

## ABSTRACT

Andriy R. Sydorchuk

<https://orcid.org/0000-0003-4268-9304>

Victoria Yu. Harbuzova

<https://orcid.org/0000-0001-7183-6997>

*Department of Physiology and Pathophysiology, Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine*

## RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE POPULATION OF WESTERN UKRAINE DEPENDING ON CLINICAL, GENDER, AND MOLECULAR-GENETIC PREDICTORS

**Introduction.** Nowadays, the number of adults with hypertension has doubled worldwide from 650 million in 1990 to 1.28 billion in 2019, mostly in low- and middle-income countries. Late diagnosis of the disease leads to increased morbidity, target organs damage, and early disability. Therefore, risk factors stratification for patients with hypertension is an important task of modern medicine.

**Objective.** To study the risk of essential arterial hypertension (EAH) in the population of Western Ukraine, taking into account anthropometric, clinical and demographic, gender and genetic factors (*NOS3*, rs2070744 and *GNB3*, rs5443).

**Materials and methods.** 100 patients with EAH and 48 apparently healthy individuals (the control group) participated in the study. All participants underwent clinical and laboratory examinations. Risk factors included a burdened anamnesis of cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus (DM2), waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI) in men (M) and women (W). *GNB3* (rs5443) and *NOS3* (rs2070744) genes genotyping was performed by real-time PCR.

**Results.** The EAH risk in the population generally increased due to the CVD burdened heredity regardless of the *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443) genes genotypes by almost 3–4.5 times, with the most pronounced correlation in the mutation *C*-allele carriers of the *NOS3* gene and in *T*-allele carriers of the *GNB3* gene [OR = 3.10–4.29; OR (95% CI): 1.03–13.77;  $p \leq 0.041$ – $0.005$ ], due to DM2 – by 7–14 times [OR = 7.14–14.25; OR (95% CI): 1.0–127.2;  $p \leq 0.043$ – $0.006$ ], due to increased WC (M > 102 cm, W > 88 cm) – by 3.5–17 times [OR = 3.45–16.67; OR (95% CI): 1.06–66.09;  $p \leq 0.035$ – $0.0001$ ]. Gender analysis confirmed the association between increased risk of EAH and elevated WHR, but only for women (> 0.85 U) – by 4.5–51 times [OR = 4.44–51.33; OR (95% CI): 1.10–346.9;  $p \leq 0.036$ – $0.0001$ ] in *TT*-genotype carriers of the *NOS3* gene and in the *CC*-genotype carriers of the *GNB3* gene. Augmented BMI (> 25.0 kg/m<sup>2</sup>) also enhanced the EAH risk by more than 6–9 times [OR = 6.29–9.0; OR (95% CI): 1.0–83.07;  $p \leq 0.034$ – $0.011$ ], but only in women with *TT* genotype of the *NOS3* gene and the *CC* genotype of the *GNB3* gene (rs5443) – by 5 times [OR = 4.80; OR (95% CI): 1.25–18.42;  $p = 0.019$ ] and 11.5 times [OR = 11.50; OR (95% CI): 2.01–65.91;  $p = 0.004$ ], respectively.

**Conclusions.** The risk of EAH in the Western Ukraine population increased with burdened CVD heredity regardless of genetic factors, DM2, elevated BMI, WC and WHR, but only in women, with the most pronounced correlation in the *TT* genotype carriers of *NOS3* gene and *CC* genotype patients of *GNB3* gene.

**Key words:** arterial hypertension, *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443) genes, risks, anthropometric parameters, obesity.

**Corresponding author:** Andriy R. Sydorчук, Department of Physiology and Pathophysiology, Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine  
e-mail: [lsydorchuk@ukr.net](mailto:lsydorchuk@ukr.net)

## РЕЗЮМЕ

Андрій Р. Сидорчук

<https://orcid.org/0000-0003-4268-9304>

Вікторія Ю. Гарбузова

<https://orcid.org/0000-0001-7183-6997>

Кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Медичний інститут, м. Суми, Україна

## РИЗИК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОПУЛЯЦІЇ МЕШКАНЦІВ ЗАХІДНОЇ УКРАЇНИ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНИХ, ГЕНДЕРНИХ І МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТІВ

**Актуальність.** На сьогоднішній день кількість дорослих осіб із гіпертензією у світі збільшилась удвічі з 650 мільйонів в 1990 році до 1,28 мільярдів у 2019 році, переважно за рахунок країн із низьким та середнім рівнем доходу. Пізня діагностика хвороби призводить до зростання захворюваності, пошкодження органів-мішеней та ранньої інвалідизації. Тому стратифікація чинників ризику хворих на гіпертензію є важливим завданням сучасної медицини.

