАГ, незважаючи на зростання ПТГ ($>65,0$ пг/мл) і зниження іонізованого Ca^{2+} крові ($<1,12$ ммоль/л) (OR=0,25; $p=0,006$ та OR=0,24; $p=0,038$) відповідно.

До груп високого ризику тяжчого клінічного перебігу ЕАГ слід відносити хворих зі гіповітамінозом D (<30 нг/мл), при якому зростає ймовірність АТ високих градацій (2-3 ступені) у понад 2 рази (OR=14,17; $p<0,001$), ризик аритмій – у понад 1,5 рази (OR=2,36; $p=0,049$), загальної слабкості та підвищеної втомлюваності – у 1,7 разу (OR=2,40; $p=0,049$), порушення сну – майже удвічі (OR=3,43; $p=0,005$), головного болю – у 2,35 разу (OR=3,63; $p=0,007$), появи надмірної маси тіла і ОЖ – у понад 2 і 4 рази відповідно (OR=11,50; $p=0,038$ і OR=7,69; $p=0,049$), збільшується ризик фатальних ускладнень SCORE ($>5,0$ уо) – у 1,5 рази (OR=2,34; $p=0,046$).

Зазначене вище дозволяє прогнозувати появу тяжчого клінічного перебігу гіпертензії, подальших уражень органів-мішеней, поглиблення метаболічних розладів, виробити стратегію ранньої діагностики та попередити розвиток ускладнень, шляхом корекції лікування та завчасної первинної і вторинної профілактики.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів є *основним*: самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, обрано науковий напрямок та необхідні методи дослідження, виконано відбір хворих, проведено забір клінічного та лабораторного матеріалу для досліджень, власноруч створено електронну базу даних, виконано статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані дані, написано розділи дисертації, зроблено окремі висновки та

практичні рекомендації. Ідейну концепцію роботи, постановку мети і окремих завдань дослідження, як і формулювання окремих висновків, автор розробила і втілила разом із науковим керівником.

Автор особисто та зі співавторами підготувала наукові публікації. У спільних друкованих роботах здобувачу належить основний творчий внесок і фактичний матеріал. Дисертант не використовувала ідеї та розробки, що належать співавторам. Власні результати оприлюднено на наукових форумах різних рівнів.

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

- *міжнародному*: Joint Meeting ESH-ISH 2021 ON-AIR (virtually; April 11-14, 2021); 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection «Focus on hypertension and heart failure phenotypes» (Athens, Greece; June 17-20, 2022);
- *загальнодержавному (національному)*: НПК з міжнародною участю: «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці; 18-19 жовтня 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції (НПК) з міжнародною участю: «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (Запоріжжя; 11-28 квітня, 2019); НПК з міжнародною участю: «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (Київ; 6-7 червня, 2019); НПК з міжнародною участю: «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присвяченій 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Ілларіонівни (Чернівці; 15-16 квітня, 2021); НПК з міжнародною участю: «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (Чернівці; 15-16 жовтня 2021);
- *Міжрегіональному і місцевому*: 100-103 підсумкових НПК професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету (Чернівці; лютий, 2019-2022).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 6 статей у фахових виданнях: 3 – у закордонних журналах держав, які входять до Організації економічного співробітництва, і/чи Європейського Союзу з рівнем Q1-Q4, індексованих у базах даних Scopus і/чи Web of Science Core Collection; 1 стаття – у закордонному виданні включені до наукометричної бази Web of Science Core Collection, 2 – одноосібно, у вітчизняних журналах, рекомендованих МОН України; 9 тез доповідей – у матеріалах наукових конференцій (у т.ч. 5 – за кордоном).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація обсягом 248 сторінок машинопису, основний текст – 182 сторінки; складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел налічує 339 найменувань, з яких 322 латиницею, 17 – кирилицею. Робота ілюстрована 33 рисунками, 48 таблицями та 10 додатками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЧИННИКИ РИЗИКУ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Причинно-наслідкові аспекти розвитку та прогресування есенційної артеріальної гіпертензії: новітні уточнення відомих механізмів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – це серйозне захворювання, яке значно підвищує ризик серцевих, мозкових, ниркових та інших захворювань. За оцінками експертів, 1,28 мільярда дорослих людей у віці 30-79 років у всьому світі мають гіпертонію, більшість (дві третини) живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. За оцінками, 46% дорослих з гіпертонією не знають, що у них є це захворювання. Менше половини дорослих (42%) з гіпертонією діагностуються та лікуються. Приблизно 1 з 5 дорослих (21%) з гіпертонією контролюють її. АГ є основною причиною передчасної смерті у всьому світі. Однією з глобальних цілей щодо неінфекційних захворювань є зниження поширеності гіпертонії на 33% у період з 2010 по 2030 роки [323].

Згідно із сучасними поглядами, основна роль у формуванні та прогресуванні ССЗ, зокрема й есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ), належить нейрогормональним та молекулярно-метаболічним порушенням. З одного боку на чаші терезів нейрогормонального балансу знаходяться нейрогормони – компоненти РААС та симпато-адреналової систем, ендотелін і вазопресин, що викликають вазоконстрикцію (спазм судин), ремоделювання та антидіурез. Протидіють їм гормони з вазодилатуючим і діуретичним ефектами – оксид азоту (NO), натрійуретичні пептиди, калікреїн-кінінова система і простагліцилін, що блокують процеси ремоделювання [221]. Різноспрямований вплив вазоконстрикторів та вазодилаторів підтримує

тонус судинної стінки, який, у свою чергу, визначає загальний периферійний опір, а отже, і показники центральної гемодинаміки.

АТ визначається як добуток серцевого викиду та периферичного судинного опору, на які впливають множинні генетичні фактори та чинники довкілля. Сукупність складників забезпечує адекватну системну перфузію, незважаючи на локальні відмінності в потребі того чи іншого об'єму крові.

Як відомо, серцевий викид – це похідна величини ударного об'єму (УО) і ЧСС. Найважливішим чинником, що визначає УО є тиск наповнення, який регулюється за допомогою гомеостазу натрію та його впливу на об'єм циркулюючої крові (ОЦК). ЧСС і скоротлива здатність міокарда (другий чинник, що впливає на УО регулюється α - і β -адренергічними системами (окрім їх впливу на тонус судин).

Периферичний судинний опір регулюється переважно на рівні артеріол за допомогою нервових та гуморальних чинників. Тонус судин відображає баланс між дією вазоконстрикторів (зокрема, ангіотензину II, катехоламінів, ендотеліну, тромбоксану, лейкотрієну) та вазодилаторів (кініни, простагландини, NO). Периферичний судинний опір також залежить від процесів ауторегуляції, коли посилений кровотік індукує вазоконстрикцію для захисту тканин від гіперперфузії. Крім того, АТ регулюється за рахунок рН тканин при гіпоксії, наслідок чого забезпечуються місцеві метаболічні потреби [221]

За даними рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2021) АГ – підвищення САТ до 140 мм. рт. ст. і вище або ДАТ до 90 мм. рт. ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менш ніж 2-3 рази у різні дні протягом 4 тижнів) [55, 318]. Приблизно 95% випадків АГ є первинною, ідіопатичною, або есенціальною [76, 221, 278]. Незважаючи на усвідомлення багатьох факторів ризику, таких як ожиріння, надмірне споживання солі, генетична схильність, синдром обструктивного апное сну, інсулінорезистентність, гіперактивність симпатичної нервової системи тощо,

причинно-наслідкові зв'язки розвитку та прогресування ЕАГ до кінця не відомі, і надалі залишаються нез'ясованими механізми формування ранніх порушень регуляції АТ, що призводять до розвитку АГ.

Патофізіологічні механізми та чинники ризику, що беруть участь у розвитку та прогресуванні ЕАГ:

Можлива роль варіантів генів, ген-генних взаємодій та епігенетики при есенціальній гіпертензії

Значні зусилля були присвячені пошуку генетичних причин ГХ. Генетичні чинники відіграють важливу роль у схильності до підвищеного АТ, що підтверджується сімейною кластеризацією гіпертензії та результатами дослідження монозиготних та дизиготних близнюків. У незначній кількості випадків спостерігається зв'язок недуги зі специфічним поліморфізмом ангіотензиногену та варіантами ангіотензину II; поліморфізми компонентів РААС також можуть зумовлювати расові відмінності регуляції АТ [223]. Хоча багато досліджень продемонстрували асоціацію поліморфізму генів з АТ, генетичні зміни, які сприяють ЕАГ, залишаються не до кінця вивченими. Поліморфізми та мутації в інших генах, таких як уромодулін, α -аддуцин, передсердний натрійуретичний фактор, рецептор інсуліну, β 2-адренергічний рецептор, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, ангіотензіназа С, ренін-зв'язуючий білок, попередник ендотеліну-1, G-білок β 3-субодиниця також асоціювали із ГХ, однак в деяких дослідженнях продемонстрували слабкі асоціації з АТ, а окремі із більш ранніх досліджень взагалі не були підтверджені.

Широкомасштабні Genome-wide association studies – GWAS із 2,5 мільйонів генотипованих однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у > 69 000 осіб європейського походження з 29 досліджень продемонстрували, що більшість SNP, пов'язаних з регуляцією АТ та ризиком ССЗ, включали натрійуретичні пептиди [144]. Potter LR et al. ідентифікували SNP в генах, які кодують прекурсори передсердний натрійуретичний пептид (Atrial natriuretic peptide, ANP) та натрійуретичний пептид В-типу (B-type natriuretic peptide,

BNP), що секретуються із передсердь і шлуночків серця [234] (стимулом є надмірне розтягнення кардіоміоцитів), а також у цьому дослідженні були ідентифіковані і два інших локуси, що містять гени, які беруть участь у сигнальних шляхах натрійуретичного пептиду та NO; обидва ці шляхи регулюють циклічний гуанозинмонофосфат, який сприяє вазодилатації. Дослідження 2016 року виявило 66 АТ-асоційованих локусів, які були збагачені цисрегуляторними елементами в ендотелію судин, що узгоджується із роллю регуляції АТ через модуляцію судинного тону. Ця інформація спонукала до розробки оцінки генетичного ризику для прогнозування пошкодження органів-мішеней.

Дослідження делеції генів на моделях гризунів оцінювали серцеві ANP і BNP як паракринні регулятори регенерації судин. Делеція генів, що кодують ANP і BNP, посилює фіброз серця і посилює несприятливе ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) [157], а дефіцит ANP призводить до підвищення АТ, тяжкого фіброзу та дисфункції ЛШ.

Крім того, клінічні дослідження виявили зв'язок між певними поліморфізмами гена *corin* (серинова протеаза, яка значною мірою експресується в серці і перетворює попередники ANP і BNP про-ANP і про-BNP в їх активні форми) і ризиком прееклампсії та гіпертонії, особливо серед афроамериканців, але не китайців [80].

Гіперактивність симпатичної нервової системи (СНС)

Барорецептори – це рецептори, що розміщені у каротидному синусі та дузі аорти, чутливі до механічного розтягнення стінки артерії. Барорецепторний рефлекс полягає в тому, що різке падіння АТ веде до меншої активації артеріальних барорецепторів. Як результат – зменшує гальмівний вплив імпульсів із барорецепторів на активність СНС та їх стимулюючий вплив на блукаючий нерв (зростання АТ викликає зворотні ефекти). Декомпресія барорецепторів призводить до збудження симпатичної та пригнічення парасимпатичної нервової системи. Симпатичні нервові закінчення особливо щільно розміщені у резистивних артеріолах та у великих

венозних судинах. Вивільнений з них норадреналін, стимулюючи α_1 -адренергічні рецептори, викликає спазм цих судин. Спазм резистивних артеріол призводить до зростання загального периферичного опору, натомість спазм великих венозних судин веде до переміщення крові, що знаходилася в них, у напрямку серця. Завдяки цьому зростає венозне повернення та кінцево-діастолічний об'єм шлуночків, запускається механізм Франка-Старлінга та остаточно – зростає і хвилинний об'єм серця. Загалом барорецепторний рефлекс викликає швидке зростання АТ, оскільки одночасно впливає на обидві його детермінанти – судинний опір та хвилинний об'єм серця [139, 230, 73].

СНС, як правило, більш активна у гіпертензивних пацієнтів, ніж у людей із нормальним АТ [191]. Гіперактивність СНС більш виражена у осіб з ожирінням, у чоловіків, ніж у жінок, у молодших, ніж у людей старшого віку, а також у людей із прогресуючим захворюванням нирок [31, 32]. Багато пацієнтів з АГ перебувають в стані вегетативного дисбалансу з підвищеною симпатичною і зниженою парасимпатичною активністю [31, 191]. Гіперактивність СНС призводить як до виникнення, так і для прогресування ЕАГ. Дослідження на людях виявили маркери (підвищений викид катехоламінів і активність нервової системи за допомогою мікронейрографії) симпатичної гіперактивності у людей з нормальним АТ і спадковістю за ЕАГ [123, 124]. За даними Smith PA et al. у пацієнтів з АГ тяжкість перебігу захворювання пов'язана з підвищенням рівня симпатичної активності, вимірної за допомогою мікронейрографії [271]. Дослідження даних мікронейрографії та системного надлишку катехоламінів у плазмі крові показали підвищену активність СНС у пацієнтів з АГ, що страждають на ожиріння, метаболічний синдром, серцеву недостатність або захворюванням нирок [270].

Інгібуючі барорецепторні системи контролюють активність симпатичної ланки нервової системи: одна з них відповідає за регулювання АТ (аортокаротидні барорефлекси), інша – за зміни серцевого об'єму

(кардіопульмональні барорефлекси). Ці дві системи працюють узгоджено, зберігаючи сталість ОЦК і АТ.

Артеріальні барорецептори відіграють важливу роль у процесі «хронізації» АГ через властиву для них нездатність реагувати на тривалі зміни АТ (феномен, відомий як барорефлекторне перемикання). В умовах постійно підвищеного АТ барорецептори зберігають здатність реагувати на зміни тиску, але короткочасно та не можуть повернути його до нормальних цифр. Отже, СНС не пригнічується належним чином, навіть при високому АТ. Хронічна «нечутливість» барорецепторів пов'язана зі старінням, підвищеною активністю цієї системи і надмірною дією ангіотензину II.

Стимуляція СНС внаслідок психічних або фізичних навантажень викликає транзиторне збільшення продукції норадреналіну та, відповідно, підвищення АТ. До найбільш важливих стимулів слід віднести фізичні вправи, які короткочасно підвищують АТ, однак при регулярних заняттях сприяють розвитку тренуваності й ефективному зниженню базальної та стимульованої активності СНС і АТ, а отже, знижують ризик ССЗ [133, 225, 270].

Роль СНС у патогенезі ЕАГ була визначена в різноманітних експериментальних моделях. Модель ГХ, пов'язаної із ожирінням, продемонструвала, що підвищена активність ниркового симпатичного нерва та супутнє збільшення ниркової реабсорбції натрію є ключовими факторами резистентної гіпертензії [75]. На моделі щурів Feng W et al. показали, що внаслідок щоденних інфузій фенілефрину протягом 8 тижнів у тварин розвивалася АГ; АТ нормалізувався за низькосольової дієти після припинення прийому фенілефрину, але після повторного застосування дієти з високим вмістом солі у тварин знову діагностували АГ [93].

Ниркові механізми: надлишок натрію – тиск – натрійурез

Рівень АТ регулюється нирками за допомогою механізму тиск – натрійурез: підвищення системного АТ (і відповідно перфузійного тиску в нирках) викликає посилення натрійурезу і діурезу, завдяки чому об'єм позаклітинної рідини, ОЦК і серцевий викид зменшуються до такого рівня, що

забезпечує повернення АТ до вихідного. Науковці пояснюють, що у цьому полягає механізм довгострокової регуляції АТ. Він діє за принципом зворотного зв'язку, тобто рівень АТ впливає на натрійурез, що в свою чергу визначає значення системного АТ. При АГ функція нирок щодо системного АТ змінена, тому повний обсяг екскреції води і солей можливий лише при підвищеному рівні АТ [145]. Зниження АТ за механізмом зворотного зв'язку активує пресорні механізми, підвищуючи його для збереження водно-сольового гомеостазу, таким чином нирка стає фактором підтримки постійно високого АТ [44, 121]. До факторів, що впливають на підвищення ниркового перфузійного тиску відносять СНС, генетичні фактори та харчування тощо [88]. Підвищення ниркового перфузійного тиску збільшує нирковий інтерстиційний гідростатичний тиск. Підвищення ниркового інтерстиційного гідростатичного тиску впливає на реабсорбцію в каналцях через зміни проникності щільних з'єднань для натрію в проксимальних каналцях, перерозподіл апікальних транспортерів натрію та/або вивільнення ниркових аутокоідів. Ниркові аутокоїди, такі як NO [122], простагландин E2, кініни та ангіотензин II, також можуть регулювати тиск – натрійурез, впливаючи безпосередньо на транспорт натрію в ниркових каналцях. Крім того, хронічне запалення та активні форми кисню можуть опосередковано впливати на механізм тиск – натрійурез [34]. Останнім часом дослідження нових препаратів, пов'язаних з натрійуретичними механізмами, таких як інгібітор рецепторів ангіотензину – неприлизин та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, демонструють зниження смертності та ускладнень, пов'язаних з гіпертензією [333].

Чутливість до солі та гіпертензія

Оскільки надмірне споживання кухонної солі збільшує ризик розвитку ГХ, помірне споживання солі є важливою стратегією у профілактиці серцево-судинних і ниркових захворювань, особливо у людей, чутливих до солі [22, 314]. Чутливість до солі також може підвищуватися зі старінням [128]. Генні мутації або нейрогормональні зміни, які підвищують реабсорбцію натрію в

ниркових каналцях також підвищують чутливість до солі та АТ [243]. Чутливість до солі частіше зустрічається у африканців, ніж у представників європеїдної раси [165]. Незважаючи на, здавалося б, різні причини чутливості до солі, всі особи з сіль-індукованим хронічним підвищенням АТ, мають спільну характеристику порушення механізму тиск – натрійурез та підтримки сольового гомеостазу за рахунок підвищення АТ.

Експериментальні та клінічні дослідження показують, що окремі специфічні ниркові розлади підвищують чутливість до солі:

1. Ураження нирок, що спричиняють втрату функціональних нефронів або зниження коефіцієнта клубочкової капілярної фільтрації;
2. Неоднорідне підвищення преклубочкової резистентності;
3. Нездатність належним чином модулювати РААС;
4. Набуті або генетичні порушення, які прямо чи опосередковано збільшують реабсорбцію NaCl в нирках, особливо в дистальних та збиральних каналцях.

Солечутливість характеризується підвищенням САТ щонайменше на 10 мм рт.ст. протягом кількох годин після навантаження $\text{Na}^+ \geq 5$ грамів. У солечутливих пацієнтів ендотеліальна дисфункція розвивається внаслідок генетичних чинників або факторів довкілля. У відповідь на навантаження сіллю у таких людей зазвичай гіперпродукується трансформувальний фактор росту β (TGF- β), що підвищує ризик фіброзу та оксидативного стресу, а також обмежує біодоступність NO. Тривале споживання великої кількості Na^+ може призвести до дисфункції ендотелію навіть у солечутливих [93]. Wilck N et al. було показано, що високе споживання солі мишами призводить до виснаження *Lactobacillus murinus* у мікробіоті кишечника. Лікування мишей *L. murinus* запобігало загостренню солечутливої гіпертензії шляхом модуляції клітин Т-хелперів 17 [330]. Відповідно до цих висновків, високий вміст солі у раціоні у дослідженні на людях знижував виживання у кишківнику *Lactobacillus spp.*, підвищував активність клітин Т-хелперів 17 і підвищував АТ.

Судинні механізми: дисфункція ендотеліальних клітин, роль оксиду азоту

NO є ефективним вазодилататором, а його вплив не обмежується дилатацією локальної ділянки. Він інгібує проліферативну відповідь гладком'язових клітин судинної стінки, блокує агрегацію тромбоцитів, окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), експресію молекул адгезії. У певних ситуаціях (наприклад, гостра гіпоксія або кровотеча) ендотеліальні клітини, навпаки, стають «причиною» вазоконстрикції як за рахунок зниження продукції NO, так і внаслідок посиленого синтезу вазоконстрикторів – ендотеліну-1, супероксидних аніонів, простаноїдів типу тромбоксану A₂ тощо [43, 67, 91, 241].

Внаслідок тривалого впливу різних ушкоджуючих чинників (ксенобіотики, гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перевантаження) розвивається ендотеліальна дисфункція (ЕД) [43, 96, 146, 161]. Ключова роль у її виникненні належить оксидативному стресу – процесу, що полягає у накопиченні вільних радикалів всередині клітин, які несприятливо впливають на функцію та цілісність клітини (безпосередньо можуть впливати ЛПНЩ, нікотин). NO швидко взаємодіє із супероксидним аніоном, унаслідок чого утворюється нітротирозин. Окремі дослідження показали, що у гіпертензивних щурів у порівнянні із нормотензивними тваринами, а також у хворих на АГ порівняно з обстеженими, в яких АТ знаходиться на фізіологічному рівні, спостерігається підвищена продукція супероксидного аніону. Це свідчить про постійну швидку інактивацію NO та, як результат, підвищення тонуусу артеріол [215, 249, 242, 268].

Хронічне інгібування NO-синтази в експерименті швидко призводить до всіх органічних наслідків важкої та тривалої АГ, включаючи атеросклероз і судинні органи ураження [119, 210, 322]. Важливе значення в патогенезі АГ мають алельні поліморфізми (варіації геному, що визначають індивідуальні особливості особи й полягають у наявності точкових змін у генах або тандемних повторів у різних кількостях) генів NOS. Лише в гені

ендотеліальної NO-синтази зараз відомо 15 алельних варіантів, причому поліморфізми виявляють у промоторі (регуляторних ділянках), екзонах (інформативних ділянках) та інтронах (неінформативних ділянках) [102, 26].

Специфічна інактивація гена ендотеліальної NOS супроводжується збільшенням середнього АТ на 15-20 мм рт.ст. Установлено наявність ураження ендотелійзалежної вазодилатації при АГ, яка зумовлена порушенням синтезу та вивільненням NO [293]. Крім прямої дії на гладком'язові клітини, NO реалізує свій вплив на тонус судин і через автономну нервову систему. NO відіграє двояку роль у регуляції автономного контролю судинного тону, в основному пригнічуючи активність симпатичного відділу й спричиняючи депресорний вплив. Однак, у деяких ділянках центральної нервової системи оксид азоту має симпатоактивуючу та пресорну дію [140, 236]. Таким чином, функція ендотелію має вирішальне значення для здоров'я судин і є основним захистом від атеросклерозу та АГ.

Гормональні механізми: ренін-ангіотензин-альдостеронова система

РААС належить до основних регуляторів судинного тону, водно-електролітного балансу і рівня АТ. У структурному відношенні – це каскадна «гормональна вісь», яка включає ланцюг ензиматичних реакцій, внаслідок яких утворюються біологічно активні пептиди. РААС має широкий спектр впливу на регуляцію АТ, опосередковуючи затримку Na^+ , тиск – натрійурез чутливість до солі, вазоконстрикцію, ЕД та пошкодження судин і відіграє важливу роль у причинно-наслідкових механізмах АГ [129, 176, 200, 247,].

Ренін – протеолітичний фермент і його попередник проренін синтезуються юктагломерулярними міоепітеліальними клітинами, які оточують приносні артеріоли ниркових клубочків. Зниження ниркового аферентного перфузійного тиску, зниження доставки Na^+ до *macula densa*, активація ниркових симпатичних нервів (через стимуляцію β 1-адренорецепторів), підвищений рівень катехоламінів та різноманітні вазодилататори, в т.ч. простагландини E_2 , стимулюють вивільнення реніну. Ключовою функцією реніну є розщеплення ангіотензиногену з утворенням

ангіотензину I. Ангіотензинперетворювальний фермент) розщеплює ангіотензин I з утворенням ангіотензину II, який є центром патогенетичної ролі РААС при АГ [221, 247].

Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором. Окрім того, через рецептори 1-го типу він стимулює виділення клубочковою зоною кори наднирників (*zona glomerulosa*) гормона альдостерону, який синтезується у присутності альдостерон синтази. Зв'язуючись з мінералокортикоїдним рецептором, альдостерон викликає негеномні ефекти (тобто без безпосередньої зміни експресії генів), які включають активацію чутливого до амілориду натрієвого каналу, відомого як епітеліальний натрієвий канал і призводять до стимуляції ниркової реабсорбції Na^+ в кортикальній збірній протоці [195, 335]. Альдостерон також має багато неепітеліальних ефектів, які сприяють ендотеліальній дисфункції, вазоконстрикції та гіпертензії. Вони включають проліферацію клітин гладких м'язів судин, відкладення судинного позаклітинного матриксу, судинне ремоделювання, фіброз і підвищений окислювальний стрес [195]. Крім того, альдостерон індукує експресію трьох генів, пов'язаних з поглинанням води, які забезпечують регуляцію водно-електролітного балансу: ENaC3 – епітеліальний натрієвий канал 3, SGK1 – сироватково / глюкокортикоїд регульована кіназа-1, натрій-калій АТФаза [273, 137].

Вазоконстрикція та підвищення секреції альдостерону – це швидкі ефекти ангіотензину II. Іншими проявами швидкої дії є: підвищені спрага і потреба в кухонній солі, виділення антидіуретичного гормону, посилення всмоктування натрію в кишечнику, що призводить до затримки рідини; підвищена скоротливість міокарда, що збільшує серцевий викид; підвищення активності СНС [100]. Тривалими ефектами ангіотензину II є структурні зміни (ремоделювання) серцево-судинної системи: гіперплазія непосмугованих м'язів судинної стінки та міокарда, відкладання компонентів позаклітинного матриксу, сенсibiliзація кровоносних судин до низьких концентрацій вазоконстрикторів [94, 177].

Дія ангіотензину II реалізується через специфічні трансмембранні рецептори чотирьох типів, що розміщені на зовнішніх мембранах ефektorних клітин. Зв'язування ангіотензину II із G-білком рецепторів призводить до їхньої активації. Найбільш вивченими є рецептори першого та другого типів, що виявлені у серці, печінці, нирках, наднирниках, матці, головному мозку, периферійних симпатичних нервах, лімфатичних органах, ендотеліальних і непосмугованих м'язових клітинах судин, фібробластах і макрофагах [62, 94, 267].

Рецептори ангіотензину першого типу (РА1) зумовлюють усі основні ефекти ангіотензину II: вазоконстрикцію, інотропну дію, гіпертрофію міокарда, стимуляцію продукції альдостерону та вазопресину, вивільнення катехоламінів із наднирників і пресинаптичних мембран [267]. Зв'язування ангіотензину II з РА1 спричиняє також прозапальний ефект завдяки активації внутрішньоклітинного сигнального каскаду ядерного фактора транскрипції каппа В, стимуляції секреції фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6 та циклооксигенази-2 та активації системи комплементу [141, 155, 267]. Вважається, що ангіотензин II є медіатором ЕД та атерогенезу, оскільки регулює експресію молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1, Р-селектин), стимулює утворення супероксид-аніонів, перекисне окислення ліпідів та утворення металопротеїназ, інактивує NO і простациклін, сприяє проникненню моноцитів і лімфоцитів в атеросклеротичну бляшку, підвищує окислення ліпопротеїнів низької щільності у макрофагах [35, 38, 102, 155, 233]. Ще однією властивістю ангіотензину II є стимуляція росту клітин. Спричиняючи гіпертрофію мезангіоальних клітин, він сприяє гломерулосклерозу. Разом з іншими гемодинамічними ефектами РААС це відіграє ключову роль у АГ [233]. Блокада РА1 є основним механізмом дії блокаторів рецептора ангіотензину II, внаслідок чого відбувається пригнічення вказаних ефектів [267, 275].

Рецептори ангіотензину II (РА2) вважаються фізіологічною протипагою РА1. Активація РА2 може безпосередньо протидіяти РА1-залежним ефектам

ангіотензину II через гетеродимеризації обох рецепторів на поверхні клітини. Це обумовлює протизапальну та гіпотензивну дію [226]. В організмі дорослої людини RA2 виявлені у мозковому шарі кори наднирників, матці, яєчниках, ендотелії судин, серці та мозку. Їхня активація спричиняє вазодилатацію та гальмування росту клітин [81]. В інтерлобулярних артеріях нирок RA2 пригнічують біосинтез реніну та утворення ангіотензину II, регулюють натрійурез і клубочковий кровотік [52]. Точна патофізіологічна роль RA2 вивчена недостатньо, але дослідження *in vivo* виявили їхню здатність поліпшувати функцію серця після ішемії / некрозу, сповільнювати процеси ремоделювання міокарда і судинної стінки та зменшувати запалення [90, 102, 267].

Неспецифічне системне запалення та імунна відповідь

Останнім часом переконливо доведено, що в процесі розвитку асоційованих з атеросклерозом ССЗ поряд з численними нейрогуморальними факторами важливе значення має неспецифічне системне запалення (НСЗ) [227]. Особливо важливим у розвитку та прогресуванні ЕАГ набуває цитокінова ланка імунної регуляції як джерело медіаторів запалення. Цитокіни регулюють розвиток місцевих захисних реакцій у тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію. Цитокіни опосередковують утворення неоінтими (нового потовщеного шару артеріальної інтими), тим самим зменшуючи діаметр просвіту резистивних судин, сприяють судинному фіброзу, що призводить до підвищення судинного опору та жорсткості [227]. Цитокіни також впливають на функцію ниркових каналців, посилюючи локальний синтез ангіотензиногену та ангіотензину II, а також сприяючи затримці Na^+ та ОЦК при гіпертензії [132]. В останні роки інтенсивно вивчається роль факторів росту клітин і цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α і ФНП β), які відіграють важливу роль у розвитку гіпертрофії міокарда [39]. До найбільш важливих біомаркерів прозапальної активації відносять VCAM-1; ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-18; металлопротеїнази (ММП-9); месенджери цитокіни (ІЛ-6); продукти тромбоцитарної активації (CD40L,

міелоїдзалежний протеїн 8/14); адипонектин; СРБ, фібриноген і ЦІАП [189]. Матричні металопротеїнази стимулюють деградацію позаклітинного матриксу, забезпечуючи проникнення імунних клітин через стінку судини в інтерстицій уражених органів, сприяючи апоптозу та посилюючи синтез колагену та відкладення матриксу, що призводить до пошкодження органів-мішеней [132]. GWAS виявили поліморфізм одного нуклеотиду SH2B3 (SNP rs3184504), що призводить до заміни амінокислот у адаптерному білку SH2B3 (білка, що бере участь в активації та передачі сигналів Т-клітинних рецепторів), що асоціювало з багатьма аутоімунними та серцево-судинними розладами, у тому числі із ГХ [72].

Дисліпідемія, атеросклеротичні зміни та артеріальна гіпертензія

Механізми, внаслідок яких дисліпідемія зумовлює атерогенез:

1. Хронічна гіперліпідемія, особливо гіперхолістеринемія, може безпосередньо погіршувати функцію ендотеліальних клітин за рахунок посиленого утворення вільних радикалів кисню; останні також зумовлюють швидке розщеплення NO, пригнічують його судиннорозширювальну дію [135].

2. При хронічній гіперліпідемії ліпопротеїни накопичуються в інтимі, де, ймовірно, утворюють дві патогенні похідні – окислені ЛПНГ та кристали холестерину. ЛПНГ окислюються під дією вільних радикалів кисню, що утворюються локально макрофагами або ендотеліальними клітинами і надалі фагоцитуються макрофагами через абсорбційний рецептор, у результаті чого утворюються пінисті клітини. Окислення ЛПНГ стимулює локальне вивільнення факторів росту цикокінів та хемокінів, міграцію моноцитів а також синтез цитотоксичних факторів для ендотеліальних клітин та гладком'язових клітин. Нещодавно було показано що незначні позаклітинні кристали холестерину, виявлені в ранніх атеросклеротичних бляшках, слугують сигналами «небезпеки», що можуть активувати природні імунні клітини, такі як моноцити та макрофаги, для продукування IL-1 та інших прозапальних медіаторів [41, 147, 222]. Підвищені рівні холестерину, ЛПНЩ

та низькі рівні ЛПВЩ у сироватці крові були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ГХ у чоловіків японців працездатного віку [222]. Дослідники Tang N et al (2022) довели, що надмірна маса тіла, ожиріння та дисліпідемія є факторами ризику АГ, а дисліпідемія значною мірою пов'язана з надмірною вагою та ожирінням, що впливає на ризик розвитку АГ у китайців [290].

Інсулінорезистентність та артеріальна гіпертензія: метаболічний синдром

У недавньому дослідженні (Saxena et al. 2014) була виявлена кореляція між хронічним стресом / психічним виснаженням (оцінюється за шкалою стресу / ЕЕГ) і цукровим діабетом. Спостерігали наявність хронічного стресу, підвищення базальної симпатичної активності та ЦД 2 [248]. Було припущено, що підвищення симпатичної активності пов'язане з інсулінорезистентністю через стимуляцію $\alpha 1$ -рецепторів у печінці та м'язах та пригнічення вивільнення інсуліну через $\alpha 2$ -рецептори підшлункової залози. Інсулінорезистентність (гіперінсулінемія) є ознакою метаболічного синдрому. Інсулін може підвищувати АГ за допомогою кількох механізмів: посилення реабсорбції Na^+ в нирках, активація СНС, зміна трансмембранного транспорту іонів та гіпертрофія резистентних судин. Інсулінорезистентність також пов'язана з ожирінням, дисліпідемією, що сприяє атеросклерозу, ремоделюванню судин і подальшим розвитком АГ [70, 153, 193]. АГ може викликати резистентність до інсуліну, змінюючи доставку інсуліну та глюкози до клітин скелетних м'язів, що призводить до порушення засвоєння глюкози. Загальним патогенезом резистентності до інсуліну та ЕАГ може бути активація симпатичної нервової системи, ймовірно, центрального походження [335].

Роль гіперурикемії у розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії

Кілька епідеміологічних та експериментальних досліджень продемонстрували тісний зв'язок між гіперурикемією та АГ, метаболічним синдромом, хронічною хворобою нирок та серцево-судинними подіями [183]. У оглядовому дослідженні C Borghi et al. (2017), було підтверджено, що у

пацієнтів з подагрою, а також у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією ризик розвитку кардіометаболічних захворювань значно зростає і сприяє загальному серцево-судинному ризику за межами ролі традиційних факторів ризику. Крім того, Kuwabara et al. вказали на підвищеного рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові у хворих із ССЗ. Гіперурикемія може бути викликана гіперпродукцією або зниженням ниркового транспорту. Припускається, що ймовірним механізмом розвитку гіпертензії є СК-опосередкована ниркова вазоконстрикція, яку можна коригувати уратознижувальною терапією, тоді як друга фаза спричинена порушенням ниркової екскреції Na^+ , що є необоротним. Внутрішньоклітинна СК стимулює нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат-оксидазу, що призводить до посилення оксидативного стресу в гладких м'язах судин і нирок та, викликаючи зміну мітохондріальної відповіді, знижує ендотеліальний рівень NO, сприяє ініціації та прогресуванню АГ, активації РААС. Мікросудинне захворювання нирок самостійно викликається СК із віком, індукуючи розвиток АГ [45].

Роль вітаміну D у розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії

Рядом досліджень було доведено, що порушення фосфорно-кальцієвого обміну, враховуючи гіперпаратиреоз, стало причиною розвитку АГ і доведене значне зниження екскреції кальцію у пацієнтів із АГ в порівнянні з групою контролю [148, 158]. Також, вітамін D знижує біосинтез реніну в юкстаклубочкових клітинах і, тим самим, активність РААС [24]. Гіпотеза «іонної» теорії розвитку АГ базується на уявленні про патологічну дію збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, зниження внутрішньоклітинного магнію і рН [287]. Низький рівень кальцію у сироватці крові внаслідок дефіциту вітаміну D ((25 [ОН] D) <30 нг/мл) призводить до вторинного підвищення паратгормону, який у свою чергу, збільшує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію гладком'язових клітин, що регулюють тонус судин. Гіповітоміноз D призводить до посилення судинної резистентності та збільшення комплексу інтима-медіа [156]. Проведені

епідеміологічні та клінічні спостереження вказують, що саме низький вітамін-D-статус може бути одним із факторів, що визначає географічні і сезонні коливання захворювання серця та судин [204].

Крім того було вивчено зв'язок між факторами ризику серцево-судинних захворювань та рівнем вітаміну D у сироватці крові серед дорослого населення США. На підставі досліджень був зроблений висновок, що зниження рівня 25(OH)D у плазмі крові асоційоване з важливими чинниками ризику ССЗ [204]. Дослідження *in vitro* підтвердили, що 1,25(OH)₂D, як судинний захисний агент, зменшує шкідливий вплив кінцевих продуктів глікації на ендотелій і покращує активність систем NO [298, 317].

Концентрації 25(OH)D в сироватці від 30 до 100 нг/мл можуть сприяти запобіганню та контролю кардіометаболічних факторів ризику, таких як абдомінальне ожиріння, високий АТ і високий рівень холестерину ЛПНЩ [53]. Напротивагу вищезгаданому, результати кількох інтервенційних досліджень, що вивчали вплив аліментарних добавок вітаміну D на перебіг ЕАГ, виявилися суперечливими [136, 207, 266].

Гендерні відмінності та артеріальна гіпертензія

Вважається, що у чоловіків АТ значно вище, ніж у жінок. Андрогени можуть сприяти вазоконстрикції та розвитку ЕАГ шляхом посилення експресії тромбоксану А₂, експресії норадреналіну, ангіотензину II та активацію ендотелію. Припущено, що тривале введення тестостерону людям, що здійснюють трансгендерний перехід від жінки до чоловіка, підвищує АТ [300]. Екзогенний естроген як комбінований гормональний контрацептив у жінок у пременопаузі або як замісна гормональна терапія у жінок у постменопаузі також може підвищити АТ [246].

Расово-етнічні фактори та артеріальна гіпертензія

У популяції темношкірих АГ є більш поширеною, але також починається в молодшому віці і є більш важкою та викликає більше пошкоджень органів-мішеней. Висока поширеність ЕАГ у темношкірих

афроамериканців пояснюється підвищеним всмоктуванням Na^+ нирками [47, 238].

Чинники довкілля та їхній несприятливий вплив на розвиток та прогресування артеріальної гіпертензії

Як відомо, стрес, ожиріння, тютюнопаління, гіподинамія та надмірне споживання солі, забруднення повітря та зашумленість асоціюють із АГ.

Забруднення повітря: короткочасний вплив забрудненого повітря підвищує АТ (переважно діастолічний АТ) у пацієнтів з нормальними показниками АТ. Вплив дрібних частинок з аеродинамічним діаметром $<2,5$ мкм стимулює аференти легенів, які рефлекторно підвищують симпатичну активність, тоді як найдрібніші частинки можуть потрапляти в системний кровообіг, викликаючи оксидативний стрес і запалення судин. Вплив озону асоціює з підвищеним ризиком передчасної смерті. Результати свідчать про зміни в активності вегетативної нервової системи як причину різкого підвищення АТ, тоді як повільніше порушення функції судин, ймовірно, пояснюється системними запальними реакціями. Кілька досліджень показали, що вагітні жінки, які дихають забрудненим повітрям і піддають своїх майбутніх дітей високому ризику розвитку дитячої АГ [276, 332].

Зашумленість: численні індивідуальні дослідження і мета-аналізи засвідчили про позитивний зв'язок між шумовим навантаженням та АГ. Припускається, що асоціація може бути опосередкована прямими та непрямими шляхами – відповідним є біологічний вплив на вегетативну нервову систему, фізіологію сну та функцію ендотелію [208, 276]).

Тютюнопаління: паління тютюну та використання електронних сигарет підвищує АТ і прискорює атеротромботичні процеси за допомогою різноманітних потенційних механізмів, включаючи шкідливий вплив на функцію ендотелію, запалення, ліпіди та тромбоз [108, 154, 174].

Різне: роль макро- та мікроелементів, калію, магнію, кальцію, фосфору, цитратів, алкоголю, кави, солодких газованих напоїв, високогір'я та

токсичного впливу свинцю також асоціюють із розвитком та прогресуванням есенціальної артеріальної гіпертензії.

За сучасними уявленнями, патогенез ЕАГ багатофакторний та є результатом взаємодії ендогенних чинників, що сприяють розвитку захворювання, та екзогенних впливів, що реалізують таку можливість та незважаючи на численні дослідження, патогенетичні ланки формування ЕАГ і сьогодні лишаються до кінця не вивченими. Тому важливим є пошук ранніх стабільних предикторів можливої появи ЕАГ у популяції та маркерів прогнозу тяжкості її перебігу, які визначатимуть активність метаболізму, протеому та епігеномних структур [297].

1.2 Молекулярно-генетичні предиктори артеріальної гіпертензії.

Підвищений АТ є провідним спадковим фактором ризику ССЗ у всьому світі. Генетична архітектура АТ в даний час налічує понад 30 генів, в т.ч. гени з рідкісними мутаціями, які призводять до моногенних форм гіпертензії чи гіпотензії, та понад 1477 поширених однонуклеотидних поліморфізмів (SNP). Це обумовлює фенотипову гетерогенність АТ і відповідає мозаїчній теорії Педжа, згідно з якою розвиток ЕАГ пов'язаний з цілим комплексом взаємопов'язаних порушень у різних системах: гемодинамічній, метаболічній, нейрогуморальній. Ця теорія розглядає есенціальну гіпертензію не як окреме захворювання, а як сукупність захворювань (підвидів есенціальної гіпертензії) з різним походженням і наслідками. Мозаїка причин артеріальної гіпертензії, якщо вона існує для есенціальної гіпертензії, потребує з'ясування, оскільки вона потенційно відкриває нові можливості для стратифікації, розробки ліків та персоналізованої медицини [182].

Найпоширенішою причиною відмінностей у структурі генів є точкові мутації – однонуклеотидний поліморфізм SNP, що означає заміну однієї азотистої основи на іншу в ділянці ДНК або РНК та призводить до появи тієї чи іншої фенотипової ознаки. Дослідження спадкової ролі SNP, найбільш значущих маркерів «статичного» генома, висвітлюють нові біологічні шляхи

регуляції артеріального тиску, збагачені генами, що експресуються в судинних тканинах, і виявляють потенційні терапевтичні мішені при ЕАГ [310, 311, 329]. Саме вивчення SNP стало особливо зручним для картування генів, ідентифікації мутацій, що сприяло вивченню різноманітних генетичних механізмів, які спричинюють виникнення захворювань, зокрема і серцево-судинної патології, а також зумовило виділення генів, продукти експресії яких здатні брати участь у регуляції АТ та, відповідно, розвитку ЕАГ [110, 329].

Дослідження асоціації геномів виявили понад 100 SNP, що пов'язані з фенотипами АТ, а це дало змогу визначити нові шляхи розвитку ЕАГ [187]. Моногенні форми дисрегуляції артеріального тиску дають важливу інформацію щодо його регулювання та розширення розуміння механізмів розвитку й лікування ЕАГ. Однак певний поліморфізм не завжди пов'язаний з наявністю певної фенотипової ознаки. Зараз відомий феномен плейотропії, що означає, що один і той же поліморфізм може мати кілька фенотипових проявів. Наприклад, генетична схильність до паління пов'язана з 361 поліморфним варіантом у 14 генах, що беруть участь у розвитку серцево-судинної патології [168]. Ці фенотипові відмінності можуть бути зумовлені різними причинами, включаючи взаємодію різних SNP [187, 307]. У клінічній практиці генетичний аналіз частіше проводять шляхом молекулярного тестування «генів-кандидатів» схильності до захворювання. Це гени, спадкові (поліморфні) варіанти яких порівняно незначною мірою впливають на функцію кодованих білків (ферментів), у поєднанні з несприятливими зовнішніми факторами можуть викликати різні захворювання [74]. Враховуючи, що генетична інформація людини в основному стабільна від народження, вона може діяти як ранній предиктор ризику розвитку АГ. Виявлення поліморфних варіантів генів, пов'язаних з високим ризиком його розвитку, може бути одним з перспективних напрямків ранньої діагностики та профілактики цього захворювання, крім того, наявність цієї інформації дозволить уточнити прогноз тих, хто вже страждає на це захворювання, і персоналізує підхід до лікування [74, 168, 180, 182]. Такий персоналізований підхід до лікування,

заснований на отриманій дослідниками інформації про різну дію лікарських засобів, залежно від геному конкретної людини, є вирішальним завданням фармакогенетики. Варто зазначити, що, незважаючи на прогрес, досягнутий у цій галузі медицини за останні роки, досі немає офіційних рекомендацій щодо персоналізованого підходу, що враховує фармакогеноміку антигіпертензивних препаратів; тоді як для, наприклад, пероральних антикоагулянтів, деяких протипухлинних препаратів існують подібні рекомендації.

Дослідження близнюків показали, що спадковість АГ становить 40%. З метою оцінки спадковості АГ, американські вчені використовували дані геномного поліморфізму з дослідження *Atherosclerosis Risk in Communities*. Встановлено, що спадковість становить 20% / 50% і 27% / 39% для систолічного АГ / діастолічного АГ у людей європейського та африканського походження, відповідно [245].

Спектр генів-кандидатів, які беруть участь у реалізації розвитку та прогресування АГ, досить широкий і включає групи генів, які контролюють різні метаболічні та гомеостатичні системи. Зокрема, гени РААС (ген ангіотензиногену (*AGT*), ген реніну (*REN*), ген ангіотензинперетворювального ферменту (*ACE*), ген рецептора ангіотензину-II типу 1 (*AGTRI*) тощо); гени ліпідного обміну (ген аполіпопротеїну А1 (*APOA1*), ген аполіпопротеїну В (*APOB*), ген аполіпопротеїну С (*APOC*), ген аполіпопротеїну Е (*APOE*), ген ліпопротеїнліпази (*LPL*) тощо); гени, що визначають стан ендотелію судин (ген синтази оксиду азоту ендотелію (*NOS*), ген ендотеліну (*EDNI*), ген параоксонази (*PON*) та ін.) [182, 269].

Складний каскад взаємодіючих ланок патогенезу за участю ниркових, нервових, ендокринних, судинних та інших механізмів контролює основні детермінанти АГ – серцевий викид і загальний периферичний опір. Кілька генів у кожній із цих систем сприяють виконанню специфічних функцій, що регулюють АГ. У оглядовому дослідженні Padmanabhan et al. [223], загальногеномна асоціація виявила понад 100 одонуклеотидних

поліморфізмів, пов'язаних з фенотипами АТ, і визначила вірогідні нові шляхи регуляції АТ та можливі мішені для фармакологічних препаратів. Генетичні фактори впливають на регуляцію АТ, як показує порівняння монозиготних і дизиготних близнюків, а також генетично споріднених дітей з усиновленими. Інші генно-асоційовані дослідження включають:

1. Мінорні алелі за двома міссенс-мутаціями в гені *corin* (серинова пептидаза). *Corin* ферментативно перетворює про-ANP і про-BNP в біологічно активні натрійуретичні пептиди, які зазвичай захищають від АГ, відповідно, генетичні порушення захисного механізму можуть призвести до гіпертонії.

2. У недавньому дослідженні було виявлено, що генетичні варіанти транспортера тіаміну призводять до збільшення серцевого викиду та зниження загального периферичного опору судин.

3. Один з групи поширених варіантів включає ген *UMOD*, який кодує уромодулін. Надекспресія уромодуліну викликає активацію чутливого до фуросеміду ниркового натрієвого котранспортера NKCC2. Фармакологічне пригнічення NKCC2 фуросемідом було більш ефективним для зниження АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

4. Дослідження GWAS виявили, що будь який генетичний дефект активності гена eNOS може сприяти високому АТ.

5. Більше того, кілька порушень з одним геном викликають відносно рідкісні форми гіпертензії, змінюючи чисту реабсорбцію натрію. У деяких дослідженнях зміна послідовності як ангіотензиногенних, так і ангіотензинових рецепторів пов'язували з АГ.

Як і зазначалося даними фахової літератури, ЕАГ є мультифакторним захворюванням із чималим внеском генетичної складової. У зв'язку з цим доцільним є вивчення особливостей формування, розвитку цієї патології залежно від поліморфізму генів РААС, зокрема генетичного маркера активності вазоконстриктора ангіотензину II рецептора 1-го типу (*AGTR1*), оскільки саме через стимуляцію *AGTR1* реалізуються основні ефекти ангіотензину-II, неадекватне виділення котрого, як відомо, зумовлює не тільки

підвищення АТ, але й ремоделювання серця та судин [283]. Зацікавленість дослідників спрямована на вивчення поліморфізму *A1166C (rs5168)*, оскільки саме цей поліморфізм пов'язують із варіабельністю функціональної активності рецептора *AGTR1*, що зумовлює розвиток ЕАГ.

Клінічне значення поліморфізму A1166C A>C (rs5186) гена рецептора типу 1 до ангіотензину-II (AGTR1). Ген *AGTR1* локалізований на 3 хромосомі (3q24) і кодує рецептори першого типу до ангіотензину II (АТ-II), розташовані в ендотелії судин та опосередковують усі основні серцево-судинні ефекти ангіотензину. Як і інші компоненти РААС, цей ген бере участь у регуляції АТ [182]. У літературі описано понад 50 його поліморфних варіантів. Найбільше клінічне значення має поліморфізм *A1166C A>C (rs5186)*. При цьому відбувається трансверсія нуклеотиду аденіну на цитозин (нонсенс-мутація) у положенні 1166 нуклеотидної послідовності гена. Це призводить до зміни активності рецептора ангіотензину II (G-протеїнзв'язувального), який є представником суперсімейства клітинних рецепторів і здійснює передачу гормональних сигналів [18].

Наявність С-алеля у поліморфізмі *A1666C A>C* призводить до підвищеної чутливості РА1 до нормального рівня АТ-II, а, отже, і вищих рівнів АТ. Розповсюдженість цього поліморфізму серед європеїдної раси досить широка і становить 27%. Дослідження показали, що особи, які страждають на ЕАГ, достовірно частіше мали генотип *A/C* або *C/C* гена *AGTR1* у порівнянні зі здоровими людьми [160, 274, 235].

Наявність даного поліморфізму асоціює зі зміною регуляції експресії гена *AGTR1* за допомогою взаємодії з мікроРНК *miR155*, яка є некодуючою молекулою РНК, здатною комплементарно зв'язуватися з нетрансльованими ділянками мРНК-мішені. МікроРНК *miR155* негативно регулює експресію гена *AGTR1*, що призводить до збільшення синтезу білка та асоціює із розвитком АГ [54]. Крім цього, існують ще 3 аспекти регуляції рецептора *AGTR1*. По-перше, активація рецептора *AGTR1* зменшує кількість рецептора у

клітині. По-друге, тривала стимуляція АТ-II спричиняє зменшення продукції АТ-II через протеїнкінази. По-третє, модуляція експресії гена *AGTR1*.

Крім того, було показано, що ген *AGTR1* відіграє важливу роль у генезі атеросклерозу. Дослідження, проведене в Китаї у 2017 році, показало, що генотип *АС* гена *AGTR1* може бути додатковим незалежним фактором ризику рестенозу після імплантації стенту з лікарським покриттям у пацієнтів з ІХС старше 60 років [336].

Одним з найважливіших факторів, що сприяють реалізації тієї чи іншої генетичної інформації, є епігенетичний вплив. Одним з епігенетичних механізмів регуляції експресії генів є метилювання ДНК, тобто метилювання цитозину до 5-метилцитозину, в першу чергу на сайтах CpG-динуклеотидів [143]. Дослідники Li X, Wu N, Ji H з Китаю довели, що метилювання *AGTR1* бере участь у регуляції експресії гена *AGTR1* і що гіперметилювання *AGTR1* асоціює з ризиком розвитку ІХС саме у чоловіків, але не у жінок, через гендерзалежні ефекти патогенетичних механізмів [175]. За даними ряду досліджень, мутантний *С*-алель гена *AGTR1* є найбільш несприятливим у плані прогнозу частоти розвитку і ступеня ГЛШ, діастолічної дисфункції, жорсткості аорти у хворих на АГ, супроводжується підсиленою вазоконстрикцією у відповідь на АТ-II та зростанням вазопресину [65].

Клінічне значення поліморфізму rs228570 гена VDR

Оскільки РААС є багаторівневим складним механізмом регуляції судинного тону, метаболічного гомеостазу, водного і електролітного балансу, то дослідження її складових, зокрема генетичного метаболічного регулятора активності РААС – вітаміну D (*VDR*), є важливим у патогенезі ЕАГ та можливих шляхах фармакогенетичної корекції і превенції тяжкого перебігу ЕАГ та можливих ускладнень. Ген *VDR* розміщений на хромосомі 12q і має численні загальні алельні варіанти. Він включає 15 екзонів (кодуючі білок екзони: 2–9 і неперекладені екзони: 1a – 1f) та дві альтернативні промоторні області [28]. Ген *VDR* містить безліч алельних варіантів, і деякі з них можуть призводити до змін у функції *VDR*. Більшість поліморфізмів у гені *VDR*

локуються в регуляторних областях, таких як 5'-промоторна область та 3'-UTR, а не в кодуєчих екзонах. Варіація регуляторної області гена може змінити послідовність білка і може призвести до різких функціональних ефектів, таких як зміна спорідненості до ліганду або зв'язування з ДНК. На сьогоднішній день відомо п'ять поліморфізмів в локусі гена *VDR*: екзон 2 індукуючого поліморфізм кодона, який досліджується шляхом рестрикції ферменту *FokI*; кластер поліморфізму в 3'-кінці гена *VDR*, що досліджується методом рестрикції ферментів *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*; а також поліаденілазуючого поліморфізму 4, який локалізується в кінці *VDR*3'-ділянки, що не транскрибується [28].

VDR належить до ядерних внутрішньоклітинних рецепторів підтипу РРХ. До них також відносять гормони щитоподібної залози, стероїдні гормони. Саме ця група рецепторів тримає під контролем експресію генів, що відповідають за трансмембранний транспорт іонів, регулюють функції проліферації, апоптозу, метаболізму [19]. *VDR* володіють високою спорідненістю з гормонально-активною формою вітаміна D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, секреція якого залежить від концентрації кальцію та фосфору в організмі [326]. При гіпокальціємії рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) підвищується, а він, в свою чергу, стимулює активність ниркової 1α -гідроксилази та активує синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Кальцитріол зв'язується з *VDR* та пришвидшує абсорбцію кальцію в тонкій кишці [64].

Проведені дослідження вказують, що вітамін D належить до групи жиророзчинних вітамінів, проте на відміну від інших вітамінів, він є справжнім гормоном. Він є біологічно неактивним, надає неспецифічні біологічні ефекти за рахунок взаємодії зі специфічними рецепторами, що розташовуються в ядрах клітин різних органів та систем. Вітамін D проходить двоступеневу метаболізацію (спочатку в печінці, а згодом у нирках) і перетворюється на активну гормональну форму (кальцитріол). Саме така форма поводить себе як істинний гормон, тому і називають його D-гормоном. Він має здатність генерувати і модулювати біологічні реакції в тканинах-

мішенях за рахунок регуляції транскрипції генів. D-гормон регулює експресію близько 3% всього геному людини. У дослідженні Lin R. та співавт. вказано, що від 500 до 1000 генів, локалізованих в різних хромосомах, можуть активуватися безпосередньо під впливом *VDR*-лігандів [252, 181].

Вітамін D, зв'язуючись зі своїм рецептором (*VDR*), впливає на гомеостаз кальцію, фосфору та метаболізм кісток, а також на позаскелетні функції, такі як проліферація клітин, імуномодуляція, онкогенез [101], ендотеліальна функція, запалення, модуляція активності РААС, яка, зокрема, регулює АТ [292, 328, 296]. Ряд досліджень підтвердили, що люди, в яких знижена сироваткова концентрація 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D), біомаркера статусу вітаміну D в організмі, мають підвищений ризик ЕАГ [25, 78, 97, 169, 197, 202, 252].

Одним з найбільш широко вивчених SNP в гені *VDR* є поліморфізм, відомий як рестрикційний фрагмент *FokI* (rs228570 або rs10735810), що характеризується заміною тиміну на цитозин у кодоні ініціації трансляції (AGT) на хромосомі 12q13.1 екзону 2. Дослідження, в яких повідомляють дані про гіпертонію, показали суперечливі результати: деякі дослідження виявляли значний статистичний зв'язок між *FokI* і високим АТ [85, 163], а інші показали протилежні результати [306].

FokI є єдиним поліморфізмом *VDR*, що призводить до зміненої довжини білка, що, ймовірно, має функціональні наслідки, такі як дефіцит або надлишок вітаміну D та/або денатурація активної форми вітаміну D [126]. Варіант *A* або *T* (алель *f*) у *FokI* призводить до продукції повноцінного білка (427 амінокислот) з нижчою біологічною активністю порівняно з поліморфною формою, що містить варіант *G* або *C* (алель *F*); варіанти *G* і *C* генерують більш короткий білок з 424 амінокислот. *VDR* з генотипом *FokI GG* або *CC (FF)* призводить до підвищення активності білка *VDR* порівняно з такою з генотипами *GA* або *CT (Ff)* або *AA* або *TT (ff)* (23,28–31). Таким чином, домінантні гомозиготи (*FF*) і гетерозиготи (*Ff*) мають у 2,2 рази вищий ризик гіпертонії, ніж рецесивні гомозиготи (*ff*) [85].

В одному із недавніх мета-аналізів було продемонстровано вплив *FokI* на ризик розвитку ЕАГ. Було виявлено, що алель *f* пов'язаний зі значно нижчими шансами ЕАГ у глобальному аналізі за адитивною / гомозиготною та загальною / рецесивною генетичними моделями, особливо в азіатській популяції та, зокрема, у південній популяції, яка знаходиться під ризиком /домінантна, адитивна / гомозиготна та поширена / рецесивна моделі. Однак, результати не були значущими для європейців. Ці дані можна пояснити етнічними відмінностями, оскільки SNP *FokI* відіграє багатофункціональну роль у ЕАГ і варіює між етнічними популяціями, що вказує на вплив генетичних та екологічних факторів [219].

Wang et al виявили, що поліморфізм *VDR BsmI* і *FokI* асоціює з АГ в популяції США. Swarna et al, проведені серед індійської популяції, припустили, що поліморфізм *VDR FokI* є фактором ризику ЕАГ. Тим не менш, висновки про зв'язок між *VDR* та АГ є суперечливими через відмінності в окремих зразках та схемах дизайну.

Генні мутації сприяють розвитку АГ та їх алельні варіанти призводять до підвищення (або зниження) АТ. Стандартна модель стверджує, що ефекти цих множинних алелей є адитивними, і кожен генетичний варіант сприяє приросту або зниженню рівня АТ [224]. Результати моделювання генетичного ризику дають можливість профілактичній медицині за допомогою ранніх інтервенцій компенсувати вплив спадковості на як майбутні ризики ССЗ, так і розвитку ЕАГ зокрема [187, 311].

1.3 Можливості діагностичного пошуку та прогнозування артеріальної гіпертензії в умовах сьогодення

Упродовж останніх трьох декад загальний рівень АГ у відсотках на планеті загалом змінився незначно (незважаючи на подвоєння кількості хворих, збільшилась загальна чисельність населення Землі та його старіння), але тягар перемістився з багатих економічно розвинених країн на країни з низьким і середнім рівнями доходу. У 2019 році понад мільярд людей з

гіпертонією (82 % усіх хворих на ЕАГ у світі) проживали в країнах з низьким і середнім рівнем доходу.

