

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

Кваліфікаційна наукова
праця на *правах рукопису*

Воронюк Ксенія Олександрівна

УДК 616.13-018.74-008.6-06:616.12-008.331.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У
ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З
УРАХУВАННЯМ ПРЕДИКТОРІВ ЇХ РОЗВИТКУ**

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 _____ К.О. Воронюк

Науковий керівник Сидорчук Лариса Петрівна, доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Воронюк К.О. Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я", за спеціальністю 222 "Медицина" – Буковинський державний медичний університет, Чернівці, 2023.

Дисертація присвячена покращенню діагностики та прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) за есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) з урахуванням метаболічних, гормональних змін, мінерального обміну, гуморальних і антропометричних параметрів, статі та молекулярно-генетичних маркерів (поліморфізму генів гуанін нуклеотид-зв'язуючого протеїну *beta-3 GNB3* (rs5443; 825C>T) та ангіотензиногену *AGT* (rs4762; 521C>T)). Вперше обґрунтовано і розроблено нові способи ранньої діагностики і прогнозування ГЛШ за ЕАГ, виділено групи ризику.

Відбір хворих для дослідження проводили з урахуванням вітчизняної клінічної настанови "Артеріальна гіпертензія" (2017), Наказу МОЗ України №384 (2012) та рекомендацій Європейських товариств кардіології і гіпертензії [16, 17, 251]. Скринінг на відповідність критеріям включення та виключення пройшли 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії (ГЛШ), 1-3 ступенів елевації артеріального тиску (АТ), помірного/високого/дуже високого серцево-судинного ризику (ССР). Серед них – 79% жінок та 21% чоловік, віком $56,86 \pm 5,52$ років. Групу контролю склали 60 практично здорових волонтерів, які не перебували з хворими в родинних стосунках, відповідного віку ($48,37 \pm 6,28$ років) і статевого розподілу (жінок – 63,33%, чоловіків – 36,67%).

Всі обстежені на момент виконання дослідження проживали на території Північної Буковини. Роботу виконали з дотриманням основних вимог GLP, GCP і принципів біомедичної етики щодо медичних досліджень за участю лю-

дини. Дослідження було когортним, одномоментним, проспективним, на зразок "контроль-випадок". Поділ хворих на групи виконали за видом геометричної моделі ЛШ, поліморфними варіантами генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443), тяжкістю ЕАГ (за рівнями АТ), статтю, індексом маси тіла (ІМТ), рівнем іонізованого Ca^{2+} , вітаміну D (25(OH)D) у крові.

Серед пацієнтів 68% осіб мали обтяжений спадковий анамнез за серцево-судинними захворюваннями, що було відносно більше, ніж у контролі на 29% ($p < 0,001$). У 27% хворих на ЕАГ спостерігали супутній компенсований ЦД 2 типу, 18% - активно курили, у кожного 5-го (22%) діагностували ожиріння (ОЖ) II і III ступенів (ІМТ $> 35,0$ кг/м²). У загальному осіб із ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²) було на 39,67% більше, ніж у групі контролю. Серед хворих домінували особи із 1-м і 2-м ступенями підняття АТ: 52% і 38%, відповідно.

Для виконання поставленої мети і реалізації завдань роботи застосували наступні *методи дослідження*: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ); спектрофотометричні (ліпіди крові); імунохемилюмінесцентний метод (паратиреоїдний гормон (ПТГ), сумарні метаболіти вітаміну D (D2+D3) 25(OH)D); потенціометричний метод (іонізований Ca^{2+}); генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) в режимі реального часу) для визначення поліморфізму генів *AGT* (rs4762), *GNB3* (rs5443); статистично-аналітичні. Генетичний аналіз виконали для 72 хворих і 48 осіб контрольної групи.

Статистичне опрацювання масиву даних виконали за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2010™ і Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Електронний реєстр пацієнтів створили в програмі Excel® 2010 (Microsoft).

Отримані результати нашого дослідження засвідчують, що розвиток ГЛШ у хворих на ЕАГ асоціює із поліморфізмом генів *AGT* (rs4762, 521C>T) та *GNB3* (rs5443, 825C>T), транскрипційна активність яких реалізується через експресію на рівні протеому, метаболому, епігеномних структур і білкових мо-

лекул залучених у механізмах діяльності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через широкий спектр гемодинамічних, гормональних, вазоактивних, метаболічних, нейрогуморальних ланок, тощо.

Отримали нове підтвердження дані про те, що формування ексцентричної моделі ГЛШ (ЕГ ЛШ) асоціює з вищим рівнем АТ, ніж за концентричної ГЛШ (КГ ЛШ), більшим ІМТ та обводом талії (ОТ) у жінок – на 7,80% і 7,40% ($p \leq 0,05-0,048$), нижчим рівнем іонізованого Ca^{2+} крові – на 2,54% ($p=0,021$) із компенсаторно вищою концентрацією ПТГ на 23,86% ($p=0,047$). Перебіг ЕАГ із ЕГ ЛШ характеризується частішими ЕКГ-ознаками змін серцевого ритму і провідності на 25,76% ($p=0,048$), скаргами на головний біль і порушення сну – на 23,02% і 30,79% ($p=0,019$), ознаки депресії – на 34,60% ($p=0,01$), більшою кількістю осіб із високим і дуже високим ризиком фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE ($>5,0$ yo) – на 27,29% ($p=0,045$). Показники ліпідного профілю не визначають розвиток певного виду геометричної моделі ГЛШ.

Вперше встановили, що у хворих на ЕАГ мутаційний *T*-алель гена *AGT* (rs4762, 521C>T) наявний у 15,97% випадків, що є частіше на 9,72%, ніж у практично здорових ($\chi^2=5,13$; $p=0,023$), тоді як відносна частота поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443, 825C>T) вірогідно між групами не відрізняється. За даними бінарної логістичної регресії ризик успадкування ЕАГ зростає у носіїв мінорного *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) майже у 3 рази ($p=0,039$) за домінантною та адитивною моделями із відсутністю такої залежності для 825C>T поліморфізму гена *GNB3*. Комбінація мутаційних алелей двох генів у генотипі (*T*-алель_{*AGT*}/*T*-алель_{*GNB3*}) підвищує ймовірність ЕАГ майже у 5 разів (OR=4,60; $p=0,037$), особливо у жінок (OR=5,0; $p=0,02$), дещо менше – за поєднання мінорного *T*-алеля гена *AGT* та основного *C*-алеля гена *GNB3* (*T*-алель_{*AGT*}/*C*-алель_{*GNB3*}) (OR=4,23; $p=0,009$), що засвідчує домінуючу роль *T*-алеля гена *AGT* в предикції появи ЕАГ.

Вперше патогенетично доведено, що гени AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) реалізують свій вплив на розвиток і прогресування певного виду геометричної моделі ГЛШ у хворих на ЕАГ і впливають на ризик їх появи у популяції: T-алель гена AGT (rs4762) та CC-генотип гена GNB3 (rs5443) підвищують ймовірність розвитку ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази ($p=0,019$) та 5 разів ($p=0,017$); натомість, ризик КГ ЛШ збільшується у осіб із CC-генотипом гена AGT (rs4762) та мутаційним T-алелем гена GNB3 майже у 5 ($p=0,01$) та 4 рази ($p=0,022$) відповідно. Поліморфні варіанти генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) не є виступають предикторами тяжчого перебігу ЕАГ. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.) характеризується більшою частотою ЕГ ЛШ на 15% ($p=0,045$) та збільшує ризик її появи у популяції утричі (OR 95%CI:1,0-9,07; $p=0,043$).

Не мають аналогів отримані дані про те, що поліморфні варіанти генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) асоціюють зі зміною структури міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЕАГ: у носіїв мутаційного T-алеля гена AGT більші товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШД), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПД) та відносна товщина стінки ЛШ (ВТСЛШ) – на 2,52-4,54% ($p_{CC}\leq 0,017-0,001$); у носіїв мутаційного T-алеля гена GNB3 (rs5443) більший діаметр аорти (Ao) на 12,88% ($p_{CC}<0,001$), ТМШПД та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у жінок – на 4,24% ($p_{CC}=0,05$) і 9,85% ($p_{CC}=0,045$) відповідно.

Знайшла подальшу еволюцію у патогенезі розвитку ГЛШ за ЕАГ теорія метаболічних розладів, дезінтеграція якої характеризується появою дисліпідемії частіше у власників CC-генотипу гена AGT (rs4762) за зростанням вмісту тригліцеролів (ТГ) – на 25,77% ($p=0,041$) та, погранично, у носіїв T-алеля гена GNB3 (rs5443) за елевацією рівня ХС ЛПНЩ – на 10,89% ($p=0,05$). Зміна глікемічного профілю у хворих на ЕАГ не асоціює з поліморфними варіантами генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443). Однак, гіперглікемія підвищує ризик появи ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази ($p=0,008$), а ожиріння майже у 2,5 рази.

Вперше деталізовано роль генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) у реалізації їх впливу на мінеральний обмін і гормонально-метаболічні зміни: у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) встановили нижчий рівень сумарних метаболітів вітаміну 25(OH)D крові (на рівні "дефіцит") – на 14,97% (P=0,002), на тлі компенсаторного зростання концентрації ПТГ – на 29,18% (P=0,025). Гіповітаміноз D у хворих на ЕАГ супроводжуються структурною перебудовою стінок міокарда ЛШ: у пацієнтів за зниженого рівня 25(OH)D крові (<30 нг/мл) виявили більший розмір лівого передсердя (ЛП), ММЛШ – на 6,39-13,32% (p≤0,047), а також ІММЛШ у жінок – на 10,95% (p=0,048), на тлі нижчої фракції викиду ЛШ (ФВ) – на 4,55% (p=0,036). Гіпокальціємія (за вмістом іонізованого Ca²⁺ <1,12 ммоль/л) підвищує ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів (OR=6,12; p=0,012). Отримані зміни не мають залежності від алельного стану гена *GNB3* (rs5443)

Матриця кореляцій підтвердила ширший спектр впливу змінних на розвиток геометричної моделі гіпертрофованого міокарда у хворих на ЕАГ: КГ ЛШ розвивається за низького рівня ХС ЛПВЩ (r=-0,59; p=0,008), іонізованого Ca²⁺ крові (r=-0,50; p=0,03), зростання вмісту ПТГ (r=0,40; p=0,05) і збільшення ЕхоКГ показників – розмірів ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ (r=0,47-0,65; p≤0,04-0,002). У носіїв мутаційних *T*-алелей генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) на товщину стінок міокарда (ТЗСЛШд, ТМШПд) та їх масу прямо помірно впливають вік, тяжкість ЕАГ (r=0,41-0,57; p≤0,05-0,01), а також ІМТ і ОС (r=0,47-0,50; p≤0,04-0,028); окрім того товщина стінок прямо помірно корелює з вмістом ПТГ крові (r=0,34-0,52; p≤0,045) і зворотно з рівнем іонізованого Ca²⁺ (r=-0,36; p≤0,039-0,031), ХС ЛПВЩ (r=-0,50; p=0,028) та ФВ ЛШ (r=-0,52-/-0,65/; p≤0,022).

Практичне значення отриманих результатів. Вперше обґрунтовано та розроблено нові способи діагностики і прогнозування ГЛШ у хворих на ЕАГ залежно від метаболічних, гормональних та генетичних predisposицій, який

відрізняється тим, що додатково визначається концентрація сумарних метаболітів вітаміну 25(OH)D, іонізованого Ca²⁺, ПТГ, ліпідний спектр, рівень глюкози та алельний стан генів *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443).

У прогнозуванні виду гіпертрофічної моделі міокарда ЛШ, з метою ранньої профілактики та попередження ускладнень, до груп високого ризику слід відносити: за формування КГ ЛШ – носіїв мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) та *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762), осіб із дисліпідемією (за збільшенням рівня ТГ і ХС ЛПНЩ), зі зниженим рівнем 25(OH)D крові (<30 нг/мл), ожирінням (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) незалежно від статі; за розвитку ЕГ ЛШ – носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) та *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443), осіб із тяжчим перебігом ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.), із гіперглікемією, зниженим рівнем 25(OH)D крові (<30 нг/мл), гіпокальціємією (за вмістом іонізованого Ca²⁺ <1,12 ммоль/л), зростанням ПТГ (>65,0 пг/мл), жінок із ожирінням (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) та збільшеним ОТ (>88 см).

Ключові слова: есенційна артеріальна гіпертензія, ремоделювання міокарда, гіпертрофія, ехокардіографія, генетика, метаболізм, артеріальний тиск, діагностика, цукровий діабет, механізми

ANNOTATION

Voroniuk K.O. Diagnosis and prediction of structural and functional changes of the left ventricle myocardium in patients with primary arterial hypertension depending on predictors of their development – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree obtaining in the field of knowledge 22 "Healthcare", specialty 222 "Medicine" – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2023.

The thesis deals with the improvement of diagnostics and prognosis of left ventricular hypertrophy (LVH) with essential arterial hypertension (EAH) considering metabolic and hormonal changes, mineral metabolism, humoral and anthropometric parameters, gender and molecular-genetic markers (gene polymorphism of guanine nucleotide-binding protein beta-3 *GNB3* (rs5443; 825C>T) and angiotensinogen *AGT* (rs4762; 521C>T)). For the first time, new methods of early diagnostics and prognosis of LVH with EAH were substantiated and developed, risk groups were determined.

The patients for the study were selected considering the national clinical guideline "Arterial Hypertension" (2017), the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 384 (2012) and recommendations of the European Societies of Cardiology and Hypertension [16, 17, 251]. 100 patients with Stage 2 EAH (LVH), 1-3 degrees of arterial pressure (AP) elevation, moderate/high/very high cardiovascular risk (CVR) were screened and selected for compliance with inclusion and exclusion criteria. 79% of the patients were women and 21% men, at the age of 56,86±5,52 years. The control group included 60 practically healthy volunteers, who were not relatives of the patients, of a corresponding age (48,37±6,28 years) and gender distribution (females – 63,33%, males – 36,67%).

All those examined at the time of the study lived in the territory of Northern Bukovina. The research was conducted keeping to the main requirements of GLP, GCP and principles of biomedical ethics concerning studies involving human subjects. The

study was a cohort, one-time, prospective, and case-control type. The patients were distributed into groups according to the type of the left ventricle geometric model, polymorphic variants of *AGT* (rs4762) and *GNB3* (rs5443) genes, severity of EAH (according to the levels of AH), gender, body mass index (BMI), the level of ionized Ca^{2+} , and vitamin D (25(OH)D) in the blood.

68% of patients had a compromised hereditary history of cardiovascular diseases.

It was 29% higher than that of the control ($p < 0,001$). 27% patients with EAH had concomitant compensated type 2 diabetes mellitus, 18% of them were active smokers, and every fifth individual (22%) was diagnosed with II and III degree of obesity ($\text{BMI} > 35,0 \text{ kg/m}^2$). In general, individuals with obesity ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) were 39,67% more than in the control group. Individuals with Stage 1 and 2 AH dominated among them: 52% and 38%, respectively.

To achieve the target and realize the tasks of the study the following *research methods* were used: general clinical, anthropometric, biochemical, instrumental (measuring BP, ECG in 12 leads, EchoCG); spectrophotometric (blood lipids); immune chemoluminescent method (parathyroid hormone (PTH), total vitamin D metabolites (D2+D3) 25(OH)D); potentiometric method (ionized Ca^{2+}); genetic (qualitative polymerase chain reaction (PCR) in real time) to determine polymorphism of *AGT* (rs4762), *GNB3* (rs5443) genes; statistical-analytical. Genetic analysis was carried out for 72 patients and 48 individuals from the control group.

The data obtained were statistically processed by means of the applied programs MS® Excel® 2010™ and Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., USA). Electronic register of patients was created in Excel® 2010 program (Microsoft).

The data obtained indicate that development of LVH in patients with EAH is associated with polymorphism of *AGT* (rs4762, 521C>T) and *GNB3* (rs5443, 825C>T) genes. Their transcription activity is realized through the expression on the level of proteome, metabolome, epigenomic structures and protein molecules involved in the mechanisms of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in a

wide spectrum of hemodynamic, hormonal, vasoactive, metabolic, neurohumoral links etc.

New evidence was obtained concerning the formation of eccentric LVH. It was found to be associated with higher BP than in case of concentric LVH, higher BMI and waist circumference in women – 7,80% and 7,40% ($p \leq 0,05-0,048$) respectively, lower level of ionized Ca^{2+} in the blood – on 2,54% ($p=0,021$) with compensatory higher concentration of PTH on 23,86% ($p=0,047$). The course of EAH with eccentric LVH is characterized by more frequent ECG signs of changes of the cardiac rhythm and conductivity on 25,76% ($p=0,048$), complaints of headache and sleep disorders – on 23,02% and 30,79% ($p=0,019$), depression signs – on 34,60% ($p=0,01$), a larger number of individuals with a high and very high risk of fatal cardiovascular events according to SCORE ($>5,0$ cu) – on 27,29% ($p=0,045$). The parameters of lipid profile do not determine development of a certain type of LVH geometric model.

For the first time, the mutation *T*-allele of *AGT* (rs4762, 521C>T) gene was found to occur in patients with EAH in 15,97% of cases. It is 9,72% ($\chi^2=5,13$; $p=0,023$) higher than in practically healthy individuals. At the same time, a relative frequency of polymorphic variants of *GNB3* (rs5443, 825C>T) gene between the groups does not differ reliably. According to binary logistic regression, the inheritance risk of EAH increases in the carriers of the minor *T*-allele of *AGT* (rs4762) gene almost 3 times ($p=0,039$) according to the dominant and additive models with the absence of such dependence for 825C>T polymorphism of *GNB3* gene. The combination of the mutation alleles of the genes in the genotype (*T*-allele_{*AGT*}/*T*-allele_{*GNB3*}) increases probability of EAH almost 5 times (OR=4,60; $p=0,037$), especially in women (OR=5,0; $p=0,02$). It occurs less frequently with the combination of the minor *T*-allele of *AGT* gene and the major *C*-allele of *GNB3* gene (*T*-allele_{*AGT*}/*C*-allele_{*GNB3*}) (OR=4,23; $p=0,009$), which is indicative of a dominating role of *T*-allele of *AGT* gene in prediction of EAH.

For the first time, AGT (rs4762) and GNB3 (rs5443) genes were pathogenically confirmed to realize their effect on the development and advance of a certain type of LVH geometric model in patients with EAH. They affect the risk of their occurrence in the population of T-allele of AGT (rs4762) gene and CC-genotype of GNB3 (rs5443) gene, increase the probability of development of eccentric LVH almost 4,5 times (p=0,019) and 5 times (p=0,017). At the same time, the risk of concentric LVH in individuals with CC-genotype of AGT gene (rs4762) and mutation T-allele of GNB3 gene increases almost 5 (p=0,01) and 4 times (p=0,022) respectively. Polymorphic variants of AGT (rs4762) and GNB3 (rs5443) genes are not predictors of more severe EAH. However, more severe EAH according to the stages of BP elevation (BPs/BPd $\geq 160/\geq 100$ Mercury) is characterized by more frequent occurrence of eccentric LVH on 15% (p=0,045) and increases the risk of its occurrence in the population 3 times (OR 95%CI:1,0-9,07; p=0,043).

The data obtained *have no analogues* concerning the fact that polymorphic variants of AGT (rs4762) and GNB3 (rs5443) genes associate with changes of the myocardial structure and intracardiac hemodynamics in patients with EAH. The carriers of the mutation T-allele of AGT gene have thicker posterior wall of the interventricular septum in diastole (PWT IVSd), the interventricular septum in diastole (IVSd) and relative left ventricular wall thickness (RWT) – on 2,52-4,54% (p_{CC}≤0,017-0,001). The carriers of the mutation T-allele of GNB3 (rs5443) gene have 12,88% (p_{CC}<0,001) larger aortal diameter. The interventricular septum in diastole (IVSd) and left ventricular mass index (LVMI) in women are 4,24% (p_{CC}=0,05) and 9,85% (p_{CC}=0,045) higher respectively.

The theory of metabolic disorders has found its *further evolution* in pathogenesis of LVH development in case of EAH. Its disintegration is characterized by more frequent dyslipidemia in the carriers of CC-genotype of AGT (rs4762) gene and 25,77% (p=0,041) increase of triglyceride content. It increases marginally – 10,89% (p=0,05) – in the carriers of T-allele of GNB3 (rs5443) gene according to the elevation of low density level cholesterol (LDL-C). Changes of glycemie profile in patients with EAH do not associate with polymorphic variants of AGT (rs4762) and

GNB3 (rs5443) genes. However, hyperglycemia increases the risk of eccentric LVH almost 4,5 times ($p=0,008$), and obesity almost 2,5 times.

For the first time, the role of *AGT* (rs4762) and *GNB3* (rs5443) genes is detailed in the realization of their effect on the mineral metabolism and hormonal-metabolic changes. The carriers of *T*-allele of *AGT* (rs4762) gene presented lower level of the total metabolites of 25(OH)D vitamin in the blood (on deficiency level) – on 14,97% ($P=0,002$), with underlying compensatory increase of parathyroid hormone concentration – on 29,18% ($P=0,025$). D hypovitaminosis in patients with EAH is accompanied by structural rebuilding of the left ventricular walls. Patients with lowered level of 25(OH)D in the blood (<30 ng/ml) have larger left atrium, left ventricle mass (LVM) – on 6,39-13,32% ($p\leq 0,047$), and in women left ventricular mass index (LVMI) – on 10,95% ($p=0,048$), against the ground of lower left ventricular ejection fraction (EF) – on 4,55% ($p=0,036$). Hypocalcemia (according to the content of ionized $Ca^{2+} <1,12$ mmol/L) increases the risk of eccentric LVH in patients with EAH over 6 times ($OR=6,12$; $p=0,012$). The data obtained do not depend on the allele content of *GNB3* (rs5443) gene.

The correlation matrix confirmed a wider spectrum of the effect of variables on the development of the geometric model of the hypertrophied myocardium in patients with EAH. Concentric LVH develops in case of a low level of HDL-C ($r=-0,59$; $p=0,008$), ionized Ca^{2+} in the blood ($r=-0,50$; $p=0,03$), an increased content of the parathyroid hormone ($r=0,40$; $p=0,05$) and increased EchoCG signs – the sizes of the left atrium, PWT IVSd, IVSd, HLVM, LVMI and LVRWT ($r=0,47-0,65$; $p\leq 0,04-0,002$). Age, severity of EAH ($r=0,41-0,57$; $p\leq 0,05-0,01$), and BMI ($r=0,47-0,50$; $p\leq 0,04-0,028$) affect directly the thickness of the myocardial walls (PWT IVSd, IVSd) and their mass in the carriers of the mutation *T*-allele of *AGT* (rs4762) and *GNB3* (rs5443) genes. In addition, the wall thickness directly correlates with the content of parathyroid hormone in the blood ($r=0,34-0,52$; $p\leq 0,045$) correlates inversely with the level of ionized Ca^{2+} ($r=-0,36$; $p\leq 0,039-0,031$), HDL-C ($r=-0,50$; $p=0,028$) and LVEF ($r=-0,52-/-0,65$; $p\leq 0,022$).

Practical value of the obtained results. For the first time, new methods of diagnostics and prognosis of LVH in patients with EAH are substantiated and developed depending on metabolic, hormonal and genetic predispositions. These methods differ from the existing ones that additionally the concentration of the total metabolites of 25(OH)D, ionized Ca²⁺, PTH, lipid spectrum, glucose level and allele content of *AGT* (rs4762) and *GNB3* (rs5443) genes are determined.

With the purpose of early prevention of complications, the high risk groups concerning prognosis of the type of LV hypertrophic model include concentric and eccentric LV formation. The concentric LV group includes the carriers of the mutation *T*-allele of *GNB3* (rs5443) gene and *CC*-genotype of *AGT* (rs4762) gene, individuals with dyslipidemia (with an increased level of triglycerides and LDL-C), lowered level of 25(OH)D in the blood (<30 ng/ml), obesity (BMI ≥30,0 kg/m²) irrespective of gender. The eccentric LV group includes the carriers of *T*-allele of *AGT* (rs4762) gene and *CC*-genotype of *GNB3* (rs5443) gene, individuals with more severe EAH according to the degrees of BP elevation (BPs/BPd ≥160/≥100 Mercury), those with hyperglycemia, lowered 25(OH)D in the blood (<30 ng/ml), hypocalcemia (according to ionized Ca²⁺ <1,12 mmol/L), increased PTH (>65,0 pg/ml), females with obesity (BMI ≥30,0 kg/m²) and larger waist circumference (>88 cm).

Key words: essential arterial hypertension, remodeling of the myocardium, hypertrophy, echocardiography, genetics, metabolism, blood pressure, diagnostics, diabetes, mechanisms.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Воронюк КО. Залежність змін гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка від клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників метаболічного обміну. Східноукраїнський медичний журнал. 2023;11(1):32-40. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(1\):32-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(1):32-40)

2. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Роль поліморфізму генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії. Буковинський медичний вісник. 2022;3(103):20-24.

<https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4> (Здобувачка *набрала клінічний матеріал, статистично опрацювала та проаналізувала результати, узагальнила їх, підготувала статтю до друку*).

3. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic-hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;4(82):65-70. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10> (Здобувачка *набрала клінічний матеріал, статистично опрацювала та проаналізувала результати, узагальнила їх, підготувала статтю до друку*).

4. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;1 (83):3-8.

<https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01> (Здобувачка *набрала клінічний матеріал, статистично опрацювала та проаналізувала результати, узагальнила їх, підготувала статтю до друку*).

5. Voroniuk K, Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Hinhuliak O, Sydorчук R, Iftoda O, Kushnir O. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine

nucleotide-binding protein beta-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 202330(2):200-206. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269> (Здобувачка набрала клінічний матеріал, статистично опрацювала та проаналізувала результати, узагальнила їх, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

1. Воронюк КО. Роль поліморфізму гена GNB3 у розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17. Чернівці. Чернівці: Медуніверситет с.112.

2. Воронюк КО. Association of GNB3 gene polymorphism (rs5443) with indicators of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension considering gender. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2021 Лютий 8, 10, 15. Чернівці. Чернівці: Медуніверситет. с.111.

3. Voroniuk K, Sydoruk L, Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Repchuk Y, Semianiv M, Sokolenko A. Polymorphism role of GNB3 gene in the development of left ventricular hypertrophy of patients with primary arterial hypertension. In: Materials of Joint Meeting ESH-ISH 2021 On-Air; 2021 Apr 11-14; 2021; e156. doi: [10.1097/01.hjh.0000746084.51787.a6](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746084.51787.a6) (Дисертантка провела дослідження, узагальнила результати, підготувала тези та презентацію доповіді).

4. Воронюк КО. Dependence of lipid metabolism on polymorphic variants of the GNB3 gene in patients with primary arterial hypertension. В: Бойчук ТМ, Іва-

щук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с.108.

5. Sydorchuk A, Voronyuk K, Sydorchuk L, Repchuk Yu, Semianiv M, Sydorchuk R. Are metabolic disorders in hypertensive patients associated with GNB3 (RS5443) genetic polymorphisms? Journal of Hypertension 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (June 17-20, 2022) Athens, Greece. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837724.68030.a0>

(Дисертантка провела дослідження, узагальнила результати, підготувала тези та презентацію доповіді).

6. Воронюк КО. The role of polymorphism of AGT gene (rs4762) in the development of essential hypertension. В: Бойчук ТМ, Івашук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 104-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лютий 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с.106.

7. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Ivashuk S, Dzhuriak V. Linkage of left ventricle hypertrophic geometric models with clinical, metabolic-hormonal parameters and mineral metabolism in hypertensive patients. Journal of Hypertension (32nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2023)). June 23-26, 2023.41 (Suppl 3): p e138. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000940188.06644.ad>

8. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Ivashuk S, Dzhuriak V. Polymorphic variants of AGT (RS4762) and GNB3 (RS5443) genes as predictors of essential arterial hypertension development. Journal of Hypertension (32nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2023))/June 23-26, 2023. 41 (Suppl 3):e229-e230.

<http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000941316.76905.5d>

9. Voroniuk K, Sydoruk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Ivashuk S, Dzhuriak V. Polymorphic variants of AGT (RS4762) and GNB3 (RS5443) genes as risk factors for severe arterial hypertension. Journal of Hypertension (32nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2023))/June 23-26, 2023. 41 (Suppl 3):e230. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000941320.43786.6b>

10. Воронюк К. Поліморфні варіанти генів AGT (RS4762) та GNB3 (RS5443), як чинники ризику тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії. Українські медичні вісті. 2023;14:(№3-4):144.

11. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Залежність змін показників ліпідного обміну від поліморфних варіантів гена GNB3 у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2021 Гру 1; Умань. 2021, с.232-235. *(Дисертантка провела дослідження, узагальнила результати, підготувала тези та презентацію доповіді).*

12. Воронюк КО, Сидорчук ЛП, Гінгуляк ОМ, Репчук ЮВ, Сем'янів ММ, Соколенко АА, Петринич ОА, Казанцева ТВ. Поліморфні варіанти гена AGT (rs4762), як предиктори зміни геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2022 Грудень 1; Умань. 2022, с.310-315. *(Дисертантка провела дослідження, узагальнила результати, підготувала тези та презентацію доповіді).*

13. Voroniuk K, Sydoruk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. Genetics mechanisms of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2022 Грудень 1; Умань. 2022,

с.306-310. *(Дисертантка провела дослідження, узагальнила результати, підготувала тези та презентацію доповіді).*

14. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. The relationship between alterations in hypertrophic geometric models of the left ventricle and clinical, anthropometric, metabolic-hormonal factors, and mineral metabolism markers. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2023 Квітень 7; Умань. 2023, с.242-248. *(Дисертантка провела дослідження, узагальнила результати, підготувала тези та презентацію доповіді).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2	
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21	
ВСТУП	23	
РОЗДІЛ 1	МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1	Сучасні погляди на механізми розвитку та прогресування ремоделювання серцевого м'язу	34
1.2	Аспекти генетичної детермінації гіпертрофії міокарда	40
1.3	Методи діагностики та верифікації гіпертрофії лівого шлуночка	47
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1	Матеріал дослідження	51
2.2	Методи дослідження	56
2.2.1.	Визначення вмісту вітаміну 25(OH) D, паратгормону, іонізованого Ca ²⁺ , ліпідів та глюкози в крові	58
2.2.2.	Генетичні методи дослідження	62
2.3	Статистичні методи досліджень	65
РОЗДІЛ 3	АСОЦІАЦІЯ ГЕНІВ АНГІОТЕНЗИНОГЕНУ AGT (rs4762, 521 C>T) ТА ГУАНІН ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОГО ПРОТЕЇНУ БЕТА-3 GNB3 (rs5443, 825C>T) ЗІ ЗМІНОЮ ГЕОМЕТРИЧНОЇ МОДЕЛІ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	67
3.1	Роль генетичних маркерів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії	69

3.2	Генетичні предиктори тяжкості артеріальної гіпертензії, змін геометрії міокарда лівого шлуночка та ожиріння	84
РОЗДІЛ 4	КЛІНІЧНІ, МОЛЕКУЛЯРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНІ АСПЕКТИ ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	106
4.1.	Асоціація гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка зі змінами клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників мінерального обміну	108
4.2.	Зміни ехокардіографічних параметрів з урахуванням генетичних маркерів <i>AGT</i> (rs4762), <i>GNB3</i> (rs5443) та гуморальних чинників: рівнів паратгормону, вітаміну D, іонізованого кальцію	120
РОЗДІЛ 5	ЗВ'ЯЗОК ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПАРАМЕТРІВ З УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ <i>AGT</i> (rs4762) ТА <i>GNB3</i> (rs5443) У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	133
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	158
	ВИСНОВКИ	177
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	180
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	181
	ДОДАТКИ	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АПФ	ангіотензинперетворюючий фермент
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
ВТС	відносна товщина стінки
ВР	відношення ризиків
ВШ	відношення шансів
95%ДІ	довірчий інтервал
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЕАГ	есенційна артеріальна гіпертензія
ЕДТА	етилендіамідтетраоцтова кислота
ЕКГ	електрокардіограма
ЕГ ЛШ	ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЕхоКГ	ехокардіографія
ЗХС	загальний холестерол
КА	коефіцієнт атерогенності
ІР	інсулінорезистентність
ІМТ	індекс маси тіла
ІММЛШ	індекс маси міокарда лівого шлуночка
КГ ЛШ	концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КР ЛШ	концентричне ремоделювання
ЛП	ліве передсердя
ММЛШ	маса міокарда лівого шлуночка
НПК	науково-практична конференція
ОЖ	ожиріння

ОС	обвід стегон
ОТ	обвід талії
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТГ	паратиреоїдний гормон (паратгормон)
РААС	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	систоличний артеріальний тиск
СНС	симпатична нервова система
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССР	серцево-судинний ризик
ТГ	триацилгліцероли / тригліцериди
ТЗСЛШд	товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШПд	товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
УФА	ультрафіолетові хвилі типу А
УФБ	ультрафіолетові хвилі типу Б
ФР	фактор ризику
ХС ЛПВЩ	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	цукровий діабет
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ФВ	фракція викиду
AGT	Angiotensinogen
ЕАН	essential arterial hypertension
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GNB3	Guanine nucleotide-binding protein beta-3
OR	Odds Ratio (відношення шансів)
qRT-PCR	якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу
RelR	Relative Risk
RR	Risk Ratio
95%CI	Confidence Interval

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гіпертонія є основною причиною передчасної смерті в усьому світі [268, 269]. Згідно даних ВООЗ 1,28 мільярда людей на планеті віком 30-79 років мають есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ), більша частина з яких (дві третіх) мешкають у країнах із низьким та середнім рівнем доходів. Практично половина (46%) дорослих не знають, що у них підвищений артеріальний тиск (АТ), а ще менша кількість (42%), знаючи про даний стан, лікується і тільки кожен п'ятий (21%) успішно. Високий АТ і старіння – це два незалежні і критичні фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [192]. Неконтрольована гіпертензія призводить до гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ), що згодом прогресує до серцевої недостатності (СН) [114] і відіграє важливе значення у градації серцево-судинного ризику (ССР), впливаючи на подальшу лікувальну тактику [139, 251].

ГЛШ є одним із найчастіших проявів гіпертензивно-опосередкованого ушкодження міокарда за ЕАГ (Hypertension-mediated organ damage / НМОД) [114], так званої "гіпертензивної хвороби серця" (ГХС) [139]: її поширеність 19-48% у осіб із нелікованою ЕАГ і 58-77% у пацієнтів із ЕАГ високого ризику. Варто зазначити, що ГЛШ присутня у 15-20% загальної популяції незалежно від рівня АТ [45, 46]. Однак її поширеність залежить від критеріїв визначення і коливається від 36% (консервативні критерії) до 41% (менш консервативні критерії) у різних популяціях [45, 46, 139].

Згідно трактувань останніх рекомендацій 2023 року Європейського і міжнародного товариств гіпертензії (ESH, ISH), Європейської ниркової Асоціації (ERA) доклінічна або безсимптомна ГХС включає ГЛШ, геометричні зміни ЛШ, порушення діастолічної та систолічної функції ЛШ, збільшення розміру лівого передсердя (ЛП) та більшу частоту аритмій [139]. При цьому, ГЛШ асоціює з істотним зростанням частоти виникнення гострого інфаркту міокарду (ГІМ), інсульту, СН, а також життєво небезпечних аритмій. Дуже серйозним прогностичним фактором вважається, збільшення товщини міокарда

лівого шлуночку: потовщення стінки ЛШ лише на 1 мм супроводжується зростанням ризику смерті від різних причин у 7 разів, а ризику раптової смерті – у 4-5 разів. Тому надзвичайно важливим стає питання дочасної передклінічної, чи ранньої клінічної діагностики ГХС, ГЛШ зокрема, із пошуком новітніх предикторів її розвитку та тяжкості перебігу за ЕАГ, що корелюватимуть із активністю епігеному, метаболому та протеому [238].

ГЛШ є більш поширеною у жінок, ніж у чоловіків, і менш модифікованою під впливом антигіпертензивного лікування [87]. У проєкті Campania Salute Network нову ГЛШ частіше зустрічали у жінок [107], і жінки з ГЛШ мали приблизно такий самий серцево-судинний ризик, як і чоловіки. Окрім того, дилатація ЛП, як рання ознака ГХС, частіше зустрічається також у жінок із гіпертензією, ніж у чоловіків [135].

ГЛШ може формуватися за рахунок двох основних структурних факторів: товщини стінки ЛШ та діаметру його порожнини. З урахуванням цього виділяють наступні геометричні моделі міокарда ЛШ: нормальну геометрію, ексцентричну гіпертрофію (ЕГ ЛШ), концентричну гіпертрофію (КГ ЛШ) і концентричне ремоделювання (КР ЛШ). Кожен вид геометричної моделі має свою домінуючу етіологію та патогенез [190, 192, 224].

Необхідно зауважити, що прогресування ГХС і ГЛШ, зокрема, асоціює зі зростанням ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ) на 30% [46, 53, 88, 190, 224]. Натомість, за ізольованого збільшення відносної товщини стінок ЛШ без ГЛШ (КР ЛШ) ризик ССУ є неуточненим [87, 106, 139]. Зазначене вище потребує ранньої доклінічної діагностики НМОД з метою попередження ССУ, проведення превентивних заходів та побудови прогностичних моделей.

Ранній діагностиці НМОД за останнє десятиліття присвячено чимало досліджень. Було отримано важливі нові докази щодо генетичного походження гіпертензії в повногеномних асоціативних дослідженнях GWAS із ідентифікацією понад 1400 генетичних факторів [116, 164] та встановленням, що у 30% випадків ЕАГ успадковується. Тому полігенна оцінка ризику на сьогодні стає окремим діагностичним інструментом покращення прогнозування

ССЗ [185], а встановлення новітніх діагностичних маркерів активності метаболізму, геному та епігеномних структур є надзвичайно актуальним завданням на сьогодні. Окрім того, беручи до уваги, що ураження таргетних органів за ЕАГ відбувається із залученням різних систем із домінуванням ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС), вивчення окремих генетичних предикторів її активності залишається актуальним. В окремих дослідженнях встановлено, що один із ключових генів РААС ангіотензиноген *AGT* (rs4762, 521C>T) корелює зі зростанням у плазмі *AGT* та тяжчим перебігом АГ, вищим рівнем систолічного АТ і раннім дебютом захворювання в окремих азіатських популяціях [248], а також збільшує ризик прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) (OR=6,59; p<0,001) у осіб із полікістозом нирок [96]. Однак, ці дані результати не відтворюються односпрямовано в інших етнічних групах і популяціях, а їх підсумки часто є суперечливими.

Важливу роль у розвитку НМОД за ЕАГ відіграє також ген гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 *GNB3* (rs5443, 825C>T), який кодує однойменний білок, залучений у ремоделювання кардіоміоцитів і проліферацію гладеньком'язових клітин. Встановлено, що у носіїв *T825*-алеля гена *GNB3* зростає схильність коронарних артерій до $\alpha 2$ -адренорецептор-опосередкованої вазоконстрикції, порушення Na^+ - H^+ -обміну, метаболізму реніну та альдостерону [58], збільшується судинна реактивність та гіперпроліферація гладеньком'язових клітин [69], зростає ризик ГЛШ (OR=2,22; 95%CI:1,29-3,83; P=0,0002), але не ЕАГ [138]. В канадській популяції *TT*-генотип також виявився незалежним чинником ГЛШ, однак не асоціював із рівнем АТ. За даними мета-аналізу 15 масштабних досліджень контроль-випадок за участі 10 396 осіб, з яких 3171 – із надмірною масою/ожирінням і 7225 – контроль, *T*-алель гена *GNB3* вірогідно асоціює із надмірною масою/ожирінням, особливо у чоловіків у всіх досліджуваних моделях [129].

Низкою досліджень встановлено, що розвитку ГЛШ та змінам діастолічної функції ЛШ сприяє також порушення кальцієво-фосфорного обміну та вторинний гіперпаратиреоз у нормотензивних пацієнтів на гемодіалізі [225], у

гіпертензивних хворих із ожирінням за зростання паратгормону, незалежно від рівня Ca^{2+} [32], у чоловіків старше 59 років і жінок молодше за 60 років [193]. Однак, отримані результати суперечливі і потребують більш деталізованих досліджень у різних популяціях.

Окрім того, потребують уточнень окремі ланки патогенезу розвитку ГЛШ у хворих на ЕАГ з урахуванням метаболічних, молекулярно-генетичних та епігеномних чинників. Оскільки роль геномних predisпозицій у формуванні ГЛШ, процесів ремоделювання гладеньких м'язів серцевого м'язу за ЕАГ є мало дослідженим науковим напрямком в Україні.

Також потребують деталізації та систематизації власне самі механізми розвитку ГЛШ через дезінтеграцію патогенетичного захисту залежно від зазначених генетичних предиктів, дезадаптацію гормонально-мінерального і метаболічного обмінів, з метою прогнозування, ранньої діагностики можливих ускладнень ГЛШ за ЕАГ, удосконалення їх профілактики, ідентифікації груп високого ризику та персоналізованого лікування. Все зазначене вище і зумовлює актуальність обраної для дослідження теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи, що проводиться кафедрою сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України на тему: "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, терміни виконання 01.2018-12.2022 рр), а дисертантка є її співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження.

Мета дослідження: покращити діагностику та прогнозування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням метаболічних змін, мінерального обміну та молекулярно-генетичних маркерів.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Проаналізувати розподіл поліморфних варіантів генів гуанін зв'язуючого G протеїну субодиниці beta-3 ($GN\beta 3$, $825C>T$; rs5443) та ангіотензиногена (AGT , rs4762; $521C>T$) у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з позиції моделей ГЛШ, тяжкості ЕАГ, маси тіла та статі.

2. Встановити залежність змін клінічно-антропометричних і метаболічно-гормональних параметрів (глюкози, ліпідної панелі, паратгормону (ПТГ), сумарних метаболітів вітаміну D крові) та показників мінерального обміну (іонізованого Ca^{2+}) від геометричних моделей міокарда ЛШ та поліморфізму аналізованих генів.

3. Оцінити ризики тяжкості перебігу ЕАГ, появи гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ з урахуванням алельного стану генів $GN\beta 3$ (rs5443) і AGT (rs4762) та основних клінічно-лабораторних показників.

4. Вивчити особливості ехокардіографічних параметрів (ЕхоКГ) залежно від алельного стану генів AGT ($521C>T$), $GN\beta 3$ ($825C>T$), концентрації в крові паратгормону, вітаміну D та іонізованого кальцію.

5. Проаналізувати кореляції ЕхоКГ показників та клінічно-лабораторних параметрів відповідно до генетичних маркерів AGT (rs4762) та $GN\beta 3$ (rs5443) у хворих на ЕАГ.

6. Стратифікувати предиктори появи ГЛШ у хворих на ЕАГ із урахуванням гендерних, гормональних, метаболічних і генетично-молекулярних чинників; ідентифікувати групи ризику.

Об'єкт дослідження: есенційна артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка.

Предмет дослідження: механізми розвитку гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ залежно від клінічних, антропометричних, лабораторно-гуморальних маркерів, даних ЕхоКГ, ліпідного дисбалансу з позиції мутації генів $GN\beta 3$ (rs5443), AGT (rs4762); прогностичні чинники ГЛШ за ЕАГ.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ); спектрофотометричні (ліпіди крові); потенціометричний метод (іонізований

Ca²⁺); імунохемилюмінесцентний метод (паратиреоїдний гормон, вітамін 25(OH)D); генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для визначення поліморфізму генів *AGT* (rs4762), *GNB3* (rs5443); статистично-аналітичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено клінічно-патогенетичні особливості розвитку ГЛШ у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфізму генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443), гормонально-метаболічних змін, мінерального обміну, антропометричних параметрів, статі та супутніх факторів ризику.

Вперше у мешканців Північної Буковини виявлено, що мутаційний *T*-алель гена *AGT* (rs4762) наявний у 15,97% випадків, що частіше на 9,72% ($p=0,023$), ніж у практично здорових, тоді як відносна частота поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) між групами вірогідно не відрізняється. За даними бінарної логістичної регресії ризик успадкування ЕАГ зростає у носіїв мінорного *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) майже у 3 рази ($p=0,039$) за домінантною та аддитивною моделями із відсутністю такої залежності для $825C>T$ поліморфізму гена *GNB3*. Комбінація мутаційних алелей обох генів у генотипі (*T*-алель_{*AGT*}/*T*-алель_{*GNB3*}), чи за поєднання мінорного *T*-алеля гена *AGT* та основного *C*-алеля гена *GNB3* (*T*-алель_{*AGT*}/*C*-алель_{*GNB3*}) зростає ймовірність ЕАГ майже у 5 і понад 4 рази (OR=4,60; $p=0,037$ і OR=4,23; $p=0,009$), особливо у жінок (OR=5,0; $p=0,02$), що засвідчує домінуючу роль *T*-алеля гена *AGT* в предикції появи ЕАГ.

Отримали подальший розвиток механізми формування гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ за ЕАГ, які характеризуються гемодинамічними, гормональними, вазоактивними та метаболічними особливостями: розвиток ЕГ ЛШ асоціює з вищим рівнем АТ, ніж за КГ ЛШ, більшим індексом маси тіла (ІМТ) та обводом талії (ОТ) у жінок – на 7,80% і 7,40% ($p\leq 0,05-0,048$), нижчим рівнем іонізованого Ca²⁺ крові – на 2,54% ($p=0,021$) із компенсаторно вищою концентрацією паратгормону (ПТГ) на 23,86% ($p=0,047$). Клінічний перебіг ЕАГ із ЕГ ЛШ характеризується частішими ЕКГ-ознаками змін серцевого ритму і провідності на 25,76% ($p=0,048$), скаргами на головний біль і порушення сну – на

23,02% і 30,79% ($p=0,019$), ознаки депресії – на 34,60% ($p=0,01$), більшою кількістю осіб із високим і дуже високим ризиком фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE ($>5,0$ yo) – на 27,29% ($p=0,045$). Показники ліпідного профілю не визначають розвиток певного виду геометричної моделі ГЛШ.

Вперше встановлено, що гени AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) реалізують свій патогенетичний вплив на розвиток і прогресування певного виду геометричної моделі ГЛШ у хворих на ЕАГ: T-алель гена AGT (rs4762) та CC-генотип гена GNB3 (rs5443) підвищують ризик появи ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази ($p=0,019$) та 5 разів ($p=0,017$); натомість, ризик КГ ЛШ збільшується у осіб із CC-генотипом гена AGT (rs4762) та мутаційним T-алелем гена GNB3 майже у 5 ($p=0,01$) та 4 рази ($p=0,022$) відповідно. Поліморфні варіанти генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) не є предикторами тяжчого перебігу ЕАГ. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.) характеризується більшою частотою ЕГ ЛШ на 15% ($p=0,045$) та збільшує ризик її появи у популяції утричі (OR 95%CI:1,0-9,07; $p=0,043$).

Вперше в патогенезі розвитку ГЛШ підтверджено участь поліморфних варіантів генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443), які асоціюють зі зміною структури міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЕАГ: у носіїв мутаційного T-алеля гена AGT більші товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) та відносна товщина стінки ЛШ (ВТСЛШ) – на 2,52-4,54% ($p_{CC}\leq 0,017-0,001$); у носіїв мутаційного T-алеля гена GNB3 (rs5443) більший діаметр аорти (Ao) на 12,88% ($p_{CC}<0,001$), ТМШПд та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у жінок – на 4,24% ($p_{CC}=0,05$) і 9,85% ($p_{CC}=0,045$) відповідно.

Нової еволюції набула теорія метаболічних розладів у хворих на ЕАГ із ГЛШ: дезінтеграція метаболічних процесів характеризується появою дисліпідемії, частіше у власників CC-генотипу гена AGT (rs4762) за зростанням вмісту тригліцеролів (ТГ) – на 25,77% ($p=0,041$) та, погранично, у носіїв T-алеля гена GNB3 (rs5443) за елевацією рівня ХС ЛПНЩ – на 10,89% ($p=0,05$). Зміна глікемічного профілю у хворих на ЕАГ не асоціює з поліморфними варіантами

генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443). Однак, гіперглікемія підвищує ризик появи ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази ($p=0,008$), а ожиріння майже у 2,5 рази.

Не мають аналогів отримані нами дані щодо залежності гормонально-меседжерних показників регуляції мінерального обміну від алельного стану аналізованих генів: у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) встановили нижчий рівень сумарних метаболітів вітаміну D крові (25(OH)D на рівні "дефіцит") – на 14,97% ($P=0,002$), на тлі компенсаторного зростання концентрації паратгормону (ПТГ) – на 29,18% ($P=0,025$), чого не встановили з урахуванням поліморфізму гена *GNB3* (rs5443). Гіповітаміноз D у хворих на ЕАГ супроводжуються структурною перебудовою стінок міокарда ЛШ: у пацієнтів за зниженого рівня 25(OH)D крові (<30 нг/мл) виявили більший розмір лівого передсердя (ЛП), ММЛШ – на 6,39-13,32% ($p\leq 0,047$), а також ІММЛШ у жінок – на 10,95% ($p=0,048$), на тлі нижчої фракції викиду ЛШ (ФВ) – на 4,55% ($p=0,036$). Гіпокальціємія (за вмістом іонізованого $Ca^{2+} < 1,12$ ммоль/л) підвищує ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів ($OR=6,12$; $p=0,012$).

Вперше виявлено за допомогою матриці кореляцій ширший спектр впливу змінних на розвиток геометричної моделі гіпертрофованого міокарда у хворих на ЕАГ: КГ ЛШ розвивається за низького рівня ХС ЛПВЩ ($r=-0,59$; $p=0,008$), іонізованого Ca^{2+} крові ($r=-0,50$; $p=0,03$), зростання вмісту ПТГ ($r=0,40$; $p=0,05$) і збільшення ЕхоКГ показників – розмірів ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ ($r=0,47-0,65$; $p\leq 0,04-0,002$). У носіїв мутаційних *T*-алелей генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) на товщину стінок міокарда (ТЗСЛШд, ТМШПд) та їх масу прямо помірно впливають вік, тяжкість ЕАГ ($r=0,41-0,57$; $p\leq 0,05-0,01$), а також ІМТ і ОС ($r=0,47-0,50$; $p\leq 0,04-0,028$); окрім того товщина стінок прямо помірно корелює з вмістом ПТГ крові ($r=0,34-0,52$; $p\leq 0,045$) і зворотно з рівнем іонізованого Ca^{2+} ($r=-0,36$; $p\leq 0,039-0,031$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,50$; $p=0,028$) та ФВ ЛШ ($r=-0,52-/-0,65$; $p\leq 0,022$).

Практичне значення отриманих результатів. Вперше встановлено нові механізми ГЛШ та доповнено і уточнено існуючі ланки патогенезу роз-

витку гіпертрофічних геометричних моделей за ЕАГ з урахуванням метаболічних розладів, гуморальних змін, мінерального обміну, генетичних та супутніх чинників ризику.

Вперше обґрунтовано та розроблено нові способи прогнозування і діагностики ГЛШ (її геометричних моделей) у хворих на ЕАГ залежно від молекулярно-генетичних і метаболічних, антропометричних і статевих предрисунків. Отримані результати впроваджено у науково-педагогічний процес кафедр сімейної медицини, внутрішньої медицини, а також у роботу закладів практичної охорони здоров'я.

Вдосконалено ранню діагностику ГЛШ за ЕАГ та тяжкість її перебігу шляхом визначення гемодинамічних та Ехо-КГ параметрів, який відрізняється тим, що додатково визначається вміст у крові сумарних метаболітів вітаміну D (25(OH)D3), іонізованого Ca²⁺, паратгормону, ліпідний спектр, рівень глюкози та алельний стан генів *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443).

Для прогнозування гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ у пацієнтів з ЕАГ до груп високого ризику потрібно відносити носіїв мутаційних T-алелей обох генів: ризик ЕГ ЛШ у власників T-алеля гена *AGT* (rs4762) підвищується у понад 4,5 рази (p=0,019), тоді як ризик КГ ЛШ за наявності T-алеля гена *GNB3* (rs5443) зростає у 4 рази (p=0,022). До груп високого ризику розвитку КГ ЛШ слід відносити носіїв мутаційного T-алеля гена *GNB3* (rs5443) та CC-генотипу гена *AGT* (rs4762), осіб із дисліпідемією (за збільшенням рівня ТГ і ХС ЛПНЩ), зі зниженим рівнем вітаміну 25(OH)D крові (<30 нг/мл), ожирінням (ІМТ ≥30,0 кг/м²) незалежно від статі.

До груп високого ризику розвитку ЕГ ЛШ необхідно відносити носіїв T-алеля гена *AGT* (rs4762) та CC-генотипу гена *GNB3* (rs5443), осіб із тяжчим перебігом ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ ≥160/≥100 мм рт.ст.), із гіперглікемією, зниженим рівнем вітаміну 25(OH)D крові (<30 нг/мл), гіпокальціємією (за вмістом іонізованого Ca²⁺ <1,12 ммоль/л), зростанням ПТГ (>65,0 пг/мл), жінок із ожирінням (ІМТ ≥30,0 кг/м²) та збільшеним ОТ (>88 см).

Отримані дані мають важливе практичне значення для застосування як у клінічній, так і теоретичній медицині, оскільки дозволяють прогнозувати появу гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ на підставі ранніх молекулярно-генетичних і метаболічних предикторів з метою ранньої профілактики, передчасної діагностики та попередження розвитку фатальних ускладнень. Окрім того, отримані дані є передумовою персоніфікованого фармакогенетично детермінованого таргетного лікування ГЛШ за ЕАГ.

Впровадження результатів дослідження. Наукові розробки впроваджено у клінічну практику лікувальних установ міст: Чернівці (КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради, КНП «Глибоцький РЦ ПМСД» Глибоцької селищної ради), Тернополя (КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»), Ужгорода (ТОВ «Інтерфемілі»), та міста Запоріжжя (КНП «Міська поліклініка №4» Запорізької міської ради) про що засвідчують відповідні акти впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах: сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України; терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2 ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України та кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок авторки в отриманні наукових результатів є *основним*. Здобувачка самостійно виконала інформаційно-літературний пошук, пошук винаходів і патентів. Сформулювала основні завдання роботи, підбрала необхідні методи дослідження для їх реалізації. Самостійно набрала клінічний матеріал; провела скринінг і поділ на групи; брала активну участь у виконанні лабораторних та інструментальних методів дослідження. Статистично опрацювала дані, проаналізувала їх, оформила дисертаційну роботу. Разом із науковим керівником розроблено загальний концепт роботи, сформульовано мету дослідження, скореговано окремі висновки

і рекомендації. Авторка самостійно підготувала до друку всі наукові публікації як одноосібно, так і за співавторства, в яких їй належить основний творчий доробок, із дотриманням правил академічної доброчесності. Дисертантка особисто доповідала результати виконаного дослідження на наукових форумах. Ідей та розробок співавторів у роботі здобувачки не використовувалось.

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

– *міжнародному*: Joint Meeting ESH-ISH 2021 ON-AIR (virtually; April 11-14, 2021); 31st Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) "Focus on hypertension and heart failure phenotypes" (Athens, Greece; June 17-20, 2022); 32nd Scientific Meeting of the ESH "Hypertension and Cardiovascular Protection" (Milan, Italy; June 23-26, 2023);

– *міжрегіональному і місцевому*: 101-104 підсумкових НПК професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці; лютий, 2020-2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, серед яких 5 статей у фахових виданнях (2 – у закордонних наукових виданнях проіндексованих у базах даних Scopus, чи (та) Web of Science Core Collection); 3 – у вітчизняних фахових виданнях України); 4 статті та 10 тез доповідей – у матеріалах наукових конференцій (у тч 5 з яких у фаховому виданні проіндексованому у базі даних Scopus).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 232 сторінках машинопису, обсяг основного тексту – 148 сторінок. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 46 рисунками, 60 таблицями та 11 додатками. Список першоджерел налічує 284 найменувань, з яких 18 – кирилицею та 266 латиницею.

РОЗДІЛ І

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є не лише адаптивною реакцією на гемодинамічні зміни, але й значним фактором ризику несприятливих наслідків серцево-судинних захворювань (ССЗ) [144, 151].

Найбільш поширеною причиною гіпертонічної хвороби серця (ГХС) є гіпертензія (ГТН), яка призводить до таких ускладнень як ГЛШ, збільшення лівого передсердя (ЛП), діастолічної дисфункції, мітральної регургітації та нейрогормональних змін. Усі дані патології, у свою чергу можуть призводити до виникнення шлуночкових аритмій та фібриляцій передсердь (ФП), що є відомими факторами ризику раптової серцевої смерті (РСС) [151].

Дані Фремінгемського дослідження серця продемонстрували, що чіткі електрокардіографічні (ЕКГ) критерії ГЛШ пов'язані з 8-кратним збільшенням серцево-судинної смертності та 6-кратним збільшенням смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) [226].

1.1. Сучасні погляди на механізми розвитку та прогресування ремоделювання серцевого м'язу

Артеріальний тиск (АТ) вважається найвпливовішим гемодинамічним фактором, що сприяє розвитку ГЛШ. У пацієнтів з гіпертонічною ГЛШ спостерігається триразове збільшення ризику ССЗ та смертності. Вагомий зв'язок між масою лівого шлуночка (ЛШ) та АТ у гіпертоніків продовжує існувати і під час періоду лікування [149].

Визначення факторів виникнення ГЛШ може бути складним через подібність різних проявів клінічної картини та особливостей будови лівого шлуночка (ЛШ). Залежно від головної причини може відбуватися збільшення не лише маси ЛШ, але й розміру його порожнини, або обох структур одночасно [199].

Порівняно з нормальною геометрією ЛШ, концентричне ремоделювання ЛШ (КР ЛШ), що визначається дифузним збільшенням товщини стінок ЛШ при нормальному чи зменшеному розмірі порожнини прогнозує ризик ССЗ, що перевищує той, який спостерігається в осіб із ексцентричною геометрією ЛШ (ЕГ ЛШ), яка характеризується збільшенням розміру порожнини при нормальній товщині стінок [34, 87, 242].

КР ЛШ у відповідь на ГТН включає складну взаємодію кардіоміоцитів, серцевих ендотеліальних клітини, фібробластів та імунної системи. Механічне розтягування ЛШ активує внутрішньоклітинні сигнальні каскади і призводить до експресії генів і синтезу білків (наприклад, актину, міозину) [144].

Безсимптомний перебіг ГЛШ у пацієнтів може тривати протягом кількох років, але в наслідок прогресування даного захворювання може розвиватися систолічна та діастолічна дисфункція та кінцева стадія серцевої недостатності (ССН) [199].

Для зменшення та запобігання серцево-судинних подій (ССП) і смертності у пацієнтів, важливо розрізняти причини, що сприяли виникненню ГЛШ, та виокремлювати ті, які потребують та піддаються лікуванню. Фізіологічна ГЛШ, яка, зазвичай, виникає у спортсменів, не потребує лікування. Окрім ГТН, ГЛШ може бути спричинена: гіпертрофічною кардіоміопатією або інфільтративними серцевими процесами, такими як амілоїдоз, хвороба Фабрі та саркоїдоз. Стеноз аортального клапана (АС) відносять також до найчастіших причин ГЛШ за винятком артеріальної гіпертензії (АГ). Лікування ГЛШ включає зміну способу життя, прийом лікарських засобів, хірургічні втручання та імплантацію пристроїв [199].

Епідеміологічні дослідження показали, що вік є вагомим фактором ризику розвитку ГЛШ. Оскільки з віком у більшості груп населення підвищується як АТ, так і маса тіла, то, відповідно, ГЛШ має дуже високу поширеність серед літніх людей. Більшість досліджень вказують на те, що саме вік є незалежним предиктором виникнення ГЛШ [127].

Підтверджено зв'язок між цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), ГЛШ та дисфункцією ЛШ у пацієнтів із тяжким АС, які підлягають заміні аортального клапана. Результати досліджень стверджують, що вірними є гіпотези про те, що у осіб з АС дисметаболічний стан пов'язаний із вісцеральним ожирінням та може спричиняти розвиток ГЛШ незалежно від загального гемодинамічного навантаження, а резистентність до інсуліну може бути ключовим посередником цієї асоціації [33].

Дослідження ASTRONOMER за участі 269 пацієнтів, яке здійснювалося у 23 канадських центрах підтвердило, що інсулінорезистентність є вагомим, незалежним фактором, як прогресування ГЛШ так і загального гемодинамічного навантаження у хворих з АС. Вплив інсулінорезистентності на прогресування ГЛШ зберігається після коригування тяжкості АС, загального гемодинамічного навантаження ЛШ та їх прогресування під час спостереження [187].

Патофізіологія ГЛШ пов'язана зі збільшенням цитохрому P450 (CYP)1B1, мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) та зниженням сиртуїнів і функціонуванням мітохондрій [83, 143]. На сучасному етапі терапія спрямовується саме на ГТН, хоча загально визнано, що результати лікування можна покращити за допомогою цільових втручань безпосередньо на гіпертрофію кардіоміоцитів [28].

Підвищення рівня CYP1B1 є очевидним при серцевій гіпертрофії, в тому числі при індукції дазатинібом. Збільшення CYP1B1 не обов'язково може бути опосередковано через його класичну індукцію аріл-гідрокарбонного рецептора (AhR) [27]. Здебільшого його значення для гіпертрофії серця пояснюється гідроксиейкозатетраєновими кислотами середнього ланцюга (НЕТЕ). Доведено, що інгібування CYP1B1 значно послаблює спричинену ізопренолом гіпертрофію серця із захистом, який забезпечується модуляцією супероксидного аніону, МАРК і ядерного фактора-кВ (NF-кВ) [71], тоді як надмірна експресія CYP1B1 значно індукує клітинну гіпертрофію. Доведено, що інші метаболіти CYP1B1 сприяють гіпертрофії серця, включаючи 6β-гідрокситестостерон [169].

Підвищений рівень мітохондрій CYP1B1 сприяє «зворотньому» перетворенню мелатоніну в N-ацетилсеротонін (NAS), що призводить до втрати кооперативних взаємодій мелатоніну та сіртуїну-3 у мітохондріях. NAS активує рецептор нейротрофічного фактора мозку, TrkB, що призводить до посилення трофічної передачі сигналу через циклічний аденозин 3',5'-монофосфат (цАМФ)-зв'язуючий білок (CREB) і MAPK, які значно збільшуються при ГЛШ. Мікробіом кишечника може бути тісно пов'язаний з тим, як стрес і депресія асоціюються з ГЛШ та гіпертензією, із бутиратом, отриманим з мікробіому кишечника, та іншими інгібіторами гістондеацетилази, значними модуляторами мелатонергічних шляхів і ГЛШ загалом. Це забезпечує модель ГЛШ, яка має вагомий значення для лікування та досліджень [28].

Велика кількість наукових досліджень стверджують, що дефіцит вітаміну D (VitD) є всесвітньою пандемією, яка призводить до остеопорозу, гіпертонії та інших ССЗ та їх ускладнень, зокрема, і ГЛШ [177]. Водночас, у останні десятиліття VitD розглядається також, як і ефективний компонент для лікування ГЛШ та пов'язаних з нею ускладнень [128, 174].

А саме, VitD значно знижує такі маркери гіпертрофії, як АТ, ІММЛШ, площу кардіоміоцитів, фіброз, рівні мРНК натрійуретичних пептидів передсердь і мозку, та сприяє покращенню активності антиоксидантних ферментів і зменшує рівень перекисного окислення ліпідів у міокарді [25].

Все більше досліджень вказують на участь VitD у регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), а саме дефіцит даного вітаміну призводить до ССУ, таких як: ГТН, гіпертрофії шлуночків і, зрештою, до інсульту та розладів імунної системи. У ССС рецептор VitD присутній в кардіоміоцитах та артеріальній стінці [128, 174, 177]. Рівень концентрації VitD нижче 25 нг/мл призводить до підвищення судинного тонуусу за рахунок скорочення гладкої мускулатури [128, 177].

VitD також сприяє регуляції балансу кальцію і фосфору в організмі. Активована форма VitD ($1\alpha,25$ -дигідроксивітамін D) зв'язується з рецептором VitD,

який регулює гени, що контролюють проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин [174].

При дослідженнях на тваринах, а саме на щурах, виявили, що дефіцит VitD або нокаут його рецептора тісно пов'язаний з високим кров'яним тиском і проявом ГЛШ, включаючи збільшення розміру та проліферацію кардіоміоцитів [191].

Мала GTPase Rac1 відіграє ключову роль у розвитку серцево-судинної патології, зокрема, і ГЛШ [48,136].

Під час проведення наукових досліджень, що стосувалися зв'язку між концентрацією VitD, ГЛШ та рівнем серцевого Rac1 у тварин, вченим було зазначено, що при отриманні VitD відбувалося зниження Rac1, що у свою чергу пом'якшувало характерні ознаки ГЛШ та частково пригнічувало GTPase Rac1 [25].