**Мета роботи.** Дослідити ризик появи есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) у популяції мешканців Західної України з урахуванням антропометричних, клінічно-демографічних, гендерних чинників та генетичних предиктів (*NOS3*, rs2070744 та *GNB3*, rs5443).

**Матеріали і методи.** У дослідженні прийняло участь 100 хворих на ЕАГ і 48 практично здорових особи групи контролю, яким виконали комплекс клінічно-лабораторних обстежень. Серед чинників ризику досліджували обтяжений анамнез за серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), наявність цукрового діабету 2 типу (ЦД2), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, індекс маси тіла (ІМТ) у чоловіків (Ч) і жінок (Ж). Гени *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) вивчали методом ПЛР в режимі реального часу.

**Результати.** Ризик ЕАГ у популяції загалом зростає за обтяженої спадковості за ССЗ незалежно від генотипів генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) майже у 3–4,5 рази, сильніше у носіїв мутаційного С-алеля гена *NOS3* і Т-алеля гена *GNB3* [OR = 3,10–4,29; OR (95% CI): 1,03–13,77;  $p \leq 0,041$ –0,005], за ЦД 2 типу – у 7–14 разів [OR = 7,14–14,25; OR (95% CI): 1,0–127,2;  $p \leq 0,043$ –0,006], за збільшення ОТ (Ч > 102 см, Ж > 88 см) – у 3,5–17 разів [OR = 3,45–16,67; OR (95% CI): 1,06–66,09;  $p \leq 0,035$ –0,0001]. Гендерний аналіз підтвердив вірогідність впливу на ризик ЕАГ підвищеного ОТ/ОС, але тільки у жінок (> 0,85 yo) – у 4,5–51 рази [OR = 4,44–51,33; OR (95% CI): 1,10–346,9;  $p \leq 0,036$ –0,0001], сильніше у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3*. Збільшений ІМТ (> 25,0 кг/м<sup>2</sup>) теж підвищує ризик ЕАГ у понад 6–9 разів [OR = 6,29–9,0; OR (95% CI): 1,0–83,07;  $p \leq 0,034$ –0,011], але тільки у жінок-носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 5 разів [OR = 4,80; OR (95% CI): 1,25–18,42;  $p = 0,019$ ] і 11,5 разів [OR = 11,50; OR (95% CI): 2,01–65,91;  $p = 0,004$ ], відповідно.

**Висновки.** Ризик ЕАГ у популяції мешканців Західної України зростає за обтяженої ССЗ спадковості, незалежно від генетичного чинника, за ЦД2, збільшення ІМТ, ОТ та ОТ/ОС, але тільки у жінок, сильніше у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3*.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гени *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443), ризики, антропометричні параметри, ожиріння.

**Автор, відповідальний за листування:** Андрій Р. Сидорчук, кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Медичний інститут, м. Суми, Україна  
e-mail: [lsydorchuk@ukr.net](mailto:lsydorchuk@ukr.net)

**How to cite/ Як цитувати статтю:** Sydorчук AR, Harbuzova VYu. [Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular-genetic predictors]. *EUMJ*. 2022;10(1):33-41

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41)

## INTRODUCTION/ВСТУП

На сьогодні, за даними всебічного глобального аналізу тенденцій поширеності, виявлення, лікування та контролю гіпертензії, виконаного Імперським коледжем Лондона та ВООЗ у 2021 році, на планеті живе понад 700 мільйонів людей із нелікованою есенційною артеріальною гіпертензією (ЕАГ). Проведене дослідження охопило період 1990–2019 років із використанням даних вимірювання артеріального тиску (АТ) та лікування понад 100 мільйонів людей у віці 30–79 років у 184 країнах, що разом охоплює 99 % населення планети, що робить його найповнішим оглядом глобальних тенденцій гіпертонії на сьогоднішній день [1, 2]. За результатами даного аналізу за останні 30 років кількість хворих на ЕАГ подвоїлась із 650 мільйонів до 1,28 мільярда. Майже половина з них не знають про наявність у них гіпертонії. При цьому ЕАГ значно підвищує ризик захворювань серця, мозку та нирок і є однією з головних причин смерті у всьому світі. Важливим є те, що упродовж останніх трьох декад загальний рівень гіпертонії у відсотках на планеті загалом змінився незначно (незважаючи на подвоєння кількості хворих, збільшилась загальна чисельність населення Землі та його старіння), але тягар перемістився з багатих економічно розвинених країн на країни з низьким і середнім рівнями доходу. У 2019 році понад мільярд людей з гіпертонією (82 % усіх хворих на ЕАГ у світі) проживали в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [1–3].