Незважаючи на те, що діагностувати артеріальну гіпертензію легко і відносно легко лікувати за допомогою недорогих препаратів, дослідження виявило значні прогалини в діагностиці та лікуванні. Близько 580 мільйонів людей з артеріальною гіпертензією (41% жінок і 51% чоловіків) не знали про свій стан, оскільки їм ніколи його не діагностували.

Дослідження також показало, що більше половини людей (53% жінок і 62% чоловіків) з ЕАГ, або загалом 720 мільйонів людей, не отримували лікування, яке їм необхідно. Невтішними є дані ефективного контролю АТ: ліки є ефективними менш ніж у 1 з 4 жінок і 1 з 5 чоловіків із ЕАГ [187, 335].

Професор Маджид Еззаті, старший автор дослідження та професор глобального екологічного здоров'я в Школі громадського здоров'я при Імперському коледжі Лондона, сказав: «Близько півстоліття після минуло з того часу, як ми почали лікувати гіпертонію, яку легко діагностувати та лікувати за низьку вартість лікарських препаратів. Це невдача громадського здоров'я, що так багато людей з високим артеріальним тиском у світі все ще не отримують необхідного лікування» [187].

Чоловіки та жінки в Канаді, Ісландії та Республіці Корея, швидше за все, отримували ліки для ефективного лікування та контролю гіпертонії, причому понад 70% пацієнтів з гіпертонією отримували лікування у 2019 році. Порівняно, чоловіки та жінки в країнах Африки на південь від Сахари, країни Центральної, Південної та Південно-Східної Азії, а також острівні країни Тихого океану найменш вірогідно отримують ліки. У ряді країн цих регіонів рівень лікування був нижче 25% для жінок і 20% для чоловіків, що створило величезну глобальну нерівність у лікуванні [109, 323]. Надихає те, що деякі країни із середнім рівнем доходу успішно розширили лікування і зараз досягають кращих показників лікування та контролю, ніж більшість країн із високим рівнем доходу. Наприклад, Коста-Ріка та Казахстан мають вищі показники лікування, ніж більшість країн із високим рівнем доходу [109, 216].

Відповідно до більшості міжнародних рекомендацій [7, 297, 318, 319], рекомендованим рівнем для встановлення діагнозу АГ є рівень САТ у межах ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. Вимірювання офісного АТ найчастіше є основою для діагностики ЕАГ та подальшого спостереження пацієнта. Зазвичай для підтвердження діагнозу ЕАГ необхідно 2–3 візити з інтервалом 1–4 тижні (залежно від рівня АТ). Варто зазначити, що діагноз АГ може бути встановлений за один візит у разі, якщо показник АТ становить $\geq 180/110$ мм рт. ст. та є документально підтвержені дані про супутні ССЗ.

«Основний» діагностичний підхід полягає у зборі повного медичного та сімейного анамнезу пацієнта, лабораторних обстеженнях, інструментальній діагностиці та функціональних тестах.

Пацієнти з АГ часто мають безсимптомний перебіг хвороби, однак специфічні симптоми можуть свідчити про вторинну АГ або ускладнення АГ, які потребують диференційної діагностики та подальших досліджень. То ж важливо з'ясувати первинна чи вторинна АГ, тривалість недуги, попередній рівень АТ, анамнез застосування антигіпертензивних препаратів та інших лікарських засобів (зокрема безрецептурних), прихильність до лікування. Окрім того, фактори ризику: особистий анамнез ССЗ (інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт, транзиторні ішемічні напади, ЦД тощо), а також симптоми, що свідчать про вторинний генез АГ: м'язова слабкість/тетанія, спазми, аритмія (гіпокаліємія/первинний альдостеронізм), набряк легень та ін.

Лабораторні обстеження: аналіз крові: рівні натрію, калію, креатиніну в сироватці крові, глюкози натще; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); ліпідний профіль; загальний аналіз сечі; 12-канальна електрокардіографія (ЕКГ) для виявлення фібриляції передсердь, гіпертрофії лівого шлуночка, ішемічної хвороби серця.

Інструментальна діагностика включає такі методи дослідження: ультразвукове дослідження (УЗД) серця; УЗД нирок; комп'ютерна томографія

(КТ) / магнітно-резонансна (МРТ) ангіографія для виключення захворювання нирок, фундоскопія, КТ/МРТ головного мозку.

Функціональні тести: гомілковостопний брахіальний індекс; альбумін/креатинінове співвідношення. Функціональні тести печінки.

Кардіоваскулярні фактори ризику. Більше 50% хворих на АГ мають додаткові кардіоваскулярні фактори ризику. Оцінка додаткових факторів ризику повинна бути частиною діагностичного обстеження пацієнта із АГ, особливо за наявності ускладненого сімейного анамнезу. Найпоширенішими додатковими факторами є ЦД (15–20%), порушення обміну ліпідів (30%), ожиріння (40%), гіперурикемія (25%), метаболічний синдром (40%), малорухливий спосіб життя, а також шкідливі звички (тютюнопаління, алкоголь). Наявність одного або декількох додаткових кардіоваскулярних факторів ризику підвищує ризик ішемічних, цереброваскулярних та ниркових захворювань у хворих на АГ. Надійну оцінку кардіоваскулярного ризику можна отримати, включивши інші фактори ризику, такі як вік (>65 років), стать (чоловіки > жінки), частота серцевих скорочень (>80 уд./хв), надмірна маса тіла, ЦД, високий рівень фракцій ліпідів, сімейний анамнез, ранній початок менопаузи, шкідливі, психосоціальні чи соціально-економічні фактори та ін.

Ураження органів-мішеней.

Мозок: транзиторна ішемічна атака чи інсульт є найпоширенішими проявами ураження мозку при АГ. Ранні субклінічні зміни можуть бути діагностованими за допомогою МРТ. Однак внаслідок вартості та обмеженої доступності, МРТ головного мозку не є рекомендованим рутинним методом для клінічної практики лікаря, однак цей метод необхідно враховувати при обстеженні пацієнтів із неврологічними порушеннями, зниженням когнітивних функцій та втратою пам'яті.

Серце: рекомендоване проведення 12-канальної ЕКГ для рутинного обстеження пацієнтів з АГ, а також визначення інших критеріїв: індекс

Соколова-Лайона ($SV1+RV5 \geq 35$ мм), індекс Корнелла ($SV3+RaVL > 28$ мм для чоловіків або > 20 мм – для жінок), добуток Корнелла (> 2440 мм мс).

Нирки: визначення креатиніну, ШКФ та альбумінерії.

Артерії: УЗД сонних артерій, аорти та артерій нижніх кінцівок (з визначенням гомілко-стопного брахіального індексу). Хоча наявні дані про клінічну ефективність цих діагностичних методів, однак ISH не рекомендує їх застосовувати для рутинного обстеження пацієнтів з АГ. Винятком є наявність у пацієнта неврологічних симптомів, ізольованої систолічної гіпертензії або при підозрі на наявність захворювання периферичних артерій.

Очі: фундоскопію рекомендовано проводити пацієнтам з АГ II ступеня. Усі інші вищезазначені методи можуть бути ефективними для оптимізації менеджменту АГ і їх необхідно враховувати у разі їхньої клінічної доцільності, оскільки недостатньо дієва рання діагностика ЕАГ та супутніх станів призводить до спершу «прихованого» ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка, хронічної хвороби нирок, ураження судин, тощо) за відсутності клінічної симптоматики, що визначає невтішний серцево-судинний прогноз пацієнта та знижує можливості ефективного лікування. Тому важливим є пошук раних стабільних предикторів можливої появи ЕАГ у популяції та маркерів прогнозу тяжкості її перебігу, які визначатимуть активність метаболізму, протеому та епігеномних структур [297]

Розуміння генетичної архітектури АТ та АГ було підкріплено технологічними інноваціями у високопродуктивному генотипуванні та секвенуванні, а також широкомасштабними міжнародними спільними зусиллями. Однак, хоча дослідження моногенних синдромів швидко виявили причинні молекулярні механізми, які порушують регуляцію АТ, існує лише обмежений функціональний зв'язок сигналів GWAS із молекулярними аспектами АГ. Таким чином, основним завданням у найближчому майбутньому є перетворення відкриттів SNP з GWAS на причинно-наслідкові молекулярні механізми. На цьому етапі, коли відкриття генетичних варіантів, пов'язаних з ознакою АТ, прогресує поетапно зі збільшенням розмірів вибірки

разом із використанням інструментів імпутації та біоінформації, архіважливо врахувати історію досліджень генетики АТ і передбачити майбутнє. Вимірювання швидкості пульсової хвилі, центрального АТ, є фенотиповими показниками, які вважаються кращими маркерами ризику, але прогрес є повільним і обмеженим у поширенні цих показників у великих масштабах. Нещодавні дослідження GWAS були зосереджені на обширних біоінформаційних підходах *in silico*, щоб зв'язати SNP GWAS з мішенями для фармакологічних препаратів. Однак потенціал GWAS може бути реалізований лише в тому випадку, якщо SNP можуть бути пов'язані з причинними генами та механізмами, які потім можуть бути націлені для терапевтичних заходів. Відкриття *UMOD* є прикладом нового механізму, виявленого GWAS, який потенційно може бути мішенню для ліків; однак це також підкреслює необхідний масштаб фізіологічної та молекулярної диференціації панелі із >50 SNP, які були виявлені для АТ, розробки та відкриття фармакологічних препаратів [224].

Незважаючи на чисельні дослідження в галузі метаболічних розладів, як предикторів ССЗ, ЕАГ, потребують детального дослідження питання змін метаболічно-гормональних параметрів з урахуванням генетичних предиктів, які визначають активність метаболізму і протеому в організмі людини у поєднанні з її стилем життя та епігеномними структурами.

Враховуючи зазначене вище, а також високу смертність від ССЗ та інвалідизуючі наслідки ураження *UMOD* за ЕАГ та їх соціальний тягар для суспільства загалом і кожної сім'ї зокрема [318], виникає потреба покращити ефективність раннього прогнозування і діагностики метаболічних порушень та їх зв'язку з тяжкістю перебігу ЕАГ, з метою вторинної профілактики та корекції терапевтичної тактики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження.

У дослідженні взяло участь 110 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття артеріального тиску (АТ), помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику (ССР) та 60 практично здорових осіб. Критеріям включення відповідало 100 хворих на ЕАГ, які склали дослідну групу. Серед пацієнтів, що пройшли скринінг було 25,0% чоловіків та 75,0% жінок. Вік хворих коливався від 41 до 74 років і у середньому становив $57,86 \pm 7,81$ років. Контрольну групу склало 60 практично здорових, віком від 30 до 58 років, у середньому – $46,37 \pm 6,77$ років. Необхідно зауважити, що особи дослідної та контрольної груп не перебували у родинних стосунках.

Дослідження було проспективним, одномоментним, когортним, на кшталт «контроль-випадок», виконано в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.38 – «загальна практика – сімейна медицина»). Набір клінічного матеріалу для дослідження проводили на базі Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Міська поліклініка №3» м. Чернівці, з вересня 2018 року по грудень 2018 року.

У постановці клінічного діагнозу ЕАГ керувалися діючим наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, рекомендаціями Європейських товариств кардіології і гіпертензії (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension – ESC/ESH) 2018 року та Національного інституту з питань охорони здоров'я та догляду (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) 2019 року [8, 319], з урахуванням типових скарг, анамнезу хвороби, життя та результатів лабораторно-інструментальних досліджень. Дотримання вимог біоетики. Дослідження проводили із дотриманням Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964-2000 р.), основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та

біомедицину, Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 року «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісії з питань етики» та змінами до нього, внесеними Наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014.

Дослідження на етапі планування пройшло схвалення Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень при Буковинському державному медичному університеті МОЗ України (Протокол №8 від 08 квітня 2021 року) і затвердження на засіданні Вченої ради БДМУ (Протокол №10 від 17 червня 2016). На засіданні Комісії з біоетики схвалено і рекомендовано до використання формуляр інформованої згоди пацієнта та карту його обстеження. Після етапу скринінгу всі обстежені дослідної та контрольної груп підписали відповідну форму інформованої згоди на проведення всіх пов'язаних із дослідженням процедур та участь у дослідженні.

Критерії включення пацієнтів:

1. Наявність у хворих ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття АТ, відповідно до національних вимог та рекомендацій ESH/ESC (2018) і NICE (2019) [318], за стабільного підвищення САТ ≥ 140 мм рт. ст., і/або ДАТ ≥ 90 мм рт.ст., яке підтверджувалось при повторних вимірюваннях АТ (не менше, ніж 2-3 рази у різні дні упродовж місяця) і об'єктивних ознак органічних гіпертензій-опосередкованих пошкоджень органів (Hypertension-mediated organ damage - НМОД) без симптомів з їх боку чи порушення функції (у всіх реєстрували гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) за даними ЕКГ і / чи ЕхоКГ);
2. Вік від 40 до 70 років;
3. Добровільна згода на участь у дослідженні.

Критерії невключення пацієнтів до дослідження:

1. ЕАГ III стадії; вторинна артеріальна гіпертензія; злякисна, або неконтрольована артеріальна гіпертензія; хронічна серцева

- недостатність вище, ніж II функціональний клас (NYHA III-IV);
2. Перенесені в анамнезі серцево-судинні ускладнення (гострий коронарний синдром: гострий інфаркт міокарда, мозковий інсульт, транзиторна ішемічна атака, тощо), гостра гіпертензивна енцефалопатія, судинна деменція, цукровий діабет типу 1, суб- і декомпенсований ЦД типу 2 (із ураженням органів-мішеней діабету);
 3. Суб- та декомпенсовані захворювання печінки (втричі перевищують норму рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази);
 4. Бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень III-IV стадії зі значенням ризику C або D (GOLD 2019);
 5. Загострення хронічного запального процесу будь-якої локалізації упродовж останніх 3-х місяців;
 6. Психічні розлади;
 7. Онкологічні захворювання;
 8. Прийом кортикостероїдів;
 9. Прийом пероральних контрацептивів;
 10. Вагітність, або період лактації.

Дизайн / етапи дослідження:

1. Відбір хворих на ЕАГ загалом для дослідження та скринінг на відповідність критеріям включення / невключення;
2. Виконання наступних основних анамнестичних (збір анамнезу життя та хвороби), клінічних (огляд, загальний аналіз крові та сечі, вимірювання частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного АТ (САТ, ДАТ)); антропометричних (зріст, маса тіла, ІМТ, обвід стегон та талії (ОС, ОТ)) обстежень; лабораторних, а саме: біохімічний (білірубін та його фракції, ферменти печінки, глюкоза, креатинін, сечова кислота, сечовина); колориметричний, ензиматичний (ліпідний спектр крові); потенціометричний метод для аналізу електролітів (іонізований кальцій сироватки); імунохемілюмінісцентний (паратиреоїдний гормон (ПТГ), 25-ОН вітамін D); генетичний (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу

(qRT-PCR, ПЛР)) для детекції поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570) та інструментальних (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, за потреби – сонографія органів черевної порожнини) досліджень; статистичний аналіз отриманих даних загалом у дослідній та контрольній групах;

3. Розподіл пацієнтів на групи залежно від статі, ІМТ, рівня АТ, 25-ОН вітаміну D, поліморфних варіантів досліджуваних генів *VDR* (rs2228570) та *AGTR1* (rs5186), тощо; статистично опрацювання отриманих даних,

4. Комплексний аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформовано групи високого ризику тяжчого перебігу ЕАГ та можливих метаболічних розладів, а також розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і діагностики тяжчого перебігу ЕАГ з урахуванням отриманих даних.

Серед обстежених переважали соціально активні люди працездатного віку (рис. 2.1).

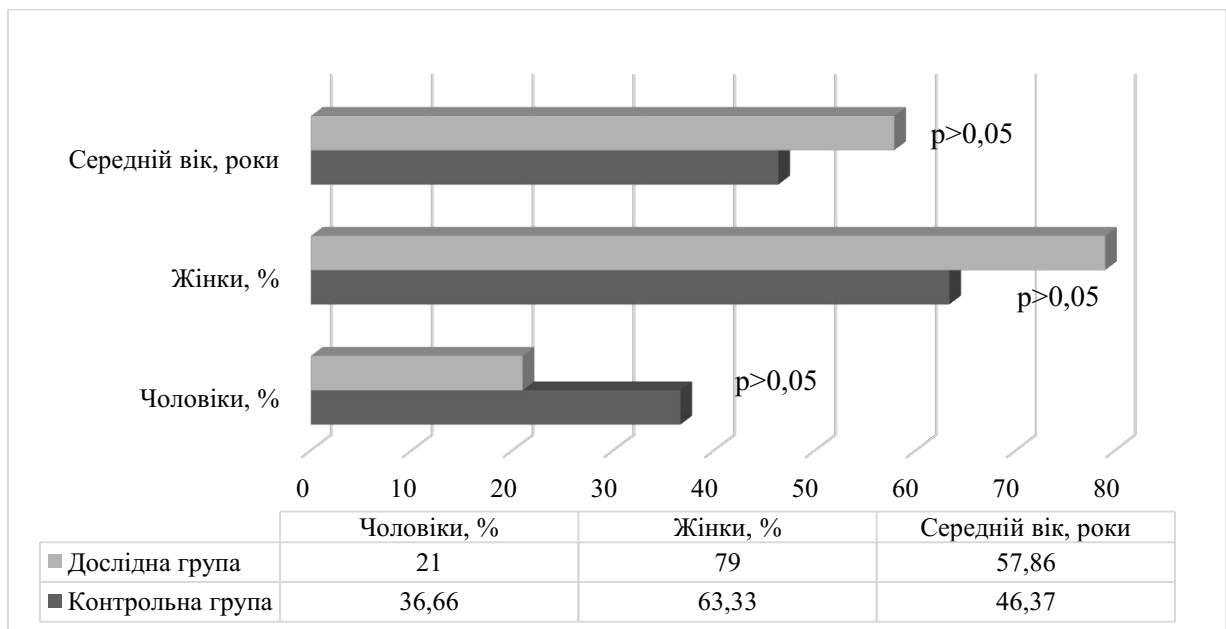


Рис. 2.1 Гендерний та віковий розподіл обстежених.

Середній вік у дослідній та контрольній групах статистично значимо не відрізнявся. Вік хворих (n=100) коливався від 41 до 74 років і у середньому становив $57,86 \pm 7,81$ років. Вік осіб контрольної групи (практично здорових, n=60) – від 30 до 58 років, у середньому $46,37 \pm 6,77$ років ($p > 0,05$). Серед

обстежених домінували жінки над чоловіками у 2,72 разу, незалежно від групи. Необхідно зауважити, що особи дослідної та контрольної груп не перебували у родинних стосунках.

Обтяжену спадковість за серцево-судинними захворюваннями (наявність ССЗ у батьків, чи родичів по прямій лінії у чоловіків до 55 років, у жінок – до 65 років) спостерігали у 69% (n=69) хворих на ЕАГ та у 40% практично здорових ($\chi^2=12,96$; $p<0,001$) (рис. 2.2). 16% хворих активно курили, тоді як серед практично здорових таких, що курили 10% ($p>0,05$). У 27% обстежених дослідної групи був супутній компенсований ЦД 2 типу, у той час як в контрольній групі дану патологію не виявили зовсім.

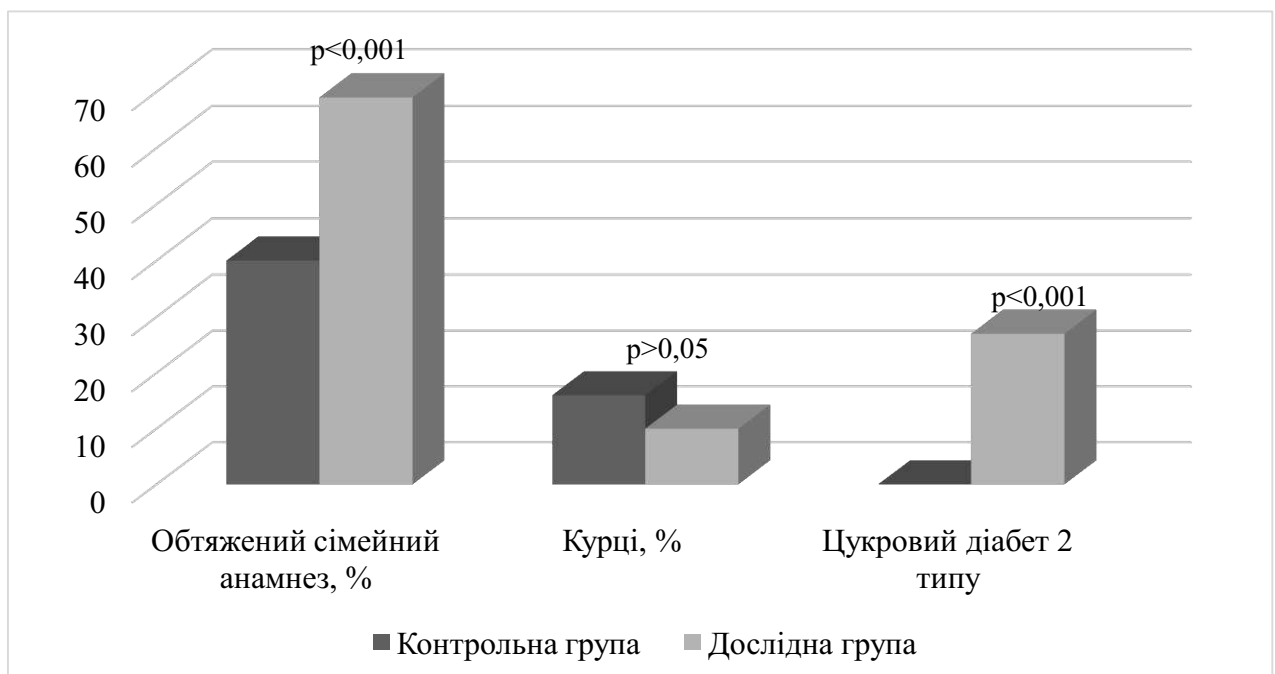


Рис. 2.2 Окремі чинники ризику серед обстежених

Супутню серцево-судинної патології виявили у 15% осіб дослідної групи ІХС (стабільна стенокардія напруги I-II ФК), у 4% – перенесені в анамнезі міокардити, у 10% осіб – дисциркуляторну енцефалопатію I-II ст, у 5% – хронічні захворювання периферійних артерій. Більша половина пацієнтів (52%) та 1/3 осіб групи контролю (33,33%) мали хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту у фазі ремісії ($\chi^2=5,28$; $p=0,022$), залізо- (і/чи вітамін В₁₂-фолієво дефіцитну) анемію – у 10% і 5%, відповідно ($p>0,05$).

У майже кожного п'ятого пацієнта (21%) ІМТ встановили в межах нормального значення ($<24,9 \text{ кг/м}^2$), у 40% ($n=64$) осіб виявили підвищену масу тіла (ІМТ = $25-29,9 \text{ кг/м}^2$), майже у кожного четвертого (24%) ІМТ був на рівні ожиріння (ОЖ) I ступеня (ІМТ = $30,0-34,9 \text{ кг/м}^2$), у 15% всіх обстежених діагностували ОЖ II і III ступенів (11% і 4% відповідно) – ІМТ $>35,0 \text{ кг/м}^2$ (рис. 2.3). У групі контролю частіше зустрічали осіб із нормальною масою тіла (ІМТ $<24,9 \text{ кг/м}^2$) – на 31% ($\chi^2=22,01$; $p<0,001$) більше порівняно з хворими на ЕАГ.

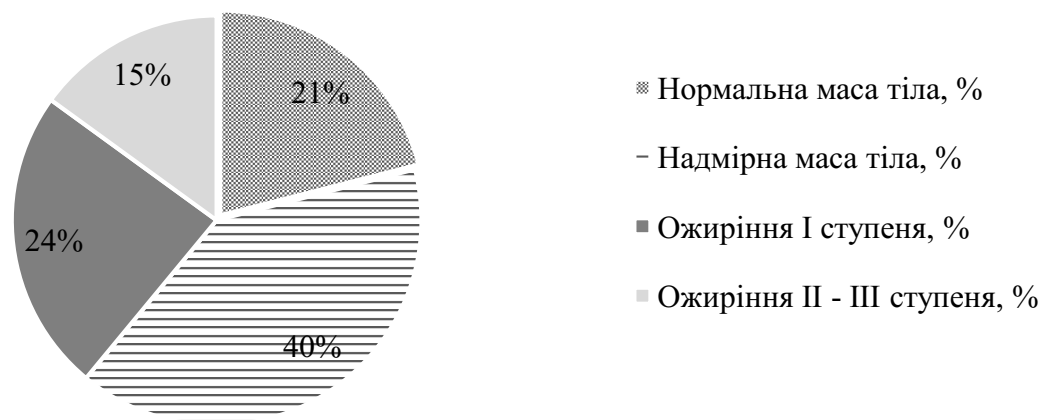


Рис. 2.3 Розподіл хворих за індексом маси тіла (%).

У 2/3 пацієнтів виявили 1-й ступінь підняття АТ (САТ: $140-159$ та/або ДАТ: $90-99$ мм рт.ст.) (62%), удвічі менше було таких із 2-м ступенем АТ (САТ $>160-179$ та/або ДАТ $>100-109$ мм рт.ст.) (31%), що становило приблизно третину від усіх хворих, і тільки у 7% спостерігали 3-й ступінь елевації АТ (САТ ≥ 180 та/або ДАТ ≥ 110 мм рт.ст.) (рис. 2.4).

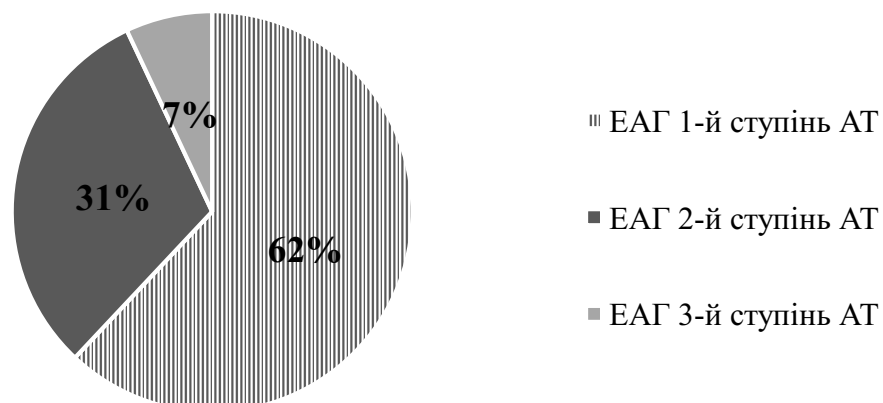


Рис. 2.4 Розподіл хворих за ступенем підйому артеріального тиску (%).

Дві третини пацієнтів з ЕАГ (66%) мали низький рівень вітаміну 25(ОН)Д (<30 нг/мл), тоді як у контрольній групі – 83,33%. Низький рівень іонізованого Ca²⁺ (<1,12 ммоль/л) спостерігали у 12% хворих на ЕАГ та у 16,67% обстежених групи контролю. Зростання значення паратгормону крові (>65,0 пг/мл) було зареєстровано у 21% хворих та у 30% групи контролю (18 осіб).

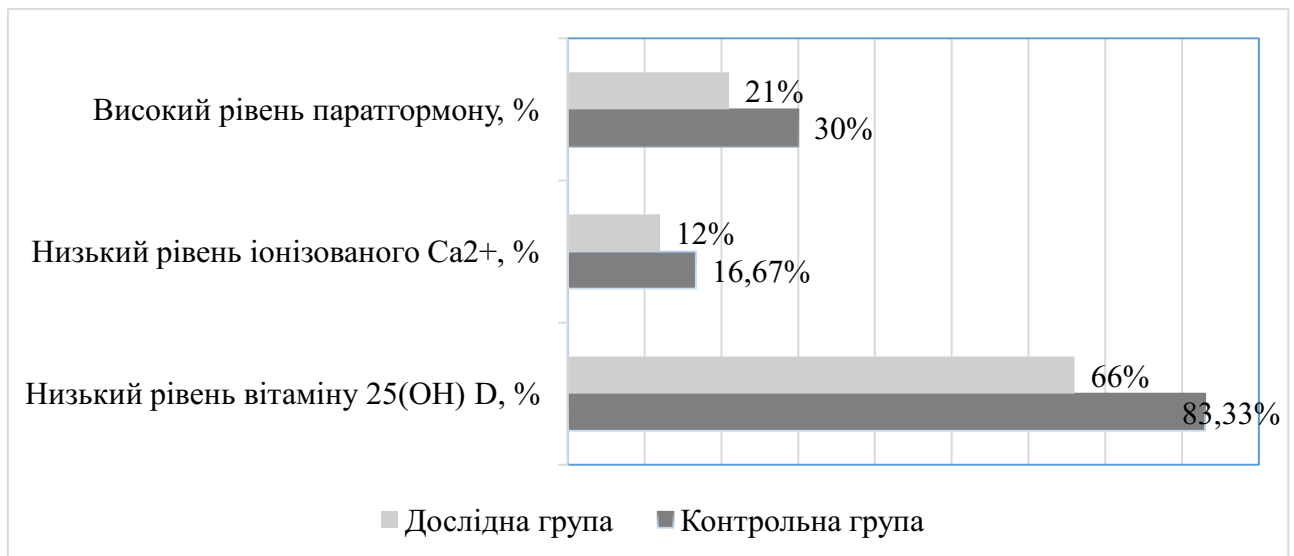


Рис.2.5 Розподіл хворих залежно від рівнів вітаміну Д, паратгормону та іонізованого Ca²⁺ у крові (%).

Показники гемодинаміки систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ) у осіб дослідної групи були вищі за такі у обстежених контрольної групи на 32,93% і 22,75% ($p < 0,001$) (табл. 2.1). ІМТ також превалював у обстежених дослідної групи, але тільки у жінок на 23,11% ($p < 0,01$). При цьому 85% хворих на ЕАГ мали збільшений обвід талії (ОТ) (>88 см для жінок, >102 см – для чоловіків), а в контролі таких було 33,33% ($p < 0,001$). Збільшеним співвідношенням ОТ/ОС для жінок вважали >0,85 уо, для чоловіків – >0,95 уо та за цим показником статистично значимих відмінностей не встановили.

Таблиця 2.1 – Окремі клінічні та антропометричні показники обстежених, $M \pm m$

| Показники | | Дослідна група, n=100 (%) | Контрольна група, n= 60 (%) | p |
|------------------------|---|------------------------------|--------------------------------|--------|
| САТ, мм рт.ст | | 116,70±0,98 | 155,13±5,15 | <0,001 |
| ДАТ, мм рт.ст | | 76,25±1,18 | 93,60±3,07 | <0,001 |
| ІМТ, кг/м ² | Ч | 27,86±1,33 | 30,33±2,23 | >0,05 |
| | Ж | 25,40±1,34 | 31,27±1,36 | <0,01 |
| ОТ, см | | 89,73±2,78 | 102,93±2,06 | <0,001 |
| ОТ/ОС, уо | | 0,86±0,07 | 0,91±0,05 | >0,05 |

Примітка. САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ/ОС – обвід талії до обводу стегон; p – вірогідність відмінностей показників між групою хворих та контролем.

2. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою.

Рівень глюкози сироватки у осіб дослідної групи був вищим, ніж у осіб групи контролю на 45,69% (p<0,001) (табл. 2.2). Натомість вміст ХС ЛПВЩ вірогідно нижчий за такий у контролі – на 10,56% (p<0,05). За рештою показників, а саме: рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубіну загального, показників ліпідного профілю (загальний холестерол, триацилгліцероли, холестерин ліпопротеїнів високої та низької щільності, розрахований індекс атерогенності), іонізованого Ca²⁺ крові, вітаміну Д та паратгормону статистично значимих відмінностей не встановили.

Таблиця 2.2 – Окремі лабораторні показники обстежених, M±m

| Показники | Дослідна група, n=100 (%) | Контрольна група, n= 60 (%) | p |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Глюкоза, ммоль/л | 5,10±0,15 | 7,43±0,61 | <0,001 |
| АЛТ, мМ/год/л | 0,58±0,08 | 0,56±0,10 | >0,05 |
| АСТ, мМ/год/л | 0,37±0,05 | 0,37±0,07 | >0,05 |
| Білірубін загальний, мкМ/л | 14,20±1,70 | 15,01±2,16 | >0,05 |
| Креатинін крові, мкмоль/л | 72,69±5,40 | 74,93±2,21 | >0,05 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,55±0,17 | 5,74±0,23 | >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,68±0,15 | 1,96±0,20 | >0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,42±0,09 | 1,27±0,05 | <0,05 |

| | | | |
|--|-----------|-----------|-------|
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,95±0,16 | 4,17±0,21 | >0,05 |
| ІА, уо | 3,18±0,27 | 3,60±0,21 | >0,05 |
| Іонізований Са ²⁺ крові, ммоль/л | 1,16±0,04 | 1,17±0,03 | >0,05 |

Примітка. 1. АЛТ, АСТ – аланін-, аспартатамінотрансфераза; ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів високої, низької щільності; ІА – індекс атерогенності.

2. Р – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою.

Розподіл хворих на групи проводили з урахуванням поліморфних варіантів генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570), рівня артеріального тиску (АТ), індексу маси тіла (ІМТ), вмісту сумарних метаболітів вітаміну D, статі, тощо.

2.2 Методи досліджень

Відповідно до поставленої мети і завдань у роботі застосовано наступні *методи дослідження*: загальноклінічний (огляд, збір анамнезу життя та хвороби, загальний аналіз крові та сечі, вимірювання ЧСС, САТ, ДАТ); антропометричний (зріст, маса тіла, ІМТ, обвід стегон та талії (ОС, ОТ)); біохімічний (білірубін та його фракції, ферменти печінки (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза), глюкоза крові, креатинін, сечовина); ліпідний спектр крові – загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди (ТГ) / триацилгліцероли, холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із розрахунком індексу атерогенності (ІА)); потенціометричний метод для аналізу електролітів (іонізований кальцій сироватки); імунохемілюмінісцентний (паратиреоїдний гормон, 25-ОН вітамін D); генетичний (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для детекції поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570); інструментальні (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, за потреби – сонографія органів черевної порожнини); статистично-аналітичні. Всі хворі знаходились під динамічним спостереженням сімейного лікаря, за потреби їх проконсультовано кардіологом, неврологом і офтальмологом.

Дослідження проводили на базах Навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету (Свідоцтво про підтвердження технічної компетентності № 005/17 від 14.09.2017 р., видане ГОМС МОЗУ ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського), відділу молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) МОЗ України (на підставі Договору про спільне науково-практичне співробітництво між БДМУ та ЗДМУ від 10.12.2018), а також атестованих лабораторій лікувально-профілактичних закладів м. Чернівці.

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

2.2.1. Визначення вмісту вітаміну 25(OH) D, паратгормону, іонізованого Ca²⁺, ліпідів та глюкози в крові.

Дослідження вмісту вітаміну 25(OH)D в крові

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

залишки незв'язаного матеріалу. Після цього додавали стартери 1 і 2 для запуску швидкої хемілюмінесцентної реакції.

Аналізатор автоматично розраховував концентрацію 25(OH) вітаміну D в кожному зразку на підставі калібрувальної кривої, яка будувалася за методом двоточкового калібрування й рефернсною кривою. Одиницею вимірювання є нг/мл. Для визначення статусу 25(OH) вітаміну D в організмі пропонується використовувати такі діапазони значень: <10 нг/мл – дефіцит, 10-29 нг/мл – недостатньо, 30 -100 нг/мл – достатньо, >100 нг/мл – надлишок.

Оцінка вмісту паратиреоїдного гормону в крові

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

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

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

Визначення іонізованого Ca^{2+} в крові

Для кількісного визначення іонізованого Ca^{2+} в крові застосовували потенціометричний метод з використанням аналізатора електролітів крові SINO 005 (Sinnowa, КНР). Принцип методу ґрунтується на вимірюванні електродних потенціалів. До схеми потенціометричного вимірювання входили

індикаторний електрод, електрод порівняння та прилад, що вимірює значення потенціалів. В якості індикаторного застосовували іоноселективний (кальційселективний) електрод. Після того, як сироватка по системі трубок дісталася до електродів, частинки іонізованого Ca^{2+} осідали на мембрані кальційселективного електроду. Далі пристрій автоматично вимірював різницю потенціалів та конвертував їх у значення концентрації іонізованого Ca^{2+} в крові.

Визначення ліпідних фракцій

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

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

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

ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ визначали прямим методом, який складався з двох етапів. На першому етапі відбулося елімінування хіломікрон, ЛПДНЩ і ЛПНЩ холестеролестеразою, холестеролоксидазою, а потім каталазою. На другому етапі проводилося специфічне вимірювання ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ

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

Відповідно до національних та рекомендацій ESC і Європейського товариства атеросклерозу (EAS) з менеджменту дисліпідемій [9, 222] за референтні приймали показники: ЗХС <5,0 ммоль/л для осіб із низьким і помірним серцево-судинним ризиком (ССР), <4,5 ммоль/л для осіб із високим ССР, < 4,0 ммоль/л для осіб із дуже високим ССР; ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л для осіб із низьким і помірним ССР, <2,5 ммоль/л – за високого ССР, <1,8 ммоль/л – за дуже високого ССР; ТГ <1,7 ммоль/л; ХС ЛПВЩ >1,02 ммоль/л для чоловіків, >1,2 ммоль/л – для жінок.

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

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

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

Визначення концентрації глюкози в сироватці крові

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

2.2.2. Генетичні методи досліджень.

Для вивчення поліморфізму генів *AGTR1* (*rs5186*) та *VDR* (*rs2228570*) у обстежених брали цільну венозну кров вранці, натще з ліктьової вени, у вакутайнери об'ємом 2,7 мл, із напленням ЕДТА в якості антикоагулянту («Eppendorf» Німеччина). Оскільки дослідження носило одномоментний

характер, промоторну ділянку вище зазначеного гена вивчали один раз, після проходження скринінгу і підписання інформованої згоди. Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з цільної крові за допомогою комерційної тест-системи «Проба-Рапид-Генетика» (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ) із використанням центрифужних фільтрів. Промоторну ділянку ДНК генотипували за допомогою TaqMan зондів на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Якісну ПЛР в режимі реального часу (qPCR-RT) для TaqMan генотипування *AGTR1* (*rs5186*) виконали відповідно до інструкції виробника («Applied Biosystems», США) із комплектом реагентів для ампліфікації «КардиоГенетика Гипертония» («НПО ДНК-Технология»), також набір реагентів для визначення поліморфізму A/G гена *VDR* (*rs2228570*) фірми «СИНТОЛ, рф».

Локація гена *AGTR1* (*rs5186*)

Згідно каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) досліджуваний промотор гена *AGTR1* (*rs5186*) розташований на 3 хромосомі, довге плече, 24 (3q24) (рис. 2.6). Локація SNP мутації гена *AGTR1* (*rs5186*) на 3-й хромосомі: від 148,742,180 до 148,742,222 пар нуклеотидів (NCBI).

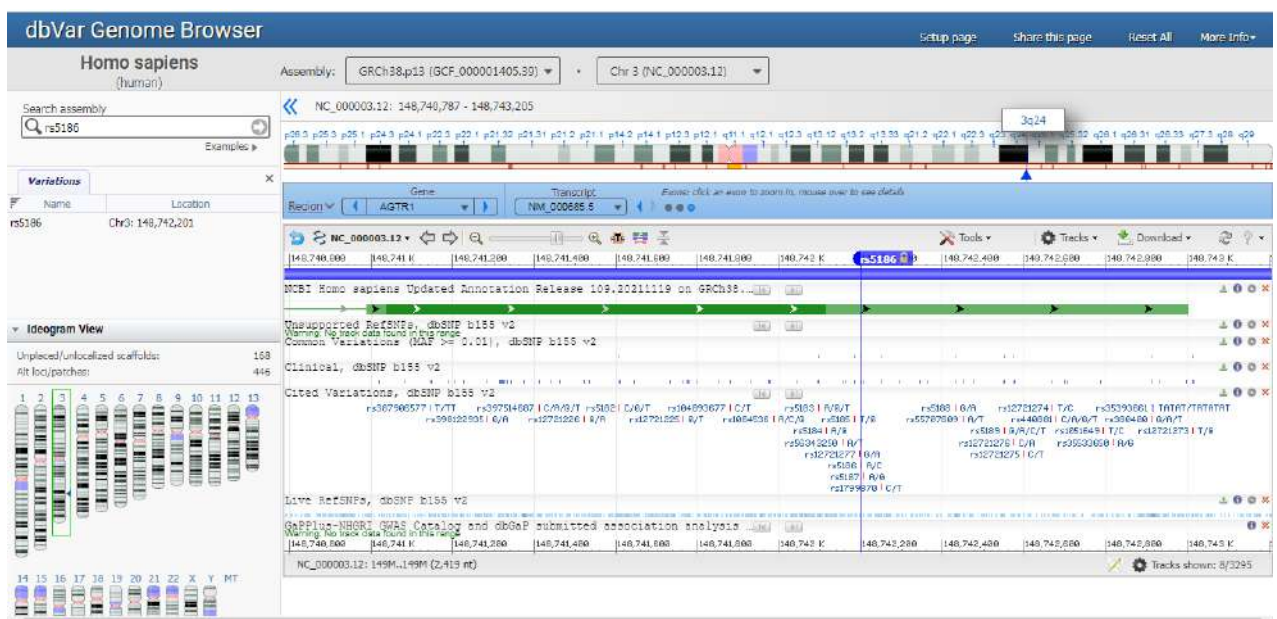


Рис. 2.6 Локація гена *AGTR1* (*rs5186*) на 3-й хромосомі

Локація гена *VDR* (*rs2228570*)

Згідно каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) досліджуваний промотор гена *VDR* (*rs2228570*) розташований на 8 хромосомі (рис. 2.7), довге плече 13.11 (12q13.11). Локація SNP мутації гена *VDR* (*rs2228570*) на 8-й хромосомі: 47,879,091 - 47,879,133 пар нуклеотидів (NCBI).

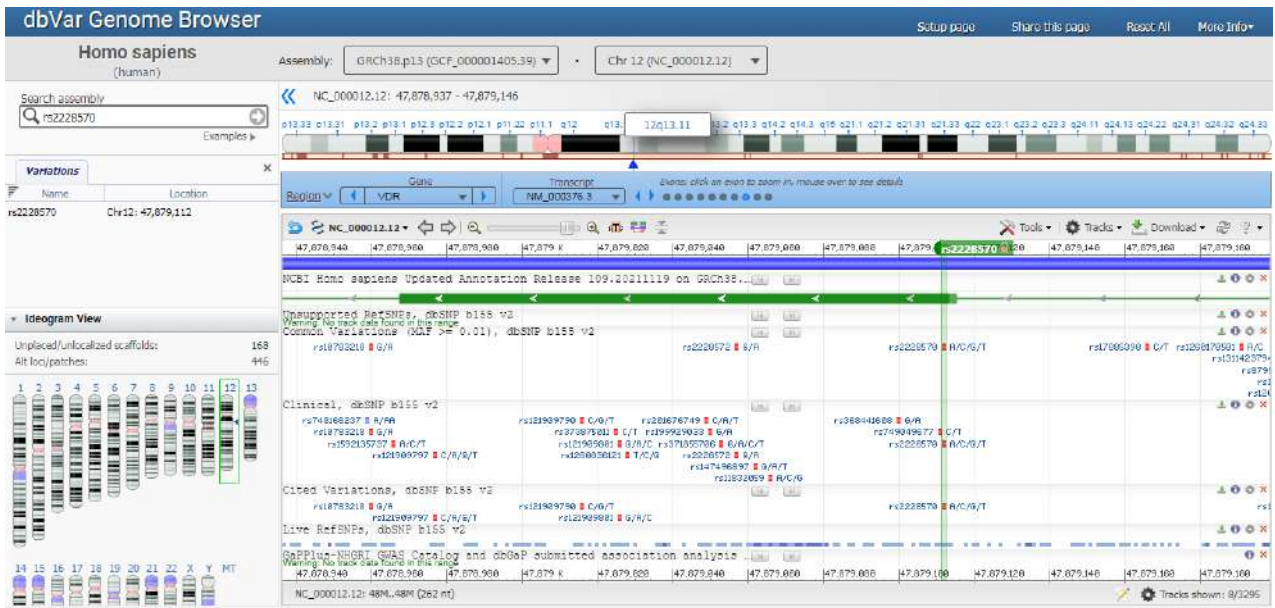


Рис. 2.7 Локація гена *VDR* (*rs2228570*) на 8-й хромосомі

2.3 Статистичні методи досліджень.

Базу отриманих даних (комп'ютерний реєстр) створювали у системі Microsoft Excel. Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Statistica™ 7.0 (Statsoft® Inc), Primer of Biostatistics® 6.05 та MS® Excel™ 2010. Нормальність розподілу параметрів у вибірках за кількості варіант ≥ 50 перевіряли за тестом Колмогорова-Смирнова, за меншої кількості – за критерієм Shapiro-Wilk [14]. Достовірність даних для незалежних вибірок, при розподілі близькому до нормального, вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію Student. При нерівномірному розподілі для незалежних вибірок використали U-критерій Wilcoxon-Mann-Whitney. Середні показники наводили у вигляді $M \pm m$. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

Для вивчення відмінностей між середніми показниками у трьох і більше групах (у т.ч. за генотипами генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570)) виконали епідеміологічний аналіз та оцінили зв'язок показників з урахуванням змінних за допомогою χ^2 -критерія Пірсона, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), і, у випадку ненормального розподілу масивів, – тесту Краскела-Уолліса. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

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

Досліджувані показники, як маркери ризику, ідентифікували методами клінічної епідеміологічної статистики. Оцінювали відносний ризик (*RelR*), відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*) і 95% довірчі інтервали [*95% CI*] відношення ризиків та шансів. Фактор ризику вважали клінічно значимим за $OR > 1,2$. Протективним ефектом стосовно появи ознаки в популяції володів показник $OR < 0,8$ [6, 11]. Фактори ризику / протекції вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена *AGTR1* (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):99-104. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109)

2. Сем'янів ММ. Зв'язок артеріального тиску, індексу маси тіла із антропометричними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):63-9. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12)

3. Semianiv M, Sydoruk L. Clinical and Metabolic Parameters, Ca^{2+} , Parathormone Depending on Serum 25(OH)D Concentration in Hypertensive Patients in the West-Ukrainian Population. Journal of Education, Health and Sport, 2021;11(12):150-7. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.12.010](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.010)

4. Semianiv MM, Sydoruk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Palamar AO, Muzyka NY, Korovenkova OM, Blazhiievskaya OM, Sydor VV, Sydoruk AR, Semianiv IO, Sydoruk RI. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. *J Med Life*. 2021;14(6):782-9. doi: [10.25122/jml-2021-0018](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018)

5. Semianiv M, Sydoruk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydoruk A, Vasiuk V, Dzhuryak V, Semianiv I, Sydoruk R. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2021;28(3):284-91. doi: [10.46389/rjd-2021-1042](https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1042)

6. Semianiv M, Sydoruk L, Semianiv I, Sydoruk R. Dyslipidemia as a predictor of essential arterial hypertension depending on AGTR1 (RS5186) and VDR (RS2228570) genes polymorphism. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2022;29(2):253-60. doi: [10.46389/rjd-2022-1100](https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1100)

7. Сем'янів ММ. Ожиріння як чинник ризику розвитку есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму генів AGTR1 (rs5186) та VDR (rs2228570). В: Матеріали наук.-прак. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 128-9.

8. Semianiv MM. Hormonal and metabolic risk factors of essential arterial hypertension depending on polymorphic variants of the AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 105-6.

9. Semianiv MM. The effect of mineral metabolism and 25-hydroxyvitamin D on the risk of essential hypertension. В: Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020, с. 104.

10. Semianiv M, Sydoruk L, Biletsky S, Petrynych O, Repchuk Y, Semianiv I, Kazantseva T, Sokolenko A, Voroniuk K. The association of 25-hydroxyvitamin D, parathormone, ionized calcium and the risk of essential hypertension. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2021[cited 2022 May 15];39(Suppl 1):e156. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2021/04001/the_association_of_25_hydroxyvitamin_d.436.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4)

11. Semianiv M. 25(OH)D as a risk factor of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Journal of Hypertension* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e222-e3 Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/25_OH_D_AS_A_RISK_FACTOR_OF_ESSENTIAL_ARTERIAL.612.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec)

РОЗДІЛ 3

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *AGTR1* (rs5186), *VDR* (rs2228570) ТА МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНИХ ЧИННИКІВ У КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЯХ ПЕРЕБІГУ ЕСЕНЦІЙНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Артеріальна гіпертензія (АГ) вражає близько 25-43% населення світу. За оцінками експертів АГ є найпоширенішим глобальним захворюванням: від 1 мільярда осіб у 2000 році до 1,6 млрд у 2025 році [57, 201, 301]. Також АГ є одним із найбільш вагомих чинників ризику смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ). Окрім того, тривала та важка АГ, як хронічне захворювання, у випадку недостатнього контролю артеріального тиску (АТ) та метаболічних параметрів може призвести до інсульту, інфаркту, що має не тільки медичні, але і соціальні наслідки (тривала непрацездатність, інвалідність, смертність, тощо). ЕАГ, як полігенне захворювання, виникає в результаті взаємодії факторів навколишнього середовища, генетичних чинників та епігеномних структур. Генетичні предиктори ЕАГ, які кодують активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), широко вивчаються упродовж останньої декади [57, 83, 185, 282, 319], однак вагома їх частина все ще залишаються недослідженими, особливо в популяції українців.

Більшість генетичних варіацій, які асоціюють із нормальними, чи патологічними станами, у тч ЕАГ, зібрано в широкогеномних дослідженнях (Genome-wide association studies – GWASs) [84, 334], де SNPs відводиться роль можливих біомаркерів для скринінгу схильності до ЕАГ [71, 95, 223, 224, 334]. Проведено низку глобальних досліджень, результати яких оприлюднені в останньому звіті Американської Асоціації Серця (АНА, Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update), де наведено у тч дані щодо генетичних диспозицій до ССЗ у різних популяціях [301]. Зокрема, рандомізоване Менделівське дослідження серед майже 500 000 китайців довело, що генетичні маркери, які кодують рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС

ЛПНЦ), безпосередньо пов'язані з ішемічним інсультом і зворотно асоціюють із внутрішньомозковим крововиливом, що вказує на протилежні ефекти ХС ЛПНЦ на 2 найбільш поширені види інсульту [217, 301]. Інше багатоетнічне дослідження асоціації інсульту встановило 32 генетичні локуси, у тому числі 22, про які раніше не повідомлялося. Ці нові локуси вказують на головну роль серцевих механізмів у розвитку судинних катастроф, окрім кардіоемболічних. Приблизно половину генетичних локусів інсульт поділяє з АГ, судинними маркерами – переважно високим АТ за різних нозологій [42, 223, 301, 297, 318]. Це ще раз засвідчує генетичну обтяженість високого АТ можливими катастрофічними судинними наслідками.

Оскільки РААС є багаторівневим складним механізмом регуляції судинного тону, метаболічного гомеостазу та водного і електролітного балансу, то дослідження її складових, зокрема генетичного маркера активності вазоконстриктора ангіотензину II рецептора 1-го типу (*AGTR1*), а також метаболічного регулятора активності РААС – вітаміну D (*VDR*), є важливим у патогенезі ЕАГ та можливих шляхах фармакогенетичної корекції і превенції тяжкого перебігу ЕАГ та можливих ускладнень. Відомо, що АГТ під впливом ангіотензин-перетворювального ферменту (*ACE*) конвертується в ангіотензин II, генетичні маркери якого асоціюють із високим АТ у людей та піддослідних тварин [57, 205, 334]. Окрім того, низка досліджень довели асоціацію поліморфізму 1166A>C (rs5186) із гіпертензією, вазоконстрикцією та затримкою натрію в організмі [56, 281, 282]. Однак, його роль у змінах метаболізму ліпідів, вуглеводів, біохімічних параметрів в асоціації з рівнем іонізованого кальцію крові, вітаміну D та плазмовим вмістом паратгормону у хворих на ЕАГ все ще не до кінця встановлена.

Недавні дослідження довели, що дефіцит вітаміну D асоціює не тільки із захворюваннями скелету, але і низкою інших хронічних патологій, включаючи ССЗ та ЕАГ. Вітамін D може знижувати регуляцію системи РААС, що є ключовим фактором контролю АТ [196]. В окремих дослідженнях встановлено, що низький рівень вітаміну D є фактором ризику ЕАГ, високого

АТ, гестаційної гіпертензії і преєклампсії [50, 89, 149, 219, 239]. В інших роботах асоціацію 3-х поліморфізмів гена *VDR* із кардіометаболічним ризиком не було підтверджено, але дослідження проводилося на дітях [186]. В окремих роботах також не встановлено його зв'язку з рівнем вітаміну D, однак виявлено кореляції з вмістом реніну плазми [219]. У чисельних дослідженнях встановлено сприйнятливність до гіпертонії, яка негативно корелює з рівнем вітаміну D [50, 51, 149, 320]. AM Mahmoud et al. виявили зворотні кореляції рівня вітаміну D із ожирінням, інсулінорезистентністю, а також низький вміст даного вітаміну асоціював із зниженою продукцією оксиду азоту та мікрovasкулярною дисфункцією у осіб із ожирінням [190]. Застосування вітаміну D покращувало потоко-залежну дилатацію артеріол, ацетилхолін-індуковану дилатацію та продукцію NO в ізольованих зразках артеріол, краще в вісцеральній адипозній тканині, дещо менший ефект виявили в підшкірній жировій клітковині. Wang L. et al [305] встановили, що *VDR* поліморфізми BsmI та FokI пов'язані з гіпертонією у населення США. Swapna N. et al [279] припустили, що поліморфізм *VDR* FokI є фактором ризику ЕАГ у мешканців Індії. Тим не менше, висновки про зв'язок *VDR* із ЕАГ суперечливі у різних популяціях, почасти через різні дизайни та схеми проведення досліджень [337].

У зв'язку з цим, метою даного розділу є встановлення ролі SNP поліморфізму генів *AGTR1* (1166A>C) та *VDR* (FokI) у механізмах розвитку ЕАГ з урахуванням метаболічно-гормональних та гемодинамічних розладів, вмісту вітаміну D, іонізованого кальцію для встановлення груп високого ризику появи ЕАГ, тяжчого її перебігу, метаболічних розладів з метою розробки в подальшому рекомендацій з ранньої діагностики і прогнозування даних порушень та можливих профілактично-лікувальних заходів.

3.1. Асоціація генів ангіотензину II рецептору 1-го типу (rs5186), рецептора вітаміну D (rs2228570) із розвитком і клінічним перебігом гіпертонічної хвороби

Метою даного підрозділу роботи є встановлення ролі поліморфізму генів *AGTR1* (1166A>C) та *VDR* (*FokI*, A/G) у патогенетичних особливостях клінічного перебігу ЕАГ.

Розподіл генотипів та алелей 1166A>C поліморфізму гена *AGTR1* у хворих на ЕАГ та групі контролю статистично значимо не відрізнявся (табл. 3.1). Зі 144 виділених алелей дослідної групи та 96 алелей контрольної груп домінував дикий А-алель над С-алелем: у хворих на ЕАГ – у 3,8 разу [OR=14,44; 95%OR: 8,18-25,50; p<0,001], у контрольній групі – 5,9 разу [OR=34,31; 95%OR: 15,39-76,47; p<0,001].

Таблиця 3.1 – Розподіл генотипів та алелей 1166A>C поліморфізму гена *AGTR1* (rs5186) у хворих на гіпертонічну хворобу

| Поліморфні варіанти гена <i>AGTR1</i> | | Дослідна група, n=72 (%) | Контроль, n=48 (%) | ВШ [95% CI] | χ^2 p |
|---------------------------------------|---------|--------------------------|--------------------|------------------|-------------------------|
| <i>AGTR1</i> (1166A>C), n (%) | AA | 44 (61,11) | 34 (70,83) | 0,65 [0,30-1,41] | $\chi^2=1,20$ p>0,05 |
| | AC | 26 (36,11) | 14 (29,17) | 1,37 [0,62-3,01] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| | CC | 2 (2,78) | 0 | - | - |
| χ^2 ; p | | $\chi^2=2,08$; p>0,05 | | - | - |
| <i>AGTR1</i> (1166A>C), n (%) | A-алель | 114 (79,17) | 82 (85,42) | 0,65 [0,32-1,30] | $\chi^2=1,50$ p>0,05 |
| | C-алель | 30 (20,83) | 14 (14,58) | 1,54 [0,77-3,09] | |

Примітка. ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість

Щодо гена *VDR*, то у зв'язку з заміною у фланкуючій послідовності на 12 хромосомі CTG TTC TTA CAG GGA (A>G) GGA GGC AAT GGC GG (chr12:47879057; GRCh38.p12) аденіну на гуанін (NC_000012.12:g.47879057 G>A) гена *VDR* втрачається сайт для рестрикції [NCBI, rs2228570] і нами обрано A/G синонімічний варіант поліморфізму гена *VDR* (де rs2228570 об'єднаний із rs10735810), міссенс мутація [NCBI rs2228570]. Вірогідних відмінностей у розподілі генотипів та алелей гена *VDR* (rs2228570) у хворих

на ЕАГ не встановили (табл. 3.2). Мінорний *A*-алель траплявся на 4% рідше, ніж *G*-алель у групі хворих ($p>0,05$) і на 5,33% рідше, ніж у контролі ($p>0,05$).

Таблиця 3.2 – Розподіл генотипів та алелей *A/G* поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) у хворих на гіпертонічну хворобу

| Поліморфні варіанти гена <i>VDR</i> | | Дослідна група, n=100 (%) | Контроль, n=60 (%) | ВШ [95% СІ] | χ^2 p |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|
| <i>VDR (A/G)</i> , n (%) | <i>GG</i> | 27 (27,0) | 14 (23,33) | 1,21 [0,58-2,56] | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| | <i>AG</i> | 50 (50,0) | 28 (46,67) | 1,14 [0,60-2,17] | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| | <i>AA</i> | 23 (23,0) | 18 (30,0) | 0,70 [0,33-1,43] | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| χ^2 ; p | | $\chi^2=1,61$; $p>0,05$ | | - | - |
| <i>VDR (A/G)</i> , n (%) | <i>G</i> -алель | 104 (52,0) | 56 (46,67) | 1,24 [0,77-1,95] | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| | <i>A</i> -алель | 96 (48,0) | 64 (53,33) | 0,81 [0,51-1,27] | |

Примітка. ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість

Коефіцієнт інбридингу засвідчив незначний надлишок гетерозиготності за *1166A>C* поліморфізмом гена *AGTR1* у всіх групах обстежених, що однак не порушувало закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ($\chi^2<1,0$; $p>0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Інбридинг і гетерозиготність за *1166A>C* поліморфізмом гена *AGTR1* у хворих на гіпертонічну хворобу

| Групи, n | Генотипи гена, n (%) | | | P_A | P_C | H_0 | H_E | F | χ^2 | P |
|-----------------------|----------------------|---------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|
| | <i>AA</i> | <i>AC</i> | <i>CC</i> | | | | | | | |
| Хворі, n=72 (%) | 44 (61,11) | 26 (36,11) | 2 (2,78) | 0,79 | 0,21 | 0,36 | 0,33 | -0,09 | <1,0 | >0,05 |
| Контроль, n=48 (%) | 34 (70,83) | 14 (29,17) | 0 | 0,85 | 0,15 | 0,30 | 0,25 | -0,17 | <1,0 | >0,05 |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------------|-------------------|-------------|------|------|------|------|-------|------|-------|
| Всього, n=120 (%) | 78 (65,0) | 40 (33,33) | 2 (1,67) | 0,82 | 0,18 | 0,33 | 0,30 | -0,11 | <1,0 | >0,05 |
|-------------------------|--------------|-------------------|-------------|------|------|------|------|-------|------|-------|

Примітки: 1. P_A – відносна частота *A* алеля; P_C – відносна частота *C* алеля.
2. F – коефіцієнт інбридингу; H_E – очікувана гетерозиготність; H_0 – фактична гетерозиготність.
3. χ^2_p – вірогідність відмінностей між очікуваною і фактичною гетерозиготністю.