Також, достатня концентрація VitD в організмі обмежує несприятливе ремоделювання серця включаючи всі моделі ГЛШ [110, 158].

Клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що паратгормон (ПТГ), кальцій і фосфор беруть участь у виникненні ГЛШ і впливають на скорочувальну здатність міокарда при термінальній стадії ниркової недостатності [225].

Серцево-судинні клітини (кардіоміоцити та гладком'язові клітини) є клітинами-мішенями для ПТГ і структурно спорідненого пептиду, пов'язаного з паратгормоном (ПТГ-rP). ПТГ активує протеїнкіназу С (РКС) кардіоміоцитів через домен активації РКС раніше ідентифікований на хондроцитах. Активація РКС призводить до гіпертрофічного росту та повторної експресії білків фетального типу в кардіоміоцитах. Цей гіпертрофічний ефект ПТГ може сприяти виникненню ГЛШ у хворих на гемодіалізі з вторинним гіперпаратиреозом [111].

Виявлено, що ПТГ пов'язаний з ІММЛШ у пацієнтів з такими захворюваннями як: первинний гіперпаратиреоз, кінцева стадія ниркової недостатності з вторинним гіперпаратиреозом, есенційна АГ (ЕАГ), та у пацієнтів після заміни аортального клапана. Зв'язок між ПТГ і ГЛШ простежується не тільки в

хворобливих станах, але також для населення взагалі, незважаючи на вік [20, 124, 195, 275].

Високий рівень ПТГ також асоціює з високим індексом маси тіла (ІМТ), САТ, ДАТ і центральним АТ, що у свою чергу, є встановленими предикторами розвитку ГЛШ [123, 195]. ПТГ також корелює з ІММЛШ у пацієнтів із ожирінням та ГТН або без неї, а також у осіб, незалежно від Ca^{2+} і АТ [195].

У когорті загальної популяції, яка становила 2040 здорових осіб без встановлених ССЗ і тих, хто не приймав антигіпертензивні препарати, ПТГ був вагомим фактором ризику для вищого ІММЛШ у чоловіків та жінок віком старше та молодше 60 років відповідно.

Сироваткові значення ПТГ у верхньому діапазоні норми були пов'язані з вищим на 14% ІММЛШ порівняно зі значеннями в нижньому діапазоні норми із вагомою різницею для обох статей. Також сироватковий ПТГ був значно вищим у чоловіків із ГЛШ [195].

Дослідження, яке проводилося китайськими вченими також засвідчило, що ПТГ був значно вищим у групі пацієнтів з ЕАГ та ГЛШ у порівнянні з контролем. Простежувалася достовірна кореляція між ІММЛШ і ПТГ [279].

Зазначено, що ПТГ незалежно асоціює з ГЛШ після заміни аортального клапана (AVR). Даний висновок, базується на проведенні перехресного дослідження, при обстеженні пацієнтів після проведення AVR в середньому через $8 \pm 3,5$ років [124].

Вченими з Туреччини, під час дослідження зв'язку між ІММЛШ та метаболізмом Ca^{2+} у хворих на ЕАГ, був встановлений значно вищий за норму рівень ПТГ та дефіцит VitD у пацієнтів. Ca^{2+} коригований за альбуміном був у нормі, проте рівні сироваткового натрію, Ca^{2+} в сечі та ІММЛШ були значно вищими у групі хворих. Існувала достовірна кореляція між ІММЛШ та рівнем ПТГ у пацієнтів з ГТН, яка змінює метаболізм Ca^{2+} , викликаючи кальціурез через гіпернатріємію. Компенсуючи це, посилюється виділення ПТГ, що призводить до синтезу білка, що, у свою чергу, провокує розвиток гіпертрофії міокарда [20].

У гладких м'язах судин високий рівень Ca^{2+} в цитозолі провокує підвищення тонуусу гладких м'язів і, водночас, звужує судини, а в серцевому м'язі, незалежно від кров'яного тиску, підвищує скорочувальну здатність і сприяє розвитку ГЛШ [182]. Блокатори кальцієвих каналів (БКК) можуть викликати зворотне ремоделювання ЛШ, що важливо, оскільки, зниження ГЛШ під час антигіпертензивної терапії асоціюється з кращим прогнозом лікування [245].

Один з мета-аналізів показав, що БКК перевищують ефективність бета-блокаторів (ББ) та діуретиків у зворотному ремоделюванні ЛШ. Крім того, вони можуть інгібувати аномальну експресію генів скорочувальних білків передсердного натрійуретичного поліпептиду та колагенів і, ймовірно, запобігати збільшенню жорсткості міокарда, що призводить до серцевої дисфункції [120].

Як підсумок, є велика кількість причин, які взаємодіючи між собою можуть виступати предикторами виникнення та прогресування ГЛШ. Молекулярно-генетичний фактор, який може сприяти ГЛШ і підсилюється у зв'язку з поєднанням антропометричних даних, способу життя, шкідливих звичок, середовищем в якому людина проживає, особливостями метаболізму, необхідно ще досліджувати. Також виникає потреба у розробці заходів популяційної профілактики, ідентифікуванні груп високого ризику, виокремленні окремих патогенетичних ланок молекулярних механізмів виникнення та прогресування ГЛШ у залежності від етнічних, гендерних та вікових особливостей.

1.2. Аспекти генетичної детермінації гіпертрофії міокарда

Клінічні та гемодинамічні причини виникнення ГЛШ викликають не лише збільшення маси серця та товщини його стінок, але й фундаментальну реконфігурацію молекулярних, клітинних та білкових компонентів міокарда. Популяційні зразки різної етнічної приналежності виокремлюють генетичний фактор та його вагомий вплив на виникнення даної патології. Дослідження зв'язків і асоціацій у геномі різних популяцій, що проводилися задля ідентифікації

генів, що впливають на масу ЛШ, показали що кілька хромосомних ділянок істотно пов'язані з масою ЛШ, проте специфічні гени та функціональні варіанти, що містяться в цих хромосомних областях, ще належить ідентифікувати [37].

Відомо, що ген бета-3 субодиниці G-білка людини (GNB3) і деякі його варіанти є важливими генетичними факторами, пов'язаними з ЕАГ [138].

Доведено, що зв'язок між алелем Т гена GNB3 і ГЛШ не залежить від, таких чинників, як вік, АТ, ІМТ та вживання алкоголю [171]. У молодих пацієнтів з легкою АГ без серцевих захворювань, алель 825Т асоціює зі збільшенням ІММЛШ. Ці дані, свідчать про те, що алель GNB3 825Т можна розглядати як один із генетичних маркерів, що є предиктором збільшення маси ЛШ у гіпертоніків [208]. У дослідженні німецьких вчених, алель GNB3 825Т асоціював із порушенням діастолічного наповнення ЛШ у пацієнтів із гіпертонією [108].

Хоча більшість досліджень вказують на асоціацію гена GNB3 825 С>Т із ЕАГ, еміратські вчені встановили, що ген GNB3 825 С>Т, імовірно, є значним фактором ризику саме для ГЛШ, але не для ЕАГ у популяції мешканців Об'єднаних Арабських Еміратів, тим самим зміцнюючи думку про те, що ГЛШ є генетично окремою клінічною одиницею [138].

Дослідження, що визначало вплив поліморфізму генів гіпоксії-індуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α) на ГЛШ у хворих на ЕАГ за участі 583 осіб, показало, що алель Т локусів rs11549465 і алель G локусів rs11549467 підвищували ризик виникнення ГЛШ через збільшену експресію HIF-1 α в плазмі. Поліморфізм гена HIF-1 α асоціював із первинною гіпертензивною ГЛШ, а експресія rs11549467 корелювала зі збільшенням концентрації HIF-1 α в плазмі [211].

Поліморфізми FokI та BsmI гена рецептора VitD (VDR) виокремлюють, як надійні маркери порушеного сигнального шляху VitD [73].

Дослідження за участі італійських вчених визначило, що мутований алель VDR BsmI В незалежно пов'язаний із ГЛШ у популяції пацієнтів із ХХН, які не перебувають на діалізі, і може розглядатися, як генетичний фактор ризику для розвитку ГЛШ на стадії 3b ХХН. Наявність мутованого алеля BsmI В

у гетерозиготному або в гомозиготному стані сприяє значно вищому ризику захворювання (у 21-40 разів), ніж присутність алеля b дикого типу [196].

У поперечному дослідженні за участю 850 пацієнтів з ЕАГ щодо асоціації поліморфізму промотора анексину A5 (ANXA5) із ГЛШ, був продемонстрований значний зв'язок із даною патологією в усіх потенційних SNP rs1050606. Окрім того, гаплотипи M2 мали вищий ризик індукції ГЛШ у пацієнтів з ЕАГ, як і особи з наявним гаплотипом промотора ANXA5 GATGTC, що також були більш чутливими до ГЛШ. ANXA5 rs1050606 був суттєво пов'язаний з ГЛШ у китайських пацієнтів із ГХ, ймовірно, через вплив на експресію ANXA5 у сироватці крові та в клітинах міокарда [282].

Аналіз Susana вказує на те, що рівень AnxA5 у плазмі крові пов'язаний також зі зворотним ремоделюванням ЛШ, спричиненим терапією ресинхронізації серця. Оцінка AnxA5 у плазмі надає інформацію про один із потенційних механізмів, що сприяє позитивному впливу серцевої ресинхронізуючої терапії (СРТ) на структуру та функцію ЛШ у пацієнтів із СН та диссинхронією шлуночків. Також, доведена роль AnxA5, як потенційного медіатора пошкодження мітохондрій та енергетичного компромісу, який може вплинути на функцію кардіоміоцитів. Результати даного дослідження вказують на те, що зворотне ремоделювання ЛШ, викликане СРТ, пов'язане саме зі зниженням рівня AnxA5 у плазмі, а надлишок AnxA5 є згубним для кардіоміоцитів [178].

Відомо, що кісткові морфогенні білки 4 (BMP4) за різних причин пов'язані з ремоделюванням серця [277]. Китайське дослідження за участі 1265 пацієнтів із діагнозом ЕАГ, виявило, що поліморфізм 6007C>T гена BMP4 і рівень BMP4 у сироватці крові асоціювали з ризиком розвитку ГЛШ. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що носії генотипу 6007 CC мають вищу чутливість до ГЛШ, а інгібування BMP4 у кардіоміоцитах методом si-RNA значно зменшував розмір кардіоміоцитів, індукованих Ангіотензином II, що вказувало на участь BMP4 у гіпертрофії кардіоміоцитів, та те, що 6007C>T гена BMP4, так і рівень BMP4 у сироватці крові можна використовувати як потенційний маркер захворюваності на ГЛШ серед пацієнтів із АГ [95].

Лектиноподібний рецептор окисленого ліпопротеїну низької щільності-1 (LOX-1) є основним рецептором окисленого ліпопротеїну низької щільності (ox-LDL), який регулює ріст клітин і важливий при запаленні, атеросклерозі та окисному стресі [24]. Також, (LOX-1) відіграє значну роль у ремоделюванні серця за різних патологічних станів [112].

Результати дослідження китайських вчених, за участі 536 пацієнтів із діагнозом ЕАГ, свідчили про те, що як 501>C SNP в гені LOX1, так і рівень LOX1 у сироватці крові можна використовувати, як прогностичний фактор розвитку ГЛШ у пацієнтів із ЕАГ.

А саме, носії генотипу 501CC мали помітно вищий рівень LOX1 у сироватці крові та підвищений ризик розвитку ГЛШ. Була зазначена позитивна кореляція між рівнем LOX1 у сироватці крові та ІМЛШ; граничне значення 1,0 нг/мл для sLOX-1 було застосовано для суттєвої диференціації пацієнтів з та без ГЛШ із 84% чутливістю та 86% специфічністю [278].

Фактор росту фібробластів (FGF) 23, що є фосфатуричним гормоном, який безпосередньо націлюється на серцеві міоцити через рецептор FGF (FGFR) 4, таким чином індукуючи гіпертрофічний ріст міоцитів і розвиток ГЛШ у гризунів. Підвищення FGF23 незалежно корелює з більшою масою ЛШ та підвищеною частотою та поширеністю ГЛШ [78, 91]. Індукована FGF23 гіпертрофія серця є оборотною *in vitro* та *in vivo* після усунення гіпертрофічного стимулу. Специфічна блокада FGFR4 послаблює встановлену ГЛШ у моделі ХХН у щурів після нефректомії 5/6.

Результати досліджень, стверджують, що старіючі миші, у яких відсутній FGFR4, захищені від ГЛШ. Також важливою є роль передачі сигналів FGF23/FGFR4 у регуляції серцевого ремоделювання. Фармакологічне втручання в передачу сигналів серця FGF23/FGFR4 може захистити від ХХН та вікової ГЛШ [91].

Мутація міозинзв'язуючого протеїну С (MYBPC3) с.927-2А>G є причиною >90% саркомерної гіпертрофічної кардіоміопатії в Ісландії.

Вченими з різних країн доведено, що фенотипова експресія ісландської мутації гена MYBPC3 змінюється залежно від віку, статі та статусу пробанда, а чоловіки частіше мають ГЛШ у молодшому віці [21].

Для визначення нових цілей лікування опосередкованого гіпертензією ураження серця з ГЛШ вченими з Німеччини та Нідерландів був проведений порівняльний аналіз транскриптомів між генетичними моделями, отриманими від щурів Fischer зі спонтанною гіпертензією, схильних до інсульту. Як генетичний локус, що впливає на масу ЛШ, була ідентифікована карбоксипептидаза X2 (Crxm2) [92].

Аналіз ізольованих кардіоміоцитів і кардіофібробластів щурів вказав на експресію Crxm2 і внутрішню регуляцію при генетичній гіпертензії.

Crxm2 можна вважати, новою мішенню, що посилюється в генетично гіпертензивних моделях щурів, у відповідь на DOCA-сольову гіпертензію, та у пацієнтів із серцевою гіпертрофією. Дефіцит Crxm2 у мишей із стійкою гіпертензією призводить до захисту від серцевої гіпертрофії та СН [92].

МікроРНК – розміром ≈ 22 нуклеотидів, належать до природних некодуючих молекул РНК, що виконують функцію пригнічення посттранскрипційної експресії генів [198, 54] та відіграють значну роль у виникненні серцевої гіпертрофії [54]. Дослідження шанхайських вчених показало, що вищий сироватковий рівень miR-27b є специфічним, неінвазивним біомаркером скринінгу ГЛШ [198, 262]. Турецькі вчені спостерігали статистично значущий зв'язок між рівнями експресії мікроРНК-378 і ГЛШ, що свідчить про те, що циркулюючу мікроРНК-378 можна використовувати для ідентифікації пацієнтів із наявною ГЛШ [36].

Наукове дослідження за участі 647 пацієнтів, яке було спрямоване на вивчення можливості однонуклеотидного поліморфізму (SNP) і гаплотипу ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) впливати на АТ і схильність до гіпертонічної ГЛШ, показало що у жінок мінорні алелі ACE2 rs2074192 і rs2106809 відповідно підвищували ризик ГЛШ у 2,1 і 2,0 рази. Гаплотип ACE2 TC-GT збільшував ризик виникнення у жінок ГЛШ, тоді як інший гаплотип CC-GC зменшував. Скоригований на коваріати середній ІМЛШ був вищим у

жінок носіїв гаплотипу TCGT на 11%. Отже, ACE2 tagSNPs rs2074192 і rs2106809, а також основні гаплотипи CCGC і TCGT можуть належати до нових маркерів ризику ГЛШ у пацієнтів з ГТН [284].

Ген рецептора AT1 (AGTR1) пов'язаний із ЕАГ, розвитком артеріальної жорсткості, діючи в поєднанні з іншими генними поліморфізмами або окремо [39]. Вивчаючи зв'язок між поліморфізмом гена AGTR1, ГЛШ та жорсткістю артерій у пацієнтів з АГ, китайські вчені довели, що генотипи AGTR1 GA або AA сприяють нижчому ризику ГЛШ і жорсткості артерій, ніж наявність генотипу GG [163].

Відомо, що важливу роль у розвитку серцевої гіпертрофії та недостатності належить рецепторній кіназі G-протеїну типу 2 (GRK2).

GRK2 регулює гіпертрофію шляхом посилення активності NFκB, залежно від фосфорилування. У двох різних моделях ГЛШ *in vivo*, селективне інгібування активності GRK2 запобігало гіпертрофії та знижувало активність транскрипції NFκB. Тому GRK2 пропонується вченими, як потенційна терапевтична мішень для зменшення ризиків виникнення ГЛШ [220].

Щодо остеопротегерину (OPG), індійськими вченими було доведено, що варіанти OPG rs2073618, RANK rs75404003 і RANKL rs9594782 SNPs можуть бути предикторами розвитку ГЛШ у пацієнтів з таласемією [213]. Дефіцит рентгенівського репаративного білка 3 (XRCC3), молекули, що репарує пошкодження ДНК, і варіант XRCC3 241Met збільшує ендоредуплікацію, що індукує поліплоїдію [115].

Дані японського дослідження, яке мало на меті визначити вплив поліморфізму гена XRCC3 на частоту індукованої гіпертензією ГЛШ та дослідити механізми, що лежать в основі будь-якого потенційного зв'язку, показало що: генотип XRCC3 241Thr/Met був більш частим у групі у пацієнтів із ГЛШ, ніж у групі без ГЛШ. XRCC3 241Met підвищував ризик ГЛШ через накопичення пошкодження ДНК [30].

Асоційований з лізосоною трансмембранний білок 5 (LAPTM5) був ідентифікований як потенційний діагностичний маркер гіпертонічної ГЛШ, який

продемонстрував сильні кореляції з різними наборами маркерів активних форм кисню (АФК) і аутофагії. RT-PCR перевірка зразків крові та МРТ серця показали, що експресія LARTM5 була значно вищою в моделі ГТН із ГЛШ, ніж у контролі. LARTM5 продемонстрував позитивний зв'язок із товщиною стінки ЛШ, а також ЕКГ параметрами: шириною комплексу QRS та інтервалу QT. Підсумовуючи, LARTM5 був визначений, як ще один потенційний біомаркер для діагностики ГЛШ у пацієнтів із ГТН [130].

Члени сімейства циклічних аденозинмонофосфатних (цАМФ)-залежних протеїнкінази А (РКА) якірних білків (АКАР) були ідентифіковані, як потенційні регулятори серцевих реакцій на патологічні стимули, включаючи ГЛШ, спричинену перевантаженням тиском [168, 175]. Прикріплюючи РКА до мембран і клітинних органел, АКАР відіграють визначну роль у внутрішньоклітинному поширенні сигналів сАМР/РКА [49, 79]. Декілька АКАР експресуються в кардіоміоцитах та беруть участь у регуляції найважливіших клітинних функцій [65]. Серед них було показано, що mАКАР регулює гіпертрофію неонатальних кардіоміоцитів через сигнальні шляхи мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) [175]. Крім того, АКАР-Lbc також впливає на гіпертрофію кардіоміоцитів, утворюючи комплекс з іншими протеїнкіназами [50].

Італійськими вченими доведено, що генетична делеція Акар1 сприяє розвитку ГЛШ і прискорює серцеву дисфункцію, викликану перевантаженням тиском, вказуючи на Акар1, як на новий репресор патологічної ГЛШ [52].

Ідентифікація генів та їхнього поліморфізму, що є предикторами у виникненні ГЛШ, може сприяти кращому розумінню патофізіології розвитку даного захворювання.

Виявлення генів, що є дотичними до розвитку ГЛШ, допомогло б виокремити тих осіб, що можуть перебувати у групі високого ризику щодо виникнення даної патології ще до прояву клінічної симптоматики. Це у свою чергу може допомогти у новій ефективнішій тактиці профілактики та лікування ГЛШ.

1.3. Методи діагностики та верифікації ГЛШ

ГЛШ є частою візуалізаційною знахідкою в щоденній клінічній практиці [66]. Зазвичай, дана патологія, виявляється у спортсменів, а також у пацієнтів із АГ, СА, гіпертрофічною кардіоміопатією, амілоїдозом серця, хворобою Фабрі та атаксією Фрідрейха [234].

Електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях відноситься до найпоширеніших методів обстеження та є універсальним діагностичним інструментом у клінічній кардіології та вважається початковим методом скринінгу, що дозволяє відразу виявити ГЛШ, оскільки, дана патологія викликає зміни щодо деполаризації та реполяризації серця. А саме, розширення тривалості комплексу QRS та збільшення його амплітуди, також вторинні зміни сегмента ST і зубців T [43,184,240].

З поміж усіх ЕКГ критеріїв, які використовуються для діагностики ГЛШ у лікарській практиці, велика кількість наукових досліджень, вказують на те, що найбільшу прогностичну цінність та точністю мають Добуток Корнелла та індекс Соколова-Лайона. Проте, в той же час, низка досліджень стверджують, що сучасні ЕКГ критерії ГЛШ мають низьку чутливість, незважаючи на прийнятну специфічність [34, 55, 184].

Доведено, що ожиріння та астенична тілобудова належать до факторів, що різко знижують достовірність ЕКГ-критеріїв та можуть давати хибнопозитивні діагностичні результати [55]. Вченими з Тайланду, які проаналізували ефективність критеріїв ЕКГ для діагностики ГЛШ серед 1882 пацієнтів, що відносилися до різних груп щодо ІМТ, було встановлена залежність: що чим вищий ІМТ, тим більше зниженою була точність даного методу [162].

Новим, швидким та простим у використанні критерієм ГЛШ також вважається Ознака Сіменса, що визначається, як наявність комплексів QRS, які дотикаються або перекриваються у двох суміжних прекардіальних відведеннях. Даний критерій, був запропонований та перевірений американськими вче-

ними, які довели, що ознака Сіменса показує не меншу ефективність у діагностиці ГЛШ за допомогою ЕКГ, ніж інші відомі критерії, за винятком критерію Корнелла для жінок [261].

Вчені з Флориди перевірили ефективність нових критеріїв, беручи до уваги динамічні зміни напруги, які відбуваються на ЕКГ при наявності ГЛШ. Підсумовування амплітуди найглибшого зубця S у будь-якому відведенні (S_D) із зубцем S у відведенні $V_4(SV_4)$ підвищило чутливість інших критеріїв, зберігаючи адекватну специфічність для верифікації діагнозу ГЛШ [167].

У сучасній клінічній практиці ехокардіографія (ЕхоКГ) відіграє одну з найважливіших ролей та вважається золотим стандартом для діагностики ГЛШ та її причин [265].

ЕхоКГ надає можливість описати точну характеристику та кількісну оцінку для раннього виявлення структурних змін ЛШ при різних ССЗ [12]. Проте, доповнюють та покращують діагностичні можливості трансторакальної ЕхоКГ, показники вдосконаленої сучасної перспективної ультразвукової методики – спекл-трекінг ЕхоКГ. Показники даної методики надають можливість достовірного визначення ефективності роботи міокарда в усіх трьох площинах, а також прогнозувати ризик розвитку патологічного ремоделювання ЛШ та загрозливих для життя несприятливих ССП (аритмій, появи чи декомпенсації серцевої недостатності, повторного інфаркту міокарда, розвитку інсульту, смерті тощо) [12].

Глобальна поздовжня деформація (ГПД), оцінена за допомогою двовимірної ЕхоКГ зі спекл-трекінгом, є чутливим маркером ранніх незначних аномалій роботи міокарда ЛШ та перевершує звичайні ЕхоКГ показники [41, 234]. ГПД допомагає діагностувати ранню субклінічну систолічну дисфункцію ЛШ у пацієнтів АГ. Базальна перегородка є першим сегментом, який зазнає змін під впливом тиску, і на цьому місці ГПД ще більше зменшується [38, 72, 82].

Для комплексної та детальної характеристики ГЛШ у сучасній діагностиці також використовують магнітно-резонансу терапію (МРТ). Даний метод

обстеження дозволяє якісно та точно оцінити гіпертрофію серця щодо морфології та характеристики тканин. Також при використанні даної методики, достовірність отриманих результатів, не залежатиме від тілобудови, ваги обстежуваного. МРТ дає змогу встановити етіологію ГЛШ та сприяє визначенню правильного прогнозу та подальшої терапії [93].

У сучасному світі набуває значних обертів розвиток штучного інтелекту (ШІ), який і в медицині знаходить своє застосування. Зокрема, що стосується ГЛШ, для створення моделі ШІ, яка б допомогла ідентифікувати дане захворювання, Японськими та Тайванськими вченими було опрацьовано записи ЕКГ у 28 745 пацієнтів (20-60 років). Прогностична здатність розробленої моделі ШІ покращила виявлення ГЛШ і прогнозування смертності в популяції молодого та середнього віку, також стала зручним та достовірним інструментом для стратифікації ризику, що дає всі шанси для своєчасного лікування та попередження ускладнень [132].

Також одним з маркерів, що надає достовірні результати щодо ССЗ та асоціюється з ГЛШ є високочутливий аналіз серцевого тропоніну Т (hs-cTnT) [59, 197].

Дослідження за участі 306 пацієнтів із вперше діагностованою АГ показало, що рівень hs-cTnT пов'язаний не лише з ГЛШ, але й з певним видом геометрії ЛШ. Найвищі значення hs-cTnT спостерігалися у групі КГ ЛШ на противагу контрольній групі осіб, групи нормальної геометрії, КР ЛШ та ЕК ЛШ. У групі ЕГ ЛШ значення hs-cTnT були вищими, ніж у групі контролю, нормальної геометрії та КР ЛШ. Окрім того багатофакторний регресійний аналіз показав, що hs-cTnT незалежно асоціює з ІММЛШ та рівнем креатиніну [244].

Окислювальний стрес, який відноситься до дисбалансу між антиоксидантним захистом і виробництвом активних форм кисню, відіграє ключову роль у пацієнтів із ГЛШ [203, 214, 239]. Результати дослідження іспанських вчених засвідчило позитивний зв'язок між OXY-SCORE та ГЛШ, незалежно від статі, віку, паління, рівня глюкози, САТ та ДАТ, дисліпідемії, оціненої швидкості

клубочкової фільтрації, ІМТ та захворювання клапанів чи коронарних судин [203, 214].

Враховуючи, велику кількість, як вітчизняних так і закордонних досліджень, на даний час, ще є нез'ясовані питання щодо виникнення, перебігу ГЛШ та особливостей геометричних моделей міокарда ЛШ враховуючи сироватковий рівень ліпідів, глюкози, іонізованого Ca^{2+} , вітаміну D, паратгормону, генетичних чинників, а саме, генів $\text{GN}\beta 3$ (825C>T) та AGT (rs4762, 521 C>T) та їх поліморфізму.

Дослідження патогенезу ГЛШ у мешканців Північної Буковини в залежності від поліморфізму генів $\text{GN}\beta 3$ (825C>T) та AGT (rs4762, 521 C>T) з урахуванням ліпідного і мінерального обміну, молекулярно-генетичних предиктив, та яких осіб можна ідентифікувати до груп високого ризику щодо виникнення ГЛШ, нами проводиться вперше та не має аналогів на даний час.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Клінічний матеріал для виконаного одномоментного дослідження набирали з жовтня по грудень 2018 року на базі комунального некомерційного підприємства (КНП) міської поліклініки №3 Чернівецької міської ради.

У даному дослідженні брало участь 130 хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) II стадії, 1-3 ступенів елевації артеріального тиску (АТ) високого та дуже-високого серцево-судинного ризику. 100 пацієнтів пройшли етап скринінгу щодо відповідності критеріям включення та виключення: 79% (79 жінок) та 21% (21 чоловік). Середній вік пацієнтів становив $56,86 \pm 5,52$ років. Віковий розподіл обстежених наступний: 30-49 років – 12 осіб (12%), 50-69 років – 80 осіб (80%) і більше 70 років – 8 осіб (8%). Група контролю складалася з 60 практично здорових осіб, які не мали ССЗ та не були із хворими у родинних стосунках, зіставлені за віком ($48,37 \pm 6,28$ років) та статевим розподілом: жінок – 38 (63,33%), чоловіків – 22 (36,67%).

Згідно чинного наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, рекомендацій Європейських товариств кардіології та 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 виставляли клінічний діагноз ЕАГ. Також враховували анамнез життя, захворювання, типові скарги та результати лабораторно-інструментальних досліджень.

Дотримання вимог біоетики. При проведенні досліджень дотримувалися основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (1964-2000 р.), Наказу МОЗ України №690 (від 23.09.2009 р.) та змі-

нами до нього, внесеними Наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014. Дослідження схвалено і рекомендовано Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вищого державного навчального закладу України (ВДНЗ) "Буковинський державний медичний університет" (протокол №2, від 17 жовтня 2019 року). Усі пацієнти залучені до дослідження, підписали добровільно інформовану згоду на участь у ньому.

Критерії включення:

- хворі з ЕАГ II стадії, 1-3 ступенів елевації артеріального тиску (АТ), відповідно національним вимогам та ESH/ESC рекомендаціям (2018);
- вікова категорія пацієнтів від 30 до 75 років;
- участь у дослідженні за власним бажанням.

Критерії виключення:

- ЕАГ I і III стадій, вторинна артеріальна гіпертензія (АГ), злоякісна чи резистентна АГ; хронічна серцева недостатність (ХСН) вище II ФК (NYHA);
- перенесені гострі судинні катастрофи (інфаркт міокарда, мозковий інсульт, тощо);
- суб-та декомпенсовані захворювання печінки (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, які втричі перевищують рівні норми);
- бронхіальна астма (БА), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) III-IV стадії з ризиком С або D (GOLD 2019);
- цукровий діабет (ЦД) 1-го типу, суб- і декомпенсований ЦД 2-го типу;
- загострення інфекційних захворювань або в період нестабільної ремісії;
- наявна онкопатологія будь-якої локалізації;
- прийом пероральних контрацептивів або кортикостероїдів;
- вагітність або період лактації.
- психічні розлади, які перешкоджають контакту з обстежуваними.

Дизайн НДР включав такі етапи:

- скринінг пацієнтів на відповідність критеріям включення і виключення;

- клінічні, лабораторні, інструментальні та генетичні дослідження; статистичне опрацювання результатів;
- розподіл хворих на групи за статтю, відповідно рівня АТ та поліморфними варіантами генів *AGT (rs4762)* та *GNB3 (rs5443)*, за видом геометричної моделі гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), після чого було проведене повторне статистичне оцінювання даних;
- комплексний аналіз отриманих даних; встановлення особливостей клінічного перебігу ЕАГ та ГЛШ залежно від метаболічних, гендерних та молекулярно-генетичних чинників, прогнозування та виділення груп ризику.

Пацієнти належали переважно до соціально активних осіб працездатного віку. Враховуючи вік не встановили вірогідної різниці між групами. Водночас, за статтю, у групі контролю відносно частіше зустрічали чоловіків, ніж у групі хворих, за меншої кількості жінок – на 15,67% ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$) (рис. 2.1).

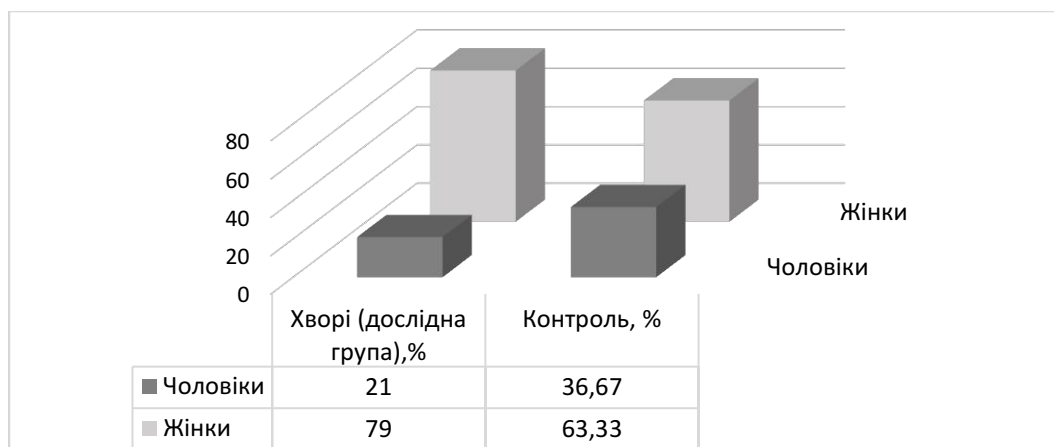


Рис. 2.1. Статевий розподіл (%) в групі хворих та групі контролю

Із обтяженою спадковістю за серцево-судинною патологією, відносно більше осіб наявні у групі хворих, ніж контролі на 29% ($\chi^2=12,96$; $p<0,001$). У 27% хворих на ЕАГ спостерігали супутню патологію ЦД 2 типу. У групі контролю таких осіб не виявили (рис. 2.2).

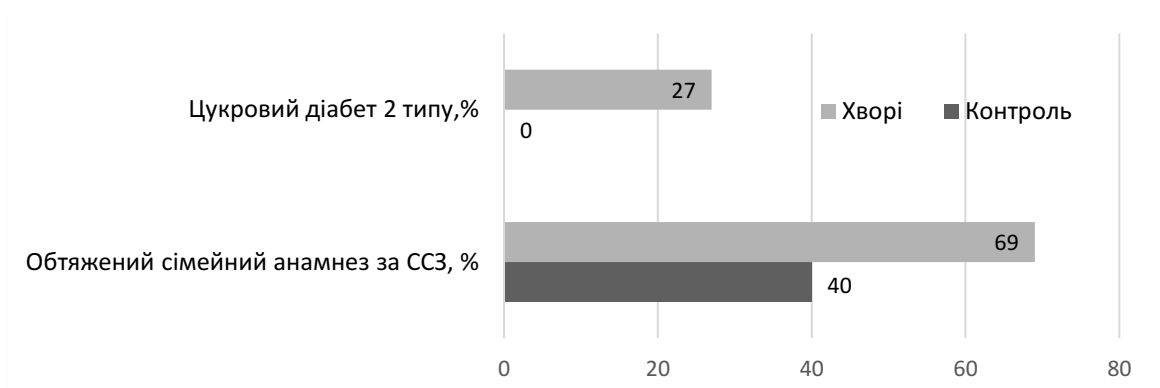


Рис. 1.2. Окремі немодифіковані чинники ризику серед обстежених (%)

Збільшений ОТ у осіб (>102 см – для чоловіків та >88 см для жінок,) – на 51,67% ($\chi^2=44,38$; $p<0,001$) та співвідношення ОТ/ОС для жінок (>0,85 уо) – на 45,33% ($\chi^2=31,14$; $p<0,001$) реєстрували у групі хворих. Група контролю, натомість, складалася частіше з чоловіків з підвищеним співвідношенням ОТ/ОС (>0,90 уо) – на 12,33% ($\chi^2=4,33$; $p=0,037$) (рис. 2.3).

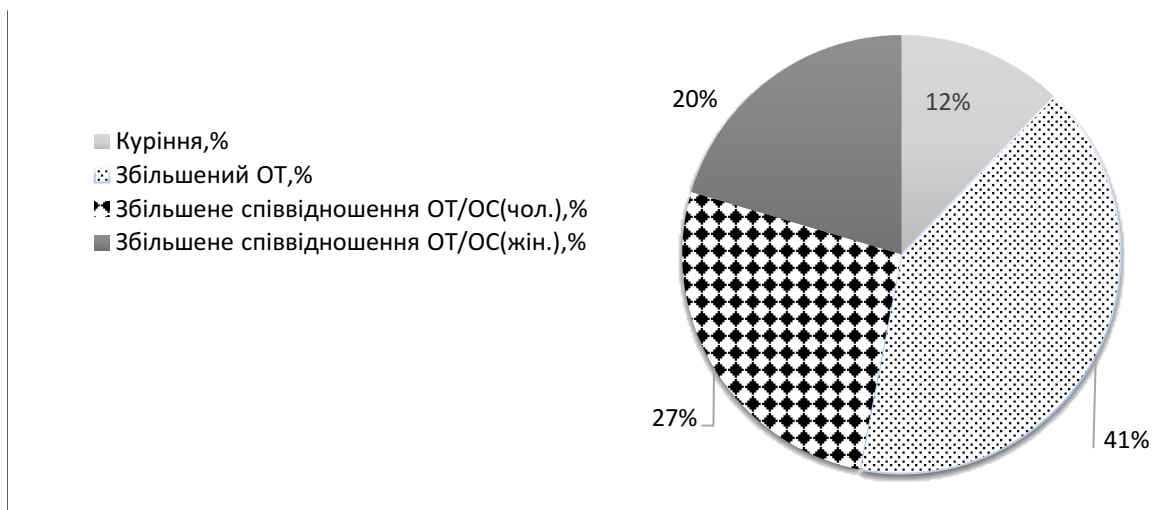


Рис. 2.3 Окремі модифіковані чинники ризику серед обстежених

Осіб із нормальною масою тіла частіше зустрічали у групі контролю (ІМТ<24,9 кг/м²) – на 31% ($\chi^2=22,01$; $p<0,001$) більше, у порівнянні з хворими на ЕАГ. Надмірну маса тіла була у 38% (n=40) пацієнтів, (ІМТ = 25-29,9 кг/м²), у третини з них (31%) ІМТ був на рівні ожиріння (ОЖ) I ступеня (ІМТ = 30,0-34,9 кг/м²), кожен п'ятий хворий (22%) мав ОЖ II і III ступеня – ІМТ >35,0 кг/м². Із ожирінням осіб (за ІМТ >30 кг/м²) було на 39,67% ($\chi^2=25,01$; $p<0,001$) більше у групі хворих, ніж серед осіб з групи контролю (рис. 2.4).

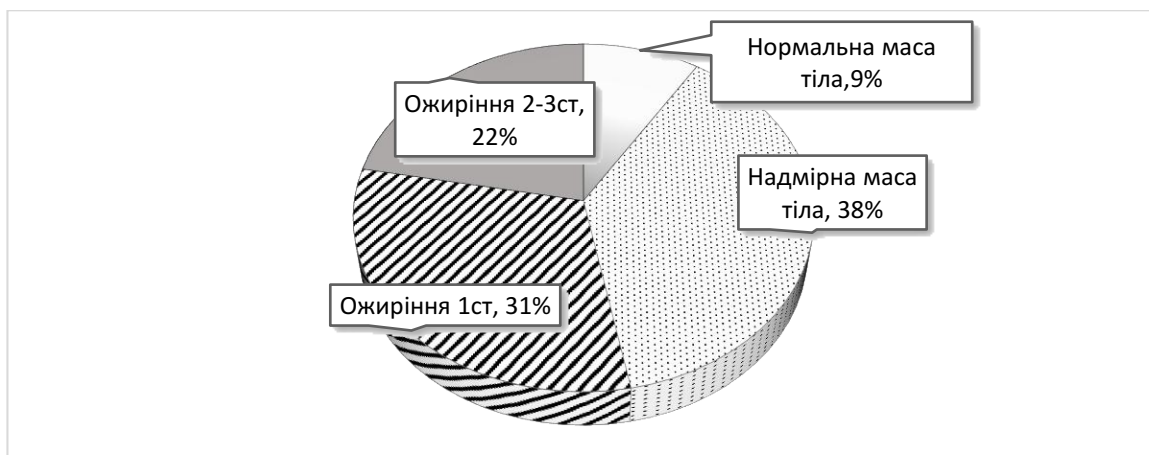


Рис. 2.4. Розподіл хворих на ЕАГ в залежності від їхнього індексу маси тіла.

У дослідній групі було виявлено збільшення САТ та ДАТ на 21,62% та 17,25% відповідно ($p < 0,001$), порівняно з контрольною групою. Конкретні значення склали: $148,0 \pm 13,7$ проти $116,0 \pm 4,73$ мм рт.ст. для САТ та $91,84 \pm 7,42$ проти $76,0 \pm 5,16$ мм рт.ст. для ДАТ.

Всі пацієнти були класифіковані з урахуванням рівня елевації АТ. Підвищений нормальний тиск (САТ:130-139 та/або ДАТ: 85-89 мм рт.ст.) був виявлений у 10% хворих, перший ступінь елевації АТ (САТ:140-159 та/або ДАТ: 90-99 мм рт.ст.) - у 52% пацієнтів, а другий та третій ступінь (САТ>160 та/або ДАТ>100 мм рт.ст.) - у 38% хворих на ЕАГ (рис. 2.5).

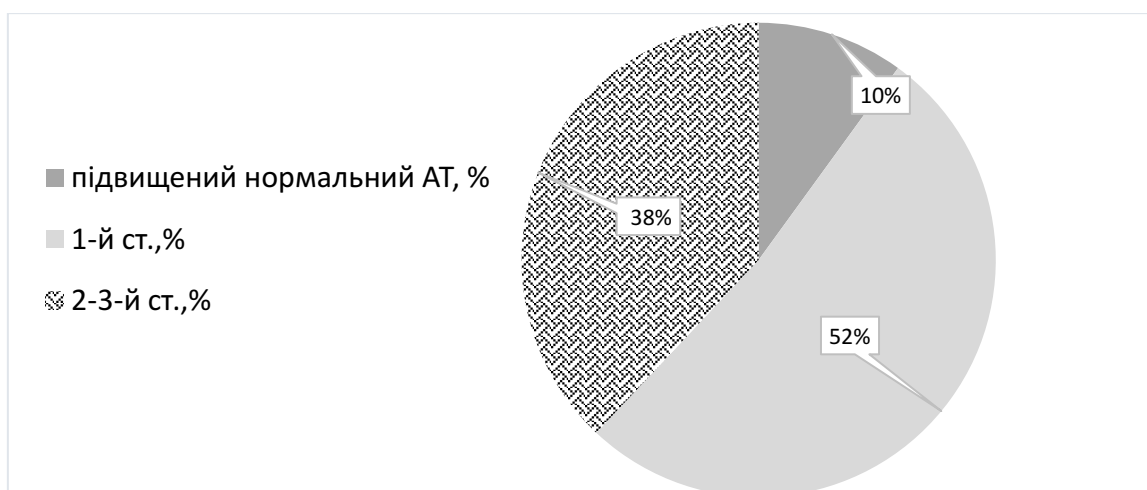


Рис. 2.5. Розподіл хворих за ступенем елевації артеріального тиску (%).

Пацієнти також були класифіковані залежно від рівня іонізованого Ca^{2+} , паратиреоїдного гормону та вітаміну Д у крові. Знижену концентрацію вітаміну 25(ОН)Д (<30 нг/мл) мали дві третини пацієнтів з ЕАГ (66%) , ще більше таких осіб– 83,33% було у групі контролю. Знижений рівень іонізованого Ca^{2+} (<1,12 ммоль/л) спостерігали у 12% хворих на ЕАГ та у 16,67% осіб з групи контролю. У 21% хворих та 30% учасників групи контролю (18 осіб) було виявлено підвищення значень паратиреоїдного гормону крові (>65,0 пг/мл) (рис. 2.6).

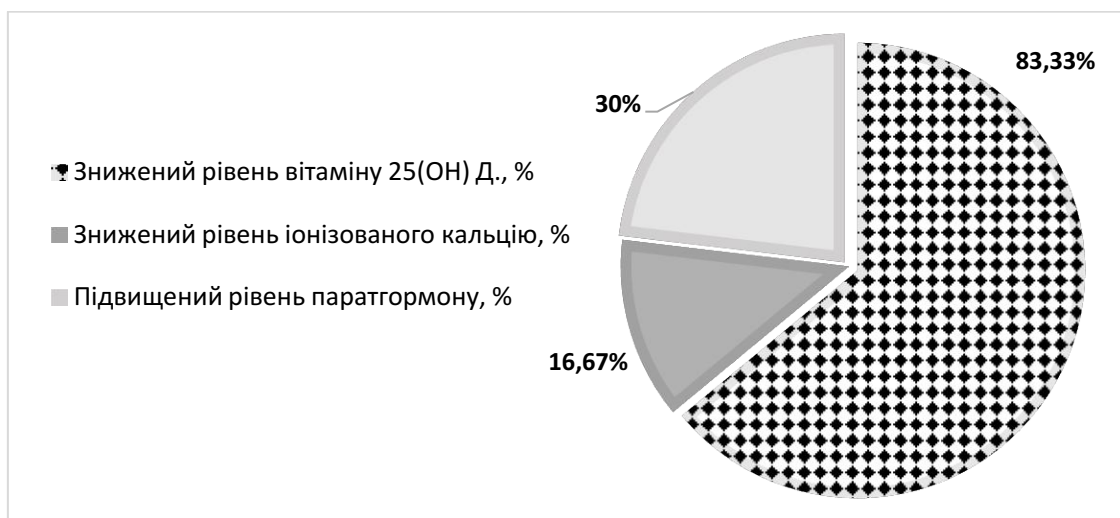


Рис. 2.6. Окремі лабораторні модифіковані чинники ризику серед обстежених (%)

Також розподіл на групи спостереження проводили відповідно до поліморфних варіантів генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443), наявності модифікованих та немодифікованих факторів ризику, та за видом геометричної моделі ГЛШ: ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ЕГ ЛШ) та концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ЕК ЛШ).

2.2. Методи дослідження

У роботі використані наступні методи згідно мети та завдань дослідження: - антропометричні (вимірювали зріст, вагу, обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС). Індекс маси тіла (ІМТ) рахували як співвідношення ваги до квадрату

зросту та класифікували відповідно до встановлених визначень ВООЗ: недостатня вага (<18,5кг/м²), нормальна (від 18,5 до <25кг/м²), надмірна вага (від 25 до <30кг/м²),

- загальноклінічні (ЗАК, ЗАС, білок сечі);

- біохімічні аналізи (досліджували наступні показники: ферменти печінки – аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, загальний білок, сечовина, сечовина, глюкоза крові, загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди (ТГ) /триацилгліцероли, холестерол ліпопротеїнів низької та високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) із розрахунком коефіцієнту атерогенності (КА));

- імунохемилюмінесцентний метод (паратиреоїдний гормон (ПТГ), вітамін 25(ОН) D),

- потенціометричний метод (іонізований Ca²⁺);

- генетичне дослідження (qRT-PCR (ПЛР)) для визначення поліморфізму генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443);

- інструментальні дослідження (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ);

- статистично-аналітичні.

Набір крові для загально-клінічного дослідження проводили через 12 годин після останнього прийому їжі, натще вранці, з 4 пальця руки та з ліктьової вени в об'ємі 7-8 мл для біохімічного, молекулярно-генетичного (ПЛР) та імунохемилюмінесцентного методу. Для біохімічного та імуноферментного дослідження була використана сироватка, для генетичного – цільна кров, стабілізована антикоагулянтном етилендіамідтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) (1 мг/мл) "Merk®" (Німеччина).

Дані дослідження виконали у Навчально-наукових лабораторіях Буковинського державного медичного університету (про підтвердження технічної компетентності свідоцтво № 005/17 від 14.09.2017 р., видане ГОМС МОЗУ ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського), відділі молекулярно-генетичних досліджень

Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) МОЗ України (згідно Договору про спільну науково-практичну співпрацю між БДМУ та ЗДМУ від 10.12.2018), а також на базах атестованих лабораторій лікувально-профілактичних закладів м.Чернівці.

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

Визначення рівня вітаміну 25(OH) D в крові проводилося за допомогою конкурентного імунохемілюмінесцентного аналізу (ІХЛА) використовуючи пристрої «MAGLUMI 1000 Plus» («SNIBE», КНР). Згідно інструкції виробника виділяли два періоди інкубації. Перший період інкубації полягав у тому що 25(OH) вітамін D відділявся від його зв'язуючого білка замісним реагентом з вмістом кислотного буферного розчину. Після цього утворювалися комплекси антитіло-антиген за рахунок його з'єднання з антитілом до 25(OH) вітаміну D на магнітних мікросферах, які були вкриті моноклональними антитілами до 25(OH) вітаміну D. Мітка АВЕІ з антигеном до 25(OH) вітаміну D була додана після другої інкубації. Видалення залишки незв'язаного матеріалу проводили від час циклу відмивання. Після цього додавали стартери 1 і 2 для запуску швидкої хемілюмінесцентної реакції.

Концентрацію 25(OH) вітаміну D автоматично розраховувалася аналізатором в кожному зразку на підставі калібрувальної кривої, яка була побудована за методом двоточкового калібрування й рефернсною кривою. Одиницею вимірювання є нг/мл. Діапазони значень для визначення статусу 25(OH) вітаміну D в організмі: <10 нг/мл – дефіцит, 10-29 нг/мл – недостатньо, 30 -100 нг/мл – достатньо, >100 нг/мл – надлишок.

Оцінка вмісту паратиреоїдного гормону в крові

Кількісне визначення інтактного паратиреоїдного гормону (ПТГ) відбувалося з застосуванням «сендвіч»-методу ІХЛА відповідно до інструкцій виробника з використанням пристрою «MAGLUMI 1000 Plus» («SNIBE», КНР).

При температурі 37°C, ретельно змішували та інкубували пробу, моноклональні антитіла до ПТГ, мічені АВЕІ, мікрочастинки, що характеризуються магнітними властивостями, покриття яких містить інші моноклональні антитіла до ПТГ. Під час цього утворювалися «сендвіч»-комплекси. Надосадова рідина після осадження в магнітному полі підлягала декантуванню і виконанню циклу промивання. Для ініціювання хемілюмінесцентної реакції, після цього додали Starter 1+2, що супроводжувалося спалахом світла. З допомогою фотоелектронного помножувача протягом 3 секунд вимірювали світловий сигнал.

Концентрацію інтактного ПТГ розраховувалася автоматично аналізатором в кожній пробі за допомогою використанням калібрувальної функції, для задання якої застосовувалася двоточкова процедура калібрування основної вимірювальної характеристики. Для відображення результатів використовуються одиниці вимірювання - пг/мл. Показники норми: 15-65 пг/мл.

Визначення іонізованого Ca^{2+} в крові

Потенціометричний метод за допомогою використання аналізатора електродів крові SINO 005 (Sinnova, КНР) проводився для кількісного визначення іонізованого Ca^{2+} в крові. Даний метод полягав у вимірюванні електродних потенціалів. Індикаторний електрод, електрод порівняння та прилад, що вимірює значення потенціалів входили до схеми потенціометричного вимірювання. Іоноселективний (кальційселективний) електрод застосовували в якості індикаторного. Після того, як сироватка по системі трубок дісталася до електродів, частинки іонізованого Ca^{2+} осідали на мембрані кальційселективного електроду. Далі пристрій автоматично вимірював різниці потенціалів та конвертуванні їх у значення концентрації іонізованого Ca^{2+} в крові. Одиниці вимірювання Ca^{2+} в крові - ммоль/л.

Визначення ліпідних фракцій

Ліпідний профіль, який включає в себе такі показники як: загальний холестерин (ЗХС), холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільностей (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), триацилгліцероли / тригліцериди (ТГ) у сироватці крові

визначали за допомогою реагентів «ACCENT-200 CHOL», «ACCENT-200 HDL Direct», «ACCENT-200 LDL Direct» та «ACCENT-200 TG mono» на автоматичному біохімічному аналізаторі "ACCENT 200" (CORMAY, Польща).

Визначення ЗХС проводили використовуючи колориметричний, ензиматичний метод з естеразою та оксидазою холестерину. При додаванні холінестерази, ефіри холестерину розщеплювалися з утворенням холестерину та жирних кислот. Хінонімін червоного кольору, інтенсивність забарвлення якого була прямо пропорційна до рівня ЗХС, виявляли після додавання до холестерину холестериноксидази та подальшого окислення.

Для отримання ТГ користувалися колориметричним методом, який полягав у розщепленні гліцеролів ліпопротеїнліпазою і в наслідок цього утворювалися вільні жирні кислоти (ВЖК) та гліцерол. Далі додавали реагенти із вмістом гліцеролкінази. Хінонімін отримували за допомогою окиснення гліцерофосфатоксидазою та пероксидазою, інтенсивність забарвлення якого була прямо пропорційна концентрації ТГ у дослідному зразку.

Для визначення ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ використовували прямий методом, проведення якого складалося з двох етапів. На першому етапі відбулося елімінування хіломікрон, ЛПДНЩ і ЛПНЩ холестеролестеразою, холестеролоксидазою, а потім каталазою. Другий етап проводився з метою специфічного вимірювання ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ після їх визволення детергентом в 2-Reagent. Каталаза інгібується азидом натрію з 2-Reagent в другій реакції. Як наслідок отримували барвник хінон, інтенсивність забарвлення якого, виміряна при 600 нм, була прямо пропорційна концентрації ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ.

Референтні показники брали згідно національних, ESC і Європейського товариства атеросклерозу (EAS) рекомендацій з менеджменту дисліпідемій [15, 74, 137]: 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 [133].

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою 2.1 і визначали в умовних одиницях (уо):

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

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

Визначення концентрації глюкози в сироватці крові

Для визначення концентрацію глюкози в сироватці крові використовували колориметричний, ензиматичний метод з оксидазою глюкози задіюючи реактиви «ACCENT-200 GLUCOSE» на біохімічному автоматичному аналізаторі "ACCENT 200" (CORMAY, Польща). За рахунок окислення глюкози глюкооксидазою та пероксидазою, був отриманий 4-(п-бензохінономіміно)-феназон. Інтенсивність забарвлення феназону була прямо пропорційною до концентрації глюкози в сироватці.

Визначення гіпертрофії лівого шлуночка

Щоб встановити гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) всім хворим виконали електрокардіографію (ЕКГ) та ехокардіографію (ЕхоКГ). Оцінку ГЛШ проводили за встановленими критеріями ЕКГ: індексом Соколова-Лайона та бальною системою Корнелла.

Для підтвердження ГЛШ та аналізу структурно-функціонального стану міокарда, включаючи геометрію ЛШ, використовували трансторакальну ехокардіографію (Ехо-КГ) у М- та В-режимах. Стандартні лінійні показники Ехо-КГ вимірювали ультразвукографічним комплексом «ACCUVIX A30» (Samsung Medison, Південна Корея). Досліджували:

ГЛШ розраховували за масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) (відповідно до Penn Convention) та індексом маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), геометричні моделі – за відносною товщиною стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) та ІММЛШ. За ГЛШ приймали ІММЛШ у чоловіків ≥115 г/м², у жінок ≥95 г/м² (ESC, ESH 2018).

За показниками ІММЛШ і ВТСЛШ виділили наступні геометричні моделі міокарда ЛШ:

- **нормальну геометрію ЛШ** (НГ ЛШ): ІММЛШ у чоловіків <115 г/м², у жінок <95 г/м², ВТСЛШ <0,42;

- **концентричне ремоделювання ЛШ** (КР ЛШ): ІММЛШ у чоловіків <115 г/м², у жінок <95 г/м², ВТСЛШ ≥0,42;

- **ексцентричну гіпертрофію ЛШ** (ЕГ ЛШ): ІММЛШ у чоловіків >115 г/м², у жінок >95 г/м², ВТСЛШ <0,42;

- **концентричну гіпертрофію ЛШ** (КГ ЛШ): ІММЛШ у чоловіків >115 г/м², у жінок >95 г/м², ВТСЛШ ≥0,42.

ВТСЛШ визначали за формулою(2.2):

$$\text{ВТСЛШ} = (\text{ТЗСЛШ}_d + \text{ТМШП}_d) / \text{КДР}, \quad (2.2)$$

де ТЗСЛШ_д - товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ТМШП_д - товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ [186].

У даному дослідженні працювали з пацієнтами розподіленими на 2 групи згідно виду геометричної моделі, а саме – ЕГ і КГ ЛШ.

2.2.2. Генетичні методи дослідження

Для дослідження поліморфізму генів ангіотензиногену AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) (A/G / FokI / rs2228570) у обстежених була забрана цільна венозна кров вранці, натще з ліктьової вени, у вакутайнери об'ємом 2,7 мл з додаванням ЕДТА, як антикоагулянт ("Eppendorf" Німеччина). Комерційну тест-систему "Проба-Рапид-Генетика" (ООО "НПО ДНК-Технологія") та використання центрифужних фільтрів використовували для виділення геному ДНК цільної крові потрібного для молекулярно-генетичного дослідження.

Генотипування промоторної ділянки ДНК проводили за допомогою TaqMan зондів на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems ("Bio-Rad Laboratories, Inc.", США). Якісну ПЛР в режимі реального часу (qPCR-RT) для TaqMan генотипування виконали відповідно інструкції виробника ("Applied Biosystems", США). Ампліфікації генів AGT (rs4762) та GNB3

(rs5443) здійснювалася з комплектом реагентів "КардіоГенетика Гіпертонія" ("НПО ДНК-Технологія").

Вивчення поліморфізму гена ангіотензиногену *AGT* (rs4762)

Досліджуваний промотор гена *AGT* (rs4762) згідно даних каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) локалізується на 1 хромосомі в локусі 42.2 (1q42.2) (рис. 2.7). Локація SNP гена *AGT* (rs4762) на 1-й хромосомі: від 230,710,024 до 230,710,073 пар нуклеотидів (NCBI).

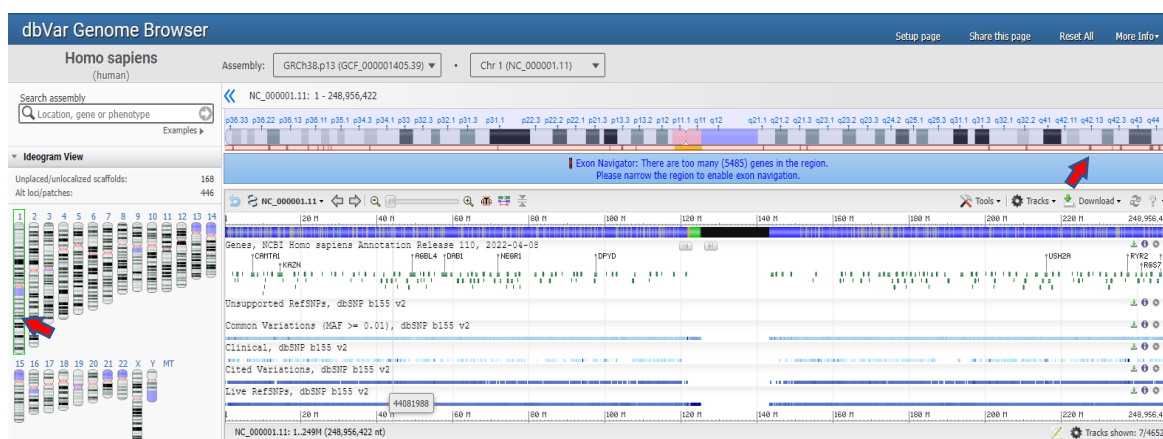


Рис. 2.7. Локація гена *AGT* (rs4762) на 1-й хромосомі

Готували робочу суміш згідно інструкції виробника реагентів для постановки реакції ампліфікації фрагмента гена *AGT* (rs4762), яку надалі розподіляли в окремі пробірки з додаванням ДНК пацієнтів. Сигнальні зонди з вмістом флуоресцентних міток Fam (зразки, гомозиготні по каналу Fam за Т-алелем гена *AGT* (rs4762) і Hex (зразки гомозиготні по каналу Hex за С-алелем даного гена) вводили в суміш для детекції дуплексів, утворених ампліконами та сигнальними зондами під час температурного плавлення після ПЛР. Вже з готовою ампліфікаційною сумішшю пробірки переносили в термоциклер.

Генотипи та температури плавлення продуктів ампліфікації гена *AGT* наведено в таблиці 1.1.

Генотипи і температури плавлення продуктів ампліфікації гена *AGT(rs4762)*

Генотипи гена AGT	Температури плавлення ампліконів	
	Фам-канал, °C	Нех-канал, °C
ТТ-генотип	41,6	53,3
СС-генотип	55,4	47,4
ТС-генотип	55,0	52,5

Вивчення поліморфізму гена гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 *GNB3 (rs5443, 825C>T)*

Згідно даних каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) досліджуваний промотор гена *GNB3 (rs5443, 825C>T)* знаходиться на короткому плечі 12 хромосомі в локусі 12q13 (12p13.31) (рис. 1.8). Локація SNP мутації гена *GNB3 (rs5443, 825C>T)* на 12-й хромосомі: від 47,879,088 до 47,879,137 пар нуклеотидів (NCBI). За міссенс мутації даного гена на 12 хромосомі (chr12:47879057; GRCh38.p12) відбувається переміна аденіну на гуанін (G>A) із втратою сайту рестрикції (NC_000012.12:g.47879112A>G).

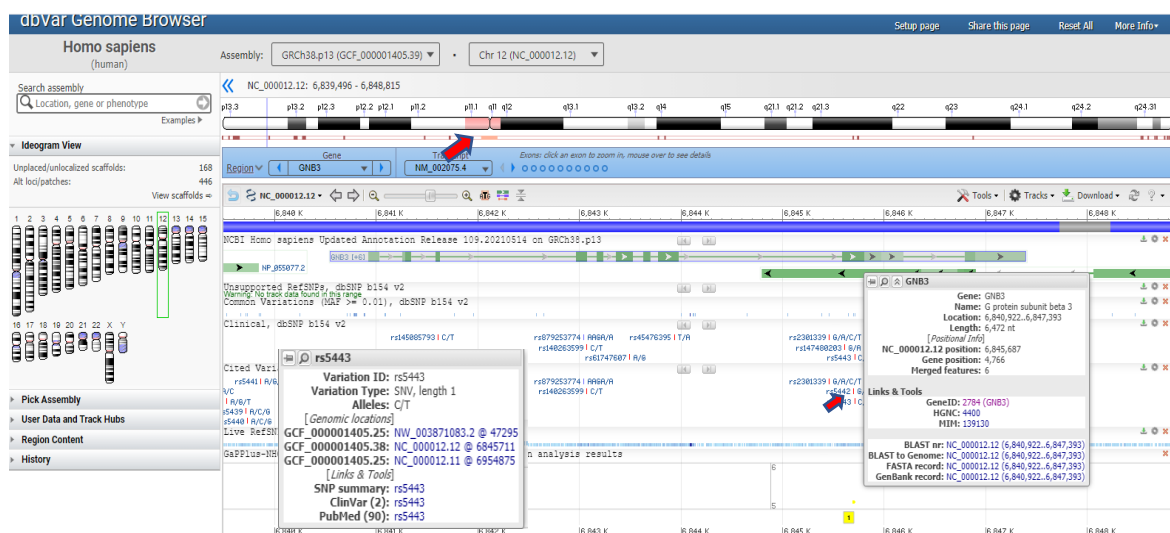


Рис. 2.8. Локація гена *GNB3* rs 5443 на 12-й хромосомі

Для даного гена також готували робочу суміш для постановки реакції ампліфікації фрагмента гена *GNB3* (rs 5443), згідно інструкції виробника реагентів. Надалі її розподіляли в окремі пробірки з додаванням ДНК пацієнтів. Сигнальні зонди вводили в суміш для ампліфікації, вони містили флуоресцентні мітки Fam (зразки, гомозиготні по каналу Fam за Т-алелем гена *GNB3* (rs 5443) і Hex (зразки гомозиготні по каналу Hex за С-алелем даного гена) для детекції дуплексів, утворених ампліконами та сигнальними зондами під час температурного плавлення після ПЛР. Вже з готовою ампліфікаційною сумішшю пробірки переносили в термоциклер. Генотипи та температури плавлення продуктів ампліфікації гена *GNB3* наведено в таблиці 1.2.

Таблиця 2.2

Генотипи і температури плавлення продуктів ампліфікації гена *GNB3* (rs5443)

Генотипи гена <i>GNB3</i>	Температури плавлення ампліконів	
	Fam-канал, °C	Hex-канал, °C
ТТ-генотип	46,7	59,2
СС-генотип	55,0	52,8
ТС-генотип	54,9	58,9

2.3. Статистичні методи досліджень

Отримані результати вносили до бази даних, створеної у програмі Microsoft Excel. Їх статистична обробка провели за допомогою програм Statistica™ 7.0 (Statsoft® Inc), Primer of Biostatistics® 6.05 та MS® Excel™ 2010. Якщо кількість варіантів була ≥ 50 , то перевірку розподілу на нормальність параметрів у вибірках проводили за тестом Колмогорова-Смирнова, а при меншій кількості – за критерієм Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл був близьким до нормального, то достовірність даних для незалежних вибірок визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стюдента. За нерівномірного розподілу для незалежних вибірок використовували U-критерій Вілкоксона-

Манна-Уїтні. Середні значення наведені у форматі $M \pm m$. Для визначення достовірності відмінностей використовували рівень значимості $p < 0,05$.

Для порівняння середніх значень між трьома та більше групами, включаючи групи з різними генотипами, використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з критерієм Фішера. Відмінності вважали значущими при рівні $p < 0,05$.

Для дослідження зв'язку між різними параметрами, а саме: клінічних, антропометричних, анамнестично-демографічних, біохімічних, метаболічних та гормональних, у хворих на ЕАГ з урахуванням генетичних факторів, таких як алельний стан генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443), використали кореляційний аналіз. Для кількісних ознак застосовано парний лінійний коефіцієнт Пірсона (r), якщо розподіл був нормальним, та непараметричний коефіцієнт Спірмена (r) для рангових ознак, розподіл яких не підпорядковувався нормальному закону. Для нелінійного зв'язку було використано регресійний аналіз. Якщо $n < 30$, коли розподіл вибірових коефіцієнтів починав відхилятися від нормального, використовували методику z -Фішера з перевіркою 0-гіпотези за критерієм Стьюдента.