Повну відповідність розподілу генотипів закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* встановили також і для *A/G* поліморфізму гена *VDR* у обстежених ($p > 0,05$) без відхилень від очікуваної та фактичної гетерозиготності, незважаючи на незначний дефіцит коефіцієнту інбридингу (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Інбридинг і гетерозиготність за *A/G* поліморфізмом гена *VDR* у хворих на гіпертонічну хворобу

| Групи, n | Генотипи гена, n (%) | | | P_A | P_G | H_0 | H_E | F | χ^2 | P |
|---------------------------|----------------------|-------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|
| | <i>GG</i> | <i>AG</i> | <i>AA</i> | | | | | | | |
| Хворі, n=100 (%) | 27 (27,0) | 50 (50,0) | 23 (23,0) | 0,52 | 0,48 | 0,50 | 0,49 | 0,002 | <1,0 | >0,05 |
| Контроль , n=60 (%) | 14 (23,33) | 28 (46,67) | 18 (30,0) | 0,47 | 0,53 | 0,47 | 0,50 | 0,06 | <1,0 | >0,05 |
| Всього, n=160 (%) | 41 (25,62) | 78 (48,75) | 41 (25,62) | 0,50 | 0,50 | 0,49 | 0,50 | 0,025 | <1,0 | >0,05 |

Примітки: 1. P_A – відносна частота *A* алеля; P_G – відносна частота *G* алеля.
2. F – коефіцієнт інбридингу; H_E – очікувана гетерозиготність; H_0 – фактична гетерозиготність.
3. χ^2_p – вірогідність відмінностей між очікуваною і фактичною гетерозиготністю.

Дискримінація алелей *1166A>C* поліморфізму гена *AGTR1* отримана за допомогою RT-PCR системи CFX96 Touch™ (BioRad, USA) і проаналізована

ліцензійною комп'ютерною програмою Software Bio-Rad RealTime (Microsoft, USA). Результати детекції наведено на рисунках 3.1 і 3.2.

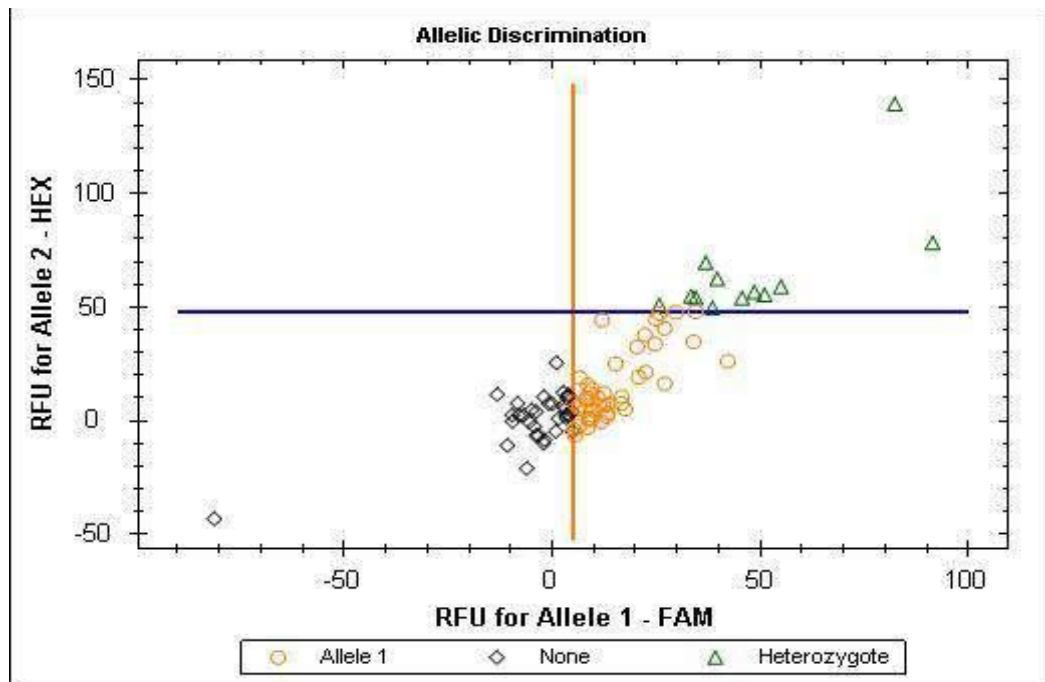


Рис. 3.1. Дискримінація алелей $1166A>C$ поліморфізму гена *AGTR1*. Примітка. ○ Allele 1 – гомозиготні носії *A*-алеля; □ Allele 2 – гомозиготні носії *C*-алеля; Δ Heterozygote – носії *AC* генотипу; ◇ None - невизначені.

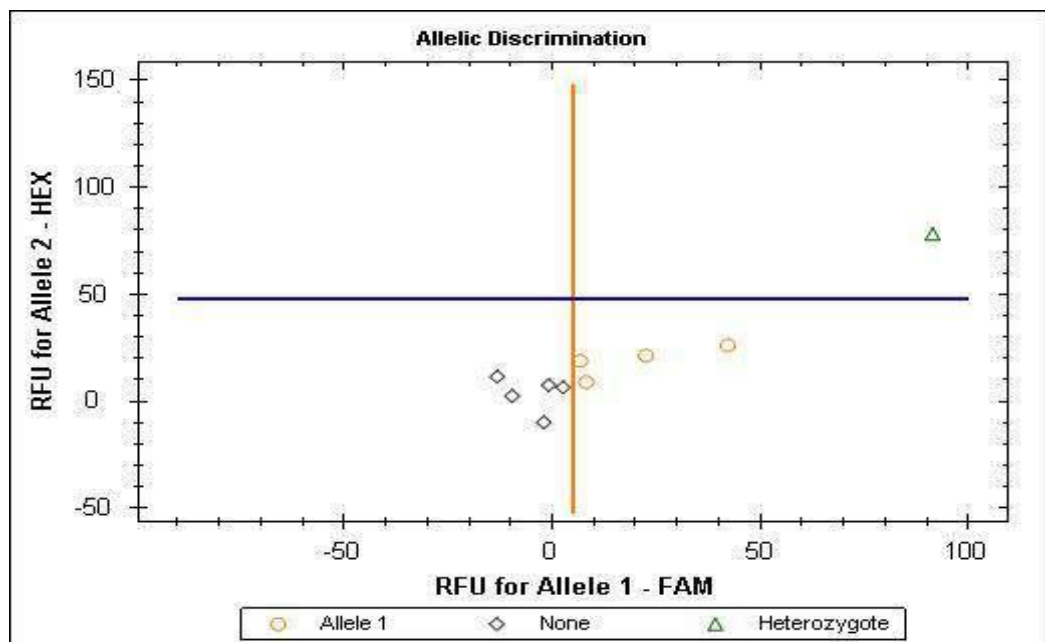


Рис. 3.2. Дискримінація алелей $1166A>C$ поліморфізму гена *AGTR1*. Примітка. ○ Allele 1 – гомозиготні носії *A*-алеля; □ Allele 2 – гомозиготні носії *C*-алеля; Δ Heterozygote – носії *AC* генотипу; ◇ None - невизначені.

Криві плавлення сигнальних зондів для каналів Fam і Hex за мітками флуоресценції, зафіксовані програмним забезпеченням термоциклера за детекції поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186): Fam – гомозигота за *A*-алелем, Hex – гомозигота за *C*-алелем, Fam/Hex – гетерозигота *AC* (рис. 3.3).

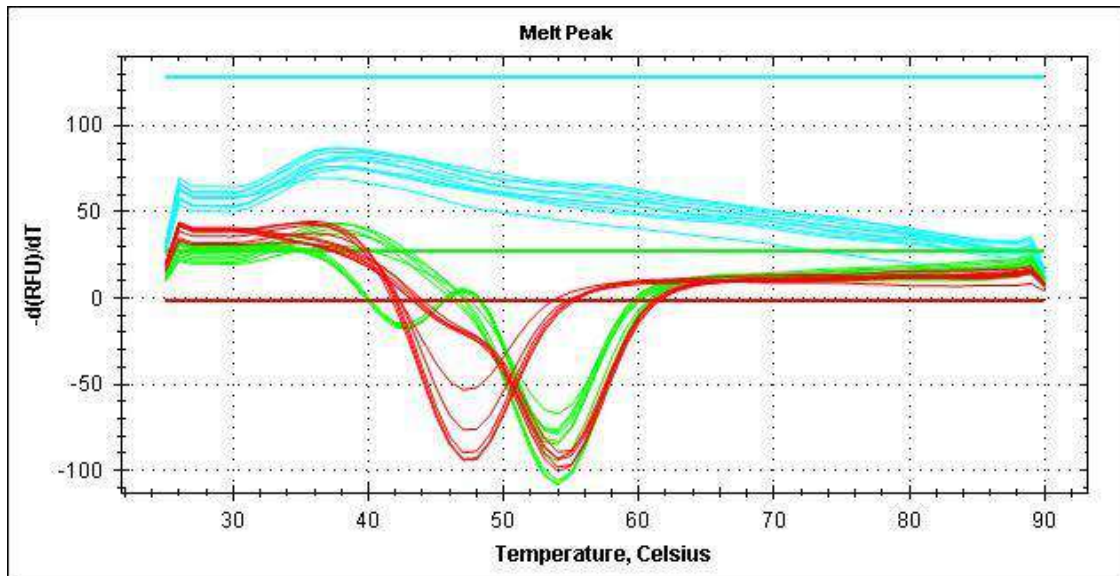


Рис. 3.3. Температурні бари плавлення в детекції *1166A>C* поліморфізму гена *AGTR1* у обстежених.

Примітка. Каналом Fam (сині лінії) визначаються зразки із *AA*-генотипом гена *AGTR1*; каналом Hex (зелені лінії) – зразки із *CC*-генотипом; Fam/Hex (червоні лінії) – зразки із гетерозиготами (*AC*-генотип); жовта лінія – невизначені, чи сумнівні зразки.

Дискримінацію алелей гена *VDR* (rs2228570), а також результати ампліфікації *A/G* поліморфізму гена *VDR* наведено на рисунках 3.4 і 3.5. Сигнальними зондами з флуоресцентними мітками по каналу Fam (сині лінії) визначали зразки гомозиготні за *A*-алелем гена *VDR*, по каналу Hex (зелені лінії) – зразки гомозиготні за *G*-алелем; проміжний колір – зразки із гетерозиготами (*AG*-генотип).

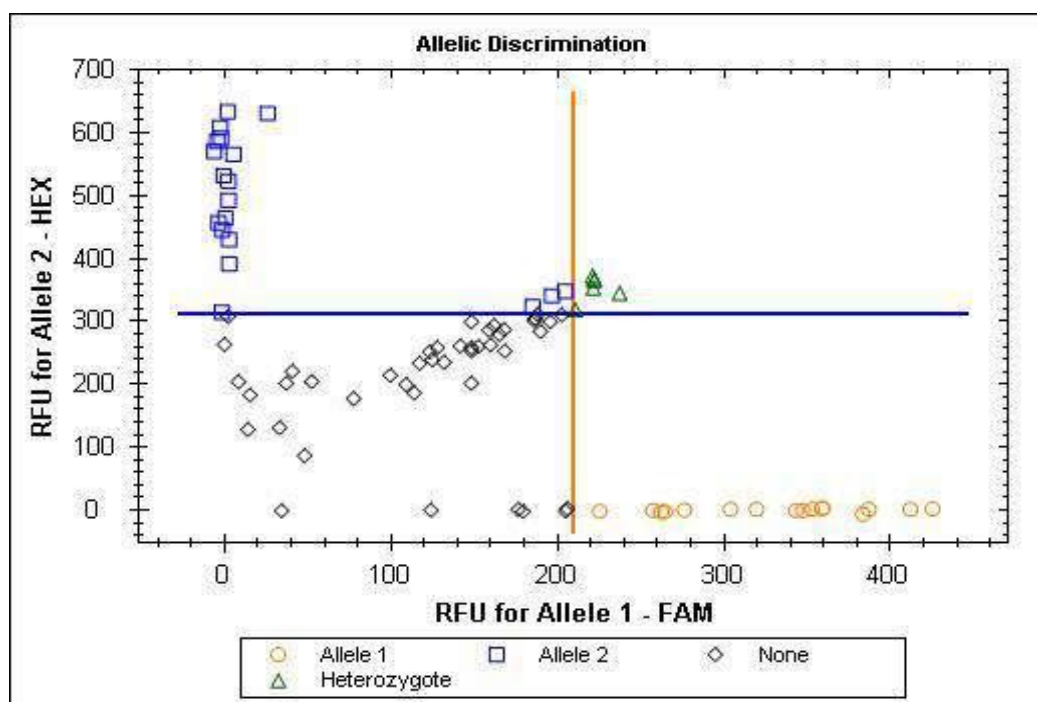


Рис. 3.4. Дискримінація алелей *A/G* поліморфізму гена *VDR* (rs2228570). Примітка. \circ Allele 1 – гомозиготні носії *A*-алеля; \square Allele 2 – гомозиготні носії *G*-алеля; Δ Heterozygote – носії *AG*-генотипу; \diamond None - невизначено.

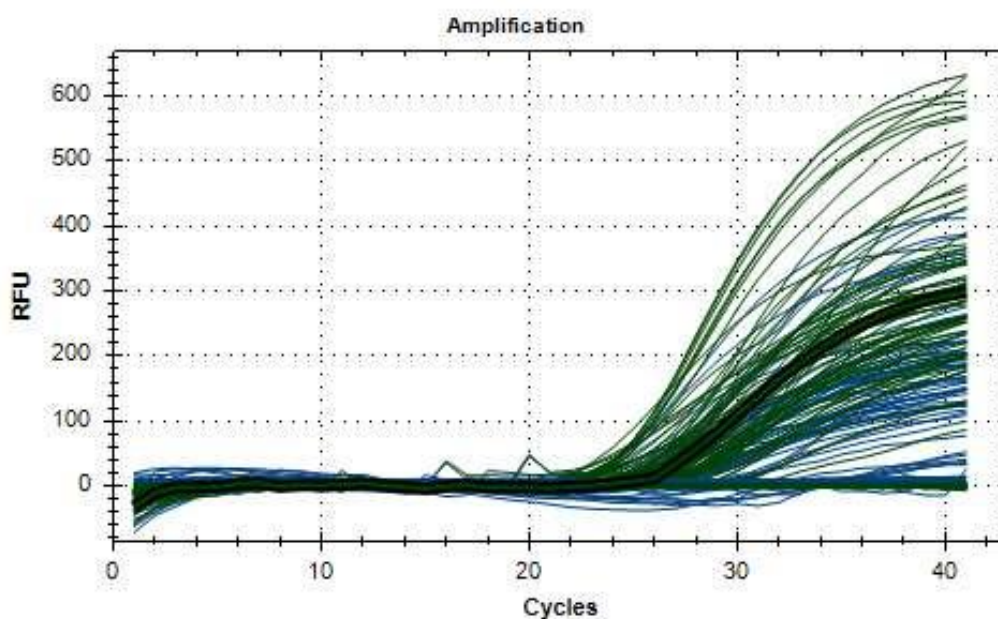


Рис. 3.5. Результати ампліфікації *A/G* поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) з урахуванням циклів ПЛР.

Примітка. Синім позначено зразки, гомозиготні за *A*-алелем гена *VDR*, визначаються каналом *Fam*; зелені – зразки гомозиготні по каналу *Hex* (*G*-алель); проміжний колір – зразки гетерозиготи (*AG*).

Проаналізувавши 5 моделей успадкування ЕАГ залежно від *1166A>C* поліморфізму гена *AGTR1* (табл 3.5) найкращою виявилась рецесивна модель із найнижчим інформаційним критерієм Акайке (AIC) 13,58 ($p>0,05$).

Таблиця 3.5 – Моделі успадкування гіпертонічної хвороби з урахуванням *1166A>C* поліморфізму гена *AGTR1*

| Генотипи | Контроль, n=48 (%) | Хворі, n=72 (%) | ВШ (95% ДІ) | p | AIC |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|------|-------|
| <i>Кодомінантна модель, df=1</i> | | | | | |
| <i>AA</i> | 34 (70,8%) | 44 (61,1%) | 1,00 | 0,35 | 14,92 |
| <i>AC</i> | 14 (29,2%) | 26 (36,1%) | 1,38 (0,64 - 3,04) | | |
| <i>CC</i> | 0 (0%) | 2 (2,8%) | - | | |
| <i>Домінантна модель, df=1</i> | | | | | |
| <i>AA</i> | 34 (70,8%) | 44 (61,1%) | 1,00 | 0,31 | 14,69 |
| <i>AC + CC</i> | 14 (29,2%) | 28 (38,9%) | 1,48 (0,69 - 3,25) | | |
| <i>Рецесивна модель, df=1</i> | | | | | |
| <i>AA + AC</i> | 48 (100%) | 70 (97,2%) | 1,00 | 1,0 | 13,58 |
| <i>CC</i> | 0 (0%) | 2 (2,8%) | - | | |
| <i>Наддомінантна модель, df=2</i> | | | | | |
| <i>AA + CC</i> | 34 (70,8%) | 46 (63,9%) | 1,00 | 0,48 | 15,22 |
| <i>AC</i> | 14 (29,2%) | 26 (36,1%) | 1,32 (0,61 - 2,9) | | |
| <i>Аддитивна модель (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів), df=1</i> | | | | | |
| <i>AA</i> | 34 (70,8%) | 44 (61,1%) | 1,00 | 0,22 | 14,18 |
| <i>2CC + AC</i> | 14 (29,2%) | 30 (41,7%) | 1,57 (0,77 - 3,32) | | |

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; *df* – ступені свободи; AIC – інформаційний критерій Акайке.

Моделі успадкування ЕАГ з урахуванням *A/G* поліморфізму гена *VDR* наведено в таблиці 3.6. Найдієвішою стала рецесивна модель із найнижчим інформаційним критерієм Акайке (AIC) 17,0 ($p>0,05$).

Таблиця 3.6 – Моделі успадкування до есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням *A/G* поліморфізму гена *VDR* (rs2228570)

| Генотипи | Контроль, n=60 (%) | Хворі, n=72 (%) | ВШ (95% ДІ) | p | AIC |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|------|-------|
| <i>Кодомінантна модель, df=1</i> | | | | | |
| <i>GG</i> | 14 (23,33%) | 27 (27%) | 1,00 | 0,61 | 18,97 |
| <i>AG</i> | 28 (46,67%) | 50 (50%) | 0,93 (0,41 - 2,03) | | |
| <i>AA</i> | 18 (30%) | 23 (23%) | 0,66 (0,27 - 1,61) | | |
| <i>Домінантна модель, df=1</i> | | | | | |
| <i>GG</i> | 14 (23,33%) | 27 (27%) | 1,00 | 0,61 | 17,69 |
| <i>AG + AA</i> | 46 (76,67%) | 73 (73%) | 0,82 (0,38 - 1,71) | | |
| <i>Рецесивна модель, df=1</i> | | | | | |
| <i>GG + AG</i> | 42 (70%) | 77 (77%) | 1,00 | 0,33 | 17,0 |
| <i>AA</i> | 18 (30%) | 23 (23%) | 0,7 (0,34 - 1,45) | | |
| <i>Наддомінантна модель, df=2</i> | | | | | |
| <i>GG + AA</i> | 32 (53,33%) | 50 (50%) | 1,00 | 0,68 | 17,79 |
| <i>AG</i> | 28 (46,67%) | 50 (50%) | 1,14 (0,60 - 2,18) | | |
| <i>Аддитивна модель (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів), df=1</i> | | | | | |
| <i>GG</i> | 14 (23,33%) | 27 (27%) | 1,00 | 0,36 | 17,12 |
| <i>2AA + AG</i> | 64 | 96 | 0,81 (0,51 - 1,27) | | |

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; *df* – ступені свободи. AIC – інформаційний критерій Акайке

Частота алелей та генотипів *1166A>C* поліморфізму гена *AGTR1* (rs5186), отриманих нами у мешканців Північної Буковини, відповідала такій для осіб європеїдної раси та суміші рас в американській популяції із переважанням кавказіанців (табл. 3.7): $P_A=0,79-0,85$ проти $P_A=0,65-0,83$ та $P_C=0,15-0,21$ проти $P_C=0,17-0,35$, відповідно ($p>0,05$). Широкий розкид мутаційного *C*-алеля в європеїдній расі засвідчує неоднорідність популяцій та етнічні генетичні особливості. Частота основного *A*-алеля у нашому дослідженні в популяції мешканців західної України вірогідно превалювала над такою у жителів Східної та Південної Азії, а також афроамериканців ($p<0,05$). А частота мінорного *C*-алеля навпаки виявилась майже удвічі

меншою ($p < 0,05$), ніж у представників екваторіальної і азіатської рас [NCBI rs5186].

Таблиця 3.7 – Відмінності частот генотипів, алелей $1166A > C$ поліморфізму гена *AGTR1* (rs5186) за популяційною та расовою ознаками [NCBI rs5186]

| Раси, популяції | | $P_{A\text{-алель}}$ | $P_{C\text{-алель}}$ | AA -генотип | AC -генотип | CC -генотип |
|--|---------------|----------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|
| Результати власних досліджень (<i>жители Північної Буковини</i>) | | 0,79-0,85 | 0,15-0,21 | 0,61-0,70 | 0,30-0,36 | 0-0,03 |
| Європеїдна раса | | 0,65-0,83 | 0,17-0,35 | 0,51-0,65 | 0,39-0,41 | 0,04-0,08 |
| Азіати | Східна Азія | 0,94-0,97 | 0,03-0,06 | 0,80-0,94 | 0,06-0,10 | 0-0,001 |
| | Південна Азія | 0,93 | 0,07 | | 0,86 | |
| Афроамериканці | | 0,95-0,98 | 0,02-0,05 | 0,90-0,96 | 0,02-0,05 | 0 |
| Суміш рас американців | | 0,72-0,77 | 0,23-0,28 | 0,52 | 0,39 | 0,09 |

Відмінності частот генотипів, алелей AG поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) отриманих у нашому дослідженні за популяційною та расовою ознаками наведено в таблиці 3.8. Отримана нами частота мінорного A -алеля гена *VDR* невірогідно перевищувала таку для європеїдів, а дикого G -алеля навпаки була меншою: $P_A=0,48-0,53$ проти $P_A=0,39-0,41$ та $P_G=0,47-0,53$ проти $P_G=0,59-0,61$, відповідно ($p > 0,05$). При цьому отримані нами результати за частотою A -алеля гена *VDR* переважали дані характерні для азіатської і афроамериканської рас у 1,2-3,2 разу ($p < 0,05$), за меншої частоти G -алеля у 1,2-1,7 разу [NCBI rs2228570].

Таблиця 3.8 – Відмінності частот генотипів, алелей *AG* поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) за популяційною та расовою ознаками [NCBI rs2228570]

| Раси, популяції | | $P_{A\text{-алель}}$ | $P_{G\text{-алель}}$ | <i>AA</i> -генотип | <i>AG</i> -генотип | <i>GG</i> -генотип |
|--|---------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Результати власних досліджень (<i>жители Північної Буковини</i>) | | 0,48-0,53 | 0,47-0,52 | 0,23-0,30 | 0,47-0,50 | 0,23-0,27 |
| Європеїдна раса | | 0,39-0,41 | 0,59-0,61 | 0,17-0,19 | 0,42-0,43 | 0,37-0,41 |
| Азіати | Східна Азія | 0,32-0,44 | 0,56-0,67 | 0,16-0,19 | 0,32-0,51 | 0,30-0,51 |
| | Південна Азія | 0,25-0,37 | 0,63-0,75 | 0,10-0,11 | 0,36-0,54 | 0,36-0,52 |
| Афроамериканці | | 0,15-0,21 | 0,79-0,85 | 0,02-0,08 | 0,26-0,31 | 0,65-0,72 |
| Латиноамериканці | | 0,29-0,48 | 0,52-0,71 | 0,14-0,23 | 0,27-0,47 | 0,26-0,38 |
| Суміш рас американців | | 0,52 | 0,48 | 0,28 | 0,48 | 0,24 |

Поєднання генотипів двох генів *AGTR1* (*1166A>C*) та *VDR* (*A/G*) у обстежених наведено в таблиці 3.9. Вірогідної різниці в розподілі комбінацій генотипів у хворих та контролі не встановили. Однак, поєднання мінорних алелей аналізованих генів (*C*-алель *AGTR1* /*AAVDR* + *C*-алель *AGTR1/AGVDR*) підвищує ризик появи ЕАГ у популяції у понад 3 рази [OR=3,36; OR 95%CI:1,24-9,09; $\chi^2=5,88$; $p=0,015$]. Натомість, погранично протективний вплив має поєднання диких алелей обох генів у гомозиготному стані (*AAAGTR1/AAVDR*) [OR=0,42; OR 95%CI:0,18-1,0; $\chi^2=3,74$; $p=0,05$].

Таблиця 3.9 – Частота поєднання поліморфних варіантів генів *AGTR1* (*1166A>C*) та *VDR* (*A/G*) у обстежених

| Комбінація генотипів генів <i>AGTR1</i> та <i>VDR</i> | Групи спостереження | | ВШ [95% ДІ] | χ^2 p |
|---|---------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|
| | Хворі, n=72 (%) | Контроль, n=48 (%) | | |
| <i>AA_{AGTR1}/AA_{VDR}</i> | 9 (12,5) | 12 (25,0) | 0,43 [0,16-1,12] | $\chi^2=3,12$ p=0,065 |
| <i>AA_{AGTR1}/AG_{VDR}</i> | 21 (29,17) | 10 (20,83) | 1,56 [0,66-3,71] | $\chi^2=1,04$ p>0,05 |
| <i>AA_{AGTR1}/GG_{VDR}</i> | 14 (19,44) | 12 (25,0) | 0,72 [0,30-1,74] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| <i>C-алель _{AGTR1}/AA_{VDR}</i> | 6 (8,33) | 0 | - | - |
| <i>C-алель _{AGTR1}/AG_{VDR}</i> | 16 (22,22) | 12 (25,0) | 0,86 [0,36-2,02] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| <i>C-алель _{AGTR1}/GG_{VDR}</i> | 6 (8,33) | 2 (4,17) | 2,09 [0,40-10,82] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; n – абсолютна кількість.

За допомогою програми GeneMania побудували мережу взаємодії генів *AGTR1* (*1166A>C*) та *VDR* (*A/G*) між собою, а також функційні зв'язки в констеляції фізичної взаємодії, ко-експресії, співлокалізації, генетичної взаємодії, поділу білкових доменів з іншими генами та предикції можливої такої взаємодії (рис. 3.6). На підставі отриманих даних, з урахуванням пріоритетності зв'язків, сформовано гіпотези про функціональну взаємодію генів через вазоконстрикцію, зв'язування рецепторів гормонів, зв'язування ядерних гормональних рецепторів, реакції на ліпіди, регуляція розміру судин крові (товщина судинної стінки), судинні процеси в системі кровообігу, регулювання діаметру судинної трубки (просвіту судини), тощо. Найтісніші функціональні зв'язки мінімум за 3-4-ма функційними напрямками взаємодії спостерігали із генами *HTR2B* (5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor 2B), *BDKRB2* (Bradykinin Receptor B2), *RXRA* (Retinoid X Receptor Alpha), *JAK2* (Janus Kinase 2), *LEF1* (Lymphoid Enhancer Binding Factor 1). Дещо слабшої сили зв'язки із меншою кількістю напрямків взаємодії встановили із генами

BAZ1B (Bromodomain Adjacent To Zinc Finger Domain 1B) та *TRIM24* (Tripartite Motif Containing 24).

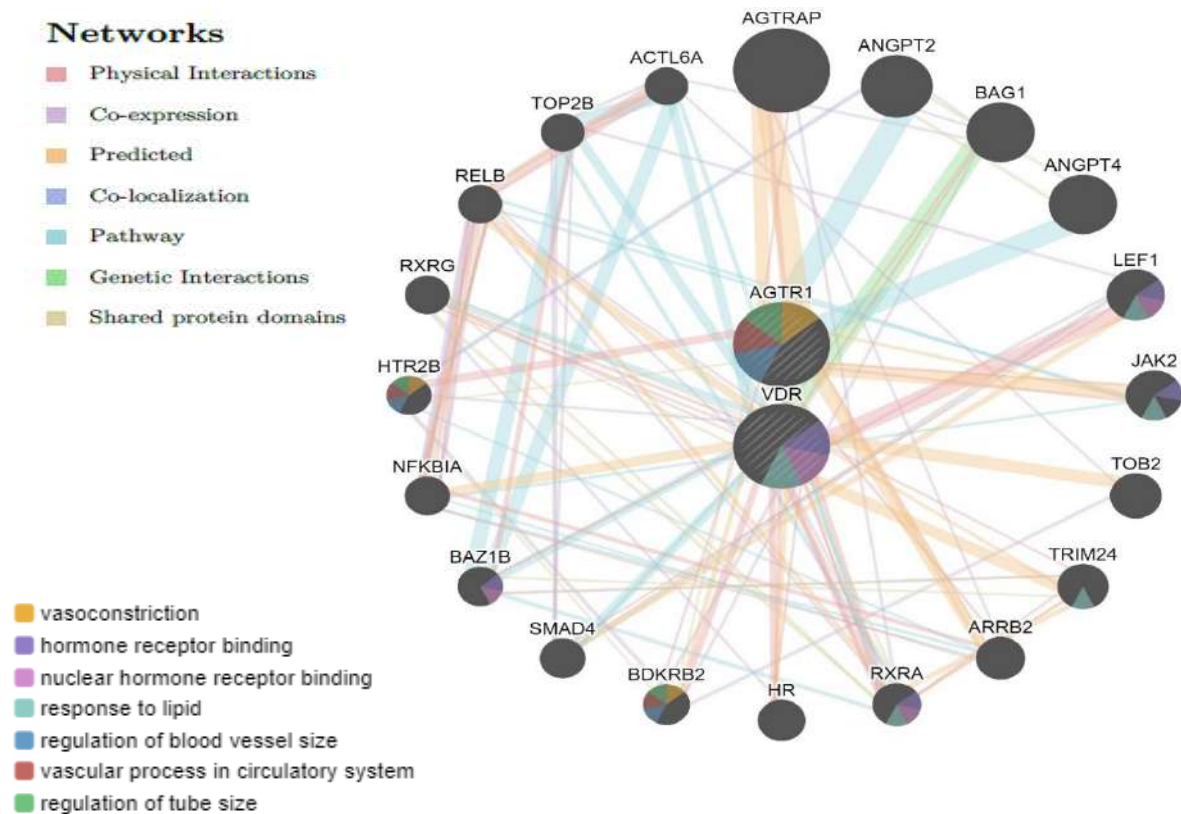


Рис. 3.6. Мережа ген-генної взаємодії за участі генів *AGTR* та *VDR*.

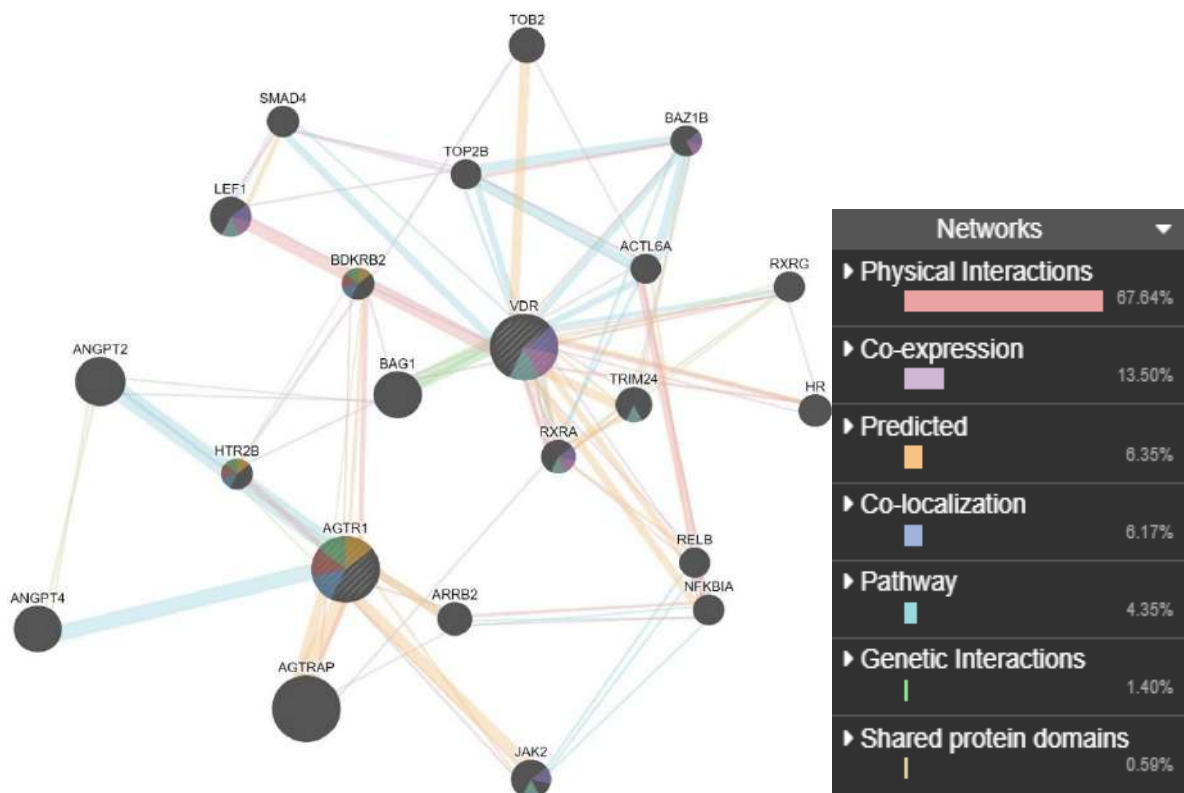
Виконали аналіз бази даних «GeneCard: The Human Gene Database» (<https://www.genecards.org/>), який засвідчив, що ген *HTR2B* відіграє важливу роль у проліферації кардіоміоцитів та нормальному розвитку серця в ембріона (за гіперекспресії призводить до гіпертрофії лівого шлуночка), захищає кардіоміоцити від апоптозу, відіграє роль у вазоконстрикції, необхідний для нормальної функції та проліферації остеобластів і підтримки нормальної щільності кісткової тканини, тощо [114]; ген *BDKRB2* чинить різноманітний біологічний вплив на ендотелій та периферичну циркуляцію через два підтипи рецепторів брадикініну: B1 та B2; мутація гена може стати причиною спадкової ангіоедеми [112]; ген *RXRA* діє як транскрипційний фактор, формує гомо- і гетеродимери з рецепторами ретиноевої кислоти, ядерними рецепторами, регулюючи експресію гена, впливає на окислення жирних кислот, експресію мікроРНК-10a, інгібуючи тим самим реакцію сигналінгу

GATA6/VCAM1 на пульсаційний shear-stress у ендотеліальних клітинах судин, сприяє фагоцитозу мієлінових уламків макрофагами та ремієлінізації; бере участь у регулюванні сигналіngu кальцію, контролюючи клітинне старіння, тощо [118]; ген *JAK2* експресує білкову тирозинкіназу, яка медіює активність ангіотензин II-індукованої ARHGEF1 фосфориляції, асоціює з активністю цитокінових рецепторів JAK-STAT сигнального шляху [115]; ген *LEF1* регулює функцію альфа-рецепторів Т-клітин, транскрипційно активує експресію MYC і CCND1, промотор фібронектину, пригнічує транскрипцію з промотору E-кадгерину і бере участь у зменшенні клітинної агрегації та збільшенні проліферації і міграції ракових клітин підшлункової залози [116]; ген *BAZ1B* відіграє центральну роль у ремоделюванні хроматину, у репарації ДНК та діє як регулятор транскрипції, є маркером апоптичної, чи репараційної реакції у відповідь на генотоксичний стрес [113]; ген *TRIM24* важливий у регуляції клітинної проліферації та апоптозу частково через вплив на p53/TP53, посилює регуляцію активації транскрипції рецепторів гормонів щитовидної залози та ESR1, ретиноевої кислоти, проліферації гепатоцитів (за своєю подібністю) [117].

Вид і сила міжгенної взаємодії по ступеню зменшення її впливу наведені в таблиці 3.10 і рисунку 3.7. Найсильнішою виявилась фізична ген-генна взаємодія (67,64%) гена *AGTR1* із *JAK2* і *AGTRAP* та гена *VDR* із *TOB2*, *RXRA*, *TRIM24*, *RELB*. Сила ко-експресії виявилась у 5 разів меншою за фізичну взаємодію, сильніше у гена *VDR* із *LEF1*, *ARRB2*, *RXRA* та *HR*. Предикція, ко-локалізація і шляхи взаємодії менші за фізичний вплив у 10-15 разів. Решта видів взаємодії мають незначний імпакт у констеляції залучених генів (0,59% і 1,40%).

Таблиця 3.10 – Вид і сила міжгенної взаємодії

| Вид ген-генної взаємодії | Сила ген-генної взаємодії |
|--------------------------|---------------------------|
| Фізична взаємодія | 67,64% |
| Ко-експресія | 13,50% |
| Прогнозування | 6,35% |
| Ко-локалізація | 6,17% |
| Шляхи взаємодії | 4,35% |
| Генетична взаємодія | 1,40% |
| Спільні білкові домени | 0,59% |

Рис. 3.7. Сила взаємодії генів *AGTR1* та *VDR* в загальній мережі генів

Маса тіла обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*1166A>C*) у хворих на ЕАГ наведена в таблиці 3.11. Відносна частота осіб із нормальним ІМТ переважала у контрольній групі серед носіїв *AA*-генотипу у 9 разів ($\chi^2=13,8$; $p<0,001$). Натомість, відносна частота осіб із ожирінням переважала серед хворих на ЕАГ носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* у 3,7 разу ($\chi^2=8,38$; $p=0,004$) та погранично серед хворих із *C*-алелем – у 2,11 разу ($\chi^2=3,37$; $p=0,052$).

Таблиця 3.11 – Маса тіла обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*1166A>C*) у хворих на гіпертонічну хворобу

| Поліморфні варіанти гена <i>AGTR1</i> (<i>1166A>C</i>) | ІМТ, кг/м ² | Дослідна група, n=72 (%) | Контроль, n=48 (%) | ВШ [95% СІ] | χ^2 p |
|---|------------------------|--------------------------|--------------------|------------------|--------------------------|
| <i>AA</i> -генотип, n=78 (%) | ≤24,9 | 2 (2,78) | 12 (25,0) | 0,09 [0,02-0,40] | $\chi^2=13,8$ p<0,001 |
| | 25,0-29,9 | 20 (27,78) | 18 (37,5) | 0,64 [0,29-1,40] | $\chi^2=1,26$ p>0,05 |
| | 30,0-34,9 | 11 (15,28) | 4 (8,33) | 4,84 | $\chi^2=8,38$ |
| | ≥35,0 | 11 (15,28) | 0 | [1,55-15,13] | p=0,004 |
| <i>AC</i> -, <i>CC</i> -генотипи, n=42 (%) | ≤24,9 | 4 (5,56) | 6 (12,5) | 0,41 [0,11-1,55] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| | 25,0-29,9 | 5 (6,94) | 2 (4,17) | 1,72 [0,32-9,23] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| | 30,0-34,9 | 11 (15,28) | 4 (8,33) | 2,51 | $\chi^2=3,37$ |
| | ≥35,0 | 8 (11,11) | 2 (4,17) | [0,95-6,84] | p=0,052 |

Примітка. ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість. ІМТ – індекс маси тіла.

Відносна частота осіб із ожирінням у хворих на ЕАГ із урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (*A/G*) наведено в таблиці 3.12. Встановили, що серед осіб контрольної групи носіїв мінорного *A*-алеля гена *VDR* переважали такі із ІМТ ≤24,9 кг/м² у 2,9 разу ($\chi^2=6,06$; p=0,014) і 16,7 разу (p<0,001) відповідно. Тоді як серед хворих на ЕАГ також носіїв *A*-алеля гена *VDR* було відносно більше осіб із ожирінням (ІМТ >30,0 кг/м²), ніж у контролі – у 6,3 разу ($\chi^2=9,51$; p=0,002) і 3,6 разу ($\chi^2=3,53$; p=0,05) відповідно.

Таблиця 3.12 – Маса тіла обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR (A/G)* у хворих на гіпертонічну хворобу

| Поліморфні варіанти гена <i>VDR (A/G)</i> | ІМТ, кг/м ² | Дослідна група, n=100 (%) | Контроль, n=60 (%) | ВШ [95% CI] | χ^2 p |
|---|------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|----------------------------|
| <i>GG</i> -генотип, n=41 (%) | ≤24,9 | 1 (1,0) | 2 (3,33) | 0,29 [0,03-3,30] | $\chi^2 < 1,0$ p>0,05 |
| | 25,0-29,9 | 6 (6,0) | 6 (10,0) | 0,57 [0,18-1,87] | $\chi^2 < 1,0$ p>0,05 |
| | 30,0-34,9 | 11 (11,0) | 6 (10,0) | 2,25 [0,85-5,97] | $\chi^2 = 2,76$ p>0,05 |
| | ≥35,0 | 9 (9,0) | 0 | | |
| <i>AG</i> -генотип, n=78 (%) | ≤24,9 | 7 (7,0) | 12 (20,0) | 0,30 [0,11-0,81] | $\chi^2 = 6,06$ p=0,014 |
| | 25,0-29,9 | 22 (22,0) | 14 (23,33) | 0,93 [0,43-1,99] | $\chi^2 < 1,0$ p>0,05 |
| | 30,0-34,9 | 10 (10,0) | 0 | 7,71 [1,74-34,19] | $\chi^2 = 9,51$ p=0,002 |
| | ≥35,0 | 11 (11,0) | 2 (3,33) | | |
| <i>AA</i> -генотип, n=41 (%) | ≤24,9 | 1 (1,0) | 10 (16,67) | 0,05 [0,01-0,41] | P<0,001 |
| | 25,0-29,9 | 10 (10,0) | 6 (10,0) | 1,0 [0,34-2,91] | $\chi^2 < 1,0$ p>0,05 |
| | 30,0-34,9 | 10 (10,0) | 2 (3,33) | 3,95 [0,97-18,32] | $\chi^2 = 3,53$ p=0,05 |
| | ≥35,0 | 2 (2,0) | 0 | | |

Примітка. ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість. ІМТ – індекс маси тіла.

Розподіл генотипів гена *AGTR1 (1166A>C)* з урахуванням ступенів підняття АТ (табл. 3.13) засвідчив, що загалом серед носіїв мутаційного *C*-алеля вірогідно частіше зустрічали осіб із 2-, 3-м ступенями елевації АТ, ніж серед власників *AA*-генотипу на 25,32% ($\chi^2 = 4,52$; p=0,033). Однак, легкі ступені гіпертензії (1-й та високий нормальний АТ) домінували у носіїв *AA*-генотипу, над такими у носіїв *C*-алеля, на 25,33% [OR=6,25; OR 95%CI:2,42-16,11; $\chi^2 = 15,43$; p=0,003].

Таблиця 3.13 – Ступені тяжкості артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*1166A>C*)

| Ступені артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску, мм рт.ст. | | Поліморфні варіанти гена <i>AGTR1</i> (<i>1166A>C</i>), n=72 (%) | | ВШ [95% ДІ] | χ^2 p |
|---|---|---|------------------|---------------------|------------------------------|
| | | AA-генотип | AC-, CC-генотипи | | |
| САТ/ ДАТ, n (%) | 130-139 / 80-89, n=10 | 8 (18,18) | 2 (7,14) | 0,35 [0,07-1,37] | $\chi^2 < 1,0$ p > 0,05 |
| | 1-й ступінь АГ, 140-159/ 90-99, n=32 | 22 (50,0) | 10 (35,71) | 0,56 [0,21-1,47] | $\chi^2 = 1,41$ p > 0,05 |
| | 2, 3 ступені АГ, $\geq 160 / \geq 100$, n=30 | 14 (31,82) | 16 (57,14) | 2,86 [1,07-7,62] | $\chi^2 = 4,52$ p = 0,033 |

Примітка. САТ / ДАТ – систолічний / діастолічний артеріальний тиск; АГ – артеріальна гіпертензія; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; n – абсолютна кількість.

Частота осіб із високим нормальним АТ та 1-м ступенем елевації АТ переважала серед носіїв *G*-алеля гена *VDR* (rs2228570) (n=50), над такими із *AA*-генотипом (n=12) на 38% [OR=17,36; OR 95%CI:7,12-42,32; $\chi^2=46,58$; p<0,001] (табл. 3.14). Натомість, тяжкі ступені ЕАГ (2-, 3-й) відносно частіше реєстрували у носіїв мінорного *A*-алеля гена *VDR*, ніж у хворих із *GG*-генотипом на 18% [OR=7,29; OR 95%CI:2,61-20,34; $\chi^2=15,62$; p<0,001].

Таблиця 3.14 – Ступені тяжкості артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (A/G)

| Ступені артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску САТ/ ДАТ, мм рт.ст. | | Генотипи A/G поліморфізму гена <i>VDR</i> , n=100 (%) | | | χ^2 p |
|--|--|---|------------|------------|---------------------------|
| | | AA-генотип | AG-генотип | GG-генотип | |
| САТ/ ДАТ, n (%) | 130-139 / 80-89, n=10 | 2 (8,70) | 5 (10,0) | 3 (11,11) | $\chi^2 < 1,0$ p>0,05 |
| | 1-й ступінь АГ, 140-159/ 90-99, n=52 | 10 (43,48) | 28 (56,0) | 14 (51,85) | $\chi^2 < 1,0$ p>0,05 |
| | 2, 3 ступені АГ $\geq 160 / \geq 100$, n=38 | 11 (47,83) | 17 (34,0) | 10 (37,04) | $\chi^2 = 1,29$ p>0,05 |

Примітка. САТ / ДАТ – систолічний / діастолічний артеріальний тиск; АГ – артеріальна гіпертензія; ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість.

Висновки: 1. У обстеженій популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація гена *AGTR1* (rs5186) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 2,78% за відсутності такої у групі практично здорових, а гена *VDR* (rs2228570) – у 23% випадків, що статистично значимо не відрізняється від групи контролю.

2. Алельний розподіл гена *AGTR1* (rs5186) засвідчує домінування А-алеля у 3,8 разу серед хворих та у 5,9 разу у групі контролю (p<0,001), що, незважаючи на незначний надлишок гетерозиготності, не порушує загалом очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*. Вірогідних відмінностей алельного розподілу за геном *VDR* (rs2228570) не встановили, відхилень від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* не виявлено.

Відносна частота алелей генів *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) між хворими та практично здоровими вірогідно не відрізняється і відповідає такій для європеїдних популяцій.

3. Поєднання мінорних алелей аналізованих генів (С-алель *AGTR1* / AA_{VDR} + С-алель *AGTR1* / AG_{VDR}) підвищує ризик появи ЕАГ у популяції у понад 3 рази

[OR=3,36; OR 95%CI:1,24-9,09; $\chi^2=5,88$; $p=0,015$]. Натомість, поєднання диких алелей обох генів у гомозиготному стані (AA_{AGTR1}/AA_{VDR}) чинить протективний вплив [OR=0,42; OR 95%CI:0,18-1,0; $\chi^2=3,74$; $p=0,05$].

4. Гени *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) реалізують свій патогенетичний вплив у механізмах розвитку і прогресування ЕАГ взаємодіючи також із низкою генів, не залучених напряму в активність РААС (*HTR2B*, *BDKRB2*, *RXRA*, *JAK2*, *LEF1*), через широкий спектр метаболічних, гормональних, судинних, нейромедіаторних та рецепторних сигнальних шляхів із домінуванням фізичної ген-генної взаємодії (67,64%) та ко-експресії (13,5%).

5. Відносна частота осіб із ожирінням переважала серед хворих на ЕАГ, ніж у контролі у 2,73 разу (56,94% проти 20,83%; $p<0,001$) і не залежала від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186): у хворих носіїв *AA*-генотипу гена перевага у 3,7 разу ($\chi^2=8,38$; $p=0,004$), у носіїв *C*-алеля – у 2,11 разу ($\chi^2=3,37$; $p=0,052$) над контролем. Однак, мала залежність від генотипів гена *VDR*: серед носіїв мінорного *A*-алеля гена *VDR* відносна частота осіб із ожирінням (ІМТ $>30,0$ кг/м²) домінує над такою у контролі у 6,3 разу ($\chi^2=9,51$; $p=0,002$) і 3,6 разу ($\chi^2=3,53$; $p=0,05$) відповідно.

Відносна частота осіб із нормальним ІМТ ($\leq 24,9$ кг/м²) превалює у групі контролю тільки серед носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* у 9 разів ($\chi^2=13,8$; $p<0,001$) та мінорного *A*-алеля гена *VDR* у 2,9 разу ($\chi^2=6,06$; $p=0,014$) і 16,7 разу ($p<0,001$), відповідно.

6. Серед носіїв мутаційного *C*-алеля гена *AGTR1* та мінорного *A*-алеля гена *VDR* вірогідно частіше зустрічали осіб із 2-, 3-м ступенями елевації АТ, ніж серед власників *AA*-, чи *GG*- генотипів на 25,32% ($\chi^2=4,52$; $p=0,033$) і 18% ($\chi^2=15,62$; $p<0,001$), відповідно. Однак, легкі ступені гіпертензії (1-й та високий нормальний АТ) домінували у носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* (rs5186) на 25,33% ($\chi^2=15,43$; $p=0,003$) та у власників *G*-алеля гена *VDR* (rs2228570) на 38% ($\chi^2=46,58$; $p<0,001$), відповідно.

3.2. Окремі клінічні, антропометричні та лабораторні показники у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням молекулярно-генетичних маркерів

З метою встановлення ролі окремих антропометричних та клінічно-лабораторних показників, як потенційних чинників ризику ЕАГ, провели їх аналіз, у тч залежно від статі та поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570).

Окремі демографічні дані та антропометричні дані з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186) у хворих та здорових наведено в таблиці 3.15. Жінок, що прийняли участь у дослідженні і яким було виконано аналіз поліморфізму гена *AGTR1* (n=81), загалом було більше, ніж чоловіків (n=39): у групі контролю на 25% (62,5% проти 37,5%), серед хворих – на 41,66% (70,83% проти 29,17%). Вірогідної відмінності в розподілі генотипів гена *AGTR1* (rs5186) з урахуванням статі у кожній групі окремо не встановили. Супутній ЦД2 зустрічали виключно серед хворих, без статистично значимої різниці за генотипами аналізованого гена.

Серед хворих кожен п'ятий курил (20,83%), більше серед носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* (15,28%). Тоді як серед практично здорових курили тільки 8,33% осіб із паритетною частотою за генотипами аналізованого гена.

Відносна кількість хворих зі збільшеним обводом талії (ОТ) (>88 см для жінок, >102 см – для чоловіків) переважала над такими у групі контролю на 19,44%: 90,27% проти 70,83%, відповідно ($\chi^2=7,54$; $p=0,006$), особливо у носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* – у понад 2 рази ($p<0,001$). Серед жінок хворих на ЕАГ 82,35% мали збільшене співвідношення ОТ до обводу стегон (ОТ/ОС >0,85 уо), що було на 55,68% частіше, ніж серед практично здорових жінок ($\chi^2=24,79$; $p<0,001$), особливо у носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* на 29,16% ($\chi^2=22,96$; $p<0,001$). Серед чоловіків майже у всіх (92,31%) показник ОТ/ОС перевищував прийняту норму (>0,90 уо), без вірогідної різниці між групами і

за генотипами гена *AGTR1*: серед хворих – у 95,23%, у контролі – у 88,89% чоловіків.

Встановили обтяжену спадковість за серцево-судинною патологією (поява ССЗ у батьків до 55 років у чоловіків, до 65 років у жінок) загалом майже у кожного другого (58,33%), частіше серед хворих на ЕАГ на 34,72%: 72,22% проти 37,5% у контролі ($\chi^2=14,29$; $p<0,001$), без статистично значимої різниці за генотипами гена *AGTR1* (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Окремі демографічні та антропометричні показники у обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGTR1* (1166A>C)

| Показники | | Здорові, n=48 (%) | | Хворі, n=72(%) | | |
|------------------------------------|---|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|------------|
| | | AA-гено-тип, n=34 | АС-, СС-гено-типи, n=14 | AA-гено-тип, n=44 | АС-, СС-гено-типи, n=28 | |
| Стать, n (%) | Ж | 20 (58,82) | 10 (71,43) | 31 (70,45) | 20 (71,43) | |
| | Ч | 14 (41,18) | 4 (28,57) | 13 (29,55) | 8 (28,57) | |
| ЦД 2, n (%) | | 0 | 0 | 12 (27,27) | 8 (28,57) | |
| Курці, n (%) | | 2 (5,88) | 2 (14,29) | 11 (25,0) | 4 (14,29) | |
| ОТ, n (%) | ↑ | 28 (82,35) | 6 (42,86) | 39 (88,64) | 26 (92,86) | |
| | N | 6 (17,65) | 8 (57,14) | 5 (11,36) | 2 (7,14) | |
| ОТ/ОС, n (%) | Ж | ↑ | 4 (11,76) | 4 (28,57) | 27 (61,36) | 15 (53,57) |
| | | N | 16 (47,06) | 6 (42,86) | 4 (9,09) | 5 (17,86) |
| | Ч | ↑ | 12 (35,29) | 4 (28,57) | 12 (27,27) | 8 (28,57) |
| | | N | 2 (5,88) | 0 | 1 (2,27) | 0 |
| Обтяжена спадковість за ССЗ, n (%) | | 11 (32,35) | 7 (50,0) | 33 (75,0) | 19 (67,86) | |

Примітка. Ж – жінки; Ч – чоловіки; ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон; ССЗ – серцево-судинні захворювання.

Окремі демографічні та антропометричні показники у обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (A/G) наведено в таблиці 3.15. Серед обстежених, яким виконали аналіз поліморфізму гена *VDR* (A/G) (n=160), майже $\frac{3}{4}$ (73,12%) було жінок (n=117): 79% (n=79) поміж хворих і 63,33% (n=38) у контролі ($\chi^2=4,68$; $p=0,031$). Чоловіків, відповідно, 26,88%

(n=43): 21% (n=21) хворих проти 36,67% (n=22) практично здорових ($\chi^2=3,92$; $p=0,048$). Жінки групи контролю носії мінорного *A*-алеля гена *VDR* домінували чисельно над такими із *GG*-генотипом у 8,5 разів; окрім того, відносна частота здорових жінок із *A*-алелем превалювала над чоловіками із *A*-алелем на 34,92% ($\chi^2=9,50$; $p=0,002$). Вірогідної різниці в розподілі генотипів гена *VDR* (rs2228570) у групі хворих на ЕАГ з урахуванням статі не встановили. Також не виявили статистично значимих відмінностей у частоті ЦД2 та курців залежно від генотипів аналізованого гена в межах кожної групи окремо та між групами (за відносною частотою курців).

Відносна частота осіб зі збільшеним ОТ між групами з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) не відрізнялась. При цьому 85% хворих на ЕАГ мали збільшений ОТ, а в контролі таких було тільки 33,33% ($\chi^2=44,38$; $p<0,001$). Однак, серед практично здорових домінували носії *A*-алеля з нормальним ОТ над такими зі збільшеним ОТ на 25% ($p=0,035$). Вірогідних відмінностей ОТ залежно від алельного стану гена *VDR* (rs2228570) у хворих не встановили. У жінок нормальне співвідношення ОТ/ОС вірогідно частіше спостерігали у контролі, ніж серед хворих на 52,16%: 73,68% проти 21,52% ($\chi^2=29,50$; $p<0,001$). Тоді як у чоловіків такої закономірності не встановили ($p>0,05$). Виявили незначне домінування серед хворих жінок-носіїв *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) із підвищеним ОТ/ОС над такими у групі контролю на 30,64%: 56,96% проти 26,32% ($p=0,054$). Статистично значимих відмінностей у розподілі показника співвідношення ОТ/ОС у чоловіків залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) не спостерігали.

Частота обтяженої спадковості за ССЗ домінувала серед хворих на ЕАГ над здоровими на 20%: 69% (n=69) проти 40% (n=24) у контролі ($\chi^2=12,96$; $p<0,001$). Вірогідних відмінностей у частоті спадкової патології з урахуванням генотипів гена *VDR* (rs2228570) не встановили (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Окремі демографічні та антропометричні показники у обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (A/G)

| Показники | | Генотипи гена <i>VDR</i> (A/G), n (%) | | | | | | |
|------------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| | | Здорові, n=60 (%) | | | Хворі, n=100 (%) | | | |
| | | <i>GG-</i> , n=14 | <i>AG-</i> , n=28 | <i>AA-</i> , n=18 | <i>GG-</i> , n=27 | <i>AG-</i> , n=50 | <i>AA-</i> , n=23 | |
| Стать, n (%) | Ж | 4 (28,57) | 20 (71,43) | 14 (77,78) | 21 (77,78) | 38 (76,0) | 20 (86,96) | |
| | Ч | 10 (71,43) | 8 (28,57) | 4 (22,22) | 6 (22,22) | 12 (24,0) | 3 (13,04) | |
| ЦД 2, n (%) | | 0 | 0 | 0 | 6 (22,22) | 13 (26,0) | 8 (34,78) | |
| Курці, n (%) | | 4 (28,57) | 2 (7,14) | 0 | 6 (22,22) | 7 (14,0) | 3 (13,04) | |
| ОТ, n (%) | ↑ | 8 (57,14) | 6 (21,43) | 6 (33,33) | 24 (88,89) | 41 (82,0) | 20 (86,96) | |
| | N | 6 (42,86) | 22 (78,57) | 12 (66,67) | 3 (11,11) | 9 (18,0) | 3 (13,04) | |
| ОТ/ОС, n (%) | Ж | ↑ | 0 | 4 (14,29) | 6 (33,33) | 17 (62,96) | 16 (69,56) | |
| | | N | 4 (28,57) | 16 (57,14) | 8 (44,44) | 4 (14,81) | 9 (18,0) | 4 (17,39) |
| | Ч | ↑ | 8 (57,14) | 4 (14,29) | 2 (11,11) | 5 (18,52) | 4 (8,0) | 2 (8,70) |
| | | N | 2 (14,29) | 4 (14,29) | 2 (11,11) | 1 (3,70) | 8 (16,0) | 1 (4,35) |
| Обтяжена спадковість за ССЗ, n (%) | | 6 (42,86) | 11 (39,28) | 7 (38,89) | 19 (70,37) | 33 (66,0) | 17 (73,91) | |

Примітка. Ж – жінки; Ч – чоловіки; ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон; ССЗ – серцево-судинні захворювання.

Зниження вмісту сумарних метаболітів вітаміну D крові (<30 нг/мл) асоціює з тяжчим перебігом ЕАГ: частота 2- і 3-го ступенів підняття АТ на 15,16% частіше, аніж кількість осіб із нижчими рівнями АТ (високий нормальний, 1-й ступінь) ($\chi^2=31,57$; $p<0,001$) (табл. 3.16). Натомість високий

нормальний АТ вірогідно частіше траплявся серед хворих на ЕАГ із нормальним вмістом вітаміну D крові на 30% (30-100 нг/мл) ($p=0,002$).

Асоціацій змін іонізованого Ca^{2+} крові із рівнями АТ не встановили. Натомість, зростання рівня паратгормону (ПТГ) крові ($>65,0$ пг/мл) підвищує ймовірність підняття АТ до високих ступенів на 4,76%, однак недостовірно: 52,38% проти 47,62% ($\chi^2=2,33$; $p>0,05$).

Таблиця 3.16 – Частота дисметаболических та дисгормональних розладів у хворих з урахуванням рівня артеріального тиску

| Параметри | | Високий нормальний АТ, n=10 | 1-й ступінь АГ, n=52 | 2-й і 3-й ступені АГ, n=38 |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Вітамін D, n (%) | N Vit D (30-100 нг/мл) | 8 (80,0) | 26 (50,0) | 0 |
| | ↓ Vit D (<30 нг/мл) | 2 (20,0) | 26 (50,0) | 38 (100,0) |
| Іонізований Ca^{2+} крові, n(%) | N Ca^{2+} (1,12-1,36 ммоль/л) | 7 (70,0) | 49 (94,23) | 32 (84,21) |
| | ↓ Ca^{2+} ($<1,12$ ммоль/л) | 3 (30,0) | 3 (5,77) | 6 (15,79) |
| Паратгормон крові, n (%) | N ПТГ (16-65 пг/мл) | 8 (80,0) | 44 (84,62) | 27 (71,05) |
| | ↑ ПТГ ($>65,0$ пг/мл) | 2 (20,0) | 8 (15,38) | 11 (28,95) |

Примітка. ПТГ – паратгормон. N – нормальні значення показника. АТ – артеріальний тиск. АГ – артеріальна гіпертензія.

Відносна частота хворих на ЕАГ з урахуванням зміни вмісту вітаміну D в крові залежно від ІМТ наведено на рисунку 3.8. Зниження вмісту вітаміну D в крові асоціює частіше з ожирінням ($ІМТ \geq 30,0$ кг/м²), аніж підвищеною та нормальною масою тіла на 24,17%: 77,36% проти 53,19% ($\chi^2=6,48$; $p=0,011$). І навпаки, нормальний ІМТ та його незначне зростання ($25,0-29,9$ кг/м²) частіше трапляються за нормальних показників вітаміну D у крові ($\chi^2=5,45$; $p=0,019$).

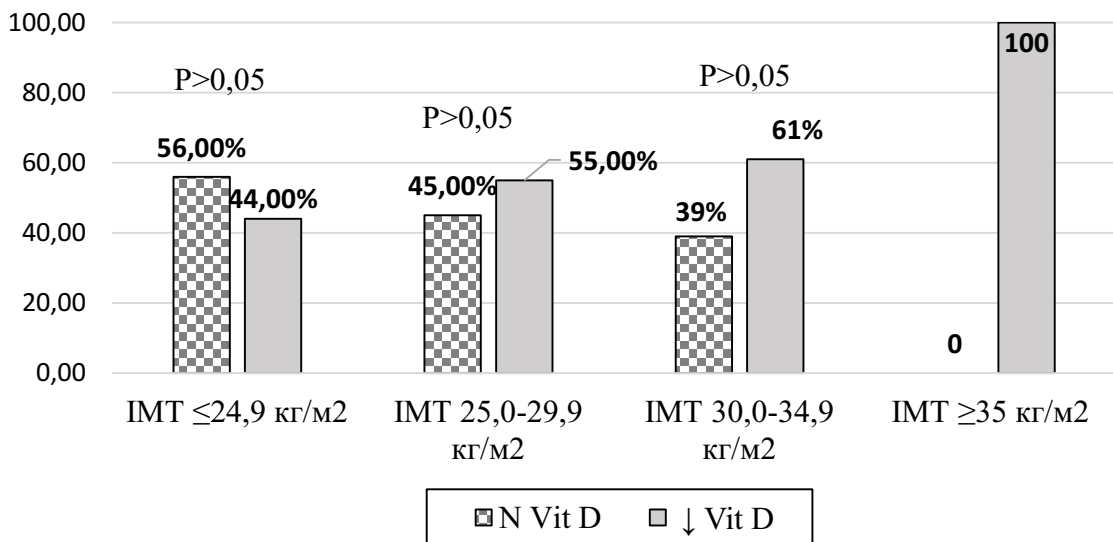


Рис. 3.8. Асоціації зниження вмісту вітаміну D крові (<30 нг/мл) із індексом маси тіла у хворих на гіпертонічну хворобу.

Відносна частота хворих на ЕАГ за рівнем іонізованого кальцію крові з урахуванням ІМТ наведено на рисунку 3.9. У всіх хворих (100%) за нормального ІМТ ($\leq 24,9$ кг/м²) вміст іонізованого кальцію в крові коливався в межах нормальних значень (1,12-1,36 ммоль/л). Загалом зниження даного макроелементу в крові зустрічали тільки у 12% осіб зі 100 хворих на ЕАГ. Необхідно зауважити, що це були виключно хворі зі збільшеною масою тіла та ожирінням. Хоча, загалом, зменшення іонізованого Ca²⁺ в крові не асоціювало чітко із градацією ІМТ.

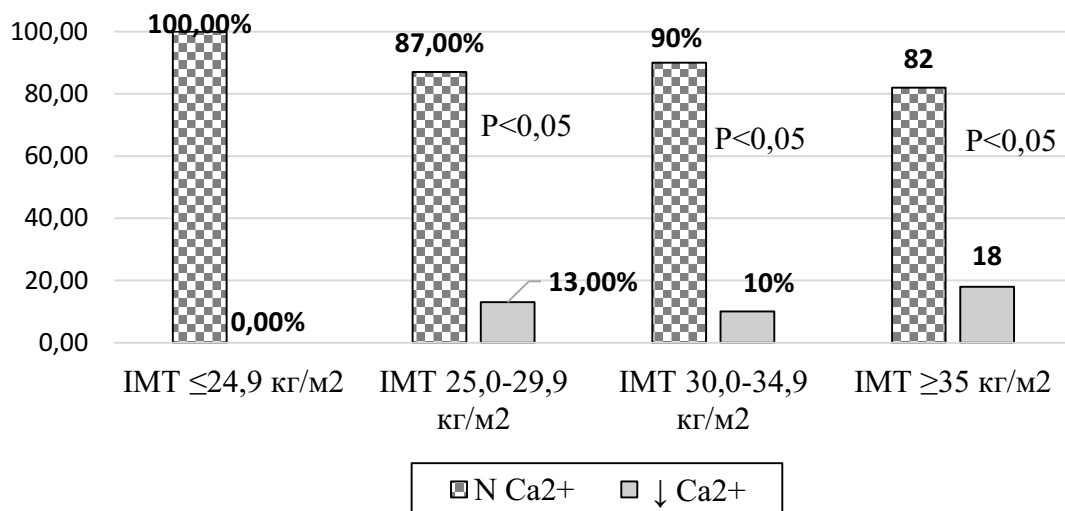


Рис. 3.9. Асоціації зниження вмісту іонізованого Ca²⁺ крові ($\leq 1,12$ ммоль/л) із індексом маси тіла у хворих на гіпертонічну хворобу.

Відносна частота хворих на гіпертонічну хворобу за вмістом ПТГ крові залежно від ІМТ наведено на рисунку 3.10. Загалом збільшення ПТГ (>65,0 пг/мл) спостерігали у 21% хворих на ЕАГ, переважно у осіб із тяжкими ступенями ожиріння (2-й, 3-й) на 30,56%: 45,45% проти 14,89% у пацієнтів із нормальною та збільшеною масою тіла ($\chi^2=7,54$; $p=0,006$). Окрім того, частота осіб із підвищеним ПТГ у хворих на ЕАГ із ожирінням 2-3 перевищувала таку із ожирінням 1-го ступеня на 32,55%: 45,45% проти 12,90% ($\chi^2=7,01$; $p=0,008$).

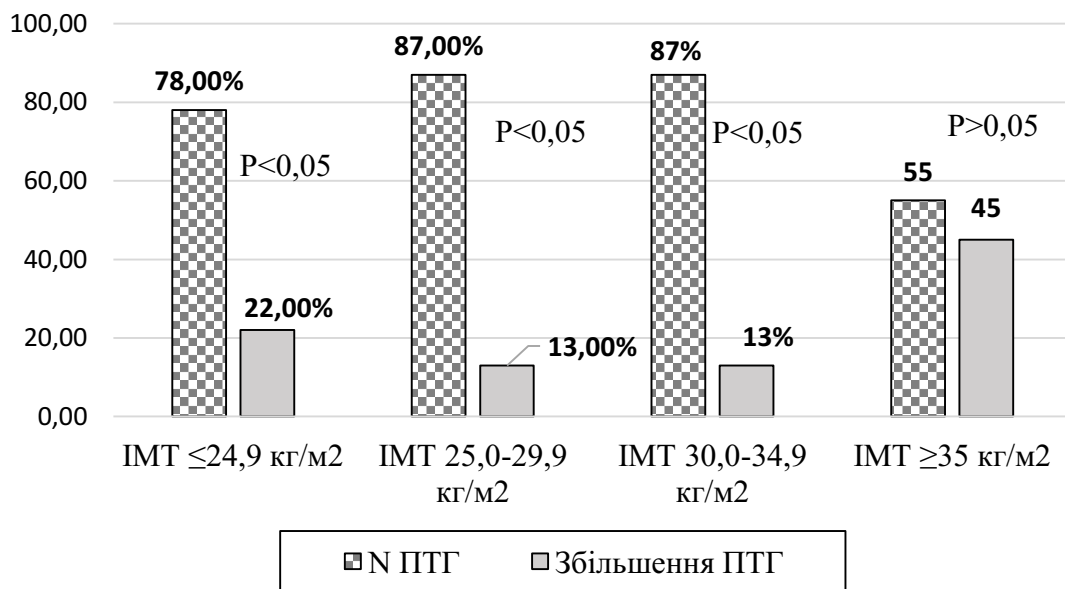


Рис. 3.10. Асоціації зростання рівня паратгормону (ПТГ) в крові (>65,0 пг/мл) із індексом маси тіла у хворих на гіпертонічну хворобу.

Частота порушень метаболізму вуглеводів і ліпідів, вітаміну D, змін рівня ПТГ та іонізованого кальцію крові у пацієнтів із ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (1166A>C) наведено в таблиці 3.17. Вірогідних відмінностей у частоті зустрічання змін метаболічних та гормональних параметрів у носіїв AA- та AC-+CC- генотипів гена *AGTR1* (rs5186) не встановили.

Таблиця 3.17 – Частота дисметаболических та дисгормональних розладів у хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*1166A>C*)

| Показники | Поліморфні варіанти гена <i>AGTR1</i> (<i>1166A>C</i>), n=72 (%) | | ВШ [95% CI] | χ^2 p |
|--|---|------------------|-------------------|-------------------------|
| | AA-генотип | AC-, CC-генотипи | | |
| Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n (%) | 28 (63,64) | 23 (82,14) | 2,62 [0,84-8,27] | $\chi^2=2,84$ p>0,05 |
| Гіпертригліцеролемія (>1,70 ммоль/л), n (%) | 25 (56,82) | 19 (67,86) | 1,60 [0,59-4,33] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| Збільшення вмісту ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) | 38 (86,36) | 27 (96,43) | 4,26 [0,48-37,48] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| Зниження вмісту ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л) | 21 (47,73) | 9 (32,14) | 0,52 [0,19-1,39] | $\chi^2=1,71$ p>0,05 |
| Зростання ІА (>3,5 уо), n (%) | 22 (50,0) | 17 (60,71) | 1,54 [0,59-4,04] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| Зниження вмісту ↓Vit D крові (<30 нг/мл), n (%) | 40 (90,91) | 26 (92,86) | 1,30 [0,22-7,62] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| Збільшення вмісту паратгормону крові (>65,0 пг/мл), n (%) | 12 (27,27) | 9 (32,14) | 1,26 [0,45-3,55] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| Зниження вмісту іонізованого Ca ²⁺ крові (≤1,12 ммоль/л), n (%) | 3 (6,82) | 3 (10,71) | 1,64 [0,31-8,76] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |
| Гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л), n (%) | 19 (43,18) | 13 (46,43) | 1,14 [0,44-2,96] | $\chi^2<1,0$ p>0,05 |

Примітка. Vit D – сумарні метаболіти вітаміну D (D2+D3); ХС ЛПНЩ ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів низької та високої щільностей; ІА – індекс атерогенності; ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість.

Частота дисметаболических та дисгормональних розладів у хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (*A/G*) наведено в таблиці 3.18. Встановили, що відносна кількість осіб із гіперхолестеролемією (>5,0 ммоль/л) носіїв AA-генотипу гена *VDR* (rs2228570) перевищує таку серед власників GG-генотипу на 30,31% ($\chi^2=5,24$; p=0,022). Що було також

притаманно і хворим із мінорним *A*-алелем загалом, де частота осіб із гіперхолестеролемією була більшою, ніж серед пацієнтів із *GG*-генотипом на 20,75%: 72,60% проти 51,85% відповідно ($\chi^2=3,84$; $p=0,044$). Також виявили, що наявність *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) в генотипі збільшує ймовірність появи підвищеного індексу атерогенності (ІА) в порівнянні з *GG*-генотипом на 19,12%: 56,16% випадків проти 37,04% ($\chi^2=2,89$; $p=0,06$). Різниця стає достовірною при зіставленні *AG*- і *GG*- генотипів на 22,96%: 60,0% проти 37,04% відповідно ($\chi^2=3,70$; $p=0,046$). За рештою показників вірогідних відмінностей у частоті залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) не встановили.

Таблиця 3.18 – Частота дисметаболических та дисгормональних розладів у хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (*A/G*)

| Показники | Генотипи <i>A/G</i> поліморфізму гена <i>VDR</i> , n=100 (%) | | | χ^2 p |
|---|--|--------------------|--------------------|---------------------------|
| | <i>AA</i> -генотип | <i>AG</i> -генотип | <i>GG</i> -генотип | |
| Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n (%) | 19 (82,61) | 34 (68,0) | 14 (51,85) | $\chi^2=5,36$ $p=0,06$ |
| Гіпертригліцеролемія (>1,70 ммоль/л), n (%) | 12 (52,17) | 27 (54,0) | 15 (55,55) | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| Збільшення вмісту ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л), n(%) | 21 (91,30) | 45 (90,0) | 23 (85,18) | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| Зниження вмісту ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л), n (%) | 11 (47,83) | 22 (44,0) | 10 (37,04) | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| Зростання ІА (>3,5 уо), n (%) | 11 (47,83) | 30 (60,0) | 10 (37,04) | $\chi^2=3,82$ $p>0,05$ |
| Зниження вмісту ↓Vit D крові (<30 нг/мл), n (%) | 16 (69,56) | 32 (64,0) | 18 (66,67) | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| Збільшення вмісту паратгормону крові (>65,0 пг/мл), n (%) | 4 (17,39) | 10 (20,0) | 7 (25,93) | $\chi^2<1,0$ $p>0,05$ |
| Зниження вмісту іонізованого Ca^{2+} крові ($\leq 1,12$ ммоль/л), n (%) | 2 (8,69) | 5 (10,0) | 5 (18,52) | $\chi^2=1,51$ $p>0,05$ |

| | | | | |
|---|------------|-----------|------------|---------------------------|
| Гіперглікемія натще ($>6,1$ ммоль/л), n (%) | 12 (52,17) | 19 (38,0) | 13 (48,15) | $\chi^2=1,54$ $p>0,05$ |
|---|------------|-----------|------------|---------------------------|

Примітка. Vit D – сумарні метаболіти вітаміну D (D2+D3); ХС ЛПНЩ ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів низької та високої щільностей; ІА – індекс атерогенності; ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що стать вагомо не впливає на ризик появи ЕАГ у обстеженій популяції (табл. 3.20). Необхідно зауважити, що хоча у дослідженні загалом домінували жінки у 2,7 разу, середній вік між ними і чоловіками вірогідно не відрізнявся і становив $58,82 \pm 5,49$ року і $57,14 \pm 5,86$ року, що, на нашу думку, не могло вплинути на отриманий результат. Натомість, наявність ЦД2 типу підвищувала ризик ЕАГ у понад 3 рази (ВШ – 4,23; 95%ДІ ВШ:1,34-13,31; $p=0,009$). Куріння також погранично підвищувало шанси на ЕАГ у 2,5 рази (ВШ – 2,89; 95%ДІ ВШ:0,98-9,34; $p=0,052$). Синергічно зростає ймовірність ЕАГ при збільшенні ОТ (>102 см у чоловіків, >88 см у жінок) майже в 4 рази (ВШ – 3,82; 95%ДІ ВШ:1,41-10,37; $p=0,006$). Очікувану картину зростання ризику ЕАГ спостерігали і за збільшенням співвідношення ОТ/ОС, але тільки у жінок ($>0,85$) (ВШ – 35,0; 95%ДІ ВШ:12,48-98,19; $p<0,001$).

Нормальний ІМТ мав протективний вплив і зменшував шанси на появу ГХ у обстеженій популяції (ВШ – 0,15; 95%ДІ ВШ:0,05-0,42; $p<0,001$). Натомість, поява ожиріння, особливо високих градацій (≥ 35 кг/м²) збільшувала ризик ЕАГ майже утричі та у понад 6 разів (ВШ – 5,03; 95%ДІ ВШ:2,17-11,62; $p<0,001$ і ВШ – 8,25; 95%ДІ ВШ:1,82-37,31; $p<0,001$). Обтяжена спадковість також підвищувала шанси на появу ЕАГ майже удвічі (ВШ – 4,33; 95%ДІ ВШ:1,99-9,45; $p<0,001$).

Таблиця 3.19 – Демографічно-антропометричні показники, як чинники ризику гіпертонічної хвороби загалом у обстеженій популяції

| Потенційний фактор ризику | | Показники | | | | |
|---|-----------|-----------|------------|------|-------------|--------|
| | | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
| Стать | Ж | 1,13 | 0,87-1,48 | 1,46 | 0,67-3,16 | >0,05 |
| | Ч | 0,78 | 0,47-1,30 | 0,68 | 0,32-1,49 | >0,05 |
| ЦД 2 | | 3,33 | 1,21-9,15 | 4,23 | 1,34-13,31 | 0,009 |
| Куріння | | 2,50 | 0,96-7,08 | 2,89 | 0,98-9,34 | 0,052 |
| Обвід талії - >102 см у чол., >88см у жінок | | 1,27 | 1,05-1,55 | 3,82 | 1,41-10,37 | 0,006 |
| ОТ/ОС | >0,95чол | 0,83 | 0,48-1,44 | 0,77 | 0,35-1,70 | >0,05 |
| | >0,85жін | 5,25 | 2,77-9,94 | 35 | 12,48-98,19 | <0,001 |
| ІМТ в кг/м ² | ≤24,9 | 0,22 | 0,09-0,52 | 0,15 | 0,05-0,42 | <0,001 |
| | 25-29,9 | 0,83 | 0,53-1,32 | 0,74 | 0,35-1,58 | >0,05 |
| | 30,0-34,9 | 1,83 | 0,89-3,77 | 2,20 | 0,89-5,46 | >0,05 |
| | ≥35,0 | 6,33 | 1,54-25,95 | 8,25 | 1,82-37,31 | <0,001 |
| | ≥30,0 | 2,73 | 1,52-4,92 | 5,03 | 2,17-11,62 | <0,001 |
| Обтяжена спадковість | | 1,93 | 1,30-2,85 | 4,33 | 1,99-9,45 | <0,001 |

Примітка. ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ОТ/ОС – обвід талії / обвід стегон; ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Оскільки метаболічні ефекти йдуть пліч-о-пліч із ендотеліальною дисфункцією, зміною товщини інтима-медіа, вазоконстрикцією, а також асоціюють із активністю РААС, тому важливим, на нашу думку, було проаналізувати ризик появи ГХ з урахуванням окремих метаболічно-гормональних чинників (табл. 3.20). Зниження вмісту ↓Vit D крові (<30 нг/мл) у обстежених супроводжується зростанням ймовірності ЕАГ майже утричі (ВШ – 2,90; 95%ДІ ВШ:1,0-8,59; p=0,048). Односпрямований вплив на ризик ЕАГ чинить гіперглікемія, за якої можливість ГХ зростала майже у 15 разів (ВШ – 14,93; 95%ДІ ВШ:4,38-50,89; p<0,001). При цьому, збільшення рівня паратгормону крові (>65,0 пг/мл) та зниження вмісту іонізованого Ca²⁺ (≤1,12 ммоль/л) не справляло вагомego впливу на появу ЕАГ у обстеженій популяції (p>0,05).

Таблиця 3.20 – Окремі метаболічно-гормональні чинники ризику гіпертонічної хвороби у обстеженій популяції

| Потенційний фактор ризику | Показники | | | | |
|---|-----------|------------|-------|------------|--------|
| | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
| Зниження вмісту ↓Vit D крові (<30 нг/мл) | 1,16 | 0,99-1,36 | 2,90 | 1,0-8,59 | 0,048 |
| Збільшення вмісту паратгормону крові (>65,0 пг/мл) | 1,06 | 0,29-3,88 | 1,07 | 0,21-5,46 | >0,05 |
| Зниження вмісту іонізованого Ca ²⁺ крові (≤1,12 ммоль/л) | 0,33 | 0,18-1,35 | 0,26 | 0,15-1,41 | >0,05 |
| Гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л) | 8,8 | 2,86-27,10 | 14,93 | 4,38-50,89 | <0,001 |

Примітка. ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Поліморфні варіанти гена *AGTR1* (rs5186) як фактори ризику появи ЕАГ в обстеженій популяції наведено в таблиці 3.21. С-алель гена *AGTR1* (rs5186) підвищує ризик ГХ у понад 2 рази (ВШ – 2,31; 95%ДІ ВШ:1,19-4,47; p=0,011), аналогічно як і АС- та поєднання АС- + СС-генотипів (ВШ – 2,09; 95%ДІ ВШ:1,03-4,25; p=0,038 і ВШ – 2,30; 95%ДІ ВШ:1,14-4,64; p=0,017).

Таблиця 3.21 - Поліморфні варіанти гена *AGTR1* (rs5186) як фактори ризику появи есенційної артеріальної гіпертензії в обстеженій популяції

| Потенційний фактор ризику | Показники | | | | |
|---------------------------|-----------|-----------|------|-----------|-------|
| | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
| АА-генотип | 0,86 | 0,67-1,12 | 0,65 | 0,30-1,41 | >0,05 |
| АС-генотип | 1,86 | 1,02-3,38 | 2,09 | 1,03-4,25 | 0,038 |
| АС-, СС-генотип | 2,0 | 1,11-3,61 | 2,30 | 1,14-4,64 | 0,017 |
| А-алель | 0,93 | 0,82-1,04 | 0,65 | 0,32-1,30 | >0,05 |
| С-алель | 2,14 | 1,17-3,94 | 2,31 | 1,19-4,47 | 0,011 |

Примітка. Аналогічна таблиці 3.20

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що поліморфні варіанти гена *VDR* (rs2228570) не є чинниками ризику ЕАГ у обстеженій популяції (табл. 3.22).

Таблиця 3.22 - Поліморфні варіанти гена *VDR* (rs2228570) як фактори ризику появи есенційної артеріальної гіпертензії в обстеженій популяції

| Потенційний фактор ризику | Показники | | | | |
|---------------------------|-----------|-----------|------|-----------|-------|
| | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
| <i>AA</i> -генотип | 0,77 | 0,45-1,30 | 0,70 | 0,34-1,44 | >0,05 |
| <i>AG</i> -генотип | 1,07 | 0,77-1,50 | 1,14 | 0,60-2,17 | >0,05 |
| <i>GG</i> -генотип | 1,16 | 0,66-2,03 | 1,22 | 0,58-2,56 | >0,05 |
| <i>A</i> -алель | 0,90 | 0,72-1,12 | 0,81 | 0,51-1,27 | >0,05 |
| <i>G</i> -алель | 1,11 | 0,88-1,41 | 1,24 | 0,79-1,95 | >0,05 |

Примітка. Аналогічна таблиці 3.20

Висновки. 1. Перебіг ЕАГ характеризується частішим зустрічанням осіб із збільшеним обводом талії (ОТ) (>88 см для жінок, >102 см – для чоловіків) на 19,44% ($\chi^2=7,54$; $p=0,006$), особливо у носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) – у понад 2 рази ($p<0,001$). Серед жінок хворих на ЕАГ частіше трапляються такі зі збільшеним співвідношенням ОТ/ОС (>0,85 уо) на 55,68% ($\chi^2=24,79$; $p<0,001$) особливо серед носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* (rs5186) на 29,16% ($\chi^2=22,96$; $p<0,001$) та мінорного *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) на 30,64% ($p=0,054$). Обтяжена спадковість за ССЗ домінувала серед хворих на ЕАГ над здоровими на 20%: 69% ($n=69$) проти 40% ($n=24$) у контролі ($\chi^2=12,96$; $p<0,001$). Однак, статистично значимих відмінностей у частоті спадкової серцево-судинної патології, ЦД2 типу та курців з урахуванням генотипів гена *AGTR1* (rs5186) та гена *VDR* (rs2228570) не встановили.

Серед обстежених домінували жінки над чоловіками у 2,72 разу, незалежно від групи: на 26,66% у контролі ($\chi^2=8,53$; $p=0,003$) і на 58% у дослідній групі ($\chi^2=67,28$; $p<0,001$), однак вірогідних відмінностей у статевому розподілі залежно від поліморфних варіантів аналізованих генів не виявили.

2. Зниження вмісту сумарних метаболітів вітаміну D крові (<30 нг/мл) асоціює з тяжчим перебігом ЕАГ (2, 3 ступені підняття АТ) на 15,16% ($\chi^2=31,57$; $p<0,001$) та з частішою появою ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) на 24,17% ($\chi^2=6,48$; $p=0,011$). Зниження іонізованого Ca²⁺ крові не впливає на рівні АТ, чи появу ожиріння у хворих на ЕАГ. Натомість, зростання рівня паратгормону (>65,0 пг/мл) недостовірно підвищує ймовірність тяжчого перебігу ГХ на 4,76% ($\chi^2=2,33$; $p>0,05$), а також асоціює з частішою появою ожиріння високих градацій (ІМТ $\geq 35,0$ кг/м²) на 30,56% ($\chi^2=7,54$; $p=0,006$).

Серед пацієнтів із нормальною концентрацією вітаміну D у крові (30-100 нг/мл) частіше трапляються особи із легшим перебігом ЕАГ (1-й ступінь елевації АТ, високий нормальний АТ) на 30% ($p=0,002$) та із нормальним ІМТ, чи його незначним підвищенням (25,0-29,9 кг/м²) на 29,4% ($\chi^2=5,45$; $p=0,019$).

3. Частота порушень метаболізму вуглеводів і ліпідів, вітаміну D, змін рівня ПТГ та іонізованого кальцію крові у пацієнтів із ЕАГ не залежить від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (1166A>C). Натомість, відносна кількість осіб із гіперхолестеролемією (>5,0 ммоль/л) у носіїв AA-генотипу та A-алеля гена *VDR* (rs2228570) перевищує таку у власників GG-генотипу на 30,31% ($\chi^2=5,24$; $p=0,022$) і 20,75% ($\chi^2=3,84$; $p=0,044$), відповідно. Наявність A-алеля гена *VDR* (rs2228570) в генотипі збільшує ймовірність появи підвищеного індексу атерогенності (ІА) в порівнянні з GG-генотипом на 19,12% ($\chi^2=2,89$; $p=0,06$), при цьому різниця стає статистично значимою при зіставленні AG- і GG- генотипів – у 22,96% ($\chi^2=3,70$; $p=0,046$).

4. Наявність ЦД2 типу підвищує ризик ЕАГ у понад 3 рази (ВШ - 4,23; 95%ДІ ВШ:1,34-13,31; $p=0,009$); у курців даний ризик зростає у 2,5 рази (ВШ – 2,89; 95%ДІ ВШ:0,98-9,34; $p=0,052$), а при збільшенні ОТ (>102 см у чоловіків, >88 см у жінок) – майже в 4 рази (ВШ – 3,82; 95%ДІ ВШ:1,41-10,37; $p=0,006$), синергічно як і співвідношення ОТ/ОС, але тільки у жінок (ВШ – 35,0; 95%ДІ ВШ:12,48-98,19; $p<0,001$).

Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) збільшує шанси на ЕАГ майже утричі, а ожиріння високих градацій (ІМТ ≥ 35 кг/м²) – у понад 6 разів (ВШ – 5,03; 95%ДІ ВШ:2,17-11,62; $p < 0,001$ і ВШ – 8,25; 95%ДІ ВШ:1,82-37,31; $p < 0,001$) відповідно. Натомість, нормальний ІМТ має протективний ефект і робить шанси на появу ГХ найнижчими у обстеженій популяції (ВШ – 0,15; 95%ДІ ВШ:0,05-0,42; $p < 0,001$). Обтяжена спадковість за серцево-судинною патологією також супроводжується зростанням ймовірності ЕАГ майже удвічі (ВШ – 4,33; 95%ДІ ВШ:1,99-9,45; $p < 0,001$).

5. Зниження вмісту вітаміну D у крові (< 30 нг/мл) обстежених супроводжується зростанням ризику ЕАГ майже утричі (ВШ – 2,90; 95%ДІ ВШ:1,0-8,59; $p = 0,048$), а гіперглікемія призводить до зростання ймовірності ЕАГ у майже 15 разів (ВШ – 14,93; 95%ДІ ВШ:4,38-50,89; $p < 0,001$). Збільшення рівня паратгормону крові ($> 65,0$ пг/мл) та зниження вмісту іонізованого Ca^{2+} ($\leq 1,12$ ммоль/л) не справляє вагомого впливу на появу ЕАГ у обстеженій популяції ($p > 0,05$).

6. Генотипи та алелі гена *VDR* (rs2228570) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ у обстеженій популяції загалом. Натомість, С-алель гена *AGTR1* (rs5186) підвищує ризик ГХ у понад 2 рази (ВШ – 2,31; 95%ДІ ВШ:1,19-4,47; $p = 0,011$), як і окремо наявність АС-, чи поєднання АС+СС-генотипів (ВШ – 2,09; 95%ДІ ВШ:1,03-4,25; $p = 0,038$ і ВШ – 2,30; 95%ДІ ВШ:1,14-4,64; $p = 0,017$), відповідно.

Матеріали розділу викладено публікаціях:

1. Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена *AGTR1* (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):99-104. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109)

2. Semianiv M, Sydoruk L. Clinical and Metabolic Parameters, Ca^{2+} , Parathormone Depending on Serum 25(OH)D Concentration in Hypertensive Patients in the West-Ukrainian Population. Journal of Education, Health and Sport, 2021;11(12):150-7. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.12.010](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.010)

3. Semianiv MM, Sydoruk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Palamar AO, Muzyka NY, Korovenkova OM, Blazhiievskaya OM, Sydor VV, Sydoruk AR, Semianiv IO, Sydoruk RI. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. *J Med Life*. 2021;14(6):782-9. doi: [10.25122/jml-2021-0018](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018)

4. Semianiv MM. Clinical and demographic characteristics of patients with essential hypertension, taking into account the AGTR1 1666 A>C gene polymorphism. В: Матеріали 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.107-108.

5. Сем'янів ММ. Поліморфізм гена А1166С рецептора ангіотензину ІІ (AGTR1) як чинник ризику розвитку артеріальної гіпертензії. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: Медуніверситет; 2019, с. 50.

6. Semianiv M, Sydoruk L, Biletsky S, Petrynych O, Repchuk Y, Semianiv I, Kazantseva T, Sokolenko A, Vroniuk K. The association of 25-hydroxyvitamin D, parathormone, ionized calcium and the risk of essential hypertension. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2021[cited 2022 May 15];39(e-Suppl 1):e156. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2021/04001/the_association_of_25_hydroxyvitamin_d,.436.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4)

7. Semianiv M. 25(OH)D as a risk factor of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Journal of Hypertension* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e222-e3 Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/25_OH_D_AS_A_RISK_FACTOR_OF_ESSENTIAL_ARTERIAL.612.aspx doi:

[10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec)

8. Sydorчук LP, Semyaniv MM. The role of polymorphism of angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE (AGTR1) in the development of arterial hypertension. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Первинна медична допомога в ракурсі світових практик; 2019 Чер 06-07; Київ. Київ; 2019, с. 62–3.

9. Сем'янів М, Сидорчук Л, Петринич О, Казанцева Т, Репчук Ю, Соколенко А, Сем'янів І, Воронюк К. Особливості чинників ризику у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію мешканців північної Буковини. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2021 Гру 01; Умань. Умань; 2021, с. 223-

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ, МЕТАБОЛІЧНІ, ГЕНЕТИЧНІ ТА ГОРМОНАЛЬНО- МЕСЕНДЖЕРНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ЕСЕНЦІЙНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Кількість дорослих осіб із гіпертензією у світі збільшилась з 594 мільйонів в 1975 році до 1,13 мільярдів у 2015 році, переважно у країнах із низьким та середнім рівнем доходу [213, 214]. У стратифікації ризику хворих на ЕАГ оцінка стану пошкодження органів-мішеней опосередкованого гіпертензією (Hypertension-mediated organ damage – НМОД) набуває вкрай вагомого значення. Більше 50% хворих на ГХ мають додаткові фактори серцево-судинного ризику (ССР) [297]. Найбільш поширеними є ЦД (15-20%), дисліпідемії (підвищений рівень ХС ЛПНЩ та тригліцеридів (ТГ) – 30%), надмірна маса тіла та ожиріння (40%), гіперурикемія (25%) та метаболічний синдром (40%), а також шкідливі звички (куріння, надмірне споживання алкоголю, малорухомий спосіб життя, тощо) також і для А. Наявність одного, або декількох додаткових факторів ССР пропорційно збільшує ризик розвитку ішемічних, цереброваскулярних та ниркових захворювань у пацієнтів із ЕАГ [289, 318]. Інші фактори ризику: вік (>65 років), стать (чоловіки> жінки), частота серцевих скорочень (>80 ударів/хв), високий пульсовий тиск у осіб похилого віку (≥ 60 мм рт. ст), збільшення маси тіла, ЦД, високий рівень ХС ЛПНЩ, ТГ, сімейний анамнез ССЗ, сімейний анамнез гіпертонії, ранній початок менопаузи, куріння, психосоціальні, чи соціально-економічні фактори, також вносять свій імпакт у ССР. Серед НМОД найбільш впливовими є: гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ за даними ЕКГ, чи ЕхоКГ), середньо-тяжка хронічна хвороба нирок (ХХН) (за розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73м², або розрахованим кліренсом креатиніну < 60 мл/хв), мікроальбумінурія (30-300 мг/добу), товщина інтима-медіа (ТІМ) сонної артерії (за даними УЗД ТІМ $> 0,9$ мм), чи наявність

атеросклеротичної бляшки, а також будь-яке НМОН, яке можна виміряти. В даному аспекті важливо взяти до уваги наступні супутні захворювання: ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН ІА-ІІІ), інсульт, ЦД, захворювання периферичних судин, фібриляція передсердь, ХХН 3+ стадія, тяжка ретинопатія. Додатковим впливовим фактором ССР є підвищений вміст сечової кислоти в сироватці крові (s-UA) і за ГХ такого пацієнта слід лікувати як дієтою, так і препаратами, що опосередковано впливають на рівень уратів (підтверджено дослідженнями вплив лозартану, фібратів і аторвастатину), або ж знижувати вміст уратів у пацієнтів із симптомами подагри за рівня s-UA > 6 мг/дл (0,357 ммоль/л) [297]. Тому, у гіпертоніків з кількома метаболічними чинниками, швидка ініціація та інтенсифікація терапії зниження АТ настійно рекомендується.

Згідно з дослідженням Global Burden of Disease, проведеним у 195 країнах, поширеність ожиріння у 2015 році становила 12% серед дорослих [21]. Зі збільшенням ІМТ поширеність гіпертонії, ЦД та дисліпідемії збільшується лінійно [164]. Тому гіпертонію почали вважати одним із варіантів метаболічних розладів [301].

Велике споживання солі (>5 г/добу) є додатковим фактором ризику не тільки гіпертонії, але і ожиріння [319]. Гіпотеза про «salt-induced obesity» знайшла підтвердження в дослідженнях на людях та на мишах, коли високосольова дієта збільшувала катаболізм протеїнів у печінці та їх скелетній мускулатурі і супроводжувалась збільшенням споживання їжі [159], провокувала лептинорезистентність та ожиріння шляхом активації редуктазо-фруктокіназного шляху в печінці та гіпоталамусі, що призводило до ендогенної продукції фруктози [167], а також індукувала адипогенез/ліпогенез та підвищену продукцію прозапальних адипокінів [170]. Адипонектин, індукований високою сольовою дієтою, може зменшити експресію котранспортера натрію / глюкози 2 (SGLT) у нирках, і результує зниженням АТ, однак продукція протизапального адипонектину за ожиріння різко зменшується [289].

Накопичуються дані про зв'язок шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з АТ [338]. Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) та грелін знижують АТ як у гризунів, так і у людей [142, 288]. Активація рецепторів глюкози в ентероендокринних клітинах збільшують експресію SGLT1 і стимулюють всмоктування натрію/глюкози, підвищуючи АТ. Кишкові мінералокортикоїдні рецептори, гастрин, як кишковий датчик смаку натрію, змінює активність обміну Na^+/H^- ізоформи 3 (NHE3), стимулюючи кишкове всмоктування натрію і підвищує АТ [20, 176]. Зміни у складі та функції мікробіоти кишечника також можуть сприяти гіпертонії [20].

Гіпертонію провокує збільшена активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи (СНС), окрім того, вона передуює підвищенню АТ в експерименті та у людей [220], особливо гіперактивність СНС у нирках [123]. Ниркова СНС збільшує реабсорбцію натрію та секрецію реніну, погіршуючи натрійурез. Також СНС активується за гіперінсулінемії, гіперлептинемії, дезінтеграції роботи РААС, за дисфункції барорецепторів і обструктивного нічного апное [134, 264, 125].

Незважаючи на чисельні дослідження в галузі метаболічних розладів, як предикторів ССЗ, ЕАГ, потребують подальшого вивчення питання змін метаболічно-гормональних параметрів з урахуванням генетичних предиктів, які визначають активність метаболізму і протеому в організмі людини у поєднанні з її стилем життя та епігеномними структурами.

Враховуючи зазначене вище, а також високу смертність від ССЗ та інвалідизуючі наслідки ураження НМОД за ЕАГ та їх соціальний тягар для суспільства загалом і кожної сім'ї зокрема [319], виникає потреба покращити ефективність раннього прогнозування і діагностики метаболічних порушень та їх зв'язку з тяжкістю перебігу ЕАГ, з метою вторинної профілактики та корекції терапевтичної тактики.

Метою даного розділу є встановити асоціацію клінічно-лабораторних показників із *1166A>C* поліморфізмом гена *AGTR1* (rs5186) та *A/G* поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) у контексті патогенетичних особливостей

перебігу ЕАГ та стратифікувати групи ризику пацієнтів з урахуванням клінічних, молекулярно-метаболических, гормональних, біохімічних та генетичних предиктів.

4.1. Асоціація клінічно-лабораторних показників із *1166A>C* поліморфізмом гена *AGTR1* (rs5186) та *A/G* поліморфізмом гена *VDR* (rs2228570)

Метою даного підрозділу стало оцінити зміни клінічно-лабораторних показників в контексті тяжкості ЕАГ, метаболических розладів та поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570).

Частота скарг у хворих на ЕАГ, окремих клінічних ознак, а також ризику фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE з урахуванням рівнів артеріального тиску наведено в таблиці 4.1. Пацієнти із елевацією АТ 2-3 ступенів відносно частіше, ніж за нижчих показників АТ, скажились на епізодичні болі в серці, чи дискомфорт у грудні клітці на 36,50% ($\chi^2=14,95$; $p<0,001$), відчуття порушення ритму, чи такі реєстрували на ЕКГ (незагрозливі для життя короткочасні пароксизми тахі-, брадиаритмій, поодинокі, нечасті надшлуночкові, чи шлуночкові екстрасистоли) – на 19,61% ($\chi^2=3,63$; $p=0,057$), головний біль – на 38,97% ($\chi^2=15,04$; $p<0,001$), запаморочення – на 11,03% ($\chi^2=1,37$; $p>0,05$), порушення сну – на 18% ($\chi^2=3,06$; $p>0,05$), загальна слабкість, чи втомлюваність – на 15,53% ($\chi^2=2,32$; $p>0,05$), периферійні набряки – на 18,26% ($\chi^2=6,16$; $p=0,013$), у кожного п'ятого з них була задишка (21,05%). Скарги з боку шлунково-кишкового тракту та інші симптоми ураження судинного русла, що супроводжувались порушенням зору, парестезіями, відчуттями болі в литкових м'язах, чи дискомфортом під час ходьби, тощо, за відносною частотою між групами з урахуванням рівня АТ не відрізнялись. Однак відносна осіб із показником фатальних ризиків SCORE $>5,0$ уо домінувала серед пацієнтів із АТ 2-3 ст на 21,65% ($\chi^2=4,46$; $p=0,035$).

Таблиця 4.1 – Клінічна симптоматика, аналіз скарг та ризику фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE з урахуванням рівнів артеріального тиску

| Скарги, клінічна ознака | | Високий нормальний АТ, АТ 1-го ступеня, n=62 | АТ 2-3 ступенів, n=38 |
|--|---|--|-----------------------|
| Кардіальні, n (%) | Кардіалгії, дискомфорт у грудній клітці | 10 (16,13) | 20 (52,63) |
| | Аритмії, незначні порушення провідності | 27 (43,55) | 24 (63,16) |
| | Задишка | 0 | 8 (21,05) |
| Цереброваскулярні, n (%) | Головний біль | 15 (24,19) | 24 (63,16) |
| | Шум у вухах | 9 (14,52) | 8 (21,05) |
| | Запаморочення | 16 (25,81) | 14 (36,84) |
| | Порушення сну | 28 (45,16) | 24 (63,16) |
| Загальна слабкість, втомлюваність, n (%) | | 23 (37,10) | 20 (52,63) |
| Периферійні набряки, n (%) | | 5 (8,06) | 10 (26,32) |
| Скарги з боку шлунково-кишкового тракту асоційовані з ГХ, n(%) | | 15 (24,19) | 9 (23,68) |
| Ін.: парестезії, поруш. зору, болі в ногах, хитка хода, кульгавість, n | | 20 (32,26) | 14 (36,84) |
| SCORE, n (%) | <5,0 yo | 33 (53,22) | 12 (31,58) |
| | >5,0 yo | 29 (46,77) | 26 (68,42) |

Очевидно, що показники гемодинаміки САТ і ДАТ у хворих вірогідно перевищували дані контролю на 32,93% і 22,75% ($p < 0,001$) (табл. 4.2). ІМТ також превалював у пацієнтів із ЕАГ, але тільки у жінок на 23,11% ($p < 0,01$). Обвід талії у осіб дослідної групи був більшим за такий у контролі на 14,71% ($p < 0,001$), як і рівень глюкози сироватки – на 45,69% ($p < 0,001$). Натомість вміст ХС ЛПВЩ вірогідно нижчий за такий у контролі – на 10,56% ($p < 0,05$). За рештою показників статистично значимих відмінностей не встановили.

Таблиця 4.2– Окремі клінічно-лабораторні показники обстежених, $M \pm m$

| Показники | | Контроль | Хворі | P |
|---|---|-------------|-------------|--------|
| САТ, мм рт.ст | | 116,70±0,98 | 155,13±5,15 | <0,001 |
| ДАТ, мм рт.ст | | 76,25±1,18 | 93,60±3,07 | <0,001 |
| ІМТ, кг/м ² | Ч | 27,86±1,33 | 30,33±2,23 | >0,05 |
| | Ж | 25,40±1,34 | 31,27±1,36 | <0,01 |
| ОТ, см | | 89,73±2,78 | 102,93±2,06 | <0,001 |
| ОТ/ОС, уо | | 0,86±0,07 | 0,91±0,05 | >0,05 |
| Глюкоза, ммоль/л | | 5,10±0,15 | 7,43±0,61 | <0,001 |
| АЛТ, мМ/год/л | | 0,58±0,08 | 0,56±0,10 | >0,05 |
| АСТ, мМ/год/л | | 0,37±0,05 | 0,37±0,07 | >0,05 |
| Білірубін загальний, мкМ/л | | 14,20±1,70 | 15,01±2,16 | >0,05 |
| Креатинін крові, мкмоль/л | | 72,69±5,40 | 74,93±2,21 | >0,05 |
| ЗХС, ммоль/л | | 5,55±0,17 | 5,74±0,23 | >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | | 1,68±0,15 | 1,96±0,20 | >0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | | 1,42±0,09 | 1,27±0,05 | <0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | | 3,95±0,16 | 4,17±0,21 | >0,05 |
| ІА, уо | | 3,18±0,27 | 3,60±0,21 | >0,05 |
| Іонізований Ca ²⁺ крові, ммоль/л | | 1,16±0,04 | 1,17±0,03 | >0,05 |
| Рівень Vit D крові, нг/мл | | 24,44±1,25 | 22,02±1,16 | >0,05 |
| Паратгормон крові, пг/мл | | 56,62±3,53 | 59,80±5,42 | >0,05 |

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

2. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою.

Клінічно-лабораторні показники пацієнтів з урахуванням тяжкості ГХ за рівнем елевації АТ наведено в таблиці 4.3. Рівень САТ і ДАТ за ЕАГ 2,3 ступенів перевищували такі за ЕАГ 1 ст – на 16,25% і 11,95% ($p < 0,001$). ІМТ у чоловіків із АТ 2-го і 3-го ступенів перевищував такий у осіб із АТ 1 ст. на 22,34% ($p = 0,01$) та групи контролю на 19,88% ($p = 0,024$). ІМТ у хворих жінок перевищував такий у здорових незалежно від рівня АТ, однак при цьому ІМТ не мав односпрямованої залежності від показників АТ, як і ОТ та ОС. Ліпідний профіль та іонізований Ca²⁺ крові не залежали від рівня АТ. Але, необхідно

зауважити, що ХС ЛПВЩ у осіб із ЕАГ 2-3 ст вірогідно нижче, ніж у контролі на 14,89% ($p=0,048$).

Нами встановлено, що зростання АТ асоціює зі зменшенням вмісту вітаміну D крові і зростанням концентрації ПТГ, однак вірогідно тільки у хворих на ЕАГ із 2-3 ст. АТ – на 13,92% ($p=0,048$) і 13,26% ($p=0,05$) відповідно. Також у осіб із ЕАГ 2,3 ст АТ рівень Vit D крові є нижчим, ніж у контролі на 16,39% ($p=0,012$).

Таблиця 4.3 – Клінічно-лабораторні показники пацієнтів з урахуванням тяжкості гіпертонічної хвороби, $M \pm m$

| Показники | | Хворі на ЕАГ із високим нормальним АТ | Хворі на ЕАГ із елевацією АТ 1-го ступеня | Хворі на ЕАГ із елевацією АТ 2-, 3-го ступенів |
|---|---|---------------------------------------|---|--|
| САТ, мм рт.ст | | 130,0 \pm 1,44 | 145,32 \pm 0,95 $p < 0,001$ | 168,94 \pm 1,20 $p, p_1 < 0,001$ |
| ДАТ, мм рт.ст | | 84,44 \pm 1,76 | 90,16 \pm 0,63 $p = 0,012$ | 100,93 \pm 1,18 $p, p_1 < 0,001$ |
| ІМТ, кг/м ² | Ч | 32,40 \pm 3,64 | 27,30 \pm 0,85 | 33,40 \pm 1,86 $p_1 = 0,01$ |
| | Ж | 35,10 \pm 1,83 | 30,80 \pm 1,19 $p = 0,047$ | 31,70 \pm 1,25 |
| Обвід талії, см | | 105,90 \pm 3,26 | 97,60 \pm 1,87 $p = 0,04$ | 106,0 \pm 2,52 $p_1 = 0,009$ |
| Обвід стегон, см | | 116,70 \pm 3,87 | 108,30 \pm 1,70 $p = 0,053$ | 113,70 \pm 2,0 $p_1 = 0,045$ |
| Глюкоза, ммоль/л | | 7,30 \pm 0,71 | 6,72 \pm 0,51 | 7,63 \pm 0,62 |
| ЗХС, ммоль/л | | 5,90 \pm 0,52 | 5,60 \pm 0,21 | 5,80 \pm 0,24 |
| ТГ, ммоль/л | | 1,90 \pm 0,25 | 1,83 \pm 0,19 | 2,19 \pm 0,19 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | | 1,30 \pm 0,07 | 1,28 \pm 0,05 | 1,20 \pm 0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | | 4,40 \pm 0,50 | 4,10 \pm 0,16 | 4,43 \pm 0,27 |
| Іонізований Ca ²⁺ крові, ммоль/л | | 1,18 \pm 0,02 | 1,18 \pm 0,01 | 1,16 \pm 0,01 |
| Рівень Vit D крові, нг/мл | | 23,70 \pm 1,60 | 21,68 \pm 1,30 | 20,40 \pm 0,82 $p = 0,048$ |
| Паратгормон крові, пг/мл | | 54,30 \pm 2,09 | 62,20 \pm 6,50 | 61,50 \pm 5,01 $p = 0,05$ |

Примітки: 1. САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів високої, низької щільності.

2. P – вірогідність відмінностей показників із хворими, що мають високий нормальний тиск; p_1 - вірогідність відмінностей показників із хворими, що мають 1-й ступінь підняття артеріального тиску.

Частота змін ІМТ залежно від рівня артеріального тиску у хворих на ЕАГ наведено на рисунку 4.1. За високого нормального АТ домінували особи із ІМТ ≥ 35 кг/м² над такими із нормальною і надмірною масою тіла та ожирінням I ступеня на 28% ($p > 0,05$). За АТ 1-го ступеня переважали хворі на ЕАГ із ІМТ 25,0-29,9 кг/м² на 23%, 7% і 20% ($\chi^2 = 3,16$; $p = 0,063$) відповідно. Серед пацієнтів із АТ 2-3 ступенів вагомо (на 92%) превалювали такі із надмірною масою тіла та ожиріння над особами з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² ($\chi^2 = 56,25$; $p < 0,001$). Необхідно зауважити, що поміж хворих із АТ 2-3 ст. відносна кількість таких із ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) була більшою на 24%, ніж пацієнтів із нормальним та збільшеним показником ІМТ $\leq 24,9$ і 25,0-29,9 кг/м² відповідно ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,045$). Вірогідних відмінностей у розподілі ІМТ (за кожною градацією) з урахуванням рівня АТ не встановили.

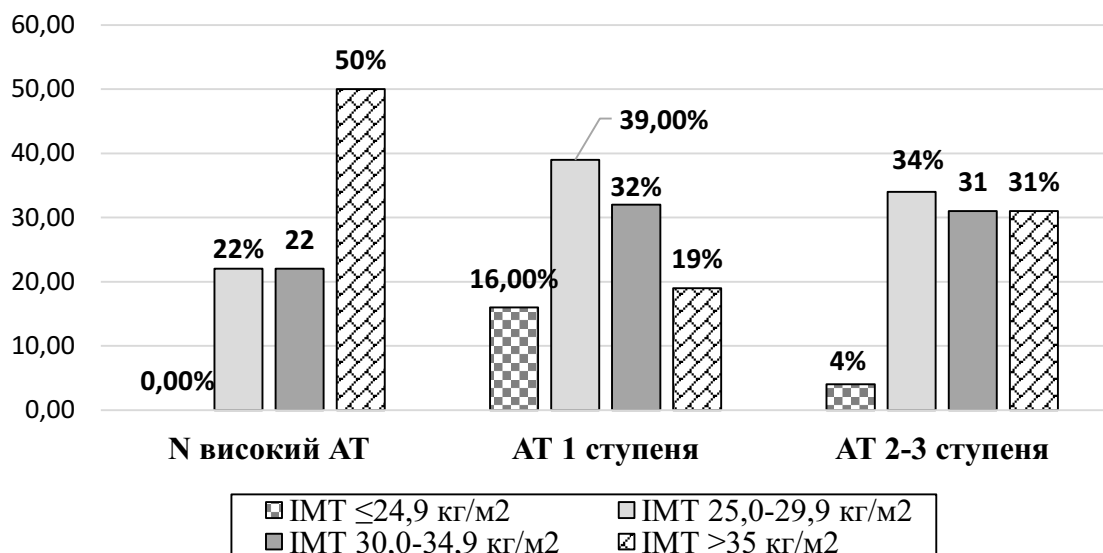


Рис. 4.1. Частота (%) змін ІМТ залежно від рівня артеріального тиску

Відносна частота осіб із супутнім ЦД 2 серед хворих з урахуванням рівня АТ статистично значимо не відрізнялась, як і кількість курців та пацієнтів зі збільшеним показником ОТ (рис. 4.2).

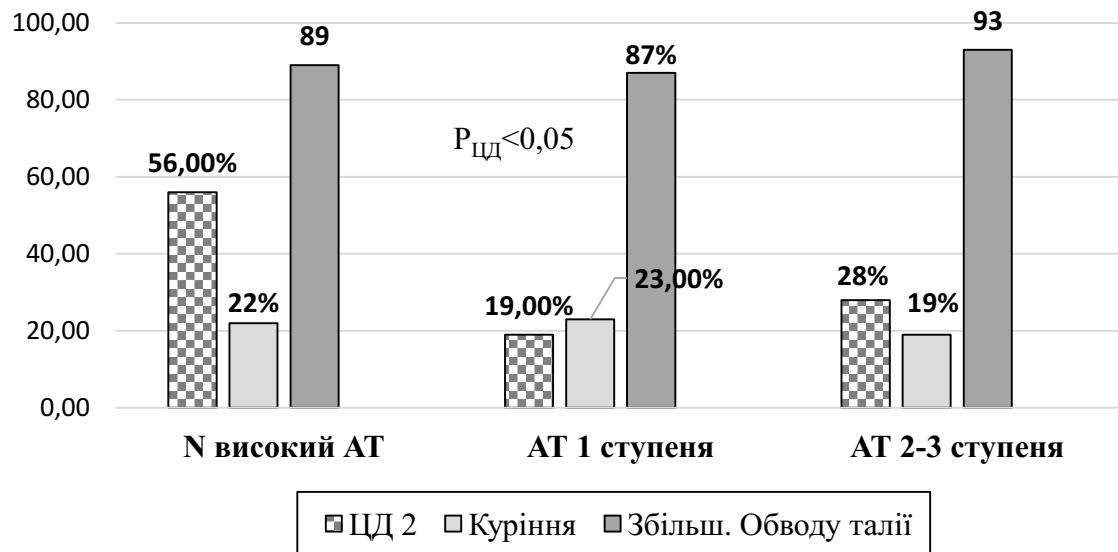


Рис. 4.2. Частота (%) ЦД2 типу, курців, осіб зі збільшеним обводом талії залежно від рівня артеріального тиску

Частота окремої клінічної симптоматики, скарг та ризику фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE з урахуванням рівнів вітаміну D наведено в таблиці 4.4. Деяко частіше за зниженого Vit D крові хворі скаржились на кардіалгії на 14,23% ($\chi^2=2,17$; $p>0,05$), відчуття порушень ритму, чи такі фіксували на ЕКГ, – на 20,86% ($\chi^2=3,86$; $p=0,049$), головний біль – на 27,89% ($\chi^2=7,34$; $p=0,007$), порушення сну – на 29,77% ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$), загальну слабкість, чи підвищену втомлюваність – на 20,59% ($\chi^2=3,88$; $p=0,049$). Частота осіб із фатальним ризиком серцево-судинних ускладнень SCORE $>5,0$ уо за зниженого вмісту Vit D домінувала над такими із нормальним рівнем вітаміну D – на 20,94% ($\chi^2=3,98$; $p=0,046$).

Таблиця 4.4 – Клінічна симптоматика, аналіз скарг та ризику фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE з урахуванням рівнів вітаміну D

| Скарги, клінічна ознака | | N Vit D, n=34 | ↓Vit D, n=66 |
|--|--------------------------------------|---------------|--------------|
| Кардіальні, n (%) | Кардіалгії | 7 (20,59) | 23 (34,85) |
| | Аритмії, порушення провідності | 11 (32,35) | 35 (53,03) |
| | Задишка | 2 (5,88) | 6 (9,09) |
| Цереброваскулярні, n (%) | Головний біль | 7 (20,59) | 32 (48,48) |
| | Шум у вухах | 6 (17,65) | 11 (16,67) |
| | Запаморочення | 10 (29,41) | 20 (30,30) |
| | Порушення сну | 11 (32,35) | 41 (62,12) |
| Загальна слабкість, втомлюваність, n (%) | | 10 (29,41) | 33 (50,0) |
| Периферійні набряки, n (%) | | 6 (17,65) | 9 (13,64) |
| Скарги з боку шлунково-кишкового тракту асоційовані з ГХ, n(%) | | 10 (29,41) | 14 (21,21) |
| Ін.: парестезії, поруш. зору, болі в ногах, хитка хода, кульгавість, n | | 13 (38,23) | 21 (31,82) |
| SCORE, n (%) | <5,0 yo | 20 (58,82) | 25 (37,88) |
| | >5,0 yo | 14 (41,18) | 41 (62,12) |

Зміни окремих клінічно-лабораторних показників з урахуванням рівнів вітаміну D (Vit D) у крові наведено в таблиці 4.5. Цікавим, на нашу думку, виявився факт, що у хворих на ЕАГ зі зниженою концентрацією Vit D (<30 нг/мл) рівень САТ і ДАТ перевищували такі у пацієнтів нормальним вмістом даного вітаміну в крові (30-100 нг/мл) на 9,12% (p=0,014) і 5,17% (p=0,047) відповідно. Не менш важливим є те, що ІМТ у здорових та хворих незалежно від статі з низьким рівнем вітаміну D перевищував показник ІМТ за нормального рівня Vit D в крові: у здорових чоловіків і жінок – на 20,0% (p=0,048) і 24,88% (p=0,047), у хворих – на 28,11% (p=0,004) і 21,13% (p=0,042), відповідно. Необхідно зауважити, що ІМТ між чоловіками та жінками за кожною групою окремо не відрізнявся (p>0,05). Аналогічні зміни виявили за ОТ і ОС, де за зниженого Vit D показники були більші, ніж за

нормального в обох групах спостереження: за ОТ – на 10,53% ($p=0,049$) і 11,92% ($p=0,007$), за ОС – на 10,37% ($p=0,015$) і 8,69% ($p=0,028$) відповідно. Окрім того у хворих ІМТ у жінок та ОТ перевищували такі у групі здорових, але вірогідно тільки за низького вмісту VVit D – на 22,99% ($p_k=0,002$) і 11,80% ($p_k=0,001$), відповідно.

Глюкоза сироватки була вищою у хворих зі зниженим рівнем Vit D (табл. 4.5), ніж у здорових та аналогічних хворих із нормальним вмістом Vit D – на 42,03% і 43,13% ($p_k, p_1 < 0,001$), як і ТГ – на 59,37% ($p_1=0,023$).