Для оцінки статистичної значимості відмінностей за якісними та порядковими показниками, а також відхилень від шкали популяційної рівноваги генотипів Hardy-Weinberg, використовувався критерій χ^2 . Для частоти менше 5, застосовувався точний тест Fisher [14].

Застосовували методи клінічної епідеміологічної статистики для ідентифікації маркерів ризику. Провели оцінку відносних ризиків (RelR), відношень ризиків (RR), шансів (OR) та 95% довірчих інтервалів (95% CI) відношень ризиків та шансів. Фактори ризику були визнані клінічно значущими при значенні $OR > 1,2$, а протективним ефектом щодо появи ознаки в популяції - при значенні $OR < 0,8$ [14,18]. Фактори ризику /протекції вважалися вірогідними за $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

АСОЦІАЦІЯ ГЕНІВ АНГІОТЕНЗИНОГЕНУ *AGT* (rs4762, 521 C>T) ТА ГУАНІН ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОГО ПРОТЕЇНУ БЕТА-3 *GNB3* (rs5443, 825C>T) ЗІ ЗМІНОЮ ГЕОМЕТРИЧНОЇ МОДЕЛІ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

За даними низки дослідників гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) присутня у 15-20% загальної популяції. Частіше поширена ГЛШ у чорношкірих, осіб похилого віку, людей із ожирінням та пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) [45, 46, 57, 199, 224]. Огляд ехокардіографічних даних 37700 осіб виявив 19-48% поширеності ГЛШ у нелікованих гіпертоніків і 58-77% - у пацієнтів із есенційною АГ (ЕАГ) високого ризику. Наявність ожиріння також спричиняє 2-х разове підвищення ризику розвитку ГЛШ. Поширеність ГЛШ коливається від 36% до 41% в популяції, залежно від критеріїв, які використовуються для її визначення. Є дані, що поширеність ГЛШ не відрізняється між чоловіками та жінками (діапазон 36,0% проти 37,9% та 43,5% проти 46,2%).

Концентрична ГЛШ (КГ ЛШ) найбільш часто зустрічається у хворих на ЕАГ і асоціює зі зростанням ризику серцево-судинних подій (ССП) на 30% [224]. Однак, ряд дослідників виявили у осіб із пограничною гіпертензією, за відсутності хронічного перевантаження об'ємом та тиском, гіпертрофію міжшлуночкової перетинки. Ексцентрична, або дилатаційна модель ГЛШ (ЕГ ЛШ), – друга по частоті за ЕАГ, асоціює зі зниженням скоротливої функції міокарда та зростанням ССП на 15% [212]. Натомість, ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ) за ізольованого збільшення відносної товщини стінок ЛШ (концентричне ремоделювання – КР ЛШ) є неуточненим [88, 106].

Зазвичай КГ ЛШ спричиняється хронічним перевантаженням тиском, що найчастіше виникає внаслідок вазоконстрикції артеріол за хронічної ЕАГ, чи стенозі аорти. Тоді як ЕГ ЛШ викликається підвищеним тиском наповнення ЛШ, відомим як діастолічне перевантаження, яке є основним механізмом

об'ємного перевантаження у пацієнтів з регургітаційними ураженнями клапанів, такими як аортальна або мітральна регургітація, а також у випадку дилатаційної кардіоміопатії. Однак, перетворення одного виду гіпертрофічної моделі ЛШ в інший (ЕГ ЛШ vs КГ ЛШ) також можливий [131]. У пацієнтів з коронарною хворобою серця (КХС) ці механізми можуть грати роль у спробі компенсації ішемічної, або інфарктної тканини міокарда. На тлі ішемії, цитокінового релізу та нейроактивації стимулюється розвиток гіпертрофії міокарда, чи збільшується товщина м'язів із відкладенням позаклітинного матриксу. Тому одним із ключових патофізіологічних компонентів ГЛШ є супутній розвиток фіброзу міокарда. Спочатку фіброз клінічно проявляється діастолічною дисфункцією, а за появи і прогресування КХС розвивається і систолічне порушення функції [141].

Висока поширеність ГЛШ у хворих на ЕАГ свідчить, що рівень артеріального тиску (АТ) також впливає на ступінь ГЛШ [94], хоча не становлено, чи визначає вид її ремоделювання [224].

Цукровий діабет (ЦД) викликає концентричне ремоделювання (КР ЛШ), концентричну ГЛШ та змінює геометрію ЛШ [224]. У дослідженні HyperGEN за участі 1950 пацієнтів встановлено, що навіть після коригування коваріантів, таких як індекс маси тіла (ІМТ), систолічний артеріальний тиск (САТ), вік і стать, зберігалась підвищена ймовірність ГЛШ у хворих на ЦД [165]. Milani et al. [146] припустили, що КГ ЛШ пов'язана з найвищою смертністю від ССУ, з меншою різницею між КР ЛШ та ексцентричною ГЛШ (10,4% проти 8,7 та 8,4% відповідно). Інше дослідження довело збільшення ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) на 40% за кожні 39 г/м² збільшення маси міокарда ЛШ (ММЛШ). Незважаючи на такий сильний зв'язок із ризиком ССЗ, ГЛШ зазвичай не враховують в оцінках стратифікації ризику [249]. Мета-аналіз 27 141 пацієнтів у десяти дослідженнях показав 11,1% ризик надшлуночкової тахікардії, включаючи фібриляцію передсердь (ФП) у тих, хто мав ГЛШ, порівняно з 1,1% ризиком у осіб без ГЛШ ($p < 0,001$) [53]. В іншому дослідженні було

встановлено, що зв'язок ГЛШ із ФП був найсильнішим у пацієнтів з ексцентричною та концентричною ГЛШ, меншою мірою – у пацієнтів із КР ЛШ [204]. Необхідно зауважити, що за даними окремих дослідників підвищення АТ сприяє появі ГЛШ тільки в 25% випадків, а у 60% – ГЛШ формується незалежно від рівнів АТ [61]. Отже, гемодинамічний вплив не достеменно визначає появу ГЛШ, що, ймовірно, реалізується через спадкову схильність, чи генетичні особливості індивідууму [19, 165, 217, 238].

Одними з можливих генетичних маркерів ремоделювання серцевого м'язу можуть виступати ген ангіотензиногену *AGT* (rs4762, 521 C>T), експресія якого є важливим компонентом активності системи РААС, а також ген гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 *GNB3* (rs5443, 825C>T), який кодує білок залучений в ремоделювання і проліферацію гладеньком'язових клітин судин і кардіоміоцитів. Тому вважали за необхідне дослідити асоціацію генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) зі зміною геометричних моделей міокарда ЛШ у хворих на ЕАГ.

3.1. Роль генетичних маркерів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії

Даний підрозділ роботи має за мету визначити роль поліморфізму генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) окремо та за комбінації їх поліморфних варіантів у розвитку ЕАГ.

Загалом нами виділено 240 алелей у обстежуваних: 96 – у групі контролю та 144 – у хворих на ЕАГ. Домінуюча роль належала дикому С-алелю над Т-алелю гена *AGT* (rs4762) включаючи всі групи спостереження: серед практично здорових – у 15 разів ($\chi^2=147,0$; $p<0,001$) та серед хворих – у 5,3 разу ($\chi^2=133,39$; $p<0,001$), відповідно (табл. 3.1). У групі контролю відносна частота осіб-носіїв гомозиготного С-алеля переважала на 16,67% ($\chi^2=3,68$; $p=0,032$), водночас, як мутаційний Т-алель (ТС-генотип) домінував серед хворих на ЕАГ – на 13,89% ($\chi^2=3,37$; $p=0,052$), а несприятливий ТТ-генотип був

ідентифікований тільки у групі хворих. В загальному відносна частота дикого С-алеля превалювала у практично здорових над хворими, а мутаційного Т-алеля навпаки – на 9,72% ($\chi^2=5,13$; $p=0,023$) відповідно (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Дистрибуція генотипів 521 C>T поліморфізму гена ангіотензиногену AGT (rs4762) у обстеженій популяції

Генотипи гена AGT		Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	χ^2	P
AGT (rs4762), n	TT	0	2 (2,78%)	$\chi^2=4,59$	p=0,025
	TC	6 (12,5%)	19 (26,39%)		
	CC	42 (87,5%)	51 (70,83%)	$\chi^2=3,68$	p=0,032
χ^2 ; p		$\chi^2=2,79$; p>0,05		-	-
AGT (rs4762), n	T-алель	6 (6,25%)	23 (15,97%)	$\chi^2=5,13$	p=0,023
	C-алель	90 (93,75%)	121 (84,03%)		

На рисунку 3.1 наведено розподіл, відповідно груп, поліморфних варіантів гена GNB3 (rs5443, 825C>T). У практично здорових осіб та хворих на ЕАГ відносна частота генотипів та алелей вірогідно не відрізнялася. Дикий С-алель над Т-алелем статистично значимо домінував в обох групах: у контролі – на 40,0% ($\chi^2=33,33$; $p<0,001$) та у хворих на ЕАГ – на 41,66% ($\chi^2=50,0$; $p<0,001$), відповідно.

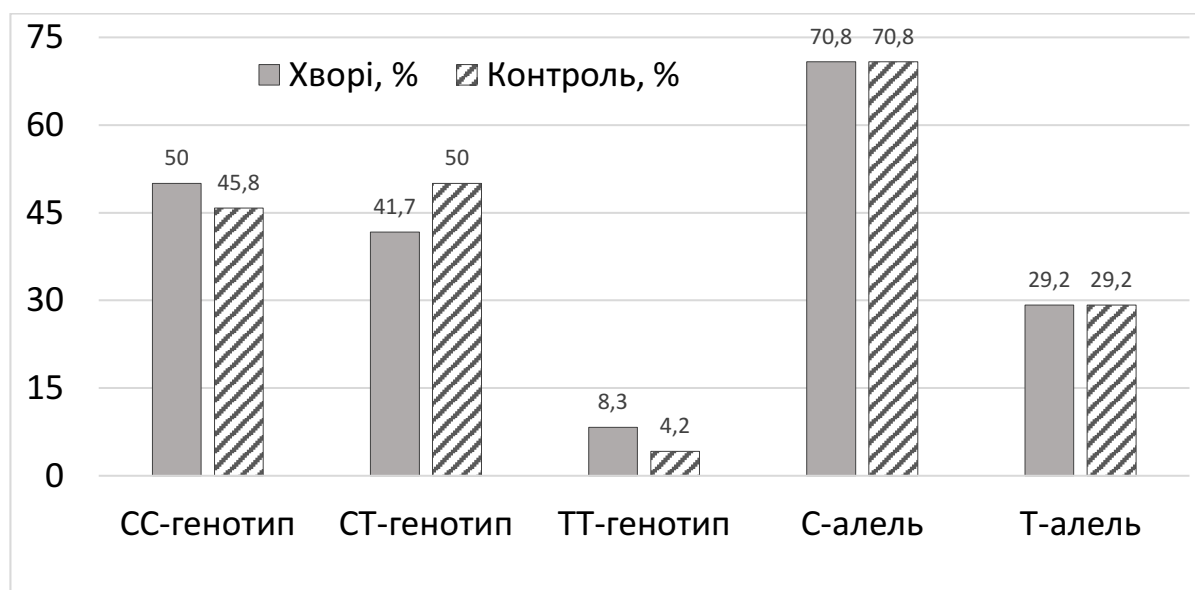


Рис. 3.1. Дистрибуція генотипів 825C>T поліморфізму гена GNB3 (rs5443).

Аналіз гетерозиготності $521C>T$ поліморфізму гена *AGT* (rs4762) та $825C>T$ поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) у хворих на ЕАГ наведено в таблицях 3.2 і 3.3. Встановили невірні зміни між очікуваною і фактичною гетерозиготністю за коефіцієнтом інбридингу, що однак не вплинуло на передбачувану популяційну рівновагу *Hardy-Weinberg* ($p>0,05$), вказуючи на збереження закону розподілу алелей та відсутність випадкових мутацій у обстеженій популяції.

Таблиця 3.2

Аналіз гетерозиготності $521C>T$ поліморфізму гена *AGT* (rs4762) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію

Групи, n	Генотипи гена, n (%)			P _C	P _T	H ₀	H _E	F	χ^2	P
	CC	TC	TT							
Пацієнти, n=72 (%)	51 (70,83)	19 (26,39)	2 (2,78)	0,84	0,16	0,26	0,27	0,02	<1,0	>0,05
Контроль, n=48 (%)	42 (87,5)	6 (12,5)	0	0,94	0,06	0,125	0,12	-0,07	<1,0	>0,05
Загалом, n=120 (%)	93 (77,5)	25 (20,83)	2 (1,67)	0,88	0,12	0,21	0,21	0,02	<1,0	>0,05

- Примітки: 1. P_C – відносна частота C алеля; P_T – відносна частота T алеля.
 2. H_E – очікувана гетерозиготність; H₀ – фактична гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу.
 3. p – вірогідність відмінностей між очікуваною і фактичною гетерозиготністю.

Таблиця 3.3

Аналіз гетерозиготності поліморфізму гена *GNB3* ($825C>T$, rs5443) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію

Групи, n	Генотипи гена, n (%)			P _C	P _T	H ₀	H _E	F	χ^2	P
	CC	CT	TT							
Пацієнти, n=72 (%)	36 (50,0)	30 (41,67)	6 (8,33)	0,71	0,29	0,42	0,41	0,01	<1,0	>0,05
Контроль, n=48 (%)	22 (45,83)	24 (50,0)	2 (4,17)	0,71	0,29	0,50	0,41	0,21	<1,0	>0,05
Загалом, n=120 (%)	58 (48,33)	54 (45,0)	8 (6,67)	0,71	0,29	0,45	0,41	-0,09	<1,0	>0,05

Примітка аналогічна таблиці 3.2.

Результати дискримінації алелей і генотипів генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) у обстежених, а також зображення кривих плавлення, із розтлумаченням у примітках, та ампліфікації обох генів за даними ліцензійної комп'ютерної програми RealTime Bio-Rad (CFX96 Touch™, BioRad, Microsoft, USA) наведено на рисунках 3.2-3.7.

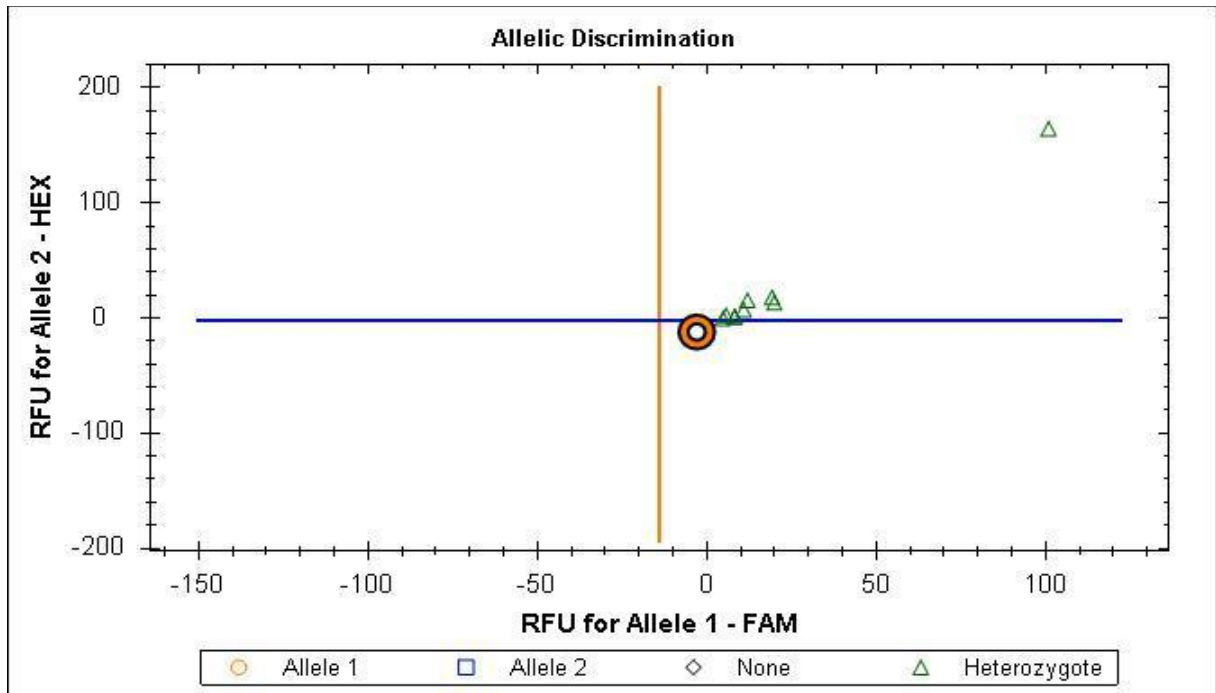


Рис. 3.2. Дискримінація алелей гена *AGT* (rs4762) у обстежених. Примітка. \circ Allele 1 – носії *CC* генотипу; \square Allele 2 – носії *TT* генотипу; Δ Heterozygote – носії *CT* генотипу; \diamond None - невизначено.

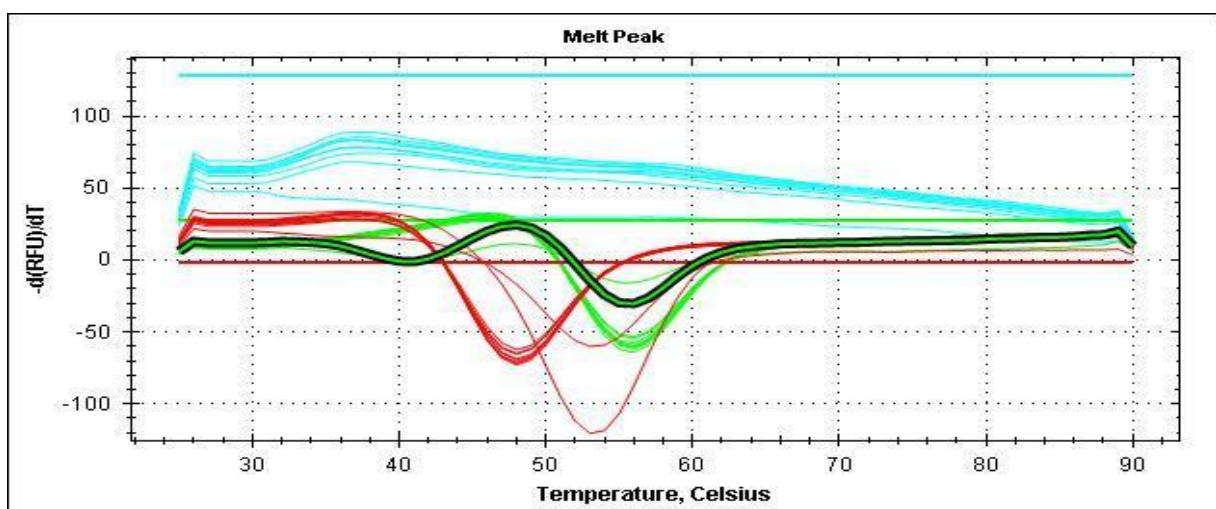


Рис. 3.3. Піки плавлення у детекції поліморфізму гена *AGT* (rs4762). Примітка. Сині лінії – зразки гомозигот за *C*-алелем гена *AGT* ($521C>T$), які визначаються каналом Fam; зелені – зразки гомозигот за *T*-алелем каналу Hex; червоні – зразки гетерозигот (*TC*); фіолетові лінії – невизначені результати.

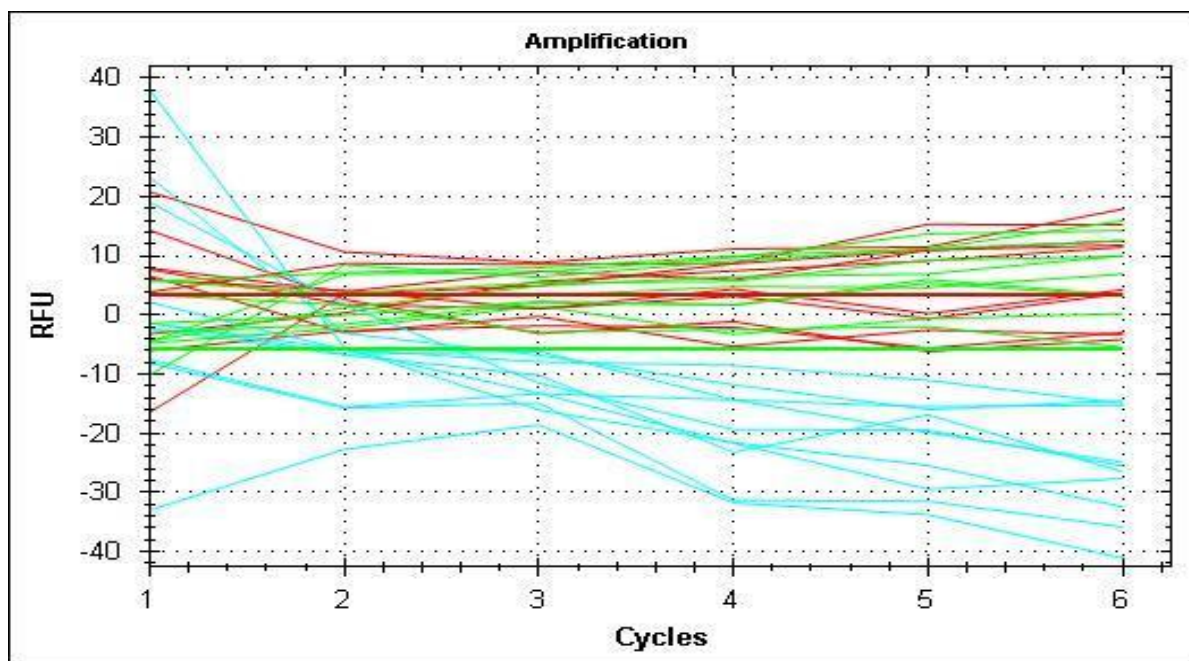


Рис. 3.4. Результати ампліфікації 521 $C>T$ поліморфізму гена *AGT* (rs4762) з урахуванням циклів qRT-PCR.

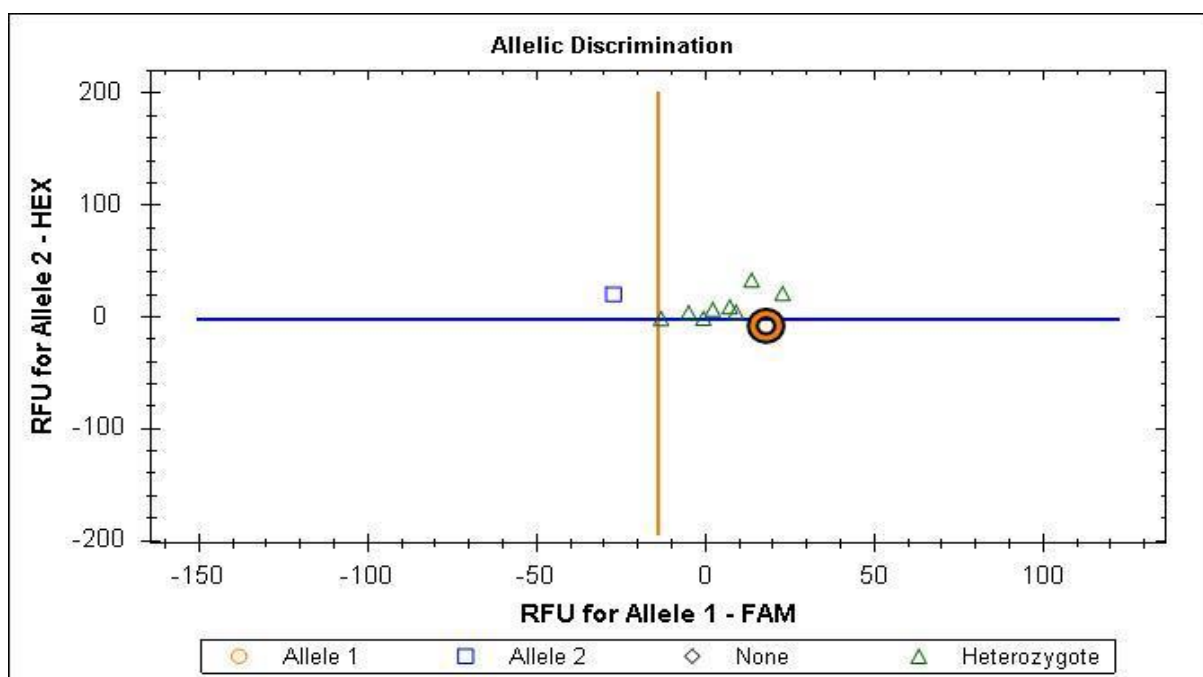


Рис. 3.5. Дискримінація алелей гена *GNB3* (rs5443) у обстежених.
Примітка. \circ Allele 1 – *CC*-генотип; \square Allele 2 – *TT*-генотип; Δ Heterozygote – *CT*-генотип; \diamond None – недискриміновано.

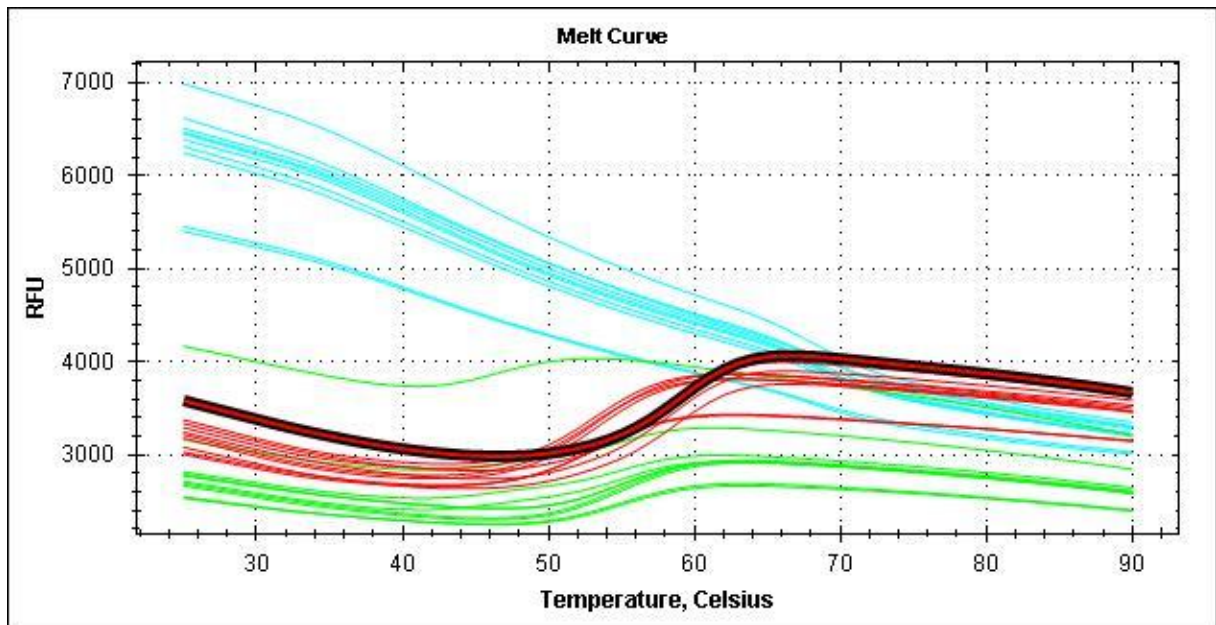


Рис. 3.6. Криві плавлення у детекції поліморфізму гена *GNB3* (rs5443). Примітка. Сині лінії – зразки гомозигот за *C*-алелем гена *GNB3* (825*C*>*T*), які визначаються каналом Fam; зелені – зразки гомозигот за *T*-алелем каналу Hex; червоні – зразки гетерозигот (*CT*); фіолетові лінії – невизначені результати.

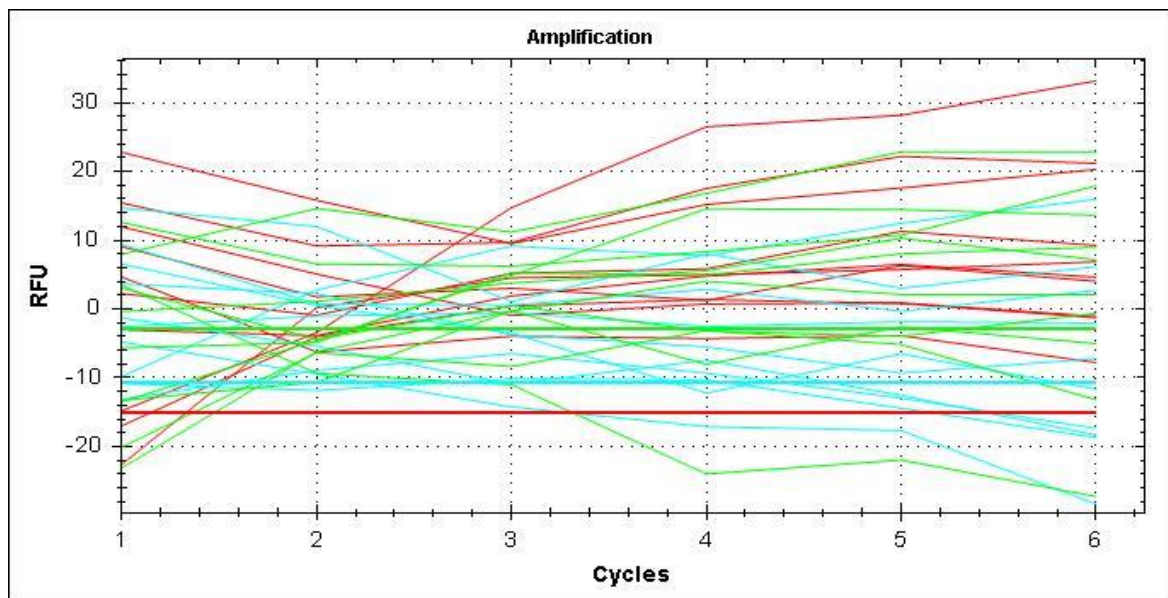


Рис. 3.7. Результати ампліфікації 825*C*>*T* поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) у обстежених з урахуванням циклів ПЛР. Примітка. Синій колір – носії *CC*-генотипу; зелений – носії *TT*-генотипу; червоний – зразки гетерозигот (*CT*).

Результати дослідження зв'язку генотипів поліморфізму 521 C>T гена AGT (rs4762) з розвитком ЕАГ, отримані за допомогою бінарної логістичної регресії в рамках п'яти моделей успадкування, наведені у таблиці 3.4. Для адитивної та домінантної моделей ($p=0,04$ і $p=0,03$) встановили статистично значущий зв'язок ($p=0,04$ і $p=0,03$): у носіїв мінорного *T*-алеля гена *AGT* ризик розвитку ЕАГ зростає майже у 3 (95%СІ: 1,12-8,44 і 95%СІ: 1,18-8,13), ніж у гомозигот за основним *C*-алелем. Крім того ризик ЕАГ підвищується погранично за наддомінантної та кодомінантної моделей успадкування і засвідчує, що у гетерозигот (*TC*) ризик ЕАГ майже у 2,5 рази вищий, ніж у гомозигот за диким алелем (*CC*): 95%СІ: 1,0-7,7 ($p=0,05$) і 95%СІ: 0,96-7,4 ($p=0,057$), відповідно. Адитивна модель із найнижчим інформаційний критерій Акайке (ІКА=12,79) виявилась найкращою моделлю успадкування.

Таблиця 3.4

Моделі успадкування есенційної гіпертензії у обстеженій популяції з урахуванням алельного стану гена *AGT* (521C>T)

Моделі успадкування	OR	OR 95%CI	ІКА	P
Домінантна, df=1	2,88	1,12-8,44	13,42	0,044
Наддомінантна, df=2	2,51	0,96 – 7,4	14,73	0,057
Кодомінантна, df=1	2,61	1,0-7,7	14,37	0,05
Адитивна, df=1	2,86	1,18-8,13	12,79	0,03
Рецесивна, df=1	1,0	0,51-2,13	16,22	>0,05

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

Відсутність статистично значимої асоціації із ризиком розвитку ЕАГ засвідчив аналіз зв'язку генотипів 825C>T поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) у межах п'яти моделей успадкування (табл. 3.5). Рецесивна модель із ІКА=15,71, згідно якої недуга успадковується за аутосомно-рецесивним типом, виявилась найдієвішою.

Таблиця 3.5

Моделі успадкування есенційної гіпертензії у обстеженій популяції з урахуванням алельного стану гена *GNB3* (825C>T)

Моделі успадкування	OR	OR 95%CI	ІКА	P
Домінантна, df=1	0,86	0,41-1,76	16,36	0,64
Наддомінантна, df=2	0,70	0,34-1,49	15,76	0,36
Кодомінантна, df=1	1,83	0,38-13,27	17,22	0,51
Адитивна, df=1	1,0	0,54-1,83	16,56	1,0
Рецесивна, df=1	2,08	0,45-14,7	15,71	0,37

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

Порівняння розподілу алелей гена *AGT* (rs4762) у різних расах та популяціях наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Частота алелей 521 C>T поліморфізму гена *AGT* (rs4762) з урахуванням расових та популяційних ознак

Раси, популяції [NCBI rs4762]		<i>P</i> _{C-алель}	<i>P</i> _{T-алель}
Мешканці Північної Буковини (отримані нами власні результати)		0,84-0,94	0,06-0,16
Європеїдна раса		0,86-0,97	0,03-0,14
Екваторіальна раса	Суб-Сахараїдальна Африка	0,96-0,97	0,03-0,04
	Афроамериканці	0,93-0,95	0,05-0,07
	Інші особи африканського походження	0,95	0,05
Азіатська раса	Східна Азія	0,89-0,91	0,09-0,11
	Інші особи азіатського походження	0,91-0,92	0,08-0,09
	Південна Азія	0,87-0,89	0,11-0,13
Латино-американці	Афро-Карибського походження	0,91	0,09
	Переважно європейського та корінного американського походження	0,87	0,13

Отриманий у популяції мешканців Північної Буковини розподіл мінорного (*T*) та основного (*C*) алелей повністю відповідав такому для популяцій європеїдної раси, із вірогідно більшою частотою мутаційного алеля, ніж у представників екваторіальної і переважної більшості популяцій азійської рас ($p < 0,05$).

Расові та популяційні особливості розподілу алелей 825*C*>*T* поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) в порівняльному аспекті наведено на рисунку 3.8. Згідно отриманих результатів, статистично значимих відмінностей у мешканців Північної Буковини та у представників європеїдної раси, Південної Азії і латиноамериканців європейського походження не виявили. Однак, отримана нами частота мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) у обстежених Північної Буковини була у 2,0-3,37 разу меншою, а дикого *C*-алеля навпаки більшою за такі у популяціях екваторіальної раси, а також решти популяцій азійської раси (особливо Східна Азія) та латиноамериканців Афро-Карибського походження: $P_T = 0,29$ проти $P_T = 0,58-0,91$ та $P_C = 0,71$ проти $P_C = 0,09-0,42$, відповідно ($p < 0,001$). Широкий розкид показників розподілу алелей гена *GNB3* (rs5443) в Азійському регіоні, на нашу думку, може бути результатом тривалих міграційних процесів упродовж поколінь та генетичної неоднорідності популяцій.

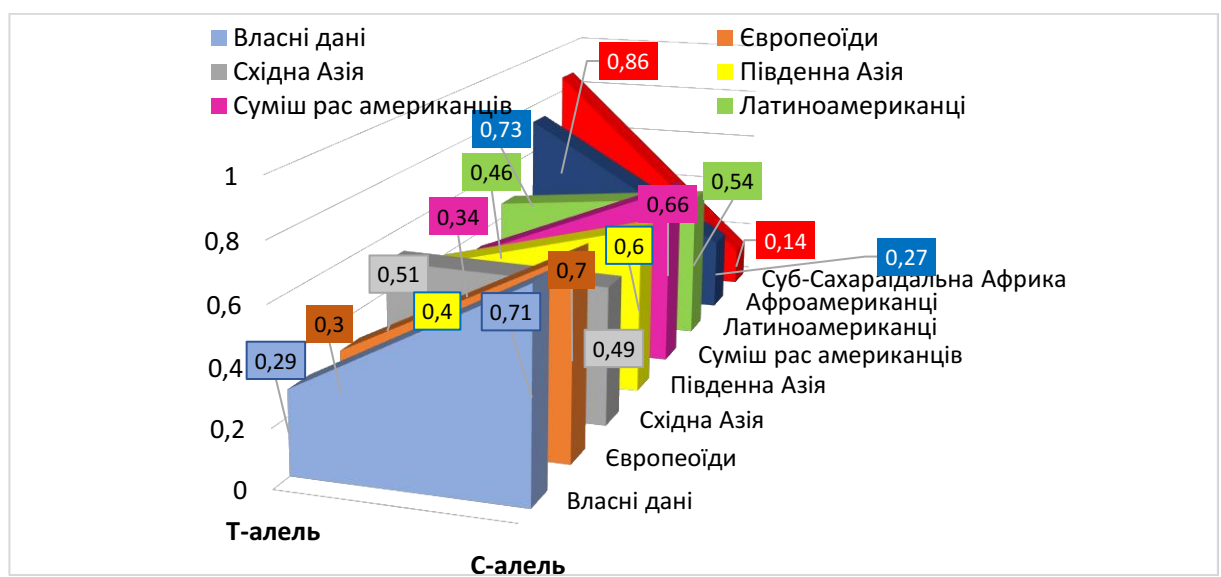


Рис. 3.8. Расові та популяційні відмінності частот алелей 825*C*>*T* поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) [NCBI rs5443]

Частота можливих комбінацій генотипів генів *GNB3* (825C>T) / *AGT* (521C>T) наведено в таблиці 3.7. Поєднання основних алелей даних генів у гомо-, чи гетерозиготному виді, відносна частота яких між групами не відрізнялись, зустрічалися найчастіше. При цьому частота комбінацій мутаційних алелей двох генів (*T-алель_{AGT}/T-алель_{GNB3}*), а також мінорного *T*-алеля гена *AGT* та домінантного *C*-алеля гена *GNB3* (*T-алель_{AGT}/C-алель_{GNB3}*) вірогідно домінувала у групі хворих на ЕАГ над такими у контролі – на 12,5% ($\chi^2=4,37$; $p=0,037$) і 19,45% ($\chi^2=6,81$; $p=0,009$) відповідно.

Таблиця 3.7

Поєднання поліморфних варіантів генів *GNB3* (rs5443) та *AGT* (rs4762) у обстежених

Найчастіші поєднання генотипів генів <i>AGT</i> (521C>T) / <i>GNB3</i> (825C>T)	Контроль, n=48 (%)	Пацієнти, n=72 (%)	χ^2	P
<i>CC_{AGT} / T-алель_{GNB3}</i>	22 (45,83)	24 (33,33)	$\chi^2=1,90$	$p>0,05$
<i>C-алель_{AGT}/C-алель_{GNB3}</i>	46 (95,83)	64 (88,89)	$\chi^2<1,0$	$p>0,05$
<i>CC_{AGT} / CC_{GNB3}</i>	20 (41,67)	26 (36,11)	$\chi^2<1,0$	$p>0,05$
<i>C-алель_{AGT}/T-алель_{GNB3}</i>	26 (54,17)	35 (48,61)	$\chi^2<1,0$	$p>0,05$
<i>T-алель_{AGT}/T-алель_{GNB3}</i>	2 (4,17)	12 (16,67)	$\chi^2=4,37$	$p=0,037$
<i>T-алель_{AGT}/C-алель_{GNB3}</i>	4 (8,33)	20 (27,78)	$\chi^2=6,81$	$p=0,009$
<i>T-алель_{AGT} / CC_{GNB3}</i>	2 (4,17)	10 (13,89)	$\chi^2=2,39$	$p=0,07$

Для аналізу міжгенних взаємовпливів і залежностей гена *AGT* (521C>T) із топ 25 генами, залученими до регуляції активності РААС, системного АТ, гомеостазу рідини та електролітів, побудували мережу функційних зв'язків, послуговуючись базою даних "GeneCard: The Human Gene Database" (рис. 3.9). Отримані зв'язки вказують на вплив *AGT* через ендогенні ліганди на РААС, рецептори ангіотензину AGTRI-II, ангіотензин-перетворюючий фермент АСЕ, тощо. Найтісніше ген *AGT* взаємодіє за напрямками фізичного впливу (біологічний, клітинний, молекулярний; експресії, активації / інгібіції, каталізу, зв'

язування, пост-трансляційної модифікації, поділу білкових доменів) із наступними генами: *REN* (Renin) – ген високоспецифічної ендопептидази реніну, єдиною відомою функцією якої є генерація ангіотензину I із ангіотензиногену в плазмі, ініціює каскад реакцій, які призводять до підвищення АТ та збільшення затримки натрію в нирках; *ACE* (Angiotensin-converting enzyme) – ген, що відповідає за експресію білка, що конвертує АГТ1 в АГТII через вивільнення амінокислотного залишку His-Leu, що збільшує вазоконстрикцію, також здатний інактивувати брадикінін (потенційний вазодилататор), має глікозидазну активність, яка вивільняє GPI-закріплені білки з мембрани шляхом розщеплення манозного зв'язку в GPI-фрагменті; *ACE2* (Angiotensin-converting enzyme 2) – ген карбоксипептидази, яка перетворює ангіотензин I в ангіотензин 1-9 (пептид невідомої функції), і ангіотензин II в ангіотензин 1-7 (потенційний вазодилататор), також здатний гідролізувати апелін-13 і динорфін-13 з високою ефективністю, впливаючи на серцеву діяльність; *AGTR2* (Type-2 angiotensin II receptor) – ген, який кодує рецептор, що бере участь у продукції NO, взаємодіє з MTUS1 для пригнічення активації ERK2 і проліферації клітин, основний регулятор синтезу альдостерону; *AGTR1* (Type-1 angiotensin II receptor) – ген, який опосередковує свою дію шляхом зв'язування з G-білками рецептора до ангіотензину II, що активують фосфатидилінозитол-кальцієву вторинну месенджерну систему; *ENPEP* (Glutamyl aminopeptidase) – ген, який кодує білки родини пептидаз M1, що приймають участь у катаболічному шляху РААС, певним чином регулює ріст та диференціювання ранніх клітин В-лінії; *KNG1* (Kininogen-1) – ген, кодує активність кініногенів – інгібіторів тіолових протеаз, НМВ-кініноген відіграє важливу роль у згортанні крові, сприяючи оптимальному розміщенню прекалікреїну та фактора XI поруч із фактором XII, інгібує індуковану тромбіном і плазміном агрегацію тромбоцитів; активний пептид брадикінін, який вивільняється з НМВ-кініногену, впливає на скорочення гладенької мускулатури, індукує гіпотензію, натрійурез і діурез, знижує в крові рівень глюкози, тощо [AGT gene (protein)].

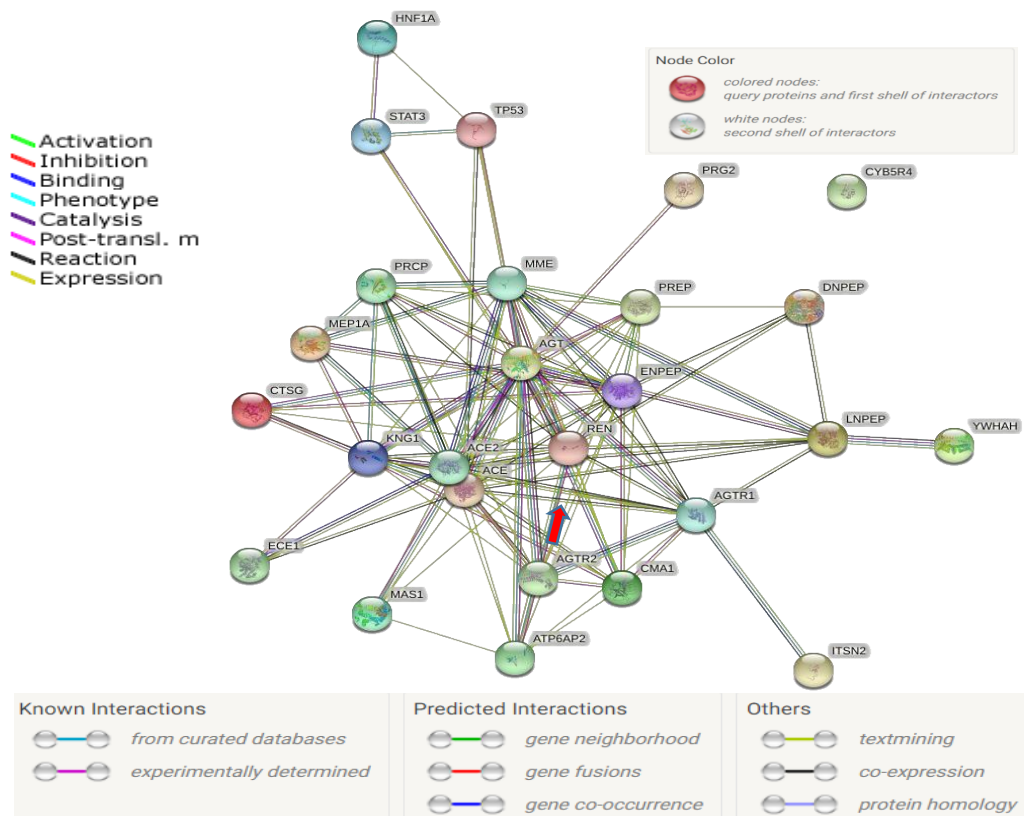


Рис. 3.9. Мережа різних видів взаємодій гена *AGT* із топ 25 генами залученими до регуляції активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, системного артеріального тиску, гомеостазу рідини та електролітів.

Примітка. Червоне забарвлення вказує про належність гена до першого рівня взаємодії кодованих ним білків; синій колір – другий рівень взаємодії; зелений, голубий – третій, решта – додаткові види взаємодій.

Місце гена *GNB3* у констеляції інших генів, з якими відбуваються різні види взаємодії у тч через кодовані продукти, епігеномні структури (ко-експресія, активація, поділ білкових доменів, інгібування, пост-трансляційна протеїнова модифікація, каталіз, тощо), сигнальні шляхи гуаніннуклеотид зв'язуючого G-білка, розміщеного на поверхні більшості клітин системи РААС, який є модулятором трансмембранного сигналіngu із залученням бета- та гама-ланцюгів активності гуанінтрифосфатази (GPT), зображено на рисунку 3.10. На сьогоднішній день вивчено і описано 5 супершляхів для гена *GNB3* в системі міжгенної взаємодії GeneCard: GPER1 сигналіng – реагуючий на естроген G-білковий рецептор; передача сигналу тромбоксану (TXA2) через власні рецептори, яких найбільше в ендотеліальних клітинах; розвиток ангіотензинової

активації ERK (Extracellular signal-Regulated Kinases), які центральними сигнальними елементами каскадних реакцій, що регулюють основні процеси, включаючи клітинну проліферацію, диференціацію та реакції на стрес, передають позаклітинні сигнали до внутрішньоклітинних мішеней; пресинаптична функція кайнатних рецепторів, які беруть участь у модуляції вивільнення нейромедіаторів, таких як глутамат і гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), зв'язують рецептори, пов'язані з G-білком, активують фосфоліпазу C і це, зрештою, викликає вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних запасів, реліз нейромедіаторів і релаксацію гладеньом'язових волокон; сигнальний шлях бета-1-адренорецепторів із регуляцією ERK). Окрім того, описано 72 реактомних шляхи, 6 біосистемних, 2 фармакодинамічних та понад 100 інших, через які реалізує свою експресію/функцію ген *GNB3* [*GNB3* gene (protein coding)].

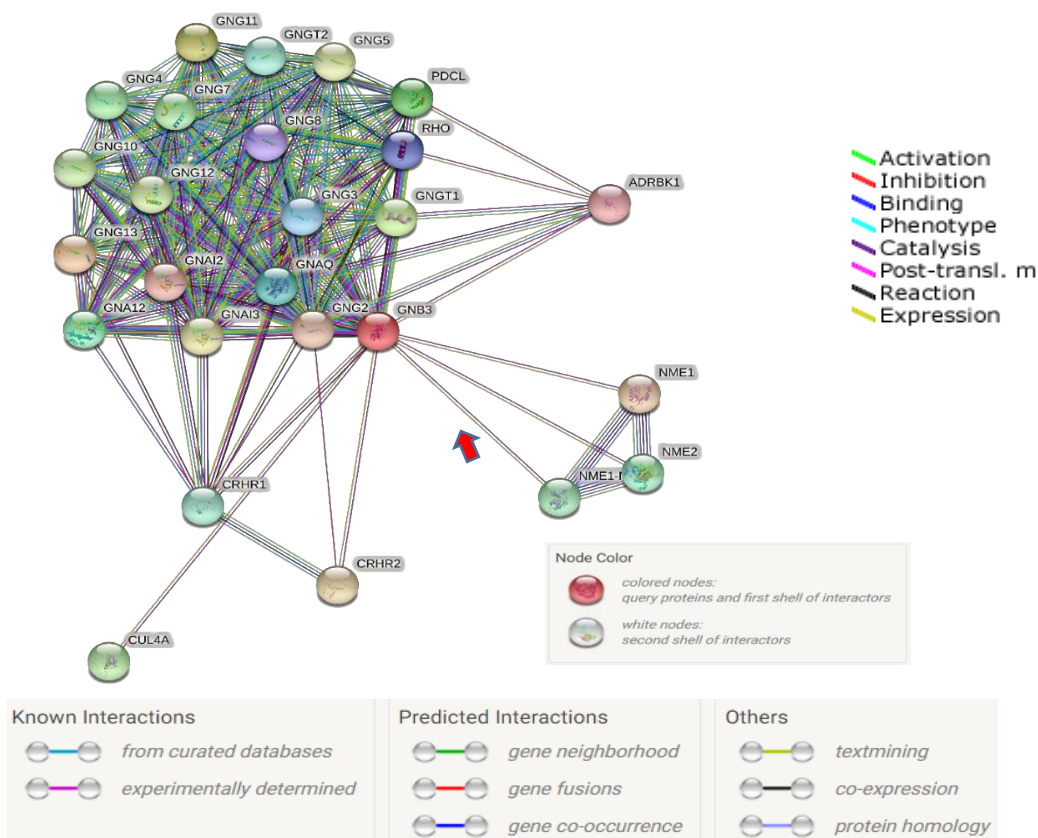


Рис. 3.10. Мережа взаємодії гена *GNB3* із топ 25 генами, які кодують сигнальні шляхи гуаніннуклеотид зв'язуючого G-білка, як модулятора трансмембранних сигнальних систем із залученням бета- та гама-ланцюгів активності гуанінтрифосфатази (GPT) та для взаємодії G-білка з ефектором; пов'язаний з есенційною артеріальною гіпертензією та схильністю до ожиріння. Примітка аналогічна рисунку 3.9.

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ризику ЕАГ збільшується у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (521C>T / rs4762) майже у 3 рази (OR 95%CI: 1,11-7,29; p=0,039), за найменших шансів на виникнення недуги у власників основного *C*-алеля, особливо *CC*-генотипу (OR=0,35; OR 95%CI: 0,14-0,90; p=0,023) (табл. 3.8). Натомість, поліморфні варіанти гена *GNB3* (rs5443) не виступають предикторами появи ЕАГ у популяції. Однак, комбінація мутаційних алелей двох генів у генотипі (*T*-алель_{*AGT*}/*T*-алель_{*GNB3*}) підвищує ризик розвитку ЕАГ майже у 5 разів (OR=4,60; OR 95%CI: 0,99-21,58; p=0,037), а поєднання мінорного *T*-алеля гена *AGT* та *C*-алеля гена *GNB3* (*T*-алель_{*AGT*}/*C*-алель_{*GNB3*}) (OR=4,23; OR 95%CI: 1,34-13,31; p=0,009) сприяє ризику розвитку даної патології дещо менше, що підтверджує домінуючу роль *T*-алеля гена *AGT* в предикції виникнення ЕАГ у обстеженій популяції.

Таблиця 3.8

Генетичні маркери появи есенційної артеріальної гіпертензії

Маркер		RR	RR95%CI	OR	OR95%CI	P
<i>AGT</i> (rs4762) ген						
<i>AGT</i> ген	<i>CT</i> -генотип	2,11	0,91 - 4,90	2,51	0,96 - 6,84	0,052
	<i>CC</i> -генотип	0,81	0,67 - 0,97	0,35	0,13 - 0,94	0,032
	<i>T</i> -алель	2,56	1,08 - 6,04	2,85	1,11 - 7,29	0,039
	<i>C</i> -алель	0,90	0,82 - 0,98	0,35	0,14 - 0,90	0,023
<i>GNB3</i> (rs5443) ген						
<i>GNB3</i> ген	<i>TT</i> -генотип	2,0	0,42 - 9,50	2,09	0,40 - 10,82	>0,05
	<i>CT</i> -генотип	0,83	0,56 - 1,23	0,71	0,34 - 1,49	>0,05
	<i>CC</i> -генотип	1,09	0,74 - 1,60	1,18	0,57 - 2,46	>0,05
	<i>T</i> -алель	1,0	0,67 - 1,49	1,0	0,56 - 1,76	>0,05
	<i>C</i> -алель	1,0	0,85 - 1,18	1,0	0,57 - 1,77	>0,05
Окремі поєднання генотипів 2-х генів <i>GNB3</i> (rs5443) та <i>AGT</i> (rs4762)						
<i>T</i> -алель _{<i>AGT</i>} / <i>T</i> -алель _{<i>GNB3</i>}		4,0	0,95 - 17,08	4,60	0,99 - 21,58	0,037
<i>T</i> -алель _{<i>AGT</i>} / <i>C</i> -алель _{<i>GNB3</i>}		3,33	1,21 - 9,15	4,23	1,34 - 13,31	0,009
<i>T</i> -алель _{<i>AGT</i>} / <i>CC</i> _{<i>GNB3</i>}		3,33	0,76 - 14,55	3,71	0,78 - 17,75	0,07

Висновки. 1. У мешканців Північної Буковини, хворих на ЕАГ в 15,97% випадків зустрічається мутаційний *T*-алель гена *AGT* (rs4762), що є на 9,72% ($\chi^2=5,13$; $p=0,023$) частіше, ніж у практично здорових; у гомозиготному виді мутації гена *AGT* взагалі не зустрічали у групі контролю. Вірогідно не відрізнялась між групами відносна частота поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443, 825C>T). Дикий *C*-алель над мутаційним *T*-алелем за генами *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) статистично домінує в обох групах: у хворих – на 68,06% ($\chi^2=133,39$; $p<0,001$) і 41,66% ($\chi^2=50,0$; $p<0,001$), у контролі – на 87,5% ($\chi^2=147,0$; $p<0,001$) і 40,0% ($\chi^2=33,33$; $p<0,001$), відповідно.

Розподіл алелей у обстежених для обох генів не відхиляється від рівноваги *Hardy-Weinberg* та відповідає такому у європеїдних популяціях.

2. Бінарна логістична регресія засвідчує підвищення ризику успадкування ЕАГ за адитивною та домінантною моделями у носіїв мінорного *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) майже у 3 рази вище, ніж у гомозигот за основним *C*-алелем ($p=0,04$ і $p=0,03$) із найнижчим інформаційним критерієм Акаїке (ІКА=13,42 і 12,79 відповідно). Не асоціює успадкування ЕАГ з поліморфними варіантами гена *GNB3* (rs5443), найнижчий ІКА був встановлений для рецесивної моделі (ІКА=15,71).

3. Епідеміологічний аналіз підтвердив, що *T*-алель гена *AGT* (rs4762) майже у 3 рази підвищує ризик розвитку ЕАГ (OR 95%CI: 1,11-7,29; $p=0,039$), за найменших шансів на виникнення недуги у власників основного *C*-алеля, особливо *CC*-генотипу (OR=0,35; OR 95%CI: 0,14-0,90; $p=0,023$). Не є предикторами появи ЕАГ у популяції поліморфні варіанти гена *GNB3* (rs5443) Однак, комбінація мутаційних алелей обох генів у генотипі (*T*-алель_{*AGT*}/*T*-алель_{*GNB3*}) підвищує майже у 5 разів ризик ЕАГ (OR=4,60; OR 95%CI: 0,99-21,58; $p=0,037$), а поєднання мінорного *C*-алеля гена *GNB3* та *T*-алеля гена (*C*-алель_{*GNB3*}/*T*-алель_{*AGT*}) (OR=4,23; OR 95%CI: 1,34-13,31; $p=0,009$) робить даний ризик дещо меншим, що засвідчує домінуючу роль *T*-алеля гена *AGT* в предикції виникнення ЕАГ у обстеженій нами популяції.

3.2. Генетичні предиктори тяжкості артеріальної гіпертензії, змін геометрії міокарда лівого шлуночка та ожиріння

Метою даного підрозділу є встановлення впливу молекулярно-генетичних чинників на окремі клінічні показники у хворих на ЕАГ, тяжкість перебігу недуги, зміну геометрії міокарда лівого шлуночка (ЛШ), появу ожиріння та метаболічних розладів.

Серед обстежених загалом домінували жінки над чоловіками у 2 рази – 67,5% (81) проти 32,5% (39): серед хворих – 70,83% (51) проти 29,17% (21), у групі контролю – 62,5% (30) проти 37,5% (18) відповідно (табл. 3.9). Жінок носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) хворих на ЕАГ було відносно більше, ніж здорових, а чоловіків навпаки менше – на 38,1% ($p=0,02$). Серед хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу частіше зустрічали курців, ніж серед практично здорових – на 14,01% ($\chi^2=3,17$; $p=0,064$). У 20 хворих на ЕАГ виявили ЦД 2 типу без чіткої залежності по частоті стрічання від генотипів гена *AGT* (rs4762). На обтяжену спадковість за серцево-судинною патологією вірогідно частіше скаржились хворі, аніж особи групи контролю на 27,78%: 73,61% (53) проти 45,83% (22) ($\chi^2=9,48$; $p=0,002$), особливо носії *T*-алеля. Обвід талії (ОТ) понад рекомендовані показники норми, описані в розділі "Матеріал і методи" ($Ч > 102$ см, $Ж > 88$ см), частіше виявляли у хворих на ЕАГ на 52,78%: 90,28% (65) пацієнтів проти 37,5% (18) осіб групи контролю ($\chi^2=37,62$; $p < 0,001$) без вірогідної залежності з урахуванням генотипів гена *AGT*. Співвідношення обводу талії до стегон (ОТ/ОС) перевищувало нормальні значення ($Ч > 0,95$, $Ж > 0,88$) частіше у хворих на ЕАГ жінок носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762), аніж таких у контролі – на 41,73% ($\chi^2=21,91$; $p < 0,001$). Аналогічно ІМТ понад норму ($ІМТ > 25$ кг/м²) частіше зустрічали у хворих жінок на 23,61%, ніж у практично здорових: 65,28% (47) проти 41,67% (20) ($\chi^2=8,58$; $p=0,003$). Аналогічної залежності у чоловіків не встановили.

Окремі анамнестичні, антропометричні та клінічні показники у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs4762)

Показники		Здорові, n=48 (%)		Хворі, n=72		
		<i>T</i> -алель, n=6 (%)	<i>CC</i> -генотип, n=42 (%)	<i>T</i> -алель, n=21 (%)	<i>CC</i> -генотип, n=51 (%)	
Стать, n (%)	Ж	2 (33,33)	28 (66,67)	15 (71,43)	36 (70,59)	
	Ч	4 (66,67)	14 (33,33)	6 (28,57)	15 (29,41)	
Курці, n (%)		2 (33,33)	4 (9,52)	3 (14,29)	12 (23,53)	
ЦД 2, n (%)		0	0	8 (38,09)	12 (23,53)	
Обтяжена спадковість за ССЗ, n (%)		2 (33,33)	20 (47,62)	18 (85,71)	35 (68,63)	
ОТ, n (%)	↑	2 (33,33)	16 (38,09)	17 (80,95)	48 (94,12)	
	N	4 (66,67)	26 (61,90)	4 (19,05)	3 (5,88)	
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	0	8 (19,05)	31 (60,78)	
		N	2 (33,33)	20 (47,62)	4 (19,05)	5 (9,80)
	Ч	↑	2 (33,33)	10 (23,81)	5 (23,81)	9 (17,65)
		N	2 (33,33)	4 (9,52)	1 (4,76)	6 (11,76)
ІМТ, n (%)	Ж	↑(>25,0)	2 (33,33)	18 (42,86)	15 (71,43)	32 (62,75)
		N (≤24,9)	0	10 (23,81)	0	4 (7,84)
	Ч	↑(>25,0)	3 (50,0)	13 (30,95)	6 (28,57)	14 (27,45)
		N (≤24,9)	1 (16,67)	1 (2,38)	0	1 (1,96)
ІМТ, n (%)	↑(>25,0)	5 (83,33)	31 (73,81)	21 (100,0)	46 (90,20)	
	N (≤24,9)	1 (16,67)	11 (26,19)	0	5 (9,80)	

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

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що у жінок-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) зростає ризик ЕАГ у 5 разів (OR 95%CI: 1,26-19,76; p=0,02) (табл. 3.10). Куріння невірогідно впливало на ризик ЕАГ у обстеженій нами популяції мешканців Північної Буковини. Тоді як ЦД 2, обтяжена спадковість за ССЗ і збільшений ОТ підвищують даний ризик незалежно від алельного стану гена *AGT* (rs4762): за ЦД 2 – у 7 і 13 разів (OR 95%CI: 1,0-57,52; p=0,048 і OR 95%CI: 1,57-101,6; p=0,003), сильніше у носіїв *CC*-генотипу; за збільшеного ОТ – у 8,5 і 26 разів (OR 95%CI: 1,13-63,87; p=0,044 і OR 95%CI: 6,93-97,55; p<0,001) відповідно, також сильніше у пацієнтів із *CC*-генотипом; а за обтяженої за ССЗ

спадковості даний ризик зростає у 12 і майже 2,5 рази (OR 95%CI: 1,48-97,18; $p=0,024$ і OR 95%CI: 1,03-5,61; $p=0,04$), однак вагоміше у власників *T*-алеля. Необхідно зауважити, що надмірна маса тіла і ожиріння за збільшеними ОТ/ОС та ІМТ також підвищують ризик ЕАГ, але тільки у жінок-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762): за ОТ/ОС – у 15,5 разів (OR 95%CI: 4,44-54,14; $p<0,001$), за ІМТ – у 3,26 разу (OR 95%CI: 1,03-10,32; $p=0,037$), особливо у жінок – у 4,44 разу (OR 95%CI: 1,22-16,23; $p=0,018$)

Таблиця 3.10

Анамнестичні, антропометричні та клінічні предиктори первинної артеріальної гіпертензії у обстеженій популяції залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs4762)

Потенційний предиктор		<i>T</i> -алель гена <i>AGT</i>			<i>CC</i> -генотип гена <i>AGT</i>		
		OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	P
Стать	Ж	5,0	1,26-19,76	0,02	1,20	0,50-2,89	>0,05
	Ч	0,2	0,05-0,79		0,83	0,35-2,0	
Куріння		0,33	0,04-2,70	>0,05	2,93	0,90-9,87	0,064
ЦД 2		6,77	1,0-57,52	0,048	12,62	1,57-101,6	0,003
Обтяжена спадковість за ССЗ		12,0	1,48-97,18	0,024	2,41	1,03-5,61	0,04
Обвід талії: Ч>102 см, Ж>88 см		8,50	1,13-63,87	0,044	26,0	6,93-97,55	<0,001
ОТ / ОС, уо	Ж >0,85	8,25	0,65-104,2	>0,05	15,50	4,44-54,14	<0,001
	Ч >0,95	5,0	0,27-91,52	>0,05	0,60	0,13-2,83	>0,05
ІМТ, кг/м ²	>25,0	4,20	0,22-79,32	>0,05	3,26	1,03-10,32	0,037
	≤24,9	0,24	0,01-4,50		0,31	0,09-0,97	
ІМТ, кг/м ²	Ж	>25,0	7,50	>0,05	4,44	1,22-16,23	0,018
		≤24,9	0,13		0,006-3,08	0,22	
	Ч	>25,0	2,0	>0,05	1,08	0,06-19,05	>0,05
		≤24,9	0,5		0,02-11,09	0,93	

Примітка. Ч – чоловіки; Ж - жінки; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ/ОС – обвід талії / обвід стегон; OR – odds ratio; 95%CI – 95% Confidence Intervals.

Окремі анамнестичні, клінічні та антропометричні показники у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) наведено на рисунках

3.11-3.14. Вірогідних відмінностей у відносній кількості чоловіків та жінок серед хворих та у групі контролю з урахуванням алельного стану гена *GNB3* (rs5443) не встановили (рис 3.11). Обтяжену спадковість за ССЗ виявляли частіше серед хворих, ніж у практично здорових: за *T*-алелем – на 29,48% ($\chi^2=6,37$; $p=0,012$), за *CC*-генотипом – на 27,53% ($\chi^2=4,16$; $p=0,041$) (рис 3.11). Також встановили, що у хворих носіїв *T*-алеля спадковість погранично частіше обтяжена, ніж у тих же хворих, але власників *CC*-генотипу – на 19,44% ($\chi^2=3,50$; $p=0,052$).

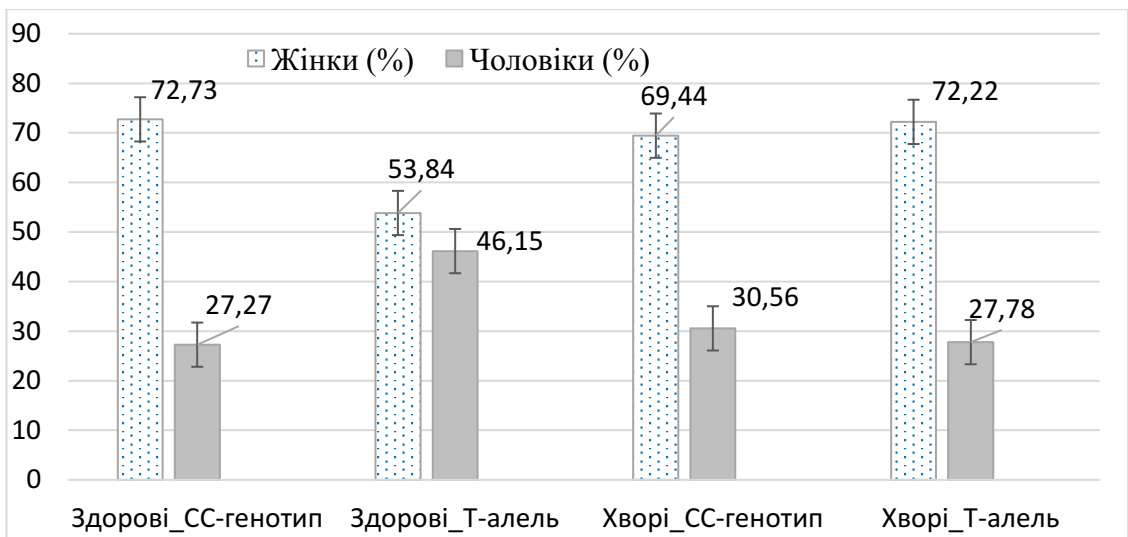


Рис. 3.11. Розподіл обстежених за статтю з урахуванням поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

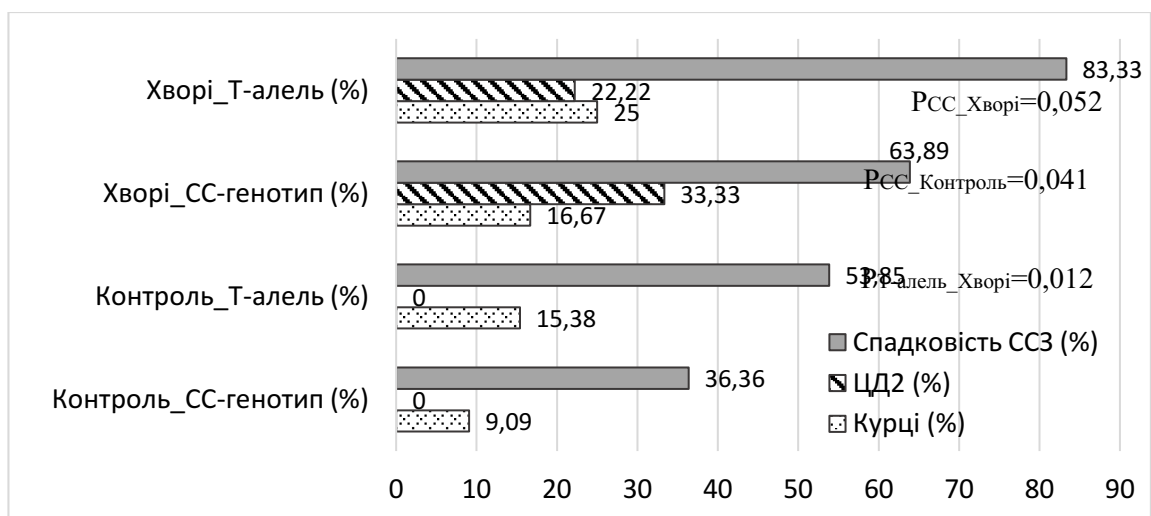


Рис. 3.12. Частота курців, осіб із цукровим діабетом 2 типу та обтяженою спадковістю за серцево-судинною патологією серед обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Частота пацієнтів зі збільшеним ОТ загалом (Ч >102 см, Ж >88 см), як і збільшеним співвідношенням ОТ/ОС (Ж >0,85 уо, Ч >0,95 уо) у жінок, переважали над такими у практично здорових незалежно від алельного стану гена *GNB3* (rs5443): для *CC*-генотипу – на 26,0% ($\chi^2=4,50$; $p=0,034$) і 52,02% ($\chi^2=15,23$; $p<0,001$), для *T*-алеля – на 76,92% ($\chi^2=40,75$; $p<0,001$) і 32,48% ($\chi^2=6,54$; $p=0,01$), відповідно (рис. 3.13). В межах однієї групи спостереження за генотипами гена *GNB3* (rs5443) вірогідних відмінностей не встановили.

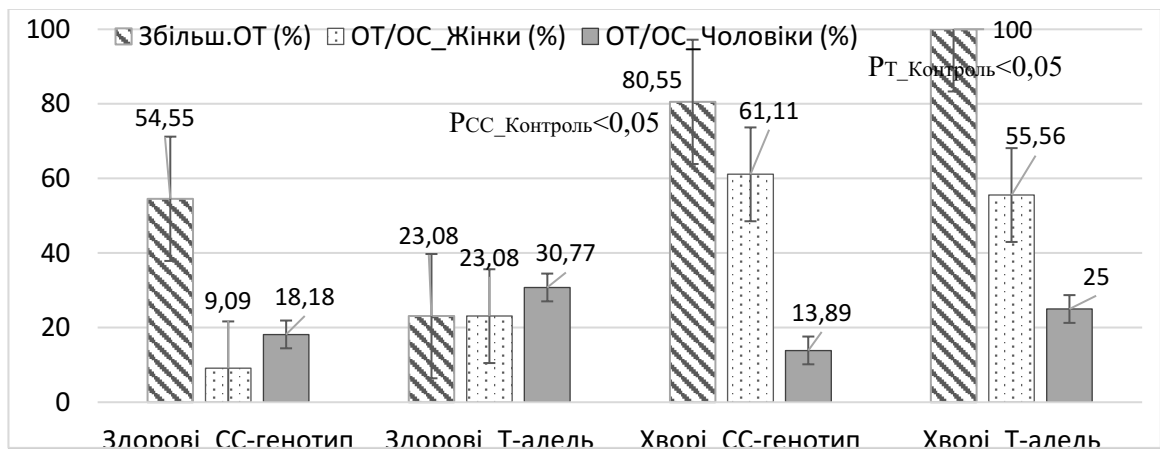


Рис. 3.13. Частота осіб зі збільшеним обводом талії (ОТ) та співвідношенням ОТ/ОС у жінок та чоловіків з урахуванням поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) та груп обстежених

Відносна кількість осіб із ІМТ понад >25,0 кг/м² загалом та, особливо, у хворих на ЕАГ жінок, переважає у носіїв *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – на 27,53% ($\chi^2=4,16$; $p=0,038$) відповідно (рис. 3.14).

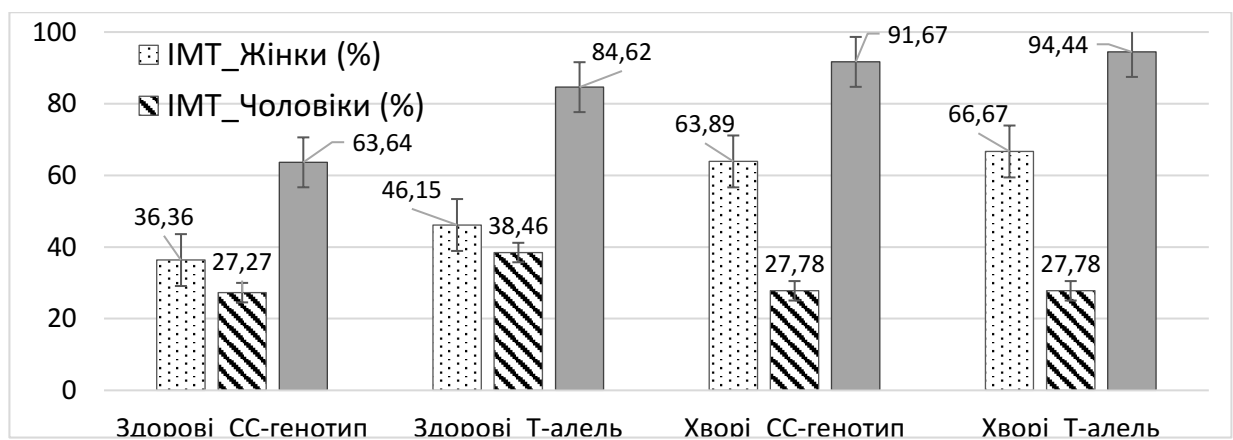


Рис. 3.14. Частота осіб зі збільшеним індексом маси тіла (ІМТ >25 кг/м²) у жінок та чоловіків залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) та груп обстежених

Стать і куріння напряду не асоціюють у нашому дослідженні із появою ЕАГ у обстеженій популяції з урахуванням алельного стану гена *GNB3* (rs5443) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Анамнестичні, антропометричні та клінічні предиктори первинної артеріальної гіпертензії у обстеженій популяції залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Потенційний предиктор		СС-генотип гена <i>GNB3</i>			Т-алель гена <i>GNB3</i>			
		OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	P	
Стать	Ж	0,90	0,27-2,80	>0,05	2,24	0,69-6,53	>0,05	
	Ч	1,21	0,41-3,92		0,43	0,17-1,29		
Куріння		2,11	0,42-10,98	>0,05	1,82	0,48-6,81	>0,05	
ЦД 2		10,45	1,32-82,05	0,008	7,18	1,01-59,80	0,042	
Обтяжена спадковість за ССЗ		3,26	1,05-10,64	0,04	4,35	1,37-14,01	0,011	
Обвід талії: Ч>102 см, Ж>88 см		3,50	1,09-11,40	0,036	16,70	4,80-55,73	<0,001	
ОТ / ОС, уо	Ж >0,85	25,17	8,01-90,2	<0,001	4,55	1,16-17,02	0,035	
	Ч >0,95	0,41	0,06-3,51	>0,05	4,33	0,42-50,01	>0,05	
ІМТ, кг/м ²	>25,0	6,32	1,48-23,55	0,011	3,12	0,61-19,03	>0,05	
	≤24,9	0,17	0,03-0,58		0,40	0,06-1,94		
ІМТ, кг/м ²	Ж	>25,0	11,70	2,15-62,48	0,004	2,01	0,27-13,0	>0,05
		≤24,9	0,08	0,03-0,49		0,48	0,05-4,08	
	Ч	>25,0	0,92	0,77-1,15	>0,05	2,0	0,15-22,99	>0,05
		≤24,9	0,58	0,04-11,54		0,54	0,05-6,38	

Примітка. Ч – чоловіки; Ж - жінки; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ/ОС – обвід талії / обвід стегон; OR – odds ratio; 95%CI – 95% Confidence Intervals.

Тоді як обтяжена за ССЗ спадковість, ЦД 2, збільшений ОТ та показник ОТ/ОС (у жінок) підвищують ризик ЕАГ незалежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443): ЦД2 – майже у 10,5 і 7,2 разу (OR 95%CI: 1,32-82,05; p=0,008 і OR 95%CI: 1,01-59,80; p=0,042); співвідношення ОТ/ОС у жінок – у понад 25 і 4,5 рази (OR 95%CI: 8,01-90,2; p<0,001 і OR 95%CI: 1,16-17,02; p=0,035), сильніше у власників СС-генотипу; обтяжена спадковість за ССЗ – у 3,26 і 4,35 разу (OR 95%CI: 1,05-10,64; p=0,04 і OR 95%CI: 1,37-14,01;

$p=0,011$), збільшений ОТ – у 3,5 і майже 17 разів (OR 95%CI: 1,09-11,40; $p=0,036$ і OR 95%CI: 4,80-55,73; $p<0,001$), вагомніше у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443).

Відносна частота осіб із нормальною масою тіла носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) переважала у контролі, над такими серед хворих на 18,06% ($\chi^2=7,72$; $p=0,005$) (табл. 3.12). Тоді як особи з ожирінням навпаки домінували серед пацієнтів із ЕАГ, ніж у практично здорових, незалежно від алельного стану гена *AGT* (rs4762): у власників *CC*-генотипу – на 20,84% ($\chi^2=5,63$; $p=0,017$), *T*-алеля – на 12,49% ($\chi^2=4,37$; $p=0,037$) відповідно.

Таблиця 3.12

Частота осіб із ожирінням залежно від поліморфізму гена *AGT* (rs4762)

Генотипи гена <i>AGT</i> (<i>521C>T</i>)	ІМТ, кг/м ²	Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	χ^2	P
<i>CC</i> -генотип, n _{хворі} =51 (%) n _{контроль} =42(%)	≤24,9	12 (25,0)	5 (6,94)	7,72	0,005
	25,0-29,9	16 (33,33)	16 (22,22)	1,81	>0,05
	30,0-34,9	8 (16,67)	17 (23,61)	0,84	>0,05
	≥35,0	2 (4,17)	13 (18,05)	5,08	0,024
	≥30,0	10 (20,83)	30 (41,67)	5,63	0,017
<i>CT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n _{хворі} =21 (%) n _{контроль} =6 (%)	≤24,9	0	0	-	-
	25,0-29,9	4 (8,33)	9 (12,5)	0,52	>0,05
	30,0-34,9	2 (4,17)	5 (6,94)	4,37	0,037
	≥35,0	0	7 (9,72)		

Розподіл обстежених за ІМТ залежно від алельного стану гена *GNB3* (rs5443) засвідчив, що особи із нормальною масою (ІМТ ≤24,9 кг/м²), а також без ожиріння (ІМТ <30,0 кг/м²) частіше трапляються у контрольній групі, ніж серед хворих на ЕАГ, незалежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) (рис. 3.15): серед носіїв *CC*-генотипу гена (ІМТ ≤24,9 кг/м²) – на 12,5% ($\chi^2=4,61$; $p=0,023$), серед носіїв *T*-алеля (ІМТ 25,0-29,9, чи ІМТ загалом <30,0 кг/м²) – на 29,16% ($\chi^2=12,07$; $p<0,001$) і 34,73% ($\chi^2=12,07$; $p<0,001$), відповідно. Натомість, ожиріння реєстрували частіше у хворих на ЕАГ (ІМТ≥30,0 кг/м²), ніж у

контролі – на 37,50% (58,33% проти 20,83%) ($\chi^2=16,49$; $p<0,001$), переважно у носіїв *T*-алеля ($\chi^2=17,96$; $p<0,001$).

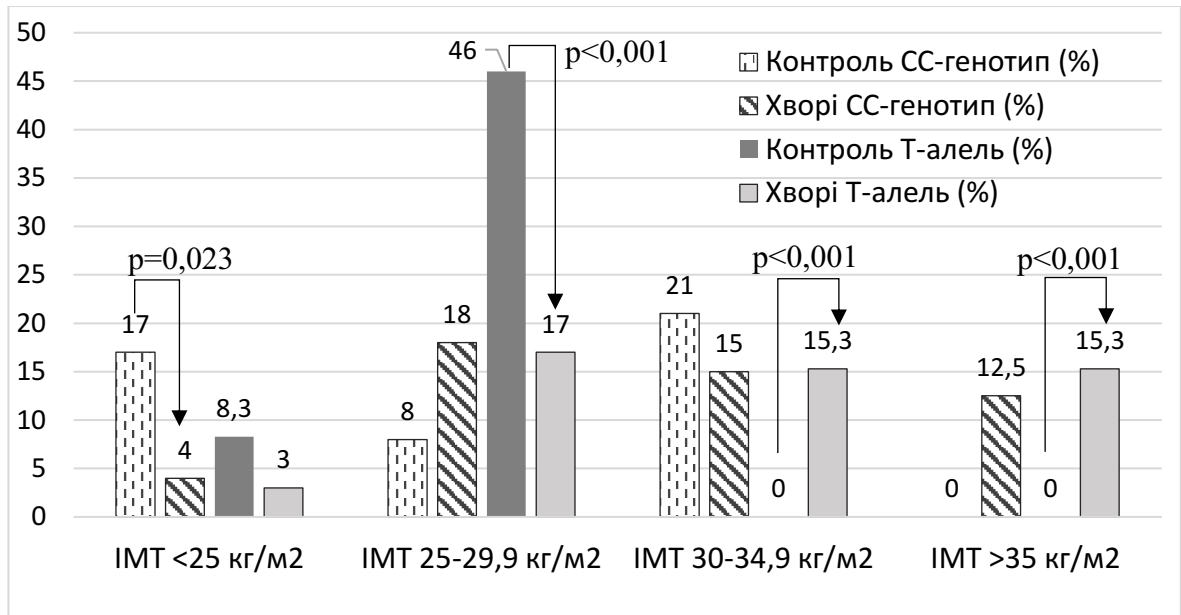


Рис. 3.15. Розподіл обстежених за індексом маси тіла (ІМТ) залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що за *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) та гена *GNB3* (rs5443) ризик появи ожиріння у хворих на ЕАГ найнижчий у обстеженій популяції, особливо за нормальної маси тіла: OR=0,22; OR 95%CI: 0,07-0,69 ($p=0,005$) і OR=0,21; OR 95%CI: 0,04-0,85 ($p=0,023$), відповідно (табл. 3.13). Ризик опасистості у хворих на ЕАГ не залежить від алельного стану гена *AGT* (rs4762) і зростає у осіб із мутаційним *T*-алелем у генотипі – у понад 4,5 рази (OR=4,60; OR 95%CI: 1,0-21,58; $p=0,037$), дещо слабше у гомозиготних власників дикого *C*-алеля – у понад 2,5 рази (OR=2,71; OR 95%CI: 1,17-6,28; $p=0,018$).

При цьому у пацієнтів із ЕАГ і мінорним *T*-алелем гена *GNB3* ризик ожиріння зростає у понад 10 разів (OR=10,05; OR 95%CI: 2,30-40,11; $p<0,001$), за низьких шансів на відсутність опасистості (OR=0,21; OR 95%CI: 0,08-0,47; $p<0,001$) (табл. 3.13).

Поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443), як предиктори ожиріння за первинної артеріальної гіпертензії

Поліморфні варіанти	ІМТ, кг/м ²	Показники				
		RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Ген <i>AGT</i> (rs4762, 521C>T)						
CC-генотип	≤24,9	0,28	0,10-0,74	0,22	0,07-0,69	0,005
	25,0-29,9	0,67	0,27-1,20	0,57	0,25-1,29	>0,05
	<30,0	0,50	0,32-0,77	0,29	0,14-0,63	0,001
	≥30,0	2,0	1,08-3,70	2,71	1,17-6,28	0,018
	≥35,0	4,33	1,02-18,35	5,07	1,09-23,59	0,024
CT, TT-генотипи	<30,0	1,50	0,49-4,60	1,57	0,45-5,43	>0,05
	≥30,0	4,0	0,95-17,08	4,60	1,0-21,58	0,037
Ген <i>GNB3</i> (rs5443, 825C>T)						
CC-генотип	≤24,9	0,26	0,08-0,87	0,21	0,04-0,85	0,023
	<30,0	1,45	0,82-2,60	1,71	0,77-3,90	>0,05
	≥30,0	1,34	0,70-2,62	1,48	0,59-3,50	>0,05
CT, TT-генотипи	≤24,9	0,35	0,07-1,72	0,33	0,05-1,81	>0,05
	<30,0	0,37	0,24-0,59	0,21	0,08-0,47	<0,001
	≥30,0	7,31	1,79-24,01	10,05	2,30-40,11	<0,001

Розподіл ступенів тяжкості ЕАГ за рівнем АТ залежно від поліморфних варіантів генів *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443) наведено в таблицях 3.14 і 3.15. Статистично значимих відмінностей у зазначеному вище розподілі між генотипами гена *AGT* (rs4762) не встановили.

Деяко частіше виявляли осіб із 1-м ступенем елевації АТ серед хворих на ЕАГ із CC-генотипом гена *GNB3* (rs5443) на 22,23%, ніж серед таких із T-алелем ($\chi^2=3,66$; $p=0,055$) (табл. 3.15).

Епідеміологічний аналіз не підтвердив поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) в якості предикторів тяжкого перебігу ЕАГ за ступенями елевації АТ (табл. 3.16).

Таблиця 3.14

Ступені тяжкості артеріальної гіпертензії залежно від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs4762)

Ступені підняття артеріального тиску, мм рт.ст.		Генотипи гена <i>AGT</i> (521C>T), n=72 (%)		χ^2	P
		CC-генотип, n=51	CT-, TT-генотипи, n=21		
САТ/ ДАТ, n (%)	130-139 / 80-89,	7 (13,72)	2 (9,52)	<1,0	>0,05
	1-й ступінь АГ, 140-159/ 90-99,	22 (43,14)	8 (38,09)	<1,0	>0,05
	2, 3 ступені АГ, $\geq 160 / \geq 100$,	22 (43,14)	11 (52,38)	<1,0	>0,05

Таблиця 3.15

Ступені тяжкості артеріальної гіпертензії залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Ступені підняття артеріального тиску, мм рт.ст.		Генотипи гена <i>GNB3</i> (825C>T), n=72 (%)		χ^2	P
		CC-генотип, n=36	T-алель, n=36		
САТ/ ДАТ, n (%)	130-139 / 80-89,	2 (5,55)	7 (19,44)	<1,0	0,076
	140-159/ 90-99,	19 (52,78)	11 (30,55)	3,66	0,055
	$\geq 160 / \geq 100$,	15 (41,67)	18 (50,0)	<1,0	>0,05

Таблиця 3.16

Поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443), як чинники ризику тяжкого перебігу гіпертонічної хвороби

Поліморфні варіанти	САТ/ ДАТ, мм рт.ст.	Показники				
		RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Ген <i>AGT</i> (rs4762, 521C>T)						
CC-генотип	<160/100	1,19	0,72-1,98	1,45	0,52-4,02	>0,05
	$\geq 160/100$	0,82	0,49-1,38	0,69	0,25-1,91	>0,05
CT, TT-генотипи	<160/100	0,84	0,50-1,39	0,68	0,24-1,96	>0,05
	$\geq 160/100$	1,21	0,72-2,03	1,46	0,53-4,04	>0,05
Ген <i>GNB3</i> (rs5443, 825C>T)						
CC-генотип	<160/100	1,17	0,76-1,79	1,40	0,55-3,55	>0,05
	$\geq 160/100$	0,83	0,50-1,38	0,71	0,28-1,81	>0,05
CT, TT-генотипи	<160/100	0,86	0,56-1,31	0,72	0,27-1,82	>0,05
	$\geq 160/100$	1,20	0,72-1,99	1,41	0,53-3,58	>0,05

При розподілі геометричних моделей ЛШ у хворих на ЕАГ залежно від тяжкості гіпертензії виявили, що ЕГ ЛШ відносно частіше зустрічається за 2-3-го ступенів елевації АТ ($\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.) на 15% ($\chi^2=4,02$ $p=0,045$) (табл. 3.17). Окрім того, зростання САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст. підвищує ризик ЕГ ЛШ у 3 рази (OR=3,0; OR 95%CI:1,0-9,07; $p=0,043$).

Таблиця 3.17

Геометричні моделі лівого шлуночка у хворих загалом залежно від тяжкості артеріальної гіпертензії

Геометрична модель ЛШ	Контроль, n=60 (%)	Хворі на ЕАГ із САТ / ДАТ мм рт.ст., n (%)		χ^2 , p
		<160/<100, n=60	$\geq 160/\geq 100$, n=40	
Нормальна геометрія ЛШ, n (%)	48 (80,0)	0	0	-
Концентричне ремоделювання ЛШ, n (%)	12 (20,0)	2 (3,33)	0	-
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	0	6 (10,0)	10 (25,0)	$\chi^2=4,02$ $p=0,045$
Концентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	0	52 (86,67)	30 (75,0)	$\chi^2=2,21$ $p>0,05$

Примітка. ЛШ – лівий шлуночок; p – вірогідність відмінностей показників з урахуванням рівнів артеріального тиску.

Вірогідних відмінностей частоти різної геометрії ЛШ з урахуванням статі та ІМТ не встановили (табл. 3.18, 3.19). Епідеміологічний аналіз також не підтвердив зв'язку статі та ІМТ із певним видом моделі ГЛШ у обстежених. Загалом серед хворих (n=100) виявили двох осіб із КР ЛШ, 16% із ЕГ ЛШ, 82% із КГ ЛШ.

Розподіл геометричних моделей ЛШ з урахуванням $521C>T$ поліморфізму гена *AGT* (rs4762) наведено в таблиці 3.20. ЕГ ЛШ частіше виявляли серед носіїв мутаційного T-алеля гена *AGT* (rs4762), ніж за CC-генотипу на 26,29% ($\chi^2=3,88$; $p=0,015$). Тоді як КГ ЛШ навпаки частіше реєстрували у гомозиготних власників основного C-алеля на 29,13% ($\chi^2=4,50$; $p=0,01$).

Таблиця 3.18

Геометричні моделі лівого шлуночка у хворих з урахуванням статі

Геометрична модель ЛШ	Хворі, n=100 (%)	Хворі на ЕАГ, n (%)		χ^2 , p
		Чоловіки, n=21 (%)	Жінки, n=79 (%)	
Концентричне ремоделювання ЛШ, n (%)	2 (2,0)	0	2 (2,53)	-
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	16 (16,0)	3 (14,29)	13 (16,46)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
Концентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	82 (82,0)	18 (85,71)	64 (81,01)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05

Примітка аналогічна таблиці 3.17.

Таблиця 3.19

Геометричні моделі лівого шлуночка у хворих з урахуванням індексу маси тіла

Геометрична модель ЛШ	ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ² , n=8 (%)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м ² , n=36 (%)	ІМТ $\geq 30,0$ кг/м ² , n=56 (%)	χ^2 , p
Концентричне ремоделювання ЛШ, n (%)	0	1 (2,78)	1 (1,79)	-
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	1 (12,5)	4 (11,11)	11 (19,64)	$\chi^2 = 1,27$ p > 0,05
Концентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	7 (87,5)	31 (86,11)	44 (78,57)	$\chi^2 = 1,02$ p > 0,05

Примітка аналогічна таблиці 3.17.

Таблиця 3.20

Геометричні моделі лівого шлуночка у хворих залежно від 521C>T поліморфізму гена AGT (rs4762)

Геометрична модель ЛШ	CC-генотип, n=51	T-алель, n=21	χ^2	P
Концентричне ремоделювання ЛШ, n (%)	1 (1,96)	1 (4,76)	<1,0	>0,05
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	6 (11,76)	8 (38,05)	3,88	0,015
Концентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	44 (86,27)	12 (57,14)	4,50	0,01

Примітка. ЛШ – лівий шлуночок; p – вірогідність відмінностей показників.

Аналіз розподілу геометричних моделей ЛШ у хворих на ЕАГ залежно від 825C>T поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) засвідчив перевагу ЕГ ЛШ у носіїв *CC*-генотипу, над такими у власників мінорного *T*-алеля – на 22,22% ($\chi^2=5,67$; $p=0,017$) (табл. 3.21). Натомість кількість осіб із КГ ЛШ навпаки домінувала серед носіїв мутаційного *T*-алеля на 22,22% ($\chi^2=5,14$; $p=0,023$).

Таблиця 3.21

Геометричні моделі лівого шлуночка у хворих залежно від 825C>T поліморфізму гена *GNB3* (rs5443)

Геометрична модель ЛШ	<i>CC</i> -генотип, n=36	<i>T</i> -алель, n=36	χ^2	P
Концентричне ремоделювання ЛШ, n (%)	1 (2,78)	1 (2,78)	-	>0,05
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	11 (30,55)	3 (8,33)	5,67	0,017
Концентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	24 (66,67)	32 (88,89)	5,14	0,023

Примітка аналогічна таблиці 3.20.

Епідеміологічний аналіз підтвердив, що ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ зростає у носіїв мутаційного *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) у понад 4,5 рази (OR 95%CI:1,35-15,72; $p=0,019$), за вірогідно низької ймовірності даної моделі ГЛШ у власників *CC*-генотипу (OR=0,22; $p=0,015$) (табл. 3.22). Натомість, у осіб із *CC*-генотипом гена *AGT* (rs4762) збільшується ризик КГ ЛШ майже у 5 разів (OR 95%CI:1,45-15,28; $p=0,01$), за низьких шансів у власників *T*-алеля (OR=0,21; OR 95%CI:0,06-0,69; $p=0,012$).

Таблиця 3.22

Поліморфні варіанти гена *AGT* (rs4762), як предиктори зміни геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію

Потенційний предиктор	<i>T</i> -алель гена <i>AGT</i>			<i>CC</i> -генотип гена <i>AGT</i>		
	OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	P
Концентричне ремоделювання ЛШ	2,50	0,15-41,94	>0,05	0,4	0,02-6,71	>0,05
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ	4,62	1,35-15,72	0,019	0,22	0,06-0,74	0,015
Концентрична гіпертрофія ЛШ	0,21	0,06-0,69	0,012	4,71	1,45-15,28	0,01

Окрім того, ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ зростає майже у 5 разів у носіїв *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) (OR 95%CI: 1,22-19,21; p=0,017), за низької ймовірності появи у них КГ ЛШ (OR=0,25; OR 95%CI: 0,07-0,87; p=0,047) (табл. 3.23). Натомість, збільшення ризику КГ ЛШ встановили у носіїв мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* у 4 рази (OR 95%CI:1,15-13,95; p=0,022), за низьких шансів на ЕГ ЛШ (OR=0,21; OR 95%CI: 0,05-0,82; p=0,037).

Таблиця 3.23

Поліморфні варіанти гена *GNB3* (rs5443), як предиктори зміни геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію

Потенційний предиктор	<i>CC</i> -генотип гена <i>GNB3</i>			<i>T</i> -алель гена <i>GNB3</i>		
	OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	P
Концентричне ремоделювання ЛШ	1,0	0,06-16,63	>0,05	1,0	0,06-16,63	>0,05
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ	4,86	1,22-19,21	0,017	0,21	0,05-0,82	0,037
Концентрична гіпертрофія ЛШ	0,25	0,07-0,87	0,047	4,0	1,15-13,95	0,022

Частоту дисліпідемії та гіперглікемії з урахуванням алельного стану гена *AGT* (rs4762) наведено в таблиці 3.24. Встановили, що гіпертригліцеролемія вірогідно частіше трапляється у носіїв *CC*-генотипу, ніж у власників *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) на 25,77% ($\chi^2=4,16$; p=0,041).

Таблиця 3.24

Частота метаболічних порушень у хворих з урахуванням алельного стану гена *AGT* (rs4762)

Метаболічна панель	<i>CC</i> -генотип, n=51 (%)	<i>T</i> -алель, n=21 (%)	χ^2	P
↑ Глюкози натще (>6,1 ммоль/л), n (%)	21 (41,18)	11 (52,38)	<1,0	>0,05
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n (%)	38 (74,51)	13 (61,90)	1,14	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л), n (%)	48 (94,12)	17 (80,95)	<1,0	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л), n (%)	23 (45,10)	7 (33,33)	<1,0	>0,05
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л), n (%)	35 (68,63)	9 (42,86)	4,16	0,041
↑ Коефіцієнт атерогенності (>3,5 ммоль/л), n (%)	29 (56,86)	10 (47,62)	<1,0	>0,05

Наявність гіперглікемії не мала залежності від $825C>T$ поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) (рис. 3.16). Тоді як відносна частота осіб із підвищеним вмістом ХС ЛПНЩ погранично переважала серед носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443), ніж серед таких із *CC*-генотипом – на 10,89% ($p=0,052$).

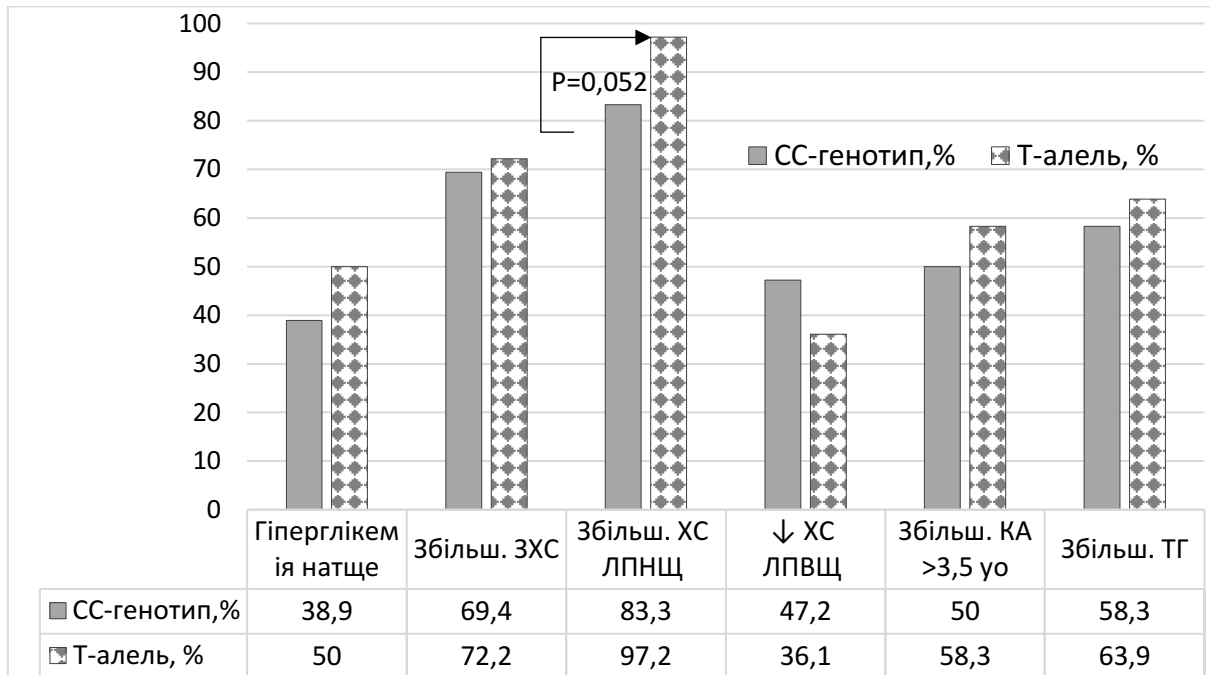


Рис. 3.16. Частота метаболічних порушень (%) у хворих з урахуванням алельного стану гена *GNB3* (rs5443).

Примітка. ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів низької та високої щільностей; КА – коефіцієнт атерогенності; ТГ – триацилгліцероли.

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що *CC*-генотип гена *AGT* (rs4762) підвищує ризик гіпертригліцеролемії у хворих на ЕАГ майже утричі ($OR=2,92$; $OR\ 95\%CI: 1,02-8,31$; $p=0,039$), за низької ймовірності у носіїв *T*-алеля ($OR=0,34$; $p=0,041$) (табл. 3.25). Окрім того, за *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) зростає ризик високого рівня ХС ЛПНЩ ($>3,0$ ммоль/л) та ТГ ($>1,70$ ммоль/л) майже в 4 і 3 рази, однак невірогідно ($OR=3,76$ і $OR=2,92$; $p>0,05$).

Поліморфні варіанти гена *AGT* (rs4762), як предиктори метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	<i>CC</i> -генотип гена <i>AGT</i>			<i>T</i> -алель гена <i>AGT</i>		
	OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	P
Гіперглікемія (>6,1 ммоль/л)	0,64	0,23-1,77	>0,05	1,57	0,56-4,37	>0,05
↑ ЗХС (>5,0 ммоль/л)	1,80	0,61-5,31	>0,05	0,55	0,19-1,64	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	3,76	0,76-18,57	>0,05	0,27	0,05-1,31	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	1,64	0,57-4,75	>0,05	0,61	0,21-1,76	>0,05
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л)	2,92	1,02-8,31	0,039	0,34	0,12-0,98	0,041
↑ КА (>3,5 ммоль/л)	1,45	0,52-4,02	>0,05	0,69	0,25-1,91	>0,05

T-алель гена *GNB3* погранично збільшує ймовірність на понаднормовий ХСЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) у хворих у 7 разів (OR 95%CI:0,95-61,46; p=0,051) за низьких шансів у власників *CC*-генотипу (OR=0,14; p=0,053) (табл. 3.26).

Поліморфні варіанти гена *GNB3* (rs5443), як предиктори метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	<i>CC</i> -генотип гена <i>GNB3</i>			<i>T</i> -алель гена <i>GNB3</i>		
	OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	P
Гіперглікемія (>6,1 ммоль/л)	0,64	0,25-1,62	>0,05	1,57	0,62-4,01	>0,05
↑ ЗХС (>5,0 ммоль/л)	0,87	0,32-2,42	>0,05	1,14	0,41-2,16	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	0,14	0,02-1,05	0,053	7,0	0,95-61,46	0,051
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	1,58	0,62-4,07	>0,05	0,63	0,25-1,62	>0,05
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л)	0,79	0,31-2,04	>0,05	1,26	0,49-3,27	>0,05
↑ КА (>3,5 ммоль/л)	0,71	0,28-1,81	>0,05	1,40	0,55-3,55	>0,05

Нами встановлено, що відносна частота осіб із гіперглікемією частіше траплялась серед хворих на ЕАГ із ЕГ ЛШ, ніж за КГ ЛШ на 35,98% ($\chi^2=7,0$; $p=0,008$) (табл. 3.27). Епідеміологічний аналіз підтвердив, що гіперглікемія є предиктором появи ЕГ ЛШ і підвищує ризик її появи у понад 4,5 рази (OR =4,69; OR 95%CI: 1,29-15,81; $p=0,008$) (табл. 3.28). ЗХС та КА також підвищують ризик ЕГ ЛШ майже у 2,5 рази, однак невірогідно (OR=2,63 і OR=2,31; $p>0,05$).

Таблиця 3.27

Частота дисліпідемії та гіперглікемії у хворих з урахуванням геометричної моделі міокарда лівого шлуночка

Метаболічна Панель	ЕГ ЛШ, n=16 (%)	КГ ЛШ, n=82 (%)	χ^2	P
↑ Глюкози натще (>6,1 ммоль/л), n (%)	12 (75,0)	32 (39,02)	7,0	0,008
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n (%)	13 (81,25)	51 (62,19)	2,15	0,142
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л), n (%)	14 (87,50)	76 (92,68)	<1,0	0,387
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л), n (%)	6 (37,50)	37 (45,12)	<1,0	0,390
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л), n (%)	10 (62,50)	45 (54,87)	<1,0	0,572
↑ Коефіцієнт атерогенності (>3,5 ммоль/л), n (%)	11 (68,75)	40 (48,78)	2,14	0,143

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

Частота зниженого вмісту сумарних метаболітів вітаміну Д у крові (D2+D3 <30 нг/мл), іонізованого кальцію (<1,12 ммоль/л) та збільшеного рівня паратгормону (ПТГ >65,0 пг/мл) не мала залежності від алельного стану генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) (табл. 3.29 і 3.30). Епідеміологічний аналіз також не підтвердив залежності вище зазначених порушень з урахуванням поліморфних варіантів аналізованих генів.

Таблиця 3.28

Метаболічні предиктори зміни геометричної моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	ЕГ ЛШ			КГ ЛШ		
	OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	P
Гіперглікемія (>6,1 ммоль/л)	4,69	1,29-15,81	0,008	0,21	0,06-0,72	0,017
↑ ЗХС (>5,0 ммоль/л)	2,63	0,70-9,98	>0,05	0,38	0,10-1,44	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	0,55	0,10-3,02	>0,05	1,81	0,33-9,89	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	0,73	0,24-2,19	>0,05	1,37	0,45-4,12	>0,05
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л)	1,37	0,45-4,12	>0,05	0,73	0,24-2,20	>0,05
↑ КА (>3,5 ммоль/л)	2,31	0,74-7,24	>0,05	0,43	0,14-1,36	>0,05

Таблиця 3.29

Частота метаболічно-гормональних порушень з урахуванням алельного стану гена *AGT* (rs4762)

Показники	СС-генотип, n=51 (%)	T-алель, n=21 (%)	χ^2	P
↓ Vit D крові <30 нг/мл	45 (88,23)	20 (95,24)	<1,0	>0,05
↑ Паратгормону >65,0 пг/мл	17 (33,33)	8 (38,09)	<1,0	>0,05
↓ Ca ²⁺ крові <1,12 ммоль/л	6 (11,76)	5 (23,81)	<1,0	>0,05

Таблиця 3.30

Частота метаболічно-гормональних порушень з урахуванням алельного стану гена *GNB3* (rs5443)

Показники	СС-генотип, n=36 (%)	T-алель, n=36 (%)	χ^2	P
↓ Vit D крові <30 нг/мл	32 (88,89)	33 (91,67)	<1,0	>0,05
↑ Паратгормону >65,0 пг/мл	13 (36,11)	12 (33,33)	<1,0	>0,05
↓ Ca ²⁺ крові <1,12 ммоль/л	6 (16,67)	5 (13,89)	<1,0	>0,05

Змін інших метаболічно-гормональних показників з урахуванням геометричної моделі міокарда ЛШ не встановили (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Частота метаболічно-гормональних порушень у хворих з урахуванням геометричної моделі міокарда лівого шлуночка

Показники	ЕГ ЛШ, n=16 (%)	КГ ЛШ, n=56 (%)	χ^2	P
↓ Vit D крові <30 нг/мл	15 (93,75)	50 (89,29)	<1,0	>0,05
↑ Паратгормону >65,0 пг/мл	7 (43,75)	18 (32,14)	<1,0	>0,05
↓ Ca ²⁺ крові <1,12 ммоль/л	6 (37,50)	5 (8,93)	-	0,012
↑ ІМТ ≥30,0 кг/м ² (n=98)	12 (75,0)	44 (53,66)	2,49	0,095
↑ ОТ (Ч>102 см, Ж>88 см) (n=98)	16 (100,0)	72 (87,80)	<1,0	>0,05

Нами встановлено, що гіпокальціємія підвищує ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів (OR =6,12; OR 95%CI: 1,56-24,01; p=0,012) (табл. 3.32). Ожиріння (ІМТ ≥30,0 кг/м²) також підвищує ризик ЕГ ЛШ майже у 2,5 рази, однак невірогідно (OR =2,59; p=0,095).

Таблиця 3.32

Метаболічно-гормональні предиктори зміни геометричної моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	ЕГ ЛШ			КГ ЛШ		
	OR	OR 95%CI	p	OR	OR 95%CI	P
↓ Vit D крові <30 нг/мл	1,80	0,20-16,15	>0,05	0,55	0,06-4,98	>0,05
↑ Паратгормону >65,0 пг/мл	1,64	0,53-5,11	>0,05	0,61	0,20-1,90	>0,05
↓ Ca ²⁺ крові <1,12 ммоль/л	6,12	1,56-24,01	0,012	0,16	0,04-0,64	0,012
↑ ІМТ ≥30,0 кг/м ² (n=98)	2,59	0,77-8,71	0,095	0,39	0,11-1,30	>0,05
↑ ОТ: Ч>102 см, Ж>88 см (n=98)	1,11	0,22-5,57	>0,05	0,90	0,18-4,51	>0,05

Висновки: 1. Перебіг ЕАГ частіше асоціює з обтяженою спадковістю за серцево-судинною патологією на 27,53-29,48% ($\chi^2=4,16-9,48$; $p\leq 0,041$), ожирінням за показниками ІМТ, ОТ, ОТ/ОС, особливо у жінок, на 23,61-52,78% ($\chi^2=8,58-37,62$; $p\leq 0,003$) і не залежить від алельного стану генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443). Епідеміологічний аналіз підтвердив зростання ризику ЕАГ у жінок-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) у 5 разів (OR=5,0; OR 95%CI: 1,26-19,76; $p=0,02$).

2. Ймовірність ЕАГ збільшується за ЦД 2, обтяженої спадковості за ССЗ і збільшеного ОТ незалежно від алельного стану генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443): за ЦД 2 – у 7-13 разів (OR 95%CI: 1,0-101,6; $p\leq 0,048-0,003$), за збільшеного ОТ – у 3,5-26 разів (OR 95%CI: 1,13-97,55; $p\leq 0,044-0,001$), сильніше у пацієнтів із *CC*-генотипом гена *AGT* (rs4762), а за понаднормовим показником ОТ – вагомніше у власників *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443). За обтяженої ССЗ спадковості ризик ЕАГ зростає у 2,5-12 разів (OR 95%CI: 1,03-97,18; $p\leq 0,04-0,011$), вагомніше у власників *T*-алеля обох генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443). Необхідно зауважити, що надмірна маса тіла і ожиріння за збільшеними ОТ/ОС та ІМТ також підвищують ризик ЕАГ, але тільки у жінок-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443): за ОТ/ОС – у 4,5-25 разів (OR 95%CI: 1,16-90,2; $p\leq 0,035-0,001$), за ІМТ загалом у обстежених – у 3,26 разу (OR 95%CI: 1,03-10,32; $p=0,037$), а надто у жінок – у 4,44 разу (OR 95%CI: 1,22-16,23; $p=0,018$). Куріння напряму не асоціює із появою ЕАГ у обстеженій нами популяції мешканців Північної Буковини.

3. Відносна частота осіб із ожирінням переважає серед пацієнтів із ЕАГ, ніж серед практично здорових – на 37,50% ($\chi^2=16,49$; $p<0,001$), незалежно від алельного стану гена *AGT* (rs4762): у власників *CC*-генотипу – на 20,84% ($\chi^2=5,63$; $p=0,017$), *T*-алеля – на 12,49% ($\chi^2=4,37$; $p=0,037$) відповідно, та у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) – на 30,56% ($\chi^2=17,96$; $p<0,001$). Тоді як кількість осіб із нормальною масою тіла домінує серед осіб контрольної групи із *CC*-генотипом гена *AGT* (rs4762) на 18,06% ($\chi^2=7,72$; $p=0,005$).

4. Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ризик опасистості у хворих на ЕАГ високий, не залежить від алельного стану гена *AGT* (rs4762) і зростає сильніше у осіб із мутаційним *T*-алелем у генотипі у понад 4,5 рази (OR=4,60; OR 95%CI: 1,0-21,58; p=0,037), дещо слабше у гомозиготних власників дикого *C*-алеля – у понад 2,5 рази (OR=2,71; OR 95%CI: 1,17-6,28; p=0,018). А у пацієнтів із мінорним *T*-алелем гена *GNB3* ризик ожиріння зростає ще вагомніше – у понад 10 разів (OR=10,05; OR 95%CI: 2,30-40,11; p<0,001), за низьких шансів на його відсутність (OR=0,21; OR 95%CI: 0,08-0,47; p<0,001) .

5. Тяжчий перебіг ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.) асоціює з більшою частотою ЕГ ЛШ на 15% ($\chi^2=4,02$ p=0,045) та збільшує ризик її появи у популяції утричі (OR 95%CI:1,0-9,07; p=0,043). Поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) не є предикторами тяжчого перебігу ЕАГ. Окрім того, не встановили залежності певного виду геометричної моделі ЛШ від статі та ІМТ.

6. Гіпертрофічна геометрична модель ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ частіше зустрічається у носіїв мутаційного *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) та *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) на 26,29% ($\chi^2=3,88$; p=0,015) і 22,22% ($\chi^2=5,67$; p=0,017) відповідно. Тоді як КГ ЛШ навпаки домінує у гомозиготних власників основного *C*-алеля гена *AGT* (rs4762) та мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) на 29,13% ($\chi^2=4,50$; p=0,01) та 22,22% ($\chi^2=5,14$; p=0,023) відповідно. Епідеміологічний аналіз підтвердив зростання ризику появи ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ носіїв мутаційного *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) у понад 4,5 рази (OR 95%CI:1,35-15,72; p=0,019) та у носіїв *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) майже у 5 разів (OR 95%CI: 1,22-19,21; p=0,017). Натомість, ризик КГ ЛШ збільшується у осіб із *CC*-генотипом гена *AGT* (rs4762) майже у 5 разів (OR 95%CI:1,45-15,28; p=0,01) та мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* – у 4 рази (OR 95%CI:1,15-13,95; p=0,022).

7. Поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) не визначають ризику змін глікемічного профілю у хворих на ЕАГ. Але при цьому, гіперглікемія підвищує ймовірність появи ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази (OR =4,69; OR 95%CI: 1,29-15,81; p=0,008).

8. Перебіг ЕАГ характеризується появою дисліпідемії частіше у власників *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762), за зростанням вмісту тригліцеролів – на 25,77% ($\chi^2=4,16$; p=0,041), та погранично у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443), за елевацією рівня ХС ЛПНЩ – на 10,89% (p=0,052), відповідно. Що підтверджується і збільшенням шансів на високий рівень ТГ у хворих на ЕАГ із *CC*-генотипом гена *AGT* (rs4762) майже утричі (OR=2,92; OR 95%CI: 1,02-8,31; p=0,039). *T*-алель гена *GNB3* погранично збільшує ймовірність понаднормового вмісту ХС ЛПНЩ у крові (>3,0 ммоль/л) у хворих на ЕАГ у 7 разів (OR 95%CI: 0,95-61,46; p=0,051).

9. Епідеміологічний аналіз не підтвердив зв'язку метаболічно-гормональних потенційних маркерів тяжчого перебігу ЕАГ за зниженим вмістом сумарних метаболітів вітаміну Д у крові (D2+D3 <30 нг/мл), іонізованого кальцію (<1,12 ммоль/л) та збільшеним рівнем паратгормону (ПТГ >65,0 пг/мл) із алельним станом генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443). Натомість, гіпокальціємія підвищує ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів (OR =6,12; OR 95%CI: 1,56-24,01; p=0,012). Ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) також підвищує ризик ЕГ ЛШ майже у 2,5 рази, однак невірогідно (OR =2,59; p=0,095).

Матеріали розділу 3 викладено в наступних публікаціях:

[1,3-5,7-9,11, 252-255,258]

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ, МОЛЕКУЛЯРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНІ АСПЕКТИ ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

АГ є основним модифікованим фактором ризику захворюваності та смертності від ССЗ. Зниження АТ за допомогою антигіпертензивних засобів зменшує серцеву масу у пацієнтів із ГЛШ, а зменшення маси тіла, чи обмеження натрію в їжі мають додатковий сприятливий вплив на масу міокарда. На регресію ГЛШ впливає відповідна антигіпертензивна терапія, [176, 190, 199]. Це було продемонстровано у низці досліджень, таких як ADVANCE (Echocardiography Substudy), LIFE, RENAAL, HOPE, MRFIT, SPRINT, EMPAREG OUTCOME, PRESERVE, 4E-Left Ventricular Hypertrophy, тощо [22, 44, 119, 153, 170, 216, 250, 260] і мета-аналізів [75, 118, 189, 263]. Так, у проспективному когортному дослідженні LIFE (1995-2001 pp) у субдослідженні з вивчення впливу лосартану на кінцеві точки зниження смертності за АГ (рандомізований клінічний трайл за участі 941 пацієнта віком 55-80 років з ЕАГ та ЕхоКГ ознаками ГЛШ) [62] встановили, що ЕхоКГ ознаки зменшення ГЛШ асоціювали зі зниженням сукупних кінцевих точок серцево-судинної смерті, летального, або нефатального ІМ та інсульту (коефіцієнт ризику 0,78 – на кожні 25 г/м² зменшення маси міокарда, 95%СІ:0,65-0,94). Важливо те, що регресія ГЛШ продовжується поступово з часом (≥ 3 років) під впливом відповідного лікування і може призвести до повної реверсії ГЛШ, чи інших аномалій, спричинених гіпертензією, таких як збільшення лівого передсердя та діастолічна дисфункція [62].

Інші модифіковані чинники, такі як куріння та ожиріння мають також вплив на серцеву масу. Так, у дослідженні S.K. Park et al. за участі 53 666 корейських чоловіків працездатного віку було оцінено зв'язок статусу куріння та геометрії ЛШ [166]. Автори виявили, що вживання тютюну та інтенсивність

куріння асоціювали з ГЛШ: патерни аномальної геометрії були більш поширені у курців, ніж у некурців. Автори дійшли думки, що несприятливий вплив куріння на структуру ЛШ починається у відносно молодому віці. Ці результати є значущими при розробці політики відмови від куріння [166].

Ожиріння також є відомим фактором ризику ГЛШ. С. J. Lavie et al. [126] дослідили велику популяцію з 30920 осіб, включаючи 11792 пацієнтів із ожирінням ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Вони виявили підвищену частоту аномальної геометрії ЛШ у осіб із ожирінням, індексовану до площі поверхні тіла, включаючи збільшення концентричного ремоделювання (34 проти 32%), ексцентричну ГЛШ (7 проти 6%) та концентричну ГЛШ (8 проти 6%; $p < 0,0001$). Цікаво, що загальна смертність при цьому була нижчою у осіб із ожирінням, ніж у таких без ожиріння, але ГЛШ підвищувала смертність загалом в обох групах [126]. В іншому мета-аналізі доведено стандартизовану середню різницю (0,46) індексу ММЛШ для осіб із ожирінням ($n=1066$) до та після бариатричної операції ($p < 0,001$). Автори також виявили після оперативного втручання суттєве зниження ММЛШ, відносної товщини стінки ЛШ і діаметра лівого передсердя з відповідним покращенням діастолічної дисфункції [56].

В контексті ЕАГ гіпертрофія міокардіоцитів із-за перевантаження тиском і/чи об'ємом із наступним розвитком фібротичних змін у міокарді – це ключовий патофізіологічний компонент ГЛШ. Фіброз міокарда патогенетично пов'язаний із активністю РААС. Встановлено, що ангіотензин II має профібротичний ефект у тканині міокарда пацієнтів із АГ, а також підвищує жорсткість/щільність артеріальних судин. У Фремінгемському дослідженні за участю 2232 учасників встановили, що підвищена жорсткість артерій є незалежним предиктором захворюваності та смертності, пов'язаної з ССЗ, серед населення загалом, людей похилого віку та хворих на АГ [150]. Це пояснює той факт, чому інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (І-АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) є одними з найпотужніших засобів у лікуванні гіпертонії, особливо з точки зору захворюваності та смертності [109].

Необхідно зауважити, що ЕАГ і ГЛШ мають мультифакторне походження, є генетично детерміновані і взаємопов'язані. Однак, генетичний компонент визначає елевацію АТ тільки на 20-30%, решта – результат впливу епігеномних структур, довкілля, стилю життя, доступу до медичної допомоги, тощо. При цьому, що важливо, як ЕАГ, так і ГЛШ є модифікованими чинниками ризику. Проте, вибір лікування в обох випадках є значно складніший, ніж просто контроль АТ [202]. При цьому виникають питання, які наштовхують на генетичну схильність до розвитку ГЛШ: чому в окремих хворих на ЕАГ із помірною гіпертензією розвивається ГЛШ, а в інших – ні; чому окремі пацієнти дають більш ефективну відповідь на антигіпертензивні засоби з реверсією ГЛШ, а інші – ні. Низка мутованих генів, які кодують білки саркомери, актинових філаментів, що з'єднують міофібрили кардіоміоцитів (*MYH7*, *MYBPC3*, гени кодуючі тяжкий ланцюг β -міозину і міозин-зв'язаного протеїну С), мають прямий етіологічний зв'язок у пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП) та ГЛШ за інших патологій [140]. Але майже у 40% пацієнтів із ГКМП причинні гени ще належить встановити. Тому генетичне тестування та доклінічна ідентифікація патології у членів сім'ї є важливим прогресом у розумінні молекулярного патогенезу гіпертрофії міокарда, її ранній діагностиці, прогнозуванні та пошуку шляхів для генетично-детермінованого лікування.

Зважаючи на вище означене, вважали за необхідне дослідити зміни клінічних і метаболічно-гормональних показників, а також структурно-функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка у хворих на ЕАГ залежно від геометричної моделі ГЛШ та генетичних маркерів *AGT* (rs4762, 521 C>T) і *GNB3* (rs5443, 825C>T).

4.1. Асоціація гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка зі змінами клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників мінерального обміну.

Метою даного підрозділу є встановлення залежності змін клінічних, антропометричних, метаболічно-гормональних параметрів та показників мінерального обміну залежно від геометричних моделей ГЛШ.

Клінічні скарги та окремі синдроми і симптоми з урахуванням моделі ГЛШ наведено в таблиці 4.1. Частота скарг на загальну слабкість, втомлюваність, а також на задишку, відчуття болю в ділянці серця між групами суттєво не відрізнялись. Однак, встановили відносно частіші ЕКГ ознаки порушення провідності в міокарді та серцеві аритмії (переважали монотопні, поодинокі, рідкі, мономорфні екстрасистоли – надшлуночкові, шлуночкові, зрідка – парасистолії, суправентрикулярні тахікардії, тощо) у осіб із ЕГ ЛШ – на 25,76%, ніж за КГ ЛШ ($\chi^2=3,92$; $p=0,048$). Серед судинно-мозкових симптомів у хворих на ЕАГ із ЕГ ЛШ частіше реєстрували головний біль – на 23,02% ($p=0,05$) і порушення сну – на 30,79% ($\chi^2=5,46$; $p=0,019$).

Частота симптомів тривоги за скаргами на напруження, чи внутрішнього тремтіння, відчуття страху, небезпеки, чи появи неспокійних/тривожних думок і/чи нападів паніки між групами залежно від моделей ГЛШ вірогідно не відрізнялась. Проте, ознаки депресії за зменшенням позитивних думок, чи зниження відчуття оптимізму, чогось "радісного" і/чи "позитивного" домінували у хворих на ЕАГ із ЕГ ЛШ – на 34,60% ($\chi^2=6,69$; $p=0,01$).

Окрім того, серед осіб із ЕГ ЛШ переважали такі із високим і дуже високим ризиком фатальних серцево-судинних подій у найближчі 10 років за шкалою SCORE ($>5,0$ уо), ніж серед хворих на ЕАГ та КГ ЛШ – на 27,29% ($\chi^2=4,01$; $p=0,045$) (табл. 4.1).

Окремі гемодинамічні та біохімічно-антропометричні параметри залежно від моделей ГЛШ наведено в таблиці 4.2. Встановили, що у осіб із ЕГ ЛШ рівні САТ і ДАТ перевищували такі у хворих із КГ ЛШ на 3,95% ($p=0,04$) і 3,29% ($p=0,05$). Аналогічно і антропометричні показники такі як ІМТ на 7,80% ($p=0,051$) та ОТ, але тільки у жінок – на 7,40% ($p=0,048$). Біохімічні параметри статистично значимо між групами не відрізнялись

**Клінічні синдроми та скарги, шкала SCORE залежно від гіпертрофічних
геометричних моделей лівого шлуночка**

Клінічні синдроми, скарги		ЕГ ЛШ, n=16 (%)	КГ ЛШ, n=82 (%)
Загальна слабкість, втомлюваність, n (%)		8 (50,0)	25 (30,49)
З боку серцево-судинної системи, n (%)	Задишка	2 (12,5)	7 (8,54)
	Кардіалгії	6 (37,5)	17 (20,73)
	Порушення провідності, аритмії,	9 (56,25)	25 (30,49)
Судинно-мозкові симптоми, n (%)	Запаморочення	5 (31,25)	24 (29,27)
	Головний біль	7 (43,75)	17 (20,73)
	Порушення сну	10 (62,5)	26 (31,71)
	Шум у вухах	3 (18,75)	15 (18,29)
	"Мушки перед очима"	4 (25,0)	17 (20,73)
Периферійні набряки, n (%)		2 (12,5)	15 (18,29)
Симптоми тривоги за скаргами на відчуття, n (%)	Напруження, чи внутрішнього тремтіння	7 (43,75)	29 (35,37)
	Страхи, небезпеки, чи неспокійні думки, чи напади паніки	7 (43,75)	26 (31,71)
Симптоми депресії за скаргами на відчуття, n (%)	Зменшення задоволення від занять, захоплень, що раніше їх викликали	8 (50,0)	25 (30,49)
	Зменшення позитивних думок, чи оптимізму, чи здатності відчути щось "радісне/позитивне"	11 (68,75)	28 (34,15)
	Зниження бадьорості	9 (56,25)	27 (32,93)
Скарги з боку шлунково-кишкового тракту асоційовані з ЕАГ, n (%)		3 (18,75)	24 (29,27)
І/чи: порушення зору, парестезії, болі в ногах, хитка хода, кульгавість, n (%)		5 (31,25)	31 (37,80)
SCORE, n (%)	<5,0 yo	5 (31,25)	48 (58,54)
	≥5,0 yo	11 (68,75)	34 (41,46)

Окремі гемодинамічні та біохімічно-антропометричні параметри залежно від гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка

Показники		Контроль, n=48	ЕГ ЛШ, n=16	КГ ЛШ, n=82
САТ, мм рт.ст		116,33±2,73	156,11±4,43 p<0,001	150,18±2,96 p<0,001 p ₁ =0,04
ДАТ, мм рт.ст		76,0±2,16	96,11±1,44 p<0,001	93,05±1,08 p<0,001 p ₁ =0,05
ІМТ, кг/м ²		25,77±1,57	32,82±1,29 p<0,001	30,26±1,09 p<0,001 p ₁ =0,051
ОТ, см	Ч	98,60±2,59	115,0±4,22 p=0,001	109,18±3,04 p<0,001
	Ж	80,73±3,83 p _ч <0,001	97,78±3,38 P<0,001 p _ч =0,025	91,04±2,36 p<0,001 p ₁ =0,048 p _ч <0,001
Загальний білірубін, мкМ/л		13,94±2,25	12,97±0,73	15,41±1,75
АЛТ, мМ/год/л		0,57±0,07	0,55±0,05	0,56±0,09
АСТ, мМ/год/л		0,38±0,04	0,39±0,05	0,38±0,05
Креатинін крові, мкмоль/л		72,35±5,29	72,58±1,88	75,39±3,95

Примітки: 1. ЕГ ЛШ, КГ ЛШ – ексцентрична, концентрична гіпертрофія лівого шлуночка; САД, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обвід талії; Ч – чоловіки; Ж – жінки; АЛТ, АСТ – аланін-, аспартат-амінотрансфераза.

2. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показника із хворими, що мають ЕГ ЛШ; P_ч – вірогідність відмінностей показника у жінок та чоловіків.

При аналізі показників ліпідного профілю та рівня глюкози крові залежно від геометричної моделі ЛШ суттєвих відмінностей не встановили (табл. 4.3).

У хворих на ЕАГ із ЕГ ЛШ виявили нижчий рівень іонізованого Ca²⁺ крові, аніж за КГ ЛШ на 2,54% (p=0,021) із компенсаторно вищим рівнем паратгормону на 23,86% (p=0,047) (табл. 4.4).

Глюкоза та показники ліпідної панелі крові у обстежених залежно від гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка, $M \pm m$

Показники		Контроль	ЕГ ЛШ	КГ ЛШ
Глюкоза, ммоль/л		5,10±0,20	8,43±1,59 p<0,001	7,21±0,77 p<0,001
Глюкоза, ммоль/л	Ж	5,05±0,27	7,15±0,69 p=0,007	7,05±0,54 p<0,001
	Ч	5,35±0,18	7,31±0,78 p=0,037	7,23±0,39 p<0,001
ЗХС, ммоль/л		5,55±0,24	5,86±0,36	5,59±0,29
ТГ, ммоль/л		1,67±0,19	2,13±0,30	1,93±0,23
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		3,95±0,22	4,23±0,32	4,15±0,27
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,42±0,10	1,30±0,06	1,25±0,06 p=0,007
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Ж	1,53±0,06	1,31±0,06 p=0,004	1,23±0,08 p<0,001
	Ч	1,22±0,10 p _ж =0,024	1,11±0,07 p _ж =0,001	1,02±0,05 p=0,035 p _ж =0,02
КА, уо		3,04±0,32	3,71±0,29 p=0,049	3,59±0,28 p=0,011

Примітки: 1. ЕГ ЛШ, КГ ЛШ – ексцентрична, концентрична гіпертрофія лівого шлуночка; ТГ – триацилгліцероли; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів високої, низької щільності; КА – коефіцієнт атерогенності.

2. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показника із хворими, що мають ЕГ ЛШ; P_ж – вірогідність відмінностей показника у жінок та чоловіків

Рівні артеріального тиску та окремі антропометричні параметри не залежать від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs4762, 521 C>T) (табл. 4.5).

Таблиця 4.4

Гормонально-метаболичні показники регуляції мінерального обміну залежно від гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка

Показники	Контроль	ЕГ ЛШ	КГ ЛШ
Рівень Vit D крові, нг/мл	24,39±1,76	19,49±1,34 P=0,007	21,90±1,58 P=0,039
Іонізований Ca ²⁺ крові, ммоль/л	1,16±0,01	1,15±0,02	1,18±0,01 P=0,012 P ₁ =0,021
Паратгормон крові, пг/мл	55,88±4,91	71,94±7,79 P=0,026	58,08±5,58 P ₁ =0,047

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю; P₁ – вірогідність відмінностей показників у хворих із ЕГ ЛШ.