Однією з ланок патогенетичної дез/адаптації змін метаболізму, на нашу думку, є те, що за низького вмісту Vit D, незалежно від групи (контроль / дослід) нами встановлено компенсаторне збільшення концентрації іонізованого Ca^{2+} та ПТГ в крові: за Ca^{2+} – на 3,54% ($p_1=0,047$) у контролі і на 1,74% ($p_1=0,056$) у хворих, за ПТГ – на 25,74% ($p_1=0,052$) і 31,85% ($p_1=0,048$), відповідно (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Клінічно-лабораторні показники з урахуванням змін вітаміну D у крові, $M \pm m$

| Показники | | Контроль | | Хворі на ЕАГ | |
|------------------------|---|------------|-----------------------------|------------------------------|---|
| | | N Vit D | ↓Vit D | N Vit D | ↓Vit D |
| САТ, мм рт.ст | | 116,0±2,45 | 116,8±1,11 | 142,50±3,10 $p_k < 0,001$ | 155,50±1,77 $p_k < 0,001$ $p_1 = 0,014$ |
| ДАТ, мм рт.ст | | 76,01±2,45 | 76,30±1,37 | 90,0±2,24 $p_k = 0,002$ | 94,65±1,03 $p_k < 0,001$ $p_1 = 0,047$ |
| ІМТ, кг/м ² | Ч | 24,50±1,28 | 29,40±1,53 $p_1 = 0,048$ | 24,90±0,97 | 31,90±1,28 $p_1 = 0,004$ |
| | Ж | 20,90±1,49 | 26,10±1,44 $p_1 = 0,047$ | 26,50±2,06 $p_k = 0,052$ | 32,10±0,78 $p_k = 0,002$ $p_1 = 0,042$ |
| Обвід талії, см | | 83,60±5,38 | 92,40±2,73 $p_1 = 0,049$ | 92,30±2,72 $p = 0,052$ | 103,30±1,58 $p_k = 0,001$ $p_1 = 0,007$ |

| | | | | |
|--|------------|--------------------------------------|-------------|---|
| Обвід стегон, см | 97,40±2,62 | 107,50±2,36 p ₁ =0,015 | 103,50±2,99 | 112,50±1,35 p ₁ =0,028 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,0±0,34 | 5,21±0,14 | 5,17±0,09 | 7,40±0,39 p _к , p ₁ <0,001 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,64±0,53 | 5,58±0,19 | 5,38±0,79 | 5,77±0,14 |
| ТГ, ммоль/л | 1,68±0,41 | 1,78±0,18 | 1,28±0,24 | 2,04±0,13 p ₁ =0,023 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,58±0,30 | 1,34±0,07 | 1,37±0,14 | 1,24±0,03 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,80±0,48 | 4,10±0,19 | 3,90±0,53 | 4,30±0,13 |
| Іонізований Ca ²⁺ крові, ммоль/л | 1,13±0,02 | 1,17±0,01 p ₁ =0,047 | 1,15±0,02 | 1,17±0,01 p ₁ =0,056 |
| Паратгормон крові, пг/мл | 47,0±6,01 | 59,10±3,84 p ₁ =0,052 | 47,10±5,42 | 62,10±4,25 p ₁ =0,048 |

Примітки: 1. САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів високої, низької щільності.

2. p_к – вірогідність відмінностей показників зі здоровими, за відповідним рівнем вітаміну D окремо; p₁ – вірогідність відмінностей показників у підгрупі із нормальним рівнем вітаміну D кожної групи окремо.

Вірогідних відмінностей в розподілі поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186) та гена *VDR* (rs2228570) у хворих на ЕАГ з урахуванням рівня вітаміну D не встановили (рис. 4.3, 4.4).

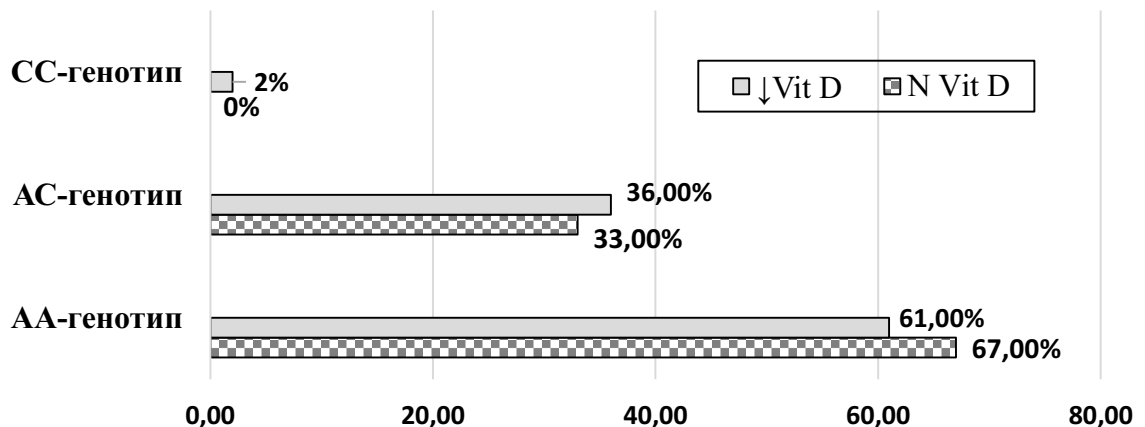


Рис. 4.3. Розподіл генотипів (%) гена *AGTR1* (rs5186) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням рівня вітаміну D

Відносна кількість пацієнтів із нормальною та надмірною масою тіла переважала серед осіб зі збереженою концентрацією Vit D на 43% ($p=0,049$) (рис. 4.5). Натомість, серед хворих зі зниженим рівнем Vit D домінували такі із ожирінням ($IMT \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) на 43% ($p<0,05$).

Відносна частота ЦД2, курців, осіб зі збільшеним ОТ у хворих на ЕАГ не залежала від рівня вітаміну D (рис. 4.6).

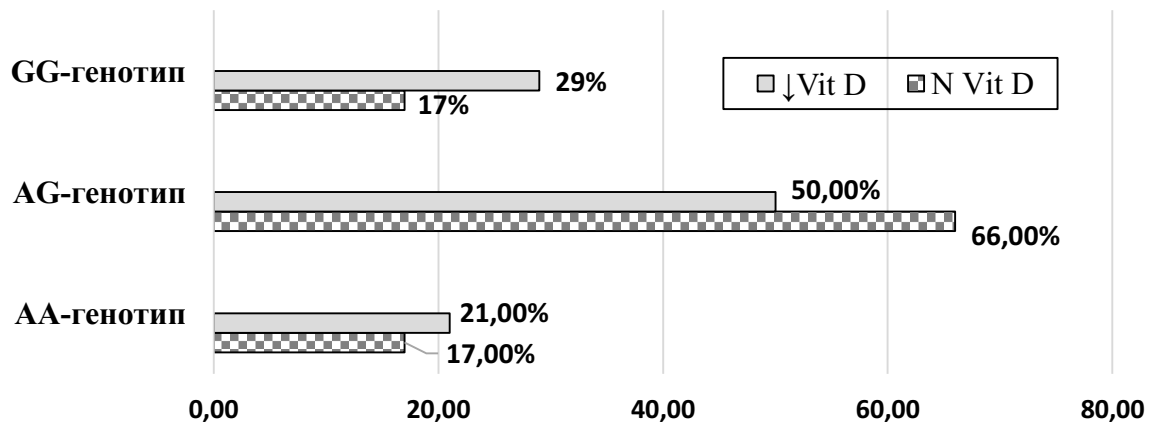


Рис. 4.4. Розподіл (%) генотипів гена *VDR* (rs2228570) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням рівня вітаміну D

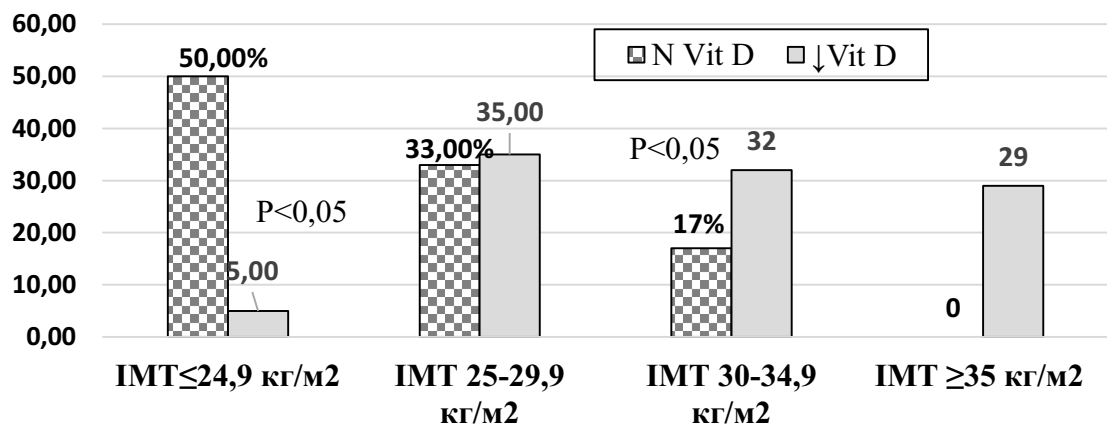


Рис. 4.5. Розподіл (%) індексу маси тіла (IMT) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням рівня вітаміну D

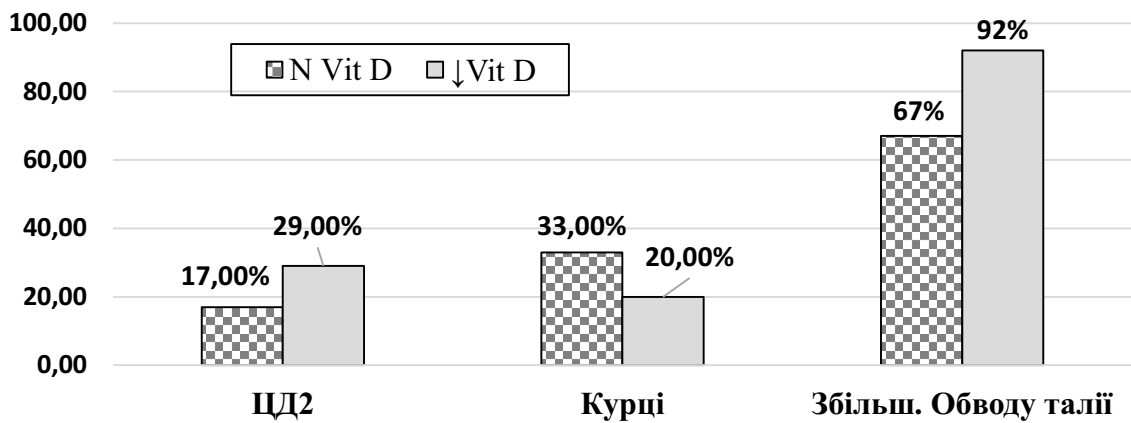


Рис. 4.6. Частота (%) ЦД2, курців, осіб зі збільшеним обводом талії серед хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від рівня вітаміну D

У хворих на ЕАГ носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* (*A1166C*) виявили вищий САТ і ДАТ, ніж у власників *AA*-генотипу на 5,95% і 4,75% ($P < 0,05$) (табл. 4.6). За рештою показників у пацієнтів вірогідних відмінностей між генотипами гена *AGTR1* (*rs5186*) не встановили. При цьому у хворих САТ, ДАТ, ІМТ у жінок, ОТ та співвідношення ОТ/ОС перевищували такі у осіб групи контролю за відповідним генотипом на 10,75-38,09% ($P < 0,05$).

Таблиця 4.6 – Окремі антропометричні та гемодинамічні показники залежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*A1166C*), $M \pm m$

| Показники | Генотипи гена <i>AGTR1</i> у групі контролю | | Генотипи гена <i>AGTR1</i> у хворих | |
|---------------------------|--|----------------|--|---|
| | | | <i>AA</i> - | <i>AC+CC</i> - |
| САТ, мм рт.ст | <i>AA</i> - | 117,11±1,14 | 150,83±2,12 $P < 0,001$ | 159,80±2,77 $P < 0,001$ $P_{AA} < 0,05$ |
| | <i>AC+CC</i> - | 115,72±2,02 | | |
| ДАТ, мм рт.ст | <i>AA</i> - | 77,10±1,14 | 92,60±1,07 $P < 0,001$ | 97,0±1,85 $P < 0,001$ $P_{AA} < 0,05$ |
| | <i>AC+CC</i> - | 74,30±2,97 | | |
| ІМТ, кг/м ² | Ч | <i>AA</i> - | 30,09±1,44 | 33,09±2,27 |
| | | <i>AC+CC</i> - | | |
| | Ж | <i>AA</i> - | 31,79±0,99 | 32,50±1,28 $P < 0,05$ |
| | | <i>AC+CC</i> - | 26,0±3,42 $P < 0,001$ | |
| ОТ, см | <i>AA</i> - | 92,37±2,46 | | |

| | | | | |
|-----------|---------------|------------|------------------------|------------------------|
| | <i>AC+CC-</i> | 86,09±2,58 | 102,30±1,97 P=0,003 | 103,48±2,37 P=0,008 |
| ОТ/ОС, уо | <i>AA-</i> | 0,87±0,02 | 0,92±0,02 | 0,93±0,02 |
| | <i>AC+CC-</i> | 0,82±0,05 | P<0,05 | P<0,05 |

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P_{AA} – вірогідність відмінностей показників із носіями AA-генотипу у відповідній групі.

Вірогідних відмінностей за САТ, ДАТ, ІМТ, ОТ/ОС у групі хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) не встановили (табл. 4.7). Майже всі зазначені вище показники достовірно перевищували такі у групі контролю. У пацієнтів та здорових носіїв *GG*-генотипу ОТ виявився більшим, ніж у власників *A*-алеля у хворих на 6,04% (P_{AA}=0,039) і 6,58% (P_{AG}=0,014), у здорових – на 13,79% (P_{AA}=0,025) відповідно. Показник ОТ/ОС у здорових із *GG*-генотипом перевищував такий у носіїв *AG*-генотипу на 10,84% (P_{AG}=0,007), у хворих – на 3,33% (P_{AG}=0,052).

Однофакторний дисперсійний аналіз не підтвердив асоціацію гена *VDR* (rs2228570) зі наведеними антропометричними та гемодинамічними показниками.

Таблиця 4.7 – Окремі антропометричні та гемодинамічні показники обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *VDR* (*A/G*), M±m

| Показники | Генотипи гена <i>VDR</i> у групі контролю | | Генотипи гена <i>VDR</i> у хворих | | | |
|---------------------------|---|-------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|------------|
| | <i>AA</i> | <i>AG</i> | <i>AA</i> | <i>AG</i> | <i>GG</i> | |
| САТ, мм рт.ст | <i>AA</i> | 116,67±1,57 | 157,0±4,36 P<0,001 | 152,60±2,32 P<0,001 | 150,20±2,81 P<0,001 | |
| | <i>AG</i> | 115,0±1,33 | | | | |
| | <i>GG</i> | 118,57±2,14 | | | | |
| ДАТ, мм рт.ст | <i>AA</i> | 76,67±1,0 | 95,35±2,15 P<0,001 | 93,90±1,53 P<0,001 | 94,0±1,34 P<0,001 | |
| | <i>AG</i> | 74,29±1,52 | | | | |
| | <i>GG</i> | 78,57±2,14 | | | | |
| ІМТ, кг/м ² | Ч | <i>AA</i> | 30,02±2,21 | 29,40±1,43 | 35,40±2,71 P<0,05 | |
| | | <i>AG</i> | | | | 28,20±1,37 |
| | | <i>GG</i> | | | | 27,10±2,69 |
| | Ж | <i>AA</i> | 28,38±0,63 | | | |

| | | | | | | |
|-----------|--|-----------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| | | <i>AG</i> | 26,65±2,36 | 32,10±0,94 | 31,27±1,33 | 32,04±1,48 |
| | | <i>GG</i> | 28,88±0,77 | P=0,013 | P=0,011 | P=0,042 |
| ОТ, см | | <i>AA</i> | 87,0±1,75 | 99,87±2,05 P<0,001 | 99,36±2,13 P<0,001 | 105,90±2,45 P=0,012 P _{AA} =0,039 P _{AG} =0,014 |
| | | <i>AG</i> | 86,86±2,77 | | | |
| | | <i>GG</i> | 99,0±1,65 P _{AA} =0,025 | | | |
| ОТ/ОС, уо | | <i>AA</i> | 0,87±0,03 | 0,91±0,02 P<0,05 | 0,90±0,02 P=0,008 | 0,93±0,01 P _{AG} =0,052 |
| | | <i>AG</i> | 0,83±0,02 | | | |
| | | <i>GG</i> | 0,92±0,01 P _{AG} =0,007 | | | |

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

Окремі біохімічні параметри крові залежно від SNP гена *AGTR1* (*A1166C*) наведено в таблиці 4.8. Рівень глюкози, АЛТ, АСТ та загального білірубину не залежали від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*rs5186*). Однак, концентрація креатиніну крові хворих на ЕАГ вірогідно вища у носіїв *C*-алеля, ніж у осіб із *AA*-генотипом на 11,30% (P_{AA}=0,032). А у здорових, навпаки нижча – на 11,36% (P_{AA}<0,05). Також у групі здорових у носіїв *C*-алеля рівень АЛТ перевищував такий у власників *AA*-генотипу на 46,80% (P_{AA}<0,05).

Таблиця 4.8 – Окремі біохімічні параметри обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*A1166C*), M±m

| Показники | Генотипи гена <i>AGTR1</i> у групі контролю | | Генотипи гена <i>AGTR1</i> у хворих | |
|-------------------------------|--|------------------------------------|--|----------------|
| | | | <i>AA</i> - | <i>AC+CC</i> - |
| Глюкоза, ммоль/л | <i>AA</i> - | 5,09±0,14 | 7,50±0,54 | 6,68±0,37 |
| | <i>AC+CC</i> - | 5,23±0,29 | P<0,001 | P=0,004 |
| АЛТ, мМ/год/л | <i>AA</i> - | 0,47±0,06 | 0,55±0,05 | 0,54±0,05 |
| | <i>AC+CC</i> - | 0,69±0,12 P _{AA} <0,05 | | |
| АСТ, мМ/год/л | <i>AA</i> - | 0,30±0,06 | 0,36±0,04 | 0,38±0,04 |
| | <i>AC+CC</i> - | 0,42±0,11 | | |
| Білірубін загальний, мкМ/л | <i>AA</i> - | 12,96±0,97 | 16,70±1,60 | 12,98±2,87 |
| | <i>AC+CC</i> - | 14,90±1,18 | P<0,05 | |

| | | | | |
|---------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------------|--|
| Креатинін крові, мкмоль/л | <i>AA</i> - | 75,16±3,56 | 69,63±2,11 P<0,05 | 77,50±2,77 P<0,05 P _{AA} =0,032 |
| | <i>AC+CC</i> - | 66,62±1,25 P _{AA} <0,05 | | |

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P_{AA} – вірогідність відмінностей показників із носіями *AA*-генотипу у відповідній групі

Вірогідних односпрямованих змін біохімічних параметрів у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфізму гена *VDR* (rs2228570) не спостерігали (табл. 4.9). АЛТ виявився нижчим у хворих із *AG*-генотипом, ніж у таких із *AA*- і *GG*-генотипами на 31,25% (P_{AA}=0,049) і 34,33% (P_{GG}=0,026). У групі здорових виявили, що у гомозиготних носіїв мінорного *A*-алеля рівні АСТ, загального білірубину та креатиніну крові є вищі, ніж у осіб із *G*-алелем у гомо-, чи гетерозиготному стані: для АСТ – на 68% (P_{AA}=0,008), для загального білірубину – на 23,33% (P_{AA}=0,012), для креатиніну – на 44,27% (P_{AG}<0,001) і 72,44% (P_{GG}=0,003), відповідно.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію гена *VDR* (rs2228570) із вищим рівнем креатиніну крові у осіб із *AA*-генотипом, але тільки у групі здорових (F=17,23; p<0,001).

Таблиця 4.9 – Окремі біохімічні параметри обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (*A/G*), M±m

| Показники | Генотипи гена <i>VDR</i> у групі контролю | | Генотипи гена <i>VDR</i> у хворих | | |
|------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--|
| | | | <i>AA</i> | <i>AG</i> | <i>GG</i> |
| Глюкоза, ммоль/л | <i>AA</i> | 5,20±0,15 | 8,37±0,85 P=0,005 | 7,12±0,55 P<0,001 | 7,22±0,48 P=0,024 |
| | <i>AG</i> | 5,02±0,13 | | | |
| | <i>GG</i> | 5,14±0,20 | | | |
| АЛТ, мМ/год/л | <i>AA</i> | 0,42±0,05 | 0,64±0,07 P<0,05 | 0,44±0,10 P _{AA} =0,049 | 0,67±0,08 P<0,001 P _{AG} =0,026 |
| | <i>AG</i> | 0,65±0,17 | | | |
| | <i>GG</i> | 0,39±0,08 | | | |
| АСТ, мМ/год/л | <i>AA</i> | 0,42±0,05 | 0,41±0,06 | 0,32±0,10 | 0,42±0,05 P=0,024 |
| | <i>AG</i> | 0,40±0,11 | | | |
| | <i>GG</i> | 0,25±0,04 P _{AA} =0,008 | | | |

| | | | | | |
|----------------------------|-----------|--|-----------------------|------------|----------------------|
| Білірубін загальний, мкМ/л | <i>AA</i> | 14,80±0,13 | 17,82±2,04 P<0,05 | 14,53±0,96 | 13,0±2,40 |
| | <i>AG</i> | 14,76±2,02 | | | |
| | <i>GG</i> | 12,0±0,66 P _{AA} =0,012 | | | |
| Креатинін крові, мкмоль/л | <i>AA</i> | 102,0±1,33 | 76,27±4,48 P<0,001 | 76,60±5,52 | 71,53±4,76 P<0,05 |
| | <i>AG</i> | 70,70±5,43 P _{AA} <0,001 | | | |
| | <i>GG</i> | 59,15±5,23 P _{AA} =0,003 P _{AG} =0,047 | | | |

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

Дисліпідемія не мала залежності від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*A1166C*) у хворих на ЕАГ і характеризувалась гіперхолестеролемією за рахунок ХС ЛПНЩ, гіпертригліцеролемією на тлі нормального середнього рівня ХС ЛПВЩ, що, однак, не стримало елевації індексу атерогенності (ІА) (табл. 4.10). При цьому, у групі здорових із мутаційним *C*-алелем ХС ЛПВЩ був вищим, а ХС ЛПНЩ навпаки нижчим, ніж у носіїв *AA*-генотипу – на 21,97% (P_{AA}=0,042) і 13,67% (P_{AA}=0,05). Отримані дані засвідчують, що якщо за окремими показниками гемодинаміки та метаболізму у хворих на ЕАГ мутаційний *C*-алель гена *AGTR1* (rs5186) є маркером пошкодження, дисфункції та дисрегуляції низки показників системи активності РААС, метаболізму і протеому, то у здорових навпаки – протективним чинником. Це вказує на те, що в умовах патології захисні фактори можуть ставати чинниками пошкодження через складну систему дезадаптаційних механізмів вадних кіл патогенезу, що посилюється епігеномними структурами і змінами експресії залучених генів.

Таблиця 4.10 – Показники ліпідного обміну з урахуванням поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*A1166C*), $M \pm m$

| Показники | Генотипи гена <i>AGTR1</i> у групі контролю | | Генотипи гена <i>AGTR1</i> у хворих | |
|---------------------|--|-------------------------------------|--|---------------------|
| | | | <i>AA-</i> | <i>AC+CC-</i> |
| ЗХС, ммоль/л | <i>AA-</i> | 5,65±0,15 | 5,57±0,25 | 6,0±0,41 |
| | <i>AC+CC-</i> | 5,46±0,32 | | |
| ТГ, ммоль/л | <i>AA-</i> | 1,69±0,23 | 1,96±0,34 | 2,0±0,26 |
| | <i>AC+CC-</i> | 1,92±0,18 | | |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | <i>AA-</i> | 1,32±0,06 | 1,26±0,07 | 1,25±0,08 P<0,05 |
| | <i>AC+CC-</i> | 1,61±0,11 P _{AA} =0,042 | | |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | <i>AA-</i> | 4,17±0,15 | 4,12±0,21 | 4,51±0,30 P<0,05 |
| | <i>AC+CC-</i> | 3,60±0,22 P _{AA} =0,05 | | |
| ІА, уо | <i>AA-</i> | 3,49±0,32 | 3,58±0,35 | 3,92±0,27 P<0,05 |
| | <i>AC+CC-</i> | 2,71±0,44 | | |

Примітки: 1. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P_{AA} – вірогідність відмінностей показників із носіями *AA*-генотипу у відповідній групі.

2. ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ІА – індекс атерогенності.

Показники ліпідного обміну з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (*A/G*) наведено в таблиці 4.11. У носії *AA*-генотипу рівень ЗХС за рахунок ХС ЛПНЩ та розрахований ІА погранично перевищували аналогічні показники у осіб із *GG*-генотипом на 9,29% (P_{AA}=0,05), 11,11% (P_{AA}=0,052) і 12,80% (P_{AA}=0,049) відповідно.

Однофакторний дисперсійний аналіз не підтвердив асоціацію гена *VDR* (*rs2228570*) з основними показниками обміну холестерину, однак межове значення встановили за зростанням ІА (F=3,80; p=0,05).

Таблиця 4.11 – Показники ліпідного обміну з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (A/G), M±m

| Показники | Генотипи гена <i>VDR</i> у групі контролю | | Генотипи гена <i>VDR</i> у хворих | | |
|------------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|---|
| | <i>AA</i> | <i>AG</i> | <i>AA</i> | <i>AG</i> | <i>GG</i> |
| ЗХС, ммоль/л | <i>AA</i> | 5,60±0,19 | 5,88±0,24 | 5,67±0,21 | 5,38±0,18 P _{AA} =0,05 |
| | <i>AG</i> | 5,52±0,31 | | | |
| | <i>GG</i> | 5,54±0,11 | | | |
| ТГ, ммоль/л | <i>AA</i> | 1,88±0,18 | 2,04±0,20 | 2,01±0,19 P<0,05 | 1,82±0,15 |
| | <i>AG</i> | 1,52±0,24 | | | |
| | <i>GG</i> | 1,75±0,23 | | | |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | <i>AA</i> | 1,47±0,05 | 1,29±0,06 P<0,01 | 1,24±0,09 P<0,05 | 1,29±0,20 |
| | <i>AG</i> | 1,45±0,10 | | | |
| | <i>GG</i> | 1,29±0,09 P _{AA} =0,049 | | | |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | <i>AA</i> | 4,04±0,16 | 4,40±0,21 | 4,17±0,23 | 3,96±0,18 P _{AA} =0,052 |
| | <i>AG</i> | 3,93±0,19 | | | |
| | <i>GG</i> | 3,88±0,09 | | | |
| ІА, уо | <i>AA</i> | 2,97±0,21 | 3,70±0,19 P<0,05 | 3,73±0,22 P<0,05 | 3,28±0,18 P _{AA} =0,049 P _{AG} =0,044 |
| | <i>AG</i> | 3,01±0,24 | | | |
| | <i>GG</i> | 3,79±0,56 | | | |

Примітки: 1. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P_{AA}, P_{AG} – вірогідність відмінностей показників із носіями AA-генотипу, чи AG-генотипу у відповідній групі.

2. Наведені в таблиці аббревіатури аналогічні таблиці 4.8.

Змін гормонально-месенджерних показників регуляції мінерального обміну Ca²⁺ з урахуванням алельного стану гена *AGTR1* (*A1166C*) не встановили (табл. 4.12). При цьому рівень Vit D у хворих був нижчим, ніж у здорових незалежно від генотипів гена *AGTR1* на 9,61% і 13,45% (P<0,05). А вміст ПТГ навпаки – компенсаторно вищим, але тільки у носіїв С-алеля – на 26,30% (P<0,05) і 16,04% (p_{AA}=0,052), відповідно, що зумовило саме у даних пацієнтів зростання іонізованого Ca²⁺ крові, хоча і невірогідно.

Таблиця 4.12 – Гормонально-месенджерні показники регуляції мінерального обміну залежно від алельного стану гена *AGTR1* (*A1166C*)

| Показники | Генотипи гена <i>AGTR1</i> у групі контролю | | Генотипи гена <i>AGTR1</i> у хворих | |
|--|--|------------|--|----------------------------------|
| | | | <i>AA-</i> | <i>AC+CC-</i> |
| Іонізований Ca^{2+} крові, ммоль/л | <i>AA-</i> | 1,16±0,03 | 0,17±0,03 | 0,18±0,02 |
| | <i>AC+CC-</i> | 1,16±0,04 | | |
| Рівень Vit D крові, нг/мл | <i>AA-</i> | 23,72±0,96 | 21,44±1,16 | 22,66±1,02 |
| | <i>AC+CC-</i> | 26,18±1,64 | P<0,05 | P<0,05 |
| Паратгормон крові, пг/мл | <i>AA-</i> | 58,47±3,57 | 56,74±3,61 | 65,84±4,25 |
| | <i>AC+CC-</i> | 52,13±3,09 | | P<0,05 P _{AA} =0,052 |

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P_{AA} – вірогідність відмінностей показників із носіями *AA*-генотипу у відповідній групі.

Достовірних змін концентрації у крові іонізованого Ca^{2+} та ПТГ з урахуванням поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570) у хворих на ЕАГ не встановили (табл. 4.13). Однак, рівень Vit D у носіїв *GG*-генотипу був нижче, аніж у власників *A*-алеля, особливо у групі контролю: у хворих на 12,51% (P_{AG}=0,048), у здорових – на 18,33% (P_{AA}=0,045) і 19,43% (P_{AG}=0,04) відповідно. На цьому тлі спостерігали компенсаторне збільшення ПТГ, але вірогідно тільки у групі контролю – на 13,65% (P_{AA}=0,049) і 19,57% (P_{AG}=0,038).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію гена *VDR* (rs2228570) у групі контролю зі зниженням рівня Vit D у крові та, погранично, зі зростанням ПТГ (F=3,47; p=0,047 і F=3,25; p=0,051), але тільки у носіїв *GG*-генотипу.

Таблиця 4.13 – Гормонально-месенджерні показники регуляції мінерального обміну залежно від алельного стану гена *VDR* (*A/G*)

| Показники | Генотипи гена <i>VDR</i> у групі контролю | | Генотипи гена <i>VDR</i> у хворих | | |
|--|--|--|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| | <i>AA</i> | <i>AG</i> | <i>AA</i> | <i>AG</i> | <i>GG</i> |
| Іонізований Ca^{2+} крові, ммоль/л | <i>AA</i> | 1,17±0,04 | 1,18±0,03 | 1,18±0,02 | 1,16±0,02 |
| | <i>AG</i> | 1,15±0,03 | | | |
| | <i>GG</i> | 1,15±0,02 | | | |
| Рівень Vit D крові, нг/мл | <i>AA</i> | 25,48±1,23 | 21,21±1,13 P<0,05 | 22,54±1,20 P<0,05 | 19,63±1,34 P _{AG} =0,049 |
| | <i>AG</i> | 25,83±1,18 | | | |
| | <i>GG</i> | 20,81±2,04 P _{AA} =0,045 P _{AG} =0,04 | | | |
| Паратгормон крові, пг/мл | <i>AA</i> | 55,75±3,21 | 63,29±6,38 | 57,12±4,96 | 62,46±4,99 |
| | <i>AG</i> | 52,99±2,87 | | | |
| | <i>GG</i> | 63,36±3,74 P _{AA} =0,049 P _{AG} =0,038 | | | |

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

Висновки. 1. Розвиток і перебіг ЕАГ характеризується клінічно-гемодинамічними змінами та метаболічними розладами, які нелінійно поглиблюються з тяжкістю гіпертензії: за ЕАГ 2-3 ст зростають рівні САТ і ДАТ на 16,25% і 11,95% (p<0,001), що асоціює зі зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ на 14,89% (p=0,048) та гіперглікемією – на 45,69% (p<0,001); збільшується ІМТ, вірогідно тільки у жінок – на 23,11% (p<0,01), як і ОТ та ОС, однак без односпрямованої залежності від рівня АТ; зростання артеріального тиску асоціює зі зменшенням вмісту вітаміну D крові і зростанням концентрації ПТГ, однак вірогідно тільки у хворих на ЕАГ із АТ 2-3 ст. – на 13,92% (p=0,048) і 13,26% (p=0,05) відповідно, при цьому рівень Vit D крові стає нижчим, ніж у контролі на 16,39% (p=0,012). Решта показників ліпідного профілю, вуглеводного обміну та іонізованого Ca^{2+} крові, хоча і

перевищували параметри групи контролю, але не довели своєї залежності від рівня АТ у пацієнтів із ЕАГ.

Клінічна симптоматика за ЕАГ із вищими рівнями АТ (2-3 ступенів) супроводжувалась збільшенням відносної частоти скарг на епізодичні болі в серці, чи дискомфорт у грудні клітці на 36,50% ($\chi^2=14,95$; $p<0,001$), головний біль – на 38,97% ($\chi^2=15,04$; $p<0,001$), периферійні набряки – на 18,26% ($\chi^2=6,16$; $p=0,013$), у кожного п'ятого була задишка (21,05%). Окрім того, зростала частота ризику фатальних серцево-судинних ускладнень SCORE $>5,0$ у серед пацієнтів із АТ 2-3 ст на 21,65% ($\chi^2=4,46$; $p=0,035$).

2-3-й ступені елевації АТ асоціюють також із більшою відотною кількістю хворих на ЕАГ і ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) на 24% ($\chi^2=4,0$; $p=0,045$). При цьому відносна частота осіб із супутнім ЦД 2, курців, а також хворих на ЕАГ із збільшеним показником ОТ з урахуванням рівня АТ статистично значимо не відрізнялась.

2. Гіповітаміноз D у хворих на ЕАГ супроводжується більш вираженими метаболічно-гемодинамічними розладами та клінічною симптоматикою: вищими показниками САТ і ДАТ на 9,12% ($p=0,014$) і 5,17% ($p=0,047$); більшим ІМТ у чоловіків і жінок – на 20-28,11% ($p<0,05$) та показниками ОТ і ОС – на 8,69-11,92% ($p<0,05$), а також частішими випадками ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) – на 43% ($p<0,05$); елевацією рівня глюкози сироватки на 43,13% ($p<0,001$) і гіпертригліцеролемією – на 59,37% ($p=0,023$). На цьому тлі, як прояв метаболічної адаптації, за низького вмісту Vit D встановили дещо вищий рівень іонізованого Ca²⁺, але вірогідно тільки у групі здорових ($p=0,047$) із тенденцією до підвищення у хворих ($p=0,056$), хоча Ca²⁺ при цьому не виходив за межі референтних значень. Також виявили компенсаторне зростання ПТГ в крові хворих на ЕАГ за гіповітамінозу D – на 31,85% ($p=0,048$). Клінічно такі пацієнти частіше скаржились на відчуття порушень ритму, чи такі фіксували на ЕКГ, – на 20,86% ($\chi^2=3,86$; $p=0,049$), головний біль – на 27,89% ($\chi^2=7,34$; $p=0,007$), порушення сну – на 29,77%

($\chi^2=7,97$; $p=0,005$), загальну слабкість, чи підвищену втомлюваність – на 20,59% ($\chi^2=3,88$; $p=0,049$). Окрім того, частота осіб із фатальним ризиком серцево-судинних ускладнень SCORE $>5,0$ уо за зниженого вмісту Vit D домінувала над такими із нормальним – на 20,94% ($\chi^2=3,98$; $p=0,046$).

Відносна частота розподілу поліморфних варіантів генів *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) у пацієнтів із ЕАГ не залежала від рівня вітаміну D. Так само, як і відносна частота осіб із супутнім ЦД 2, курців і таких із збільшеним ОТ.

3. У хворих на ЕАГ носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) гіпертензія перебігає тяжче, ніж у носіїв *AA*-генотипу за вищими рівнями САТ і ДАТ на 5,0-5,95% ($p<0,05$), більшою концентрацією креатиніну крові на 11,30% ($P=0,032$) і погранично вищим рівнем ПТГ – на 16,04% ($p=0,051$).

4. Поліморфний сайт гена *VDR* (rs2228570) не асоціює односпрямовано із показниками САТ, ДАТ, ІМТ, ОТ і ОТ/ОС. Однак, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок гена *VDR* (rs2228570) зі зростанням ІА ($F=3,80$; $p=0,05$). У гомозиготних носіїв мінорного *A*-алеля встановили погранично вищі концентрації ЗХС, атерогенного ХС ЛПНЩ та ІА, ніж у *GG*-носіїв – на 9,29%, 11,11% і 12,80% ($P_{AA}\leq 0,05$) відповідно.

У групі контролю дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію гена *VDR* (rs2228570) зі зниженням рівня Vit D та збільшенням ПТГ крові ($F=3,47$; $p=0,047$ і $F=3,25$; $p=0,051$), особливо у носіїв *GG*-генотипу: за зменшенням Vit D – на 18,33% ($P_{AA}=0,045$) і 19,43% ($P_{AG}=0,04$), за зростанням ПТГ – на 13,65% ($P_{AA}=0,049$) і 19,57% ($P_{AG}=0,038$), відповідно. Також встановлено зв'язок гена *VDR* (rs2228570) із підвищенням рівня креатиніну крові ($F=17,23$; $p<0,001$), особливо у носіїв *AA*-генотипу – на 44,27% ($P_{AG}<0,001$) і 72,44% ($P_{GG}=0,003$), відповідно

4.2. Метаболічно-гормональні, клінічні, гемодинамічні та генетичні чинники ризику гіпертонічної хвороби, зв'язок показників

З метою вивчення клінічних, метаболічних, гормональних, біохімічних показників та антропометричних і демографічних параметрів, як чинників ризику ЕАГ з урахуванням алельного стану генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570) виконали епідеміологічний аналіз та оцінили зв'язок показників з урахуванням змінних за допомогою χ^2 -критерія Пірсона, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), і, у випадку ненормального розподілу масивів, – тесту Краскела-Уолліса.

Зміни ліпідного профілю, як чинника ризику ЕАГ з урахуванням алельного стану гена *AGTR1* (rs5186) наведено в таблиці 4.14. Гіперхолестеролемія (ЗХС >5,0 ммоль/л) підвищує ризик ЕАГ незалежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186), однак вірогідно тільки у носіїв С-алеля – у 1,5 рази (ВШ – 2,50; 95%ДІ ВШ: 1,0-6,26; p=0,048), дещо менше у власників АА-генотипу – у 1,44 разу (ВШ – 3,45; 95%ДІ ВШ: 0,94-12,62; p=0,055). Зростання ризику ЕАГ виявили і за підвищенням ХС ЛПНЩ та ІА, але статистично значимо теж тільки у хворих із С-алелем гена *AGTR1* (rs5186) – у 1,58 і 2,12 разу (ВШ – 10,80; 95%ДІ ВШ: 1,18-98,36; p=0,019 та ВШ – 3,86; 95%ДІ ВШ: 1,15-12,99; p=0,026) відповідно.

Таблиця 4.14 – Дисліпідемія, як чинник ризику есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану гена *AGTR1* (rs5186)

| Показники | Гено-типи | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
|----------------------------|-----------|------|-----------|-------|------------|-------|
| ↑ЗХС (>5,0 ммоль/л) | АА | 1,44 | 0,95-3,16 | 3,45 | 0,94-12,62 | 0,055 |
| | АС, СС | 1,55 | 0,98-2,45 | 2,50 | 1,0-6,26 | 0,048 |
| ↑ТГ (>1,7 ммоль/л) | АА | 1,38 | 0,86-2,22 | 1,88 | 0,76-4,65 | >0,05 |
| | АС, СС | 1,58 | 0,91-2,76 | 2,81 | 0,87-9,10 | >0,05 |
| ↑ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) | АА | 0,98 | 0,83-1,16 | 0,84 | 0,22-3,27 | >0,05 |
| | АС, СС | 1,35 | 1,02-1,78 | 10,80 | 1,18-98,36 | 0,019 |
| ↓ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л) | АА | 1,35 | 0,78-2,34 | 1,67 | 0,67-4,20 | >0,05 |
| | АС, СС | 2,25 | 0,69-7,31 | 2,84 | 0,66-12,20 | >0,05 |
| ↑ІА (>3,5 ммоль/л) | АА | 1,06 | 0,67-1,69 | 1,13 | 0,46-2,76 | >0,05 |
| | АС, СС | 2,12 | 1,01-4,45 | 3,86 | 1,15-12,99 | 0,026 |

Примітка. ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької та високої щільностей; ІА –

індекс атерогенності; ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Із метаболічних предикторів – зниження Vit D крові (<30 нг/мл), збільшення ОТ (Ч >102 см, Ж >88см) та ожиріння (ІМТ \geq 30,0 кг/м²) підвищують ризик ЕАГ, але тільки у власників С-алеля гена *AGTR1* (rs5186), у понад 1,5, 2 і 4 рази (ВШ – 9,75; 95%ДІ ВШ: 1,82-52,21; p=0,004 та ВШ – 17,33; 95%ДІ ВШ: 3,24-92,81; p<0,001 та ВШ – 7,50; 95%ДІ ВШ: 2,26-24,88; p<0,001) відповідно (табл. 4.15). Гіперглікемія супроводжується вірогідним зростанням ризику ЕАГ незалежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186) у понад 3 і майже 4 рази (ВШ – 5,20; 95%ДІ ВШ: 1,24-21,73; p=0,017 та ВШ – 5,70; 95%ДІ ВШ: 1,71-18,96; p=0,002). Натомість, наявність у хворих АА-генотипу гена *AGTR1* (rs5186) є протективним стосовно ЕАГ, незважаючи на зростання ПТГ (>65,0 пг/мл) і зниження іонізованого Ca²⁺ крові (<1,12ммоль/л) (ВШ – 0,25; 95%ДІ ВШ: 0,09-0,69; p=0,006 та ВШ – 0,24; 95%ДІ ВШ: 0,06-0,98; p=0,038) відповідно.

Таблиця 4.15 – Метаболічно-гормональні чинники ризику есенційної артеріальної гіпертензії у обстежених з урахуванням алельного стану гена *AGTR1* (rs5186)

| Показники | Гено-типи | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
|--|-----------|------|------------|-------|------------|--------|
| ↓Vit D крові <30 нг/мл | AA | 1,03 | 0,88-1,20 | 1,33 | 0,31-5,77 | >0,05 |
| | AC, CC | 1,62 | 1,11-2,39 | 9,75 | 1,82-52,21 | 0,004 |
| ↑Паратгормону >65,0 пг/мл | AA | 0,39 | 0,19-0,79 | 0,25 | 0,09-0,69 | 0,006 |
| | AC, CC | 2,0 | 0,60-6,64 | 2,40 | 0,55-10,46 | >0,05 |
| ↓Ca ²⁺ крові <1,12ммоль/л | AA | 0,29 | 0,08-1,01 | 0,24 | 0,06-0,98 | 0,038 |
| | AC, CC | 0,38 | 0,11-1,33 | 0,30 | 0,06-1,38 | >0,05 |
| ↑Глюкози >6,1 ммоль/л | AA | 3,67 | 1,38-9,79 | 5,70 | 1,71-18,96 | 0,002 |
| | AC, CC | 3,25 | 1,06-9,97 | 5,20 | 1,24-21,73 | 0,017 |
| ↑ОТ: Ч >102 см, Ж >88см | AA | 1,08 | 0,89-1,30 | 1,67 | 0,46-6,02 | >0,05 |
| | AC, CC | 2,17 | 1,31-3,59 | 17,33 | 3,24-92,81 | <0,001 |
| Ожиріння: ІМТ \geq 30,0 кг/м ² | AA | 1,58 | 0,91-2,76 | 2,81 | 0,87-9,10 | >0,05 |
| | AC, CC | 4,25 | 1,62-11,18 | 7,50 | 2,26-24,88 | <0,001 |

Примітка. Vit D – сумарні метаболіти вітаміну D (D2+D3); ОТ – обвід талії; Ч – чоловіки; Ж – жінки; ІМТ – індекс маси тіла; ВР – відношення ризиків; ВШ

– відношення шансів; 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Ризик ЕАГ з урахуванням алельного стану гена *VDR* (rs2228570) зростає у носіїв мінорного *A*-алеля при гіпертригліцеролемії (ТГ >1,7 ммоль/л) і збільшенні ХС ЛПНЩ, але вірогідно тільки у власників *AA*-генотипу майже удвічі і 1,26 разу (ВШ – 2,93; 95%ДІ ВШ: 1,09-7,90; $p=0,03$ та ВШ – 3,60; 95%ДІ ВШ: 1,05-12,38; $p=0,038$) відповідно (табл. 4.16). Аналогічну тенденцію до більшого ризику ЕАГ у пацієнтів із *A*-алелем гена *VDR* (rs2228570) встановили за зниженням ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л) та високим ІА, однак достовірно тільки для *AG*-носіїв – майже удвічі (ВШ – 2,88; 95%ДІ ВШ: 1,0-8,33; $p=0,046$ та ВШ – 2,70; 95%ДІ ВШ: 1,04-7,04; $p=0,039$, відповідно).

Таблиця 4.16 – Дисліпідемія, як чинник ризику есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану гена *VDR* (rs2228570)

| Показники | Гено-типи | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
|----------------------------|-----------|------|-----------|------|------------|-------|
| ↑ЗХС (>5,0 ммоль/л) | <i>AA</i> | 1,24 | 0,85-1,81 | 2,37 | 0,55-10,20 | >0,05 |
| | <i>AG</i> | 0,95 | 0,70-1,29 | 0,85 | 0,31-2,34 | >0,05 |
| | <i>GG</i> | 0,72 | 0,44-1,19 | 0,43 | 0,11-1,72 | >0,05 |
| ↑ТГ (>1,7 ммоль/л) | <i>AA</i> | 1,89 | 1,0-3,58 | 2,93 | 1,09-7,90 | 0,03 |
| | <i>AG</i> | 1,17 | 0,61-2,24 | 1,36 | 0,39-4,70 | >0,05 |
| | <i>GG</i> | 1,30 | 0,65-2,59 | 1,67 | 0,45-6,13 | >0,05 |
| ↑ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) | <i>AA</i> | 1,26 | 0,99-1,62 | 3,60 | 1,05-12,38 | 0,038 |
| | <i>AG</i> | 1,03 | 0,84-1,26 | 1,31 | 0,17-10,35 | >0,05 |
| | <i>GG</i> | 0,99 | 0,76-1,30 | 0,96 | 0,15-6,0 | >0,05 |
| ↓ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л) | <i>AA</i> | 2,15 | 0,82-5,64 | 3,21 | 0,81-12,75 | >0,05 |
| | <i>AG</i> | 2,05 | 0,96-4,46 | 2,88 | 1,0-8,33 | 0,046 |
| | <i>GG</i> | 0,86 | 0,40-1,88 | 0,78 | 0,21-2,92 | >0,05 |
| ↑ІА (>3,5 уо) | <i>AA</i> | 2,15 | 0,82-5,64 | 3,21 | 0,81-12,75 | >0,05 |
| | <i>AG</i> | 1,68 | 0,97-2,90 | 2,70 | 1,04-7,04 | 0,039 |
| | <i>GG</i> | 0,65 | 0,33-1,27 | 0,44 | 0,12-1,64 | >0,05 |

Примітка. ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької та високої щільностей; ІА – індекс атерогенності; ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Зміни метаболічно-гормональних параметрів, як чинники ризику ЕАГ з урахуванням алельного стану гена *VDR* (rs2228570), наведено в таблиці 4.17. Встановили високий ризик появи ГХ за гіперглікемії (>6,1 ммоль/л) (ВШ: 5,45-9,97; $p \leq 0,033$), збільшенні ОТ (у чоловіків >102см, у жінок >88см) (ВШ: 6,0-16,70; $p \leq 0,012$), ожирінні (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) (ВШ: 3,81-9,41; $p \leq 0,028$), який не залежав від окремих поліморфних варіантів гена *VDR* (rs2228570), однак, метаболічний ризик за наведеними вище показниками був переважно дещо більше у носіїв *A*-алеля у 1,43-2,78 разу, ніж *GG*-генотипу ($p \leq 0,019$). За рештою аналізованих показників вірогідних ризиків ЕАГ з урахуванням алельного стану гена *VDR* (rs2228570) не виявили.

Таблиця 4.17 – Метаболічно-гормональні чинники ризику есенційної артеріальної гіпертензії у обстежених з урахуванням алельного стану гена *VDR* (rs2228570)

| Показники | Гено-типи | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
|--|-----------|------|------------|-------|------------|--------|
| ↓Vit D крові <30 нг/мл | <i>AA</i> | 0,89 | 0,62-1,29 | 0,65 | 0,16-2,71 | >0,05 |
| | <i>AG</i> | 1,28 | 0,84-1,96 | 1,78 | 0,69-4,55 | >0,05 |
| | <i>GG</i> | 0,93 | 0,61-1,43 | 0,88 | 0,19-3,27 | >0,05 |
| ↑паратгормону >65,0 пг/мл | <i>AA</i> | 0,39 | 0,11-1,35 | 0,30 | 0,06-1,43 | >0,05 |
| | <i>AG</i> | 0,75 | 0,29-1,93 | 0,70 | 0,21-2,27 | >0,05 |
| | <i>GG</i> | 0,43 | 0,17-1,10 | 0,30 | 0,08-1,11 | >0,05 |
| ↓Ca ²⁺ крові <1,12ммоль/л | <i>AA</i> | 0,39 | 0,08-1,90 | 0,33 | 0,05-2,07 | >0,05 |
| | <i>AG</i> | 0,47 | 0,16-1,39 | 0,41 | 0,11-1,48 | >0,05 |
| | <i>GG</i> | 1,30 | 0,35-4,82 | 1,36 | 0,29-6,50 | >0,05 |
| ↑глюкози >6,1 ммоль/л | <i>AA</i> | 3,13 | 1,04-9,45 | 5,45 | 1,24-25,09 | 0,019 |
| | <i>AG</i> | 5,32 | 1,34-21,18 | 7,97 | 1,70-37,44 | 0,003 |
| | <i>GG</i> | 3,37 | 0,88-12,89 | 5,57 | 1,04-29,79 | 0,033 |
| ↑ОТ: Ч >102 см, Ж >88см | <i>AA</i> | 2,61 | 1,33-5,11 | 13,33 | 2,80-63,44 | <0,001 |
| | <i>AG</i> | 3,83 | 1,86-7,87 | 16,70 | 5,26-53,05 | <0,001 |
| | <i>GG</i> | 1,56 | 1,05-2,31 | 6,0 | 1,37-26,33 | 0,012 |
| Ожиріння: ІМТ $\geq 30,0$ кг/м ² | <i>AA</i> | 4,70 | 1,20-18,37 | 8,73 | 1,62-46,94 | 0,006 |
| | <i>AG</i> | 5,88 | 1,49-23,25 | 9,41 | 2,01-44,09 | 0,001 |
| | <i>GG</i> | 1,73 | 1,01-2,97 | 3,81 | 1,12-12,90 | 0,028 |

Примітка. Vit D – сумарні метаболіти вітаміну D (D2+D3); ОТ – обвід талії; Ч – чоловіки; Ж – жінки; ІМТ – індекс маси тіла; ВР – відношення ризиків; ВШ

– відношення шансів; 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

ЕАГ із елевацією АТ 2-3 ступенів підвищує ризики кардіалгій, дискомфорту у грудній клітці та периферійних набряків у понад 3 рази (ВШ – 5,78; 95%ДІ ВШ: 2,28-14,63; $p < 0,001$ та ВШ – 4,07; 95%ДІ ВШ: 1,27-13,05; $p = 0,013$), аритмій та порушення провідності майже у 1,5 рази (ВШ – 2,22; 95%ДІ ВШ: 1,01-5,05; $p = 0,044$), головного болю у понад 2,5 рази (ВШ – 5,37; 95%ДІ ВШ: 2,23-12,93; $p < 0,001$) (табл. 4.18). Також зростає ризик фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE ($>5,0$ уо) майже у 1,5 рази (ВШ – 2,47; 95%ДІ ВШ: 1,06-5,75; $p = 0,035$).

Таблиця 4.18 – Клінічні чинники ризику тяжчого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії у хворих загалом

| Клінічна ознака | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
|---|------|-----------|------|------------|----------|
| Кардіалгії, дискомфорт у грудній клітці | 3,26 | 1,71-6,21 | 5,78 | 2,28-14,63 | $<0,001$ |
| Аритмії, незначні порушення провідності | 1,45 | 1,0-2,11 | 2,22 | 1,01-5,09 | 0,044 |
| Головний біль | 2,61 | 1,58-4,32 | 5,37 | 2,23-12,93 | $<0,001$ |
| Порушення сну | 1,40 | 0,97-2,02 | 2,08 | 0,91-4,76 | $>0,05$ |
| Загальна слабкість, втомлюваність | 1,42 | 0,91-2,21 | 1,88 | 0,83-4,27 | $>0,05$ |
| Периферійні набряки | 3,26 | 1,21-8,82 | 4,07 | 1,27-13,05 | 0,013 |
| SCORE $>5,0$ уо | 1,46 | 1,04-2,06 | 2,47 | 1,06-5,75 | 0,035 |

Гіповітаміноз D (<30 нг/мл) підвищує ризик тяжчого перебігу ЕАГ (2-3 ст АТ) у понад 2 рази (ВШ – 14,17; 95%ДІ ВШ: 3,94-50,99; $p < 0,001$) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 – Ризики тяжчого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та гормональних чинників

| Клінічна ознака | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
|--|------|-----------|-------|------------|----------|
| Гіповітаміноз D (<30 нг/мл) | 2,04 | 1,53-2,72 | 14,17 | 3,94-50,99 | $<0,001$ |
| \downarrow Ca^{2+} ($<1,12$ ммоль/л) | 1,63 | 0,57-4,70 | 1,75 | 0,52-5,88 | $>0,05$ |
| Збільшення паратгормону ($>65,0$ пг/мл) | 1,79 | 0,84-3,82 | 2,12 | 0,82-5,61 | $>0,05$ |

Нами встановлено (Розділ 3, таблиця 3.16), що ЦД2, куріння, ОТ, ОТ/ОС (у жінок) та ожиріння за ІМТ ($\geq 30,0$ кг/м²) підвищують достовірно ризик появи ЕАГ у обстеженій популяції. Однак, дані показники не визначають вірогідно тяжкість перебігу недуги за рівнем АТ у обстежених нами пацієнтів (табл. 4.20).

Таблиця 4.20 – Ризики тяжчого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії за окремими демографічними та антропометричними параметрами

| Потенційний фактор ризику | | Показники | | | | |
|--|-------------|-----------|-----------|------|------------|---------|
| | | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
| Стать | Ж | 0,88 | 0,64-1,19 | 0,64 | 0,23-1,77 | $>0,05$ |
| | Ч | 1,38 | 0,67-2,82 | 1,57 | 0,57-4,37 | $>0,05$ |
| ЦД 2 | | 1,02 | 0,48-2,16 | 1,03 | 0,37-2,91 | $>0,05$ |
| Куріння | | 0,83 | 0,33-2,10 | 0,79 | 0,25-2,53 | $>0,05$ |
| Обвід талії (Ч >102 см, Ж >88 см) | | 1,07 | 0,92-1,24 | 2,14 | 0,39-11,86 | $>0,05$ |
| ОТ/ОС | $>0,95$ чол | 1,14 | 0,79-1,63 | 2,50 | 0,19-32,80 | $>0,05$ |
| | $>0,85$ жін | 1,14 | 0,35-3,76 | 1,18 | 0,28-5,03 | $>0,05$ |
| ІМТ в кг/м ² | $\leq 24,9$ | 0,79 | 0,45-1,37 | 0,66 | 0,26-1,71 | $>0,05$ |
| | 25-29,9 | | | | | |
| | $\geq 30,0$ | 1,19 | 0,80-1,77 | 1,51 | 0,58-3,89 | $>0,05$ |

При цьому у хворих із гіповітамінозом D на тлі ЕАГ із 2-3 ступенем підняття АТ (табл. 4.21) зростає ризик аритмій, загальної слабкості та підвищеної втомлюваності у понад 1,5 рази (ВШ – 2,36; 95%ДІ ВШ: 1,0-5,61; $p=0,049$ та ВШ – 2,40; 95%ДІ ВШ: 1,0-5,79; $p=0,049$), у 1,7-2,35 разу підвищується ймовірність порушення сну, появи головного болю та надмірної маси тіла (ВШ – 3,43; 95%ДІ ВШ: 1,43-8,22; $p=0,005$ та ВШ – 3,63; 95%ДІ ВШ: 1,39-9,49; $p=0,007$ та ВШ – 11,50; 95%ДІ ВШ: 1,33-99,33; $p=0,038$, відповідно). За гіповітамінозу D у таких пацієнтів ризик ожиріння ($IMT \geq 30$ кг/м²) зростає майже у 4 рази (ВШ – 7,69; 95%ДІ ВШ: 1,0-69,64; $p=0,049$), а фатальних ускладнень SCORE >5,0 уо – у 1,5 рази (ВШ – 2,34; 95%ДІ ВШ: 1,01-5,45; $p=0,046$).

Таблиця 4.21 – Ризики тяжчого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії за окремими клінічними ознаками у хворих із гіповітамінозом D

| Клінічна ознака | ВР | 95% ДІ ВР | ВШ | 95% ДІ ВШ | p |
|--|------|------------|-------|------------|-------|
| Кардіалгії, дискомфорт у грудній клітці | 1,69 | 0,81-3,54 | 2,06 | 0,78-5,46 | >0,05 |
| Аритмії, незначні порушення провідності | 1,64 | 0,96-2,80 | 2,36 | 1,0-5,61 | 0,049 |
| Головний біль | 2,35 | 1,16-4,77 | 3,63 | 1,39-9,49 | 0,007 |
| Порушення сну | 1,92 | 1,14-3,23 | 3,43 | 1,43-8,22 | 0,005 |
| Загальна слабкість, втомлюваність | 1,70 | 0,96-3,02 | 2,40 | 1,0-5,79 | 0,049 |
| Периферійні набряки | 0,77 | 0,30-1,99 | 0,74 | 0,24-2,28 | >0,05 |
| Надмірна маса тіла ($IMT 25-29,9$ кг/м ²) | 2,21 | 0,94-6,53 | 11,50 | 1,33-99,33 | 0,038 |
| Ожиріння ($IMT \geq 30$ кг/м ²) | 3,64 | 0,98-21,99 | 7,69 | 1,0-69,64 | 0,049 |
| SCORE >5,0 уо | 1,51 | 0,97-2,35 | 2,34 | 1,01-5,45 | 0,046 |

Матриця кореляцій (R) окремих антропометричних, гемодинамічних та метаболічних параметрів наведена в таблиці 4.22. Для виконання параметричного кореляційного аналізу кількісних ознак за нормального

розподілу застосували парний лінійний коефіцієнт Пірсона (r). За відсутності нормального розподілу застосували непараметричний ранговий коефіцієнт Спірмена (r). Встановили прямий тісний зв'язок маси тіла та ІМТ із ОТ і ОС ($r=0,76-0,88$; $p<0,001$), а також між ОТ і ОС у обстежених жінок ($r=0,74$; $p<0,001$). Виявили, що САТ помірно прямо залежить від ОТ ($r=0,38$; $p<0,05$), а ХС ЛПВЩ зворотно корелює з ОТ ($r=-0,40$; $p<0,05$), як і концентрація вітаміну D негативно погранично зв'язана з ІМТ, ОТ і ОС ($r=-0,41$ -/ $-0,38$; $p<0,05$), відповідно.