Таблиця 4.5

Окремі антропометричні параметри та рівень артеріального тиску у обстежених залежно від генотипів гена *AGT* (rs4762, 521 C>T)

Показники	Генотипи гена <i>AGT</i> у контролі		Генотипи гена <i>AGT</i> у хворих	
	<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>CC</i> -	<i>CT</i> -, <i>TT</i> -
САТ, мм рт.ст	<i>CC</i> -	117,14±1,80	152,25±4,0 P<0,001	157,10±2,52 P<0,001
	<i>CT</i> -	116,50±1,0		
ДАТ, мм рт.ст	<i>CC</i> -	76,67±2,21	94,31±2,23 P<0,001	95,0±1,85 P<0,001
	<i>CT</i> -	72,50±088		
ІМТ, кг/м ²	<i>CC</i> -	26,18±1,27	31,43±1,52 P<0,001	32,17±1,46 P<0,001
	<i>CT</i> -	26,41±0,39		
ОТ, см	<i>CC</i> -	89,33±3,61	102,23±2,71 P<0,001	102,11±4,65 P=0,049
	<i>CT</i> -	92,50±1,89		
ОТ/ОС, уо	<i>CC</i> -	0,85±0,04	0,91±0,03 P=0,001	0,93±0,04
	<i>CT</i> -	0,91±0,03		

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою за відповідним генотипом; P_{CC} – вірогідність відмінностей показників у носіїв *CC*-генотипу у відповідній групі.

Також не встановили залежності показників гемодинаміки та окремих антропометричних параметрів від генотипів гена *GNB3* (rs5443, 825 C>T) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Окремі антропометричні параметри та рівень артеріального тиску у обстежених залежно від генотипів гена *GNB3* (rs5443, 825 C>T)

Показники	Генотипи гена <i>GNB3</i> у контролі		Генотипи гена <i>GNB3</i> у хворих		
	<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>TT</i> -
САТ, мм рт.ст	<i>CC</i> -	116,35±2,52	153,05±3,53 P<0,001	152,67±5,0 P<0,001	154,17±2,62 P<0,001
	<i>CT</i> -	116,59±2,22			
	<i>TT</i> -	118,80±1,05			
ДАТ, мм рт.ст	<i>CC</i> -	75,42±2,29	93,87±1,85 P<0,001	94,50±2,71 P<0,001	95,0±3,07 P=0,001
	<i>CT</i> -	76,65±2,21			
	<i>TT</i> -	78,90±2,0			
ІМТ, кг/м ²	<i>CC</i> -	26,18±1,27	31,43±1,52 P<0,001	32,17±1,46 P<0,001	33,23±0,9 P=0,013
	<i>CT</i> -	26,41±0,39			
	<i>TT</i> -	25,97±0,57			
ОТ, см	<i>CC</i> -	89,33±5,98	101,39±3,27 P=0,016	102,27±3,12 P=0,001	108,83±2,90 P=0,048
	<i>CT</i> -	90,17±2,62			
	<i>TT</i> -	97,09±2,0			
ОТ/ОС, уо	<i>CC</i> -	0,84±0,03	0,91±0,02 P=0,017	0,92±0,02 P=0,013	0,94±0,02 P=0,045
	<i>CT</i> -	0,86±0,02			
	<i>TT</i> -	0,88±0,015			

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою за відповідним генотипом; P_{CC}, P_{CT} – вірогідність відмінностей показників у носіїв *CC*- та *TT*-генотипу у відповідній групі.

Рівень глюкози венозної крові у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *AGT* вірогідно перевищував такий у власників *CC*-генотипу на 27,36% (P_{CC}=0,032) (табл. 4.7). Однак, у осіб із *CC*-генотипом на тлі дещо вищої гіперхолестеролемії та нижчого вмісту ХС ЛВНЦ встановили статистично значиме зростання КА на 14,41% (P_{CC}=0,047) незалежно від статі, з вірогідною різницею тільки у жінок – на 14,90% (P_{CC}=0,046). При цьому рівень ХС ЛВНЦ у чоловіків вагомо менший за показник у жінок незалежно від алельного стану гена

AGT – на 13,95% ($P_{ж}=0,009$) і 17,52% ($P_{ж}=0,043$), що супроводжувалось також належним зростанням КА – на 21,04% ($P_{ж}=0,037$) і 28,48% ($P_{ж}=0,006$), відповідно.

Таблиця 4.7

Глюкоза та показники ліпідної панелі крові у обстежених залежно від генотипів гена *AGT* (rs4762, 521 C>T)

Показники		Генотипи гена <i>AGT</i> у контролі		Генотипи гена <i>AGT</i> у хворих	
		<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>CC</i> -	<i>CT</i> -, <i>TT</i> -
Глюкоза, ммоль/л		<i>CC</i> -	5,20±0,18	6,87±0,63 $P=0,002$	8,75±0,96 $P=0,007$ $P_{CC}=0,032$
		<i>CT</i> -	4,85±0,16		
ЗХС, ммоль/л		<i>CC</i> -	5,60±0,21	5,77±0,30	5,52±0,34
		<i>CT</i> -	5,15±0,23		
ТГ, ммоль/л		<i>CC</i> -	1,78±0,20	2,08±0,28	1,76±0,19
		<i>CT</i> -	1,89±0,08		
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		<i>CC</i> -	3,98±0,22	4,29±0,27	4,03±0,34
		<i>CT</i> -	3,86±0,15		
ХС ЛВНЩ, ммоль/л		<i>CC</i> -	1,44±0,10	1,24±0,07 $P=0,009$	1,31±0,06
		<i>CT</i> -	1,19±0,11		
ХС ЛВНЩ, ммоль/л	Ж	<i>CC</i> -	1,54±0,07	1,29±0,06 $P=0,007$	1,37±0,06
		<i>CT</i> -	1,35±0,08		
ХС ЛВНЩ, ммоль/л	Ч	<i>CC</i> -	1,24±0,11 $P_{ж}=0,039$	1,11±0,06 $P_{ж}=0,009$	1,13±0,04 $P_{ж}=0,043$
		<i>CT</i> -	1,05±0,09 $P_{ж}=0,048$		
КА, уо		<i>CC</i> -	3,24±0,39	3,81±0,30	3,33±0,19 $P_{CC}=0,047$
		<i>CT</i> -	3,29±0,10		
КА, уо	Ж	<i>CC</i> -	2,64±0,30	3,47±0,18	3,02±0,16 $P_{CC}=0,046$
		<i>CT</i> -	2,81±0,17		
	Ч	<i>CC</i> -	3,52±0,28 $P_{ж}=0,039$	4,20±0,23 $P_{ж}=0,037$	3,88±0,15 $P_{ж}=0,006$
		<i>CT</i> -	3,90±0,19 $P_{ж}=0,049$		

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою за відповідним генотипом; P_{CC} – вірогідність відмінностей показників у носіїв *CC*-генотипу у відповідній групі; $P_{ж}$ – вірогідність відмінностей показників із жінками у відповідній групі.

У власників *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) виявили нижчий вміст сумарних метаболітів вітаміну D крові (на рівні "дефіцит") – на 14,97% ($P_{CC}=0,002$), на тлі вищої концентрації ПТГ – на 29,18% ($P_{CC}=0,025$), відповідно (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Гормонально-месенджерні показники регуляції мінерального обміну залежно від алельного стану гена *AGT* (rs4762)

Показники	Генотипи гена <i>AGT</i> у групі контролю		Генотипи гена <i>AGT</i> у хворих	
			<i>CC</i> -	<i>CT+TT</i> -
Іонізований Ca^{2+} крові, ммоль/л	<i>CC</i> -	1,16±0,015	0,17±0,01	0,17±0,02
	<i>CT+TT</i> -	1,16±0,02		
Рівень Vit D крові, нг/мл	<i>CC</i> -	24,15±1,66	21,24±1,63 $P=0,042$	18,06±1,53 $P=0,015$ $P_{CC}=0,002$
	<i>CT+TT</i> -	29,12±1,07		
Паратгормон крові, пг/мл	<i>CC</i> -	55,91±4,33	55,0±5,59	71,05±1,91 $P=0,051$ $P_{CC}=0,025$
	<i>CT+TT</i> -	62,48±6,30		

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

Нами не встановлено залежності рівня глікемії натще від поліморфізму гена *GNB3* (rs5443, 825 *C>T*) (табл. 4.9). Однак, вміст ЗХС був вірогідно вищий у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *GNB3*, ніж у гомозиготних власників дикого *C*-алеля – на 13,95% ($P_{CC}=0,037$).

Гормонально-месенджерні показники регуляції мінерального обміну не мали залежності від алельного стану гена *GNB3* (rs5443) (табл. 4.10).

Глюкоза та показники ліпідної панелі крові у обстежених залежно від генотипів гена *GNB3* (rs5443, 825 C>T)

Показники	Генотипи гена <i>GNB3</i> у контролі		Генотипи гена <i>GNB3</i> у хворих			
	<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>TT</i> -	
Глюкоза, ммоль/л	<i>CC</i> -	5,13±0,21	7,38±0,78 P=0,011	7,16±0,68 P=0,019	6,32±0,33	
	<i>CT</i> -	5,19±0,16				
	<i>TT</i> -	5,65±0,10				
ЗХС, ммоль/л	<i>CC</i> -	5,44±0,34	5,52±0,26	5,91±0,38	6,29±0,23 P=0,049 P _{CC} =0,037	
	<i>CT</i> -	5,68±0,23				
	<i>TT</i> -	5,65±0,15				
ТГ, ммоль/л	<i>CC</i> -	1,99±0,21	2,11±0,29	1,74±0,20	2,41±0,32 P=0,041 P _{CT} =0,055	
	<i>CT</i> -	1,53±0,17 P _{CC} =0,048				
	<i>TT</i> -	1,22±0,15 P _{CC} =0,046				
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	<i>CC</i> -	3,83±0,33	4,03±0,30	4,50±0,37	4,56±0,24 P=0,051	
	<i>CT</i> -	4,03±0,20				
	<i>TT</i> -	4,10±0,12				
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	<i>CC</i> -	1,35±0,14	1,22±0,12	1,28±0,10 P=0,038	1,29±0,05	
	<i>CT</i> -	1,45±0,11				
	<i>TT</i> -	1,29±0,09				
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	Ж	<i>CC</i> -	1,29±0,09 P=0,034	1,34±0,08	1,28±0,02 P _{CT} =0,004	
		<i>CT</i> -				1,53±0,09
		<i>TT</i> -				1,35±0,10
	Ч	<i>CC</i> -	1,07±0,08 P _ж =0,01	1,13±0,04 P _ж =0,019	1,14±0,02 P _ж =0,046	
		<i>CT</i> -				0,83±0,09 P _ж =0,005
		<i>TT</i> -				1,35±0,15
КА, уо	<i>CC</i> -	3,44±0,40	3,65±0,28	3,71±0,33	3,86±0,30 P=0,038	
	<i>CT</i> -	3,15±0,35				
	<i>TT</i> -	3,02±0,19				

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою за відповідним генотипом; P_{CC}, P_{CT} – вірогідність відмінностей показників у осіб із *CC*-, *CT*- генотипами у відповідній групі; P_ж – вірогідність відмінностей показників із жінками у відповідній групі.

Гормонально-месенджерні показники регуляції мінерального обміну залежно від алельного стану гена *GNB3* (rs5443)

Показники	Генотипи гена <i>GNB3</i> у групі контролю		Генотипи гена <i>GNB3</i> у хворих	
			CC-	CT+TT-
Іонізований Ca ²⁺ крові, ммоль/л	CC-	1,16±0,02	0,17±0,02	0,17±0,01
	CT+TT-	1,17±0,01		
Рівень Vit D крові, нг/мл	CC-	23,61±2,55	20,56±1,69	22,72±1,30
	CT+TT-	25,03±1,46		
Паратгормон крові, пг/мл	CC-	60,91±5,71	63,59±9,0	57,44±6,18
	CT+TT-	54,09±4,55		

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

Висновки: 1. Перебіг ЕАГ у осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ характеризується частішими ЕКГ-ознаками порушення серцевого ритму та провідності на 25,76%, ніж за КГ ЛШ ($\chi^2=3,92$; $p=0,048$), скаргами на головний біль і порушення сну – на 23,02% ($p=0,05$) і 30,79% ($\chi^2=5,46$; $p=0,019$) відповідно, а також частішими ознаками депресії – на 34,60% ($\chi^2=6,69$; $p=0,01$). Окрім того, серед таких хворих на ЕАГ із ЕГ ЛШ переважають особи з високим і дуже високим ризиком фатальних серцево-судинних подій у найближчі 10 років за шкалою SCORE (>5,0 yo) – на 27,29% ($\chi^2=4,01$; $p=0,045$).

2. Формування ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ супроводжується вищим рівнем артеріального тиску, ніж за КГ ЛШ: для САТ і ДАТ на 3,29% і 3,95% ($p\leq 0,05-0,04$). А також асоціює з більшим ІМТ та ОТ у жінок – на 7,80% і 7,40% ($p\leq 0,05-0,048$) відповідно. Окрім того, формування ЕГ ЛШ характеризується нижчим рівнем іонізованого Ca²⁺ крові, аніж за КГ ЛШ на 2,54% ($p=0,021$) із компенсаторно вищою концентрацією паратгормону на 23,86% ($p=0,047$), що свідчить про напруженість кальцієвого обміну у даних пацієнтів.

Біохімічні параметри, а також показники ліпідного профілю крові статистично значимо не визначають розвиток певного виду гіпертрофічної геометричної моделі ЛШ.

3. У хворих на ЕАГ рівні артеріального тиску та аналізовані антропометричні параметри не залежать від поліморфних варіантів генів *AGT* (rs4762, 521 C>T) та *GNB3* (rs5443, 825 C>T).

4. Активність окремих метаболічних процесів у хворих на ЕАГ асоціює з алельним станом генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443): у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) рівень глюкози перевищує такий у власників *CC*-генотипу на 27,36% ($P_{CC}=0,032$), при цьому коефіцієнт атерогенності навпаки нижчий – на 14,41% ($P_{CC}=0,047$) з вірогідною різницею у жінок – на 14,90% ($P_{CC}=0,046$); наявність у хворих на ЕАГ *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) асоціює з гіперхолестеролемією: вміст ЗХС вірогідно переважає над таким у гомозиготних власників дикого *C*-алеля – на 13,95% ($P_{CC}=0,037$).

Гормонально-месенджерні показники регуляції мінерального обміну не мають залежності від алельного стану гена *GNB3* (rs5443), тоді як у власників *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) встановили нижчий рівень сумарних метаболітів вітаміну D крові (на рівні "дефіцит") – на 14,97% ($P_{CC}=0,002$), на тлі компенсаторного зростання концентрації ПТГ – на 29,18% ($P_{CC}=0,025$). Отримані дані свідчать, що наявна у хворих на ЕАГ гіпокальціємія, хоч і не має статистично значимої залежності від алельного стану аналізованих нами генів, зумовлена частково і потенціюється вираженим дефіцитом 25-гідроксихолекальциферолу 25(OH)D крові, особливо у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762), що і зумовило збільшення у них ПТГ для підтримання гомеостазу кальцію на належному рівні.

4.2. Зміни ехокардіографічних параметрів з урахуванням генетичних маркерів *AGT* (rs4762), *GNB3* (rs5443) та гуморальних чинників: рівнів паратгормону, вітаміну D, іонізованого кальцію.

Ремоделювання міокарда за активації РААС зумовлене низкою чинників: структурних, метаболічних, гемодинамічних, нейрогуморальних, епігеномних, генетичних, дією запальних механізмів цитокінової активації, тощо, котрі впливають як безпосередньо на міокардіоцити, так і опосередковано через екстрацелюлярний матрикс і/чи судинний ендотелій.

У процесах ремоделювання міокарду за ЕАГ особливу роль відіграє група цитокінів родини інтерлейкінів (IL), яка об'єднує циліарний нейротрофічний фактор, IL-11, фактор інгібування лейкозу (LIF), онкостатин М та кардіотрофін-1 (КТ-1). Останній при взаємодії з рецепторами глікопротеїну gp130 і LIF на міокардіоцитах, активує їх та стимулює JAK/STAT фактори гіпертрофії і апоптозу [104]. Дана гіпотеза була підтверджена прижиттєвою ендоміокардіальною біопсією у 10 хворих на ЕАГ із ГЛШ і збереженою функцією ЛШ та 14 хворих на ЕАГ із ГЛШ та маніфестною ХСН, спричиненою АГ [201, 218, 273]. При цьому gp130 сигнальний шлях був пригніченим у хворих на ЕАГ за появи ХСН.

Рецептори до КТ-1 наявні в багатьох органах і тканинах, а його вплив доведено переважно на серцевий м'яз: промітотична і проліферативна активність, індукція процесів гіперплазії та гіпертрофії міокардіоцитів [222, 273]. Але кардіоміоцити скелетують цитокін КТ-1 самостійно також у систему коронарних вен [218]. За даними окремих досліджень рівень КТ-1 у плазмі корелює з вираженістю ГЛШ [152] і розвитком діастолічної дисфункції [84]. А вадне коло формується, коли продукція КТ-1 та експресія gp130/LIF зростає у відповідь на перевантаження тиском і/чи об'ємом за АГ, розтягнення міокарда, збільшення його жорсткості. Окрім того, продукція і активність КТ-1, gp130/LIF регулюється низкою нейрогормонів і пептидів РААС (норадреналіном, ангіотензином II, альдостероном, уроркортіном, тощо), а також фосфорно-кальцієвим метаболізмом [142, 273]. Необхідно зауважити, що вплив імунної

системи через цитокинові запальні механізми на процеси ремоделювання серця і судин (через активацію макрофагів, ендотеліальних клітин, вільних кисневих радикалів, оксидативного стресу та збільшення іонізованого Ca^{2+}) вивчався окремими дослідниками [101, 215]. При цьому оксидативний стрес через систему сульфід гідрогену і супероксид аніону здатен підвищувати експресію генів запальної відповіді, а також посилювати активність РААС, особливо за гіперхолестеринемії [240]. Останнє спонукає до роздумів щодо можливого впливу метаболічних і генетичних чинників на активність РААС та розвиток певного виду ГЛШ.

Тому метою даного підрозділу стало вивчити особливості ехокардіографічних параметрів залежно від алельного стану генів *AGT* (521 C>T), *GNB3* (825C>T), концентрації в крові паратгормону, вітаміну D та іонізованого кальцію.

Показники ехокардіографії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від рівня артеріального тиску наведено в таблиці 4.11. Всі структурні ЕхоКГ параметри у хворих на ЕАГ вірогідно перевищували такі у практично здорових. Із функційних показників ЕхоКГ фракція викиду (ФВ) навпаки переважала у групі контролю на 13,75-14,61% ($p < 0,001$). Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд) та відносна товщина стінки ЛШ (ВТСЛШ) у хворих на ЕАГ із елевацією САТ і/чи ДАТ понад 160 /100 мм рт.ст. перевищувала таку у хворих із високим нормальним АТ на 3,45% ($p = 0,044$) і 9,52% ($p = 0,05$), відповідно.

Аналіз асоціації алельного стану гена *AGT* (rs4762) із даними ЕхоКГ засвідчив, що у хворих на ЕАГ носіїв мутаційного T-алеля більші ТЗСЛШд, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) та ВТСЛШ – на 2,56% ($p_{\text{CC}} = 0,009$), 2,52% ($p_{\text{CC}} = 0,017$) і 4,54% ($p_{\text{CC}} < 0,001$), ніж у власників CC-генотипу, відповідно (табл. 4.12).

Показники ехокардіографії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від рівня артеріального тиску, $M \pm m$

Показники ЕхоКГ	Контроль	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	
Ао, см	2,63±0,17	3,51±0,12 p<0,001	3,54±0,17 p<0,001	3,54±0,22 p=0,002	
ЛП, см	2,59±0,16	3,80±0,11 P<0,001	4,14±0,28 P<0,001	4,12±0,10 p<0,001	
КДР, см	3,88±0,07	5,02±0,15 p<0,001	5,22±0,10 p<0,001	5,21±0,20 p<0,001	
КСР, см	3,05±0,05	3,33±0,08 p<0,001	3,55±0,25 p<0,001	3,52±0,21 P=0,023	
КДО, мл	118,97±2,82	131,62±9,60	132,05±3,74 p=0,003	132,24±7,01 p=0,036	
КСО, мл	51,13±1,87	51,19±3,36	53,71±2,63	53,18±3,72	
ФВ, %	69,17±0,80	60,35±1,91 p<0,001	60,54±1,67 p<0,001	60,81±1,06 p<0,001	
ТЗСЛШД, см	0,77±0,03	1,16±0,02 p<0,001	1,17±0,05 p<0,001	1,20±0,02 p<0,001 p ₁ =0,044	
ТМШПД, см	0,79±0,02	1,19±0,03 p<0,001	1,21±0,03 p<0,001	1,22±0,02 p<0,001	
ПШ, см	1,68±0,13	2,17±0,06 p<0,001	2,19±0,10 p<0,001	2,21±0,05 p<0,001	
ММЛШ, г	95,0±6,64	280,94±14,29 p<0,001	298,47±10,34 p<0,001	304,28±17,82 p<0,001	
ІММЛШ, г/м ²	Ж	50,14±4,42	145,88±10,98 p<0,001	148,95±7,53 p<0,001	150,20±6,71 p<0,001
	Ч	51,17±5,99	146,62±8,69 p<0,001	138,65±10,63 p<0,001	157,54±14,90 p<0,001
ВТСЛШ	0,39±0,01	0,42±0,02 P=0,048	0,45±0,03 p<0,001	0,46±0,02 p<0,001 p ₁ =0,05	

Примітка. p – вірогідність відмінностей показників із групою контролю; p₁ – вірогідність відмінностей показників із хворими на ЕАГ із високим нормальним АТ; p₂ – вірогідність відмінностей показників із хворими на ЕАГ із підвищенням АТ 1-го ступеня.

Окрім того, спостерігали чітку залежність індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) від поліморфізму гена *AGT* (rs4762) у групі контролю незалежно від статі, де показник варіював у межах нормальних даних із більшими значеннями у носіїв *T*-алеля: у жінок – на 16,88% ($p_{CC}=0,018$), а у чоловіків – на 25,97% ($p_{CC}=0,016$) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Показники ехокардіографії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від алельного стану гена *AGT* (rs4762), $M \pm m$

Показники ЕхоКГ	Алельний стан гена <i>AGT</i> у групі контролю		Алельний стан гена <i>AGT</i> у хворих	
			CC-	CT+TT-
Ao, см	CC-	2,60±0,12	3,51±0,15 $p < 0,001$	3,59±0,13 $p = 0,042$
	T-алель	2,95±0,11		
ЛП, см	CC-	2,39±0,14	4,11±0,16 $p < 0,001$	4,16±0,14 $p < 0,001$
	T-алель	2,68±0,15		
ФВ, %	CC-	68,64±0,93	60,11±1,15 $p < 0,001$	60,26±1,59 $p < 0,001$
	T-алель	69,58±0,76		
ТЗСЛШд, см	CC-	0,73±0,04	1,17±0,02 $p < 0,001$	1,20±0,02 $p < 0,001$ $p_{CC}=0,009$
	T-алель	0,77±0,02		
ТМШПд, см	CC-	0,76±0,02	1,19±0,025 $p < 0,001$	1,22±0,02 $p < 0,001$ $p_{CC}=0,017$
	T-алель	0,78±0,02		
ММЛШ, г	CC-	85,93±7,18	302,0±12,60 $p < 0,001$	304,45±18,44 $p < 0,001$
	T-алель	96,95±8,22		
ІММЛШ, г/м ²	Ж	CC-	139,88±7,53 $p < 0,001$	153,42±6,62 $p < 0,001$
		T-алель		
	Ч	CC-	137,89±4,62 $p < 0,001$	146,13±5,55 $p < 0,001$
		T-алель		
ВТСЛШ	CC-	0,39±0,01	0,44±0,01 $p < 0,001$	0,46±0,01 $p < 0,001$ $p_{CC} < 0,001$
	T-алель	0,40±0,02		

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

ЕхоКГ показники з урахуванням алельного стану гена *GNB3* (rs5443) наведено в таблиці 4.13. У носіїв мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) виявили більший діаметр аорти (Ао) на 12,88% ($p_{CC}<0,001$), ТМШПд та ІММЛШ у жінок – на 4,24% ($p_{CC}=0,05$) і 9,85% ($p_{CC}=0,045$) відповідно. Алельну залежність гена *GNB3* (rs5443) із ІММЛШ встановили у групі контролю у жінок, де показник варіював у межах нормальних значень, і переважав у носіїв *T*-алеля над таким у осіб із *CC*-генотипом на 22,11% ($p_{CC}=0,024$).

Таблиця 4.13

Показники ехокардіографії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від алельного стану гена *GNB3* (rs5443), М±m

Показники ЕхоКГ	Алельний стан гена <i>GNB3</i> у групі контролю		Алельний стан гена <i>GNB3</i> у хворих	
			CC-	CT+TT-
Ао, см	CC-	2,55±0,14	3,26±0,10 $p<0,001$	3,68±0,17 $p<0,001$ $p_{CC}<0,001$
	CT+TT-	2,66±0,15		
ЛП, см	CC-	2,39±0,15	4,11±0,13 $P<0,001$	4,15±0,12 $p<0,001$
	CT+TT-	3,68±0,16		
ФВ, %	CC-	68,64±1,93	61,14±1,04 $p<0,001$	60,22±1,47 $p<0,001$
	CT+TT-	69,58±0,53		
ТЗСЛШд, см	CC-	0,73±0,04	1,17±0,03 $p<0,001$	1,16±0,03 $p<0,001$
	CT+TT-	0,77±0,03		
ТМШПд, см	CC-	0,76±0,02	1,18±0,02 $p<0,001$	1,23±0,02 $p<0,001$ $p_{CC}=0,05$
	CT+TT-	0,78±0,02		
ММЛШ, г	CC-	85,93±6,73	286,47±15,33 $p<0,001$	301,14±17,02 $p<0,001$
	CT+TT-	96,95±7,74		
ІММЛШ, г/м ²	Ж	CC-	140,83±5,51 $p<0,001$	154,70±7,64 $p<0,001$ $p_{CC}=0,045$
		CT+TT-		
	Ч	CC-	139,01±5,69 $p<0,001$	135,85±3,97 $p<0,001$ $p_{Ж}=0,049$
		CT+TT-		
ВТСЛШ	CC-	0,38±0,01	0,45±0,02 $p<0,001$	0,45±0,01 $p<0,001$
	CT+TT-	0,39±0,01		

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним генотипом; P_{CC} – вірогідність відмінностей показників із носіями *CC*-генотипу у відповідній групі; $P_{Ж}$ – вірогідність відмінностей показників із жінками у відповідній групі.

Подібної схильності у чоловіків не спостерігали. Окрім того ІММЛШ у жінок загалом перевищував даний показник у чоловіків, однак вірогідно тільки у хворих із *T*-алелем – на 13,87% ($p_{ж}=0,049$) (табл. 4.13).

Нами не виявлено суттєвих відхилень ЕхоКГ параметрів залежно від рівня паратгормону (ПТГ) крові ні у хворих, ні у групі контролю (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Показники ехокардіографії у обстежених залежно від рівня паратгормону крові, $M \pm m$

Показники ЕхоКГ	Рівень ПТГ у осіб групи контролю, пг/мл		Рівень ПТГ у хворих, пг/мл	
	↑ПТГ ≥ 65	N ПТГ < 65	↑ПТГ ≥ 65	N ПТГ < 65
Ao, см	↑ПТГ ≥ 65	2,67 \pm 0,14	3,55 \pm 0,13	3,51 \pm 0,12
	N ПТГ < 65	2,58 \pm 0,11	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ЛП, см	↑ПТГ ≥ 65	2,56 \pm 0,12	4,15 \pm 0,15	4,13 \pm 0,11
	N ПТГ < 65	2,62 \pm 0,11	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ФВ, %	↑ПТГ ≥ 65	69,06 \pm 1,06	60,20 \pm 1,10	60,64 \pm 1,81
	N ПТГ < 65	69,29 \pm 0,86	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ТЗСЛШд, см	↑ПТГ ≥ 65	0,79 \pm 0,03	1,18 \pm 0,02	1,17 \pm 0,03
	N ПТГ < 65	0,75 \pm 0,03	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ТМШШд, см	↑ПТГ ≥ 65	0,79 \pm 0,03	1,21 \pm 0,02	1,19 \pm 0,02
	N ПТГ < 65	0,80 \pm 0,02	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ММЛШ, г	↑ПТГ ≥ 65	89,64 \pm 7,89	305,14 \pm 15,44	293,36 \pm 14,13
	N ПТГ < 65	93,67 \pm 6,44	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ІММЛШ, г/м ²	↑ПТГ ≥ 65	45,78 \pm 3,84	149,04 \pm 6,72	144,45 \pm 8,74
	N ПТГ < 65	50,14 \pm 2,96	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ВТСЛШ	↑ПТГ ≥ 65	0,39 \pm 0,01	0,45 \pm 0,01	0,45 \pm 0,02
	N ПТГ < 65	0,39 \pm 0,015	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним рівнем ПТГ; P₁ – вірогідність відмінностей показників за рівнем ПТГ ≥ 65 пг/мл у відповідній групі.

Окремі показники структури міокарда і внутрішньо серцевої гемодинаміки у хворих на ЕАГ змінювались залежно від рівня вітаміну D (25-гідроксикальциферолу) крові (табл. 4.15). У пацієнтів із ЕАГ та зниженим рівнем Vit D (< 30 нг/мл) встановили більший розмір лівого передсердя (ЛП) і ММЛШ – на 6,39% ($p_1=0,047$) і 13,32% ($p_1=0,042$), на тлі нижчої фракції викиду ЛШ (ФВ) –

на 4,55% ($p_1=0,036$) відповідно, ніж за нормальної концентрації 25-гідроксикальциферолу. ІММЛШ загалом у хворих не мав залежності від рівня сумарних метаболітів вітаміну D крові. Однак, гендерний розподіл засвідчив більший ІММЛШ у жінок за зниженого вмісту вітаміну D (<30 нг/мл), ніж за збереженої його концентрації: $155,45 \pm 6,88$ г/м² проти $140,11 \pm 5,74$ г/м² ($p=0,048$). У чоловіків вірогідної різниці ІММЛШ з урахуванням вмісту вітаміну D не встановили.

Таблиця 4.15

Показники ехокардіографії у обстежених залежно від рівня вітаміну D (25-гідроксикальциферолу) крові, М±m

Показники ЕхоКГ	Рівень вітаміну D у осіб групи контролю, нг/мл		Рівень вітаміну D у хворих, нг/мл	
			↓Vit D <30	N Vit D ≥30
Ао, см	↓Vit D <30	2,64±0,13	3,54±0,13 p<0,001	3,41±0,15 p=0,003
	N Vit ≥30	2,58±0,08		
ЛП, см	↓Vit D <30	2,59±0,13	4,16±0,11 p<0,001	3,91±0,06 p<0,001 p ₁ =0,048
	N Vit ≥30	2,57±0,12		
ФВ, %	↓Vit D <30	67,50±0,73	60,23±1,14 p<0,001	63,10±0,70 p=0,003 p ₁ =0,036
	N Vit ≥30	69,58±0,75 p ₁ =0,041		
ТЗСЛШД, см	↓Vit D <30	0,77±0,03	1,17±0,03 p<0,001	1,17±0,02 p<0,001
	N Vit ≥30	0,77±0,02		
ТМШПД, см	↓Vit D <30	0,80±0,02	1,20±0,02 p<0,001	1,19±0,02 p<0,001
	N Vit ≥30	0,77±0,02		
ММЛШ, г	↓Vit D <30	96,25±6,89	300,49±14,09 p<0,001	265,18±9,51 p<0,001 p ₁ =0,042
	N Vit ≥30	89,16±4,64		
ІММЛШ, г/м ²	↓Vit D <30	50,09±3,80	146,50±7,03 p<0,001	141,39±4,37 p<0,001
	N Vit ≥30	46,80±2,51		
ВТСЛШ	↓Vit D <30	0,39±0,01	0,45±0,01 p<0,001	0,47±0,01 P=0,002
	N Vit ≥30	0,40±0,01		

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним рівнем вітаміну D; P₁ – вірогідність відмінностей показників за рівнем Vit D <30 нг/мл у відповідній групі.

Нами попередньо (розділ 3) встановлено, що гіпокальціємія підвищує ризик появи ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів ($p=0,021$), тоді як зміни рівня ПТГ та вітаміну D не визначали геометричну модель гіпертрофованого міокарда ЛШ у наших пацієнтів. Беручи до уваги отримані результати, вирішили проаналізувати основні ЕхоКГ параметри з урахуванням рівня іонізованого Ca^{2+} (табл. 4.16). Серед хворих на ЕАГ у 90,28% осіб ($n=65$) виявили зниження сумарних метаболітів вітаміну D (<30 нг/мл), у кожного третього (34,72%, $n=25$) – зростання ПТГ ($>65,0$ пг/мл) і у 15,28% пацієнтів ($n=11$) – гіпокальціємію ($\downarrow\text{Ca}^{2+} <1,12$ ммоль/л). Необхідно зауважити, що концентрація кальцію в крові, в клітинах та позаклітинному просторі жорстко контролюється організмом з метою збереження нормальної фізіологічної функції [237, 281]. Навіть незначне зниження концентрації кальцію в крові є сигналом для паращитовидних залоз посилено синтезувати ПТГ. У нирках ПТГ стимулює перетворення вітаміну D на його активну форму (1,25-дигідроксивітамін D / кальцитриол), що зменшує екскрецію кальцію з сечею, але посилює екскрецію фосфору [26]. ПТГ і 1,25-дигідроксивітамін D приймають участь у метаболізмі кальцію і через стимуляцію його вивільнення з кісток шляхом активації остеобластів (зменшується мінералізація кістки) у випадку зниженням концентрації Ca^{2+} у крові [237, 281].

За зниження рівня іонізованого Ca^{2+} у крові хворих на ЕАГ встановили меншу товщину стінок ЛШ гіпертрофованого міокарда, ніж за нормальної його концентрації, а також нижчий ІММЛШ на тлі кращої скоротливої функції ЛШ за ФВ: ТЗСЛШд була тоншою на 4,25% ($p_1=0,048$), ТМШПд – на 4,13% ($p_1=0,049$), ВТСЛШ – на 6,67% ($p_1=0,017$), погранично менший ІММЛШ – на 6,85% ($p_1=0,052$), за вищої ФВ – на 5,22% ($p_1=0,046$), відповідно (табл. 4.16). Отримані результати підтверджують гіпотезу активного залучення кальцію у процес ремоделювання та гіпертрофії міокардіоцитів для забезпечення активності як компонентів РААС, сигнальних шляхів, так і цитокінових механізмів імунної відповіді (КТ-1, gp130/LIF), тощо.

Показники ехокардіографії у обстежених залежно від рівня іонізованого кальцію крові, $M \pm m$

Показники ЕхоКГ	Рівень Ca^{2+} у осіб групи контролю, ммоль/л		Рівень іонізованого Ca^{2+} у хворих, ммоль/л	
			$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	$N Ca^{2+} \geq 1,12$
Ao, см	$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	2,34±0,08	3,37±0,14 p<0,001	3,55±0,12 p<0,001
	$N Ca^{2+} \geq 1,12$	2,69±0,11 p ₁ =0,034		
ЛП, см	$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	2,50±0,11	4,13±0,12 p<0,001	4,14±0,11 p<0,001
	$N Ca^{2+} \geq 1,12$	2,61±0,13		
ФВ, %	$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	70,0±0,56	63,50±1,04 p=0,002	60,35±1,15 p<0,001 p ₁ =0,046
	$N Ca^{2+} \geq 1,12$	69,0±0,82		
ТЗСЛШД, см	$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	0,78±0,02	1,13±0,02 p<0,001	1,18±0,02 p<0,001 p ₁ =0,048
	$N Ca^{2+} \geq 1,12$	0,77±0,03		
ТМШПД, см	$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	0,76±0,02	1,16±0,015 p<0,001	1,21±0,02 p<0,001 p ₁ =0,049
	$N Ca^{2+} \geq 1,12$	0,80±0,02		
ММЛШ, г	$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	91,91±5,32	301,14±18,02 p<0,001	298,30±12,77 p<0,001
	$N Ca^{2+} \geq 1,12$	91,45±7,67		
ІММЛШ, г/м ²	$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	48,27±2,14	139,73±3,22 p<0,001	150,01±5,12 p<0,001 p ₁ =0,052
	$N Ca^{2+} \geq 1,12$	47,73±3,84		
ВТСЛШ	$\downarrow Ca^{2+} < 1,12$	0,40±0,01	0,42±0,01 p<0,001	0,45±0,01 p<0,001 p ₁ =0,017
	$N Ca^{2+} \geq 1,12$	0,39±0,01		

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із групою контролю за відповідним рівнем іонізованого Ca^{2+} ; P₁ – вірогідність відмінностей показників за рівнем $Ca^{2+} < 1,12$ ммоль/л у відповідній групі.

Зміна окремих гемодинамічних, антропометричних та метаболічних параметрів з урахуванням рівня сумарних метаболітів вітаміну D крові наведена в таблиці 4.17. У хворих на ЕАГ зі зниженою концентрацією вітаміну 25(OH)D3 встановили вищі наступні показники, ніж за його нормального вмісту у крові: САТ і ДАТ – на 7,75% (p=0,023) і 4,94% (p=0,05), ІМТ, ОТ і ОС – на 23,49% (p=0,002), 11,68% (p=0,015) і 8,69% (p=0,018) відповідно.

Рівень артеріального тиску, антропометричні та метаболічно-гормональні параметри залежно від концентрації вітаміну D у крові

Показники	Контроль		Хворі на ЕАГ	
	N Vit D	↓Vit D	N Vit D	↓Vit D
САТ, мм рт.ст	116,67±1,81	116,25±1,60	142,50±2,67 p _к <0,001	153,54±3,94 p _к <0,001 p _і =0,023
ДАТ, мм рт.ст	76,67±2,05	75,83±1,78	90,01±1,85 p _к <0,001	94,46±2,19 p _к <0,001 p _і =0,05
ІМТ, кг/м ²	24,11±0,81	26,09±1,23	25,93±1,03	32,02±1,45 p _к <0,001 p _і =0,002
ЦД2, n (%)	0	0	1 (2,86)	26 (40,0)
Обвід талії, см	84,17±3,96	91,12±3,35	92,33±2,72	103,11±3,17 p _к <0,001 p _і =0,015
Обвід стегон, см	98,33±1,33	105,62±2,67 p _і =0,04	103,51±1,86 p _к =0,048	112,51±3,13 p _к =0,004 p _і =0,018
Глюкоза, ммоль/л	5,10±0,17	5,10±0,26	5,16±0,07	7,27±0,69 p _к <0,001 p _і =0,035
ЗХС, ммоль/л	5,70±0,24	5,51±0,21	5,39±0,41	5,78±0,26
ТГ, ммоль/л	1,67±0,15	1,68±0,19	1,29±0,14	2,03±0,13 p _к =0,048 p _і =0,033
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,59±0,15	1,38±0,11	1,37±0,09	1,25±0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,96±0,22	3,95±0,21	3,94±0,37	4,31±0,28
Іонізов. Са ²⁺ крові, ммоль/л	1,14±0,01	1,16±0,02	1,16±0,01	1,18±0,02
Паратгормон крові, пг/мл	45,63±4,10	60,22±3,66 p _і =0,017	47,13±2,97	62,07±5,62 p _і =0,047

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; p_і - вірогідність відмінностей показників у підгрупі із нормальним рівнем вітаміну D кожної групи окремо.

Також вищими виявились рівні окремих метаболічно-гормональних параметрів крові: глюкози – на 40,89% ($p=0,035$), ТГ – на 57,36% ($p=0,033$) і ПТГ – на 31,70% ($p=0,047$) відповідно (табл. 4.17).

За зниження концентрації іонізованого Ca^{2+} крові ($<1,12$ ммоль/л) виявили погранично вищий САТ у хворих на ЕАГ, аніж за його нормального вмісту – на 4,88% ($p=0,052$), більший ІМТ – на 11,16% ($p=0,045$), обвід талії – на 7,14% ($p=0,046$) та рівень глюкози – на 37,28% ($p=0,02$) на тлі нижчого вмісту ХС ЛПВЩ – на 17,97% ($p=0,017$) (табл. 4.18).

Висновки: 1. Тяжчий перебіг ЕАГ супроводжується зміною структурних параметрів міокарда лівого шлуночка: елевація САТ і/чи ДАТ понад 160 /100 мм рт.ст. характеризується збільшенням товщини задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд) та відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ) на 3,45% ($p=0,044$) і 9,52% ($p=0,05$), відповідно.

2. Поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762, 521 C>T) та *GNB3* (rs5443, 825 C>T) асоціюють зі зміною структури міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЕАГ: у носіїв мутаційного T-алеля гена *AGT* (rs4762) більші ТЗСЛШд, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) та ВТСЛШ – на 2,52-4,54% ($p_{CC}\leq 0,017-0,001$), ніж у власників CC-генотипу; у носіїв мутаційного T-алеля гена *GNB3* (rs5443) більший діаметр аорти (Ao) на 12,88% ($p_{CC}<0,001$), ТМШПд та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у жінок – на 4,24% ($p_{CC}=0,05$) і 9,85% ($p_{CC}=0,045$) відповідно.

У групі контролю ІММЛШ залежить від алельного стану аналізованих генів *GNB3* (rs5443) та *AGT* (rs4762): у жінок із T-алелем гена *GNB3* (rs5443) та у носіїв T-алеля гена *AGT* (rs4762) незалежно від статі ІММЛШ, варіюючи у межах нормальних значень, переважає над таким у осіб із CC-генотипом обох генів – у жінок на 22,11% ($p=0,024$) і 16,88% ($p=0,018$), а у чоловіків – на 25,97% ($p=0,016$) відповідно.

Рівень артеріального тиску, антропометричні та метаболічно-гормональні параметри залежно від концентрації іонізованого Ca^{2+} у крові

Показники	Контроль		Хворі на ЕАГ	
	N Ca^{2+}	↓ Ca^{2+}	N Ca^{2+}	↓ Ca^{2+}
САТ, мм рт.ст	116,40±1,71	116,0±1,33	150,50±3,66 $p_k < 0,001$	157,85±3,57 $p_k < 0,001$ $p_1 = 0,052$
ДАТ, мм рт.ст	76,0±2,23	76,10±1,23	93,40±1,98 $p_k < 0,001$	96,67±1,90 $p_k < 0,001$
ІМТ, кг/м ²	26,27±1,19	23,28±0,81	30,92±1,40 $p_k < 0,001$	34,37±1,19 $p_k < 0,001$ $p_1 = 0,045$
ЦД2, n (%)	0	0	25 (29,41)	2 (13,33)
Обвід талії, см	90,84±3,05	84,20±4,62	100,80±1,99 $p_k < 0,001$	108,0±3,62 $p_k = 0,015$ $p_1 = 0,046$
Обвід стегон, см	104,44±2,49	102,80±2,29	110,90±2,74 $p_k = 0,002$	112,50±2,33 $p_k = 0,048$
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,16	4,90±0,10	7,27±0,78 $p_k = 0,001$	9,98±1,01 $p_k = 0,005$ $p_1 = 0,02$
ЗХС, ммоль/л	5,55±0,23	5,54±0,18	5,65±0,30	5,57±0,23
ТГ, ммоль/л	1,69±0,20	1,59±0,14	1,97±0,25	1,86±0,18
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,38±0,10	1,64±0,09	1,28±0,07	1,05±0,05 $p_k = 0,003$ $p_1 = 0,017$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,98±0,21	3,80±0,22	4,16±0,28	4,22±0,21
Вітамін D крові, нг/мл	23,68±1,72	27,89±1,53 $p_1 = 0,047$	21,42±1,59	21,45±0,76 $p_k = 0,024$
Паратгормон крові, пг/мл	59,60±4,14	45,82±3,22 $p_1 = 0,03$	60,23±7,19	68,40±7,40 $p_k = 0,043$

Примітка. p_k – вірогідність відмінностей показників зі здоровими, за відповідним рівнем іонізованого Ca^{2+} окремо; p_1 - вірогідність відмінностей показників у підгрупі із нормальним рівнем іонізованого Ca^{2+} кожної групи окремо.

3. Гіповітаміноз D у хворих на ЕАГ супроводжуються структурною перебудовою стінок міокарда ЛШ: у пацієнтів за зниженого рівня 25-гідроксикальциферолу крові (Vit D <30 нг/мл) виявили більший розмір лівого передсердя (ЛП), ММЛШ – на 6,39% (p=0,047) і 13,32% (p=0,042), а також ІММЛШ у жінок – на 10,95% (p=0,048), на тлі нижчої фракції викиду ЛШ (ФВ) – на 4,55% (p=0,036). За гіпокальціємії (Ca^{2+} <1,12 ммоль/л) у хворих на ЕАГ встановили меншу товщину стінок гіпертрофованого міокарда ЛШ, ніж за нормальної його концентрації, а також нижчий ІММЛШ на тлі кращої скоротливої функції ЛШ: ТЗСЛШд – на 4,25% (p=0,048), ТМШПд – на 4,13% (p=0,049), ВТСЛШ – на 6,67% (p=0,017), погранично менший ІММЛШ – на 6,85% (p=0,052), за вищої ФВ – на 5,22% (p=0,046), відповідно, що підтверджує гіпотезу активного залучення кальцію у процес ремоделювання та гіпертрофії міокардіоцитів для забезпечення активності як компонентів РААС, так і цитокінових механізмів імунної відповіді (КТ-1, gp130/LIF).

4. Перебіг ЕАГ за гіповітамінозу D характеризується вищими рівнями САТ і ДАТ – на 7,75% (p=0,023) і 4,94% (p=0,05), більшим ІМТ – на 23,49% (p=0,002), ОТ і ОС – на 11,68% (p=0,015) і 8,69% (p=0,018) відповідно. Окрім того зниження концентрації 25(ОН)D3 опосередковує гормонально-метаболічні відхилення: зростає рівень глюкози венозної крові на 40,89% (p=0,035), ТГ – на 57,36% (p=0,033) і ПТГ – на 31,70% (p=0,047) відповідно.

Зниження концентрації іонізованого Ca^{2+} у крові хворих на ЕАГ (<1,12 ммоль/л) також асоціює з гемодинамічними та метаболічними змінами: погранично вищим САТ – на 4,88% (p=0,052), більшим ІМТ – на 11,16% (p=0,045) і ОТ – на 7,14% (p=0,046), вищим рівнем глюкози – на 37,28% (p=0,02) на тлі нижчого вмісту ХС ЛПВЩ – на 17,97% (p=0,017).

Матеріали розділу 4 викладено в наступних публікаціях:
[3, 10]

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗОК ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПАРАМЕТРІВ З УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ *AGT* (rs4762) ТА *GNB3* (rs5443) У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

З метою оцінки залежності ЕхоКГ показників (структури і функції міокарда, клапанного апарату) та клінічно-антропометричних, демографічних, метаболічних і гормональних параметрів залежно від поліморфних варіантів генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) у хворих на ЕАГ виконали кореляційний аналіз із застосуванням парного лінійного коефіцієнта Пірсона (r), непараметричного коефіцієнту Спірмена (r), чи регресійного аналізу за умови нелінійного зв'язку даних.

Матриця кореляцій у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) наведена в таблицях 5.1, 5.2. Статистично значущі залежності даних зображено на діаграмах 5.1-5.6 із застосуванням регресійного аналізу за показниками парної кореляції та наведенням відповідних формул для розрахунків. Діаметр аорти (Ао) прямо слабко корелює з ОТ ($r=0,29$; $P=0,038$), помірно з ТЗСЛШд ($r=0,38$; $P=0,007$), ТМШПд ($r=0,42$; $P=0,002$), ММЛШ ($r=0,43$; $P=0,002$) і зворотно – із ФВ ЛШ ($r=-0,29$; $P=0,04$). ТЗСЛШд помірно корелює з ОТ і співвідношенням ОТ/ОС ($r=0,38$; $P=0,006$ та $r=0,33$; $P=0,02$), діаметром Ао, ТМШПд, ММЛШ та ВТСЛШ ($r=0,33-0,60$; $P\leq 0,017-0,001$) і зворотно з ХС ЛПВЩ та ФВ ($r=-0,28$ і $r=-0,29$; $P=0,039$) відповідно. ТМШПд прямо зв'язана тільки з ЕхоКГ параметрами: діаметром Ао, ТЗСЛШд, ММЛШ та ВТСЛШ ($r=0,36-0,62$; $P\leq 0,009-0,001$). Розрахунковий показник ІММЛШ у жінок корелює погранично із обтяженим анамнезом ($r=0,28$; $P=0,05$), помірно – з концентрацією ТГ ($r=0,36$; $P=0,009$) та ММЛШ ($r=0,43$; $P=0,002$); а у чоловіків із ОТ та ОТ/ОС ($r=0,35$; $P=0,012$), показниками обміну ліпідів ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ, КА ($r=0,36-0,41$; $P\leq 0,01-0,003$) та ММЛШ ($r=0,42$; $P=0,002$), а також зворотно

із концентрацією вітаміну D ($r=-0,39$; $P=0,004$). Найширший спектр зв'язків спостерігали за показником ММЛШ: прямий із тяжкістю ЕАГ і САТ ($r=0,30$; $P=0,034$ і $r=0,33$; $P=0,02$), антропометричними параметрами ОТ, ОС, ОТ/ОС ($r=0,33-0,51$; $P\leq 0,019-0,001$) та даними жирового обміну: ТГ, КА і зворотно із ХС ЛПВЩ ($r=0,28$; $P=0,05$; $r=0,42$; $P=0,002$ і $r=-0,29$; $P=0,04$) та вмістом холекальциферолу ($r=-0,29$; $P=0,041$) відповідно. Окрім того ММЛШ корелює у даних пацієнтів із більшістю аналізованих ЕхоКГ показників, виявляючи помірної сили зв'язок: прямо із Ао, ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд та ІММЛШ ($r=0,32-0,62$; $P\leq 0,022-0,001$), зворотно – із ФВ та ВТСЛШ ($r=-0,36$; $P=0,009$ і $P=0,01$) відповідно.

На структурні параметри міокарда у хворих на ЕАГ носіїв *СС*-генотипу гена *AGT* (rs4762) не впливали вік, стать, рівень ДАТ, ІМТ, наявність ЦД2 і куріння, вміст у крові іонізованого Ca^{2+} і ПТГ (табл. 5.1, 5.2).

Таблиця 5.1

Кореляції ЕхоКГ параметрів із окремими клінічними та антропометричними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію із *СС*-генотипом гена *AGT* (rs4762)

Показники	Ао	ТЗСЛШд	ТМШПд	ІММЛШж	ІММЛШч	ММЛШ
Стать	0,1	-0,17	0,01	-0,02	-0,03	0,04
Вік	0,1	-0,10	0,004	0,03	0,03	-0,02
Тяжкість ЕАГ	-0,17	0,15	0,24	0,17	0,27	0,30 P=0,034
САТ	0,13	0,19	0,24	0,25	0,27	0,33 P=0,02
ДАТ	0,12	0,10	0,27	0,21	0,23	0,24
ІМТ	-0,03	0,01	-0,14	0,11	0,14	0,22
ЦД 2	-0,01	0,11	-0,15	0,12	0,15	-0,03
Куріння	0,14	0,17	-0,03	0,11	0,05	0,10
ОТ	0,29 P=0,038	0,38 P=0,006	0,12	0,04	0,35 P=0,012	0,51 P<0,001
ОС	0,18	0,18	-0,02	0,06	0,14	0,34 P=0,014
ОТ/ОС	0,20	0,33 P=0,02	0,22	0,03	0,35 P=0,012	0,33 P=0,019
Обтяжений анамнез	0,01	0,12	0,19	0,28 P=0,05	0,20	0,24

Кореляції ЕхоКГ параметрів із окремими метаболічними та структурними показниками міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію із *СС*-генотипом гена *AGT* (rs4762)

Показники	Ао	ТЗСЛШД	ТМШПД	ІММЛШЖ	ІММЛШЧ	ММЛШ
Глюкоза	-0,11	0,12	-0,09	-0,01	-0,14	0,11
ЗХС	0,01	-0,11	-0,06	0,24	0,38 P=0,006	0,11
ТГ	0,09	0,19	-0,01	0,36 P=0,009	0,37 P=0,007	0,28 P=0,05
ХС ЛПНЩ	0,06	0,01	0,02	0,18	0,36 P=0,01	0,16
ХС ЛПВЩ	-0,08	-0,28 P=0,049	-0,18	-0,21	0,07	-0,29 P=0,04
КА	-0,07	0,21	0,13	0,04	0,41 P=0,003	0,42 P=0,002
Іонізований Ca ²⁺	0,16	0,21	0,04	-0,11	0,05	-0,06
Паратгормон	-0,01	-0,25	0,09	0,02	-0,09	0,07
Вітамін Д	-0,10	-0,03	-0,15	-0,14	-0,39 P=0,004	-0,29 P=0,041
Ао	1,0	0,38 P=0,007	0,42 P=0,002	0,12	0,16	0,43 P=0,002
ЛП	0,01	0,17	0,23	0,20	0,23	0,32 P=0,022
ФВ	-0,29 P=0,04	-0,29 P=0,039	-0,23	0,19	-0,01	-0,36 P=0,009
ТЗСЛШД	0,38 P=0,007	1,0	0,50 P<0,001	0,27	0,27	0,60 P<0,001
ТМШПД	0,42 P=0,002	0,50 P<0,001	1,0	0,25	0,26	0,62 P<0,001
ММЛШ	0,43 P=0,002	0,60 P<0,001	0,62 P<0,001	0,43 P=0,002	0,42 P=0,002	1,0
ІММЛШЖ	0,12	0,27	0,25	1,0	-0,09	0,43 P=0,002
ІММЛШЧ	0,16	0,27	0,26	-0,09	1,0	0,42 P=0,002
ВТСЛШ	0,05	0,33 P=0,017	0,36 P=0,009	0,21	0,18	-0,36 P=0,01

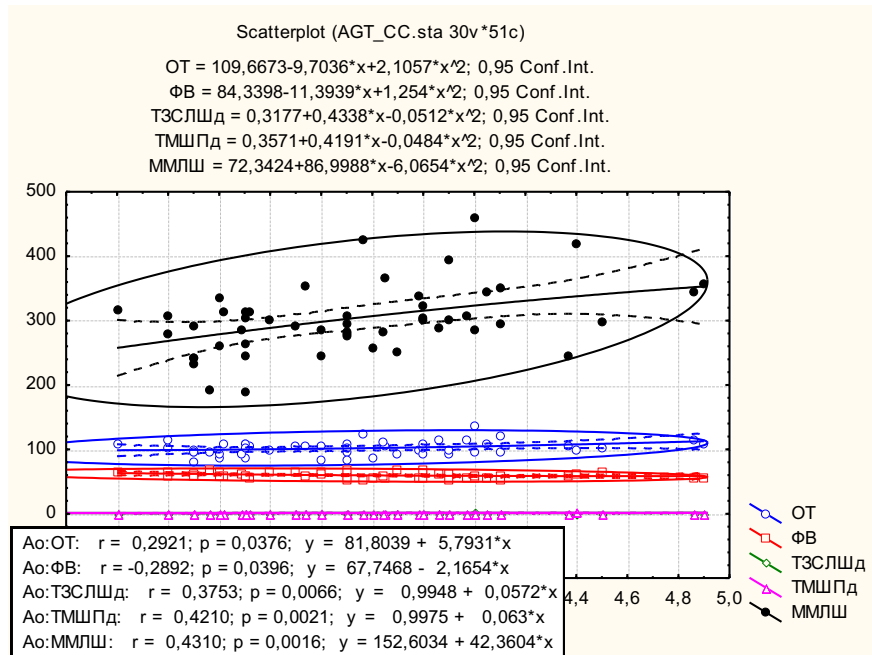


Рисунок 5.1. Статистично значимі зв'язки діаметру аорти (Ao) із антропометричними даними та ЕхоКГ-показниками у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762)

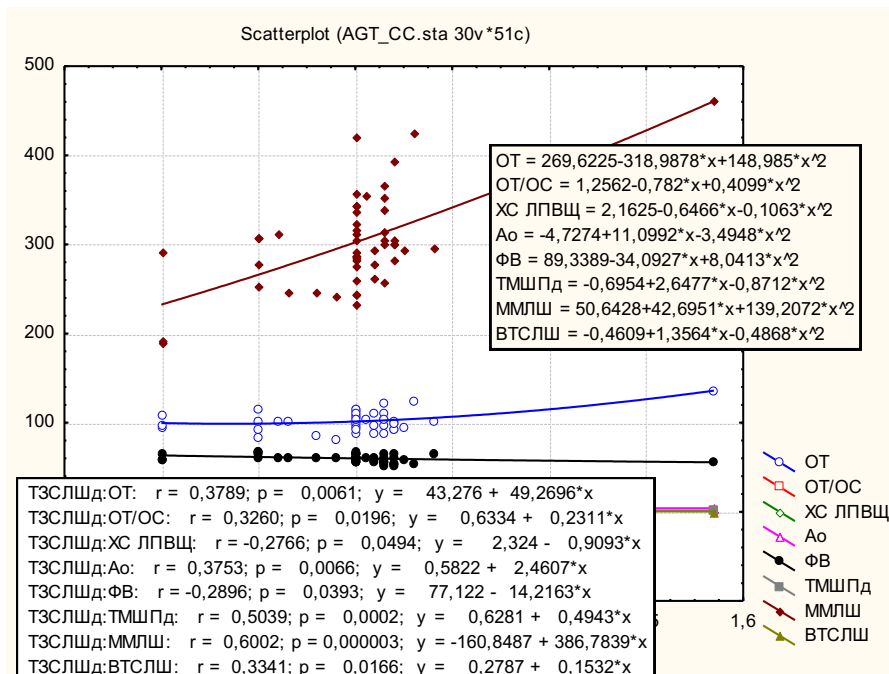


Рисунок 5.2. Статистично значимі зв'язки товщини задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд) із антропометричними і лабораторними даними та ЕхоКГ-показниками у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762)

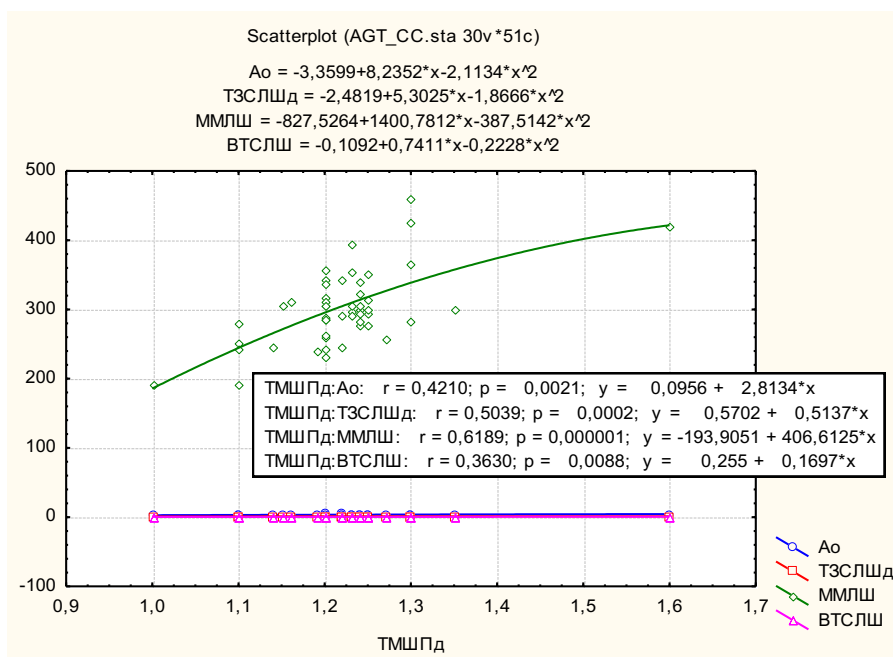


Рисунок 5.3. Статистично значимі зв'язки товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) із окремими ЕхоКГ-показниками у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762)

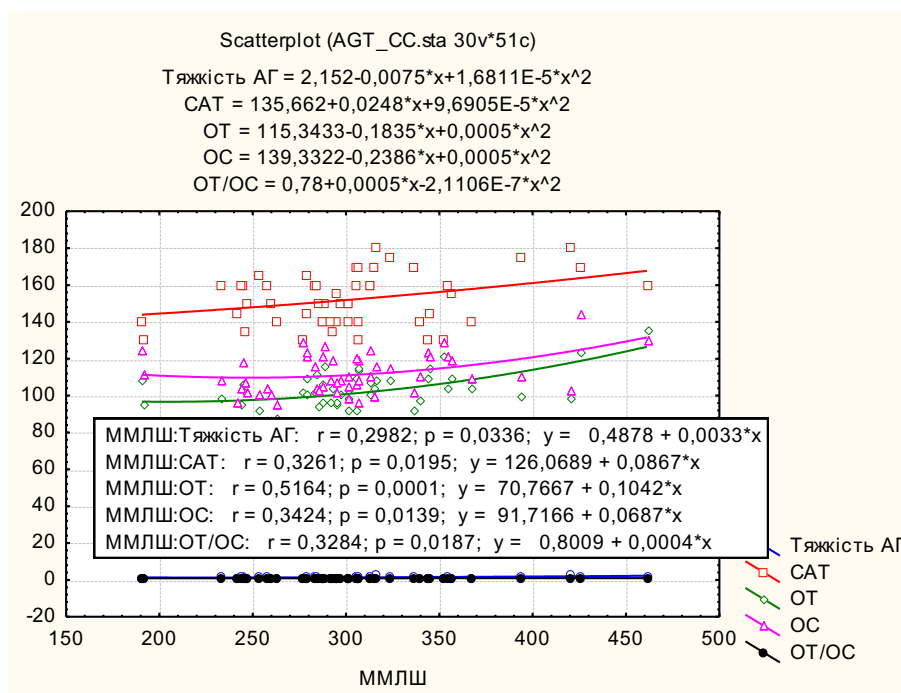


Рисунок 5.4. Статистично значимі зв'язки маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) із анамнестичними, клінічними та антропометричними даними у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762)

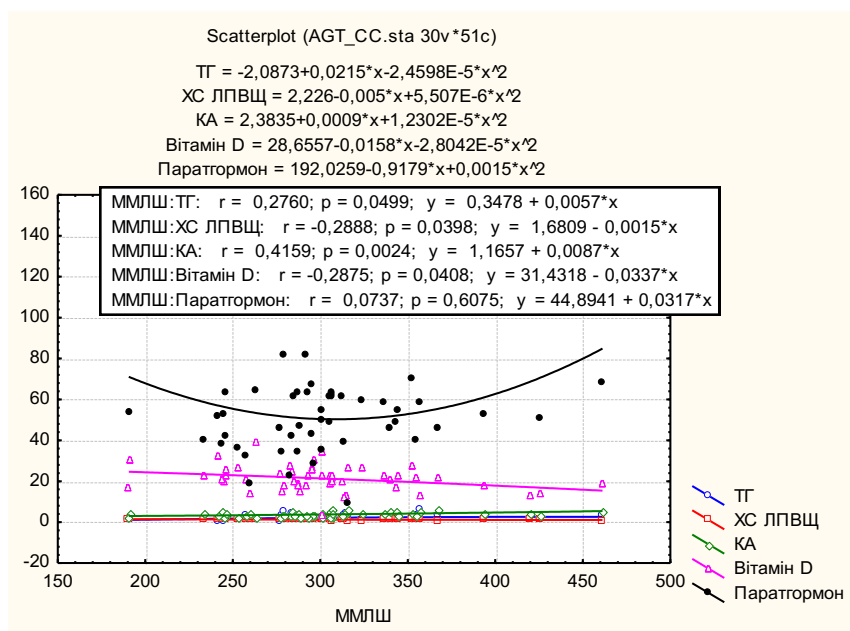


Рисунок 5.5. Статистично значимі зв'язки маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) із показниками обміну ліпідів, концентрацією у крові холекальциферолу та паратгормону у хворих-носіїв *СС*-генотипу гена *AGT* (rs4762)

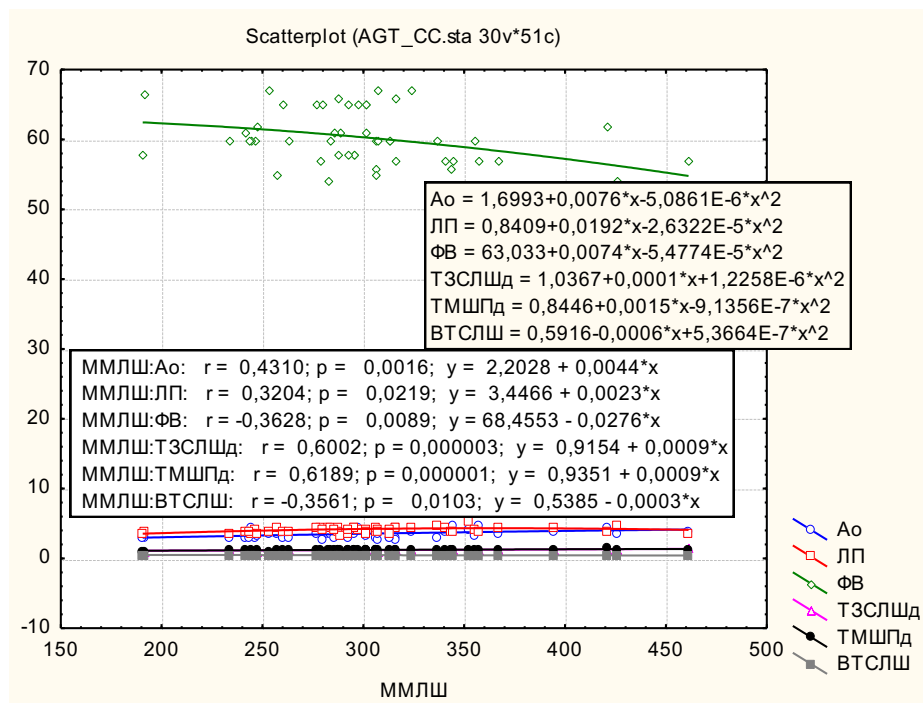


Рисунок 5.6. Статистично значимі зв'язки маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) із ЕхоКГ показниками у хворих-носіїв *СС*-генотипу гена *AGT* (rs4762)

Матриця кореляцій окремих демографічних, антропометричних, клінічних та лабораторних показників із ЕхоКГ параметрами у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) неведена в таблицях 5.3, 5.4 та діаграмах 5.7-5.12. Отримані дані засвідчили, що діаметр Ао прямо помірно корелює із ТЗСЛШД і ТМШПд ($r=0,47$; $p=0,041$ і $r=0,58$; $p=0,008$). На ТЗСЛШД у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) пливають вік і САТ ($r=0,50$; $p=0,027$ і $r=0,47$; $p=0,042$), антропометричні параметри – ІМТ і ОС ($r=0,47$; $p=0,04$), концентрація ПТГ у крові ($r=0,52$; $p=0,022$), а також ЕхоКГ показники: діаметр Ао, ЛП, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШч, ВТСЛШ ($r=0,47-0,80$; $P\leq 0,041-0,001$). ТМШПд також зростала з віком ($r=0,54$; $p=0,017$) і залежала від низки ЕхоКГ параметрів: діаметра Ао, розміру ЛП, ТЗСЛШД, ММЛШ ($r=0,58-0,81$; $P\leq 0,008-0,001$) і зворотно від ФВ ЛШ ($r=-0,52$; $p=0,022$).

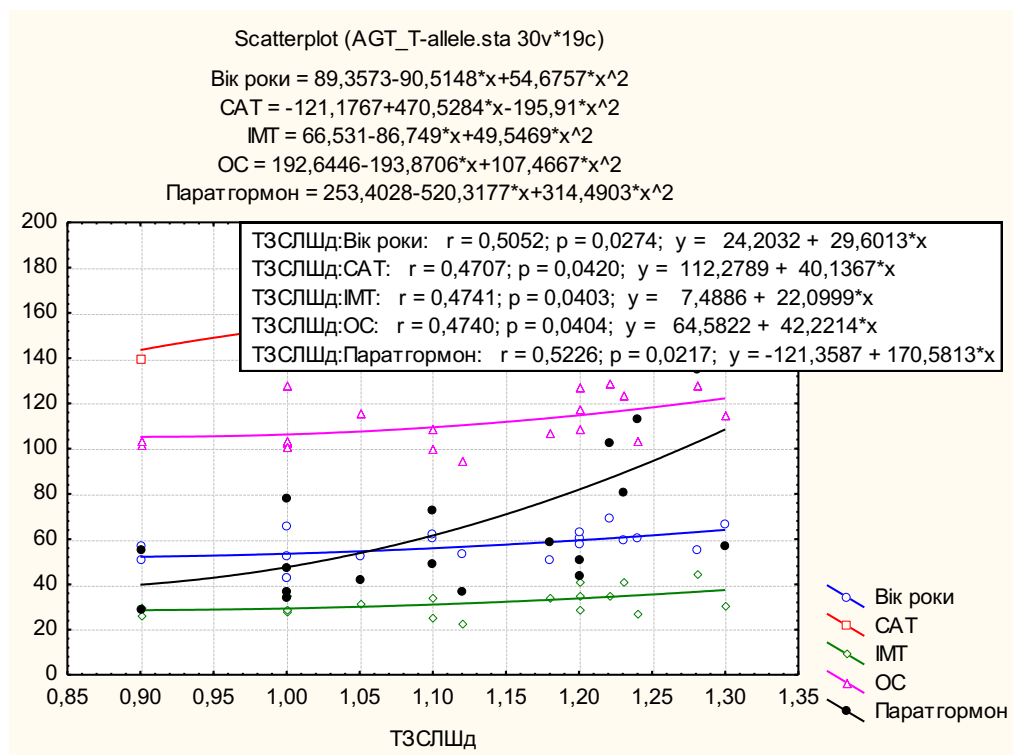


Рисунок 5.7. Статистично значимі зв'язки ТЗСЛШД із клінічними і антропометричними показниками та концентрацією паратгормону у крові хворих-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762)

Розрахунковий ІММЛШ у жінок прямо асоціює з ММЛШ ($r=0,46$; $p=0,045$) та зворотно – із ХС ЛПВЩ ($r=-0,50$; $p=0,028$), а у чоловіків – із тяжкістю ЕАГ і

САТ ($r=0,45$; $p=0,05$ і $r=0,57$; $p=0,01$) та окремими ЕхоКГ даними: ЛП, ТЗСЛШД, ММЛШ ($r=0,53-0,68$; $P\leq 0,02-0,001$). ММЛШ прямо помірно залежить від величини САТ, ІМТ та ОС ($r=0,47-0,50$; $P\leq 0,044-0,028$) та помірно і сильно – від окремих ЕхоКГ параметрів: Ао, ТЗСЛШД, ТМШПд, ІММЛШ у жінок та чоловіків ($r=0,46-0,81$; $P\leq 0,045-0,001$), зворотно – від ФВ ЛШ ($r=-0,65$; $p=0,002$). На структурні зміни міокарда у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) вагомо не впливають стать, рівень елевації ДАТ, обтяжений анамнез за ССЗ, наявність ЦД2 і куріння, ОТ, а також окремі метаболічні параметри: концентрація глюкози, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, іонізованого Ca^{2+} та рівня холекальциферолу (табл. 5.3, 5.4).

Таблиця 5.3

Кореляції ЕхоКГ параметрів із окремими клінічними та антропометричними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію з *T*-алелем гена *AGT* (rs4762)

Показники	Ао	ТЗСЛШД	ТМШПд	ІММЛШ ж	ІММЛШч	ММЛШ
Стать	0,20	-0,34	-0,21	0,36	-0,39	-0,30
Вік	-0,34	0,50 P=0,027	0,54 P=0,017	0,42	0,19	0,34
Тяжкість ЕАГ	0,16	0,43	0,27	0,17	0,45 P=0,05	0,38
САТ	0,07	0,47 P=0,042	0,27	0,25	0,57 P=0,01	0,47 P=0,044
ДАТ	0,14	0,19	0,14	0,03	0,29	0,32
ІМТ	0,44	0,47 P=0,04	0,41	0,08	0,22	0,50 P=0,028
ЦД 2	0,18	0,20	0,30	0,10	0,14	0,02
Куріння	0,35	0,19	0,14	-0,21	0,27	0,37
ОТ	0,39	0,29	0,27	0,19	0,34	0,40
ОС	0,36	0,47 P=0,04	0,42	0,19	0,17	0,49 P=0,035
ОТ/ОС	0,29	0,02	0,05	0,42	0,31	0,15
Обтяжений анамнез	0,19	0,25	0,01	0,03	0,13	0,12

Кореляції ЕхоКГ параметрів із окремими метаболічними та структурними показниками міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з *T*-алелем гена *AGT* (rs4762)

Показники	Ао	ТЗСЛШД	ТМШПД	ІММЛШЖ	ІММЛШЧ	ММЛШ
Глюкоза	0,14	-0,04	-0,02	0,11	0,12	0,06
ЗХС	0,19	0,26	0,15	0,21	0,14	0,16
ТГ	0,04	0,02	0,01	0,37	0,23	0,10
ХС ЛПНЦ	0,19	0,30	0,16	0,11	0,13	0,13
ХС ЛПВЦ	-0,19	-0,09	-0,05	-0,50 P=0,028	0,05	-0,10
КА	0,11	0,23	0,16	0,26	0,06	0,05
Іонізований Ca ²⁺	-0,28	-0,18	-0,24	-0,05	-0,37	-0,41
Паратгормон	0,35	0,52 P=0,022	0,32	0,27	0,07	0,23
Вітамін Д	-0,23	-0,19	-0,22	-0,07	-0,05	-0,18
Ао	1,0	0,47 P=0,041	0,58 P=0,008	0,22	0,26	0,41
ЛП	0,27	0,73 P<0,001	0,68 P=0,001	0,29	0,55 P=0,014	0,62 P=0,005
ФВ	-0,26	-0,28	-0,52 P=0,022	-0,34	-0,28	-0,65 P=0,002
ТЗСЛШД	0,47 P=0,041	1,0	0,80 P<0,001	0,36	0,53 P=0,020	0,64 P=0,003
ТМШПД	0,58 P=0,008	0,80 P<0,001	1,0	0,38	0,44 P=0,058	0,81 P<0,001
ММЛШ	0,41	0,64 P=0,003	0,81 P<0,001	0,46 P=0,045	0,68 P=0,001	1,0
ІММЛШЖ	0,22	0,36	0,38	1,0	0,40	0,46 P=0,045
ІММЛШЧ	0,26	0,53 P=0,02	0,44 P=0,058	0,40	1,0	0,68 P=0,001
ВТСЛШ	0,35	0,62 P=0,005	0,40	0,36	0,25	-0,12

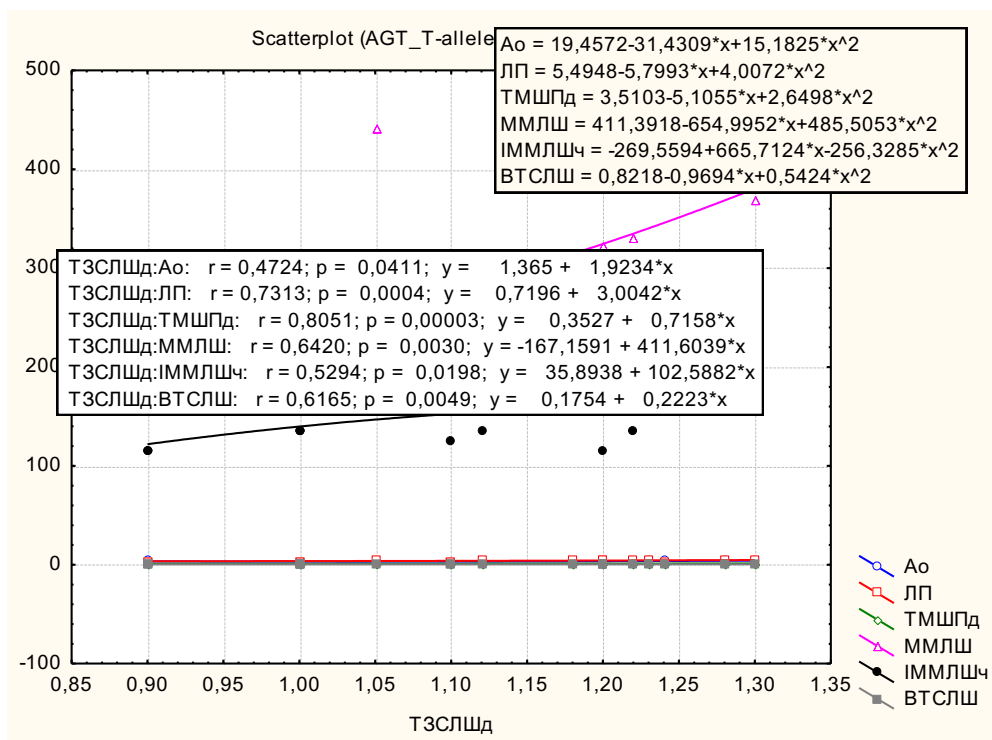


Рисунок 5.8. Статистично значимі зв'язки ТЗСЛШд із окремими ЕхоКГ параметрами у хворих-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762)

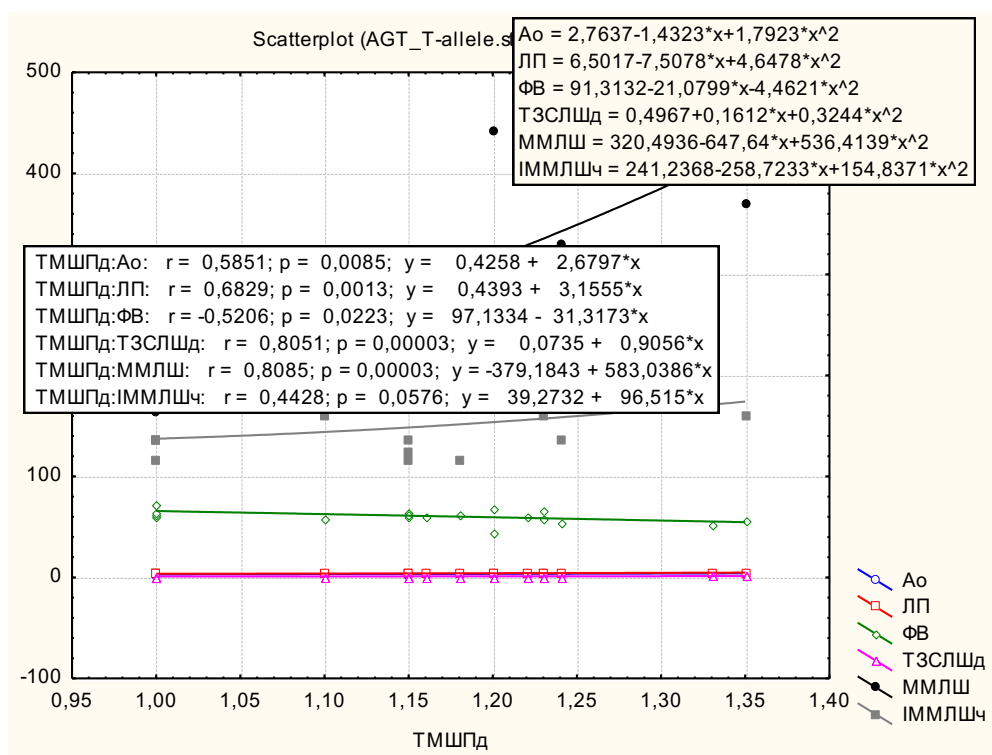


Рисунок 5.9. Статистично значимі зв'язки ТМШПд із окремими ЕхоКГ параметрами у хворих-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762)

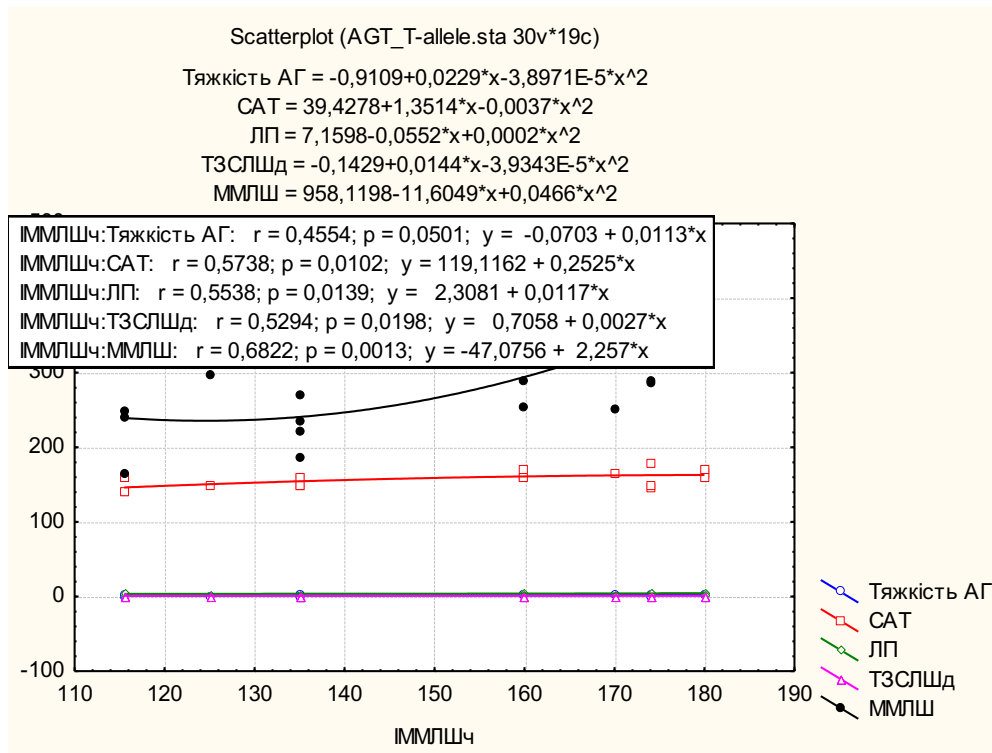


Рисунок 5.10. Статистично значимі зв'язки ІММЛШч із тяжкістю гіпертонічної хвороби, рівнем САТ та окремими ЕхоКГ параметрами у хворих-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762)

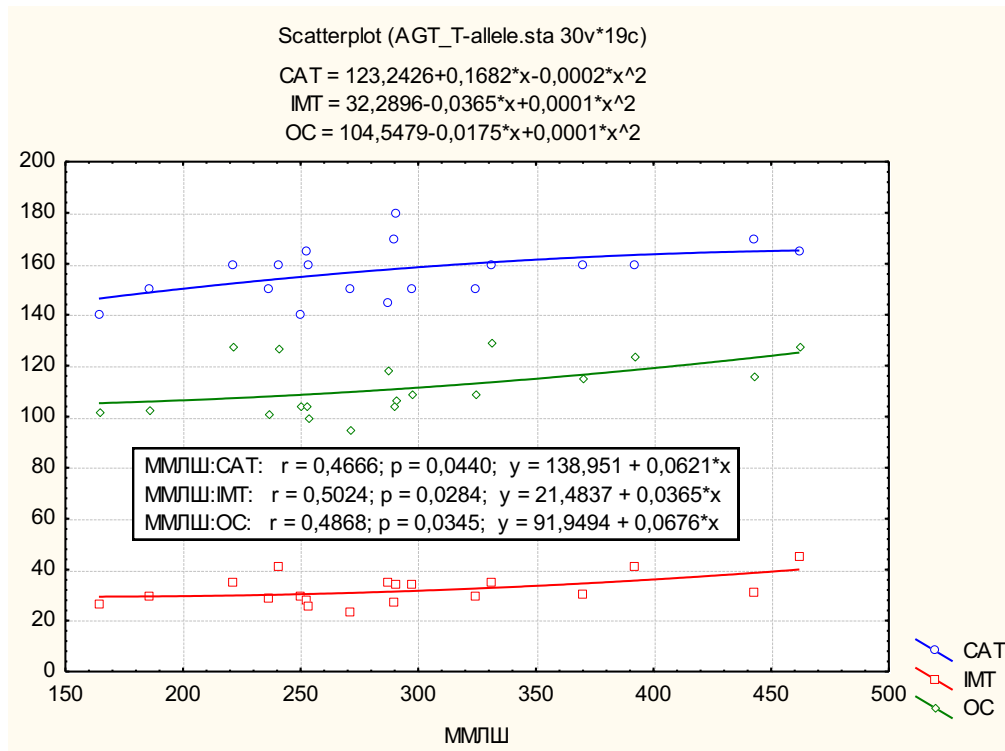


Рисунок 5.11. Статистично значимі зв'язки ММЛШ із рівнем САТ, ІМТ та об'ємом стегон у хворих-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762)

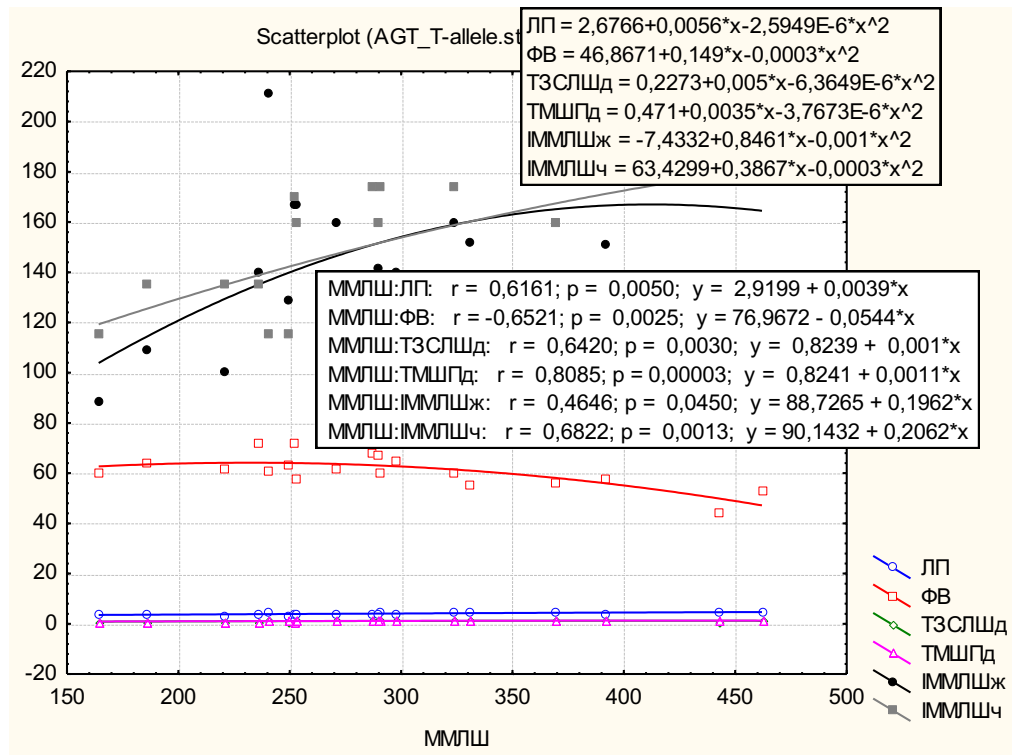


Рисунок 5.12. Кореляції ММЛШ із окремими ЕхоКГ параметрами у хворих-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762)

Зв'язки ЕхоКГ показників із окремими клінічно-антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на ЕАГ із *СС*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) наведено в таблицях 5.5 та 5.6, діаграмах 5.13-5.16. Діаметр A_0 у вище зазначених пацієнтів корелює тільки зі структурними показниками міокарда: ТЗСЛШД і ММЛШ ($r=0,35-0,43$; $P \leq 0,039-0,009$) та погранично з розмірами ЛП ($r=0,33$; $P=0,052$). ТЗСЛШД у даних пацієнтів залежить від статі (вірогідно у чоловіків $r=0,33$; $P=0,049$), а також низки інших ЕхоКГ даних: напряму від розмірів A_0 , ТМШПД, ІММЛШЖ, ММЛШ та ВТСЛШ ($r=0,43-0,78$; $P \leq 0,009-0,001$), зворотну залежність виявили із ФВ ЛШ ($r=-0,48$; $P=0,004$). ТМШПД погранично прямо корелює з віком ($r=0,33$; $P=0,052$) та ЕхоКГ показниками: ЛП, ТЗСЛШД, ММЛШ, ІММЛШЖ, ВТСЛШ ($r=0,44-0,78$; $P \leq 0,008-0,001$) і зворотно з ФВ ЛШ ($r=-0,65$; $P < 0,001$). ІММЛШ у жінок прямо залежить від ТЗСЛШД і ТМШПД ($r=0,37$; $P=0,029$ і $r=0,44$; $P=0,008$), а у чоловіків від обтяженого за ССЗ анамнезу ($r=0,37$; $P=0,028$). ММЛШ у хворих на ЕАГ носіїв *СС*-генотипу

гена *GNB3* асоціює прямо з ОТ ($r=0,37$; $P=0,028$), показниками ліпідного обміну – ТГ і КА ($r=0,38$; $P=0,023$ і $r=0,39$; $P=0,019$) і окремими ЕхоКГ даними: Ао, ТЗСЛШд, ТМШПд ($r=0,35-0,73$; $P\leq 0,039-0,001$), зворотно – із ФВ ЛШ ($r=-0,34$; $P=0,043$).

За даними кореляційного аналізу на досліджувані структурні параметри міокарда у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) статистично значимо не впливають: тяжкість ЕАГ, величина САТ і ДАТ, ІМТ, наявність ЦД2 і куріння, а також концентрація в крові глюкози, ЗХС, ХС ЛПНЦ, ХС ЛПВЦ, ПТГ, іонізованого Ca^{2+} і вітаміну D (табл. 5.5, 5.6).

Таблиця 5.5

Кореляції ЕхоКГ параметрів із окремими клінічними та антропометричними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію з *CC*-генотипом гена *GNB3* (rs5443)

Показники	Ао	ТЗСЛШд	ТМШПд	ІММЛШ ж	ІММЛШч	ММЛШ
Стать	-0,08	-0,33 P=0,049	-0,25	-0,23	0,13	-0,21
Вік	-0,05	0,06	0,33 P=0,052	0,09	0,20	0,15
Тяжкість ЕАГ	-0,17	0,11	0,10	-0,11	0,18	0,14
САТ	-0,23	0,06	0,13	-0,03	0,24	0,12
ДАТ	-0,21	0,03	0,18	-0,12	0,16	-0,02
ІМТ	0,16	-0,02	-0,06	0,31	0,05	0,09
ЦД 2	0,15	0,25	0,14	0,10	0,11	0,29
Куріння	0,27	0,21	0,03	0,06	-0,11	0,24
ОТ	0,17	0,29	0,09	-0,06	-0,02	0,37 P=0,028
ОС	0,17	0,18	0,08	-0,18	0,11	0,25
ОТ/ОС	0,06	0,22	0,06	0,09	-0,14	0,28
Обтяжений анамнез	0,26	0,07	0,05	-0,10	0,37 P=0,028	0,28

Кореляції ЕхоКГ параметрів із окремими метаболічними та структурними показниками міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію із СС-генотипом гена *GNB3* (rs5443)

Показники	Ао	ТЗСЛШД	ТМШПД	ІММЛШЖ	ІММЛШЧ	ММЛШ
Глюкоза	0,03	0,13	0,02	-0,01	0,10	0,23
ЗХС	-0,22	0,03	-0,05	0,01	-0,15	0,10
ТГ	0,11	0,28	0,18	0,02	-0,01	0,38 P=0,023
ХС ЛПНЦ	-0,13	0,12	0,01	-0,03	-0,09	0,16
ХС ЛПВЦ	-0,15	-0,27	-0,20	-0,08	-0,12	-0,21
КА	0,01	0,30	0,19	0,08	-0,06	0,39 P=0,019
Іонізований Ca ²⁺	0,32	0,09	-0,01	-0,24	-0,06	-0,02
Паратгормон	0,17	-0,09	-0,02	-0,28	-0,12	-0,04
Вітамін Д	0,03	0,07	0,03	0,01	0,01	-0,02
Ао	1,0	0,43 P=0,009	0,30	-0,14	0,01	0,35 P=0,039
ЛП	0,33 P=0,052	0,29	0,48 P=0,004	0,11	0,01	0,31
ФВ	-0,29	-0,48 P=0,004	-0,65 P<0,001	-0,19	-0,07	-0,34 P=0,043
ТЗСЛШД	0,43 P=0,009	1,0	0,78 P<0,001	0,37 P=0,029	0,06	0,73 P<0,001
ТМШПД	0,30	0,78 P<0,001	1,0	0,44 P=0,008	0,08	0,69 P<0,001
ММЛШ	0,35 P=0,039	0,73 P<0,001	0,69 P<0,001	0,29	0,12	1,0
ІММЛШЖ	-0,14	0,37 P=0,029	0,44 P=0,008	1,0	0,06	0,29
ІММЛШЧ	0,01	-0,06	0,08	0,06	1,0	0,12
ВТСЛШ	0,18	0,55 P=0,001	0,58 P<0,001	0,30	-0,11	-0,07

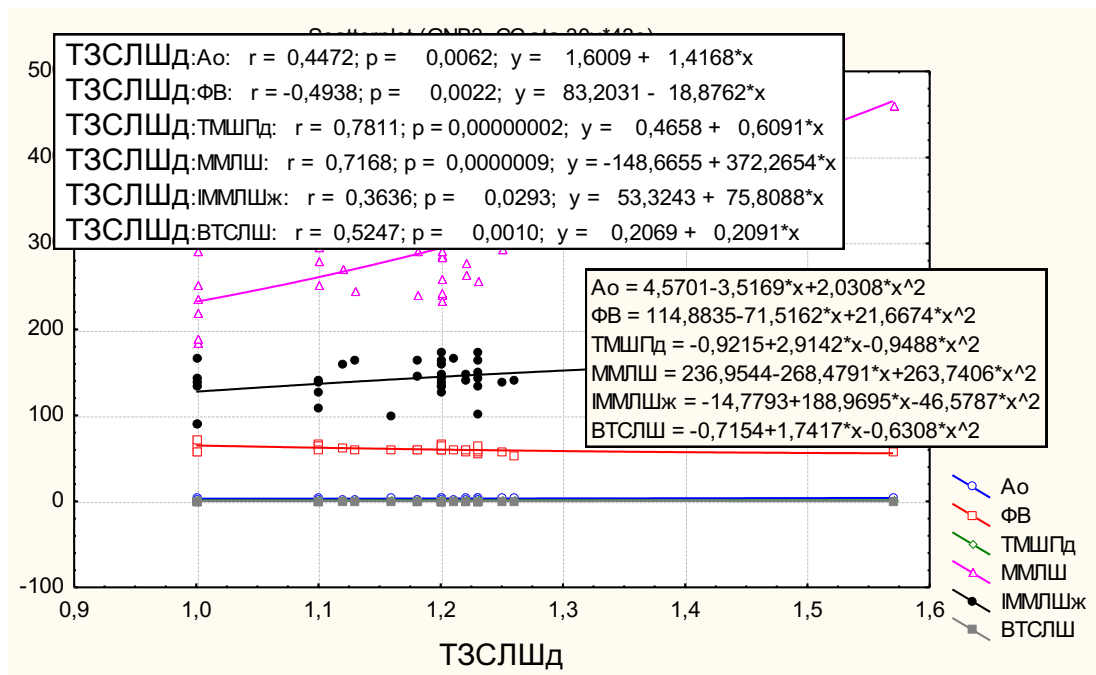


Рисунок 5.13. Кореляції ТЗСЛШД із окремими Ехо-КГ показниками у хворих-носіїв *СС*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

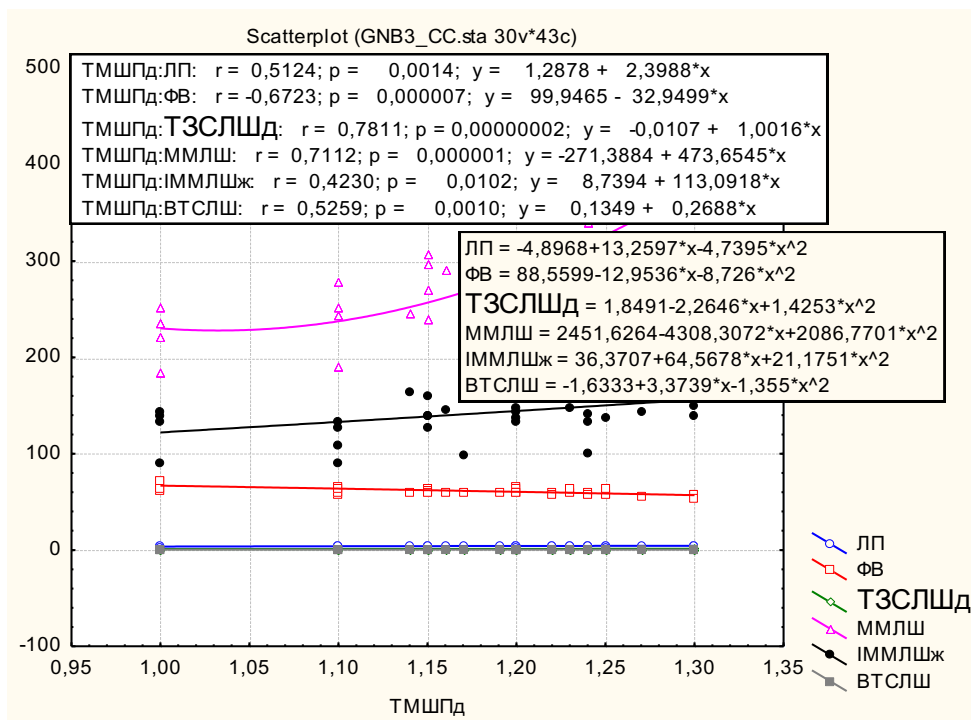


Рисунок 5.14. Кореляції ТМШПд із окремими Ехо-КГ показниками у хворих-носіїв *СС*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

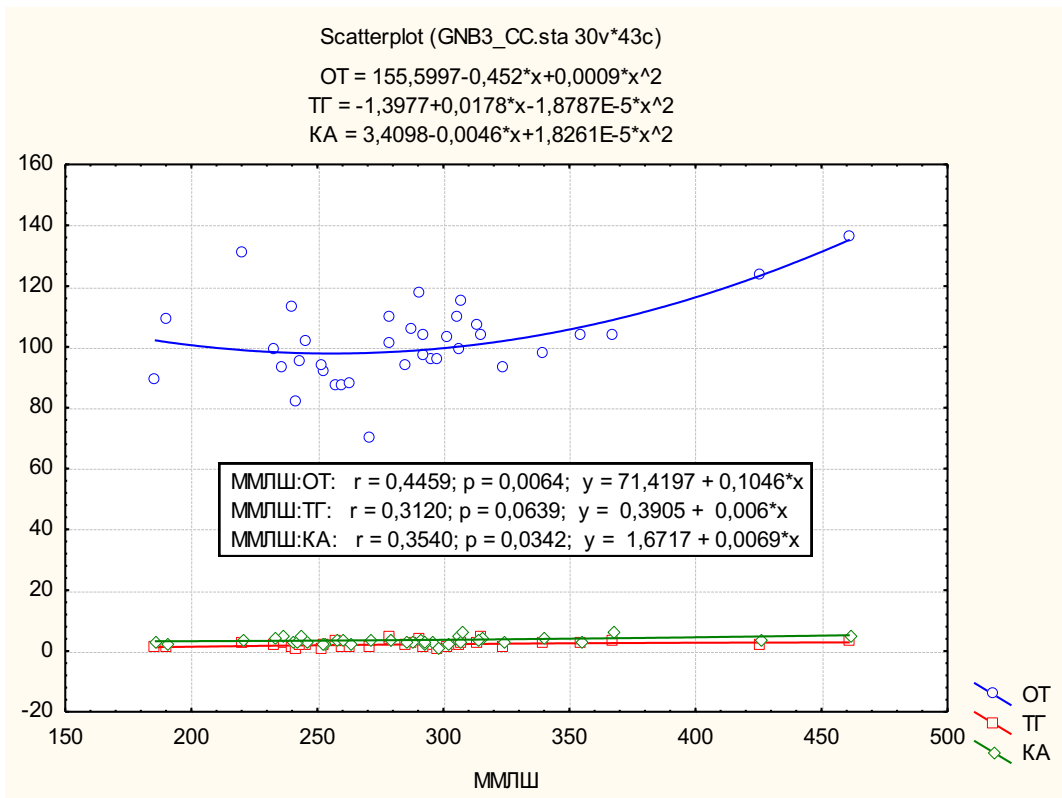


Рисунок 5.15. Кореляції ММЛШ із обводом талії та окремими показниками обміну ліпідів у хворих носіїв *СС*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

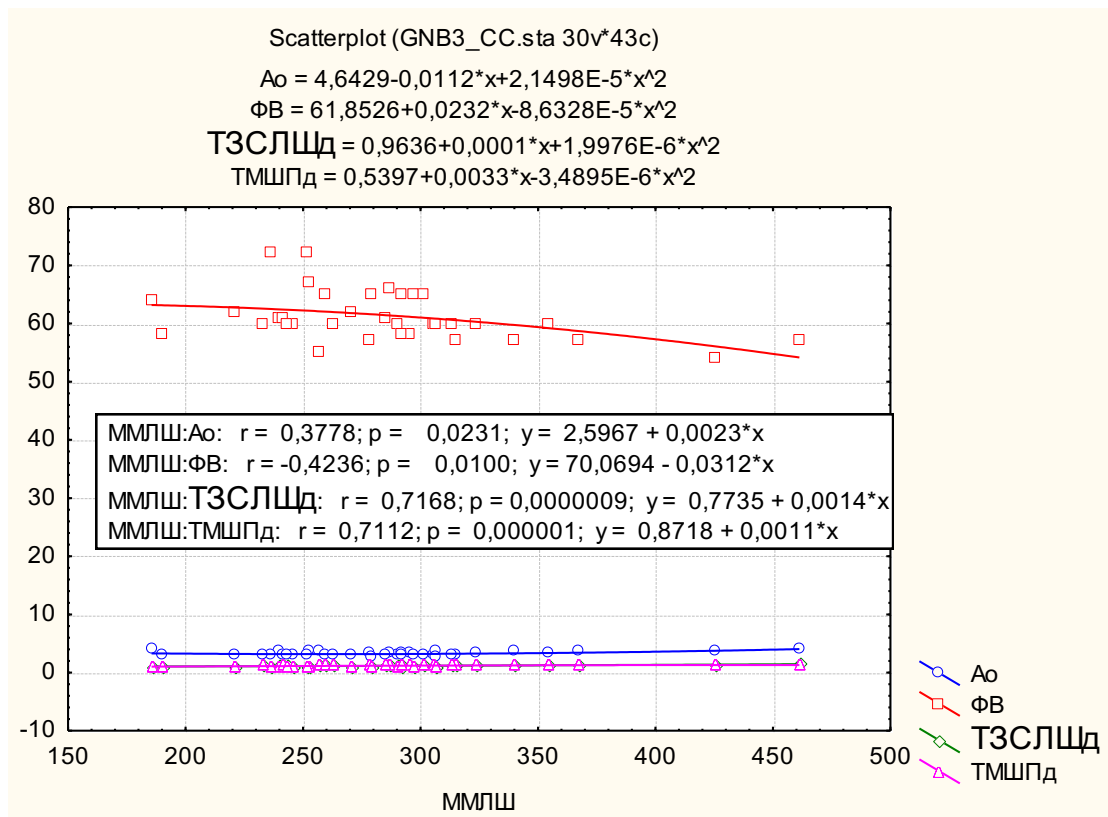


Рисунок 5.16. Кореляції ММЛШ із окремими ЕхоКГ показниками у хворих на гіпертонічну хворобу носіїв *СС*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

Кореляції показників у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) наведено в таблицях 5.7, 5.8 та рисунках 5.17-5.22. Діаметр Ао прямо залежить від окремих антропометричних параметрів: ІМТ, ОТ, ОС ($r=0,44-0,47$; $p\leq 0,007-0,004$), зворотно – від концентрації ХС ЛПВЩ та іонізованого кальцію Ca^{2+} ($r=-0,35$; $p=0,035$ і $r=-0,36$; $p=0,039$), а також ФВ лівого шлуночка ($r=-0,40$; $p=0,015$). Окрім того діаметр Ао корелює з ТЗСЛШд ($r=0,44$; $p=0,008$) і ММЛШ ($r=0,50$; $p=0,002$) відповідно. ТЗСЛШд напряму залежить від діаметра Ао, ТМШПд, ММЛШ, ВТСЛШ ($r=0,44-0,60$; $p\leq 0,008-0,001$) і асоціює з ОС ($r=0,42$; $p=0,01$).

Таблиця 5.7

Кореляції ЕхоКГ параметрів із окремими клінічними та антропометричними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію з *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443)

Показники	Ао	ТЗСЛШд	ТМШПд	ІММЛШж	ІММЛШч	ММЛШ
Стать	-0,04	-0,06	-0,04	0,14	-0,24	0,03
Вік	0,16	0,28	0,20	0,17	-0,13	0,18
Тяжкість ЕАГ	0,24	0,21	0,41 P=0,013	0,02	0,03	0,41 P=0,014
САТ	0,16	0,21	0,35 P=0,034	0,10	0,10	0,42 P=0,012
ДАТ	0,17	0,20	0,46 P=0,004	-0,04	0,10	0,42 P=0,010
ІМТ	0,44 P=0,007	0,31	0,4	-0,02	0,22	0,36 P=0,033
ЦД 2	-0,03	-0,07	-0,16	0,10	0,25	-0,18
Куріння	-0,17	0,16	-0,01	-0,04	-0,10	-0,01
ОТ	0,47 P=0,004	0,31	0,16	0,15	0,03	0,38 P=0,022
ОС	0,47 P=0,004	0,42 P=0,01	0,12	-0,05	0,07	0,37 P=0,024
ОТ/ОС	0,13	-0,04	0,09	0,25	-0,01	0,10
Обтяжений анамнез	-0,06	0,15	0,07	0,16	-0,07	-0,16

На ТМШПд у хворих на ЕАГ прямо впливає тяжкість недуги, рівні САТ і ДАТ ($r=0,35-0,46$; $p\leq 0,034-0,004$), а також ТЗСЛШд, ММЛШ і ВТСЛШ ($r=0,42-0,67$; $p\leq 0,011-0,001$). ІММЛШ у жінок напряму асоціює з рівнем ПТГ

крові ($r=0,34$; $p=0,045$), а у чоловіків зворотно із вмістом іонізованого Ca^{2+} ($r=-0,36$; $p=0,031$).

Таблиця 5.8

Кореляції ЕхоКГ параметрів із окремими метаболічними та структурними показниками міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443)

Показники	Ао	ТЗСЛШД	ТМШПД	ІММЛШЖ	ІММЛШЧ	ММЛШ
Глюкоза	-0,08	-0,13	0,19	0,07	-0,20	-0,11
ЗХС	0,14	0,30	0,19	0,12	0,16	0,01
ТГ	0,30	0,07	0,01	0,07	0,29	0,08
ХС ЛПНЦ	-0,14	0,32	-0,19	0,12	0,09	0,03
ХС ЛПВЦ	-0,35 P=0,035	-0,15	-0,21	-0,14	-0,02	-0,21
КА	0,17	-0,13	-0,01	0,19	0,23	0,19
Іонізований Ca^{2+}	-0,36 P=0,039	-0,01	-0,12	-0,04	-0,36 P=0,031	-0,23
Паратгормон	0,15	0,18	0,30	0,34 P=0,045	-0,23	0,35 P=0,035
Вітамін Д	0,10	-0,09	-0,14	-0,03	0,05	-0,19
Ао	1,0	0,44 P=0,008	0,27	0,18	0,01	0,50 P=0,002
ЛП	-0,01	0,07	-0,13	-0,01	-0,08	0,12
ФВ	-0,40 P=0,015	-0,19	-0,15	0,09	0,21	-0,55 P=0,001
ТЗСЛШД	0,44 P=0,008	1,0	0,60 P<0,001	0,20	-0,13	0,53 P=0,001
ТМШПД	0,27	0,60 P<0,001	1,0	0,11	-0,02	0,67 P<0,001
ММЛШ	0,50 P=0,002	0,53 P=0,001	0,67 P<0,001	0,19	-0,10	1,0
ІММЛШЖ	0,18	0,20	0,11	1,0	-0,25	0,19
ІММЛШЧ	0,01	-0,13	-0,02	-0,25	1,0	-0,10
ВТСЛШ	-0,20	0,50 P=0,002	0,42 P=0,011	0,02	-0,05	-0,23

ММЛШ прямо залежить від низки клінічних та антропометричних показників: тяжкості ЕАГ, рівнів САТ і ДАТ ($r=0,41-0,42$; $p \leq 0,014-0,01$) та ІМТ, ОТ і ОС ($r=0,36-0,38$; $p \leq 0,033-0,022$). На ММЛШ також прямо впливають концентрація ПТГ крові ($r=0,35$; $p=0,035$) та ряд інших Ехо-КГ даних: Ао, ТЗСЛШд, ТМПЛШд ($r=0,36-0,38$; $p \leq 0,033-0,022$) і зворотно – ФВ ЛШ ($r=-0,55$; $p=0,001$) (табл. 5.7, 5.8, рис. 5.17-5.22).

Стать, вік, куріння, наявність ЦД2, обтяжений за ССЗ анамнез, рівень глюкози крові, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та концентрація холекальциферолу не визначали змін досліджуваних структурних параметрів міокарда у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) (табл. 5.7, 5.8).

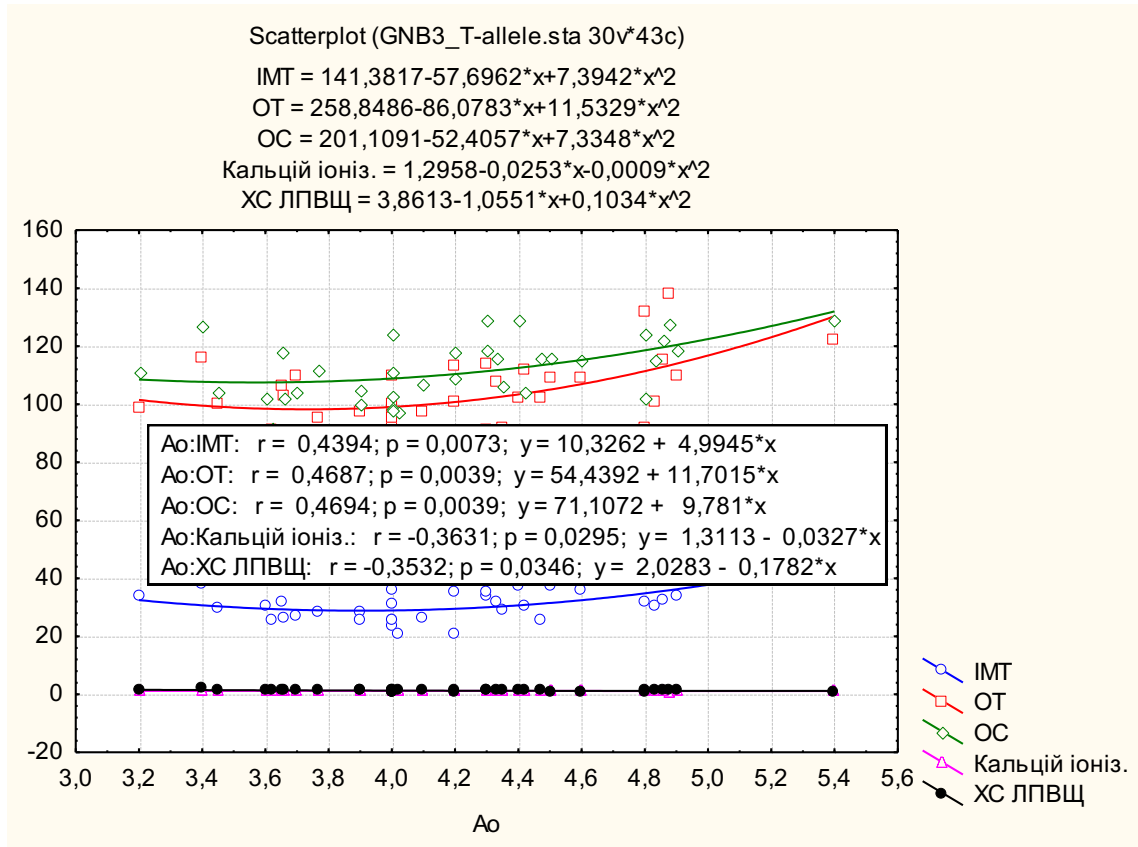


Рисунок 5.17. Кореляції діаметру аорти з окремими антропометричними параметрами, вмістом у крові іонізованого кальцію та ХС ЛПВЩ у хворих-носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443).

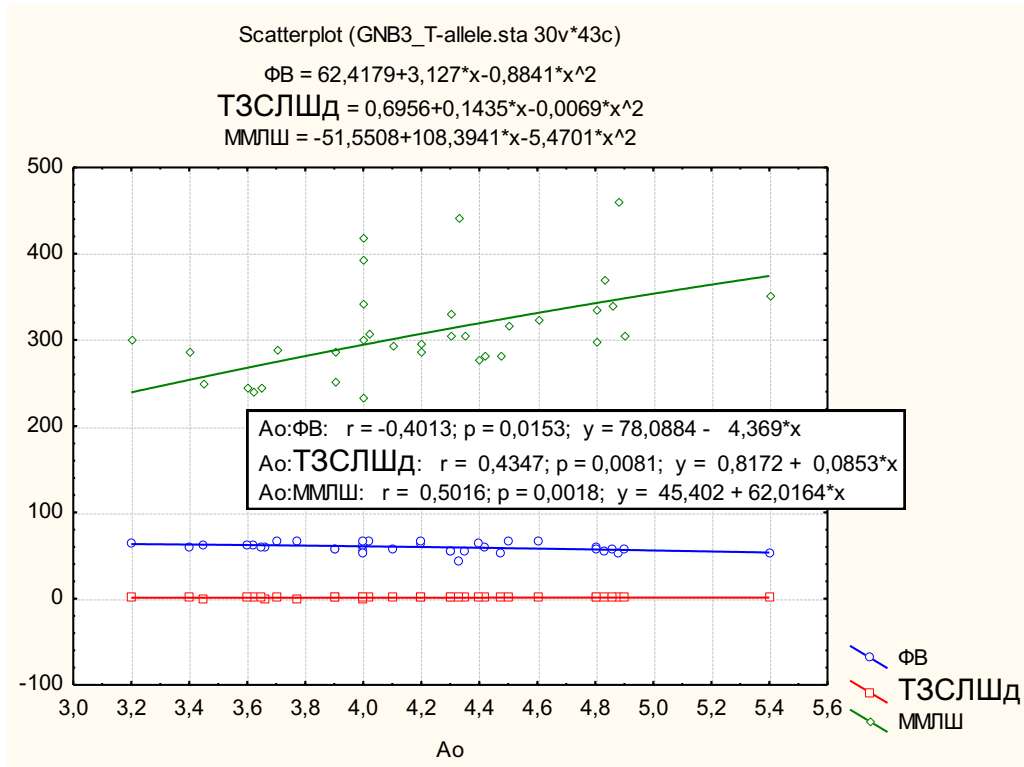


Рисунок 5.18. Кореляції діаметру аорти з окремими Ехо-КГ показниками у хворих-носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443).

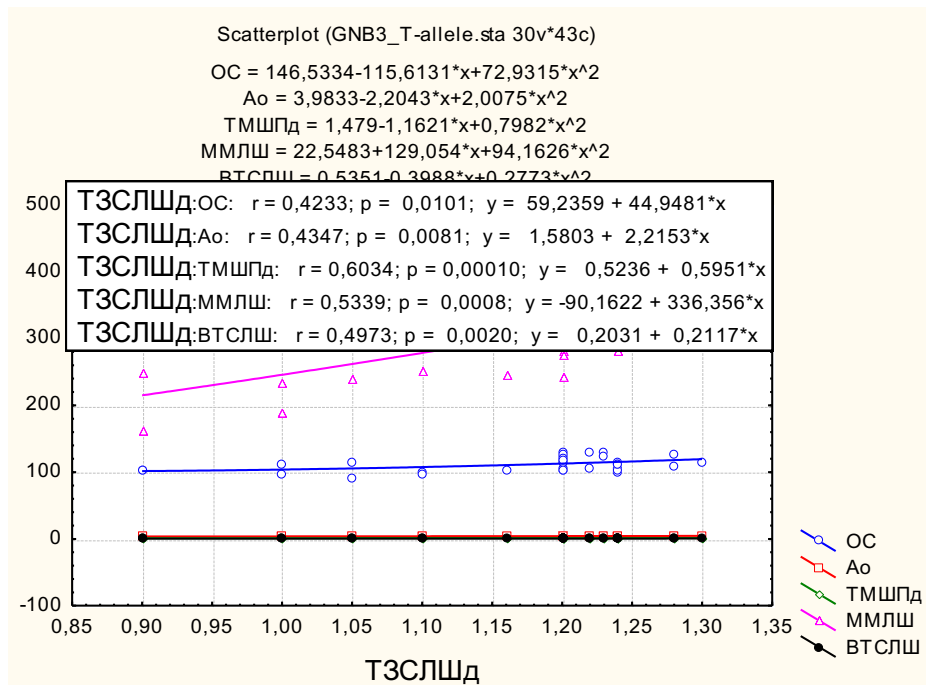


Рисунок 5.19. Кореляції ТЗСЛШд з окремими ЕхоКГ показниками та обводом стегон (OC) у хворих-носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443)

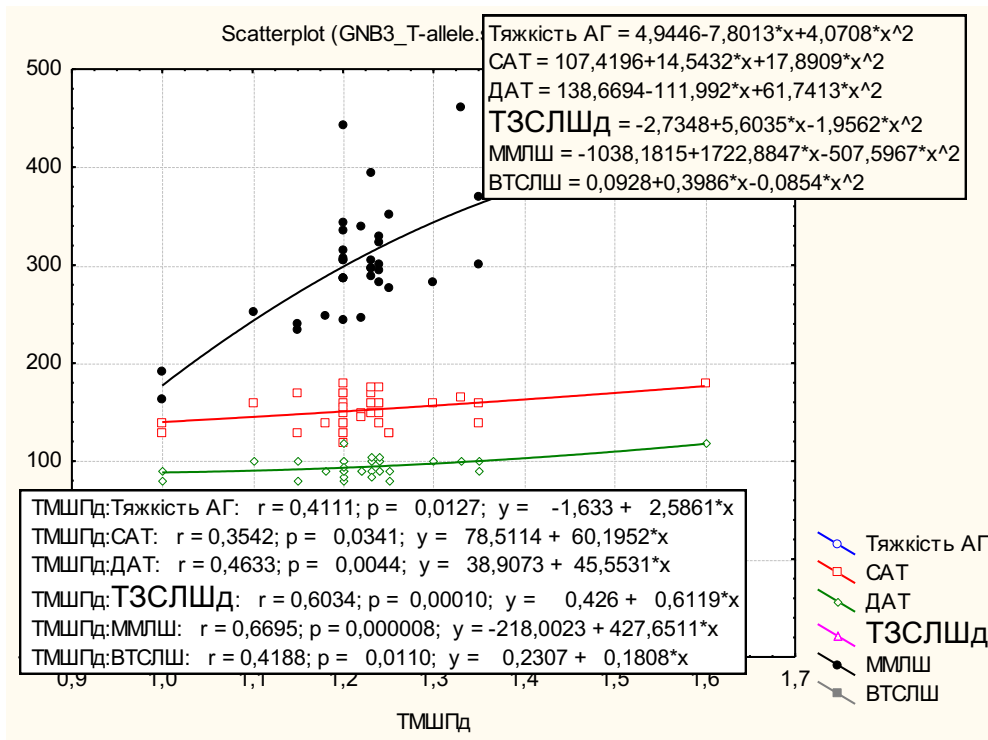


Рисунок 5.20. Кореляції ТМШПд із окремими клінічними та ЕхоКГ показниками у хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443)

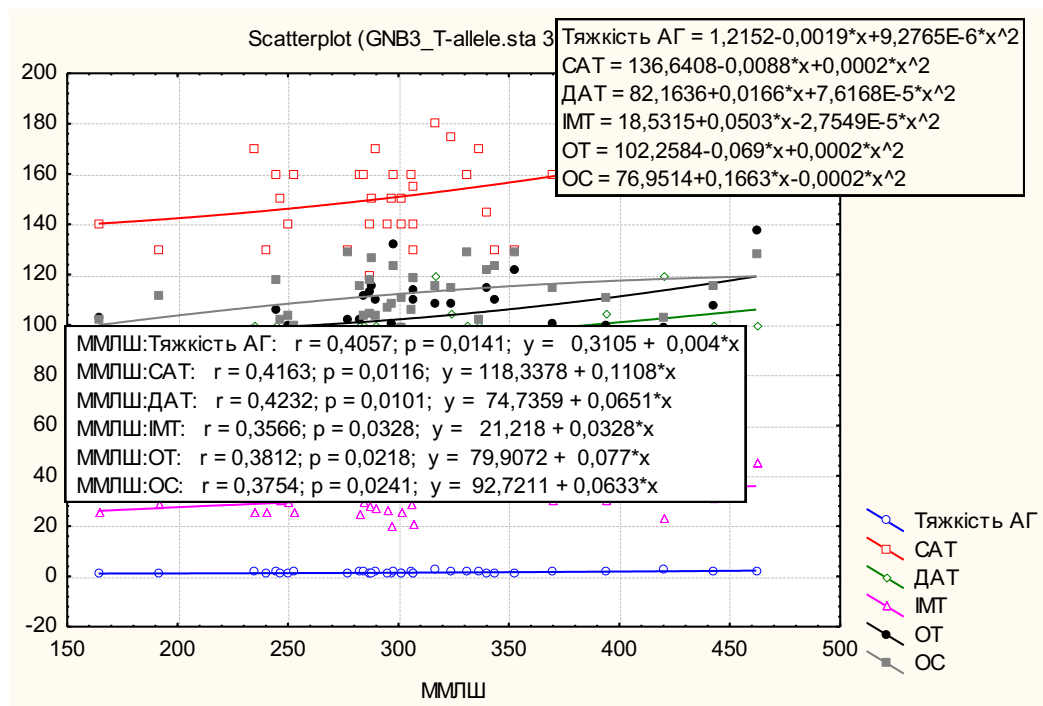


Рисунок 5.21. Кореляції ММЛШ із окремими клінічними та антропометричними показниками у хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443)

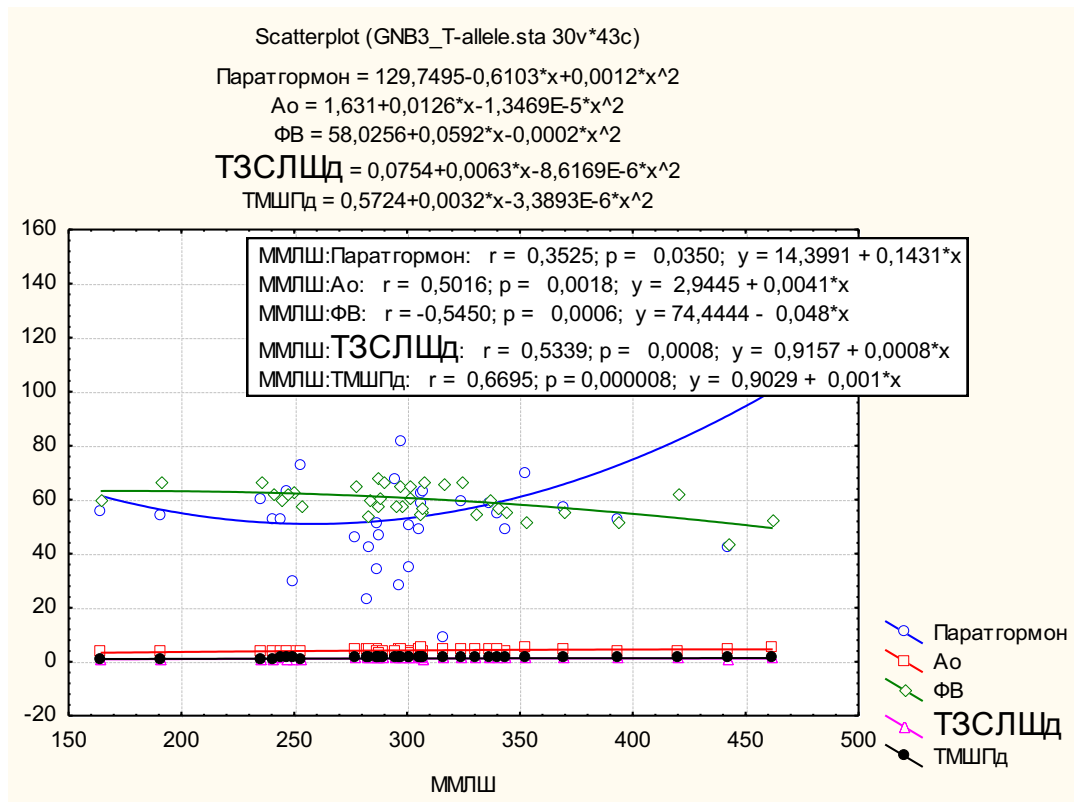


Рисунок 5.22. Кореляції ММЛШ із рівнем паратгормону крові і окремими ЕхоКГ показниками у хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443)

При аналізі загальної популяції хворих на ЕАГ встановили, що ММЛШ корелює зворотно з рівнем ХС ЛПВЦ ($r = -0,59$; $p = 0,008$) та має сильні прямі залежності із низкою ЕхоКГ параметрів: ТЗСЛЩд, ТМШПд, ІММЛШ ($r = 0,76-0,92$; $p < 0,001$) і концентричною моделлю ГЛШ ($r = 0,55$; $p = 0,016$) (рис. 5.23).

Концентрична ГЛШ корелює зворотно помірно із вмістом іонізованого Ca^{2+} крові ($r = -0,50$; $p = 0,03$), погранично прямо з рівнем ПТГ ($r = 0,40$; $p = 0,05$) та більшістю залежних ЕхоКГ параметрів: розміром ЛП, ТЗСЛЩд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ ($r = 0,47-0,65$; $p \leq 0,04-0,002$).

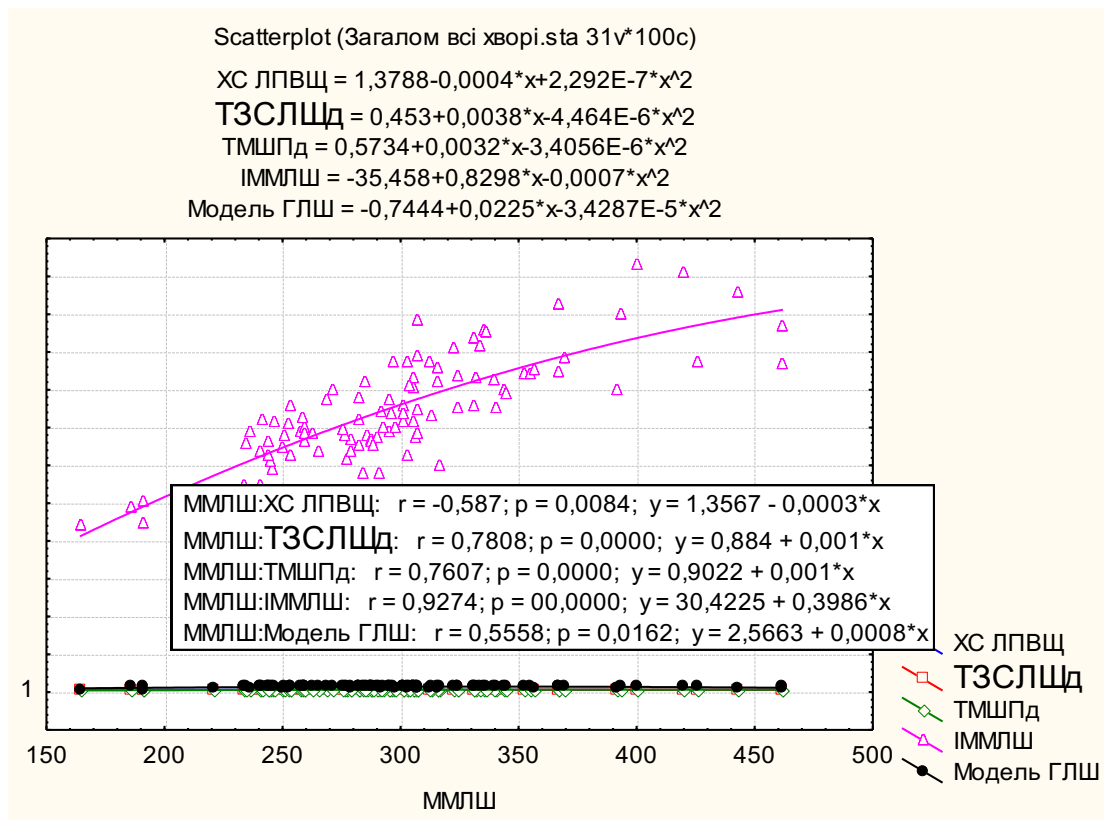


Рисунок 5.23. Кореляції ММЛШ із ХС ЛПВЩ і окремими ЕхоКГ показниками та моделлю ГЛШ у загальній популяції хворих на ЕАГ

Висновки. 1. На структурні параметри міокарда, що визначають вид геометричної моделі та величину ГЛШ, впливають наступні показники з помірною силою зв'язку у хворих на ЕАГ: КГ ЛШ розвивається за низького рівня ХС ЛПВЩ ($r = -0,59$; $p = 0,008$), іонізованого Ca^{2+} крові ($r = -0,50$; $p = 0,03$) та зростання вмісту ПТГ ($r = 0,40$; $p = 0,05$) і високих ЕхоКГ показників: збільшення розмірів ЛП, ТЗСЛЩд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ ($r = 0,47-0,65$; $p \leq 0,04-0,002$).