Таблиця 4.22 – Матриця кореляцій (R) окремих антропометричних, гемодинамічних та метаболічних параметрів

| Показник | ІМТ | ОТ | ОС | Ca ²⁺ | Глюкоза |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------|
| Вік | 0,17317 | 0,13619 | 0,09254 | 0,14501 | 0,33037 |
| САТ | 0,32478 | 0,37616 | 0,21065 | -0,07248 | 0,26461 |
| ДАТ | 0,28693 | 0,34406 | 0,17884 | -0,10269 | 0,22949 |
| Маса тіла | 0,86747 | 0,81690 | 0,72763 | -0,08653 | 0,07714 |
| Зріст | -0,19499 | 0,14615 | -0,11166 | -0,11835 | -0,23566 |
| ІМТ | 1,0000 | 0,76457 | 0,82011 | -0,01832 | 0,18546 |
| ОТ | 0,76457 | 1,0000 | 0,74198 | -0,01231 | 0,15108 |
| ОС | 0,82011 | 0,74198 | 1,00000 | -0,01658 | 0,06781 |
| Ca ²⁺ | -0,01832 | -0,01232 | -0,01659 | 1,0000 | -0,06362 |
| Глюкоза | 0,18546 | 0,151083 | 0,06780 | -0,06362 | 1,00000 |
| ЗХС | 0,04209 | 0,06795 | 0,06018 | -0,04825 | -0,06250 |
| ТГ | 0,22662 | 0,32539 | 0,18661 | 0,09399 | 0,12772 |
| ХС ЛВНЩ | -0,22752 | -0,39521 | -0,18269 | -0,02963 | -0,17418 |
| ХС ЛПНЩ | 0,06482 | 0,14712 | 0,10199 | -0,03383 | -0,06324 |
| Vit D | -0,37802 | -0,40565 | -0,39643 | -0,11742 | -0,21689 |
| ПТГ | 0,28488 | 0,25308 | 0,23467 | 0,21769 | 0,02129 |

Кореляційна матриця показників ліпідного спектра і метаболічно-гормональних параметрів із антропометрично-гемодинамічними даними

наведена в таблиці 4.23. Встановили сильний прямий зв'язок ЗХС із ХС ЛПНЩ ($r=0,93$; $p<0,001$), що є логічним і доволі очевидним. При цьому ХС ЛПВЩ зворотно помірно погранично корелює із рівнем ТГ ($r=-0,41$; $p<0,001$).

Таблиця 4.23 – Матриця кореляцій (R) ліпідного спектра і метаболічно-гормональних параметрів із антропометрично-гемодинамічними даними

| Показник | ЗХС | ТГ | ХС ЛПВЩ | ХС ЛПНЩ | Vit D | ПТГ |
|------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------|
| Вік | -0,08286 | 0,00908 | -0,12176 | -0,0943 | -0,1318 | 0,15213 |
| САТ | 0,09883 | 0,17887 | -0,25421 | 0,15419 | -0,26088 | 0,04076 |
| ДАТ | 0,11434 | 0,16846 | -0,25942 | 0,17631 | -0,22095 | 0,06134 |
| Маса тіла | 0,02706 | 0,29708 | -0,29234 | 0,08547 | -0,25794 | 0,21845 |
| Зріст | -0,04911 | 0,13987 | -0,11496 | 0,01489 | 0,22699 | -0,09172 |
| ІМТ | 0,04209 | 0,22662 | -0,22752 | 0,06482 | -0,37802 | 0,28488 |
| ОТ | 0,06794 | 0,32539 | -0,39521 | 0,14712 | -0,40569 | 0,25309 |
| ОС | 0,06017 | 0,18661 | -0,18269 | 0,10199 | -0,39643 | 0,23467 |
| Ca ²⁺ | -0,04824 | 0,09399 | -0,02963 | -0,03383 | -0,11742 | 0,21769 |
| Глюкоза | -0,06250 | 0,12772 | -0,17418 | -0,06324 | -0,21689 | 0,02129 |
| ЗХС | 1,00000 | 0,22660 | 0,30292 | 0,93405 | -0,10389 | -0,10952 |
| ТГ | 0,22660 | 1,00000 | -0,41330 | 0,18499 | -0,27090 | 0,01780 |
| ХС ЛВНЩ | 0,30291 | -0,41331 | 1,0000 | 0,07816 | 0,22587 | -0,13333 |
| ХС ЛПНЩ | 0,93405 | 0,18499 | 0,07816 | 1,0000 | -0,08787 | -0,11938 |
| Vit D | -0,10389 | -0,27090 | 0,22587 | -0,08787 | 1,0000 | -0,29314 |
| ПТГ | -0,10952 | 0,01780 | -0,13333 | -0,11938 | -0,29314 | 1,0000 |

Для встановлення залежностей між показниками застосували χ^2 -критерій Пірсона – у випадку категорійних (параметричних) змінних; дисперсійний аналіз ANOVA, якщо одна зі змінних є категорійною, а інша числовою (інтервальною), із нормальним розподілом (нормальність перевірялась за Шапіро-Уїлка тестом); непараметричний тест Краскела-Уолліса – як альтернатива однофакторному (міжгруповому) дисперсійному аналізу ANOVA, якщо розподіли у групах не були нормальними. Наявність та

вірогідність міжгенного зв'язку і зв'язку генів *VDR* та *AGTR1* із антропометрично-гемодинамічними і метаболічно-гормональними параметрами наведено в таблиці 4.24. Виявили вірогідний зв'язок гена *AGTR1* (rs5186) із рівнем АТ ($\chi^2=18,86$; $p=0,016$) та концентрацією ПТГ крові ($\chi^2=9,79$; $p=0,044$). Ген *VDR* (rs2228570) не підтвердив вірогідних асоціацій із наведеними в таблиці параметрами.

Таблиця 4.24 – Ген-генний зв'язок та зв'язок генів *VDR* та *AGTR1* із антропометрично-гемодинамічними і метаболічно-гормональними параметрами

| Параметр (змінна) | Ген <i>VDR</i> | | Ген <i>AGTR1</i> | |
|----------------------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|-----------------|
| | Тест | p | Тест | p |
| <i>VDR</i> | - | - | $\chi^2=5,09$ | 0,5316 |
| <i>AGTR1</i> | $\chi^2=5,09$ | 0,5316 | - | - |
| Стать | $\chi^2=1,99$ | 0,5729 | $\chi^2=0,64$ | 0,7271 |
| Вік | ANOVA (F=0,27) | 0,85 | ANOVA (F=1,31) | 0,275 |
| АТ | $\chi^2=10,71$ | 0,554 | $\chi^2=18,86$ | 0,0156 * |
| Маса тіла | ANOVA (F=0,1) | 0,959 | ANOVA (F=1,59) | 0,209 |
| Зріст | ANOVA (F=0,21) | 0,89 | ANOVA (F=0,68) | 0,51 |
| ІМТ | $\chi^2=10,24$ | 0,3312 | $\chi^2=12,07$ | 0,0603 |
| ЦД2 | $\chi^2=2,96$ | 0,3985 | $\chi^2=0,81$ | 0,6674 |
| Куріння | $\chi^2=1,57$ | 0,6672 | $\chi^2=2,33$ | 0,3115 |
| ОТ | $\chi^2=5,84$ | 0,4415 | $\chi^2=2,43$ | 0,6579 |
| ОТ/ОС | $\chi^2=1,48$ | 0,6879 | $\chi^2=0,63$ | 0,7307 |
| Спадковість | $\chi^2=0,51$ | 0,9179 | $\chi^2=0,78$ | 0,6764 |
| Ca ²⁺ | $\chi^2=10,31$ | 0,112 | $\chi^2=5,76$ | 0,218 |
| Глюкоза | Краскела-Уолліса ($\chi^2=1,30$) | 0,7283 | Краскела-Уолліса ($\chi^2=0,01$) | 0,9938 |
| ЗХС | ANOVA (F=0,99) | 0,399 | ANOVA (F=2,17) | 0,12 |
| ТГ | Краскела-Уолліса ($\chi^2=3,81$) | 0,2826 | Краскела-Уолліса ($\chi^2=0,01$) | 0,9932 |
| ХС ЛПВЩ | Краскела-Уолліса ($\chi^2=4,56$) | 0,2066 | Краскела-Уолліса ($\chi^2=0,68$) | 0,7125 |
| ХС ЛПНЩ | ANOVA (F=1,26) | 0,293 | ANOVA (F=1,26) | 0,123 |
| Vit D | $\chi^2=1,07$ | 0,7843 | $\chi^2=0,86$ | 0,6503 |
| ПТГ | $\chi^2=3,72$ | 0,7146 | $\chi^2=9,79$ | 0,0442 * |

Примітка. * - вірогідність асоціативного зв'язку між параметрами.

Зв'язок артеріального тиску та індексу маси тіла із антропометричними, демографічними і метаболічно-гормональними параметрами наведено в таблиці 4.25. Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок АТ із віком ($F=7,46$; $p<0,001$), масою тіла ($F=4,32$; $p=0,048$), зростом ($F=5,60$; $p=0,04$), ОТ ($F=7,61$; $p=0,043$), а також із ОТ/ОС ($\chi^2=6,75$; $p=0,004$), рівнем глюкози ($\chi^2=9,41$; $p=0,003$), вітаміну D і ПТГ ($\chi^2=6,08$; $p=0,043$ і $\chi^2=19,34$; $p=0,013$), відповідно.

ІМТ асоціює очікувано сильно із ОТ і масою тіла ($\chi^2=40,06$; $p<0,001$ і $\chi^2=67,36$; $p<0,001$), також із ОТ/ОС ($\chi^2=12,13$; $p=0,007$), погранично зі спадковістю за ССЗ ($\chi^2=7,72$; $p=0,052$), сильніше із концентрацією глюкози крові та вітаміну D ($\chi^2=19,11$; $p<0,001$ і $\chi^2=16,12$; $p=0,001$), відповідно (табл. 4.25).

Таблиця 4.25 – Зв'язок артеріального тиску та індексу маси тіла із антропометричними, демографічними і метаболічно-гормональними параметрами

| Параметр (змінна) | АТ | | ІМТ | |
|----------------------|--------------------|-------------------------|--|---------------------------|
| | Тест | p | Тест | p |
| Стать | $\chi^2=5,64$ | 0,4423 | $\chi^2=3,67$ | 0,2995 |
| Вік | ANOVA ($F=7,46$) | $9,44 \cdot 10^{-8***}$ | ANOVA ($F=2,04$) | 0,114 |
| Маса тіла | ANOVA ($F=4,32$) | 0,0485* | Краскела-Уолліса ($\chi^2=67,36$) | $1,569 \cdot 10^{-14***}$ |
| Зріст | ANOVA ($F=5,60$) | 0,0398* | ANOVA ($F=1,14$) | 0,339 |
| ІМТ | $\chi^2=16,11$ | 0,1109 | - | - |
| ЦД2 | $\chi^2=2,73$ | 0,4235 | $\chi^2=6,51$ | 0,08933 |
| Куріння | $\chi^2=2,49$ | 0,5732 | $\chi^2=6,35$ | 0,09587 |
| ОТ | $\chi^2=7,61$ | 0,04284* | $\chi^2=40,06$ | $4,447 \cdot 10^{-7***}$ |
| ОТ/ОС | $\chi^2=6,75$ | 0,0044** | $\chi^2=12,13$ | 0,0069*** |
| Спадковість | $\chi^2=0,37$ | 0,6503 | $\chi^2=7,72$ | 0,05205 |
| Са2+ | $\chi^2=3,44$ | 0,5086 | $\chi^2=4,48$ | 0,6121 |

| | | | | |
|---------|---------------------------------------|----------|--|-----------|
| Глюкоза | Краскела-Уолліса ($\chi^2=9,41$) | 0,003187 | Краскела-Уолліса ($\chi^2=19,11$) | 0,00026** |
| ЗХС | ANOVA (F=2,24) | 0,809 | ANOVA (F=0,49) | 0,985 |
| ТГ | Краскела-Уолліса ($\chi^2=5,60$) | 0,1728 | ANOVA (F=2,39) | 0,0734 |
| ХС ЛПВЩ | Краскела-Уолліса ($\chi^2=4,98$) | 0,2295 | Краскела-Уолліса ($\chi^2=4,48$) | 0,214 |
| ХС ЛПНЩ | ANOVA (F=2,56) | 0,475 | ANOVA (F=0,07) | 0,976 |
| Vit D | $\chi^2=6,08$ | 0,04332* | $\chi^2=16,12$ | 0,0010*** |
| ПТГ | $\chi^2=19,34$ | 0,01316* | $\chi^2=9,66$ | 0,1398 |

Примітка. * - вірогідність асоціативного зв'язку між параметрами.

Коробчасті діаграми для числових параметрів за рівнями АТ та їх вірогідний зв'язок із віком, масою тіла, зростом, концентрацією глюкози крові наведено на рисунках 4.7-4.10. Статистично значимі зв'язки ІМТ із масою тіла і вмістом глюкози зображено на рисунках 4.11, 4.12.

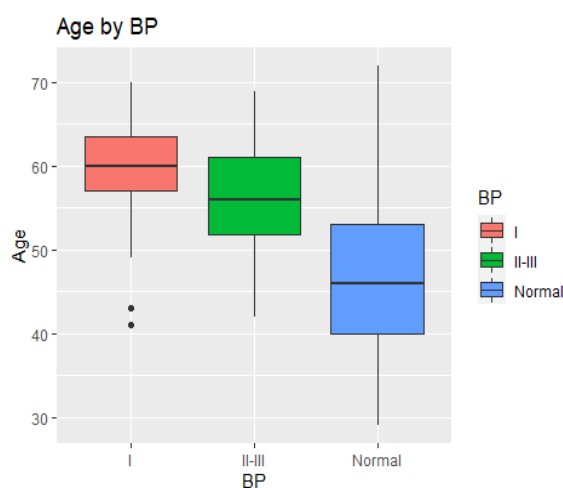


Рис. 4.7. Зв'язок віку і АТ з урахуванням ступенів його елевації

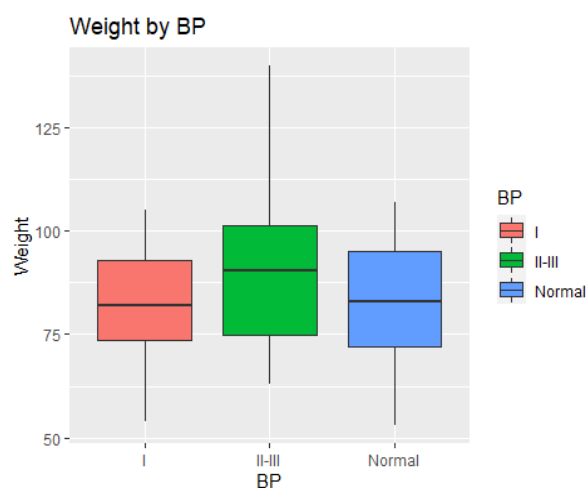


Рис. 4.8. Зв'язок маси тіла і АТ з урахуванням ступенів елевації

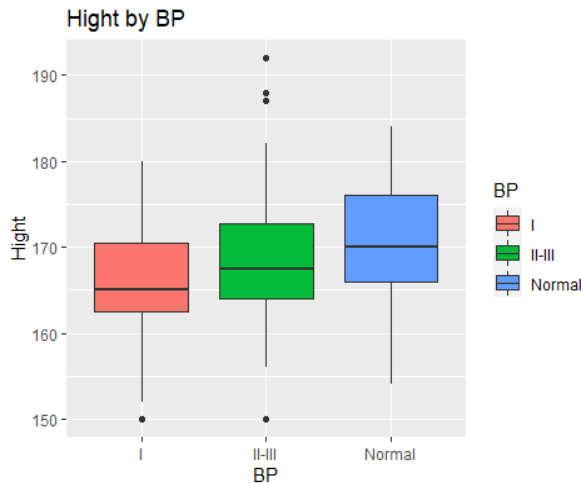


Рис. 4.9. Зв'язок зросту та АТ з урахуванням ступенів елевації

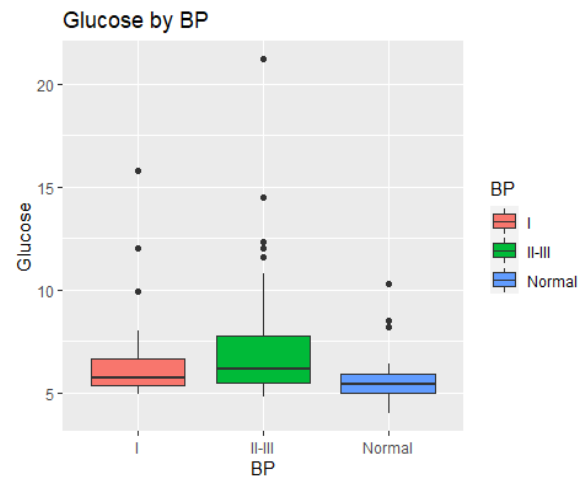


Рис. 4.10. Зв'язок глюкози та АТ з урахуванням ступенів елевації

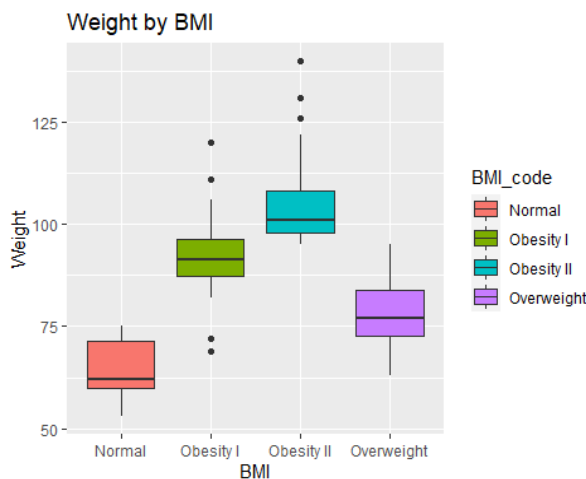


Рис. 4.11. Зв'язок маси тіла та індексу маси тіла (ВМІ)

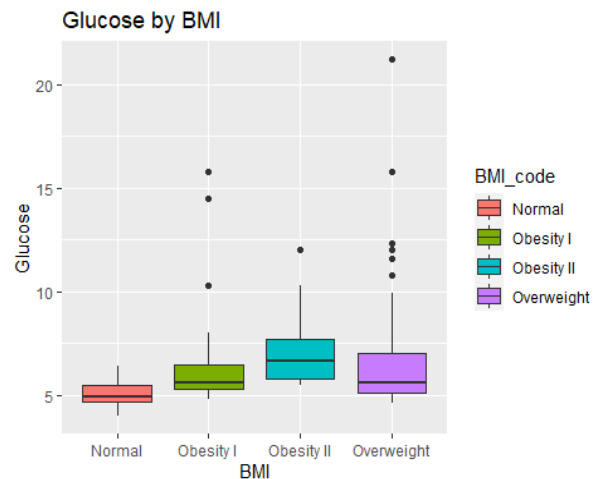


Рис. 4.12. Зв'язок глюкози та індексу маси тіла (ВМІ)

Зв'язок вітаміну D і ПТГ із окремими антропометричними, демографічними і метаболічними параметрами наведено в таблиці 4.26. Рівень вітаміну D в крові вірогідно асоціює з масою тіла ($F=6,48$; $p=0,013$), зростом ($F=4,33$; $p=0,04$), ОТ ($\chi^2=15,93$; $p<0,001$), рівнем глюкози ($\chi^2=10,66$; $p=0,001$), ХС ЛПВЩ ($F=6,53$; $p=0,012$). Для ПТГ встановили достовірний зв'язок тільки зі співвідношенням ОТ/ОС ($\chi^2=6,86$; $p=0,032$).

Таблиця 4.26 – Зв'язок вітаміну D і паратгормону із окремими антропометричними, демографічними і метаболічними параметрами

| Параметр (змінна) | Вітамін D | | ПТГ | |
|----------------------|--|------------|---------------------------------------|---------|
| | Тест | p | Тест | p |
| Стать | $\chi^2=0,54$ | 0,4626 | $\chi^2=0,46$ | 0,7933 |
| Вік | Краскела-Уолліса ($\chi^2=1,16$) | 0,2818 | Краскела-Уолліса ($\chi^2=4,31$) | 0,1156 |
| Маса тіла | ANOVA (F=6,48) | 0,0126* | ANOVA (F=1,0) | 0,373 |
| Зріст | ANOVA (F=4,33) | 0,0402 * | Краскела-Уолліса ($\chi^2=0,93$) | 0,6273 |
| ЦД2 | $\chi^2=0,39$ | 0,5322 | $\chi^2=1,47$ | 0,4793 |
| Куріння | $\chi^2=1,72$ | 1 | $\chi^2=1,21$ | 0,547 |
| ОТ | $\chi^2=15,93$ | 0,00035*** | $\chi^2=4,43$ | 0,3506 |
| ОТ/ОС | $\chi^2=0,57$ | 0,4554 | $\chi^2=6,86$ | 0,0324* |
| Спадковість | $\chi^2=0,13$ | 0,7135 | $\chi^2=1,86$ | 0,3948 |
| Ca ²⁺ | $\chi^2=0,91$ | 0,6338 | $\chi^2=4,58$ | 0,3336 |
| Глюкоза | Краскела-Уолліса ($\chi^2=10,66$) | 0,0011*** | Краскела-Уолліса ($\chi^2=1,59$) | 0,4523 |
| ЗХС | ANOVA (F=0,40) | 0,53 | ANOVA (F=0,49) | 0,61 |
| ТГ | Краскела-Уолліса ($\chi^2=3,20$) | 0,07366 | Краскела-Уолліса ($\chi^2=0,54$) | 0,7627 |
| ХС ЛПВЩ | ANOVA (F=6,53) | 0,0122* | Краскела-Уолліса ($\chi^2=1,94$) | 0,3794 |
| ХС ЛПНЩ | ANOVA (F=1,10) | 0,298 | ANOVA (F=0,69) | 0,504 |
| Vit D | - | - | $\chi^2=2,26$ | 0,3237 |
| ПТГ | $\chi^2=2,26$ | 0,3237 | - | - |

Примітка. * - вірогідність асоціативного зв'язку між параметрами.

Коробчасті діаграми, які засвідчують вірогідні зв'язки для числових параметрів рівня вітаміну D із масою тіла, зростом, концентрацією глюкози та ХС ЛПВЩ крові наведено на рисунках 4.13-4.16.

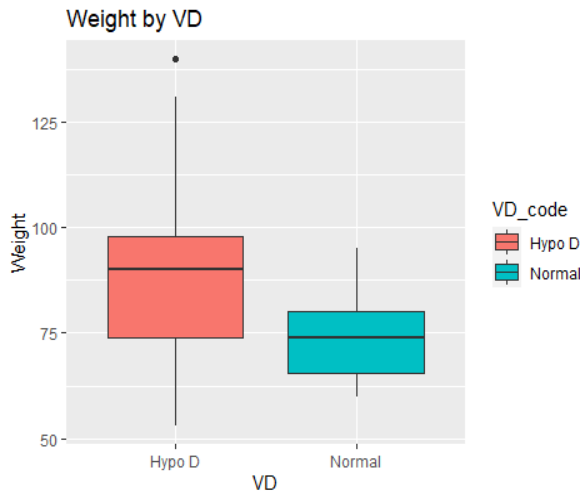


Рис. 4.13. Зв'язок маси тіла із рівнем вітаміну D крові

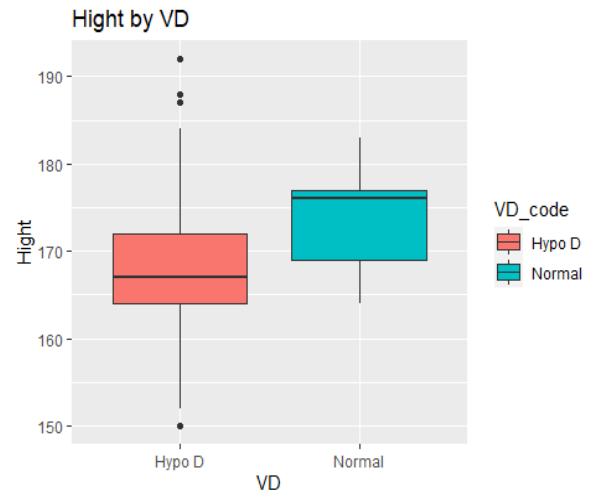


Рис. 4.14. Зв'язок зросту та рівня вітаміну D крові

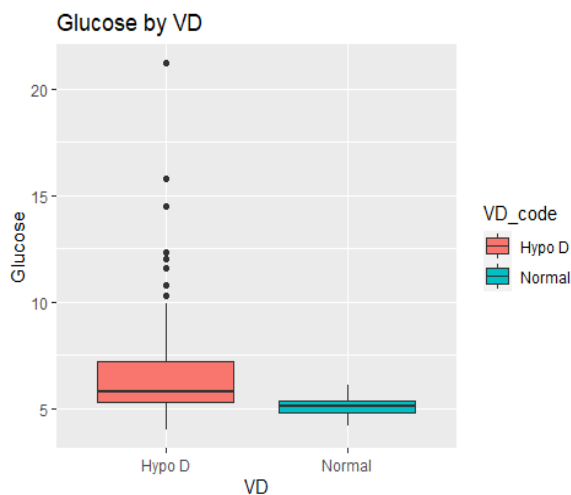


Рис. 4.15. Зв'язок глюкози із рівнем вітаміну D крові

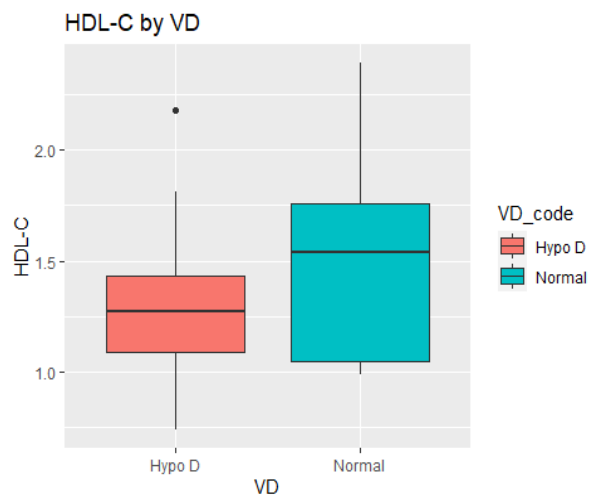


Рис. 4.16. Зв'язок ХС ЛПВЩ та рівня вітаміну D крові

Аналіз зв'язків рівня іонізованого кальцію з іншими діагностичними показниками у обстеженій популяції хворих на ЕАГ не виявив жодного достовірного.

Висновки. 1. Дисліпідемія підвищує ризик ЕАГ: з урахуванням алельного стану гена *AGTR* (rs5186) ризик зростає у носіїв С-алеля за гіперхолестеролемії (ЗХС >5,0 ммоль/л) – у 1,5 рази (ВШ – 2,50; 95%ДІ ВШ: 1,0-6,26; $p=0,048$), за підвищення ХС ЛПНЦ та ІА – у 1,58 і 2,12 разу (ВШ –

10,80; 95%ДІ ВШ: 1,18-98,36; $p=0,019$ та ВШ – 3,86; 95%ДІ ВШ: 1,15-12,99; $p=0,026$), відповідно.

З урахуванням алельного стану гена *VDR* (rs2228570) ризик ЕАГ зростає у носіїв *AA*-генотипу при гіпертригліцеролемії (ТГ $>1,7$ ммоль/л) – у 1,89 разу (ВШ – 2,93; 95%ДІ ВШ: 1,09-7,90; $p=0,03$) і при збільшенні ХС ЛПНЩ – у 1,26 разу (ВШ – 3,60; 95%ДІ ВШ: 1,05-12,38; $p=0,038$), відповідно. Синергічно збільшується ризик ЕАГ у осіб із *A*-алелем гена *VDR* (rs2228570) майже удвічі при зниженні ХС ЛПВЩ (ВШ – 2,88; 95%ДІ ВШ: 1,0-8,33; $p=0,046$) та зростанні ІА (ВШ – 2,70; 95%ДІ ВШ: 1,04-7,04; $p=0,039$), однак достовірно тільки у *AG*-носіїв.

2. Метаболічний ризик появи ЕАГ зростає у власників *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) при зниженні Vit D крові (<30 нг/мл) у 1,5 разу (ВШ – 9,75; 95%ДІ ВШ: 1,82-52,21; $p=0,004$), збільшенні ОТ (чоловіки >102 см, жінки >88 см) – у 2 рази (ВШ – 17,33; 95%ДІ ВШ: 3,24-92,81; $p<0,001$) за ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) – у 4 рази (ВШ – 7,50; 95%ДІ ВШ: 2,26-24,88; $p<0,001$). Метаболічна предикція ЕАГ зростає незалежно від алельного стану гена *VDR* (rs2228570) при збільшенні ОТ (ВШ:6,0-16,70; $p\leq 0,012$) і ожирінні (ВШ:3,81-9,41; $p\leq 0,028$), однак сильніше у носіїв *A*-алеля, ніж *GG*-генотипу у 1,43-2,78 разу ($p\leq 0,019$).

Гіперглікемія супроводжується статистично значимим зростанням ризику ЕАГ незалежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186) та гена *VDR* (rs2228570) у понад 3-5 разів (ВШ – 5,20-5,97; 95%ДІ ВШ: 1,24-37,44; $p\leq 0,033$).

Натомість, наявність у хворих *AA*-генотипу гена *AGTR1* (rs5186) є протективним стосовно ЕАГ, незважаючи на зростання ПТГ ($>65,0$ пг/мл) і зниження іонізованого Ca^{2+} крові ($<1,12$ ммоль/л) (ВШ – 0,25; 95%ДІ ВШ: 0,09-0,69; $p=0,006$ та ВШ – 0,24; 95%ДІ ВШ: 0,06-0,98; $p=0,038$) відповідно.

3. Тяжкий клінічний перебіг ЕАГ із елевацією АТ 2-3 ступенів супроводжується зростанням ризику кардіалгій, дискомфорту у грудній клітці та периферійних набряків у понад 3 рази (ВШ – 5,78; 95%ДІ ВШ:2,28-14,63;

$p < 0,001$ та ВШ – 4,07; 95%ДІ ВШ: 1,27-13,05; $p = 0,013$), аритмій та порушення провідності – майже у 1,5 рази (ВШ – 2,22; 95%ДІ ВШ: 1,01-5,05; $p = 0,044$), головного болю у понад 2,5 рази (ВШ – 5,37; 95%ДІ ВШ: 2,23-12,93; $p < 0,001$). Також зростає ризик фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE ($> 5,0$ уо) майже у 1,5 рази (ВШ – 2,47; 95%ДІ ВШ: 1,06-5,75; $p = 0,035$).

Гіповітаміноз D (< 30 нг/мл) підвищує ризик тяжчого перебігу ЕАГ (2-3 ст АТ) у понад 2 рази (ВШ – 14,17; 95%ДІ ВШ: 3,94-50,99; $p < 0,001$). Окрім того, у хворих із гіповітамінозом D на тлі ЕАГ із 2-3 ступенем підняття АТ зростає ризик аритмій у понад 1,5 рази (ВШ – 2,36; 95%ДІ ВШ: 1,0-5,61; $p = 0,049$), загальної слабкості та підвищеної втомлюваності – у 1,7 разу (ВШ – 2,40; 95%ДІ ВШ: 1,0-5,79; $p = 0,049$), підвищується ймовірність порушення сну майже удвічі (ВШ – 3,43; 95%ДІ ВШ: 1,43-8,22; $p = 0,005$), головного болю – у 2,35 разу (ВШ – 3,63; 95%ДІ ВШ: 1,39-9,49; $p = 0,007$) та появи надмірної маси тіла – у понад 2 рази (ВШ – 11,50; 95%ДІ ВШ: 1,33-99,33; $p = 0,038$), відповідно. За гіповітамінозу D ризик ожиріння ($IMT \geq 30$ кг/м²) зростає майже у 4 рази (ВШ – 7,69; 95%ДІ ВШ: 1,0-69,64; $p = 0,049$), а фатальних ускладнень SCORE $> 5,0$ уо – у 1,5 рази (ВШ – 2,34; 95%ДІ ВШ: 1,01-5,45; $p = 0,046$).

4. Кореляційний аналіз засвідчив прямий тісний зв'язок маси тіла із ОТ і ОС ($r = 0,76-0,88$; $p < 0,001$); САТ помірно прямо корелює із ОТ ($r = 0,38$; $p < 0,05$); ЗХС сильно зв'язаний із ХС ЛПНЩ ($r = 0,93$; $p < 0,001$), а ХС ЛПВЩ зворотно корелює з ОТ ($r = -0,40$; $p < 0,05$) та рівнем ТГ ($r = -0,41$; $p < 0,001$), як і концентрація вітаміну D негативно погранично зв'язана з ІМТ, ОТ і ОС ($r = -0,41$ / $-0,38$; $p < 0,05$), відповідно.

Встановили вірогідний зв'язок гена *AGTR1* (rs5186) із рівнем АТ ($\chi^2 = 18,86$; $p = 0,016$) та концентрацією ПТГ крові ($\chi^2 = 9,79$; $p = 0,044$). Ген *VDR* (rs2228570) не підтвердив вірогідних асоціацій із більшістю проаналізованих антропометрично-гемодинамічних і метаболічно-гормональних параметрів, окрім ІА ($F = 3,80$; $p = 0,05$).

Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок АТ із віком ($F = 7,46$; $p < 0,001$), масою тіла ($F = 4,32$; $p = 0,048$), зростом ($F = 5,60$; $p = 0,04$), ОТ ($F = 7,61$;

$p=0,043$), а також із ОТ/ОС ($\chi^2=6,75$; $p=0,004$), рівнем глюкози ($\chi^2=9,41$; $p=0,003$), вітаміном D і ПТГ ($\chi^2=6,08$; $p=0,043$ і $\chi^2=19,34$; $p=0,013$), відповідно.

ІМТ зв'язаний очікувано сильно із ОТ ($\chi^2=40,06$; $p<0,001$), також із ОТ/ОС ($\chi^2=12,13$; $p=0,007$), концентрацією глюкози крові та вітаміну D ($\chi^2=19,11$; $p<0,001$ і $\chi^2=16,12$; $p=0,001$), погранично зі спадковістю за ССЗ ($\chi^2=7,72$; $p=0,052$).

Рівень вітаміну D в крові асоціює з масою тіла ($F=6,48$; $p=0,013$), зростом ($F=4,33$; $p=0,04$), ОТ ($\chi^2=15,93$; $p<0,001$), рівнем глюкози ($\chi^2=10,66$; $p=0,001$) і ХС ЛПВЩ ($F=6,53$; $p=0,012$). Для ПТГ встановили достовірний зв'язок тільки зі співвідношенням ОТ/ОС ($\chi^2=6,86$; $p=0,032$).

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Сем'янів ММ. Зв'язок артеріального тиску, індексу маси тіла із антропометричними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):63-9. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12)

2. Semianiv M, Sydorчук L. Clinical and Metabolic Parameters, Ca²⁺, Parathormone Depending on Serum 25(OH)D Concentration in Hypertensive Patients in the West-Ukrainian Population. Journal of Education, Health and Sport, 2021;11(12):150-7. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.12.010](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.010)

3. Semianiv M, Sydorчук L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorчук A, Vasiuk V, Dzhuryak V, Semianiv I, Sydorчук R. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2021;28(3):284-91. doi: [10.46389/rjd-2021-1042](https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1042)

4. Semianiv M, Sydorчук L, Semianiv I, Sydorчук R. Dyslipidemia as a predictor of essential arterial hypertension depending on AGTR1 (RS5186) and VDR (RS2228570) genes polymorphism. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2022;29(2):253-60. doi: [10.46389/rjd-2022-1100](https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1100)

5. Сем'янів ММ. Ожиріння як чинник ризику розвитку есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму генів AGTR1 (rs5186) та VDR (rs2228570). В: Матеріали наук.-прак. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 128-9.

6. Semianiv MM. Hormonal and metabolic risk factors of essential arterial hypertension depending on polymorphic variants of the AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 105-6.

7. Semianiv MM. The effect of mineral metabolism and 25-hydroxyvitamin D on the risk of essential hypertension. В: Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020, с. 104.

8. Semianiv MM. The role of vitamin D3 in diagnostics and prognosis of essential hypertension. В: Матеріали 100-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с.131-2.

9. Сем'янів ММ. Поліморфізм гена A1166C рецептора ангіотензину II (AGTR1) як чинник ризику розвитку артеріальної гіпертензії. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: Медуніверситет; 2019, с. 50.

10. Semianiv M, Sydorchuk L, Biletsky S, Petrynich O, Repchuk Y, Semianiv I, Kazantseva T, Sokolenko A, Vroniuk K. The association of 25-hydroxyvitamin D, parathormone, ionized calcium and the risk of essential

hypertension. Journal of Hypertension [Internet]. 2021[cited 2022 May 15];39(e-Suppl 1):e156. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2021/04001/the_association_of_25_hydroxyvitamin_d.436.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4)

11. Semianiv M. 25(OH)D as a risk factor of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Journal of Hypertension [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e222-e3 Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/25_OH_D_AS_A_RISK_FACTOR_OF_ESSENTIAL_ARTERIAL.612.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec)

12. Semianiv M, Sydorчук L, Biletsky S, Petrynych O, Kazantseva T, Repchuk Yu, Semianiv I, Sokolenko A, Yarynych Yu, Voroniuk K. Lipid disorders and essential arterial hypertension risk depending on AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes polymorphism. Journal of Hypertension [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e127. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/LIPID_DISORDERS_AND_ESSENTIAL_ARTERIAL.315.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000836552.30876.66](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000836552.30876.66)

13. Сем'янів М, Сидорчук Л, Петринич О, Казанцева Т, Репчук Ю, Соколенко А, Сем'янів І, Воронюк К. Особливості чинників ризику у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію мешканців північної Буковини. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2021 Гру 01; Умань. Умань; 2021, с. 223-8.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні АГ залишається найпоширенішим неінфекційним планетарним захворюванням, незалежно від рівня доходів країни та її громадян [63, 319]. Загальна поширеність АГ у світі серед дорослих становить близько 30-45%, зі стандартизованим показником поширеності у чоловіків і жінок – 24% та 20%, відповідно і зростає з віком [63, 214]. Серед осіб віком понад 60 років поширеність АГ перевищує 60% [63]. В абсолютних цифрах показник поширеності АГ у 2019 році у світі виріс до 18,6 млн випадків, а смертність – до 1,16 млн, із переважанням у країнах Африки, Центральної Азії та Середнього Сходу [158]. За прогнозами експертів кількість хворих на АГ у світі зростатиме й надалі, досягнувши у 2025 році близько 1,5 млрд осіб. При цьому підвищений АТ, за даними Global Burden of Disease Study (2017), залишається провідною причиною смерті в усьому світі, що становить 10,4 млн смертей на рік [105, 198].

Зв'язок між рівнем АТ і ССР встановлено для будь-якого віку та всіх етнічних груп [48, 302, 318]. Доведено, що після 50 років рівень САТ є кращим предиктором ускладнень, ніж рівень ДАТ [49, 302 318]. При цьому, високий ДАТ пов'язаний зі збільшенням ССР в осіб віком молодше 50 років. А підвищений пульсовий АТ має несприятливе прогностичне значення в людей середнього та старшого віку [318]. На Україні, за даними офіційної статистики МОЗ АГ 1-го ступеня зустрічається у кожного другого хворого, АГ 2-го ступеня – у кожного третього, а ЕАГ 3-го ступеня – у кожного п'ятого [5, 8]. Окрім рівня АТ, віку, статі, шкідливих звичок є низка інших досліджених і малодосліджених предикторів у стратифікації ССР: метаболічних (цукровий діабет, збільшення сечової кислоти, дисліпідемія, ОЖ), імунологічних (лептино-адипоцитокіновий дисбаланс), гормональних (рання менопауза) та генетичних чинників ризику, а також поведінкових, психо-соціальних і соціально-економічних факторів, харчових преференцій, які впливають на якість життя, перебіг захворювання і часто асоціюють із його тяжкістю. Тому

раннє виявлення предикторів ЕАГ, чи додаткових факторів ризику можливих ускладнень, а також їх своєчасна корекція, стає наріжним каменем первинної і вторинної профілактики як ССЗ загалом, так і ЕАГ зокрема.

Незважаючи на те, що основні патогенетичні ланки формування ЕАГ є універсальними, через активацію РААС, тканинні та системні впливи ангіотензину II на рецептори 1-го і 2-го типів (AGTR1, 2), метаболічний дисбаланс та імунологічні механізми із розвитком ендотеліальної дисфункції, тощо [105 - 107, 280, 281, 313, 321], роль окремих метаболічно-гормональних месенджерів та генетичних предиктів у патогенезі ЕАГ вивчена недостатньо і потребують подальших досліджень, а в популяції українців подібних робіт виконується мало.

Дослідження геномних асоціацій гіпертензії (Genome-Wide Association Studies of Hypertension (GWAS)), метааналізи GWAS на основі проектів НарМар та 1000 Genomes [308], які включають сотні тисяч суб'єктів, засвідчили, що АГ є полігенним захворюванням, як і більшість ССЗ, що реалізують себе у взаємодії із факторами навколишнього середовища [228]. Дані метааналізи значним чином розширили наше розуміння генетичної архітектури серцевих захворювань. У каталозі GWAS (www.ebi.ac.uk/gwas/) повідомляється про сотні локусів, які демонструють зв'язок із більш, ніж 10 серцевими захворюваннями, або фенотипами [308]. У Фремінгемському дослідженні «Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness» встановлено, що 30-50% варіацій АТ визначається спадковими генетичними факторами [173]. Саме АГ сприяє розвитку ІХС, фібриляції передсердь та серцевої недостатності, тому знання генетичного підґрунтя є важливим фактором у діагностиці, контролі та лікуванні всіх цих захворювань. Один із масштабних проектів за участю 140 000 осіб європейського походження Великобританії Biobank, проаналізовано 1000 геномів, які дали набір даних із 9,8 мільйонами генетичних SNP варіантів для мета-аналізу [310, 311]. За допомогою основних міжнародних консорціумів для паралельної реплікації вони включили дані GWAS від 330

956 осіб у цілому та повідомили про 107 значущих локусів, серед яких 24 були пов'язані із систолічним АТ (САТ), 41 з діастолічним АТ (ДАТ) та 42 із пульсовим тиском. Станом на сьогодні GWAS ідентифіковано та відтворено генетичні варіанти понад 200 локусів помірною, чи слабкого впливу на АТ. Однак, незважаючи на великий набір даних світового каталогу GWAS із дослідження генетичного підґрунтя АТ, важко пояснити весь спектр дисфункції складових системи РААС.

Тому нашу увагу привернув ген, залучений в роботу РААС через активність рецепторів 1-го типу до ангіотензину II, розташований у всіх органах і системах (*AGTR1*, rs5186), а також ген, який опосередковано асоціює із метаболічно-імунологічними ланками РААС – ядерний рецептор вітаміну D (*VDR*, rs2228570). Ген *VDR* знаходиться в 12-й хромосомі 12q13.1. Одним з найбільш вивчених SNP гена *VDR* є Fok I (rs228570 або rs10735810), усічений алель якого може впливати на АТ та підвищувати ризик гіпертонії [219]. Низький рівень вітаміну 25 (ОН) D у поєднанні з поліморфізмом FokI асоціює зі збільшенням активності реніну плазми та РААС [171], збільшує ризик АГ, окремих ССЗ та метаболічних розладів [120, 298, 299, 305]. При цьому рівень вітаміну D у низці досліджень не мав зв'язку із геном *VDR* (rs2228570) [87, 219], а його вплив на вплив на окремі клінічно-патогенетичні ланки ЕАГ не вивчено досі.

Ген *AGTR1* (rs5186) розташований на довгому плечі 3-ї хромосоми (3q21-25), налічує 5 екзонів і віднесений до генів-кандидатів АГ. Описано близько 20 поліморфізмів даного гена, але найбільш вивченим є *A1166C* SNP. В окремих дослідження встановлено, що *C*-алель, чи *CC*-генотип гена *AGTR1* пов'язаний із частішою появою ГЛШ, вищим індексом маси міокарда лівого шлуночка [151], змінами АТ при навантаженні калієм [135], вищим ризиком ранньої появи ХХН у хворих на АГ, вазоспазмом [56, 151]. Однак, даних щодо впливу гена *AGTR1* (rs5186) на метаболізм ліпідів і вуглеводів за ЕАГ, а також його зв'язку з геном *VDR* (rs228570) дуже мало, у тч в українській популяції.

У зв'язку з означеним вище, потребують деталізації метаболічно-месенджерні та молекулярно-генетичні механізми ЕАГ та її прогресування з урахуванням гендерних особливостей, рівня вітаміну D крові, паратиреоїдного гормону, іонізованого кальцію, глікемічного статусу, обміну ліпідів у контексті дезадаптації патогенетичного захисту. Також, потребують уточнення генетичні предиспозиції (*VDR* (rs2228570) та *AGTR1* (rs5186)) розвитку ЕАГ з метою прогнозування та ранньої діагностики тяжчого клінічного перебігу гіпертонічної хвороби та виділення груп високого ризику.

Мета роботи: покращити діагностику та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних, метаболічних та молекулярно-генетичних чинників її несприятливого перебігу.

Відбір пацієнтів у дослідження із ЕАГ проводили відповідно до вітчизняного протоколу (Наказ від 24.05.2012 р. № 384) і рекомендацій Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2018) [8, 318]. Етап скринінгу пройшло 100 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів, від помірного до дуже високого ССР. Групу контролю склали 60 практично здорових осіб. Всі обстежені підписали відповідну форму інформованої згоди на проведення всіх пов'язаних із дослідженням процедур та участь у дослідженні [1 - 6]. Протокол дослідження схвалено комісією з біомедичної етики БДМУ (протокол біомедико-етичної експертизи протокол №8 від 17.05.2018 р.)

Дослідження носило одномоментний характер, було проспективним, когортним, на кшталт «контроль-випадок». Під час виконання роботи дотримано Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людини, а також основні вимоги кращих клінічних та лабораторних практик (GCP, GLP).

Етапи дослідження включали: відбір хворих на ЕАГ загалом для дослідження; скринінг на відповідність критеріям включення / невключення із наступним виконанням основних анамнестичних, клінічно-антропометричних обстежень, лабораторних та інструментальних досліджень. Відтак, виконали

розподіл пацієнтів на групи залежно від статі, ІМТ, рівня АТ, вітаміну D, поліморфних варіантів досліджуваних генів *VDR* (rs2228570) та *AGTR1* (rs5186), тощо. Статистично опрацювали отримані дані. Проаналізували та узагальнили отримані результати. На підставі виявлених клінічних змін, показників метаболічно-гормонального статусу, результатів молекулярно-генетичних досліджень, а також супутніх чинників сформовано групи високого ризику тяжчого перебігу ЕАГ та можливих метаболічних розладів. Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і діагностики тяжчого перебігу ЕАГ.

Вік хворих (n=100) коливався від 41 до 74 років і у середньому становив $57,86 \pm 7,81$ років. Вік осіб контрольної групи (практично здорових, n=60) – від 30 до 58 років, у середньому $46,37 \pm 6,77$ років ($p > 0,05$). Серед обстежених домінували жінки над чоловіками у 2,72 разу, незалежно від групи: на 26,67% у контролі ($\chi^2=8,53$; $p=0,003$) і на 58% у дослідній групі ($\chi^2=67,28$; $p < 0,001$). Гендерний розподіл був наступним: серед хворих чоловіків – 21,0% (n=21), жінок – 79,0% (n=79), у контролі – 36,66% (n=22) та 63,33% (n=38), відповідно ($\chi^2=4,68$; $p=0,031$). Необхідно зауважити, що особи дослідної та контрольної груп не перебували у родинних стосунках.

З урахуванням поставленої мети і завдань у роботі застосовано наступні *методи дослідження*: загальноклінічний (огляд, збір анамнезу життя та хвороби, загальний аналіз крові та сечі, вимірювання ЧСС, САТ, ДАТ); антропометрія (зріст, маса тіла, ІМТ, обвід стегон та талії (ОС, ОТ)); біохімічний (білірубін та його фракції, ферменти печінки, глюкоза, креатинін, сечова кислота, сечовина); колориметричний, ензиматичний (ліпідний спектр крові); потенціометричний метод для аналізу електролітів (іонізований кальцій сироватки); імунохемілюмінесцентний (паратиреоїдний гормон, 25-ОН вітамін D); генетичний (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для детекції поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570); інструментальні (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, за потреби – сонографія органів черевної

порожнини); статистично-аналітичні. Всі хворі знаходились під динамічним спостереженням сімейного лікаря, за потреби їх проконсультовано кардіологом, неврологом і офтальмологом.

Генетичний аналіз виконали за геном *VDR* (rs2228570) для 160 осіб (100 хворих і 60 осіб групи контролю), а за геном *AGTR1* (rs5186) для 120 осіб (72 хворих і 48 – практично здорових).

Серед обстежених загалом (n=160) переважали жінки (n=117) над чоловіками (n=43) на 46,24%: 73,12% проти 26,18%, вагомніше у хворих – на 58%, ніж у контролі – на 26,66% ($\chi^2=4,68$; $p=0,031$). У 27% пацієнтів був супутній компенсований ЦД2 типу, діагностований відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення діабету, розроблених для ESC (ESC/EASD Guidelines, 2019). 16% осіб курили серед хворих і 10% у контролі ($\chi^2=1,14$; $p>0,05$). Обтяжену спадковість за ССЗ (у чоловіків до 55 років, у жінок – до 65 років) встановили у 69% хворих та у 40% практично здорових ($\chi^2=12,96$; $p<0,001$). Із супутньої серцево-судинної патології виявили у 15% осіб дослідної групи ІХС (стабільна стенокардія напруги I-II ФК), у 4% – перенесені в анамнезі міокардити, у 10% осіб – дисциркуляторну енцефалопатію I-II ст, у 5% – хронічні захворювання периферійних артерій. Більша половина пацієнтів (52%) та 1/3 осіб групи контролю (33,33%) мали хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту у фазі ремісії ($\chi^2=5,28$; $p=0,022$), залізо- (і/чи вітамін В₁₂-фолієво дефіцитну) анемію – у 10% і 5%, відповідно ($p>0,05$). У всіх пацієнтів виявлено ГЛШ за даними ЕКГ і/чи ЕхоКГ. При цьому 85% хворих на ЕАГ мали збільшений обвід талії (ОТ) (>88 см для жінок, >102 см – для чоловіків), а в контролі таких було 33,33% ($\chi^2=44,38$; $p<0,001$).

Нами встановлено, що у обстеженій популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація гена *AGTR1* (rs5186) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 2,78% за відсутності такої у групі практично здорових, а гена *VDR* (rs2228570) – у 23% випадків, що статистично значимо

не відрізняється від групи контролю. Алельний розподіл гена *AGTR1* (rs5186) засвідчує домінування *A*-алеля у 3,8 разу серед хворих та у 5,9 разу у групі контролю ($p < 0,001$), що, незважаючи на незначний надлишок гетерозиготності, не порушує загалом очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*. Вірогідних відмінностей алельного розподілу за геном *VDR* (rs2228570) не встановили, відхилень від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* не виявлено. Відносна частота алелей генів *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) між хворими та практично здоровими вірогідно не відрізняється і відповідає такій для європеїдних популяцій.

Вірогідної різниці в розподілі генотипів генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570) у групі хворих на ЕАГ з урахуванням статі, ОТ (для гена *VDR*) не встановили. Частота пацієнтів зі збільшеним ОТ переважала над такими у групі контролю на 19,44% ($\chi^2=7,54$; $p=0,006$), особливо серед носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* – у понад 2 рази ($p < 0,001$). Супутній ЦД2 зустрічали виключно серед хворих, без статистично значимої різниці за генотипами аналізованих генів. При аналізі гена *AGTR1* серед хворих кожен п'ятий курив (20,83%), частіше серед носіїв *AA*-генотипу гена. Тоді як серед практично здорових курили тільки 8,33% осіб із паритетною частотою за генотипами аналізованих генів. Статистично значимих відмінностей у частоті спадкової серцево-судинної патології не встановили.

Серед жінок хворих на ЕАГ 82,35% мали збільшене співвідношення ОТ до обводу стегон (ОТ/ОС $> 0,85$ уо), що було на 55,68% частіше, ніж серед практично здорових ($\chi^2=24,79$; $p < 0,001$), особливо у носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* (rs5186) на 29,16% ($\chi^2=22,96$; $p < 0,001$) та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) – 30,64% ($p=0,054$). Серед чоловіків майже у всіх (92,31%) показник ОТ/ОС перевищував прийнятну норму ($> 0,90$ уо), без вірогідної різниці між групами і за генотипами гена *AGTR1* та *VDR*: серед хворих – у 95,23%, у контролі – у 88,89% чоловіків.

Нами вперше встановлено, що поєднання мінорних алелей аналізованих генів (*C*-алель *AGTR1*/*AA*_{*VDR*} + *C*-алель *AGTR1*/*AG*_{*VDR*}) підвищує ризик

появи ЕАГ у популяції у понад 3 рази ($OR=3,36$; $OR\ 95\%CI:1,24-9,09$; $\chi^2=5,88$; $p=0,015$). Натомість, поєднання диких алелей обох генів у гомозиготному стані (AA_{AGTR1}/AA_{VDR}) чинить протективний вплив ($OR=0,42$; $OR\ 95\%CI:0,18-1,0$; $\chi^2=3,74$; $p=0,05$).

За допомогою аналізу ген-генних взаємодій нами виявлено, що гени *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) реалізують свій патогенетичний вплив у механізмах розвитку і прогресування ЕАГ взаємодіючи також із низкою генів, не залучених напряму в активність РААС (*HTR2B*, *BDKRB2*, *RXRA*, *JAK2*, *LEF1*), через широкий спектр метаболічних, гормональних, судинних, нейромедіаторних та рецепторних сигнальних шляхів із домінуванням фізичної ген-генної взаємодії (67,64%) та ко-експресії (13,5%).

Порівняльний аналіз частот поліморфних варіантів генів *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) з іншими популяціями та расами засвідчив відповідність таким для осіб європеїдної раси та суміші рас в американській популяції із переважанням кавказіанців: для гена *AGTR1* – $P_A=0,79-0,85$ проти $P_A=0,65-0,83$ та $P_C=0,15-0,21$ проти $P_C=0,17-0,35$, відповідно ($p>0,05$); для гена *VDR* – $P_A=0,48-0,53$ проти $P_A=0,39-0,41$ та $P_G=0,47-0,53$ проти $P_G=0,59-0,61$, відповідно ($p>0,05$). Широкий розкид мутаційного С-алеля гена *AGTR1* в європеїдній расі засвідчує неоднорідність популяцій та етнічні генетичні особливості. Частота основного А-алеля гена *AGTR1* у нашому дослідженні (в популяції мешканців Північної Буковини) вірогідно превалювала над такою у жителів Східної та Південної Азії, а також афроамериканців ($p<0,05$). А частота мінорного С-алеля навпаки виявилась майже удвічі меншою ($p<0,05$), ніж у представників екваторіальної і азійської рас. Отримані нами результати частоти мінорного А-алеля гена *VDR* переважали, за даними бази NCBI, такі характерні для азійської і афроамериканської рас у 1,2-3,2 разу ($p<0,05$), за меншої частоти G-алеля у 1,2-1,7 разу.

Нами виявлено, що відносна частота осіб із ожирінням (ОЖ) переважала серед хворих на ЕАГ, ніж у контролі у 2,73 разу (56,94% проти 20,83%; $p<0,001$) і не залежала від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186)

в межах кожної групи. Однак, між групами частіше зустрічали ОЖ у хворих носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* у 3,7 разу ($\chi^2=8,38$; $p=0,004$), у носіїв *C*-алеля – у 2,11 разу ($\chi^2=3,37$; $p=0,052$), ніж у контролі. Таку залежність встановили для генотипів гена *VDR*: серед носіїв мінорного *A*-алеля гена *VDR* відносна частота осіб із ожирінням ($IMT >30,0$ кг/м²) домінує над такою у контролі у 6,3 разу ($\chi^2=9,51$; $p=0,002$) і 3,6 разу ($\chi^2=3,53$; $p=0,05$) відповідно.

При цьому, відносна частота осіб із нормальним $IMT (\leq 24,9$ кг/м²) превалює у групі контролю тільки серед носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* у 9 разів ($\chi^2=13,8$; $p<0,001$) та мінорного *A*-алеля гена *VDR* у 2,9 разу ($\chi^2=6,06$; $p=0,014$) і 16,7 разу ($p<0,001$), відповідно.

Серед носіїв мутаційного *C*-алеля гена *AGTR1* та мінорного *A*-алеля гена *VDR* вірогідно частіше зустрічали осіб із 2-, 3-м ступенями елевації АТ, ніж серед власників *AA*-, чи *GG*- генотипів на 25,32% ($\chi^2=4,52$; $p=0,033$) і 18% ($\chi^2=15,62$; $p<0,001$), відповідно. Однак, легкі ступені гіпертензії (1-й та високий нормальний АТ) домінували у носіїв *AA*-генотипу гена *AGTR1* (rs5186) на 25,33% ($\chi^2=15,43$; $p=0,003$) та у власників *G*-алеля гена *VDR* (rs2228570) на 38% ($\chi^2=46,58$; $p<0,001$), відповідно.

За даними низки досліджень встановлено, що носії *AGTR1 C*-алеля мають вищу резистентність до інсуліну, більший рівень ХС ЛПНЩ, ТГ, ЗХС [127, 152, 209], частіший розвиток ЦД2 і діабетичної нефропатії [127, 295], прееклампсії у вагітних, підвищену відповідь резистину, MCP-1, кальпротектину та активацію ядерного фактора κB в мононуклеарних клітинах та пригнічену постпрандіальну адипонектинову реакцію на жир [209]. Зокрема Musso G et al. встановили, що поліморфізм гена *AGTR1 A1166C* передбачає у когорті осіб навіть без анамнезу ОЖ, ЦД, АГ та з нормальною чутливістю до інсуліну ($n=314$) 9,8-річну ймовірність появи АГ (OR:1,49; 95%CI:1,12-2,63), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) (OR:1,67; 95%CI:1,26-2,21), а також 9-річне збільшення ризику ССЗ та маркерів ендотеліальної дисфункції [209]. На думку авторів, такий зв'язок *C*-алеля гена *AGTR1* із

зазначеними вище параметрами пояснює можливість ще одного шляху активації апоптозу гепатоцитів, появи АГ, резистентності до інсуліну та дисфункції ендотелію. Однак не у всіх дослідженнях доведено асоціацію *A1166C* поліморфізму гена *AGTR1* з АГ, ОЖ, рівнями АТ, ССР, чи метаболічними змінами [237, 272]. У нашому дослідженні ми не виявили асоціації поліморфізму гена *AGTR1* (rs5186) із ІМТ, чи частотою появи ОЖ. Натомість нами встановлено, що *C*-алель гена *AGTR1* (rs5186) підвищує ризик ГХ у понад 2 рази і серед його носіїв частіше траплялись такі із вищими рівнями АТ.