2. Структурно-функціональні зміни міокарда залежать від низки клінічних, антропометричних, метаболічних і ЕхоКГ даних з урахуванням поліморфних варіантів генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443):

- у носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) структуру міокарда прямо визначають окремі антропометричні параметри з помірною силою зв'язку: ОТ, ОС і ОТ/ОС ($r = 0,30-0,51$; $p \leq 0,038-0,001$). На ММЛШ та відповідні індексовані

показники маси міокарда у даних пацієнтів впливають додатково прямо тяжкість ЕАГ і рівень САТ ($r=0,30-0,33$; $p\leq 0,034-0,02$), а також показники ліпідного обміну: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, КА ($r=0,28-0,42$; $p\leq 0,05-0,002$), інші структурні параметри серцевого м'яза: діаметр Ао, розмір ЛП, ТЗСЛШД, ТМШПД та ВТСЛШ ($r=0,32-0,62$; $p\leq 0,022-0,001$). Натомість зворотно на розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ за показником ММЛШ впливали ХС ЛПВЩ, концентрація холекальциферолу крові та ФВ ЛШ ($r=-0,29-/-0,36$; $p\leq 0,041-0,009$);

- у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) на товщину стінок міокарда (ТЗСЛШД, ТМШПД) та їх масу прямо помірно впливають вік, тяжкість ЕАГ і САТ ($r=0,45-0,57$; $p\leq 0,05-0,01$), а також ІМТ і ОС ($r=0,47-0,50$; $p\leq 0,04-0,028$). Окрім того товщина стінок прямо помірно корелює із вмістом ПТГ крові ($r=0,52$; $p=0,022$) і зворотно з ХС ЛПВЩ ($r=0,50$; $p=0,028$) та ФВ ЛШ ($r=-0,52-/-0,65$; $p\leq 0,022-0,002$). Встановили помірну та сильну залежність параметрів, що визначають ГЛШ, від низки ЕхоКГ даних: ТЗСЛШД, ТМШПД, ММЛШ, ІММЛШ особливо у чоловіків і ВТСЛШ ($r=0,46-0,81$; $p\leq 0,045-0,001$);

- у хворих на ЕАГ із *CC*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) масу міокарда та товщину його стінок за окремими показниками визначають стать (сильніше у чоловіків), обвід талії та обтяжений сімейний анамнез за ССЗ ($r=0,33-0,37$; $p\leq 0,028-0,049$), окрім того ТГ і КА ($r=0,38$; $p=0,023$ і $r=0,39$; $p=0,019$), а також зміни ЕхоКГ параметрів: Ао, ЛП, ТЗСЛШД, ТМШПД, ВТСЛШ ($r=0,35-0,78$; $p\leq 0,039-0,001$);

- за наявності *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) у хворих на ЕАГ на структурні параметри міокарда, що визначають його масу загалом та товщину окремих стінок, впливають прямо з помірною силою: тяжкість ЕАГ, рівні САТ і ДАТ ($r=0,41-0,42$; $p\leq 0,014-0,01$), антропометричні показники – ІМТ, ОТ, ОС ($r=0,36-0,38$; $p\leq 0,033-0,022$), концентрація ПТГ крові ($r=0,34-0,35$; $p\leq 0,045-0,035$), зворотно – рівень іонізованого Ca^{2+} сироватки ($r=-0,36$; $p\leq 0,039-0,031$). ММЛШ та асоційовані показники корелюють негативно з ФВ ЛШ ($r=-0,40-/-0,55$; $p\leq 0,015-0,001$) і прямо зв'язані з діаметром Ао, ТЗСЛШД, ТМШПД і ВТСЛШ ($r=0,42-0,67$; $p\leq 0,011-0,001$).

Таким чином, матриця кореляцій засвідчує широкий спектр впливу показників на розвиток ГЛШ при застосуванні для аналізу масиву клінічно-лабораторних, анамнестичних і генетичних маркерів поліморфних сайтів генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443).

Матеріали розділу 5 викладено в наступній публікації:

Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена *AGT* (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, №1 (83):3-8. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01>

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є ключовим модифікованим чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та однією з глобальних цілей ВООЗ із профілактики неінфекційних захворювань [159, 270.]. Міокард лівого шлуночка (ЛШ) є основною мішенню для ураження кінцевих органів за АГ. При цьому геометричні зміни ЛШ є не тільки маркером неконтрольованої медикаментозно, чи недостатньо контрольованої гіпертензивної хвороби серця (ГХС): концентричне ремоделювання, концентрична або ексцентрична гіпертрофія ЛШ (КГ ЛШ, ЕГ ЛШ), але і основними незалежними факторами ризику захворюваності та смертності від ССЗ, а також смертності від усіх причин і неврологічних патологій [280]. У низці масштабних досліджень було продемонстровано, що контроль артеріального тиску (АТ) антигіпертензивними засобами зі зміною способу життя запобігає та регресує ГЛШ [176, 190, 199]: ADVANCE (Echocardiography Substudy), HOPE, LIFE, MRFIT, RENAAL, SPRINT, PRESERVE, EMPAREG OUTCOME, 4E-Left Ventricular Hypertrophy, тощо [22, 44, 119, 153, 170, 216, 250, 260].

З огляду на зазначене вище, вкрай важливими стають питання ранньої діагностики ГЛШ за есенційної АГ (ЕАГ), пошук іноваційних маркерів пошкодження органів-мішеней, розрахунку прогнозу і ризиків ускладнень основного захворювання [238].

Попри все, недостатньо вивченими залишаються патогенетичні ланки розвитку ГЛШ через центральні, системні (РААС), нейроендокринні механізми, чи локальні впливи, метаболічні і/чи імунологічні чинники, молекулярно-генетичні предикти [231, 232, 224]. Серед відомих механізмів розвитку ГЛШ – це підвищення післянавантаження у відповідь на високий АТ (гіпертонічна ГЛШ) та переднавантаження за рахунок метаболічної активності жирової тканини, ліпотоксичності у вигляді накопичення жирних кислот та тригліцеридів у міоцитах, гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та прозапального стану низьких градацій [231].

Ключовими гравцями у механізмах ГЛШ є також інсулінорезистентність та пов'язана з нею гіперінсулінемія і метаболічний синдром: зв'язування інсуліну до рецепторів міокарда IGF-1, що індукують ГЛШ; активація РААС із надмірною продукцією і активністю ангіотензину II, який виявляє проліферативну гіпертрофічну дію; активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що призводить до індукції серцево-фетальної програми і, зрештою, ендотеліальна дисфункція, яка стає причиною недостатності мікроциркуляції міокарда у відповідь на стрес [32, 274].

На розвиток ГЛШ впливають рівень і тривалість АТ. Гіпертонічна ГЛШ збільшує захворюваність та смертність від ССЗ у 3 рази. Існує сильний прямий зв'язок між масою міокарда ЛШ (ММЛШ) і ризиком ССЗ у осіб із неускладненою ЕАГ без лікування та на тлі терапії [75, 118, 149, 189].

Окрім того, у низці клінічних і експериментальних досліджень було продемонстровано зв'язок між ГЛШ за індексом ММЛШ (ІММЛШ) і паратгормоном (ПТГ) за наявності первинного гіперпаратиреозу, кінцевої стадії ниркової недостатності, вторинному гіперпаратиреозі, ЕАГ, у пацієнтів після протезування аортального клапана, а також із віком, тощо [29, 100, 124, 193]. ПТГ підвищує концентрацію Ca^{2+} і фосфатів у крові. Натомість, зниження рівня кальцію крові призводить до стимуляції синтезу та вивільнення гормону, а зростання викликає зворотній ефект. Однак, біологічну активність має ПТГ 1-84 (інтактний - "цільний") та N-кінцевий фрагмент ПТГ 1-34, які мають циркадні біоритми у здорових людей: нормальні піки секреції ПТГ уночі (2.00-4.00 год) та, дещо менший, удень (14.00-16.00 год). Можливі механізми впливу ПТГ, що опосередковують ефект ГЛШ, згідно досліджень, можна розділити на прямий і непрямий. Непрямий вплив ПТГ пов'язаний із підвищенням ІМТ, систолічним, діастолічним і центральним АТ, які, своєю чергою, є доведеними факторами ризику ГЛШ [29, 80]. Прямі механізми включають: позитивну хронотропну дію "інтактного" ПТГ 1-84 із утричі більшою ефективністю, порівняно з ПТГ 1-39, через стимуляцію аденілатциклази, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного циклічного АМФ, який активує серцеві Ca^{2+} -канали L-

типу, що призводить до посилення внутрішньоклітинного припливу Ca^{2+} і підвищення автоматизму синоатріального вузла [80]. Позитивна інотропна дія ПТГ реалізується через зростання як частоти серцевих скорочень, так і коронарного кровотоку. Через опосередкований функційний домен [28–34: ПТГ 1-34, чи ПТГ 28-48] ПТГ активує протеїнкінази С в кардіоміоцитах, збільшує синтез колагену, масу клітинного білка, посилює повторну експресію фетальних білків, таких як креатинкіназа ВВ, що має прямий гіпертрофічний ефект на серцевий м'яз [200].

Однак, необхідно зауважити, що генетична детермінація розвитку ГЛШ, чи спадкова схильність до неї залишаються мало дослідженими. На сьогодні метааналізи GWAS (Genome-Wide Association Studies) ідентифікують понад 200 локусів генів, асоційованих із АГ. Однак цього недостатньо, щоб обґрунтувати ураження органів-мішеней за даної патології. Тому дослідження можливих генетичних детермінант і метаболічних предиктів розвитку ГЛШ дасть можливість запобігти розвитку ускладнень ЕАГ.

Беручи до уваги зазначене вище, нашу увагу привернули гени, які прямо, чи опосередковано можуть впливати на ремоделювання серцевого м'язу, серед них ген ангіотензиногену *AGT* (rs4762, 521C>T), експресія якого є важливим компонентом активності системи РААС, а також ген гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 *GNB3* (rs5443, 825C>T), який кодує білок залучений в ремоделювання і проліферацію гладеньком'язових клітин судин і кардіоміоцитів. Тому вважали за необхідне дослідити асоціацію генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) зі зміною геометричних моделей міокарда ЛШ у хворих на ЕАГ.

Окрім того, потребують подальшого вивчення молекулярно-метаболічні та генетичні механізми формування ГЛШ у хворих на ЕАГ (за інструментальними показниками, клінічними і гуморальними маркерами) залежно від статі, обміну ліпідів, глікемічного статусу, наявності ожиріння у патогенетичному контексті адаптаційних механізмів. Також необхідно дослідити і деталі-

зувати генетичні чинники *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443) з метою предикції розвитку ГЛШ за ЕАГ, ранньої її діагностики та прогнозування, виокремлення груп високого ризику.

Мета роботи: покращити діагностику та прогнозування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням метаболічних змін, мінерального обміну та молекулярно-генетичних маркерів.

Відбір хворих для дослідження проводили з урахуванням вітчизняної клінічної настанови "Артеріальна гіпертензія" (МОЗ України, 2017 року) [17], наказу МОЗ України №384 (2012 рік) [1] та рекомендацій Європейських товариств гіпертензії та кардіології (ESC, ESH 2021, 2023) [251]. У дослідженні брали участь 130 хворих на ЕАГ II стадії (ГЛШ), 1-3 ступенів елевації АТ, високого та дуже-високого серцево-судинного ризику. Скринінг щодо відповідності критеріям включення та виключення пройшли 100 пацієнтів: 79% жінок та 21% чоловік. Середній вік $56,86 \pm 5,52$ років. Групу контролю склали 60 практично здорових волонтерів, які не перебували з хворими в родинних стосунках, відповідного віку ($48,37 \pm 6,28$ років) і статевого розподілу (жінок – 63,33%, чоловіків – 36,67%).

Роботу виконували з дотриманням основних вимог GLP, GCP і принципів біомедичної етики щодо медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження. Протокол виконання дослідження схвалено Комісією з питань біоетики щодо дотримання морально-правових правил проведення експериментальних та клінічних наукових досліджень Буковинського державного медичного університету МОЗ України (Протокол №2 від 17.10.2019 року). Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Дизайн дослідження включав: скринінг пацієнтів; комплексне обстеження, клінічно-лабораторні та інструментальні дослідження; консультації кардіолога, невролога та офтальмолога, за потреби; поділ на групи за видом геометричної моделі ГЛШ, поліморфними варіантами генів *AGT* (rs4762) та

GNB3 (rs5443), тяжкістю ЕАГ (за рівнями АТ), статтю, ІМТ; статистичне опрацювання отриманих даних; комплексний аналіз та узагальнення результатів; формулювання висновків і практичних рекомендацій.

Для виконання поставленої мети і реалізації завдань роботи застосували наступні *методи дослідження*: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ); спектрофотометричні (ліпіди крові); імунохемилюмінесцентний метод (паратиреоїдний гормон, сумарні метаболіти вітаміну D (D2+D3) 25(OH)D); потенціометричний метод (іонізований Ca^{2+}); генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) в режимі реального часу) для визначення поліморфізму генів *AGT* (rs4762), *GNB3* (rs5443); статистично-аналітичні. Генетичний аналіз виконали для 72 хворих і 48 осіб контрольної групи.

Серед пацієнтів 68% осіб мали обтяжений спадковий анамнез за серцево-судинною патологією, що було відносно більше, ніж у контролі на 29% ($\chi^2=12,96$; $p<0,001$). У 27% хворих на ЕАГ спостерігали супутній компенсований ЦД 2 типу, 18% - активно курили, у кожного 5-го (22%) діагностували ожиріння (ОЖ) II і III ступенів (ІМТ $>35,0$ кг/м²). Загалом осіб із ожирінням (ІМТ >30 кг/м²) було на 39,67% більше, ніж у групі контролю ($\chi^2=25,01$; $p<0,001$). Серед хворих домінували особи із 1-м і 2-м ступенями підняття АТ: 52% і 38%, відповідно.

Отримані нами результати свідчать, що розвиток ГЛШ у хворих на ЕАГ асоціює із поліморфізмом генів *AGT* (rs4762, 521C>T) та *GNB3* (rs5443, 825C>T), транскрипційна активність яких реалізується через експресію на рівні епігеномних структур, метаболізму і протеому, залучених у механізмах діяльності РААС через широкий спектр гемодинамічних, гормональних, вазоактивних, метаболічних, нейрогуморальних ланок, тощо.

Вперше встановлено, що у хворих на ЕАГ, які нами обстежувалися, у 15,97% випадків зустрічається мутаційний T-алель гена *AGT* (rs4762), що є на 9,72% ($\chi^2=5,13$; $p=0,023$) частіше, ніж у практично здорових; у групі контролю

не зустрічали взагалі, мутації гена *AGT* у гомозиготному виді. Вірогідно між групами не відрізнялась, відносна частота поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443, 825C>T). Дикий *C*-алель над мутаційним *T*-алелем за генами *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) домінує статистично значимо у обох групах: у хворих – на 68,06% ($\chi^2=133,39$; $p<0,001$) та 41,66% ($\chi^2=50,0$; $p<0,001$), у контролі – на 87,5% ($\chi^2=147,0$; $p<0,001$) та 40,0% ($\chi^2=33,33$; $p<0,001$), відповідно. Розподіл алелей обох генів у обстежуваних не відхиляється від рівноваги *Hardy-Weinberg* та відповідає такому у європеїдних популяціях. Бінарна логістична регресія засвідчила збільшення ризику успадкування ЕАГ за адитивною та домінантною моделями майже у 3 рази вище, у носіїв мінорного *T*-алеля гена *AGT* (rs4762), ніж у гомозигот за основним *C*-алелем ($p=0,04$ і $p=0,03$) із найнижчим інформаційний критерієм Акайке (ІКА=13,42 і 12,79 відповідно). Не асоціює успадкування ЕАГ з поліморфними варіантами гена *GNB3* (rs5443), для рецесивної моделі був встановлений найнижчий ІКА (ІКА=15,71).

Не мають аналогів отримані нами дані: T-алель гена AGT (rs4762) майже у 3 рази підвищує ризик виникнення ЕАГ (OR 95%CI: 1,11-7,29; $p=0,039$), за найнижчих шансів на появу захворювання у власників основного C-алеля, особливо CC-генотипу (OR=0,35; OR 95%CI: 0,14-0,90; $p=0,023$). Не є предикторами появи ЕАГ у популяції, поліморфні варіанти гена GNB3 (rs5443). Однак, за комбінації у генотипах обох генів мутаційних алелей (T-алель_{AGT}/T-алель_{GNB3}) зростає ризик ЕАГ майже у 5 разів (OR=4,60; OR 95%CI: 0,99-21,58; $p=0,037$), а поєднання мінорного T-алеля гена AGT та C-алеля гена GNB3 (T-алель_{AGT}/C-алель_{GNB3}) (OR=4,23; OR 95%CI: 1,34-13,31; $p=0,009$) сприяє дещо меншій вірогідності виникнення даної недуги, що засвідчує домінуючу роль в предикції появи ЕАГ у обстеженій популяції T-алеля гена AGT.

Нами доповнено і розширено відомості про те, що перебіг ЕАГ частіше асоціює з обтяженою спадковістю за серцево-судинною патологією на 27,53-29,48% ($\chi^2=4,16-9,48$; $p\leq 0,041$), ожирінням за показниками ІМТ, ОТ, ОТ/ОС, особливо у жінок, на 23,61-52,78% ($\chi^2=8,58-37,62$; $p\leq 0,003$) і не залежить від

алельного стану генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443). Епідеміологічний аналіз підтвердив зростання ризику ЕАГ у жінок-носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) у 5 разів (OR=5,0; OR 95%CI:1,26-19,76; p=0,02).

Для аналізу міжгенних взаємовпливів і залежностей генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) побудували мережу функційних зв'язків за допомогою "GeneCard: The Human Gene Database" [*AGT* gene (protein, *GNB3* gene (protein coding))] із найбільш впливовими 25-ма генами, залученими до регуляції активності РААС, системного АТ, гомеостазу рідини та електролітів, натрійурезу; активності аденілат-циклази і регуляції вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних запасів, реліз нейромедіаторів і релаксацію гладеньких м'язових волокон; тромбоцитарного і судинного гемостазу; активності брадикінінової системи; модулювання трансмембранного сигналіngu у тч G-білка-зв'язаного рецептора, транскрипційної активності; позаклітинних кіназ, які є центральними сигнальними елементами каскадних реакцій, що регулюють клітинну проліферацію, диференціацію та реакції на стрес, передають позаклітинні сигнали до внутрішньоклітинних мішеней; тощо.

Аналіз розподілу алелей гена *AGT* (rs4762) у різних популяціях та расах та у мешканців Північної Буковини засвідчив, що отримана дистрибуція мінорного (*T*) та основного (*C*) алелей повністю відповідає такій для популяцій європеоїдної раси, із вірогідно більшою частотою мутаційного *T*-алеля, ніж у представників екваторіальної і переважної більшості популяцій азіатської рас (p<0,05) [NCBI rs4762]. Стосовно гена *GNB3* (rs5443), то статистично значимих відмінностей отриманих нами результатів у мешканців Північної Буковини та у представників європеоїдної раси, Південної Азії і латиноамериканців європейського походження не виявили. Однак, отримана нами частота мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) у обстежених Північної Буковини була у 2,0-3,37 разу меншою, а дикого *C*-алеля навпаки більшою за такі у популяціях екваторіальної раси, а також решти популяцій азійської раси (особливо Східна Азія) та латиноамериканців Афро-Карибського походження: $P_T=0,29$ проти $P_T=0,58-0,91$ та $P_C=0,71$ проти $P_C=0,09-0,42$, відповідно (p<0,001) [NCBI

rs5443]. Широкий розкид показників розподілу алелей гена *GNB3* (rs5443) в Азіатському регіоні, на нашу думку, може бути результатом тривалих міграційних процесів упродовж поколінь та генетичної неоднорідності популяцій.

*Отримало подальший розвиток твердження, що ймовірність ЕАГ збільшується за ЦД 2, обтяженої спадковості за ССЗ і збільшеного ОТ незалежно від алельного стану генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443): за ЦД 2 – у 7-13 разів (OR 95%CI: 1,0-101,6; $p \leq 0,048-0,003$), за збільшеного ОТ – у 3,5-26 разів (OR 95%CI: 1,13-97,55; $p \leq 0,044-0,001$), сильніше у пацієнтів із СС-генотипом гена *AGT* (rs4762), а за понаднормовим показником ОТ – вагомніше у власників *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443). За обтяженої ССЗ спадковості ризик ЕАГ зростає у 2,5-12 разів (OR 95%CI: 1,03-97,18; $p \leq 0,04-0,011$), вагомніше у власників *T*-алеля обох генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443). Необхідно зауважити, що надмірна маса тіла і ожиріння за збільшеними ОТ/ОС та ІМТ також підвищують ризик ЕАГ, але тільки у жінок-носіїв СС-генотипу гена *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443): за ОТ/ОС – у 4,5-25 разів (OR 95%CI: 1,16-90,2; $p \leq 0,035-0,001$), за ІМТ загалом у обстежених – у 3,26 разу (OR 95%CI: 1,03-10,32; $p = 0,037$), а надто у жінок – у 4,44 разу (OR 95%CI: 1,22-16,23; $p = 0,018$). Куріння напряду не асоціює із появою ЕАГ у обстеженій нами популяції мешканців Північної Буковини.*

*Вперше деталізовано роль генів *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443) у реалізації патогенетичного впливу на появу опасистості: відносна частота осіб із ожирінням переважає серед пацієнтів із ЕАГ, ніж серед практично здорових – на 37,50% ($\chi^2=16,49$; $p < 0,001$), незалежно від алельного стану гена *AGT* (rs4762): у власників СС-генотипу – на 20,84% ($\chi^2=5,63$; $p = 0,017$), *T*-алеля – на 12,49% ($\chi^2=4,37$; $p = 0,037$) відповідно, та у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) – на 30,56% ($\chi^2=17,96$; $p < 0,001$). Тоді як кількість таких із нормальною масою тіла домінує серед осіб контрольної групи із СС-генотипом гена *AGT* (rs4762) на 18,06% ($\chi^2=7,72$; $p = 0,005$).*

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ризик опасистості у хворих на ЕАГ високий, не залежить від алельного стану гена *AGT* (rs4762) і зростає сильніше у осіб із мутаційним *T*-алелем у генотипі у понад 4,5 рази (OR=4,60; OR 95%CI: 1,0-21,58; p=0,037), дещо слабше у гомозиготних власників дикого *C*-алеля – у понад 2,5 рази (OR=2,71; OR 95%CI: 1,17-6,28; p=0,018). А у пацієнтів із мінорним *T*-алелем гена *GNB3* ризик ожиріння зростає ще вагомніше – у понад 10 разів (OR=10,05; OR 95%CI: 2,30-40,11; p<0,001), за низьких шансів на його відсутність (OR=0,21; OR 95%CI: 0,08-0,47; p<0,001).

Знайшли подальшу еволюцію механізми розвитку дисліпідемії у хворих на ЕАГ, які характеризуються зміною ліпідного профілю частіше у власників *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) за зростанням вмісту тригліцеролів – на 25,77% ($\chi^2=4,16$; p=0,041), та погранично у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443), за елевацією рівня ХС ЛПНЩ – на 10,89% (p=0,052), відповідно. Що підтверджується і збільшенням шансів на високий рівень ТГ у хворих на ЕАГ із *CC*-генотипом гена *AGT* (rs4762) майже утричі (OR=2,92; OR 95%CI: 1,02-8,31; p=0,039). *T*-алель гена *GNB3* погранично збільшує ймовірність понаднормового вмісту ХС ЛПНЩ у крові (>3,0 ммоль/л) у хворих на ЕАГ у 7 разів (OR 95%CI: 0,95-61,46; p=0,051).

Отримані нами результати підтверджуються частково окремими дослідниками, які вивчали розвиток ГЛШ і ожиріння. Lavie CJ et al. [126] дослідили велику популяцію (n=30 920 осіб) у тч 11 792 пацієнтів із ожирінням (ІМТ \geq 30 кг/м²) і виявили у останніх більшу частоту аномальної геометрії ЛШ, включаючи концентричне ремоделювання (34 проти 32%), ексцентричну ГЛШ (7 проти 6%) та концентричну ГЛШ (8 проти 6%; p<0,0001). При цьому загальна смертність була нижчою у осіб із ожирінням, ніж у таких без нього, але ГЛШ підвищувала смертність загалом в обох групах [126]. У нашій роботі наявність ожиріння у хворих на ЕАГ також підвищує ймовірність ГЛШ у 2,5 разу. Стосовно зв'язку змін метаболізму і генетичних предиспозицій, то результати суперечливі. У тайванському дослідженні (загальна популяція n=983) [103] не

встановили статистично значимого зв'язку поліморфної ділянки гена *GNB3* (rs5443) із ожирінням, надмірною вагою, чи пов'язаними з ожирінням метаболічними ознаками, але рівень тригліцеридів (ТГ) і загального холестеролу (ЗХС) були вищими у осіб із *CC*-генотипом, ніж у таких із *T*-алелем ($P < 0,05$). Натомість, у мета-аналізі 15 досліджень (за участі загалом $n=10396$ осіб, з яких 3171 – із надмірною вагою, чи ожирінням, 7225 - контроль) навпаки було встановлено зв'язок 825C>T поліморфізму гена *GNB3* із надмірною вагою і ожирінням: *TT*-генотипу виявився генетичним предиктором ожиріння, особливо у чоловіків віком молодше 30 років [129]. У системному огляді та мета-аналізі, виконаному групою дослідників Faramarziyan N et al [76] також встановлено вірогідний зв'язок *TT*-генотипу гена *GNB3* і ожирінням (OR=1,24; 95%CI:1,04-1,47; $P=0,016$). Ці дані узгоджуються із отриманими нами результатами: у хворих на ЕАГ із *TT*-поліморфним варіантом гена *GNB3* (rs5443) спостерігали вищу концентрацію ЗХС крові на 13,95% ($P=0,037$), а мінорний *T*-алель підвищував ризик ожиріння у понад 10 разів (OR95%CI: 2,30-40,11; $P < 0,001$).

Стосовно асоціації гена *AGT* (rs4762) із метаболічними розладами, то наші результати частково узгоджуються із даними окремих досліджень, в яких також не встановлено зв'язку поліморфізму зазначеного гена із ліпідним профілем (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ) [102, 210]. Однак, ми виявили чітку залежність із вмістом глюкози, яка у носіїв *T*-алеля гена *AGT* була вірогідно вищою, ніж у власників *CC*-генотипу на 27,36% ($P_{CC}=0,032$). Подібні залежності отримали і інші дослідники, як у загальній популяції, так і у хворих на гіпертензію, діабетичну нефропатію, тощо [134, 155, 246]. Хоча в окремих роботах не було продемонстровано таких залежностей [210].

Отримали нове підтвердження дані про те, що тяжчий перебіг ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.) асоціює з більшою частотою ЕГ ЛШ на 15% ($\chi^2=4,02$ $p=0,045$) та збільшує ризик її появи у популяції утричі (OR 95%CI:1,0-9,07; $p=0,043$). Вперше встановлено, що поліморфні ва-

ріанти генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) не є предикторами тяжчого перебігу ЕАГ. Окрім того, не виявили залежності певного виду геометричної моделі ЛШ від статі та ІМТ.

Не мають аналогів отримані нами результати щодо ролі генів AGT (rs4762) і GNB3 (rs5443) у розвитку гіпертрофічних геометричних моделей міокарда ЛШ. ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ частіше зустрічається у носіїв мутаційного T-алеля гена AGT (rs4762) та CC-генотипу гена GNB3 (rs5443) на 26,29% ($\chi^2=3,88$; $p=0,015$) і 22,22% ($\chi^2=5,67$; $p=0,017$) відповідно. Тоді як КГ ЛШ навпаки домінує у гомозиготних власників основного C-алеля гена AGT (rs4762) та мутаційного T-алеля гена GNB3 (rs5443) на 29,13% ($\chi^2=4,50$; $p=0,01$) та 22,22% ($\chi^2=5,14$; $p=0,023$) відповідно. Епідеміологічний аналіз підтвердив зростання ризику появи ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ носіїв мутаційного T-алеля гена AGT (rs4762) у понад 4,5 рази (OR 95%CI:1,35-15,72; $p=0,019$) та у носіїв CC-генотипу гена GNB3 (rs5443) майже у 5 разів (OR 95%CI:1,22-19,21; $p=0,017$). Натомість, ризик КГ ЛШ збільшується у осіб із CC-генотипом гена AGT (rs4762) майже у 5 разів (OR 95%CI:1,45-15,28; $p=0,01$) та мутаційного T-алеля гена GNB3 – у 4 рази (OR 95%CI:1,15-13,95; $p=0,022$).

Нами вперше встановлено, що поліморфні варіанти генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) не визначають ризику змін глікемічного профілю у хворих на ЕАГ. Але при цьому, гіперглікемія підвищує ймовірність появи ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази (OR =4,69; OR 95%CI: 1,29-15,81; $p=0,008$).

Епідеміологічний аналіз не підтвердив зв'язку метаболічно-гормональних потенційних маркерів тяжчого перебігу ЕАГ за зниженим вмістом сумарних метаболітів вітаміну Д у крові ($D2+D3 <30$ нг/мл), іонізованого кальцію ($<1,12$ ммоль/л) та збільшеним рівнем паратгормону (ПТГ $>65,0$ пг/мл) із алельним станом генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443). Натомість, гіпокальціємія підвищує ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів (OR =6,12; OR 95%CI: 1,56-24,01; $p=0,012$). Ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) також підвищує ризик ЕГ ЛШ майже у 2,5 рази, однак невірогідно (OR =2,59; $p=0,095$).

Розширено та уточнено відомості щодо клінічного перебігу ЕАГ за різних видів гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ. Перебіг ЕАГ у осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ характеризується частішими ЕКГ-ознаками порушення серцевого ритму та провідності на 25,76%, ніж за КГ ЛШ ($\chi^2=3,92$; $p=0,048$), скаргами на головний біль і порушення сну – на 23,02% ($p=0,05$) і 30,79% ($\chi^2=5,46$; $p=0,019$) відповідно, а також частішими ознаками депресії – на 34,60% ($\chi^2=6,69$; $p=0,01$). Окрім того, серед таких хворих на ЕАГ із ЕГ ЛШ переважають особи з високим і дуже високим ризиком фатальних серцево-судинних подій у найближчі 10 років за шкалою SCORE ($>5,0$ уо) – на 27,29% ($\chi^2=4,01$; $p=0,045$).

Деталізовано наукові дані про те, що формування ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ супроводжується вищим рівнем АТ, ніж за КГ ЛШ: для САТ і ДАТ на 3,29% і 3,95% ($p\leq 0,05-0,04$). Також ЕГ ЛШ асоціює з більшим ІМТ та ОТ у жінок – на 7,80% і 7,40% ($p\leq 0,05-0,048$) відповідно, і супроводжується нижчим рівнем іонізованого Ca^{2+} крові, аніж за КГ ЛШ на 2,54% ($p=0,021$) із компенсаторно вищою концентрацією паратгормону на 23,86% ($p=0,047$), що свідчить про напруженість кальцієвого обміну у даних пацієнтів. Біохімічні параметри, а також показники ліпідного профілю крові статистично значимо не визначають розвиток певного виду гіпертрофічної геометричної моделі ЛШ. Необхідно зауважити, що у хворих на ЕАГ рівні АТ та аналізовані антропометричні параметри не залежать від поліморфних варіантів генів *AGT* (rs4762, 521C>T) та *GNB3* (rs5443, 825C>T).

Не мають аналогів встановлені нами результати, щодо асоціації активності окремих метаболічних процесів у хворих на ЕАГ із алельним станом генів *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443): у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) рівень глюкози перевищує такий у власників *CC*-генотипу на 27,36% ($P_{CC}=0,032$), при цьому коефіцієнт атерогенності навпаки нижчий – на 14,41% ($P_{CC}=0,047$) з вірогідною різницею у жінок – на 14,90% ($P_{CC}=0,046$); наявність у хворих на ЕАГ *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) асоціює з гіперхолестеролемією: вміст ЗХС

вірогідно переважає над таким у гомозиготних власників дикого *C*-алеля – на 13,95% ($P_{CC}=0,037$).

*Вперше знайшли подальший розвиток та поглиблене розуміння механізми взаємного впливу мінерального обміну на метаболічні процеси, які прямо, чи опосередковано залучені у розвиток ГЛШ і мають генетичне підґрунтя. У власників *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) встановили нижчий рівень сумарних метаболітів вітаміну D крові (на рівні "дефіцит") – на 14,97% ($P_{CC}=0,002$), на тлі компенсаторного зростання концентрації ПТГ – на 29,18% ($P_{CC}=0,025$). Отримані дані свідчать, що наявна у хворих на ЕАГ гіпокальціємія, хоч і не має статистично значимої залежності від алельного стану аналізованих нами генів, зумовлена частково і потенціюється вираженим дефіцитом 25-гідроксихолекальциферолу 25(OH)D крові, особливо у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762), що і зумовило збільшення у них ПТГ для підтримання гомеостазу кальцію на належному рівні. Гормонально-месенджерні показники регуляції мінерального обміну не мають залежності від алельного стану гена *GNB3* (rs5443).*

Примітно, що ПТГ підвищує концентрацію Ca^{2+} і фосфатів у крові, а рівень кальцію, своєю чергою, регулює синтез, секрецію та гідролітичне розщеплення ПТГ. Зниження Ca^{2+} призводить до стимуляції синтезу та вивільнення гормону парашитовидною залозою, а підвищення викликає протилежний ефект [29, 80]. Окрім того, висока концентрація Ca^{2+} індукує синтез та активність 25(OH)D, негативно регулюючи секрецію ПТГ в механізмі зворотного зв'язку [184, 233]. Необхідно зауважити, що у наших дослідженнях знижений вміст вітаміну D асоціював із підвищенням САТ, ДАТ, ІМТ, ОТ і ОС, гіперглікемією, збільшенням концентрації ТГ та компенсаторним зростанням ПТГ ($p<0,05$). За зниження іонізованого Ca^{2+} у хворих на ЕАГ ми виявили вищий САТ, більший ІМТ, обвід талії та рівень глюкози на тлі нижчого вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ ($p<0,05$) із тенденцією до зростання ПТГ. Отримані нами результати відображають складні взаємозалежні патофізіологічні механізми участі вітаміну D та Ca^{2+} у метаболізмі вуглеводів, ліпідів, ПТГ, змін гемодинаміки за підвищеної активності РААС.

Доповнено наукові дані про те, що тяжчий перебіг ЕАГ супроводжується зміною структурних параметрів міокарда ЛШ: елевація САТ і/чи ДАТ понад 160 /100 мм рт.ст. характеризується збільшенням товщини задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд) та відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ) на 3,45% ($p=0,044$) і 9,52% ($p=0,05$), відповідно.

*Вперше встановлено, що поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762, 521 C>T) та *GNB3* (rs5443, 825 C>T) асоціюють зі зміною структури міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЕАГ: у носіїв мутаційного T-алеля гена *AGT* (rs4762) більші ТЗСЛШд, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) та ВТСЛШ – на 2,52-4,54% ($p_{CC}\leq 0,017-0,001$), ніж у власників CC-генотипу; у носіїв мутаційного T-алеля гена *GNB3* (rs5443) більший діаметр аорти (Ao) на 12,88% ($p_{CC}<0,001$), ТМШПд та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у жінок – на 4,24% ($p_{CC}=0,05$) і 9,85% ($p_{CC}=0,045$) відповідно.*

*У групі контролю ІММЛШ залежить від алельного стану аналізованих генів *GNB3* (rs5443) та *AGT* (rs4762): у жінок із T-алелем гена *GNB3* (rs5443) та у носіїв T-алеля гена *AGT* (rs4762) незалежно від статі ІММЛШ, варіюючи у межах нормальних значень, переважає над таким у осіб із CC-генотипом обох генів – у жінок на 22,11% ($p=0,024$) і 16,88% ($p=0,018$), а у чоловіків – на 25,97% ($p=0,016$) відповідно.*

Отримала подальший розвиток теорія участі 25-гідроксикальциферолу та іонізованого Ca^{2+} у розвитку ГЛШ за ЕАГ. Гіповітаміноз D у хворих на ЕАГ супроводжуються структурною перебудовою стінок міокарда ЛШ: у пацієнтів за зниженого рівня 25-гідроксикальциферолу крові (Vit D <30 нг/мл) виявили більший розмір лівого передсердя (ЛП), ММЛШ – на 6,39% ($p=0,047$) і 13,32% ($p=0,042$), а також ІММЛШ у жінок – на 10,95% ($p=0,048$), на тлі нижчої фракції викиду ЛШ (ФВ) – на 4,55% ($p=0,036$). За гіпокальціємії ($Ca^{2+}<1,12$ ммоль/л) у хворих на ЕАГ встановили меншу товщину стінок гіпертрофованого міокарда ЛШ, ніж за нормальної його концентрації, а також нижчий ІММЛШ на тлі кращої скоротливої функції ЛШ: ТЗСЛШд – на 4,25%

($p=0,048$), ТМШПд – на 4,13% ($p=0,049$), ВТСЛШ – на 6,67% ($p=0,017$), погранично менший ІММЛШ – на 6,85% ($p=0,052$), за вищої ФВ – на 5,22% ($p=0,046$), відповідно, що підтверджує гіпотезу активного залучення кальцію у процес ремоделювання та гіпертрофії міокардіоцитів для забезпечення активності як компонентів РААС, так і цитокінових механізмів імунної відповіді (КТ-1, gp130/LIF).

Окремими дослідженнями встановлено, що ПТГ тісно пов'язаний з ІММЛШ у пацієнтів із ожирінням та гіпертензією, чи без неї, а також у здорових осіб, незалежно від плазмового рівня Ca^{2+} і АТ [32]. Доведено, що ПТГ є значущим предиктором ІММЛШ у чоловіків і жінок віком старше та молодше 60 років ($n=2040$) загальної популяції без ССЗ, які не приймали антигіпертензивних препаратів. Окрім того, сироваткові значення ПТГ у верхньому діапазоні норми пов'язані з вищим на 14% ІММЛШ, порівняно зі значеннями ПТГ нижнього діапазону норми, незалежно від статі. Хоча, сироватковий ПТГ значно вищий у чоловіків із ГЛШ, ніж у решти популяції ($P<0,01$) [193]. У нашій роботі встановлено прямий помірний зв'язок ПТГ із ЕхоКГ ознаками ГЛШ: із ТЗСЛШд у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762), а також із ММЛШ та ІММЛШ у жінок-носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443). Натомість виявили зворотній зв'язок вітаміну D із ММЛШ та ІММЛШ у чоловіків-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762), а іонізований Ca^{2+} негативно корелював із ІММЛШ у чоловіків-носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) та діаметром аорти ($r=-0,36$; $P=0,039$).

Доповнено наукові дані про те, що перебіг ЕАГ за гіповітамінозу D характеризується вищими рівнями САТ і ДАТ – на 7,75% ($p=0,023$) і 4,94% ($p=0,05$), більшим ІМТ – на 23,49% ($p=0,002$), ОТ і ОС – на 11,68% ($p=0,015$) і 8,69% ($p=0,018$) відповідно. Окрім того зниження концентрації 25(OH)D опосередковує гормонально-метаболічні відхилення: зростає рівень глюкози венозної крові на 40,89% ($p=0,035$), ТГ – на 57,36% ($p=0,033$) і ПТГ – на 31,70% ($p=0,047$) відповідно.

У обстеженій нами популяції хворих на ЕАГ зниження концентрації іонізованого Ca^{2+} крові ($<1,12$ ммоль/л) також асоціює з гемодинамічними та метаболічними змінами: погранично вищим САТ – на 4,88% ($p=0,052$), більшим ІМТ – на 11,16% ($p=0,045$) і ОТ – на 7,14% ($p=0,046$), вищим рівнем глюкози – на 37,28% ($p=0,02$) на тлі нижчого вмісту ХС ЛПВЩ – на 17,97% ($p=0,017$).

Нами вперше виконано кореляційний аналіз структурно-функціональних ЕхоКГ показників міокарда, демографічних, клінічних, антропометричних та метаболічних параметрів у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443).

Розширено і доповнено дані про те, що у хворих на ЕАГ на структурні параметри міокарда, які визначають величину ГЛШ та вид його геометричної моделі впливають наступні показники з помірною силою: КГ ЛШ розвивається за низького рівня ХС ЛПВЩ ($r=-0,59$; $p=0,008$), іонізованого Ca^{2+} крові ($r=-0,50$; $p=0,03$) та зростання вмісту ПТГ ($r=0,40$; $p=0,05$) і високих ЕхоКГ показників: збільшення розмірів ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ ($r=0,47-0,65$; $p\leq 0,04-0,002$).

Вперше встановлено, що у носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) структуру міокарда прямо визначають окремі антропометричні параметри з помірною силою зв'язку: ОТ, ОС і ОТ/ОС ($r=0,30-0,51$; $p\leq 0,038-0,001$). На ММЛШ та відповідні індексовані показники маси міокарда у даних пацієнтів впливають додатково прямо тяжкість ЕАГ і рівень САТ ($r=0,30-0,33$; $p\leq 0,034-0,02$), а також показники ліпідного обміну: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, КА ($r=0,28-0,42$; $p\leq 0,05-0,002$), інші структурні параметри серцевого м'яза: діаметр A_0 , розмір ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд та ВТСЛШ ($r=0,32-0,62$; $p\leq 0,022-0,001$). Натомість зворотно на розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ за показником ММЛШ впливали ХС ЛПВЩ, концентрація холекальциферолу крові та ФВ ЛШ ($r=-0,29-/-0,36$; $p\leq 0,041-0,009$);

Вперше виявлено, що у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) на товщину стінок міокарда (ТЗСЛШд, ТМШПд) та їх масу прямо помірно впливають вік, тяжкість ЕАГ і САТ ($r=0,45-0,57$; $p\leq 0,05-0,01$), а також ІМТ і ОС ($r=0,47-0,50$;

$p \leq 0,04-0,028$). Окрім того товщина стінок прямо помірно корелює із вмістом ПТГ крові ($r=0,52$; $p=0,022$) і зворотно з ХС ЛПВЩ ($r=0,50$; $p=0,028$) та ФВ ЛШ ($r=-0,52$ -/ $-0,65$ /; $p \leq 0,022-0,002$). Встановили помірну та сильну залежність параметрів, що визначають ГЛШ, від низки ЕхоКГ даних: ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ особливо у чоловіків і ВТСЛШ ($r=0,46-0,81$; $p \leq 0,045-0,001$).

Стосовно гена *GNB3* (rs5443), то *не мають світових аналогів отримані нами дані*, що у хворих на ЕАГ із СС-генотипом масу міокарда та товщину його стінок за окремими показниками визначають стать (сильніше у чоловіків), обвід талії та обтяжений сімейний анамнез за ССЗ ($r=0,33-0,37$; $p \leq 0,028-0,049$), окрім того ТГ і КА ($r=0,38$; $p=0,023$ і $r=0,39$; $p=0,019$), а також зміни ЕхоКГ параметрів: Ао, ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд, ВТСЛШ ($r=0,35-0,78$; $p \leq 0,039-0,001$). За наявності *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) у хворих на ЕАГ на структурні параметри міокарда, що визначають його масу загалом та товщину окремих стінок, впливають прямо з помірною силою: тяжкість ЕАГ, рівні САТ і ДАТ ($r=0,41-0,42$; $p \leq 0,014-0,01$), антропометричні показники – ІМТ, ОТ, ОС ($r=0,36-0,38$; $p \leq 0,033-0,022$), концентрація ПТГ крові ($r=0,34-0,35$; $p \leq 0,045-0,035$), зворотно – рівень іонізованого Ca^{2+} сироватки ($r=-0,36$; $p \leq 0,039-0,031$). ММЛШ та асоційовані показники корелюють негативно з ФВ ЛШ ($r=-0,40$ -/ $-0,55$ /; $p \leq 0,015-0,001$) і прямо зв'язані з діаметром Ао, ТЗСЛШд, ТМШПд і ВТСЛШ ($r=0,42-0,67$; $p \leq 0,011-0,001$). Таким чином, матриця кореляцій засвідчує широкий спектр впливу показників на розвиток ГЛШ з урахуванням генетичних predisпозицій.

У чисельних дослідженнях вивчались потенційні гени-кандидати ГЛШ, які кодують важкі ланцюги β -міозинових білків міокарда, протеїни саркомер і регулюють таким чином структурні зміни стінок серця, гладеньком'язових волокон артеріальних судин, впливають на гемодинамічне навантаження, кальцієвий гомеостаз, гормони, субстратний метаболізм, фактори росту, енергетичний метаболізм і клітинний сигналінг [37, 47, 64, 241]. У звіті дослідження HyperGEN припущено, що поліморфізм делеції інсерції ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE I/D) та варіанти гена *AGT* можуть взаємодіяти, модулюючи ефекти

ГЛШ, і можуть відрізнятися залежно від етнічної належності [117]. Поліморфізм гена рецептора AGTRII типу 2 (+1675 G/A) було пов'язано з аномальною геометрією ЛШ у молодих чоловіків із легкою гіпертензією. Також виявлено, що SNP (-344 C/T) гена альдостерон-синтази CYP11B2 асоціює з ексцентричною ГЛШ за ЕАГ [60, 232]. Окрім того, поліморфізм гена β -1 адренергічного рецептора (при заміні гліцину замість аргініну в позиції 389) впливає на ММЛШ у пацієнтів із нирковою недостатністю [221], як і *C825T* поліморфізм субодиниці β 3 G-білка (*GNB3*) асоціює з ММЛШ за гіпертензії [171]. Наше дослідження надає докази, що *T*-алель гена *GNB3* (rs5443) та *CC*-генотип гена *AGT* (rs4762) істотно підвищують ризик КГ ЛШ, натомість за *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) та *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) зростає ймовірність ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у 4-5 разів, відповідно ($p < 0,05$).

Отримані відкриття значно розширюють існуюче розуміння ролі генетичних факторів у розвитку ГЛШ за ЕАГ, а поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443) можна розглядати як незалежні і надійні фактори її ризику.

Отримані нами результати на момент виконання дослідження не мали світових аналогів згідно доступних ресурсів до світових баз даних: Cochrane Library, EBSCO, GWAS, MEDLINE/PubMed Central, SciELO, Scopus, NCBI, JAMA, BioMed Central, LILACS, Bioline International, тощо.

Таким чином, нами вперше досліджено нові механізми розвитку ГЛШ за первинної АГ з урахуванням метаболічних і гормональних змін, мінерального обміну, гуморальних і антропометричних маркерів, гендерних та молекулярно-генетичних предиспозицій (*AGT*, rs4762) та *GNB3*, rs5443).

Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи ранньої діагностики і прогнозування ГЛШ за ЕАГ, а також тяжчого перебігу захворювання, виділено групи ризику. З цією метою рекомендовано, окрім традиційних методів експертизи ГЛШ, визначати додатково вміст у крові сумарних метаболітів вітаміну D (25(OH)D), іонізованого Ca^{2+} , паратгормону, ліпідний спектр, рівень глюкози та алельний стан генів *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443).

Нами розширено і доповнено наукове бачення складного, мультисистемного механізму розвитку ГЛШ за ЕАГ із урахуванням чисельних підпорядкованих і взаємозалежних ланок, що є результатом комплексної взаємодії геному, епігеномних структур, протеому, метаболому, чинників довкілля, стилю життя індивіда та низки персональних факторів. З цією метою, на підставі отриманих результатів, виконано системний аналіз окремих ланок патогенезу ГЛШ через гуморальні чинники (сумарні метаболіти вітаміну D, паратгормон, мінеральний обмін), ліпідний дисбаланс і глікемічний статус, генетичні предикти (*AGT*, rs4762 та *GNB3*, rs5443), структурні зміни стінок міокарда (ЕхоКГ), клінічні, антропометричні і гемодинамічні особливості, статеву залежність та обтяжений анамнез, тощо. Зазначене вище дозволило встановити невідомі раніше зв'язки показників, які визначають розвиток ГЛШ у обстеженій нами популяції хворих на первинну гіпертензію.

Удосконалена нами діагностика і прогнозування ГЛШ за ЕАГ може стати підґрунтям для корекції медичної допомоги з урахуванням сучасних рекомендацій та протоколів, персоналізованого лікування, проведення індивідуалізованих профілактичних заходів та прогнозування тяжчого перебігу недуги, чи її можливих ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено і теоретично обґрунтовано результати вперше виконаного наукового дослідження, а також наведено нове сучасне вирішення актуального науково-практичного завдання за спеціальністю "Медицина": покращення діагностики і прогнозування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка за артеріальної гіпертензії залежно від метаболічно-гормональних змін, мінерального обміну, молекулярно-генетичних і супутніх чинників.

1. Розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) реалізується через широкий спектр гемодинамічних, гормональних, вазоактивних, метаболічних, молекулярно-генетичних та рецепторних сигнальних шляхів. Формування ексцентричної моделі ГЛШ (ЕГ ЛШ) асоціює з вищим рівнем артеріального тиску, ніж за концентричної ГЛШ (КГ ЛШ), більшим індексом маси тіла (ІМТ) та обводом талії (ОТ) у жінок – на 7,80% і 7,40% ($p \leq 0,05-0,048$), нижчим рівнем іонізованого Ca^{2+} крові – на 2,54% ($p=0,021$) із компенсаторно вищою концентрацією паратгормону (ПТГ) на 23,86% ($p=0,047$). Перебіг ЕАГ із ЕГ ЛШ характеризується частішими ЕКГ-ознаками змін серцевого ритму і провідності на 25,76% ($p=0,048$), скаргами на головний біль і порушення сну – на 23,02% і 30,79% ($p=0,019$), ознаки депресії – на 34,60% ($p=0,01$), більшою кількістю осіб із високим і дуже високим ризиком фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE ($>5,0$ уо) – на 27,29% ($p=0,045$). Показники ліпідного профілю не визначають розвиток певного виду геометричної моделі ГЛШ.

2. У мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ, у 15,97% випадків зустрічається мутаційний *T*-алель гена *AGT* (rs4762, 521C>T), що є частіше на 9,72%, ніж у практично здорових ($\chi^2=5,13$; $p=0,023$), тоді як відносна частота поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443, 825C>T) вірогідно між групами не відрізнялася. За даними бінарної логістичної регресії ризик успадкування ЕАГ зростає у носіїв мінорного *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) за аддитивною та домінантною

моделями за відсутністю такої залежності для $825C>T$ поліморфізму гена *GNB3*. Комбінація мутаційних алелей двох генів у генотипі (*T*-алель_{*AGT*}/*T*-алель_{*GNB3*}) збільшує ймовірність ЕАГ майже у 5 разів (OR=4,60; p=0,037), особливо у жінок (OR=5,0; p=0,02), дещо менше – за поєднання мінорного *T*-алеля гена *AGT* та основного *C*-алеля гена *GNB3* (*T*-алель_{*AGT*}/*C*-алель_{*GNB3*}) (OR=4,23; p=0,009), що підтверджує домінуючу роль *T*-алеля гена *AGT* в предикції появи ЕАГ.

3. Гени *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) реалізують свій патогенетичний вплив на розвиток і прогресування певного виду геометричної моделі ГЛШ у хворих на ЕАГ: *T*-алель гена *AGT* (rs4762) та *CC*-генотип гена *GNB3* (rs5443) підвищують ризик появи ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази (p=0,019) та 5 разів (p=0,017); натомість, ризик КГ ЛШ збільшується у осіб із *CC*-генотипом гена *AGT* (rs4762) та мутаційним *T*-алелем гена *GNB3* майже у 5 (p=0,01) та 4 рази (p=0,022) відповідно. Поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) не є предикторами тяжчого перебігу ЕАГ. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.) характеризується більшою частотою ЕГ ЛШ на 15% (p=0,045) та збільшує ризик її появи у популяції утричі (OR 95%CI:1,0-9,07; p=0,043).

4. Поліморфні варіанти генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) асоціюють зі зміною структури міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЕАГ: у носіїв мутаційного *T*-алеля гена *AGT* більші товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд), товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) та відносна товщина стінки ЛШ (ВТСЛШ) – на 2,52-4,54% (p_{CC}≤0,017-0,001); у носіїв мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) більший діаметр аорти (Ао) на 12,88% (p_{CC}<0,001), ТМШПд та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у жінок – на 4,24% (p_{CC}=0,05) і 9,85% (p_{CC}=0,045) відповідно.

5. Перебіг ЕАГ за ГЛШ характеризується появою дисліпідемії, частіше у власників *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) за зростанням вмісту тригліцеролів (ТГ) – на 25,77% (p=0,041) та, погранично, у носіїв *T*-алеля гена *GNB3*

(rs5443) за елевацією рівня ХС ЛПНЩ – на 10,89% ($p=0,05$). Зміна глікемічного профілю у хворих на ЕАГ не асоціює з поліморфними варіантами генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443). Однак, гіперглікемія підвищує ризик появи ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази ($p=0,008$), а ожиріння майже у 2,5 рази.

6. Гормонально-месенджерні показники регуляції мінерального обміну не мають залежності від алельного стану гена *GNB3* (rs5443), тоді як у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) встановили нижчий рівень сумарних метаболітів вітаміну D крові (25(OH)D на рівні "дефіцит") – на 14,97% ($P=0,002$), на тлі компенсаторного зростання концентрації паратгормону (ПТГ) – на 29,18% ($P=0,025$). Гіповітаміноз D у хворих на ЕАГ супроводжуються структурною перебудовою стінок міокарда ЛШ: у пацієнтів за зниженого рівня 25(OH)D крові (<30 нг/мл) виявили більший розмір лівого передсердя (ЛП), ММЛШ – на 6,39-13,32% ($p\leq 0,047$), а також ІММЛШ у жінок – на 10,95% ($p=0,048$), на тлі нижчої фракції викиду ЛШ (ФВ) – на 4,55% ($p=0,036$). Гіпокальціємія (за вмістом іонізованого $Ca^{2+} < 1,12$ ммоль/л) підвищує ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів ($OR=6,12$; $p=0,012$).

7. Матриця кореляцій засвідчує ширший спектр впливу змінних на розвиток геометричної моделі гіпертрофованого міокарда у хворих на ЕАГ: КГ ЛШ розвивається за низького рівня ХС ЛПВЩ ($r=-0,59$; $p=0,008$), іонізованого Ca^{2+} крові ($r=-0,50$; $p=0,03$), зростання вмісту ПТГ ($r=0,40$; $p=0,05$) і збільшення ЕхоКГ показників – розмірів ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ ($r=0,47-0,65$; $p\leq 0,04-0,002$). У носіїв мутаційних *T*-алелей генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) на товщину стінок міокарда (ТЗСЛШд, ТМШПд) та їх масу прямо помірно впливають вік, тяжкість ЕАГ ($r=0,41-0,57$; $p\leq 0,05-0,01$), а також ІМТ і ОС ($r=0,47-0,50$; $p\leq 0,04-0,028$); окрім того товщина стінок прямо помірно корелює з вмістом ПТГ крові ($r=0,34-0,52$; $p\leq 0,045$) і зворотно з рівнем іонізованого Ca^{2+} ($r=-0,36$; $p\leq 0,039-0,031$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,50$; $p=0,028$) та ФВ ЛШ ($r=-0,52$ / $-0,65$; $p\leq 0,022$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращання ранньої діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка за артеріальної гіпертензії та прогнозування тяжчого перебігу захворювання рекомендовано визначати додатково вміст у крові сумарних метаболітів вітаміну D (25(OH)D₃), іонізованого Ca²⁺, паратгормону, ліпідний спектр, рівень глюкози та алельний стан генів *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443).

2. Для прогнозування розвитку гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ у хворих на ЕАГ, з метою ранньої профілактики та попередження ускладнень, слід відносити до груп високого ризику:

- Формування КГ ЛШ – носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762) та мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443), осіб із дисліпідемією (за збільшенням рівня ТГ і ХС ЛПНЩ), зі зниженим рівнем 25(OH)D крові (<30 нг/мл), ожирінням (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) незалежно від статі;
- Формування ЕГ ЛШ – носіїв *T*-алеля гена *AGT* (rs4762) та *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443), осіб із тяжчим перебігом ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.), із гіперглікемією, зниженим рівнем 25(OH)D крові (<30 нг/мл), гіпокальціємією (за вмістом іонізованого Ca²⁺ <1,12 ммоль/л), зростанням ПТГ (>65,0 пг/мл), жінок із ожирінням (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) та збільшеним ОТ (>88 см).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Воронюк К. Поліморфні варіанти генів AGT (RS4762) та GNB3 (RS5443), як чинники ризику тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії. Українські медичні вісті. 2022;14(3-4):144.
2. Воронюк КО, Сидорчук ЛП, Гінгуляк ОМ, Репчук ЮВ, Сем'янів ММ, Соколенко АА, та ін. Поліморфні варіанти гена AGT (rs4762), як предиктори зміни геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2022 Гру 01; Умань. с.310-5.
3. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic-hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(4):65-70. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10)
4. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Залежність змін показників ліпідного обміну від поліморфних варіантів гена GNB3 у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. В: Матеріали II 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. с. 232-5.
5. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;22(1):3-8. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01)
6. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Роль поліморфізму генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії. Буковинський медичний вісник. 2022;26(3):20-4. doi: [10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4)

7. Воронюк КО. The role of polymorphism of AGT gene (rs4762) in the development of essential hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 106.

8. Воронюк КО. Association of GNB3 gene polymorphism (rs5443) with indicators of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension considering gender. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2021 Лютий 8, 10, 15. Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 111.

9. Воронюк КО. Dependence of lipid metabolism on polymorphic variants of the GNB3 gene in patients with primary arterial hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 108.

10. Воронюк КО. Залежність змін гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка від клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників метаболічного обміну. Східноукраїнський медичний журнал. 2023;11(1):32-40. doi: [10.21272/eumj.2023;11\(1\):32-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(1):32-40)

11. Воронюк КО. Роль поліморфізму гена GNB3 у розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020, с. 112.

12. Кобець АВ, Копиця МП, Титаренко НВ, Родіонова ЮВ. Роль спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з інфарктом міокарда. Патологія. 2021. Т18 №1(51):117-124. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.224145>
13. Коваль СМ, Снігурська Ю. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року. Раціональна фармакотерапія. 2019; 2(50-51):11-18. [http://rpht.com.ua/uploads/files/2019/1-2\(50-51\)/rft19_1_2_11-19_e6bdabdb5c2e94667a2da8c0f401ba19.pdf](http://rpht.com.ua/uploads/files/2019/1-2(50-51)/rft19_1_2_11-19_e6bdabdb5c2e94667a2da8c0f401ba19.pdf) . Accessed August 10, 2022.
14. Мармоза АТ. Практикум з математичної статистики. Київ:Кондор; 2004. 264 с.
15. Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань." Київ:МОЗ; 2016. 54с.
16. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ:МОЗ; 2012. 108.
17. Нетяженко ВЗ, Божко ЛІ, Гідзинська ІМ, Волобуєва ЗВ, Клименко ЛВ, Корж ОМ, та ін. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова. Київ: Державний експертний центр МОЗ України; 2017. 185с. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf
18. Серєда ЮВ. Суспільне здоров'я та біостатистика для соціологів: досвід міжнародної програми досліджень та тренінгів у штаті Нью-Йорк, США (The New York State International Training Program). Український соціум. 2013;3:172-174
19. Сидорчук ЛП. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії. Чернівці: БДМУ, 2010. 532 с.

20. Alvacı H, Çopur B, Adaş M. Correlation between left ventricular mass index and calcium metabolism in patients with essential hypertension. *Balkan Med J.* 2013;30:85-89.
21. Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, Danielsen R, Lopez B, Diez J, Jarolim P, Seidman J, Seidman CE, Ho CY, Gunnarsson GT. Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (MYBPC3) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart.* 2020;7(1):001220. doi: [/10.1136/openhrt-2019-001220](https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001220)
22. ADVANCE Echocardiography Substudy Investigators, ADVANCE Collaborative Group. Effects of perindopril-indapamide on left ventricular diastolic function and mass in patients with type 2 diabetes: the ADVANCE Echocardiography Substudy. *J Hypertens.* 2011;29(7):1439-47.
doi:[097/HJH.0b013e3283480fe9](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283480fe9)
23. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, *et al.* Ability of Nontraditional Risk Factors and Inflammatory Biomarkers for Cardiovascular Disease to Identify High Cardiometabolic Risk in Adolescents: Results From the Lab-Med Physical Activity Study. *J Adolesc Health.* 2018;62(3):320-326.
24. Al-Banna N, Lehmann C: Oxidized LDL and LOX-1 in experimental sepsis. *Mediators Inflamm.* 2013:761789. doi:[10.1155/2013/761789](https://doi.org/10.1155/2013/761789)
25. Ali M, Abdulbas M, Mahdie H, Tahmine H, Nasrin A, Fatemeh S. Inhibition of GTPase Rac1 expression by vitamin D mitigates pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *IJC Heart & Vasculature.* 2021;37. doi:[10.1016/j.ijcha.2021.100922](https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100922)
26. Allison S. Control of blood calcium concentration by renal CaSR. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8:552. doi:[10.1038/nrneph.2012.173](https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.173)
27. Alsaad, A.M.S. Dasatinib induces gene expression of CYP1A1, CYP1B1, and cardiac hypertrophy markers (BNP, β -MHC) in rat cardiomyocyte H9c2 cells. *Toxicol. Mech. Methods.* 2018;28:678–684
doi:[10.1080/15376516.2018.1497746](https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1497746)

28. Anderson G, Mazzoccoli G. Left Ventricular Hypertrophy: Roles of Mitochondria CYP1B1 and Melatonergic Pathways in Co-Ordinating Wider Pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4068. [doi:10.3390/ijms20164068](https://doi.org/10.3390/ijms20164068)
29. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *European Heart Journal.* 2004;25(20):1776-1787. [doi:10.1016/j.ehj.2004.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.010)
30. Ariyandy A, Sakai C, Ishida M, Mizuta R, Miyagawa K, Tashiro S, Kinomura A, Hiraaki K, Ueda K, Yoshizumi M, Ishida T. XRCC3 polymorphism is associated with hypertension-induced left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res.* 2018;41(6):426-434. doi:[10.1038/s41440-018-0038-0](https://doi.org/10.1038/s41440-018-0038-0)
31. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):177-232. doi:[10.1016/j.jacc.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010)
32. Assaad SN, El-Aghoury AA, El-Sharkawy EM, Elsherbiny TM, Osman AA. Parathormone (PTH) is strongly related to left ventricular mass index (LVMI) in hypertensives, obese, and normal control. *Alexandria J Medicine.* 2018; 54:303-306. [doi:10.1016/j.ajme.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.10.002)
33. Brian L, Arnold SV, Madrazo J, et al. The adverse impact of diabetes mellitus on left ventricular remodeling and function in patients with severe aortic stenosis. *Circ Heart Fail.* 2011;(4):286-292. doi: [10.1161/circheartfailure.110.960039](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.110.960039)
34. Bacharova L, Chevalier P, Gorenek B, Jons C, Li YG, Locati ET, Maanja M, Pérez-Riera AR, Platonov PG, Ribeiro ALP, Schocken D, Soliman EZ, Svehlikova J, Tereshchenko LG, Ugander M, Varma N, Zaklyazminskaya E, Ikeda T. ISE/ISHNE Expert Consensus Statement on ECG Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy: The Change of the Paradigm. The joint paper of the International Society

of Electrocardiology and the International Society for Holter Monitoring and Non-invasive Electrocardiology. *J Electrocardiol.* 2023;(81):85-93. doi:[10.1016/j.jelectrocard.2023.08.005](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.08.005)

35. Bang CN, Gerds E, Aurigemma GP, Boman K, de Simone G, Dahlöf B, Køber L, Wachtell K, Devereux RB. Four-group classification of left ventricular hypertrophy based on ventricular concentricity and dilatation identifies a low-risk subset of eccentric hypertrophy in hypertensive patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;(7):422–429. doi:[10.1161/circimaging.113.001275](https://doi.org/10.1161/circimaging.113.001275)

36. Barut Z, Cabbar AT, Yilmaz SG, Akdeniz FT, Simsek MA, Capar B, Degertekin M, Dalan AB, Yerebakan H, Isbir T. Investigation of Circulating miRNA-133, miRNA-26, and miRNA-378 as Candidate Biomarkers for Left Ventricular Hypertrophy. *In Vivo.* 2021;35(3):1605-1610
DOI: [10.21873/invivo.12417](https://doi.org/10.21873/invivo.12417)

37. Bella JN, Göring HH. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(4):267-78. PMID: 23173100.

38. Bendiab STN, Meziane-Tani A, Ouabdesselam S, et al. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1463–72
doi:[10.1177/2047487317721644](https://doi.org/10.1177/2047487317721644)

39. Benetos A, Giron A, Joly L, Temmar M, Nzietchueng R, Pannier B, Bean K, Thomas F, Labat C, Lacolley P. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: a 16-year longitudinal study. *Am J Hypertens.* 2013;26(12):1421–7. doi:[10.1093/ajh/hpt141](https://doi.org/10.1093/ajh/hpt141)

40. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A *et al.* American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:56-528. doi:[/10.1161/CIR.0000000000000659](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659)

41. Biering-Sorensen T, Biering-Sorensen SR, Olsen FJ, et al. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10.

42. Bin Z, Rodrigo M, Goodarz D, Leanne M, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021; 398(10304):957-980.

[doi:10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)

43. Birnbaum Y, Alam M. LVH and the diagnosis of STEMI - how should we apply the current guidelines? *J Electrocardiol*. 2014;47(5):655-60
[doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.06.001)

44. Boner G, Cooper ME, McCarroll K, et al. Adverse effects of left ventricular hypertrophy in the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *Diabetologia*. 2005;48:1980-1987.
[doi:10.1007/s00125-005-1893-1](https://doi.org/10.1007/s00125-005-1893-1)

45. Bornstein AB, Rao SS, Marwaha K. Left Ventricular Hypertrophy. [Updated 2022 Jul 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557534/>

46. Bornstein AB, Rao SS, Marwaha K. Left Ventricular Hypertrophy. [Updated 2023 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557534/>

47. Borrelli F, Losi MA, Canciello G, Todde G, Perillo EF, Ordine L, Frisso G, Esposito G, Lombardi R. Sarcomeric versus Non-Sarcomeric HCM. *Cardiogenetics*. 2023;13:92-105. [doi:/10.3390/cardiogenetics13020009](https://doi.org/10.3390/cardiogenetics13020009)

48. Can M, Sag, Celio X.C. Santos, Ajay M. Shah. Redox regulation of cardiac hypertrophy *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2014;(73):103-111 [doi:10.1016/j.yjmcc.2014.02.002](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.02.002)

49. Carlucci A, Lignitto L, and Feliciello A. Control of mitochondria dynamics and oxidative metabolism by cAMP, AKAPs and the proteasome. *Trends Cell Biol.* 2008;(8):604–613. doi: [10.1016/j.tcb.2008.09.006](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.09.006)
50. Carnegie GK, Soughayer J, Smith FD, Pedroja BS, Zhang F, Diviani D, et al. (2008). AKAP-Lbc mobilizes a cardiac hypertrophy signaling pathway. *Mol. Cell.* 2008;(32): 169–179. doi: [10.1016/j.molcel.2008.08.030](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.08.030)
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hypertension Cascade: Hypertension Prevalence, Treatment and Control Estimates Among US Adults Aged 18 Years and Older Applying the Criteria From the American College of Cardiology and American Heart Association's 2017 Hypertension Guideline – NHANES 2013-2016. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services;2019. Updated 2020. Accessed August 10, 2021. https://nccd.cdc.gov/CKD/AreYouAware.aspx?emailDate=May_2020.
52. Chiattarella GG, Boccella N, Paolillo R, Cattaneo F, Trimarco V, Franzone A, D'Apice S, Giugliano G, Rinaldi L, Borzacchiello D, Gentile A, Lombardi A, Feliciello A, Esposito G, Perrino C. Loss. of Akap1 Exacerbates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Front Physiol.* 2018 28;9:558. doi:[10.3389/fphys.2018.00558](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00558)
53. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1049-52.
54. Chen JF, Murchison EP, Tang R, Callis TE, Tatsuguchi M, Deng Z, et al. Targeted deletion of dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(6):2111–6. doi:[10.1073/pnas.0710228105](https://doi.org/10.1073/pnas.0710228105)
55. Cifková R. Prednosti a zápory EKG diagnostiky hypertrofie levé komory Advantages and disadvantages of ECG diagnosis in left ventricular hypertrophy. *Vnitr Lek.* 2002;48(1):103-8
56. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, et al. Effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2014;27(2):146–56. [doi:/10.1093/ajh/hpt215](https://doi.org/10.1093/ajh/hpt215).

57. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancina G, Morganti A., Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens.* 2012; 26(6):343-9. doi:[10.1038/jhh.2011.104](https://doi.org/10.1038/jhh.2011.104)
58. Dai F, Liu Y, Shi H, Ge S, Song J, Dong L, Yang J. Association of genetic variants in GN β 3 with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1823-30. doi:[10.1007/s10620-014-3057-y](https://doi.org/10.1007/s10620-014-3057-y)
59. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *J Am Med Assoc.* 2010;304:2503–2512. doi: [10.1001/jama.2010.1768](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1768)
60. Delles C, Erdmann J, Jacobi J, Hilgers KF, Fleck E, Regitz-Zagrosek V, Schmierer RE. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):878-84. doi:[10.1016/s0735-1097\(00\)01174-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01174-8)
61. Deschepper CF, Boutin-Ganache I, Zahabi A, Jiang Z. In search of cardiovascular genes. Interaction between phenotypes and genotypes. *J Hypertension.* 2002;39:332-336.
62. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* 2004; 292(19):2350-6. doi:[10.1001/jama.292.19.2350](https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350)
63. Dian W, Jian-Zhong Xu, Wei Zhang, Chen Yi, Jian Li, Yinghua An, Rui Bian, Ji-Guang W. Performance of Electrocardiographic Criteria for Echocardiographically Diagnosed Left Ventricular Hypertrophy in Chinese Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension.* 2020;33(9):831-836. doi:[10.1093/ajh/hpaa083](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa083)
64. Diet F, Graf C, Mahnke N, Wassmer G, Predel HG, Palma-Hohmann I, Rost R, Bohn M. ACE and angiotensinogen gene phenotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest.* 2001;10:836-842.

65. Diviani D, Dodge-Kafka K L, Li J, and Kapiloff MS. (2011). A-kinase anchoring proteins: scaffolding proteins in the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011;301:1742–1753. doi:[10.1152/ajpheart.00569.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00569.2011)
66. Draper TS Jr, Silver JS, Gaasch WH adverse structural remodeling of the left ventricle and ventricular arrhythmias in patients with depressed ejection fraction. *J Card Fail.* 2015;21:97–102
67. Dzhuryak V, Sydoruk A, Sydoruk L, Sydoruk I, Sydoruk R, Iftoda O. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (894G>T, 786T>C) contribute to hypertension risk and lipids profile disorders. *J Hypertension.* 2022;40(1):221. doi:[10.1097/01.hjh.0000837716.82570.d0](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837716.82570.d0)
68. Dzhuryak V, Sydoruk L, Sydoruk A, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry* 2020;10(3):5406-5411. doi:[10.33263/BRIAC103.406411](https://doi.org/10.33263/BRIAC103.406411)
69. El Din Hemimi NS, Mansour AA, Abdelsalam MM. Prediction of the Risk for Essential Hypertension among Carriers of C825T Genetic Polymorphism of G Protein $\beta 3$ (GNB3) Gene. *Biomark Insights.* 2016;11:69-75. doi:[10.4137/BMI.S38321](https://doi.org/10.4137/BMI.S38321)
70. Elaine Ku, Benjamin J. Lee, Jenny Wei, Matthew R. Weir. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(1):120-131.
71. Elkhatali S, Maayah ZH, El-Sherbeni A, Elshenawy OH, Abdelhamid G, Shoieb SM, El-Kadi AOS. Inhibition of Mid-chain HETEs Protects Against Angiotensin II-induced Cardiac Hypertrophy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017;70:16–24. doi:[10.1097/FJC.0000000000000494](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000494)
72. Elliott TF, Anastasakis A, Authors/Task Force m, et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;2014(35):2733–79. doi:[10.1177/2047487317721644](https://doi.org/10.1177/2047487317721644)

73. El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Marzouk S, Battah AA. Relationship of BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Scand J. Clin. Lab. Investig.* 2013;(73): 75–81. [doi:/10.3109/00365513.2012.743163](https://doi.org/10.3109/00365513.2012.743163)
74. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *Circulation.* 2002;106(25):3143-3421.
75. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension.* 2009;54(5):1084–91. [doi: /10.1161/hypertensionaha.109.136655](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.136655)
76. Faramarziyan N, Rahmati M, Mirnasouri R, Bahrami M. The Association between GNB3 Gene Polymorphism and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJDO.* 2017;9(1 and 2):69-81. <http://ijdo.ssu.ac.ir/article-1-343-en.html>.
77. Fatemeh J, Akram A, Shahnaz S, Mohabbat J, Fereshteh S, Farideh Z, Fatemeh S. 1.25 Dihydroxyvitamin D3 attenuates hypertrophy markers in cardiomyoblast H9c2 cells: evaluation of sirtuin3 mRNA and protein level *Int. J .Vitam. Nutr. Res.* 2019;89(3-4):144-151 [doi:org/10.1024/0300-9831/a000469](https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000469)
78. Faul, C. *et al.* FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 2011;121:4393–4408. doi:[10.1172/JCI46122](https://doi.org/10.1172/JCI46122)
79. Feliciello A, Gottesman ME, Avvedimento EV. The biological functions of A-kinase anchor proteins. *J. Mol. Biol.*2001;308:99–114. doi:[10.1006/jmbi.2001.4585](https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4585)
80. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6:77-83. doi: [/10.1007/s11914-008-0014-8](https://doi.org/10.1007/s11914-008-0014-8)
81. Francesco C, Peter G, Victor A, Clifford B, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-

diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020;41(2):255-323. doi:[10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486)

82. Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, et al. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:730–8. doi: [10.1093/ehjci/jes026](https://doi.org/10.1093/ehjci/jes026)

83. Gallo S, Vitacolonna A, Bonzano A.; Comoglio, P.; Crepaldi, T. ERK: A Key Player in the Pathophysiology of Cardiac Hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:2164. doi:[10.3390/ijms20092164](https://doi.org/10.3390/ijms20092164)

84. Garcia-Cenador MB, Lopez-Novoa JM, García-Criado FJ. Effects and mechanism of organ protection by cardiotrophin-1. *Curr. Med. Chem.* 2013; 20(2):246-256. doi:[10.2174/092986713804806702](https://doi.org/10.2174/092986713804806702)

85. GeneCard: The Human Gene Database. Gene function primary reference sources: <http://www.genecards.org>. Updated April 21, 2020. Accessed October 10, 2021.

86. GeneCard: The Human Gene Database. GNB3 gene (protein coding). Updated April 21, 2020. Accessed October 10, 2022. https://www.genecards.org/cgi-in/carddisp.pl?gene=GNB3#pathways_interaction

87. Gerdts E, Cramariuc D, de Simone G, et al. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9(6):809-815.

88. Gerdts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med.* 2019; 25:1657–1666.

89. Ghafouri-Fard S, Gholipour M, Taheri M. The Emerging Role of Long Non-coding RNAs and Circular RNAs in Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:632393. doi:[10.3389/fcvm.2021.632393](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.632393)

90. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories,

1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392:1923-1994.

91. Grabner A, Schramm K, Silswal N, Hendrix M, Yanucil C, Czaya B, Singh S, Wolf M, Hermann S, Stypmann J, Di Marco GS, Brand M, Wacker MJ, Faul C. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci Rep*. 2017;7(1):1993. doi:[10.1038/s41598-017-02068-6](https://doi.org/10.1038/s41598-017-02068-6)

92. Grabowski K, Herlan L, Witten A, Qadri F, Eisenreich A, Lindner D, Schädlich M, Schulz A, Subrova J, Mhatre KN, Primessnig U, Plehm R, van Linthout S, Escher F, Bader M, Stoll M, Westermann D, Heinzl FR, Kreutz R. Cpxm2 as a novel candidate for cardiac hypertrophy and failure in hypertension. *Hypertens Res*. 2022;45(2):292-30. doi: [10.1038/s41440-021-00826-8](https://doi.org/10.1038/s41440-021-00826-8)

93. Grajewski KG, Stojanovska J, Ibrahim EH, Sayyoub M, Attili A. Left Ventricular Hypertrophy: Evaluation With Cardiac MRI. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2020;49(6):460-475. doi: [10.1067/j.cpradiol.2019.09.005](https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2019.09.005)

94. Wuerzner G, Bochud M, Zwiacki C, et al. Step Count is Associated with Lower Nighttime Systolic Blood Pressure and Increased Dipping. *Am J Hypertens*. 2013; 26(4):527-534. doi:[10.1093/ajh/hps094](https://doi.org/10.1093/ajh/hps094)

95. Gu GL, Yang QY, Zeng RL, Xu XL. The association between BMP4 gene polymorphism and its serum level with the incidence of LVH in hypertensive patients. *J Transl Med*. 2015 Jan 16;13:14. DOI: [10.1186/s12967-014-0368-x](https://doi.org/10.1186/s12967-014-0368-x)

96. Gu HF. Genetic and Epigenetic Studies in Diabetic Kidney Disease. *Front Genet*. 2019;10:507. doi:[10.3389/fgene.2019.00507](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00507)

97. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief, no 360. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2020. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db360.htm>.

98. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall GE, Lavie CJ et al. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021;78:38-50. doi:[10.1161/hyp.0000000000000202](https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000202)

99. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche A-K, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol.* 2020; Accessed December 03, 2021. doi:[0.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6)
100. Helvaci A, Copur B, Adas M. Correlation between Left Ventricular Mass Index and Calcium Metabolism in Patients with Essential Hypertension. *Balkan Med J.* 2013;30:85-89. doi:[10.5152/balkanmedj.2012.097](https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2012.097)
101. Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodeling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet.* 2014; 383:1933-43
102. Hsiao CF, Sheu WW, Hung YJ, Lin MW, Curb D, Ranadex K, Quartermous T, Chen YM, Chen IY, Wu KD. The effects of the renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on insulin resistance in hypertensive families. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;13(4):446-54. doi:[10.1177/1470320312438790](https://doi.org/10.1177/1470320312438790)
103. Hsiao TJ, Hwang Y, Liu CH, Chang HM, Lin E. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Genes Nutr.* 2013;8:137–144, doi:[10.1007/s12263-012-0304-8](https://doi.org/10.1007/s12263-012-0304-8)
104. Hung HC, Lu FH, Wu HT, et al. Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in nondiabetic individuals. *Scientific reports.* 2015; 5:17438. doi:[10.1038/srep17438](https://doi.org/10.1038/srep17438)
105. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. Published August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>. Accessed December 10, 2021.
106. Isa MS, Bala GS, Oyati AI, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in newly diagnosed hypertensive adults in Northern Nigerians. *J. of Diabetes and Endocrin.* 2010;1(1):1-5.
107. Izzo R, Losi MA, Stabile E, Lönnebakken MT, Canciello G, Esposito G, et al. Development of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive outpatients: the Campania Salute Network. *Hypertension.* 2017; 69:136–142.

108. Jacobi J, Hilgers KF, Schlaich MP, Siffert W, Schmieder RE. 825T allele of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) is associated with impaired left ventricular diastolic filling in essential hypertension. *J Hypertens.* 1999;(10):1457-62. doi:[10.1097/00004872-199917100-00014](https://doi.org/10.1097/00004872-199917100-00014)
109. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension.* 2018;72(3):537-548. doi: [10.1161/hypertensionaha.118.11065](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11065)
110. Juan Kong, Gene H. Kim, Minjie Wei, Tao Sun, George Li, Shu Q. Liu, Xinmin Li, Ishir Bhan, Qun Zhao, Ravi Thadhani, Yan Chun Li. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats *Am. J. Pathol.* 2010;177(2):622-631. doi: [10.2353/ajpath.2010.091292](https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.091292)
111. Schluter KD, Piper HM, Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*3719983441. doi:[10.1016/S0008-6363\(97\)00194-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00194-6)
112. Kang BY, Hu C, Ryu S, Khan JA, Biancolella M, Prayaga S, Seung KB, Novelli G, Mehta P, Mehta JL: Genomics of cardiac remodeling in angiotensin II-treated wild-type and LOX-1-deficient mice. *Physiol Genomics.* 2010;42:42-54. doi:[10.1152/physiolgenomics.00009.2010](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00009.2010)
113. Kario K, Wang JG. Could 130/80 mm Hg Be Adopted as the diagnostic threshold and management goal of hypertension in consideration of the characteristics of Asian populations? *Hypertension.* 2018;71:979-984.
114. Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, Ehret G, Faconti L, Ferreira JP, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021;39:1522–1545.
115. Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens.* 2011;2011:495349. doi:[10.4061/2011/495349](https://doi.org/10.4061/2011/495349)
116. Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Taliun SAG, Hellwege JN, et al. Insights from a large-scale whole-genome sequencing study of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and hypertension. *Hypertension.* 2022; 79:1656–1667.

117. Khan SS, Kim KA, Peng J, Aguilar FG, Selvaraj S, Martinez EE, Baldrige AS, Sha J, Irvin MR, Broeckel U, Arnett DK, Rasmussen-Torvik LJ, Shah SJ. Clinical correlates and heritability of cardiac mechanics: The HyperGEN study. *Int J Cardiol.* 2019;274:208-213. doi:[10.1016/j.ijcard.2018.07.057](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.057)
118. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115(1):41–6. doi:[10.1016/S0002-9343\(03\)00158-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00158-X)
119. Koracevic G, Stojanovic M, Lovic D, Zdravkovic M, Sakac D. Certain beta blockers (e.g., bisoprolol) may be reevaluated in hypertension guidelines for patients with left ventricular hypertrophy to diminish the ventricular arrhythmic risk. *J Hum Hypertens.* 2021; 35:564-576. doi:[10.1038/s41371-021-00505-8](https://doi.org/10.1038/s41371-021-00505-8)
120. Koracevic G, Perisic Z, Stanojkovic M, Stojanovic M, Zdravkovic M, Tomasevic M, Djordjevic D, Mladenovic K, Koracevic M, Trkulja J. A Discrepancy: Calcium Channel Blockers are Effective for the Treatment of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy but Not as Effective for Prevention of Heart Failure. *Med Princ Pract* 2022;31:454–462. <https://doi.org/10.1159/000526792>
121. Krittayaphong R, Nomsawadi V, Muenkaew M, Miniphan M, Yindeengam A, Udompunturak S. Accuracy of ECG criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(2):124-32
122. Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients* 2018;10(8):1011. doi:[10.3390/nu10081011](https://doi.org/10.3390/nu10081011)
123. Loraine F, John B, Shonni S. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008(6):77-83.
124. Laflamme MH, Mahjoub H, Mahmut A, Boulanger MC, Larose E, Pibarot P, Mathieu P. Parathyroid hormone is associated with the LV mass after aortic valve replacement. *Heart.* 2014;100(23):1859-64. doi:[10.1136/heartjnl-2014-305837](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305837)

125. Lang RM. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005;18:1440-1463.
126. Lavie CJ, Milani RV, Messerli FH. Prevention and reduction of left ventricular hypertrophy in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 1996;12(1):57-68.
127. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, et al. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1460-1464. doi:[10.1016/j.amjcard.2007.06.040](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.06.040)
128. Liccete L, Andrian V, Djohn V, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(6)2011:619–625. doi:[org/10.1093/eurjhf/hfr032](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr032)
129. Li HL, Zhang YJ, Chen XP, Luo JQ, Liu SY, Zhang ZL. Association between GNB3 c.825C>T polymorphism and the risk of overweight and obesity: A meta-analysis. *Meta Gene.* 2016; 9:18-25. doi:[10.1016/j.mgene.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.03.002)
130. Li T, Wang W, Gan W, Lv S, Zeng Z, Hou Y, Yan Z, Zhang R, Yang M. Comprehensive bioinformatics analysis identifies LAPTM5 as a potential blood biomarker for hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Aging (Albany NY).* 2022;14(3):1508-1528. doi: [10.18632/aging.203894](https://doi.org/10.18632/aging.203894)
131. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(9):870–8. doi:[10.1016/j.jcmg.2014.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.05.008)
132. Liu CM, Hsieh ME, Hu YF, Wei TY, Wu IC, Chen PF, Lin YJ, Higa S, Yagi N, Chen SA, Tseng VS. Artificial Intelligence-Enabled Model for Early Detection of Left Ventricular Hypertrophy and Mortality Prediction in Young to Middle-Aged Adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2022;15(8):008360. doi:[10.1161/circoutcomes.121.008360](https://doi.org/10.1161/circoutcomes.121.008360)

133. Liu L, Quang ND, Banu R, Kumar H, Tham Y-C, Cheng C-Y, et al. Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study. PLoS ONE. 2020;15(3):e0229665. doi:[10.1371/journal.pone.0229665](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229665)
134. Liu N, Wang Y. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2019;20(1):1470320318823927. doi: [10.1177/1470320318823927](https://doi.org/10.1177/1470320318823927)
135. Losi MA, Mancusi C, Midtbø H, Saeed S, de Simone G, Gerds E. Impact of estimated left atrial volume on prognosis in patients with asymptomatic mild to moderate aortic valve stenosis. Int J Cardiol. 2019; 297:121–125.
136. Mark S, Hang O, Karl T. et al. Requirement of Rac1 in the development of cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:7432-7437. doi:[10.1073/pnas.0510444103](https://doi.org/10.1073/pnas.0510444103)
137. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart J. 2020; 41(1):111-188. doi:[10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455)
138. Mahmood MS, Mian ZS, Afzal A, Frossard PM. G-protein beta-3 subunit gene 825C>T dimorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension. Med Sci Monit. 2005;11(1):CR6-9. PMID: 15614196.
139. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023. doi:[10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480)

140. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-770. doi:[10.1161/circresaha.117.311059](https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311059)
141. Marketou ME, Parthenakis F, Vardas PE. Pathological Left Ventricular Hypertrophy and Stem Cells: Current Evidence and New Perspectives. *Stem Cells Int*. 2016; 2016:5720758. doi:[10.1155/2016/5720758](https://doi.org/10.1155/2016/5720758)
142. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)*. 2007; 113(6):267-78. doi:[10.1042/CS20070123](https://doi.org/10.1042/CS20070123)
143. Martin ED, Bassi R, Marber MS. p38 MAPK in cardioprotection - are we there yet? *br. j. pharmacol*. 2015;172:2101–2113. doi:doi.org/10.1111/bph.12901
144. Mehmet Yildiz, Ahmet Afşin Oktay, Merrill H Stewart, Richard V Milani, Hector O Ventura, Carl J Lavie. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):10-21. doi:[10.1016/j.pcad.2019.11.009](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.009)
145. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74 (20) 2529-2532. doi:[10.1016/j.jacc.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009)
146. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):959-63. doi: [10.1016/j.amjcard.2005.10.030](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.10.030)
147. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-450. doi:[10.1161/circulationaha.115.018912](https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018912)
148. Miranda VPN, Dos Santos Amorim PR, Bastos RR, *et al*. Association of Lifestyle and Body Composition on Risk Factors of Cardiometabolic Diseases and Biomarkers in Female Adolescents. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020:9170640. doi:[10.1155/2020/9170640](https://doi.org/10.1155/2020/9170640)
149. Missault L, De Buyzere M, De Bacquer D.*et al*. Relationship between left ventricular mass and blood pressure in treated hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16:61–66. doi:doi.org/10.1038/sj.jhh.1001295

150. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11. doi: 10.1161/circulationaha.109.886655.
151. Mohammad S, Hossein S. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol*. 2017;237(15):60-63. doi:[10.1016/j.ijcard.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.002)
152. Monserrat L, Lopez B, Gonzalez A, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;32(2):177-83. doi:[10.1093/eurheartj/ehq400](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq400)
153. Moroni C, Tolone S, Lopreiato F, et al. Effects of losartan on left ventricular mass: a three-year follow-up in elderly hypertensives with myocardial hypertrophy despite successful conventional antihypertensive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(6):1323-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387895>
154. Morris AP, Le TH, Wu H, et al. Trans-ethnic kidney function association study reveals putative causal genes and effects on kidney-specific disease aetiologies. *Nat Commun*. 2019;10(1):29. doi:[10.1038/s41467-018-07867-7](https://doi.org/10.1038/s41467-018-07867-7)
155. Moussa A, Triki S, Hamdouni H, Fekih O, Ajmi M, hajMbarek IB, Koubaa A, Neffati F, Omezzine A, Najjar MF, Bouslama A. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Diabetic Nephropathy in the Tunisian Population. *Clin Lab*. 2017;63(3):469-477. doi:[10.7754/Clin.Lab.2016.160819](https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160819)
156. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49.
157. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, Nolan S, Sörstadius E, Pecoits-Filho R, Tuttle K. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021;38(1):180-200. doi: [10.1007/s12325-020-01568-8](https://doi.org/10.1007/s12325-020-01568-8)

158. Nawwal A, Young B. Vitamin D attenuates pro-inflammatory TNF- α cytokine expression by inhibiting NF- κ B/p65 signaling in hypertrophied rat Heart, *J Physiol Biochem.* 2015;71:1-9. doi:[10.1007/s13105-015-0412-1](https://doi.org/10.1007/s13105-015-0412-1)
159. Nakagawa N, Hasebe N. Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines on the next blood pressure guidelines in Asia. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21:2.
160. National Center for Biotechnology Information. US National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variation. Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation). *NCBI.* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5443#frequency_tab. Updated April 21, 2020. Accessed August 10, 2022.
161. 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)
162. Nomsawadi V, Krittayaphong R. Diagnostic performance of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy among various body mass index groups compared to diagnosis by cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019 ;24(4):12635. doi:[10.1111/anec.12635](https://doi.org/10.1111/anec.12635)
163. Ou H, Liu D, Zhao G, Gong C, Li Y, Zhao Q. Association between AT1 receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension patients: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):571. doi:[10.1186/s12872-022-03024-7](https://doi.org/10.1186/s12872-022-03024-7)
164. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:235–250.
165. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation.* 2001;103(1):102–7. doi:[10.1161/01.cir.103.1.102](https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.102).

166. Park SK, Ryoo JH, Kang JG, Jung JY. Smoking status, intensity of smoking and their relation to left ventricular hypertrophy in working aged Korean men. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(7):1176-1182. doi:[10.1093/ntr/ntab020](https://doi.org/10.1093/ntr/ntab020).

167. Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, Issa O, Brenes JC, Tolentino A. Electrocardiographic Criteria for the diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1694-1703. doi:[10.1016/j.jacc.2017.01.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.037)

168. Perrino C, Naga Prasad SV, Mao L, Noma T, Yan Z, Kim HS., et al. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J. Clin. Invest.* 2006;116:1547–1560.

169. Pingili AK, Kara M, Khan NS, Estes A.M, Lin Z, Li W. Gonzalez, F.J.; Malik, K.U. 6 β -hydroxytestosterone, a cytochrome P450 1B1 metabolite of testosterone, contributes to angiotensin II-induced hypertension and its pathogenesis in male mice. *Hypertension.* 2015;65:1279–1287. doi:[10.1161/hypertensionaha.115.05396](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05396)

170. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation.* 2003;108(15):1831–8. doi:[10.1161/01.CIR.0000091405.00772.6E](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091405.00772.6E)

171. Poch E, González D, Gómez-Angelats E, Enjuto M, Paré JC, Rivera F, de La Sierra A. G-Protein beta(3) subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension.* 2000 Jan;35(1 Pt 2):214-8. doi: [10.1161/01.hyp.35.1.214](https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.1.214)

172. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200 DOI: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128)

173. Quintana-Villamandos B, Pazó-Sayós L, González Del Pozo I, Rodríguez-Rodríguez P, Bellón JM, Pedraz-Prieto Á, Pinto ÁG, González MC.

OXY-SCORE: a new perspective for left ventricular hypertrophy diagnosis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;2(11):2040622320936417. doi:[10.1177/2040622320936417](https://doi.org/10.1177/2040622320936417)

174. Al-Ishaq RK, Kubatka P, M. Brozmanova, K. Gazdikova, M. Caprnda, D. Büsselberg. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system, *Arch Physiol Biochem.* 2021;127(3):195-209.

<https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1628064>

175. Rababa'h A, Singh S, Suryavanshi SV, Altarabsheh SE, Deo SV, and Mcconnell BK. (2014). Compartmentalization role of A-kinase anchoring proteins (AKAPs) in mediating protein kinase A (PKA) signaling and cardiomyocyte hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;16:218–229. doi: [10.3390/ijms16010218](https://doi.org/10.3390/ijms16010218)

176. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, health Life-years lost, and age specific associations in 1.25 million people. *Lancet.* 2014;383(9932):1899-911. doi:[10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)

177. Sanz R, Mazzei L, Santino N, Ingrasia M, Manucha M. Vitamin D-mitochondria cross-talk could modulate the signaling pathway involved in hypertension development: a translational integrative overview. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2020;32(4):144-155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456803/>

178. Ravassa S, Garcia-Bolao I, Zudaire A, et al. Cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular reverse remodelling is associated with reduced plasma annexin A5. *Cardiovasc Res.* 2010;88:304–13. doi:[10.1093/cvr/cvq183](https://doi.org/10.1093/cvr/cvq183)

179. Razbekova M, Issanov A, Chan M-Y, et al. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstan population. *BMJ Nutrition, Prevention & Health.* 2021. doi:10.1136/bmjnph-2020-000139 Accessed October 23, 2021.

180. Repchuk Y, Sydorchuk L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorchuk A, Iftoda O. Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in Essential Hypertensive Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2021;9(A):1052-6. <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/6975>

181. Repchuk Y, Sydoruk LP, Sydoruk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, Plehutsa IM, Dzhuryak VS, Myshkovskii YM, Iftoda OM, Sydoruk RI. Blood pressure, obesity and diabetes mellitus linkage with an-giotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021;122(10):715-720. doi: [10.4149/bll_2021_114](https://doi.org/10.4149/bll_2021_114)
182. Resnick LM. Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. Am J Med. 1992;93(2A):11-20. doi:[10.1016/0002-9343\(92\)90290-r](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90290-r)
183. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2010; 298: 485–499. doi:[10.1152/ajprenal.00608.2009](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00608.2009)
184. Ricciardi D, Vetta G, Nenna A, Picarelli F, Creta A, Segreti A, Cavallaro C, Carpenito M, Gioia F, Di Belardino N, Lusini M, Chello M, Calabrese V, Grigioni F. Current diagnostic ECG criteria for left ventricular hypertrophy: is it time to change paradigm in the analysis of data? J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020;21(2):128-133. doi: [10.2459/JCM.0000000000000907](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000907)
185. Riveros-Mckay F, Weale ME, Moore R, Selzam S, Krapohl E, Sivley RM, et al. Integrated polygenic tool substantially enhances coronary artery disease prediction. Circ Genom Precis Med. 2021; 14:003304.
186. Roberto M. Lang and others, Recommendations for chamber quantification, European Journal of Echocardiography. 2006;7(2):79–108. doi:[10.1016/j.euje.2005.12.014](https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014)
187. Romain Capoulade, Marie-Annick Clavel, Jean G. Dumesnil, Kwan L. Chan, Koon K. Teo, James W. Tam, Nancy Côté, Patrick Mathieu, Jean-Pierre Després, Philippe Pibarot, Insulin Resistance and LVH Progression in Patients With Calcific Aortic Stenosis: A Substudy of the ASTRONOMER Trial, JACC: Cardiovascular Imaging. 2013;6(2):165-174. doi:[10.1016/j.jcmg.2012.11.00](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.00)
188. Roth GA, Mensah GA, Johnson CA, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76:2982-3021. doi: [10.1016/J.JACC.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.010)

189. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(6):1247-55.
190. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2008;21:500. DOI: [10.1038/ajh.2008.16](https://doi.org/10.1038/ajh.2008.16)
191. Panizo S, Barrio-Vazquez S, Naves-Diaz M, Carrillo-Lopez N, Rodriguez I, Fernandez- Vazquez J, Valdivielso M, Thadhani R, Cannata-Andia J Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis *Nephrol. Dial Transplant.* 2013;28:2735-2744. doi:[10.1093/ndt/gft268](https://doi.org/10.1093/ndt/gft268)
192. Saheera S, Krishnamurthy P. Cardiovascular Changes Associated with Hypertensive Heart Disease and Aging. *Cell Transplantation.* 2020;29. doi:[10.1177/0963689720920830](https://doi.org/10.1177/0963689720920830)
193. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003;24(22):2054-60. doi: [10.1016/j.ehj.2003.09.010](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.010)
194. Salim S, Virani, Alvaro Alonso, Emelia J. Benjamin, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(9):139-e596. doi:[10.1161/CIR.0000000000000757](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757)
195. Samir NA, Aliaa E-A, Eman M. El-Sharkawy. Parathormone (PTH) is strongly related to left ventricular mass index (LVMI) in hypertensives, obese, and normal control. *Alexandria Journal of Medicine.*2018; 54 (4):303-306. doi:[10.1016/j.ajme.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.10.002)
196. Santoro D, Gagliostro G, Alibrandi A, Ientile R, Bellinghieri G, Savica V, Buemi M, Caccamo D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2014;6:1029-1037. doi:[10.3390/nu6031029](https://doi.org/10.3390/nu6031029)
197. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts

coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123: 1367–76. doi:[10.1161/circulationaha.110.005264](https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.005264)

198. Sayed D, Hong C, Chen IY, Lypowy J, Abdellatif M. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2007;100(3):416-24. doi:[10.1161/01.RES.0000257913.42552.23](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000257913.42552.23)

199. Sayin BY, Oto A. Left Ventricular Hypertrophy: Etiology-Based Therapeutic Options. *Cardiol Ther*. 2022;11:203–230. doi:[10.1007/s40119-022-00260-y](https://doi.org/10.1007/s40119-022-00260-y)

200. Schluter KD, Piper HM. Cardiovascular action of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998; 37:34-41.

201. Schwerd T, Twigg SRF, Aschenbrenner D, et al. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 coreceptor causes immunodeficiency and cranio-synostosis. *J Exp Med*. 2017;214(9):2547-2562. doi: [10.1084/jem.20161810](https://doi.org/10.1084/jem.20161810)

202. Sciarretta S, Paneni F, Palano F, Chin D, Tocci G, Rubattu S, Volpe M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(6):467-77. doi:[10.1042/CS20080390](https://doi.org/10.1042/CS20080390)

203. Seddon M, Looi YH, Shah AM. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart*. 2007;93:903–907. doi:[10.1136/hrt.2005.068270](https://doi.org/10.1136/hrt.2005.068270)

204. Seko Y, Kato T, Haruna T, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci Rep*. 2018;8(1):6366. doi:[10.1038/s41598-018-24875-1.101](https://doi.org/10.1038/s41598-018-24875-1.101)

205. Sellier AB, Seiler-Mußler S, Emrich IE, Böhm M, Fliser D, Zawada AM, Heine GH. FGFR4 and Klotho Polymorphisms Are Not Associated with Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2021;52(10-11):808-816. doi:[10.1159/000519274](https://doi.org/10.1159/000519274)

206. 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). Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2021;28(3):284-91. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>

207. 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 hypertension in Ukrainian population. J Medicine and Life. 2021;14(6):782-789. doi:[10.25122/jml-2021-0018](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018)

208. Semplicini A, Siffert W, Sartori M, Monari A, Naber C, Frigo G, Santonastaso M, Cozzutti E, Winnicki M, Palatini P. G protein beta3 subunit gene 825T allele is associated with increased left ventricular mass in young subjects with mild hypertension. doi: [10.1016/s0895-7061\(01\)02227-0](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02227-0)

209. Shahid M, Rehman K, Akash MSH, Suhail S, Kamal S, Imran M, Assiri MA. Genetic Polymorphism in Angiotensinogen and Its Association with Cardio-metabolic Diseases. Metabolites. 2022; 12(12):1291. doi:[10.3390/metabo12121291](https://doi.org/10.3390/metabo12121291)

210. Shakhanova A, Aukenov N, Nurtazina A, Massabayeva M, Babenko D, Adiyeva M, Shaimardonov N. Association of polymorphism genes LPL, ADRB2, AGT and AGTR1 with risk of hyperinsulinism and insulin resistance in the Kazakh population. Biomedical Reports. 2020;13(5):35. doi:[10.3892/br.2020.1342](https://doi.org/10.3892/br.2020.1342)

211. Sheng ZL, Ju CW, Yan GL, Chen ZP, Pan XD, Lu WB, Yao YY, Ma GS. The relevance of HIF1A gene polymorphisms and primary hypertensive left ventricular hypertrophy in Chinese Han population. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(18):8095-8100. doi:[10.26355/eurrev_201909_19027](https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_19027)

212. Shipilova T, Pshenichnikov I, Kaik J. et al. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in middle-aged men and women in Tallinn. Blood Press. 2003;12:284-290.

213. Singh MM, Kumar R, Tewari S, Agarwal S. Investigation of OPG/RANK/RANKL Genes as a Genetic Marker for Cardiac abnormalities in Thalassemia Major Patients. *Ann Hum Genet.* 2017;81(3):117-124. doi:[10.1111/ahg.12189](https://doi.org/10.1111/ahg.12189)
214. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev.* 2015;11:132–142. doi:[10.2174/1573402111666150529130922](https://doi.org/10.2174/1573402111666150529130922)
215. Siragusa M, Oliveira Justo AF, Malacarne PF, et al. VE-PTP inhibition elicits eNOS phosphorylation to blunt endothelial dysfunction and hypertension in diabetes. *Cardiovascular Research.*2021;117(6):1546-1556. doi:[10.1093/cvr/cvaa213](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa213)
216. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *Circulation.* 2017;136(5):440–50. doi:[10.1161/circulationaha.117.028441](https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028441)
217. Soltész B, Pikó P, Sándor J, Kósa Z, Ádány R, Fiatal S. The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. *PLoS ONE.* 2020;15(6):0234547. doi:[10.1371/journal.pone.0234547](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234547)
218. Song K, Wang S, Huang B, et al. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.).* 2014; 16(9):686-92. doi:[10.1111/jch.12376](https://doi.org/10.1111/jch.12376)
219. Song Z, Wang X, He L, Chen L, Ren Z, Song S. Suppression of lysosomal-associated protein transmembrane 5 ameliorates cardiac function and inflammatory response by inhibiting the nuclear factor-kappa B (NF-κB) pathway after myocardial infarction in mice. *Exp Anim.* 2022;71(4):415-425. doi:[10.1538/expanim.22-0008](https://doi.org/10.1538/expanim.22-0008)
220. Sorriento D, Santulli G, Franco A. *et al.* Integrating GRK2 and NFκpαB in the Pathophysiology of Cardiac Hypertrophy. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2015;8:493–502. doi:[10.1007/s12265-015-9646-0](https://doi.org/10.1007/s12265-015-9646-0)

221. Stanton T, Inglis GC, Padmanabhan S, Dominiczak AF, Jardine AG, Connell JM. Variation at the beta-1 adrenoceptor gene locus affects left ventricular mass in renal failure. *J Nephrol.* 2002;15(5):512-8. PMID: 12455717.
222. Stejskal D, Ruzicka V. Cardiotrophin-1 review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* 2008;152(1):9-19. doi: [10.5507/bp.2008.002](https://doi.org/10.5507/bp.2008.002)
223. Stella P, Bigatti G, Tizzoni L, Barlassina C, Lanzani C, Bianchi G, Cusi D. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):265-70. doi:[10.1016/j.jacc.2003.08.034](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.034)
224. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(5-6):446-55. doi:[10.1016/j.pcad.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.11.002).
225. Stróżecki P, Adamowicz A, Nartowicz E, Odrowaz-Sypniewska G, Włodarczyk Z, Manitus J. Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2001;23(1):115-26. doi:[10.1081/jdi-100001291](https://doi.org/10.1081/jdi-100001291)
226. Surya M. Artham, Carl J. Lavie, Richard V. Milani, Dharmendrakumar A. Patel, Anil Verma, Hector O. Ventura. Clinical Impact of Left Ventricular Hypertrophy and Implications for Regression. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2009;52(2):153-167. doi:[10.1016/j.pcad.2009.05.002](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.05.002)
227. Sydorчук A, Voroniuk K, Sydorчук L, Repchuk Yu, Sydorчук R. Endothelium dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients: role of NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphisms. *J Hypertension.* 2022; 40(Suppl.1):e205. doi: [10.1097/01.hjh.0000837528.47991.6d](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837528.47991.6d)
228. Sydorчук A, Voroniuk K, Sydorчук L, Semianiv M, Sydorчук R. Linkage between NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphism, carotid arteries structural changes and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertension.* 2022; 40(Suppl.1):e221-e222. doi: [10.1097/01.hjh.0000837728.29701.8d](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837728.29701.8d)

229. Sydorчук A, Voronyuk K, Sydorчук L, Repchuk Yu, Semianiv M, Sydorчук R. Are metabolic disorders in hypertensive patients associated with GNB3 (RS5443) genetic polymorphisms? *Journal of Hypertension*. 2021;40(Suppl 1):e156. doi: [10.1097/01.hjh.0000837724.68030.a0](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837724.68030.a0)

230. Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, Kshanovska A, Iftoda O, Tkachuk O, Kyfiak P, Popovich, Khomko O, Sydorчук R. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocrine Regulations*. 2020;54(3):217-226. doi:[10.2478/enr-2020-0024](https://doi.org/10.2478/enr-2020-0024)

231. Sydorчук LP, Gaborec IY, Sydorчук AR, Sokolenko AA, Ursuliak JV, Bukach OP, Ivaschuk SI, Antoniuk MV, Yarynych JM. Value of Angiotensin-Converting Enzyme and Monoxide Nitrogen in Pathogenesis of Myocardium Remodeling Depending on Genes' Polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in Patients with Arterial Hypertension. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. 2013;5(3):168-178.

232. Sydorчук LP, Gaborets IY, Sydorчук AR, Ursuliak YuV, Sokolenko AA, Ivashchuk S, Biryuk IG, Kostenko VV. 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; 7:32-42.

233. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Sliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21:6644. doi:[10.3390/ijms21186644](https://doi.org/10.3390/ijms21186644)

234. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr*. 2021;19(2):71-79. doi: [10.1007/s12574-020-00508-3](https://doi.org/10.1007/s12574-020-00508-3)

235. Tanaka H. Utility of strain imaging in conjunction with heart failure stage classification for heart failure patient management. *J Echocardiogr*. 2019;17:17–24. doi: [10.1007/s12574-018-0408-2](https://doi.org/10.1007/s12574-018-0408-2)

236. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(8):63. doi:[10.1007/s11906-019-0964-5](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0964-5)
237. Taylor JG, Bushinsky DA. Calcium and phosphorus homeostasis. *Blood Purif.* 2009;27(4):387-94. doi:[10.1159/000209740](https://doi.org/10.1159/000209740)
238. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Asefa NG, Riese H, Nolte I, Snieder H. Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29 000 Families: The Lifelines Cohort Study. *Hypertension.* 2020;76(4):1256-1262. doi:[10.1161/hypertensionaha.120.15227](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15227)
239. Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol.* 2015;89:1401–1438. doi:[10.1007/s00204-015-1477-x](https://doi.org/10.1007/s00204-015-1477-x)
240. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines.* 2021; 9(7):781. doi:[10.3390/biomedicines9070781](https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781)
241. Todde G, Canciello G, Borrelli F, Perillo EF, Esposito G, Lombardi R, Losi MA. Diagnosis and Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiogenetics* 2023;13:75–91. doi:[10.3390/cardiogenetics13020008](https://doi.org/10.3390/cardiogenetics13020008)
242. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, Chuang ML, Levy D, Manning WJ, O'Donnell CJ. Left ventricular structure and risk of cardiovascular events: a Framingham Heart Study cardiac magnetic resonance study. *J Am Heart* 2015;4:002188. doi:[10.1161/JAHA.115.002188](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002188)
243. Tu N Nguyen, Clara K Chow. Global and national high blood pressure burden and control. *The Lancet.* 2021;398(10304):932-933. doi:[10.1016/S0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01688-3)
244. Uçar H, Gür M, Kivrak A, Koyunsever NY, Seker T, Akilli RE, Türkoğlu C, Kaypakli O, Sahin DY, Elbasan Z, Tanboğa Hİ, Cayli M. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. *Blood Press.* 2014;23(4):240-7. doi:[10.3109/08037051.2013.840429](https://doi.org/10.3109/08037051.2013.840429)

245. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res.* 2019; 42:1235-1481.
246. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(1):59-70. doi:[10.1007/s11906-012-0323-2](https://doi.org/10.1007/s11906-012-0323-2)
247. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-1357. doi:[10.1161/hypertensionaha.120.15026](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026)
248. Vázquez-Moreno M, Locia-Morales D, Peralta-Romero J, Sharma T, Meyre D, Cruz M, Flores-Alfaro E, Valladares-Salgado A. AGT rs4762 is associated with diastolic blood pressure in Mexicans with diabetic nephropathy. *J Diabetes and its Complications.* 2021; 35(3):107826. doi:[10.1016/j.jdiacomp.2020.107826](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107826)
249. Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J am coll cardiol.* 2001;38(7):1829-35. doi:[10.1016/S0735-1097\(01\)01663-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01663-1)
250. Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPAREG OUTCOME trial? *Diabetes care.* 2016;39(12):212-3. doi:[10.2337/dc16-1312](https://doi.org/10.2337/dc16-1312)
251. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34):3227-3337. doi:[10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)
252. Voroniuk K, Sydoruk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, et al. Linkage of left ventricle hypertrophic geometric models with clinical, metabolic-hormonal parameters and mineral metabolism in hypertensive patients. *Journal of Hypertension.* 2023;41(3):138. doi:[10.1097/01.hjh.0000940188.06644.ad](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940188.06644.ad)

253. Voroniuk K, Sydorochuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, et al. Polymorphic variants of AGT (RS4762) and GNB3 (RS5443) genes as predictors of essential arterial hypertension development. *Journal of Hypertension*. 2023;41(3):e229-30. doi: [10.1097/01.hjh.0000941316.76905.5d](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000941316.76905.5d)

254. Voroniuk K, Sydorochuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, et al. Polymorphic variants of AGT (RS4762) and GNB3 (RS5443) genes as risk factors for severe arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023;41(3):e230. doi: [10.1097/01.hjh.0000941320.43786.6b](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000941320.43786.6b)

255. Voroniuk K, Sydorochuk L, Dzhuryak V, Sydorochuk A, Hinhuliak O, Sydorochuk R, et al. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein BETA-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(2):200-6. doi: [10.46389/rjd-2023-1269](https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269)

256. Voroniuk K, Sydorochuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. Genetics mechanisms of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2022 Гру 01; Умань. Умань; 2022, с. 306-10.

257. Voroniuk K, Sydorochuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. The relationship between alterations in hypertrophic geometric models of the left ventricle and clinical, anthropometric, metabolic-hormonal factors, and mineral metabolism markers. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2023 Кві 07; Умань. Умань; 2023, с. 242-8.

258. Voroniuk K, Sydorochuk L, Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Repchuk Y, et al. Polymorphism role of GNB3 gene in the development of left ventricular hypertrophy of patients with primary arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2021;39:e156. doi: [10.1097/01.hjh.0000746084.51787.a6](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746084.51787.a6)

259. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-22.

260. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Circulation*. 2002;105(9):1071-6.

261. Walker P, Jenkins CA, Hatcher J, Freeman C, Srica N, Rosell B, Hanna E, March C, Seamens C, Storrow A, McCoin N. Seamens' Sign: a novel electrocardiogram prediction tool for left ventricular hypertrophy. *PeerJ*. 2022;31(10):13548. doi: [10.7717/peerj.13548](https://doi.org/10.7717/peerj.13548)

262. Wang Y, Chen S, Gao Y, Zhang S. Serum MicroRNA-27b as a Screening Biomarker for Left Ventricular Hypertrophy. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(6):385-389. doi: [10.14503/THIJ-16-5955](https://doi.org/10.14503/THIJ-16-5955)

263. Wang Y, Wang J-G. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse*. 2018;6:169-186. doi: [10.1159/000496150](https://doi.org/10.1159/000496150)

264. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):12272. doi: [10.1161/JAHA.119.012272](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012272)

265. Weidemann F, Niemann M, Ertl G, et al. The different faces of echocardiographic left ventricular hypertrophy: clues to the etiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:793–801. doi: [10.1016/j.echo.2010.05.020](https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.020)

266. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:13–115. doi:
[10.1161/hyp.0000000000000065](https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000065)

267. WHO. Fact sheet: obesity and overweight. [online]. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 22 January 2022.

268. WHO. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>.

269. WHO. Hypertension. [online]. 16 march 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Accessed 20 August 2023

270. WHO.int. More than 700 million people with untreated hypertension. [online]. 2021. <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>. Accessed 22 January 2022.

271. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:[10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)

272. Wolf VL, Ryan MJ. Autoimmune Disease-Associated Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(1):10. doi:[10.1007/s11906-019-0914-2](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0914-2)

273. Wollert KC, Chien KR. Cardiotrophin-1 and the role of gp130-dependent signaling pathways in cardiac growth and development. *J Mol Med*. 1997; 75(7):492-501. doi:[10.1007/s001090050134](https://doi.org/10.1007/s001090050134)

274. Wong C, Marwick T. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Rev Cardiol*. 2007;4:436-443. doi:[10.1038/npcardio0943](https://doi.org/10.1038/npcardio0943)

275. Chang WT, Wu CH, Hsu LW et al. Serum vitamin D, intact parathyroid hormone, and Fetuin A concentrations were associated with geriatric sarcopenia and cardiac hypertrophy. *Sci Rep.* 2017;7:40996 – 41003;
276. Wu Y, Wharton J, Walters R, Vasilaki E, Aman J, Zhao L, Wilkins MR, Rhodes CJ. The pathophysiological role of novel pulmonary arterial hypertension gene SOX17. *European Respiratory Journal.* 2021; 58: 2004172. doi: [10.1183/13993003.04172-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.04172-2020)
277. Wu, Xueping, et al. "Expression of bone morphogenetic protein 4 and its receptors in the remodeling heart." *Life sciences.* 2014;97(2):145-154. doi:[10.1016/j.lfs.2013.12.030](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.030)
278. Xu X, Hou X, Liang Y, Li F, Pang L, Huang G, Huang J, Shi M, Sun X, Wang Y. The gene polymorphism of LOX1 predicts the incidence of LVH in patients with essential hypertension. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(1):88-96. doi:[10.1159/000356652](https://doi.org/10.1159/000356652)
279. Young H, Yoa H, Xon C, et al. Relationship between some humoral factors and left ventricular hypertrophy in essential hypertension *Chin Med J Engl.* 1996;109:885-887.
280. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2020;63(1):10-21. doi:10.1016/j.pcad.2019.11.009
281. Yu E, Sharma S. Physiology, Calcium. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482128/> Accessed at 10.11.2022
282. Zhang B, Zeng, Xu Y, Zhang Y, Huang N e Gu, Ying; Shen, Xiangchun; Liu, Xingde. The association between annexin A5 (ANXA5) gene polymorphism and left ventricular hypertrophy (LVH) in Chinese endogenous hypertension patients. *Medicine.* 2017;96(44):8305. doi:[10.1097/MD.00000000000008305](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008305)

283. Zhao Z, Gong C, Gao Y, Liu X, et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Cardiovascular Developmental Critical Genes and Hypertension: A Propensity Score Matching Analysis. *International Journal of Hypertension*. 2020(Article ID 9185697):8. doi:[10.1155/2020/9185697](https://doi.org/10.1155/2020/9185697)

284. Zhimin Fan, Guihai Wu, Minghui Yue, Jianfeng Ye, Yequn Chen, Bayi Xu, Zhouwu Shu, Jinxiu Zhu, Nan Lu, Xuerui Tan. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism, *Life Sciences*. 2019;225:39-4. doi: [10.1016/j.lfs.2019.03.059](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.059)

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Воронюк КО. Залежність змін гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка від клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників метаболічного обміну. Східноукраїнський медичний журнал. 2023. 11(1):32-40. [doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(1\):32-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(1):32-40)

2. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Роль поліморфізму генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії. Буковинський медичний вісник. 2022; 3(103):20-24. doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4

3. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic-hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Клінічна та експериментальна патологія. 2022; 4(82):65-70. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10>

4. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2023; 1(83):3-8.

<https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01>

5. Voroniuk K, Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Hinhuliak O, Sydorчук R, Iftoda O, Kushnir O. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein beta-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2023; 30(2):200-206. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Воронюк КО. Роль поліморфізму гена GNB3 у розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лютий 10, 17. Чернівці. Чернівці: Медуніверситет.

2. Воронюк КО. Association of GNB3 gene polymorphism (rs5443) with indicators of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension considering gender. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2021 Лютий 8, 10, 15. Чернівці. Чернівці: Медуніверситет. с. 111-112

3. Voroniuk K, Sydoruk L, Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Repchuk Y, Semianiv M, Sokolenko A. Polymorphism role of GNB3 gene in the development of left ventricular hypertrophy of patients with primary arterial hypertension. In: Materials of Joint Meeting ESH-ISH 2021 On-Air; 2021 Apr 11-14; 2021; e156. DOI: 10.1097/01.hjh.0000746084.51787.a6

4. Воронюк КО. Dependence of lipid metabolism on polymorphic variants of the GNB3 gene in patients with primary arterial hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с.108

5. Sydoruk A, Voronyuk K, Sydoruk L, Repchuk Yu, Semianiv M, Sydoruk R. Are metabolic disorders in hypertensive patients associated with GNB3 (RS5443) genetic polymorphisms? Journal of Hypertension 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (June 17-20,2022) Athens, Greece. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000837724.68030.a0>

6. Воронюк КО. The role of polymorphism of AGT gene (rs4762) in the development of essential hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 104-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лютий 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с.106.

7. Voroniuk K, Sydorчук L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Ivashuk S. Dzhuriak V. Linkage of left ventricle hypertrophic geometric models with clinical, metabolic-hormonal parameters and mineral metabolism in hypertensive patients. Journal of Hypertension (32nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2023)). June 23-26, 2023;41(Suppl 3):e138. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000940188.06644.ad>

8. Voroniuk K, Sydorчук L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Ivashuk S. Dzhuriak V. Polymorphic variants of AGT (RS4762) and GNB3 (RS5443) genes as predictors of essential arterial hypertension development. Journal of Hypertension (32nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2023))/June 23-26, 2023. 41 (Suppl 3):e229-e230. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000941316.76905.5d>

9. Voroniuk K, Sydorчук L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Ivashuk S. Dzhuriak V. Polymorphic variants of AGT (RS4762) and GNB3 (RS5443) genes as risk factors for severe arterial hypertension. Journal of Hypertension (32nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2023))/June 23-26, 2023. 41 (Suppl 3):e230. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000941320.43786.6b>

10. Воронюк К. Поліморфні варіанти генів AGT (RS4762) та GNB3 (RS5443), як чинники ризику тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії. Українські медичні вісті. 2023;14(№3-4):144.

11. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Залежність змін показників ліпідного обміну від поліморфних варіантів гена GNB3 у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2021 Гру 1; Умань. 2021, с.232-235.

12. Воронюк КО, Сидорчук ЛП, Гінгуляк ОМ, Репчук ЮВ, Сем'янів ММ, Соколенко АА, Петринич ОА, Казанцева ТВ. Поліморфні варіанти гена AGT (rs4762), як предиктори зміни геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2022 Грудень 1; Умань. 2022, с.310-315.

13. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. Genetics mechanisms of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2022 Грудень 1; Умань. 2022, с.306-310.

14. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. The relationship between alterations in hypertrophic geometric models of the left ventricle and clinical, anthropometric, metabolic-hormonal factors, and mineral metabolism markers. В: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2023 Квітень 7; Умань. 2023, с.242-248.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

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

1. 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)*.

2. 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)*.

3. Joint Meeting ESH-ISH 2021 On-Air (2021, Apr 11-14) *(стендова доповідь, публікація)*.

4. Всеукраїнська науково-практична конференція «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу» (Умань, 1 грудня 2021 року) *(доповідь, публікація)*.

5. 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes" (2022 Jun 17-20; Athens, Greece) *(стендові доповіді, публікації)*.

6. 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 року) *(доповідь, публікація)*.

7. 104-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 року) *(доповідь, публікація)*.

8. Всеукраїнська науково-практична конференція «Здоров'я для всіх» (Умань, 06 квітня 2023 року) *(доповідь, публікація)*.

9. 32nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2023), 2023 June 23-26; Milan. *(стендові доповіді, публікації)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



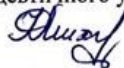
Директор закладу вищої освіти
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету МОЗ України
з науково-педагогічної роботи
професор Вадим ВІЗІР

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.;2; аспірантка кафедри сімейної медицини Воронюк Ксенія Олександрівна, завідувачка кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
- 3. Джерело інформації:** K.Voroniuk, L.Sydorchuk, V.Dzhuryak, A.Sydorchuk, O.Hinhuliak, R.Sydorchuk, O. Iftoda, O. Kushnir. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein beta-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2023. Vol.30, №2. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269>
Воронюк К. Залежність змін гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка від клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників мінерального обміну. Східноукраїнський медичний журнал.2023 Т.11 № 1. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023:11\(1\):32-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2023:11(1):32-40)
Воронюк К., Сидорчук Л. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, №1 (83). С. 3-8. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** _____
- 5. Термін впровадження:** березень 2023 року – серпень 2023 року.
- 6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
- 7. Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка з урахуванням предикторів їх розвитку.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри
загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор  Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

«27» 09 2023 р

ДОДАТОК В.2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії.
 2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; аспірантка кафедри сімейної медицини Воронюк Ксенія Олександрівна, завідувачка кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
 3. **Джерело інформації:** Воронюк К.О., Сидорчук Л.П., Роль поліморфізму генів AGT (RS4762) та GNB3 (RS5443) у розвитку есенційної артеріальної гіпертензії. Буковинський медичний вісник, 2022. Т. 26, № 3 (103). DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4>
Voroniuk K., Sydorochuk L. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic- hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Clinical and experimental pathology. 2022. Vol.21, № 4 (82). <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10>
 4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
-
5. **Термін впровадження:** січень 2023 року – липень 2023 року.
 6. **Загальна кількість спостережень:** 28
 7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	74%
Ефективність прогнозування	75-80%	77,6%

8. **Зауваження, додатки немає**

Відповідальний за впровадження:

Коресемі Ко

«5» 09 2023 р.

ДОДАТОК В.3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірантка кафедри сімейної медицини Воронюк Ксенія Олександрівна, завідувачка кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
- 3. Джерело інформації:** Воронюк К. О., Сидорчук Л.П., Роль поліморфізму генів AGT (RS4762) та GNB3 (RS5443) у розвитку есенційної артеріальної гіпертензії. Буковинський медичний вісник, 2022. Т. 26, № 3 (103). DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4>
Voronjuk K., Sydorczuk L. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic- hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Clinical and experimental pathology. 2022. Vol.21, № 4 (82). <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги факультету №2 Ужгородського національного університету
- 5. Термін впровадження:** січень 2023 року – липень 2023 року.
- 6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
- 7. Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка з урахуванням предикторів їх розвитку.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини
і амбулаторної допомоги
Ужгородського національного університету
к.мед.н., доцент
«31» листа 2023 р

Павло КОЛЕСНИК

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Тернопільська комунальна

міська лікарня №2

Левчук Д.

« 31 » серпня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування змін ехокардіографічних показників у залежності від генетичних, метаболічно-гормональних та мінеральних показників у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; асистентка кафедри сімейної медицини Воронюк Ксенія Олександрівна, завідувачка кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
- 3. Джерело інформації:** K.Voroniuk, L.Sydorchuk, V.Dzhuryak, A.Sydorchuk, O.Hinhuliak, R.Sydorchuk, O. Iftoda, O. Kushnir. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein beta-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2023. Vol.30, №2. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269>
Воронюк К., Сидорчук Л. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, №1 (83). С. 3-8. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
- 5. Термін впровадження:** квітень 2023 року – серпень 2023 року.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 28
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	76%
Ефективність прогнозування	75-80%	77,6%

- 8. Зауваження, додатки немає**

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка терапевтичного відділення №2

КНП «Тернопільська комунальна

міська лікарня №2»

«31» серпня 2023 р.

Л.І. Складанюк

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

«Центр ПМСД Глибоцької

селищної ОТГ»

Гіморті Лариса Пантелеївна

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«26»

травня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація ранньої діагностики та прогнозування тяжкого перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням окремих клінічно-лабораторних показників та поліморфізму генів AGT (4762) та GNB3 (rs5443).
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.2; асистент кафедри сімейної медицини Воронюк Ксенія Олександрівна, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
- 3. Джерело інформації:** Voroniuk K., Sydorчук L.. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic-hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Clinical and experimental pathology. 2022. Vol.21, № 4 (82). <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10>
- 4. Назва лікувального закладу:** Кошунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги Глибоцької селищної об'єднаної територіальної громади».
- 5. Термін впровадження:** грудень 2022 року – травень 2023 року.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	80%
Ефективність прогнозування	75-80%	74,3%

- 8. Зауваження, додатки немає**

Відповідальний за впровадження:

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
з науково-педагогічної роботи
професор Аркадій ШУЛЬПАЙ
«30» 06/2023

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування змін ехокардіографічних показників у залежності від генетичних, метаболічно-гормональних та мінеральних показників у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірантка кафедри сімейної медицини Воронюк Ксенія Олександрівна, завідувачка кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
- 3. Джерело інформації:** K.Voroniuk, L.Sydorchuk, V.Dzhuryak, A.Sydorchuk, O.Hinhuliak, R.Sydorchuk, O. Iftoda, O. Kushnir. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein beta-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2023. Vol.30, №2. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269>
Воронюк К., Сидорчук Л. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, №1 (83). С. 3-8. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- 5. Термін впровадження:** лютий 2023 року – червень 2023 року.
- 6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
- 7. Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка з урахуванням предикторів їх розвитку.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я. Горбачевського
д-р мед. наук, професор
«30» червня 2023 р.

 Лілія БАБІНЕЦЬ

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного
університету
з науково-педагогічної роботи
к.мед.н. 
« 31 » 05



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиції для впровадження:** «Особливості гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку».
- Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, аспірантка К.О. Воронюк.
- Джерело інформації:**
 - Воронюк К. О., Сидорчук Л.П., Роль поліморфізму генів AGT (RS4762) та GNB3 (RS5443) у розвитку есенційної артеріальної гіпертензії. Буковинський медичний вісник, 2022. Т. 26, № 3 (103). DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4>
 - Воронюк К. Залежність змін гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка від клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників мінерального обміну. Східноукраїнський медичний журнал.2023 Т.11 № 1. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(1\):32-40](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(1):32-40)
 - Voroniuk K., Sydorochuk L.. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic- hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Clinical and experimental pathology. 2022. Vol.21, № 4 (82). <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України
- Терміни впровадження:** жовтень 2022 р. – квітень 2023 р.
- Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
- Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики, прогнозування та профілактики гіпертрофії лівого шлуночка з урахуванням предикторів їх розвитку.

Завідувачка кафедри сімейної медицини
Буковинського державного медичного університету,
д.мед.н., професорка ЗВО

Лариса СИДОРЧУК

ДОДАТОК В.8



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.
 - 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірантка кафедри сімейної медицини Воронок Ксенія Олександрівна, завідувачка кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна.
 - 3. Джерело інформації:** K.Voroniuk, L.Sydorchuk, V.Dzhuryak, A.Sydorchuk, O.Hinhuliak, R.Sydorchuk, O. Iftoda, O. Kushnir. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein beta-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2023. Vol.30, №2. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269>
Воронок К., Сидорчук Л. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, №1 (83). С. 3-8. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01>
 - 4. Базова установа, яка проводить впровадження:**
- _____
- 5. Термін впровадження:** березень 2023 року – серпень 2023 року.
 - 6. Загальна кількість спостережень:** 30
 - 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	77%
Ефективність прогнозування	75-80%	76,5 %

- 8. Зауваження, додатки немає**
Відповідальний за впровадження:

Завідувач стаціонарним відділенням
КНП "Міська лікарня №4" ЗМП

«30» 09 2023 р.

Гура Ю.В.

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. директора КНП
«Міська поліклініка №3»
Чернівецької міської ради
Василь БОЙКО
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«28» лютого 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням генетичних предикторів.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл.,2; аспірант кафедри сімейної медицини Воронюк Ксенія Олександрівна, завідувач кафедри сімейної медицини, д.мед.н., проф. Сидорчук Лариса Петрівна
- 3. Джерело інформації:** Воронюк К. О., Сидорчук Л.П., Роль поліморфізму генів AGT (RS4762) та GNB3 (RS5443) у розвитку есенційної артеріальної гіпертензії. Буковинський медичний вісник, 2022. Т. 26, № 3 (103). DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4>
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради
- 5. Термін впровадження:** жовтень 2022 року – лютий 2023 року.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	80%
Ефективність прогнозування	75-80%	73,3%

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Відповідальний за впровадження:
завідувач відділення сімейної медицини
КНП «Міська поліклініка №3»
Чернівецької міської ради
«28» лютого 2023 р.



Василь БОЙКО