Нами уточнено наукові дані про те, що зниження вмісту сумарних метаболітів вітаміну D крові (<30 нг/мл) асоціює з тяжчим перебігом ЕАГ (2, 3 ступені підняття АТ) на 15,16% ($\chi^2=31,57$; $p<0,001$) та з частішою появою ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) на 24,17% ($\chi^2=6,48$; $p=0,011$). Зниження іонізованого Ca²⁺ крові не впливає на рівні АТ, чи появу ожиріння у хворих на ЕАГ. Натомість, зростання рівня паратгормону (>65,0 пг/мл) недостовірно підвищує ймовірність тяжчого перебігу ГХ на 4,76% ($\chi^2=2,33$; $p>0,05$), а також асоціює з частішою появою ожиріння високих градацій (ІМТ $\geq 35,0$ кг/м²) на 30,56% ($\chi^2=7,54$; $p=0,006$). Серед пацієнтів із нормальною концентрацією вітаміну D у крові (30-100 нг/мл) частіше трапляються особи із легшим перебігом ЕАГ (1-й ступінь елевації АТ, високий нормальний АТ) на 30% ($p=0,002$) та із нормальним ІМТ, чи його незначним підвищенням (25,0-29,9 кг/м²) на 29,4% ($\chi^2=5,45$; $p=0,019$).

Не мають аналогів встановлені нами результати, що у хворих на ЕАГ частота порушень метаболізму вуглеводів і ліпідів, вітаміну D, змін рівня ПТГ та іонізованого кальцію крові у пацієнтів із ЕАГ не залежить від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (*1166A>C*). Натомість, відносна кількість осіб із гіперхолестеролемією (>5,0 ммоль/л) у носіїв *AA*-генотипу та *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570) перевищує таку у власників *GG*-генотипу на 30,31% ($\chi^2=5,24$; $p=0,022$) і 20,75% ($\chi^2=3,84$; $p=0,044$), відповідно. Наявність *A*-алеля гена *VDR*

(rs2228570) в генотипі збільшує ймовірність появи підвищеного індексу атерогенності (IA) в порівнянні з GG-генотипом на 19,12% ($\chi^2=2,89$; $p=0,06$), при цьому різниця стає статистично значимою при зіставленні AG- і GG-генотипів – у 22,96% ($\chi^2=3,70$; $p=0,046$).

Отримані нами результати частково підтверджуються низкою досліджень, де вивчалась роль вітаміну D у метаболічних процесах (розвитку інсулінорезистентності, частоті появи ЦД2 типу та ОЖ, впливі на ліпіди), антиоксидантному захисті (зменшенні глюкозо-опосередкованого оксидативного стресу), запальних реакціях (за вмістом С-реактивного протеїну - СРП), регуляції вмісту Ca^{2+} в різних типах клітин [40, 291, 286, 312]. Однак, в окремих роботах таких зв'язків встановлено не було. Зокрема, Lerchbaum E et al. [172] не виявив при додатковому прийомі вітаміну D суттєвих змін метаболічних параметрів щодо інсулінорезистентності та ліпідів у здорових чоловіків. Інші автори також не встановили у осіб із підвищеним ризиком розвитку ЦД2 типу, чи його наявністю впливу вітаміну D (за нетривалого призначення – 3-4 місяці) на HbA1c, інсулінорезистентність, рівень ліпідів та аполіпопротеїнів (ХС ЛПШЩ, ХС ЛПВЩ), СРБ, на маркери оксидативного стресу, а також їх асоціацію з окремими антропометричними параметрами [98, 138, 327]. Зазначене вище не зовсім узгоджувалось із отриманими в нашому дослідженні результатами, однак необхідно зауважити, що ми вивчали рівні сумарних метаболітів вітаміну D в крові та їх асоціацію з клінічними, антропометричними, метаболічно-гормональними параметрами та генетичними предиктами, без призначення даного вітаміну у вигляді додаткової терапії та аналізу динаміки показників у процесі лікування.

Доповнено наукові дані про те, що наявність ЦД2 типу підвищує ризик ЕАГ у понад 3 рази (ВШ - 4,23; 95%ДІ ВШ:1,34-13,31; $p=0,009$); у курців даний ризик зростає у 2,5 рази (ВШ - 2,89; 95%ДІ ВШ:0,98-9,34; $p=0,052$), а при збільшенні ОТ (>102 см у чоловіків, >88 см у жінок) – майже в 4 рази (ВШ – 3,82; 95%ДІ ВШ:1,41-10,37; $p=0,006$), синергічно як і співвідношення ОТ/ОС, але тільки у жінок (ВШ – 35,0; 95%ДІ ВШ:12,48-98,19; $p<0,001$).

Нами підтверджено, що ожиріння ($IMT \geq 30$ kg/m^2) збільшує шанси на ЕАГ майже утричі, а ожиріння високих градацій ($IMT \geq 35$ kg/m^2) – у понад 6 разів (ВШ – 5,03; 95%ДІ ВШ:2,17-11,62; $p < 0,001$ і ВШ – 8,25; 95%ДІ ВШ:1,82-37,31; $p < 0,001$) відповідно. Натомість, нормальний ІМТ має протективний ефект і робить шанси на появу ГХ найнижчими у обстеженій популяції (ВШ – 0,15; 95%ДІ ВШ:0,05-0,42; $p < 0,001$). Обтяжена спадковість за серцево-судинною патологією також супроводжується зростанням ймовірності ЕАГ майже удвічі (ВШ – 4,33; 95%ДІ ВШ:1,99-9,45; $p < 0,001$).

Зниження вмісту вітаміну D у крові (< 30 нг/мл) у обстежених супроводжується зростанням ризику ЕАГ майже утричі (ВШ – 2,90; 95%ДІ ВШ:1,0-8,59; $p = 0,048$), а гіперглікемія призводить до зростання ймовірності ЕАГ у майже 15 разів (ВШ – 14,93; 95%ДІ ВШ:4,38-50,89; $p < 0,001$). Збільшення рівня паратгормону крові ($> 65,0$ пг/мл) та зниження вмісту іонізованого Ca^{2+} ($\leq 1,12$ ммоль/л) не справляє вагомого впливу на появу ЕАГ у обстеженій популяції ($p > 0,05$).

Вперше виявлено, що генотипи та алелі гена *VDR* (rs2228570) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ у обстеженій популяції загалом. Натомість, С-алель гена *AGTR1* (rs5186) підвищує ризик ГХ у понад 2 рази (ВШ – 2,31; 95%ДІ ВШ:1,19-4,47; $p = 0,011$), як і окремо наявність АС-, чи поєднання АС+СС-генотипів (ВШ – 2,09; 95%ДІ ВШ:1,03-4,25; $p = 0,038$ і ВШ – 2,30; 95%ДІ ВШ:1,14-4,64; $p = 0,017$), відповідно.

Нами доповнено наукові дані про те, що розвиток і перебіг ЕАГ характеризується клінічно-гемодинамічними змінами та метаболічними розладами, які нелінійно поглиблюються з тяжкістю гіпертензії: за ЕАГ 2-3 ст зростають рівні САТ і ДАТ на 16,25% і 11,95% ($p < 0,001$), що асоціює зі зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ на 14,89% ($p = 0,048$) та гіперглікемією – на 45,69% ($p < 0,001$); збільшується ІМТ, вірогідно тільки у жінок – на 23,11% ($p < 0,01$), як і ОТ та ОС, однак без односпрямованої залежності від рівня АТ; зростання артеріального тиску асоціює зі зменшенням вмісту вітаміну D крові і зростанням концентрації ПТГ, однак вірогідно тільки у хворих на ЕАГ із АТ

2-3 ст. – на 13,92% ($p=0,048$) і 13,26% ($p=0,05$) відповідно, при цьому рівень Vit D крові стає нижчим, ніж у контролі на 16,39% ($p=0,012$). Решта показників ліпідного профілю, вуглеводного обміну та іонізованого Ca^{2+} крові, хоча і перевищували параметри групи контролю, але не довели своєї залежності від рівня АТ у пацієнтів із ЕАГ.

Клінічна симптоматика за ЕАГ із вищими рівнями АТ (2-3 ступенів) у наших хворих супроводжувалась збільшенням відносної частоти скарг на епізодичні болі в серці, чи дискомфорт у грудні клітці на 36,50% ($\chi^2=14,95$; $p<0,001$), головний біль – на 38,97% ($\chi^2=15,04$; $p<0,001$), периферійні набряки – на 18,26% ($\chi^2=6,16$; $p=0,013$), у кожного п'ятого була задишка (21,05%). Окрім того, зростала частота ризику фатальних серцево-судинних ускладнень SCORE $>5,0$ у серед пацієнтів із АТ 2-3 ст на 21,65% ($\chi^2=4,46$; $p=0,035$).

Отримані нами результати засвідчили, що 2-3-й ступені елевації АТ асоціюють також із більшою відносною кількістю хворих на ЕАГ і ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) на 24% ($\chi^2=4,0$; $p=0,045$). При цьому відносна частота осіб із супутнім ЦД 2, курців, а також хворих на ЕАГ із збільшеним показником ОТ з урахуванням рівня АТ статистично значимо не відрізнялась.

Розширено та уточнено відомості щодо плеiotропних ефектів вітаміну D: гіповітаміноз D у хворих на ЕАГ супроводжується більш вираженими метаболічно-гемодинамічними розладами та клінічною симптоматикою: вищими показниками САТ і ДАТ на 9,12% ($p=0,014$) і 5,17% ($p=0,047$); більшим ІМТ у чоловіків і жінок – на 20-28,11% ($p<0,05$) та показниками ОТ і ОС – на 8,69-11,92% ($p<0,05$), а також частішими випадками ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) – на 43% ($p<0,05$); елевацією рівня глюкози сироватки на 43,13% ($p<0,001$) і гіпертригліцеролемією – на 59,37% ($p=0,023$). На цьому тлі, як прояв метаболічної адаптації, за низького вмісту Vit D встановили дещо вищий рівень іонізованого Ca^{2+} , але вірогідно тільки у групі здорових ($p=0,047$) із тенденцією до підвищення у хворих ($p=0,056$), хоча Ca^{2+} при цьому не виходив за межі референтних значень. Також виявили компенсаторне

зростання ПТГ в крові хворих на ЕАГ за гіповітамінозу D – на 31,85% ($p=0,048$). Клінічно такі пацієнти частіше скаржились на відчуття порушень ритму, чи такі фіксували на ЕКГ, – на 20,86% ($\chi^2=3,86$; $p=0,049$), головний біль – на 27,89% ($\chi^2=7,34$; $p=0,007$), порушення сну – на 29,77% ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$), загальну слабкість, чи підвищену втомлюваність – на 20,59% ($\chi^2=3,88$; $p=0,049$). Окрім того, частота осіб із фатальним ризиком серцево-судинних ускладнень SCORE >5,0 уо за зниженого вмісту Vit D домінувала над такими із нормальним – на 20,94% ($\chi^2=3,98$; $p=0,046$).

Отримані нами дані доповнюють результати низки досліджень [158, 194, 232, 306], в яких встановлено механізми впливу вітаміну D на обмін ліпідів і вуглеводів, ендокринну регуляцію, функції внутрішніх органів, кістково-м'язову сферу, тонус судин, імунну систему, тощо. Метаболізм вітаміну D регулюється фактором росту фібробластів-23 (FGF-23) та ПТГ. Ці біомолекули відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу Ca^{2+} та фосфатів [158, 194]. FGF-23 – гормон, який секретується остеоцитами та остеобластами у відповідь як на високий рівень сироватки метаболіту вітаміну D3 (1,25(OH)2D3), так і на фосфат [194]. З одного боку, FGF-23 полегшує секрецію фосфату, а з іншого боку, зменшує сироваткові рівні 1,25(OH)2D3 шляхом зниження регуляції CYP27B1 та підвищення регуляції CYP24A1 у нирках [229]. У свою чергу паращитовидна залоза виділяє ПТГ у відповідь на низький рівень Ca^{2+} у сироватці крові [194]. ПТГ індукує ниркову експресію CYP27B1, спричиняючи збільшення продукції 1,25(OH)2D3 [339]. Слід визнати, що збільшення 1,25(OH)2D3 стимулює власну деградацію шляхом активації експресії CYP24A1, тоді як ПТГ підтримує рівень 1,25(OH)2D3 завдяки індукції нирками деградації мРНК CYP24A1 [339]. Примітно, що високий рівень Ca^{2+} призводить до тривалої індукції 1,25(OH)2D3, негативно регулює секрецію ПТГ паращитовидною залозою в механізмі негативного зворотного зв'язку [240, 286]. Необхідно зауважити, що в наших дослідженнях зв'язок вмісту вітаміну D із рівнем іонізованого Ca^{2+} ми встановили тільки у групі контролю. Тоді як у хворих на ЕАГ зниження рівня Vit D асоціювало з

підвищенням вмісту ПТГ, тенденцією до зниження Ca^{2+} , вищими показниками САТ і ДАТ, ІМТ у чоловіків і жінок, ОТ і ОС, гіперглікемією, гіпертригліцеролемією і частішими випадками ОЖ ($p < 0,05$). Отримані нами результати відображають складний багаторівневий патофізіологічний процес участі вітаміну D в метаболізмі ліпідів, вуглеводів, ПТГ, Ca^{2+} , в умовах підвищеної активності РААС та в асоціації з клінічним перебігом ЕАГ.

Відносна частота розподілу поліморфних варіантів генів *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) у пацієнтів із ЕАГ не залежала від рівня вітаміну D. Так само, як і відносна частота осіб із супутнім ЦД 2, курців і таких із збільшеним ОТ.

Вперше встановлено, що у хворих на ЕАГ носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) гіпертензія перебігає тяжче, ніж у носіїв *AA*-генотипу за вищими рівнями САТ і ДАТ на 5,0-5,95% ($p < 0,05$), більшою концентрацією креатиніну крові на 11,30% ($P = 0,032$) і погранично вищим рівнем ПТГ – на 16,04% ($p = 0,051$).

Поліморфний сайт гена *VDR* (rs2228570) не асоціює односпрямовано із показниками САТ, ДАТ, ІМТ, ОТ і ОТ/ОС. Однак, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок гена *VDR* (rs2228570) зі зростанням ІА ($F = 3,80$; $p = 0,05$). У гомозиготних носіїв мінорного *A*-алеля встановили погранично вищі концентрації ЗХС, атерогенного ХС ЛПНЩ та ІА, ніж у *GG*-носіїв – на 9,29%, 11,11% і 12,80% ($P_{AA} \leq 0,05$) відповідно.

У групі контролю дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію гена *VDR* (rs2228570) зі зниженням рівня Vit D та збільшенням ПТГ крові ($F = 3,47$; $p = 0,047$ і $F = 3,25$; $p = 0,051$), особливо у носіїв *GG*-генотипу: за зменшенням Vit D – на 18,33% ($P_{AA} = 0,045$) і 19,43% ($P_{AG} = 0,04$), за зростанням ПТГ – на 13,65% ($P_{AA} = 0,049$) і 19,57% ($P_{AG} = 0,038$), відповідно. Також встановлено зв'язок гена *VDR* (rs2228570) із підвищенням рівня креатиніну крові ($F = 17,23$; $p < 0,001$), особливо у носіїв *AA*-генотипу – на 44,27% ($P_{AG} < 0,001$) і 72,44% ($P_{GG} = 0,003$), відповідно.

Наші результати частково узгоджувались із даними окремих досліджень, в яких виявлено зв'язок гена *VDR* із розвитком АГ, метаболічними розладами та активністю окремих ланок РААС [46, 69, 150, 219, 232, 279]. Swarna N et al. [279] в популяції індусів (280 хворих на ЕАГ та 200 осіб контрольної групи) виявили асоціацію *Fok I* (rs2228570) гена *VDR* поліморфізму із ЕАГ, обтяженим анамнезом за ССЗ, курінням і споживанням алкоголю, при цьому мутаційний алель домінував у хворих, а ризик ЕАГ зростав у 2,02 і 2,25 разу у чоловіків і жінок. Інші автори виявили зв'язок даного поліморфізму з активністю реніну плазми у гіпертензивних пацієнтів, але при цьому не встановили чіткої кореляції із концентрацією вітаміну 25(OH)D у крові, хоча останній корелював із активністю реніну [298]. Автори дійшли висновку, що негативна регуляція активності реніну 1,25(OH)₂D₃ є частково опосередкована експресією гена *VDR*. Jia J et al. [149] отримали дещо контрверсійні результати, провівши дослідження у китайській популяції Хань за участю 2409 гіпертензивних і 3063 нормотензивних осіб, в якому виявили асоціацію *Fok I* (rs2228570) поліморфізму зі зниженням ризику ЕАГ у чоловіків з урахуванням віку, ІМТ, ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, куріння. При цьому носії дикого алеля мали нижчий АТ, аніж гомозиготи за мутаційним алелем. Примітно, що також є низка робіт, в яких не доведено зв'язку ЕАГ із *Fok I* поліморфізмом гена *VDR* [69, 120].

З метою вивчення клінічних, метаболічних, гормональних, біохімічних показників та антропометричних і демографічних параметрів, як чинників ризику ЕАГ з урахуванням алельного стану генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570) виконали епідеміологічний аналіз та оцінили зв'язок показників з урахуванням змінних за допомогою χ^2 -критерія Пірсона, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), і, у випадку ненормального розподілу масивів, – тесту Краскела-Уолліса.

Нами доповнено та розширено наукові дані про зв'язок досліджуваних нами генів із параметрами ліпідного профілю. З урахуванням алельного стану гена *AGTR1* (rs5186) дисліпідемія підвищує ризик ЕАГ у носіїв С-алеля: за

гіперхолестеролемії (ЗХС $>5,0$ ммоль/л) – у 1,5 рази (ВШ – 2,50; 95%ДІ ВШ: 1,0-6,26; $p=0,048$), за підвищення ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,58 і 2,12 разу (ВШ – 10,80; 95%ДІ ВШ: 1,18-98,36; $p=0,019$ та ВШ – 3,86; 95%ДІ ВШ: 1,15-12,99; $p=0,026$), відповідно.

Залежно від алельного стану гена *VDR* (rs2228570) ризик ЕАГ зростає у носіїв *AA*-генотипу при гіпертригліцеролемії (ТГ $>1,7$ ммоль/л) – у 1,89 разу (ВШ – 2,93; 95%ДІ ВШ: 1,09-7,90; $p=0,03$) і при збільшенні ХС ЛПНЩ – у 1,26 разу (ВШ – 3,60; 95%ДІ ВШ: 1,05-12,38; $p=0,038$), відповідно. Синергічно збільшується ризик ЕАГ у осіб із *A*-алелем гена *VDR* (rs2228570) майже удвічі при зниженні ХС ЛПВЩ (ВШ – 2,88; 95%ДІ ВШ: 1,0-8,33; $p=0,046$) та зростанні ІА (ВШ – 2,70; 95%ДІ ВШ: 1,04-7,04; $p=0,039$), однак достовірно тільки у *AG*-носіїв.

Метаболічний ризик появи ЕАГ зростає у власників *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) при зниженні Vit D крові (<30 нг/мл) у 1,5 разу (ВШ – 9,75; 95%ДІ ВШ: 1,82-52,21; $p=0,004$), збільшенні ОТ (чоловіки >102 см, жінки >88 см) – у 2 рази (ВШ – 17,33; 95%ДІ ВШ: 3,24-92,81; $p<0,001$) за ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) – у 4 рази (ВШ – 7,50; 95%ДІ ВШ: 2,26-24,88; $p<0,001$). Метаболічна предикція ЕАГ зростає незалежно від алельного стану гена *VDR* (rs2228570) при збільшенні ОТ (ВШ: 6,0-16,70; $p\leq 0,012$) і ожирінні (ВШ: 3,81-9,41; $p\leq 0,028$), однак сильніше у носіїв *A*-алеля, ніж *GG*-генотипу у 1,43-2,78 разу ($p\leq 0,019$).

Гіперглікемія супроводжується статистично значимим зростанням ризику ЕАГ незалежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1* (rs5186) та гена *VDR* (rs2228570) у понад 3-5 разів (ВШ – 5,20-5,97; 95%ДІ ВШ: 1,24-37,44; $p\leq 0,033$).

Натомість, наявність у хворих *AA*-генотипу гена *AGTR1* (rs5186) є протективним стосовно ЕАГ, незважаючи на зростання ПТГ ($>65,0$ пг/мл) і зниження іонізованого Ca^{2+} крові ($<1,12$ ммоль/л) (ВШ – 0,25; 95%ДІ ВШ: 0,09-0,69; $p=0,006$ та ВШ – 0,24; 95%ДІ ВШ: 0,06-0,98; $p=0,038$) відповідно.

Відомості стосовно асоціації обміну вітаміну D із поліморфізмом гена *AGTR1* (rs5186) при пошуку в базах даних MEDLINE®/PubMed, Scopus, Cochrane Library CENTRAL, SciELO, LILACS, GWAS на момент проведення аналізу відсутні. Зв'язок гена *AGTR1* (rs5186) із вітаміном D, ПТГ, вмістом іонізованого Ca^{2+} отримано нами вперше, що не має на сьогодні (момент виконання дослідження) аналогів у світі.

Доповнено наукові дані про те, що тяжчий клінічний перебіг ЕАГ із елевацією АТ 2-3 ступенів супроводжується зростанням ризику кардіалгій, дискомфорту у грудній клітці та периферійних набряків у понад 3 рази (ВШ – 5,78; 95%ДІ ВШ:2,28-14,63; $p<0,001$ та ВШ – 4,07; 95%ДІ ВШ:1,27-13,05; $p=0,013$), аритмій та порушення провідності – майже у 1,5 рази (ВШ – 2,22; 95%ДІ ВШ:1,01-5,05; $p=0,044$), головного болю у понад 2,5 рази (ВШ – 5,37; 95%ДІ ВШ:2,23-12,93; $p<0,001$). Також зростає ризик фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE ($>5,0$ уо) майже у 1,5 рази (ВШ – 2,47; 95%ДІ ВШ:1,06-5,75; $p=0,035$).

Нами встановлено, що гіповітаміноз D (<30 нг/мл) підвищує ризик тяжчого перебігу ЕАГ (2-3 ст АТ) у понад 2 рази (ВШ – 14,17; 95%ДІ ВШ: 3,94-50,99; $p<0,001$). Окрім того, у хворих із гіповітамінозом D на тлі ЕАГ із 2-3 ступенем підняття АТ зростає ризик аритмій у понад 1,5 рази (ВШ – 2,36; 95%ДІ ВШ: 1,0-5,61; $p=0,049$), загальної слабкості та підвищеної втомлюваності – у 1,7 разу (ВШ – 2,40; 95%ДІ ВШ:1,0-5,79; $p=0,049$), підвищується ймовірність порушення сну майже удвічі (ВШ – 3,43; 95%ДІ ВШ: 1,43-8,22; $p=0,005$), головного болю – у 2,35 разу (ВШ – 3,63; 95%ДІ ВШ: 1,39-9,49; $p=0,007$) та появи надмірної маси тіла – у понад 2 рази (ВШ – 11,50; 95%ДІ ВШ:1,33-99,33; $p=0,038$), відповідно. За гіповітамінозу D ризик ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30$ кг/м^2) зростає майже у 4 рази (ВШ – 7,69; 95%ДІ ВШ: 1,0-69,64; $p=0,049$), а фатальних ускладнень SCORE $>5,0$ уо – у 1,5 рази (ВШ – 2,34; 95%ДІ ВШ: 1,01-5,45; $p=0,046$).

Кореляційний аналіз засвідчив прямий тісний зв'язок маси тіла із ОТ і ОС ($r=0,76-0,88$; $p<0,001$); САТ помірно прямо корелює із ОТ ($r=0,38$; $p<0,05$);

ЗХС сильно зв'язаний із ХС ЛПНЩ ($r=0,93$; $p<0,001$), а ХС ЛПВЩ зворотно корелює з ОТ ($r=-0,40$; $p<0,05$) та рівнем ТГ ($r=-0,41$; $p<0,001$), як і концентрація вітаміну D негативно погранично зв'язана з ІМТ, ОТ і ОС ($r=-0,41$ / $-0,38$; $p<0,05$), відповідно.

Вперше встановили вірогідний зв'язок гена *AGTR1* (rs5186) із рівнем АТ ($\chi^2=18,86$; $p=0,016$) та концентрацією ПТГ крові ($\chi^2=9,79$; $p=0,044$). Ген *VDR* (rs2228570) не підтвердив вірогідних асоціацій із більшістю проаналізованих антропометрично-гемодинамічних і метаболічно-гормональних параметрів, окрім ІА ($F=3,80$; $p=0,05$).

Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок АТ із віком ($F=7,46$; $p<0,001$), масою тіла ($F=4,32$; $p=0,048$), зростом ($F=5,60$; $p=0,04$), ОТ ($F=7,61$; $p=0,043$), а також із ОТ/ОС ($\chi^2=6,75$; $p=0,004$), рівнем глюкози ($\chi^2=9,41$; $p=0,003$), вітаміном D і ПТГ ($\chi^2=6,08$; $p=0,043$ і $\chi^2=19,34$; $p=0,013$), відповідно.

ІМТ зв'язаний очікувано сильно із ОТ ($\chi^2=40,06$; $p<0,001$), також із ОТ/ОС ($\chi^2=12,13$; $p=0,007$), концентрацією глюкози крові та вітаміну D ($\chi^2=19,11$; $p<0,001$ і $\chi^2=16,12$; $p=0,001$), погранично зі спадковістю за ССЗ ($\chi^2=7,72$; $p=0,052$).

Рівень вітаміну D в крові асоціює з масою тіла ($F=6,48$; $p=0,013$), зростом ($F=4,33$; $p=0,04$), ОТ ($\chi^2=15,93$; $p<0,001$), рівнем глюкози ($\chi^2=10,66$; $p=0,001$) і ХС ЛПВЩ ($F=6,53$; $p=0,012$). Для ПТГ встановили достовірний зв'язок тільки зі співвідношенням ОТ/ОС ($\chi^2=6,86$; $p=0,032$).

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

Проведене нами дослідження доповнює наукові дані складного, багаторівневого, мультифакторного патогенезу ЕАГ із чисельними контрзалежними ланками розвитку тяжчого перебігу недуги, що є результатом

комплексної взаємодії геному, епігеному і метаболому із чинниками довкілля, шкідливими звичками, іншими індивідуальними факторами, тощо. Систематизовано та глибоко проаналізовано окремі молекулярно-метаболичні механізми ЕАГ з метою ранньої діагностики тяжчого перебігу і прогнозування її можливих ускладнень з урахуванням отриманих даних: алельного стану генів *AGTR1* (1166A>C) та *VDR* (*FokI*, A/G), змін маси тіла, гендерного розподілу, рівнів АТ, концентрації в крові вітаміну D, іонізованого кальцію та ПТГ, клінічного фенотипу, біохімічно-лабораторних показників, ліпідного дисбалансу та низки інших чинників ризику, які дозволили встановити зв'язки показників за розвитку патології.

Таким чином, нами удосконалено діагностику та прогнозування ЕАГ на підставі встановлення нових та уточнення існуючих даних щодо предикторів ЕАГ, які реалізуються через генетично-молекулярні ланки, зміни протеому та метаболому, гормональні месенджери, що створює передумови для виділення груп високого ризику тяжчого клінічного перебігу гіпертензії та прогнозування можливих ускладнень. Отримані нами результати можуть стати підґрунтям для корекції лікуванням хворих на ЕАГ, яке базується на сучасних протоколах та стандартах надання медичної допомоги [8, 29, 52, 318, 315] із дозованим призначенням off-labeled препаратів вітаміну D, кальцію, з урахуванням отриманих даних. Також наші результати дають підстави для вироблення стратегії ранньої діагностики з метою попередження розвитку ускладнень та розробки генетично детермінованих індивідуалізованих профілактичних заходів.

В перспективі плануємо аналіз ефективності фармакогенетично-детермінованого лікування та пошук нових чинників ризику та молекулярно-генетичних детермінант тяжчого перебігу ЕАГ.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично обґрунтовано і узагальнено результати вперше виконаного дослідження, а також наведено нове вирішення науково-практичного завдання загальної практики – сімейної медицини – покращення діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних, метаболічних та молекулярно-генетичних чинників її несприятливого перебігу.

1. Гени *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) реалізують свій патогенетичний вплив на розвиток, перебіг і прогресування есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) через широкий спектр метаболічних, гормональних, судинних, нейромедіаторних та рецепторних сигнальних шляхів. У обстеженій популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація гена *AGTR1* (rs5186) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 2,78% за відсутності такої у групі практично здорових, а гена *VDR* (rs2228570) – у 23% випадків, що статистично значимо не відрізняється від групи контролю. Поєднання мінорних алелей аналізованих генів (С-алель *AGTR1* /*AAVDR* + С-алель *AGTR1/AGVDR*) підвищує ризик появи ЕАГ у популяції у понад 3 рази (OR=3,36; p=0,015). Натомість, комбінація диких алелей обох генів у гомозиготному стані (*AAAGTR1/AAVDR*) є протективною (OR=0,42; p=0,05). С-алель гена *AGTR1* (rs5186) підвищує ризик ГХ у понад 2 рази (OR=2,31; p=0,011). Генотипи та алелі гена *VDR* (rs2228570) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ у обстеженій популяції загалом.

2. Розвиток і перебіг ЕАГ характеризується клінічно-гемодинамічними змінами та метаболічними розладами, які нелінійно поглиблюються з тяжкістю гіпертензії: за ЕАГ 2-3 ст. зростання артеріального тиску асоціює зі зменшенням вмісту вітаміну D крові і збільшенням концентрації паратгормону (ПТГ) – на 13,92% (p=0,048) і 13,26% (p=0,05) відповідно, що асоціює зі зменшенням концентрації холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на 14,89% (p=0,048) та гіперглікемією – на

45,69% ($p < 0,001$); збільшується індекс маси тіла (ІМТ), вірогідно тільки у жінок – на 23,11% ($p < 0,01$), як і обводу талії (ОТ) та обводу стегон (ОС), однак без односпрямованої залежності від рівня АТ. Збільшення ОТ частіше зустрічається серед носіїв С-алеля гена *AGTR1* – у понад 2 рази ($p < 0,001$), а співвідношенням ОТ/ОС ($> 0,85$ уо) – серед жінок хворих на ЕАГ на 55,68% ($p < 0,001$), особливо у носіїв мінорного А-алеля гена *VDR* на 30,64%.

3. Зниження вмісту сумарних метаболітів вітаміну D крові у хворих на ЕАГ асоціює з частішою появою ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) на 24,17% ($p = 0,011$), тяжчим перебігом ЕАГ (2, 3 ступені підняття АТ) на 15,16% ($p < 0,001$), елевацією рівня глюкози крові – на 43,13% ($p < 0,001$) і гіпертригліцеролемією – на 59,37% ($p = 0,023$), а також компенсаторним зростанням ПТГ в крові ($> 65,0$ пг/мл) – на 31,85% ($p = 0,048$). Зниження іонізованого Ca²⁺ крові не впливає на рівні АТ, чи появу ожиріння у хворих на ЕАГ.

4. Гіповітаміноз D (< 30 нг/мл) підвищує ризик тяжчого перебігу ЕАГ (2-3 ст АТ) у понад 2 рази (OR=14,17; $p < 0,001$), за поєднання з АТ 2-3 ступенів зростає ризик аритмій у понад 1,5 рази (OR=2,36; $p = 0,049$), загальної слабкості та надмірної втомлюваності – у 1,7 разу (OR=2,40; $p < 0,05$), підвищується ймовірність порушення сну майже удвічі (OR=3,43; $p = 0,005$), головного болю – у 2,35 разу (OR=3,63; $p = 0,007$) та появи надмірної маси тіла – у понад 2 рази (OR=11,50; $p = 0,038$), відповідно. За гіповітамінозу D ризик ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) зростає майже у 4 рази (OR=7,69; $p = 0,049$), а фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE ($> 5,0$ уо) – у 1,5 рази (OR=2,34; $p = 0,046$). Відносна частота розподілу поліморфних варіантів генів *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) у пацієнтів із ЕАГ не залежить від рівня вітаміну D.

5. Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок гена *VDR* зі зростанням індексу атерогенності (ІА) ($F = 3,80$; $p = 0,05$). У гомозиготних носіїв мінорного А-алеля встановили погранично вищі концентрації загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів

низької щільності (ХС ЛПНЩ) та ІА – на 9,29%, 11,11% і 12,80% ($P \leq 0,05$) відповідно. У хворих на ЕАГ носіїв С-алеля гена *AGTR1* гіпертензія перебігає тяжче за вищими рівнями САТ і ДАТ на 5,0-5,95% ($p < 0,05$), більшою концентрацією креатиніну крові на 11,30% ($P = 0,032$) і погранично вищим рівнем ПТГ – на 16,04%.

6. Метаболічний ризик появи ЕАГ зростає у власників С-алеля гена *AGTR1* (rs5186) при зниженні Vit D крові (< 30 нг/мл) у 1,5 разу ($OR = 9,75$; $p = 0,004$), за гіперхолестеролемії – у 1,5 рази ($OR = 2,50$; $p = 0,048$), за підвищення ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,58 і 2,12 разу ($OR = 10,80$; $p = 0,019$ і $OR = 3,86$; $p = 0,026$), збільшенні ОТ – у 2 рази ($OR = 17,33$; $p < 0,001$), за ожиріння – у 4 рази ($OR = 7,50$; $p < 0,001$). Метаболічна предикція ЕАГ зростає незалежно від алельного стану гена *VDR* (rs2228570) при збільшенні ОТ ($OR = 6,0-16,70$; $p \leq 0,012$) і ожирінні ($OR = 3,81-9,41$; $p \leq 0,028$), однак сильніше у носіїв А-алеля у 1,43-2,78 разу ($p \leq 0,019$), особливо при гіпертригліцеролемії (ТГ $> 1,7$ ммоль/л) – у 1,89 разу ($OR = 2,93$; $p = 0,03$) і збільшенні ХС ЛПНЩ – у 1,26 разу ($OR = 3,60$; $p = 0,038$). Гіперглікемія підвищує ризик ЕАГ незалежно від поліморфних варіантів генів *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) у понад 3-5 разів ($OR = 5,20-5,97$; $p \leq 0,033$).

7. Встановили вірогідний зв'язок гена *AGTR1* (rs5186) із рівнем АТ ($\chi^2 = 18,86$; $p = 0,016$) та концентрацією ПТГ крові ($\chi^2 = 9,79$; $p = 0,044$). Ген *VDR* (rs2228570) корелює з ІА ($F = 3,80$; $p = 0,05$). Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок АТ із масою тіла ($F = 4,32$; $p = 0,048$), ОТ ($F = 7,61$; $p = 0,043$), ОТ/ОС ($\chi^2 = 6,75$; $p = 0,004$), рівнем глюкози ($\chi^2 = 9,41$; $p = 0,003$), вітаміном D і ПТГ ($\chi^2 = 6,08$; $p = 0,043$ і $\chi^2 = 19,34$; $p = 0,013$), відповідно. Рівень вітаміну D в крові асоціює з масою тіла ($F = 6,48$; $p = 0,013$), ОТ ($\chi^2 = 15,93$; $p < 0,001$), рівнем глюкози ($\chi^2 = 10,66$; $p = 0,001$) і ХС ЛПНЩ ($F = 6,53$; $p = 0,012$). Для ПТГ встановили достовірний зв'язок зі співвідношенням ОТ/ОС ($\chi^2 = 6,86$; $p = 0,032$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращання ранньої діагностики кардіометаболічних і гемодинамічних розладів та прогнозування тяжчого перебігу ЕАГ і прогресування недуги у хворих доцільно визначати додатково вміст у крові сумарних метаболітів вітаміну D, паратгормону, ліпідний спектр та алельний стан генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570).

2. Для прогнозування системних змін у хворих на ЕАГ, з метою вчасної вторинної профілактики та попередження ускладнень слід відносити до груп високого ризику:

- дисметаболических розладів (дисліпідемій, ожиріння, гіперглікемії) – носіїв *C*-алеля гена *AGTR1* (rs5186) і/чи *A*-алеля гена *VDR* (rs2228570), осіб зі зниженим вмістом сумарних метаболітів Vit D крові (<30 нг/мл), збільшенні ОТ (>102 см у чоловіків, >88 см у жінок), ІМТ ($\geq 30,0$ кг/м²) і рівня глюкози крові (>6,1 ммоль/л) незалежно від алельного стану аналізованих генів та статі, зростанні співвідношення ОТ/ОС (>0,85 уо) у жінок;
- гемодинамічних порушень, тяжчого клінічного перебігу – хворих носіїв *C*-алеля гена *AGTR1*, чи за поєднання *C*-алель *AGTR1* /*AA**VDR*, чи *C*-алель *AGTR1*/*AG**VDR*, із гіповітамінозом вітаміну D (<30 нг/мл) самостійно, чи у поєднанні зі збільшенням концентрації паратгормону (>65,0 пг/мл), осіб із ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гарбузова ВЮ, Гур'янова ВЛ, Пархоменко ОМ, Досенко ВС, Атаман ОВ. Частота алельних варіантів гена матричного Gla-протеїну у хворих з гострим коронарним синдромом. Фізіологічний журнал. 2011;57(3):16-24. doi: [10.15407/fz57.03.016](https://doi.org/10.15407/fz57.03.016)
2. Гарбузова ВЮ. Вплив ніфедипіну, вітаміну Е та бісфосфонатів на інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів в артеріальній і венозній стінках за умов гіпервітамінозу D. Фізіологічний журнал. 2002;48(6):70-3.
3. Гарбузова ВЮ. Експериментальні дані про роль пероксидного окиснення ліпідів у розвитку кальцинозу кровеносних судин, зумовленого гіпервітамінозом D [автореферат]. Київ; 2004. 20 с.
4. Гарбузова ВЮ. Роль системи матричного Gla-протеїну в патогенезі склеротичних уражень артерій та їх ускладнень. Суми; 2020. 358 с.
5. Коваль СМ, Снігурська ІО. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року. Раціональна фармакотерапія 2019;1-2:11-8.
6. Мармоза АТ. Практикум з математичної статистики. Київ: Кондор; 2004. 264 с.
7. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012[цитовано 2022 Кві 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12#Text>
8. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань. Затверджено Наказом МОЗ України від 13.06.2016 № 564 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2016[цитовано 2022 Бер 28]. 54 с. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ykpm�_pssz.pdf

9. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Київ; 2011. 48 с.
10. Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика. Київ: Книга плюс; 2009. 184 с.
11. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: магнолія 2006; 2022. 160 с.
12. Сем'янів М, Сидорчук Л, Петринич О, Казанцева Т, Репчук Ю, Соколенко А, та ін. Особливості чинників ризику у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію мешканців північної Буковини. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2021 Гру 01; Умань. Умань; 2021, с. 223-8.
13. Сем'янів ММ. Зв'язок артеріального тиску, індексу маси тіла із антропометричними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):63-9. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12)
14. Сем'янів ММ. Ожиріння як чинник ризику розвитку есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму генів AGTR1 (rs5186) та VDR (rs2228570). В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 128-9.
15. Сем'янів ММ. Поліморфізм гена A1166C рецептора ангіотензину II (AGTR1) як чинник ризику розвитку артеріальної гіпертензії. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: Медуніверситет; 2019, с. 50.

16. Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):99-104. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109)

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

18. Abdollahi MR, Lewis RM, Gaunt TR, Cumming DVE, Rodriguez S, Rose-Zerilli M, et al. Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186:A>C), and relevance to metabolic syndrome traits. Hum Mutat. 2007;28(4):365-3. doi: [10.1002/humu.20454](https://doi.org/10.1002/humu.20454)

19. Abrams GD, Feldman D, Safran MR. Effects of Vitamin D on Skeletal Muscle and Athletic Performance. J Am Acad Orthop Surg. 2018;26(8):278-85. doi: [10.5435/jaaos-d-16-00464](https://doi.org/10.5435/jaaos-d-16-00464)

20. Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Tarim K, Kanbay M. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension. J Am Soc Hypertens. 2016;10(12):954-61. doi: [10.1016/j.jash.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.10.007)

21. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377(1):13-27. doi: [10.1056/nejmoa1614362](https://doi.org/10.1056/nejmoa1614362)

22. Agócs R, Sugár D, Szabó AJ. Is too much salt harmful? Yes. Pediatr Nephrol. 2020;35(9):1777-85. doi: [10.1007/s00467-019-04387-4](https://doi.org/10.1007/s00467-019-04387-4)

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

24. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *J Nephropathol*. 2014;3(2):41-3. doi: [10.12860/jnp.2014.09](https://doi.org/10.12860/jnp.2014.09)
25. Akbari R, Adelani B, Ghadimi R. Serum vitamin D in hypertensive patients versus healthy controls is there an association? *Caspian J Intern Med*. 2016;7(3):168-72.
26. Ally A, Powell I, Ally MM, Chaitoff K, Nauli SM. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide*. 2020;102:52-73. doi: [10.1016/j.niox.2020.06.004](https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.06.004)
27. Almirall J, Vaqueiro M, Bare ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):503-9. doi: [10.1093/ndt/gfp470](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp470)
28. Areeshi MY, Mandal RK, Dar SA, Alshahrani AM, Ahmad A, Jawed A et al. A reappraised meta-analysis of the genetic association between vitamin D receptor BsmI (rs1544410) polymorphism and pulmonary tuberculosis risk. *Biosci Rep [Internet]*. 2017[cited 2022 Feb 21];37(3):BSR20170247. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5463263/pdf/BSR-2017-0247.pdf> doi: [10.1042/bsr20170247](https://doi.org/10.1042/bsr20170247)
29. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2019[cited 2022 Jan 11];74(10):e177-e232. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685565/pdf/nihms-1643235.pdf> doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010)
30. Arora N, Katz R, Bansal N. ACE Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Use Patterns in Advanced CKD and Risk of Kidney Failure and Death. *Kidney Med*. 2020;2(3):248-57. doi: [10.1016/j.xkme.2019.12.007](https://doi.org/10.1016/j.xkme.2019.12.007)
31. Augustyniak RA, Picken MM, Leonard D, Zhou XJ, Zhang W, Victor RG. Sympathetic nerves and the progression of chronic kidney disease during 5/6 nephrectomy: studies in sympathectomized rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*.

2010;37(1):12-8. doi: [10.1111/j.1440-1681.2009.05253.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05253.x)

32. Augustyniak RA, Tuncel M, Zhang W, Toto RD, Victor RG. Sympathetic overactivity as a cause of hypertension in chronic renal failure. *J Hypertens.* 2002;20(1):3-9. doi: [10.1097/00004872-200201000-00002](https://doi.org/10.1097/00004872-200201000-00002)

33. Aung M, Konoshita T, Moodley J, Gathiram P. Association of gene polymorphisms of aldosterone synthase and angiotensin converting enzyme in pre-eclamptic South African Black women. *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:38-43. doi: [10.1016/j.preghy.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.12.004)

34. Baek EJ, Kim S. Current Understanding of Pressure Natriuresis. *Electrolyte Blood Press.* 2021;19(2):38-45. doi: [10.5049/ebp.2021.19.2.38](https://doi.org/10.5049/ebp.2021.19.2.38)

35. Balakumar P, Jagadeesh G. A century old renin-angiotensin system still grows with endless possibilities: AT1 receptor signaling cascades in cardiovascular physiopathology. *Cell Signal.* 2014;26(10):2147-60. doi: [10.1016/j.cellsig.2014.06.011](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.06.011)

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

37. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol.* 2014;47(5):630-5. doi: [10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003)

38. Banik SK, Baishya S, Das Talukdar A, Choudhury MD. Network analysis of atherosclerotic genes elucidates druggable targets. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 21];15(1):42. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8893053/pdf/12920_2022_Article_1195.pdf doi: [10.1186/s12920-022-01195-y](https://doi.org/10.1186/s12920-022-01195-y)

39. Barrows IR, Ramezani A, Raj DS. Inflammation, Immunity, and

Oxidative Stress in Hypertension-Partners in Crime? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(2):122-30. doi: [10.1053/j.ackd.2019.03.001](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.03.001)

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

41. Baumer Y, Mehta NN, Dey AK, Powell-Wiley TM, Boisvert WA. Cholesterol crystals and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2236-9. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa505](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa505)

42. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56-e528, doi: [10.1161/CIR.0000000000000659](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659)

43. Berényiová A, Kristek F, Drobná M, Čacányiová S. Role of NO signaling pathway in regulation of vascular tone - new aspects. *Cesk Fysiol.* 2015;64(1):4-11.

44. Bie P, Wamberg S, Kjolby M. Volume natriuresis vs. pressure natriuresis. *Acta Physiol Scand.* 2004;181(4):495-503. doi: [10.1111/j.1365-201x.2004.01323.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-201x.2004.01323.x)

45. Borghi C, Cicero AFG. Serum Uric Acid and Cardiometabolic Disease: Another Brick in the Wall? *Hypertension.* 2017;69(6):1011-3. doi: [10.1161/hypertensionaha.117.09081](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09081)

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

47. Brondolo E, Love EE, Pencille M, Schoenthaler A, Ogedegbe G. Racism and hypertension: a review of the empirical evidence and implications for clinical practice. *Am J Hypertens.* 2011;24(5):518-29. doi: [10.1038/ajh.2011.9](https://doi.org/10.1038/ajh.2011.9)

48. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens.* 2007;20(3):338-41. doi: [10.1016/j.amjhyper.2006.08.004](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.08.004)

49. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28-36. doi: [10.1001/jamainternmed.2017.6015](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015)

50. Caccamo D, Cannata A, Ricca S, Catalano LM, Montalto AF, Alibrandi A, et al. Role of Vitamin-D Receptor (VDR) single nucleotide polymorphisms in gestational hypertension development: A case-control study. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 03];15(11):e0239407. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665745/pdf/pone.0239407.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0239407](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239407)

51. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J Cardiol.* 2014;6(5):260-76. doi: [10.4330/wjc.v6.i5.260](https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i5.260)

52. Carey RM, Siragy HM, Gildea JJ, Keller SR. Angiotensin Type-2 Receptors: Transducers of Natriuresis in the Renal Proximal Tubule. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 11];23(4):2317. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8877933/pdf/ijms-23-02317.pdf> doi: [10.3390/ijms23042317](https://doi.org/10.3390/ijms23042317)

53. Cembranel F, Boing AC, Boing AF, Xavier AJ, d'Orsi E. Association between deficient and insufficient 25(OH)D serum concentrations and cardiometabolic risk factors: Findings of a population-based study with older adults of southern Brazil. *Prev Med Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 21];24:101587. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8683881/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.pmedr.2021.101587](https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101587)

54. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, Strapazzon G, Ragazzo F, Bratti P, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *Am J Hypertens.* 2011;24(2):241-6. doi: [10.1038/ajh.2010.211](https://doi.org/10.1038/ajh.2010.211)

55. Chakraborty DS, Lahiry S, Choudhury S. Hypertension Clinical Practice

Guidelines (ISH, 2020): What Is New? *Med Princ Pract.* 2021;30(6):579–84. doi: [10.1159/000518812](https://doi.org/10.1159/000518812)

56. Chandra S, Narang R, Sreenivas V, Bhatia J, Saluja D, Srivastava K. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2022 Mar 11];9(7):e101502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4081645/pdf/pone.0101502.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0101502](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101502)

57. Charoen P, Eu-Ahsunthornwattana J, Thongmung N, Jose PA, Sritara P, Vathesatogkit P, et al. Contribution of Four Polymorphisms in Renin-Angiotensin-Aldosterone-Related Genes to Hypertension in a Thai Population. *Int J Hypertens* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 27];2019:4861081. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710803/pdf/IJHY2019-4861081.pdf> doi: [10.1155/2019/4861081](https://doi.org/10.1155/2019/4861081)

58. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(6):1082-93. doi: [10.1016/j.jcot.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.004)

59. Chen K, Xiao P, Li G, Wang C, Yang C. Distributive characteristics of the CYP2C9 and AGTR1 genetic polymorphisms in Han Chinese hypertensive patients: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21(1):73. doi: [10.1186/s12872-021-01895-w](https://doi.org/10.1186/s12872-021-01895-w)

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

61. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2812-23. doi: [10.1681/asn.2017020148](https://doi.org/10.1681/asn.2017020148)

62. Chow BSM, Allen TJ. Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) in renal and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(15):1307-26. doi: [10.1042/cs20160243](https://doi.org/10.1042/cs20160243)

63. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68. doi: [10.1001/jama.2013.184182](https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182)
64. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408. doi: [10.1152/physrev.00014.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015)
65. Chung WK, Deng L, Carroll JS, Mallory N, Diamond B, Rosenzweig EB, et al. Polymorphism in the angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) is associated with age at diagnosis in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(4):373-9. doi: [10.1016/j.healun.2009.01.016](https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.01.016)
66. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med*. 2011;17(11):1402-9. doi: [10.1038/nm.2541](https://doi.org/10.1038/nm.2541)
67. Coneski PN, Schoenfish MH. Nitric oxide release: part III. Measurement and reporting. *Chem Soc Rev*. 2012;41(10):3753-8. doi: [10.1039/c2cs15271a](https://doi.org/10.1039/c2cs15271a)
68. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486)
69. Cottone S, Guarino L, Arsena R, Scazzone C, Tornese F, Guarneri M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and plasma renin activity in essential hypertensive individuals. *J Hum Hypertens*. 2015;29(8):483-7. doi: [10.1038/jhh.2014.113](https://doi.org/10.1038/jhh.2014.113)
70. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):671-82. doi: [10.1016/j.cjca.2020.02.066](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.066)
71. Dainis AM, Ashley EA. Cardiovascular precision medicine in the genomics era. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(2):313-26. doi: [10.1016/j.jacbts.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.01.003)
72. Dale BL, Madhur MS. Linking inflammation and hypertension via LNK/SH2B3. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(2):87-93. doi:

[10.1097/mnh.0000000000000196](https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000196)

73. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA, et al. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertension*. 2017;69(5):836-43. doi: [10.1161/hypertensionaha.117.09086](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09086)

74. Dhanachandra SKh, Jajodia A, Kaur H, Kukreti R, Karthikeyan M. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014[cited 2022 Jan 22];2014:538053. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016835/pdf/BMRI2014-538053.pdf> doi: [10.1155/2014/538053](https://doi.org/10.1155/2014/538053)

75. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013;61(3):556-60. doi: [10.1161/hypertensionaha.111.00633](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.00633)

76. Dominiczak A, Delles C, Padmanabhan S. Genomics and Precision Medicine for Clinicians and Scientists in Hypertension. *Hypertension*. 2017;69(4):e10-3. doi: [10.1161/hypertensionaha.116.08252](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08252)

77. Dong H, Wang FZ, Shi K, Zhang XS, Lv DM. Association of Cytochrome P450 2C9*3 and Angiotensin II Receptor 1 (1166A>C) Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Irbesartan. *Am J Hypertens* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 25];34(1):121. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article/34/1/121/6144507> doi: [10.1093/ajh/hpaa134](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa134)

78. Dorjgochoo T, Shu XO, Xiang YB, Yang G, Cai Q, Li H, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. *Br J Nutr*. 2012;108(3):449–58. doi: [10.1017/s0007114511005745](https://doi.org/10.1017/s0007114511005745)

79. Drawz PE, Beddhu S, Kramer HJ, Rakotz M, Rocco MV, Whelton PK. Blood Pressure Measurement: A KDOQI Perspective. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(3):426-34. doi: [10.1053/j.ajkd.2019.08.030](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.030)

80. Dries DL, Victor RG, Rame JE, Cooper RS, Wu X, Zhu X, et al. Corin

gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation*. 2005;112(16):2403-10. doi: [10.1161/circulationaha.105.568881](https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.568881)

81. Dupont AG, Lé gat L. GABA is a mediator of brain AT₁ and AT₂ receptor-mediated blood pressure responses. *Hypertens Res*. 2020;43(10):995-1005. doi: [10.1038/s41440-020-0470-9](https://doi.org/10.1038/s41440-020-0470-9)

82. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):F8-28. doi: [10.1152/ajprenal.00336.2004](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004)

83. Dzhuryak V, Sydor chuk L, Sydor chuk A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2020;10(3):5406-11. doi: [10.33263/BRIAC103.406411](https://doi.org/10.33263/BRIAC103.406411)

84. Eikelis N, Marques FZ, Hering D, Marusic P, Head GA, Walton AS, et al. A polymorphism in the noradrenaline transporter gene is associated with increased blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(7):1571-7. doi: [10.1097/HJH.0000000000001736](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001736)

85. El Gawad SSA, Samee ERA, Metwali AA, El Gawad MA. Vitamin D receptor gene polymorphism and its association with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with Graves disease in an Egyptian population: a pilot study. *Endocr Pract*. 2012;18(2):132–9. doi: [10.4158/EP11131.OR](https://doi.org/10.4158/EP11131.OR)

86. Elizondo-Montemayor L, Gonzalez-Gil AM, Tamez-Rivera O, Toledo-Salinas C, Peschard-Franco M, Rodríguez-Gutiérrez NA, et al. Association between Irisin, hs-CRP, and Metabolic Status in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. *Mediators Inflamm*. 2019[cited 2022 Feb 07];2019:6737318. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6446111/pdf/MI2019-6737318.pdf> doi: [10.1155/2019/6737318](https://doi.org/10.1155/2019/6737318)

87. Errouagui A, Charoute H, Ghalim N, Barakat A, Kandil M, Rouba H. Relationship with vitamin D receptor (RVD) gene and essential arterial hypertension in Moroccan population. *Int J Innov Appl Stud*. 2014;8(2):556-66.

88. Evans RG, Majid DS, Eppel GA. Mechanisms mediating pressure natriuresis: what we know and what we need to find out. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(5-6):400-9. doi: [10.1111/j.1440-1681.2005.04202.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04202.x)

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

90. Fatima N, Patel SN, Hussain T. Angiotensin II Type 2 Receptor: A Target for Protection Against Hypertension, Metabolic Dysfunction, and Organ Remodeling. *Hypertension*. 2021;77(6):1845-56. doi: [10.1161/hypertensionaha.120.11941](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.11941)

91. Félétou M, Köhler R, Vanhoutte PM. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. *Ann Med*. 2012;44(7):694-716. doi: [10.3109/07853890.2011.585658](https://doi.org/10.3109/07853890.2011.585658)

92. Felizardo RJF, Watanabe IKM, Dardi P, Rossoni LV, Câmara NOS. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacol Res*. 2019;141:366-77. doi: [10.1016/j.phrs.2019.01.019](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.019)

93. Feng W, Dell'Italia LJ, Sanders PW. Novel Paradigms of Salt and Hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1362-9. doi: [10.1681/asn.2016080927](https://doi.org/10.1681/asn.2016080927)

94. Ferrario CM, Groban L, Wang H, Sun X, VonCannon JL, Wright KN, et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2022;12(1):36-47. doi: [10.1016/j.kisu.2021.11.002](https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.002)

95. Fiatal S, Ádány R. Application of single-nucleotide polymorphism-related risk estimates in identification of increased genetic susceptibility to cardiovascular diseases: a literature review. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 13];5:358. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797796/pdf/fpubh-05-00358.pdf>

doi: [10.3389/fpubh.2017.00358](https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00358)

96. Filippini A, Tamagnone L, D'Alessio A. Endothelial Cell Metabolism in Vascular Functions. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2022 Mar 09];14(8):1929. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9031281/pdf/cancers-14-01929.pdf> doi: [10.3390/cancers14081929](https://doi.org/10.3390/cancers14081929)

97. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063–9. doi:

[10.1161/hypertensionaha.107.087288](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.087288)

98. Forouhi NG, Menon RK, Sharp SJ, Mannan N, Timms PM, Martineau AR, et al. Effects of vitamin D₂ or D₃ supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: Results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:392-400. doi: [10.1111/dom.12625](https://doi.org/10.1111/dom.12625)

99. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. doi: [10.1001/jama.2016.19043](https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043)

100. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1627-1738. doi: [10.1152/physrev.00038.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2017)

101. Franczyk A, Stolarz-Skrzypek K, Wesołowska A, Czarnecka D. Vitamin D and vitamin D receptor activators in treatment of hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2014;14(1):34-44. doi: [10.2174/1871529x14666140228122836](https://doi.org/10.2174/1871529x14666140228122836)

102. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2022 Mar 20];8:798958. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8811286/pdf/fmed-08-798958.pdf>

doi: [10.3389/fmed.2021.798958](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958)

103. Garbuzova VY, Polonikov AV, Ataman YA, Mychaylova TI, Obukhova OA, Matlaj OI, et al. T-138C polymorphism of MGP gene is associated with blood plasma cholesterol levels but not related to other risk factors of atherosclerosis in patients with ischemic stroke. *Biopolymers and Cell*. 2015;30(1):47-53. doi: [10.7124/bc.00087D](https://doi.org/10.7124/bc.00087D)

104. Garbuzova VYu, Stroy DA, Dosenko VE, Obukhova OA, Ataman OV. Association of allelic polymorphisms of the matrix Gla-protein system genes with acute coronary syndrome in the Ukrainian population. *Biopolymers and Cell*. 2015;31(1):46-56. <http://biopolymers.org.ua/content/31/1/046/>

105. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-94. doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32225-6)

106. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-22. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9)

107. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. 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(10258):1223-49.

108. Ge Z, Hao Y, Cao J, Li J, Chen J, Huang J, et al. Does cigarette smoking exacerbate the effect of blood pressure on the risk of cardiovascular and all-cause mortality among hypertensive patients? *J Hypertens*. 2012;30(12):2307-13. doi: [10.1097/hjh.0b013e328359aa1f](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328359aa1f)

109. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-

level data from 1.1 million adults. *Lancet*. 2019;394(10199):652-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)30955-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30955-9)

110. Gemmati D, Tisato V. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19. *Genes (Basel)*. 2020;11(9):1044. doi: [10.3390/genes11091044](https://doi.org/10.3390/genes11091044)

111. GeneCard: The Human Gene Database. RXRA Gene (Protein coding). <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RXRA>. Updated April 21, 2020. Accessed January 18, 2021.

112. GeneCardsSuite. BDKRB2 Gene - Bradykinin Receptor B2 [Internet]. GeneCards: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BDKRB2>

113. GeneCardsSuite. GeneCard: The Human Gene Database. F2. GeneCards Version 5.11 [Internet]. GeneCard: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.genecards.org/>

114. GeneCardsSuite. HTR2B Gene - 5-Hydroxytryptamine Receptor 2B [Internet]. GeneCard: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR2B>

115. GeneCardsSuite. JAK2 Gene - Janus Kinase 2 [Internet]. GeneCard: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=JAK2>

116. GeneCardsSuite. LEF1 Gene - Lymphoid Enhancer Binding Factor [Internet]. GeneCard: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LEF1>

117. GeneCardsSuite. TRIM24 Gene - Tripartite Motif Containing 24 [Internet]. GeneCard: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TRIM24>

118. GeneCardsSuite. XRA Gene - Retinoid X Receptor Alpha [Internet]. GeneCards: The Human Gene Database; 2020[cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RXRA>

119. Ghimire K, Altmann HM, Straub AC, Isenberg JS. Nitric oxide: what's

new to NO? Am J Physiol Cell Physiol [Internet]. 2017[cited 2022 Feb 27];312(3):C254-62. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401944/>

doi:

[10.1152/ajpcell.00315.2016](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2016)

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

121. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4(2):152-9. doi: [10.1007/s11906-002-0040-3](https://doi.org/10.1007/s11906-002-0040-3)

122. Granger JP, Alexander BT. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand.* 2000;168(1):161-8. doi: [10.1046/j.1365-201x.2000.00655.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.2000.00655.x)

123. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015;116(6):976-90. doi: [10.1161/circresaha.116.303604](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303604)

124. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Dell'Oro R, Bolla G, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms. *Hypertension.* 2007;49(3):535-41. doi: [10.1161/01.hyp.0000255983.32896.b9](https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000255983.32896.b9)

125. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol* [Internet]. 2017[cited 2022 Mar 05];8:665. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606212/pdf/fphys-08-00665.pdf> doi: [10.3389/fphys.2017.00665](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00665)

126. Gussago C, Arosio B, Guerini FR, Ferri E, Costa AS, Casati M, et al. Impact of vitamin D receptor polymorphisms in centenarians. *Endocrine.* 2016;53(2):558-64. doi: [10.1007/s12020-016-0908-7](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0908-7)

127. Halder K, Purkait P. Association of Angiotensin II Type I Receptor (AGTR1) Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes & Nephropathy among the Eastern Indian Bengali Patients. *Diabetes Obes Int J Diabetes Obes Int J.*

2020;5(2):1-13. doi: [10.23880/doi-16000224](https://doi.org/10.23880/doi-16000224)

128. Hall JE. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016;133(9):894-906. doi: [10.1161/circulationaha.115.018526](https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018526)

129. Hall ME, Hall JE. Pathogenesis of Hypertension. In: Bakris GL, Sorrentino MJ, editors. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018, p. 33-51. doi: [10.1016/B978-0-323-42973-3.00005-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42973-3.00005-6)

130. Hansen JG, Tang W, Hootman KC, Brannon PM, Houston DK, Kritchevsky SB, et al. Genetic and environmental factors are associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older African Americans. *J Nutr*. 2015;145(4):799- 805. doi: [10.3945/jn.114.202093](https://doi.org/10.3945/jn.114.202093)

131. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 22];3(1):e58-e70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462628/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/s2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30221-6)

132. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res*. 2021;128(7):847-63. doi: [10.1161/circresaha.121.318082](https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318082)

133. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(3):237-43. doi: [10.1007/s11906-011-0191-1](https://doi.org/10.1007/s11906-011-0191-1)

134. Haspula D, Clark MA. Neuroinflammation and sympathetic overactivity: mechanisms and implications in hypertension. *Auton Neurosci*. 2018;210:10-7. doi: [10.1016/j.autneu.2018.01.002](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.01.002)

135. He J, Gu D, Kelly TN, Hixson JE, Rao DC, Jaquish CE, et al. Genetic variants in the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure responses

to potassium intake. *J Hypertens* 2011;29(9):1719-30. doi: [10.1097/hjh.0b013e32834a4d1f](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834a4d1f)

136. He S, Hao X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 15];98(19):e15284. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531166/pdf/medi-98-e15284.pdf> doi: [10.1097/md.00000000000015284](https://doi.org/10.1097/md.00000000000015284)

137. Hermidorff MM, de Assis LVM, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. *Heart Fail Rev.* 2017;22(1):65-89. doi: [10.1007/s10741-016-9591-2](https://doi.org/10.1007/s10741-016-9591-2)

138. Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahramjani S, Shahbazi S, Khooshehchin G, Bandarian F, et al. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *DARU J Pharm Sci* [Internet]. 2012[cited 2022 Mar 09];20(1):10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555787/pdf/2008-2231-20-10.pdf> doi: [10.1186/2008-2231-20-10](https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-10)

139. Heymans C, Delaunois AL. Fundamental role of the tone and resistance to stretch of the carotid sinus arteries in the reflex regulation of blood pressure. *Science.* 1951;114(2969):546-7. doi: [10.1126/science.114.2969.546-a](https://doi.org/10.1126/science.114.2969.546-a)

140. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(4):165-9. doi: [10.1016/j.tcm.2013.12.001](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2013.12.001)

141. Horiuchi M, Iwanami J, Mogi M. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(4):193-203. doi: [10.1042/cs20110677](https://doi.org/10.1042/cs20110677)

142. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-36. doi: [10.1111/dom.12849](https://doi.org/10.1111/dom.12849)

143. Hu H, Chen X, Wang C, Jiang Y, Li J, Ying X, et al. The role of TFPI2 hypermethylation in the detection of gastric and colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(48):84054-65. doi: [10.18632/oncotarget.21097](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21097)
144. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011;478(7367):103-9. doi: [10.1038/nature10405](https://doi.org/10.1038/nature10405)
145. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol*. 2014;592(18):3955-67. doi: [10.1113/jphysiol.2014.271676](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271676)
146. Jackson WF. Calcium-Dependent Ion Channels and the Regulation of Arteriolar Myogenic Tone. *Front Physiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 20];12:770450. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8607693/pdf/fphys-12-770450.pdf> doi: [10.3389/fphys.2021.770450](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.770450)
147. Janoudi A, Shamoun FE, Kalavakunta JK, Abela GS. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1959-67. doi: [10.1093/eurheartj/ehv653](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv653)
148. Jeong HY, Park KM, Lee MJ, Yang DH, Kim SH, Lee SY. Vitamin D and Hypertension. *Electrolyte Blood Press*. 2017;15(1):1-11. doi: [10.5049/EBP.2017.15.1.1](https://doi.org/10.5049/EBP.2017.15.1.1)
149. Jia J, Shen C, Mao L, Yang K, Men C, Zhan Y. Vitamin D receptor genetic polymorphism is significantly associated with decreased risk of hypertension in a Chinese Han population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(9):634-9. doi: [10.1111/jch.12386](https://doi.org/10.1111/jch.12386)
150. Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H, et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nature Communications* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 02];9:260. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-02662-2.pdf> doi: [10.1038/s41467-017-02662-2](https://doi.org/10.1038/s41467-017-02662-2)

151. Jin Y, Kuznetsova T, Thijs L, Schmitz B, Liu Y, Asayama K, et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens*. 2012;25(4):472-8. doi: [10.1038/ajh.2011.244](https://doi.org/10.1038/ajh.2011.244)

152. Junusbekov Y, Bayoglu B, Cengiz M, Dirican A, Arslan C. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease. *Ir J Med Sci*. 2020;189(3):885–94. doi: [10.1007/s11845-019-02166-6](https://doi.org/10.1007/s11845-019-02166-6)

153. Kamide K. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Metabolic Syndrome and Obesity-related Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2013;9(4):238-45. doi: [10.2174/1573402110666140812122349](https://doi.org/10.2174/1573402110666140812122349)

154. Kaplan RC, Baldoni PL, Strizich GM, Pérez-Stable EJ, Saccone NL, Peralta CA, et al. Current Smoking Raises Risk of Incident Hypertension: Hispanic Community Health Study-Study of Latinos. *Am J Hypertens*. 2021;34(2):190-7. doi: [10.1093/ajh/hpaa152](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa152)

155. Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, Vanderheyden PML, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli. *Pharmacol Rev*. 2015;67(4):754-819. doi: [10.1124/pr.114.010454](https://doi.org/10.1124/pr.114.010454)

156. Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpofo E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:13-35. doi: [10.2147/ibpc.s49958](https://doi.org/10.2147/ibpc.s49958)

157. Kerkelä R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015[cited 2022 Jan 17];4(10):e002423. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845118/pdf/JAH3-4-e002423.pdf> doi: [10.1161/JAHA.115.002423](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002423)

158. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601. doi: [10.1002/cphy.c140071](https://doi.org/10.1002/cphy.c140071)

159. Kitada K, Daub S, Zhang Y, Klein JD, Nakano D, Pedchenko T, et al. High salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1944-59. doi: [10.1172/jci88532](https://doi.org/10.1172/jci88532)
160. Kobashi G, Hata A, Ohta K, Yamada H, Kato EH, Minakami H, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet*. 2004;49(4):182-6. doi: [10.1007/s10038-004-0129-4](https://doi.org/10.1007/s10038-004-0129-4)
161. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40. doi: [10.1007/5584_2016_90](https://doi.org/10.1007/5584_2016_90)
162. Ku E, BJ. Lee, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;74(1):120-31. doi: [10.1053/j.ajkd.2018.12.044](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044)
163. Kulah E, Dursun A, Acikgoz S, Can M, Can M, Kargi S, Ilikhan S, et al. The relationship of target organ damage and 24- hour ambulatory blood pressure monitoring with vitamin D receptor gene FokI polymorphism in essential hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29(6):344-50. doi: [10.1159/000097409](https://doi.org/10.1159/000097409)
164. Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, Smits G, Roncal-Jimenez CA, et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 08];10(8):1011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6115805/pdf/nutrients-10-01011.pdf> doi: [10.3390/nu10081011](https://doi.org/10.3390/nu10081011)
165. Labban M, Itani MM, Maaliki D, Nasreddine L, Itani HA. The Sweet and Salty Dietary Face of Hypertension and Cardiovascular Disease in Lebanon. *Front Physiol* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 08];12:802132. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8835350/pdf/fphys-12-802132.pdf> doi: [10.3389/fphys.2021.802132](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.802132)

166. Lai SR, Huang Z, Lin SK, Yang LJ, Wu HD. Study on the correlation of hypertension and vitamin D receptor FokI gene polymorphisms of the Han nationality in Fujian. *Strait J Prev Med*. 2018;24:1-12.

167. Lanaspá MA, Kuwabara M, Andres-Hernando A, Li N, Cicerchi C, Jensen T, et al. High salt intake causes leptin resistance and obesity in mice by stimulating endogenous fructose production and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(12):3138-43. doi: [10.1073/pnas.1713837115](https://doi.org/10.1073/pnas.1713837115)

168. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, Klarin D, Damrauer SM, Program MV, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020;41(35):3304-10. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa193](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa193)

169. Lategan R, Van den Berg VL, Ilich JZ, Walsh CM. Vitamin D status, hypertension and body mass index in an urban black community in Mangaung, South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med* [Internet]. 2016[cited 2022 Apr 01];8(1):1210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105600/pdf/PHCFM-8-1210.pdf> doi: [10.4102/phcfm.v8i1.1210](https://doi.org/10.4102/phcfm.v8i1.1210)

170. Lee M, Sorn SR, Lee Y, Kang I. Salt Induces Adipogenesis/Lipogenesis and Inflammatory Adipocytokines Secretion in Adipocytes. *International J of Molecular Sciences* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 16];20(1):160. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337705/pdf/ijms-20-00160.pdf> doi: [10.3390/ijms20010160](https://doi.org/10.3390/ijms20010160)

171. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018[cited 2022 Mar 23];19(2):455. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855677/pdf/ijms-19-00455.pdf> doi: [10.3390/ijms19020455](https://doi.org/10.3390/ijms19020455)

172. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Body Composition and Metabolic Risk Factors in Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 03];11:1894. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723889/pdf/nutrients-11-01894.pdf> doi: [10.3390/nu11081894](https://doi.org/10.3390/nu11081894)

173. Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, Newton-Cheh C, Wang TJ, Hwang SJ, et al. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. *BMC Med Genet* [Internet]. 2007[cited 2022 Jan 16];8(Suppl 1):S3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1995621/pdf/1471-2350-8-S1-S3.pdf> doi: [10.1186/1471-2350-8-s1-s3](https://doi.org/10.1186/1471-2350-8-s1-s3)

174. Li G, Wang H, Wang K, Wang W, Dong F, Qian Y, et al. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 16];17(1):797. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634904/pdf/12889_2017_Article_4802.pdf doi: [10.1186/s12889-017-4802-x](https://doi.org/10.1186/s12889-017-4802-x)

175. Li X, Wu N, Ji H, Huang Y, Hu H, Li J, et al. A male-specific association between AGTR1 hypermethylation and coronary heart disease. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):31-6. doi: [10.17305/bjbms.2019.4321](https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4321)

176. Li XC, Shull GE, Miguel-Qin E, Chen F, Zhuo JL. Role of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in angiotensin II-induced hypertension in NHE3-deficient mice with transgenic rescue of NHE3 in small intestines. *Physiol Rep* [Internet]. 2015[cited 2022 Apr 05];3(11):e12605. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673635/pdf/phy20003-e12605.pdf> doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.12605>

177. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(Pt A):21-38. doi: [10.1016/j.phrs.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005)

178. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229-38. doi: [10.1172/jci15219](https://doi.org/10.1172/jci15219)

179. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88:327-31. doi: [10.1002/jcb.10343](https://doi.org/10.1002/jcb.10343)
180. Liao X, Yang Z, Peng D, Dai H, Lei Y, Zhao Q, et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2014;37(3):473-9. doi: [10.1590/s1415-47572014000400001](https://doi.org/10.1590/s1415-47572014000400001)
181. Lin R. Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signalling, and Innate Immunity. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016[cited 2022 Mar 18];2016:1375858. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2016/1375858.pdf> doi: [10.1155/2016/1375858](https://doi.org/10.1155/2016/1375858)
182. Lip S, Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):694-705. doi: [10.1016/j.cjca.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.001)
183. Liu L, Lei J, Zhang L, Ma N, Xu Z, Peng L, et al. A multiethnic association analysis of hyperuricaemia with cardiovascular risk in rural and urban areas in Chinese adults. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 03];11(1):23362. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-02740-y.pdf> doi: [10.1038/s41598-021-02740-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-02740-y)
184. Liu L, Quang ND, Banu R, Kumar H, Tham YC, Cheng CY, et al. Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 21];15(3):e0229665. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7058315/pdf/pone.0229665.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0229665](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229665)
185. Liu Z, Qi H, Liu B, et al. Genetic susceptibility to salt-sensitive hypertension in a Han Chinese population: a validation study of candidate genes. *Hypertens Res* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 11];40(10):876-84. Available from: <https://www.nature.com/articles/hr201757.pdf> doi: [10.1038/hr.2017.57](https://doi.org/10.1038/hr.2017.57)

186. Lopez-Mayorga A, Hauger H, Petersen RA, Vogel U, Damsgaard CT, Lauritzen L. Vitamin D-related genes and cardiometabolic markers in healthy children: a Mendelian randomisation study. *Br J Nutr* 2020;123(10):1138-47. doi: [10.1017/s0007114520000148](https://doi.org/10.1017/s0007114520000148)

187. 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* [Internet]. 2017[cited 2022 Feb 10];45(D1):D896-D901. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210590/pdf/gkw1133.pdf> doi: 10.1093/nar/gkw1133

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

189. Madhur MS, Eljovich F, Alexander MR, Pitzer A, Ishimwe J, Van Beusecum JP, et al. Hypertension: Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? *Circ Res*. 2021;128(7):908-33. doi: [10.1161/circresaha.121.318052](https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318052)

190. Mahmoud AM, Szczurek M, Hassan C, Masrur M, Gangemi A, Phillips SA. Vitamin D Improves Nitric Oxide-Dependent Vasodilation in Adipose Tissue Arterioles from Bariatric Surgery Patients. *Nutrients* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 10];11(10):2521. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835261/pdf/nutrients-11-02521.pdf> doi: [10.3390/nu11102521](https://doi.org/10.3390/nu11102521)

191. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14. doi: [10.1161/circresaha.114.302524](https://doi.org/10.1161/circresaha.114.302524)

192. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc)
193. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi MA, Barbato E, Morisco C. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):515-26. doi: [10.1007/s40292-020-00408-8](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00408-8)
194. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012;92(1):131-55. doi: [10.1152/physrev.00002.2011](https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2011)
195. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):256-65. doi: [10.1016/j.mce.2011.06.014](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.014)
196. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens*. 2017;35(4):822-9. doi: [10.1097/hjh.0000000000001220](https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001220)
197. Meehan M, Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2014;2(2):60-71. doi: [10.12974/2309-6128.2014.02.02.1](https://doi.org/10.12974/2309-6128.2014.02.02.1)
198. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74 (20) 2529-32. doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009)
199. Meyers K, López M, Ho J, Wills S, Rayalam S, Taval S. Lipocalin-2 deficiency may predispose to the progression of spontaneous age-related adiposity in mice. *Sci Rep [Internet]*. 2020[cited 2022 Apr 03];10:14589. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-71249-7.pdf> doi: [10.1038/s41598-020-71249-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-71249-7)
200. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system and cardiovascular autonomic control in aging. *Peptides [Internet]*. 2022[cited 2022 Jan 10];150:170733. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978121002412?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.peptides.2021.170733](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170733)

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

202. Milovanovic M, Pesic G, Nikolic V, Jevtovic-Stoimenov T, Vasic K, Jovic Z, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased IL-17 and TNF α levels in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(3):259-65. doi: [10.1590/s0066-782x2012005000019](https://doi.org/10.1590/s0066-782x2012005000019)

203. Miranda VPN, Dos Santos Amorim PR, Bastos RR, Canabrava KLR, Júnior MVM, et al. Association of Lifestyle and Body Composition on Risk Factors of Cardiometabolic Diseases and Biomarkers in Female Adolescents. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 03];2020:9170640. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368183/pdf/MI2020-9170640.pdf> doi: [10.1155/2020/9170640](https://doi.org/10.1155/2020/9170640)

204. Mokhtari E, Hajhashemy Z, Saneei P. Serum Vitamin D Levels in Relation to Hypertension and Pre-hypertension in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Front Nutr* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 03];9:829307. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961407/pdf/fnut-09-829307.pdf> doi: [10.3389/fnut.2022.829307](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.829307)

205. Mopidevi B, Kaw MK, Sivankutty I, Sudhir Jain, Perla SK, Kumar A. A polymorphism in intron I of the human angiotensinogen gene (hAGT) affects binding by HNF3 and hAGT expression and increases blood pressure in mice. *J Biol Chem*. 2019;294(31):11829-39. doi: [10.1074/jbc.ra119.007715](https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.007715)

206. Morris AP, Le TH, Wu H, Akbarov A, van der Most PJ, Hemani G, et al. Trans-ethnic kidney function association study reveals putative causal genes and effects on kidney-specific disease aetiologies. *Nat Commun* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 18];10(1):29. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318312/pdf/41467_2018_Article_7867.pdf doi: [10.1038/s41467-018-07867-7](https://doi.org/10.1038/s41467-018-07867-7)

207. Morvaridzadeh M, Sepidarkish M, Fazelian S, Rahimlou M, Omid A, Ardehali SH, et al. Effect of Calcium and Vitamin D Co-supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ther* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 10];42(3):e45-e63. Available from: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(20\)30031-X/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(20)30031-X/fulltext) doi: [10.1016/j.clinthera.2020.01.005](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.005)

208. Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J*. 2014;35(13):829-36. doi: [10.1093/eurheartj/ehu030](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu030)

209. Musso G, Saba F, Cassader M, Paschetta E, De Michieli F, Pinach S, et al. Angiotensin II Type 1 Receptor rs5186 Gene Variant Predicts Incident NAFLD and Associated Hypertension: Role of Dietary Fat-Induced Pro-Inflammatory Cell Activation. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):607-19. doi: [10.14309/ajg.00000000000000154](https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000000154)

210. Nassereddine S, Idrissi HH, Habbal R, Abouelfath R, Korch F, Haraka M, et al. The polymorphism G894 T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 10];19(1):127. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062870/pdf/12881_2018_Article_638.pdf doi: [10.1186/s12881-018-0638-1](https://doi.org/10.1186/s12881-018-0638-1)

211. National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Reference SNP (rs) Report rs5186 [Internet]. National Library of Medicine; 2021[cited 2022 Mar 03]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5186>

212. National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variation. Reference SNP (rs) Report rs2228572 [Internet]. National Library of Medicine; 2021[cited 2022 Mar 03]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228572>

213. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)

214. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)

215. Negri S, Faris P, Moccia F. Reactive Oxygen Species and Endothelial Ca²⁺ Signaling: Brothers in Arms or Partners in Crime? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 03];22(18):9821. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8465413/pdf/ijms-22-09821.pdf> doi: [10.3390/ijms22189821](https://doi.org/10.3390/ijms22189821)

216. Nguyen TN, Chow CK. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932-3. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01688-3)

217. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016;118:547-63. doi: [10.1161/circresaha.115.306249](https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306249)

218. Nunes Ivone FOC, Cavalcante AACM, Alencar MVOB, Carvalho MDF, Sarmiento JLR, Teixeira NSCCA, et al. Meta-Analysis of the Association Between the rs228570 Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Arterial Hypertension Risk. *Advances in Nutrition*. 2020;11(5):1211-220. doi: [10.1093/advances/nmaa076](https://doi.org/10.1093/advances/nmaa076)

219. Nunes Ivone FOC, Pinho FA, Cruz MSP, Paiva AA, Carvalho CMRG. Influence of Polymorphism of Vitamin D Receptor (Fok I) on Hypertension. *Braz Arch Biol Technol* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 19];63:e20190403. Available from: <https://www.scielo.br/j/babt/a/xwSXz9QW3Ctt4PZnbCfjHwg/?lang=en&format=pdf> doi: [10.1590/1678-4324-2020190403](https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020190403)

220. Oliveira-Sales EB, Colombari E, Abdala AP, Campos RR, Paton JF. Sympathetic overactivity occurs before hypertension in the two-kidney, one-clip model. *Exp Physiol*. 2016;101(1):67-80. doi: [10.1113/ep085390](https://doi.org/10.1113/ep085390)

221. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 01];4:18014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477925/pdf/nihms-1008119.pdf> doi: [10.1038/nrdp.2018.14](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14)

222. Otsuka T, Takada H, Nishiyama Y, Kodani E, Saiki Y, Kato K, et al. Dyslipidemia and the Risk of Developing Hypertension in a Working-Age Male Population. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016[cited 2022 Feb 21];5(3):e003053. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943276/pdf/JAH3-5-e003053.pdf> doi: [10.1161/jaha.115.003053](https://doi.org/10.1161/jaha.115.003053)

223. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):937-59. doi: [10.1161/circresaha.116.303647](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303647)

224. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(4):235-50. doi: [10.1038/s41569-020-00466-4](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4)

225. Padmanabhan TN, Dani S, Chopra VK, Guha S, Vasnawala H, Ammar R. Prevalence of sympathetic over activity in hypertensive patients - A pan India, non-interventional, cross sectional study. *Indian Heart J* [Internet]. 2014[cited 2022 Apr 07];66(6):686. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310990/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.ihj.2014.10.421](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2014.10.421)

226. Patel S, Hussain T. Dimerization of AT₂ and Mas Receptors in Control of Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2018[cited 2022 Mar 11];20(5):41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7479989/pdf/nihms-1610715.pdf>

doi: [10.1007/s11906-018-0845-3](https://doi.org/10.1007/s11906-018-0845-3)

227. Patrick DM, Van Beusecum JP, Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr Opin Physiol.* 2021;19:92-8. doi: [10.1016/j.cophys.2020.09.016](https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.09.016)

228. Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA.* 2008;299(11):1335-44. doi: [10.1001/jama.299.11.1335](https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1335)

229. Perwad F, Zhang MYH, Tenenhouse HS, Portale AA. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase expression in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2007[cited 2022 Jan 09];293(5):F1577–83. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajprenal.00463.2006> doi: [10.1152/ajprenal.00463.2006](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00463.2006)

230. Pijacka W, McBryde FD, Marvar PJ, Lincevicius GS, Abdala APL, Woodward L, et al. Carotid sinus denervation ameliorates renovascular hypertension in adult Wistar rats. *J Physiol.* 2016;594(21):6255-66. doi: [10.1113/jp272708](https://doi.org/10.1113/jp272708)

231. Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:5-11. doi: [10.1016/j.jsbmb.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.004)

232. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence. *Endocr Connect* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 25];8:R27–R43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365669/pdf/EC-18-0432.pdf> doi: [10.1530/EC-18-0432](https://doi.org/10.1530/EC-18-0432)

233. Pothen L, Verdoy R, De Mulder D, Esfahani H, Farah C, Michel LYM, et al. Sustained Downregulation of Vascular Smooth Muscle Acta2 After Transient Angiotensin II Infusion: A New Model of "Vascular Memory". *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 09];9:854361. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8964264/pdf/fevm-09-854361.pdf> doi: [10.3389/fevm.2022.854361](https://doi.org/10.3389/fevm.2022.854361)

234. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic

peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;191:341-66. doi: [10.1007/978-3-540-68964-5_15](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15)

235. Qian X, Guo D, Zhou H, Qiu J, Wang J, Shen C, et al. Interactions Between PPAR γ and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(2):90- 7. doi: [10.1089/gtmb.2017.0141](https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0141)

236. Quarti-Trevano F, Seravalle G, Grassi G. Clinical Relevance of the Sympathetic-Vascular Interactions in Health and Disease. *Biomedicines* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 02];9(8):1007. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394495/pdf/biomedicines-09-01007.pdf> doi: [10.3390/biomedicines9081007](https://doi.org/10.3390/biomedicines9081007)

237. Razbekova M, Issanov A, Chan MY, Chan R, Yerezhepov D, Kozhamkulov U, et al. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(1):90-101. doi: [10.1136/bmjnph-2020-000139](https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000139)

238. Reddy SP, Mbewu AD, Williams DR, Harriman NW, Sewpaul R, Morgan JW, et al. Race, geographical location and other risk factors for hypertension: South African National Health and Nutrition Examination Survey 2011/12. *SSM Popul Health* [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 15];16:100986. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8671114/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.ssmph.2021.100986](https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100986)

239. Rezavand N, Tabarok S, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mohammadi E, Rahimi Z. The effect of VDR gene polymorphisms and vitamin D level on blood pressure, risk of preeclampsia, gestational age, and body mass index. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):6441-8. doi: [10.1002/jcb.27934](https://doi.org/10.1002/jcb.27934)

240. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2010[cited 2022 Mar 27];298:F485–99. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2838589/>

doi:

[10.1152/ajprenal.00608.2009](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00608.2009)

241. Riccio DA, Schoenfish MH. Nitric oxide release: Part I. Macromolecular scaffolds. *Chem Soc Rev.* 2012;41(10):3731-41. doi: [10.1039/c2cs15272j](https://doi.org/10.1039/c2cs15272j)

242. Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34(4):431-40. doi: [10.1038/hr.2010.264](https://doi.org/10.1038/hr.2010.264)

243. Rossier BC, Staub O, Hummler E. Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Lett.* 2013;587(13):1929-41. doi: [10.1016/j.febslet.2013.05.013](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.05.013)

244. Roth GA, Mensah GA, Johnson CA, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010)

245. Salfati E, Morrison AC, Boerwinkle E, Chakravarti A. Direct Estimates of the Genomic Contributions to Blood Pressure Heritability within a Population-Based Cohort (ARIC). *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2022 Feb 07];10(7):e0133031. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4498745/pdf/pone.0133031.pdf> doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133031>

246. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2012[cited 2022 Mar 23];3(1):7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3331829/pdf/2042-6410-3-7.pdf> doi: [10.1186/2042-6410-3-7](https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-7)

247. Saravi B, Li Z, Lang CN, et al. The Tissue Renin-Angiotensin System and Its Role in the Pathogenesis of Major Human Diseases: Quo Vadis? *Cells* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 23];10(3):650. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999456/pdf/cells-10-00650.pdf>

doi: [10.3390/cells10030650](https://doi.org/10.3390/cells10030650)

248. Saxena TK, Maheshwari S, Saxena M. Aetiopathogenesis of type-2 diabetes mellitus: could chronic stress play an important role? *J Assoc Physicians India*. 2014;62(6):484-9.

249. Schmidt K, de Wit C. Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor and Myoendothelial Coupling: The in vivo Perspective. *Front Physiol* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 11];11:602930. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7786115/pdf/fphys-11-602930.pdf> doi: [10.3389/fphys.2020.602930](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.602930)

250. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(3):97-209. doi: [10.1152/physiol.00037.2016](https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2016)

251. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):713–9. doi: [10.1016/j.amjhyper.2007.01.017](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.01.017)

252. Scragg R. Limitations of vitamin D supplementation trials: Why observational studies will continue to help determine the role of vitamin D in health. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;177:6-9. doi: [10.1016/j.jsbmb.2017.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.06.006)

253. Semianiv M, Sydoruk L, Biletsky S, Petrynych O, Kazantseva T, Repchuk Yu, et al. Lipid disorders and essential arterial hypertension risk depending on AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes polymorphism. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e127. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/LIPID_DISORDERS_AND_ESSENTIAL_ARTERIAL.315.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000836552.30876.66](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000836552.30876.66)

254. Semianiv M, Sydoruk L, Biletsky S, Petrynych O, Repchuk Y, Semianiv I, et al. The association of 25-hydroxyvitamin D, parathormone, ionized calcium and the risk of essential hypertension. *Journal of Hypertension* [Internet].

2021[cited 2022 May 15];39(e-Suppl 1):e156. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2021/04001/the_association_of_25_hydroxyvitamin_d.436.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4)

255. Semianiv M, Sydorчук L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorчук A, et al. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2021;28(3):284-91. doi: [10.46389/rjd-2021-1042](https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1042)

256. Semianiv M, Sydorчук L, Semianiv I, Sydorчук R. Dyslipidemia as a predictor of essential arterial hypertension depending on AGTR1 (RS5186) and VDR (RS2228570) genes polymorphism. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2022;29(2):253-60. doi: [10.46389/rjd-2022-1100](https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1100)

257. Semianiv M, Sydorчук L. Clinical and Metabolic Parameters, Ca²⁺, Parathormone Depending on Serum 25(OH)D Concentration in Hypertensive Patients in the West-Ukrainian Population. Journal of Education, Health and Sport, 2021;11(12):150-7. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.12.010](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.010)

258. Semianiv M. 25(OH)D as a risk factor of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Journal of Hypertension [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e222-e3 Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/25_OH_D_AS_A_RISK_FACTOR_OF_ESSENTIAL_ARTERIAL.612.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec)

259. Semianiv MM, Sydorчук 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 arterial hypertension. J Med Life. 2021;14(6):782-9. doi: [10.25122/jml-2021-0018](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018)

260. Semianiv MM. Clinical and demographic characteristics of patients with essential hypertension, taking into account the AGTR1 1666 A>C gene polymorphism. В: Матеріали 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю

професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.107-108.

261. Semianiv MM. The effect of mineral metabolism and 25-hydroxyvitamin D on the risk of essential hypertension. В: Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020, с. 104.

262. Semianiv MM. The role of vitamin D3 in diagnostics and prognosis of essential hypertension. В: Матеріали 100-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с.131-2.

263. Semianiv MM. Hormonal and metabolic risk factors of essential arterial hypertension depending on polymorphic variants of the AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 105-6.

264. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23(3):175-9. doi: [10.1007/s40292-016-0137-4](https://doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4)

265. Shakhanova A, Aukenov N, Nurtazina A, Massabayeva M, Massabayeva M, Babenko D, Adiyeva M, et al. Association of polymorphism genes LPL, ADRB2, AGT and AGTR1 with risk of hyperinsulinism and insulin resistance in the Kazakh population. Biomedical Reports [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 05];13(5):35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441600/pdf/br-13-05-01342.pdf> doi: [10.3892/br.2020.1342](https://doi.org/10.3892/br.2020.1342)

266. Shu L, Huang K. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure

parameters in patients with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(7):488-96. doi: [10.1016/j.jash.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.04.009)

267. Singh KD, Karnik SS. Angiotensin Receptors: Structure, Function, Signaling and Clinical Applications. *J Cell Signal* [Internet]. 2016[cited 2022 Feb 10];1(2):111. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976824/pdf/nihms803813.pdf> doi: [10.4172/jcs.1000111](https://doi.org/10.4172/jcs.1000111)

268. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(2):132-42. doi: [10.2174/1573402111666150529130922](https://doi.org/10.2174/1573402111666150529130922)

269. Smith JG, Newton-Cheh C. Genome-wide association studies of late-onset cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:131-41. doi: [10.1016/j.yjmcc.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.04.004)

270. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(3):217-22. doi: [10.1016/j.amjhyper.2003.10.010](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.10.010)

271. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:126–32. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01931-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01931-9)

272. Soltész B, Pikó P, Sándor J, Kósa Z, Ádány R, Fialat S. The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 12];15(6):e0234547. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299387/pdf/pone.0234547.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0234547](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234547)

273. Soundararajan R, Pearce D, Ziera T. The role of the ENaC-regulatory complex in aldosterone-mediated sodium transport. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):242-7. doi: [10.1016/j.mce.2011.11.003](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.11.003)

274. Sousa AC, Reis RP, Pereira A, Borges S, Freitas AI, Guerra G, et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population. *Acta Med Port.* 2018;31(10):542-50. doi: [10.20344/amp.9184](https://doi.org/10.20344/amp.9184)
275. Speck D, Kleinau G, Szczepek M, Kwiatkowski D, Catar R, Philippe A, et al. Angiotensin and Endothelin Receptor Structures With Implications for Signaling Regulation and Pharmacological Targeting. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 26];13:880002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9063481/pdf/fendo-13-880002.pdf> doi: [10.3389/fendo.2022.880002](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.880002)
276. Stansfeld SA. Noise Effects on Health in the Context of Air Pollution Exposure. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(10):12735-60. doi: [10.3390/ijerph121012735](https://doi.org/10.3390/ijerph121012735)
277. Su SL, Lu KC, Lin YF, Hsu YJ, Lee PY, Yang HY, et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II Type I receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;13(1):148-54. doi: [10.1177/1470320311430989](https://doi.org/10.1177/1470320311430989)
278. Surendran P, Drenos F, Young R, Warren H, Cook JP, Manning AK, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2016;48(10):1151-61. doi: [10.1038/ng.3654](https://doi.org/10.1038/ng.3654)
279. Swapna N, Vamsi UM, Usha G, Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J Hum Genet.* 2011;17:201-6. doi: [10.4103/0971-6866.92104](https://doi.org/10.4103/0971-6866.92104)
280. Sydoruk L, Dzhuryak V, Sydoruk A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocrine Regulations.* 2020;54(3):217-26. doi: [10.2478/enr-2020-0024](https://doi.org/10.2478/enr-2020-0024)

281. Sydorчук L, Yarynych Y, Knut R, Sydorчук A, Matyukha L, Sydorчук O, et al. Hepatocytes function and adipokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the ACE (rs4646994) and PPAR-g2 (rs1801282) genes polymorphisms. *Rev Med Chir Soc Med Nat, Iași*. 2018;122(2):358-64.

282. Sydorчук LP, Amosova KM. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension. *The New Armenian Medical J*. 2011;5 (2):35-43.

283. Sydorчук LP, Gaborets IY, Sydorчук AR, et al. Combined Effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) Genes Polymorphism in Patients with Arterial Hypertension in the Realization of Molecular Mechanisms of Left Ventricular Hypertrophy. *New Armenian Medical J*. 2013;7(2):32-42.

284. Sydorчук LP, Semianiv MM, Babaliuk OA, Popovych DV. The influence of mineral metabolism and 25-hydroxyvitamin D on the risk of essential hypertension. In: *Proceedings of the 11th International scientific and practical conference Scientific achievements of modern society; 2020 Apr 24-26; Liverpool, United Kingdom*. Liverpool: Cognum Publishing House; 2020, p. 128-33.

285. Sydorчук LP, Semyaniv MM. The role of polymorphism of angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE (AGTR1) in the development of arterial hypertension. В: *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Первинна медична допомога в ракурсі світових практик; 2019 Чер 06-07; Київ*. Київ; 2019, с. 62–3.

286. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Sliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 08];21(18):6644. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554927/pdf/ijms-21-06644.pdf> doi: [10.3390/ijms21186644](https://doi.org/10.3390/ijms21186644)

287. Takahashi H, Yoshika M, Komiyama Y, Nishimura M. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative system,

oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. *Hypertens Res.* 2011;34(11):1147-60. doi: [10.1038/hr.2011.105](https://doi.org/10.1038/hr.2011.105)

288. Tamaki M, Miyashita K, Hagiwara A, Wakino S, Inoue H, Fujii K, et al. Ghrelin treatment improves physical decline in sarcopenia model mice through muscular enhancement and mitochondrial activation. *Endocr J* [Internet]. 2017[cited 2022 Mar 23];64(Suppl):S47-S51. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/64/Suppl./64_64.S47/_pdf/-char/en doi: [10.1507/endocrj.64.s47](https://doi.org/10.1507/endocrj.64.s47)

289. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 15];21(8):63. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591187/pdf/11906_2019_Article_964.pdf doi: [10.1007/s11906-019-0964-5](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0964-5)

290. Tang N, Ma J, Tao R, Chen Z, Yang Y, He Q, et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Sci Rep* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 26];12(1):927. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8766602/pdf/41598_2022_Article_4968.pdf doi: [10.1038/s41598-022-04968-8](https://doi.org/10.1038/s41598-022-04968-8)

291. Tao S, Yuan Q, Mao L, Chen FL, Ji F, Cui ZH. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget.* 2017;8(40):67605-13. doi: [10.18632/oncotarget.18754](https://doi.org/10.18632/oncotarget.18754)

292. Torres YC, Pérez AF, Puerta RC, Valdez MV, Castillo IS. Vitamin D deficiency and hypertension. Supporting evidence. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(1):42-8.

293. Tran N, Garcia T, Aniq M, Ali S, Ally A, Nauli SM. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res.* 2022;15(2):153-77.

294. Tu N Nguyen, Clara K Chow. Global and national high blood pressure burden and control. *The Lancet.* 2021;398(10304):932-3. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01688-3)

295. Tziastoudi M, Stefanidis I, Zintzaras E. The genetic map of diabetic nephropathy: evidence from a systematic review and meta-analysis of genetic association studies, *Clinical Kidney J.* 2020;13(5):768-81. doi: [10.1093/ckj/sfaa077](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa077)
296. Uitterlinden AG, Fang, van Meurs Y, Pols JBJ, Van Leeuwen JPTM HAP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143–56. doi: [10.1016/j.gene.2004.05.014](https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014)
297. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-57. doi: [10.1161/hypertensionaha.120.15026](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026)
298. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension.* 2010;56(5):774-9. doi: [10.1161/hypertensionaha.109.140160](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.140160)
299. Vaidya A, Sun B, Forman JP, Hopkins PN, Brown NJ, Kolatkar NS, et al. The Fok1 vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(6):783-90. doi: [10.1111/j.1365-2265.2011.03991.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03991.x)
300. Velho I, Figuera TM, Ziegelmann PK, Spritzer PM. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology.* 2017;5(5):881-8. doi: [10.1111/andr.12382](https://doi.org/10.1111/andr.12382)
301. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 11];141(9):e139-e596. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000757> doi: [10.1161/CIR.0000000000000757](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757)
302. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph

(MORGAM) project. Hypertension. 2012;60:1117-23. doi: [10.1161/hypertensionaha.112.201400](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.201400)

303. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)

304. Wang L, Chu A, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Sesso HD. Common genetic variations in the vitamin D pathway in relation to blood pressure. *Am J Hypertens*. 2014;27(11):1387-95. doi: [10.1093/ajh/hpu049](https://doi.org/10.1093/ajh/hpu049)

305. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr*. 2013;52:1771-9. doi: [10.1007/s00394-012-0480-8](https://doi.org/10.1007/s00394-012-0480-8)

306. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-29. doi: [10.1161/circoutcomes.112.967604](https://doi.org/10.1161/circoutcomes.112.967604)

307. Wang RZ, Yang YX, Li HQ, Shen XN, Chen SD, Cui M, et al. Genetically determined low income modifies Alzheimer's disease risk. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 14];9(15):1222. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421944/pdf/atm-09-15-1222.pdf> doi: [10.21037/atm-21-344](https://doi.org/10.21037/atm-21-344)

308. Wang Y, Wang JG. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse*. 2018;6:169-86. doi: [10.1159/000496150](https://doi.org/10.1159/000496150)

309. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523(1):123-33. doi: [10.1016/j.abb.2012.04.001](https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001)

310. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet*. 2017;49(3):403-15. doi: [10.1038/ng.3768](https://doi.org/10.1038/ng.3768)

311. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017;49(3):403-15. doi: [10.1038/ng.3768](https://doi.org/10.1038/ng.3768)

312. Wenclewska S, Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Bunk M, Śliwińska A. Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci [Internet].* 2019[cited 2022 Feb 11];20(12):2891. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628266/pdf/ijms-20-02891.pdf> doi: [10.3390/ijms20122891](https://doi.org/10.3390/ijms20122891)

313. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52:401-9. doi: [10.1016/j.pcad.2009.12.004](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.12.004)

314. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, Anderson CAM, Antman EM, Campbell N, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation.* 2012;126(24):2880-9. doi: [10.1161/cir.0b013e318279acbf](https://doi.org/10.1161/cir.0b013e318279acbf)

315. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. doi: [10.1161/hyp.0000000000000066](https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000066)

316. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T_H17 axis and disease. *Nature.* 2017;551(7682):585-9. doi: [10.1038/nature24628](https://doi.org/10.1038/nature24628)

317. Willems HM, van den Heuvel EG, Carmeliet G, Schaafsma A, Klein-Nulend J, Bakker AD. VDR dependent and independent effects of 1,25-

dihydroxyvitamin D3 on nitric oxide production by osteoblasts. *Steroids*. 2012;77(1-2):126-31. doi: [10.1016/j.steroids.2011.10.015](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.10.015)

318. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei AE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)

319. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)

320. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:29-43. doi: [10.1016/j.jsbmb.2016.12.016](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.016)

321. Wolf VL, Ryan MJ. Autoimmune Disease-Associated Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 02];21(1):10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394456/pdf/11906_2019_Article_914.pdf doi: [10.1007/s11906-019-0914-2](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0914-2)

322. Wong WT, Wong SL, Tian XY, Huang Y. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;55(4):300-7. doi: [10.1097/fjc.0b013e3181d7671c](https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e3181d7671c)

323. World Health Organization. More than 700 million people with untreated hypertension [Internet]. Geneva: WHO; 2021[cited 2022 Apr 08]. Available from: <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>

324. Wu L, Sun D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2017;31(9):547-54. doi: [10.1038/jhh.2017.12](https://doi.org/10.1038/jhh.2017.12)

325. Xia Z, Hu YZ, Han ZT, Bai J, Li RS, Geng Y, et al. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and essential hypertension in Beijing elderly male patients. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*. 2019;21:12-7.

326. Yang M, Yang BO, Gan H, Li X, Xu J, Yu J, et al. Anti-inflammatory

effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes. *Exp Ther Med*. 2015;9(5):1739-44. doi: [10.3892/etm.2015.2321](https://doi.org/10.3892/etm.2015.2321)

327. Yiu YF, Yiu KH, Siu CW, Chan YH, Li SW, Wong LY, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):140-6. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.013](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.013)

328. Zattar LC, Boing AF, Giehl MWC, d'Orsi E. Prevalence and factors associated with high blood pressure, awareness, and treatment among elderly in Southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(3):507-21. doi: [10.1590/s0102-311x2013000300009](https://doi.org/10.1590/s0102-311x2013000300009)

329. Zeller T, Blankenberg S, Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease--an update 2011. *Clin Chem*. 2012;58(1):92-103. doi: [10.1373/clinchem.2011.170431](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.170431)

330. Zhang C, Franklin CL, Ericsson AC. Consideration of Gut Microbiome in Murine Models of Diseases. *Microorganisms* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 27];9(5):1062. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8156714/pdf/microorganisms-09-01062.pdf> doi: [10.3390/microorganisms9051062](https://doi.org/10.3390/microorganisms9051062)

331. Zhang J. Association between vitamin D receptor heritable variation and hypertension. *J Clin Med Pract*. 2018;22:138-40.

332. Zhang M, Mueller NT, Wang H, Hong X, Appel LJ, Wang X. Maternal Exposure to Ambient Particulate Matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ During Pregnancy and the Risk for High Blood Pressure in Childhood. *Hypertension*. 2018;72(1):194-201. doi: [10.1161/hypertensionaha.117.10944](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10944)

333. Zhang X, Zhou Y, Ma R. Potential effects and application prospect of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 11];36(1):108056. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872721002701?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jdiacomp.2021.108056](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108056)

334. Zhao Z, Gong C, Gao Y, Liu X, Wu S, Zhao H, et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Cardiovascular Developmental Critical Genes and Hypertension: A Propensity Score Matching Analysis. *Int J Hypertens* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 01];2020:ID9185697. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/ijhy/2020/9185697.pdf> doi: [10.1155/2020/9185697](https://doi.org/10.1155/2020/9185697)

335. Zhou ZH, Bubien JK. Nongenomic regulation of ENaC by aldosterone. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2001[cited 2022 Mar 14];281(4):C1118-30. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajpcell.2001.281.4.C1118> doi: [10.1152/ajpcell.2001.281.4.c1118](https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.281.4.c1118)

336. Zhu M, Yang M, Lin J, Zhu H, Lu Y, Wang B, et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* [Internet]. 2017[cited 2022 Feb 07];18(1):1470320316688774. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5843879/pdf/10.1177_1470320316688774.pdf doi: [10.1177/1470320316688774](https://doi.org/10.1177/1470320316688774)

337. Zhu YB, Li ZQ, Ding N, Yi HL. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to hypertension: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(20):9066-74. doi: [10.26355/eurrev_201910_19309](https://doi.org/10.26355/eurrev_201910_19309)

338. Zhu Z, Xiong S, Liu D. The gastrointestinal tract: an initial organ of metabolic hypertension? *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(5):1681-94. doi: [10.1159/000443107](https://doi.org/10.1159/000443107)

339. Zierold C, Nehring JA, DeLuca HF. Nuclear receptor 4A2 and C/EBPbeta regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460(2):233-9. doi: [10.1016/j.abb.2006.11.028](https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.11.028)

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):99-104. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

2. Сем'янів ММ. Зв'язок артеріального тиску, індексу маси тіла із антропометричними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):63-9. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.12) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

3. Semianiv M, Sydoruk L. Clinical and Metabolic Parameters, Ca²⁺, Parathormone Depending on Serum 25(OH)D Concentration in Hypertensive Patients in the West-Ukrainian Population. Journal of Education, Health and Sport, 2021;11(12):150-7. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.12.010](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.010) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).

4. Semianiv MM, Sydoruk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Palamar AO, Muzyka NY, Korovenkova OM, Blazhiievskaya OM, Sydor VV, Sydoruk AR, Semianiv IO, Sydoruk RI. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. J Med Life. 2021;14(6):782-9. doi: [10.25122/jml-2021-0018](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну

обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).

5. Semianiv M, Sydorчук L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorчук A, Vasiuk V, Dzhuryak V, Semianiv I, Sydorчук R. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2021;28(3):284-91. doi: [10.46389/rjd-2021-1042](https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1042) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).

6. Semianiv M, Sydorчук L, Semianiv I, Sydorчук R. Dyslipidemia as a predictor of essential arterial hypertension depending on AGTR1 (RS5186) and VDR (RS2228570) genes polymorphism. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2022;29(2):253-60. doi: [10.46389/rjd-2022-1100](https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1100) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Сем'янів ММ. Ожиріння як чинник ризику розвитку есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму генів AGTR1 (rs5186) та VDR (rs2228570). В: Матеріали наук.-прак. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 128-9. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).

8. Semianiv MM. Hormonal and metabolic risk factors of essential arterial hypertension depending on polymorphic variants of the AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 105-6. (Здобувачка проводила відбір та обстеження

хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).

9. Semianiv MM. Clinical and demographic characteristics of patients with essential hypertension, taking into account the AGTR1 1666 A>C gene polymorphism. В: Матеріали 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.107-108. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).*

10. Semianiv MM. The effect of mineral metabolism and 25-hydroxyvitamin D on the risk of essential hypertension. В: Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020, с. 104. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).*

11. Semianiv MM. The role of vitamin D3 in diagnostics and prognosis of essential hypertension. В: Матеріали 100-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с.131-2. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).*

12. Сем'янів ММ. Поліморфізм гена A1166C рецептора ангіотензину II (AGTR1) як чинник ризику розвитку артеріальної гіпертензії. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині; 2019 Кві 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя: Медуніверситет; 2019, с. 50. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

13. Semianiv M, Sydorчук L, Biletsky S, Petrynych O, Repchuk Y, Semianiv I, Kazantseva T, Sokolenko A, Voroniuk K. The association of 25-hydroxyvitamin D, parathormone, ionized calcium and the risk of essential hypertension. Journal of Hypertension [Internet]. 2021[cited 2022 May 15];39(e-Suppl 1):e156. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2021/04001/the_association_of_25_hydroxyvitamin_d.436.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746100.28439.b4)

(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).

14. Semianiv M. 25(OH)D as a risk factor of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Journal of Hypertension [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e222-e3 Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/25_OH_D_AS_A_RISK_FACTOR_OF_ESSENTIAL_ARTERIAL.612.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837740.17263.ec)

(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).

15. Semianiv M, Sydorчук L, Biletsky S, Petrynych O, Kazantseva T, Repchuk Yu, Semianiv I, Sokolenko A, Yarynych Yu, Voroniuk K. Lipid disorders and essential arterial hypertension risk depending on AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes polymorphism. Journal of Hypertension [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 23];40(Suppl 1):e127. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/LIPID_DISORDERS_AND_ESSENTIAL_ARTERIAL.315.aspx doi: [10.1097/01.hjh.0000836552.30876.66](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000836552.30876.66)

(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).

16. Sydorчук LP, Semyaniv MM. The role of polymorphism of angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE (AGTR1) in the development of arterial

hypertension. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Первинна медична допомога в ракурсі світових практик; 2019 Чер 06-07; Київ. Київ; 2019, с. 62–3. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).*

17. Sydorчук LP, Semianiv MM, Babaliuk OA, Popovych DV. The influence of mineral metabolism and 25-hydroxyvitamin D on the risk of essential hypertension. In: Proceedings of the 11th International scientific and practical conference Scientific achievements of modern society; 2020 Apr 24-26; Liverpool, United Kingdom. Liverpool: Cognum Publishing House; 2020, p. 128-33. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез, переклад тез на англійську мову).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

18. Сем'янів М, Сидорчук Л, Петринич О, Казанцева Т, Репчук Ю, Соколенко А, Сем'янів І, Воронюк К. Особливості чинників ризику у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію мешканців північної Буковини. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2021 Гру 01; Умань. Умань; 2021, с. 223-8. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю: «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці; 18-19 жовтня 2018) *(доповідь)*.
2. 100-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» присвячена 75-річчю БДМУ (м.Чернівці, 11,13,18 лютого 2019) *(доповідь, публікація)*.
3. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (м.Запоріжжя, 11-12 квітня 2019) *(доповідь, публікація)*.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю: «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (Київ; 6-7 червня, 2019) *(доповідь, публікація)*.
5. 11th International scientific and practical conference. 2020 June 24-26, Liverpool, United Kingdom. *(публікація)*
6. 101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці 10, 12, 17 лютого 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
7. 102-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці 8, 10, 15 лютого 2021 року) *(доповідь, публікація)*.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю: «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (Чернівці 15-16 жовтня 2021) *(доповідь)*.

9. Всеукраїнська науково-практична конференція «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу» (1 грудня 2021 р., Умань) *(доповідь, публікація)*.

10. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» присвячена 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни 15-16 квітня 2021 року, Чернівці *(доповідь, публікація)*.

11. 103-я науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці 07, 09, 14 лютого 2022 року) *(доповідь, публікація)*.

12. Joint Meeting ESH-ISH 2021 ON-AIR (2021 April 11-14, Glasgow, United Kingdom) *(доповідь, публікація)*.

13. 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection «Focus on hypertension and heart failure phenotypes» (2022 June 17-20, Athens, Greece) *(доповідь, публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Буковинського державного
 медичного університету
 доцент Ігор ГЕРУШ
 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Оцінка метаболічних та молекулярно-імунологічних чинників, ролі вітаміну Д у діагностиці та прогнозуванні артеріальної гіпертензії у загальнолікарській практиці»
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, здобувач Сем'янів М.М.
3. **Джерело інформації:**
 - Semianiv M, Sydorhuk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorhuk 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. 28(3), 284-291. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>.
 - Сем'янів М.М. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію / 2020;4(96)- С.99-104 DOI:<https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109>
 - М. Сем'янів. Ожиріння як чинник ризику розвитку есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму генів AGTR1 (rs5186) та VDR (rs2228570). Матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» присвячена 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни 15-16 квітня 2021 року – (15-16 квітня 2021 р., Чернівці). С.128-129
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України
5. **Терміни впровадження:** січень 2021 р. – грудень 2021 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).

Завідувач кафедри сімейної медицини

Буковинського державного медичного університету

д.мед.н., професор



Лариса СИДОРЧУК

ДОДАТОК В.2



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Глибоцький РЦ ПМСД"

Анжела ВАТРИЧУК

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб раннього прогнозування метаболічно-гормональних розладів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму гена рецептора 1-го типу ангіотензину II (AGTR1 (rs5186))»

(назва пропозиції для впровадження)

- Буковинський державний медичний університет,
58002, м. Чернівці, Театральна пл. 2
Сем'янів Маріанна Миколаївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Semianiv, M., Sydorhuk, L., Fedonyuk, L., Nebesna, Z.,
Kamyshnyi, O., Sydorhuk, A., Vasiuk, V., Dzhuryak, V., Semianiv, I.,
& Sydorhuk, R.
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):284-291

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

- Впроваджено за 2022 р. в КНП "Глибоцький РЦ ПМСД"
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 01.2022 р. по 06.2022 р.
- Загальна кількість спостережень: 20
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність
раннього прогнозування метаболічно-гормональних розладів у хворих на
есенційну артеріальну гіпертензію

| Показники | За даними | |
|-------------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| | Розробників | Установи, яка проводила впровадження |
| Ефективність раннього прогнозування | 95% | 90% |

- Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

завідувач Глибоцької АЗНІСМ
КНП "Глибоцький РЦ ПМСД"

«2»



Галина ШКРОБАНЕЦЬ

ДОДАТОК В.3



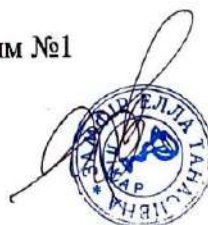
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб раннього прогнозування метаболічно-гормональних розладів у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну D (VDR (rs2228570))
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; асистент кафедри сімейної медицини Сем'янів Маріанна Миколаївна
3. **Джерело інформації:** Semianiv, M., Sydorчук, L., Fedonyuk, L., Nebesna, Z., Kamyshnyi, O., Sydorчук, A., Vasiuk, V., Dzhuryak, V., Semianiv, I., & Sydorчук, R. 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):284-291
4. **Назва лікувального закладу:** терапевтичне відділення №1 КНП «Міська поліклініка №1» Чернівецької міської ради
5. **Термін впровадження:** березень 2022 року – червень 2022 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 30
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

| Показники | За даними | |
|-------------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| | Розробників | Установи, яка проводила впровадження |
| Ефективність раннього прогнозування | 93,33% | 90% |

8. **Зауваження, додатки немає**

Відповідальний за впровадження:
 Завідувачка терапевтичним відділенням №1
 КНП «Міська поліклініка №1»
 Чернівецької міської ради
 «__» _____ 2022 р.



Елла ЗАМФІР

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Міська поліклініка №3»
 Чернівецької міської ради
 Юрій ЛИСЮК
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « _____ » _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб ранньої діагностики тяжкості перебігу ЕАГ залежно від поліморфізму A1166C гена AGTR1»

(назва пропозиції для впровадження)

- Буковинський державний медичний університет,
58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2
Сем'янів Маріанна Миколаївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Сем'янів М.М. Буковинський медичний вісник. 2020; Т.24,4(96):99-104.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2021 р. в КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 03.2021 р. по 11.2021 р.
- Загальна кількість спостережень: 30
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики есенційної артеріальної гіпертензії

| Показники | За даними | |
|----------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| | Розробників | Установи, яка проводила впровадження |
| Ефективність ранньої діагностики | 95% | 90% |

- Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 завідувач відділення сімейної медицини
 КНП «Міська поліклініка №3»
 Чернівецької міської ради
 « _____ » _____ 2021 р.


 Василь БОЙКО

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Тернопільська
комунальна міська лікарня №2»
Тернопільської міської ради

Ростислав ЛЕВЧУК

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб ранньої діагностики та прогнозування змін показників мінерального обміну залежно від концентрації 25-гідроксिवітаміну D у плазмі крові хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; здобувач кафедри сімейної медицини Семіанів Маріанна Миколаївна, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
1. Джерело інформації: Semianiv M., Sydorchuk L. Clinical and Metabolic Parameters, Ca²⁺, Parathormone Depending on Serum 25(OH)D Concentration in Hypertensive Patients in the West-Ukrainian Population, Journal of Education, Health and Sport, 2021;11(12):150-7.
3. Назва лікувального закладу: відділення терапії №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
4. Термін впровадження: січень 2022 року – червень 2022 року.
5. Загальна кількість спостережень: 28
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% | 78,6% |

7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка відділення терапії №2
КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
Тернопільської міської ради
« » 2022 р.

Лілія СКЛАДАНІУК

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічних та методичних
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського,
професор Аркадій Ігоревич



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу».
- Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Театральна пл.,2; здобувач кафедри сімейної медицини Сем'янів М.М.
- Джерело інформації:**
Сем'янів М.М. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;4(96):99-104. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109>
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 arterial hypertension. Journal of medicine and life. 2021;14(6):782-9. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018>
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://doi.org/10.46389/rjd-2021-1042> <https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1042>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра терапії та сімейної медицини медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
- Терміни впровадження:** січень 2022 р. – червень 2022 р.
- Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріалі лекцій, практичних занять, самостійної роботи).
- Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних та генетичних предиктив.

Завідувачка кафедри терапії та сімейної медицини
медичного факультету Тернопільського
національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського,
д.мед.н., професорка ЗВО

Лілія БАБІНЕЦЬ

ДОДАТОК В.7



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб раннього прогнозування тяжкості перебігу есенціальної артеріальної гіпертензії залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D (VDR (rs2228570))»
- Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; здобувач кафедри сімейної медицини Сем'янів Маріанна Миколаївна, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
- Джерело інформації:** Semianiv, M. M., Sydorchuk, L. P., Dzhuryak, V. S., Gerush, O. V., Vasylovich Gerush, O., Palamar, A. O., Muzyka, N. Y., Korovenkova, O. M., Blazhiiivska, O. M., Sydor, V. V., Sydorchuk, A. R., Semianiv, I. O., & Sydorchuk, R. I. (2021).; Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. Journal of medicine and life, 14(6), 782–789.
- Назва лікувально закладу:** ТОВ «Гемо Медика Україна», м.Ужгород
- Термін впровадження:** березень 2022 року по червень 2022 року.
- Загальна кількість спостережень:** 20.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

| Показники | За даними | |
|----------------------------|-----------|----------------------------|
| | Авторів | Організації, що впровадила |
| Ефективність прогнозування | 93% | 90% |

- Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Доцільне подальше впровадження.
- Відповідальна за впровадження:**

Медичний директор
ТОВ «Гемо Медика Україна»

«___» _____ 2022 р.

Тимченко А.І.

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету №2
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
д.м.н., проф. В. В. Калій
2022



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики та прогнозування есенціальної артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу».
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Театральна пл.2; здобувачка кафедри сімейної медицини Сем'янів Маріанна Миколаївна., д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
3. **Джерело інформації:**
 - Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;4(96):99-104. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109>
 - Semianiv MM, Sydorochuk 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 arterial hypertension. Journal of medicine and life. 2021;14(6):782-9. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018>
 - Semianiv M, Sydorochuk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorochuk 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://doi.org/10.46389/rjd-2021-1042>
3. **Впроваджено в роботу** кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2, ДВНЗ «УжНУ»
4. **Терміни впровадження:** січень 2022 р. – червень 2022 р.
5. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних та генетичних предиктив.

Завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги
Ужгородського національного університету
к.мед.н., доцент

Павло КОЛЕСНИК