Незважаючи на те, що діагностувати ЕАГ просто, лікувати недугу відносно легко за допомогою недорогих препаратів, наявні значні про-

галини у даних процесах: майже 580 мільйонів хворих на ЕАГ (41 % жінок і 51 % чоловіків) не знають про свій стан, оскільки їм ніколи не діагностували недугу, а 720 мільйонів осіб із діагностованою ЕАГ (53 % жінок і 62 % чоловіків) не отримували лікування, яке їм необхідно. Невтішними є дані ефективного контролю АТ: ліки є ефективними менш ніж у 1 з 4 жінок і 1 з 5 чоловіків із ЕАГ [1–3]. Недостатньо дієва рання діагностика ЕАГ та супутніх станів призводить до спершу "прихованого" ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка, хронічної хвороби нирок, ураження судин, тощо) за відсутності клінічної симптоматики, що визначає невтішний серцево-судинний прогноз пацієнта та знижує можливості ефективного лікування. Тому важливим є пошук ранніх стабільних предикторів можливої появи ЕАГ у популяції та маркерів прогнозу тяжкості її перебігу, які визначатимуть активність метаболізму, протеому та епігеномних структур [4].

У зв'язку з вище викладеним, вважали за необхідне дослідити асоціацію окремих генетичних маркерів активності ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та NO систем – гена ендотеліальної оксиду азоту синтази (*NOS3*, rs2070744) та проліферації гладеньком'язових клітин – гена гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (*GNB3*, rs5443) із окремими антропометричними та клінічно-демографічними параметрами у хворих на ЕАГ.

### Мета дослідження

Дослідити ризик появи ЕАГ у популяції мешканців Західної України з урахуванням антропометричних, клінічно-демографічних, гендерних чинників та генетичних предиктів (*NOS3*, rs2070744 та *GNB3*, rs5443).

### Матеріали і методи

Відбір хворих на ЕАГ здійснювали відповідно до протоколів і рекомендації вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. №384; ESC, ESH 2018, 2021; ISH 2020) [5–7]. Етап скринінгу пройшло 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1–3-го ступенів підняття АТ, помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Критерії включення і виключення наведені у наших попередніх публікаціях [8–10]. Вік хворих коливався від 45 до 70 років (у середньому  $59,87 \pm 7,98$  років), серед них чоловіків – 25,0 %, жінок – 75,0 %. Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб (чоловіків 37,5 %, жінок 62,5 %) віком  $49,13 \pm 6,28$  років, що не відрізнялось вірогідно за віком та статевим розподілом із групою хворих.

Комплексне обстеження включало: загальноклінічні, антропометричні (вимірювання обводу талії (ОС), обводу стегон (ОС), розрахунку співвідношення ОТ/ОС, індексу маси тіла (ІМТ)), лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, білок сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи у тч креатинін, сечова кислота, ліпідний спектр), інструментальні (ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ, УЗО нирок), а також, за потреби, консультації офтальмолога і невролога. Ожиріння ідентифікували за збільшенням ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, за нормальний вважали ІМТ  $\leq 24,9$  кг/м<sup>2</sup>, за підвищений – ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> [5–7]. За збільшений показник ОТ приймали у чоловіків (Ч) ОТ > 102 см, для жінок (Ж) ОТ > 88 см; для збільшене співвідношення ОТ/ОС – у жінок > 0,85 уо, у чоловіків > 0,95 уо. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки пошкодження органів-мішеней опосередковані гіпертензією (Hypertension-mediated organ damage) – II стадія ЕАГ [5–7]. У 28 % хворих на ЕАГ виявили компенсований цукровий діабет типу 2 (ЦД 2).

Для дослідження SNP поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в режимі реального часу (Real Time PCR). Генетичне дослідження провели для 72 хворих на ЕАГ та 48 осіб групи контролю. Матеріалом слугували лімфоцити периферійної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відпо-

відно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam та Hex.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за методами варіаційної статистики за допомогою програми StatSoft Statistica v.7.0 Software (StatSoft Inc., USA). Відповідність розподілу генотипів у обстеженій популяції закону *Hardy–Weinberg* перевіряли за допомогою тесту  $\chi^2$ , без використання корекції Йетса. Потенційні фактори ризику визначали за допомогою методів клінічної епідеміології (модель багатофакторної логістичної регресії) за відносним ризиком (RelR), відношенням шансів (OR) і ризиків із 95 % довірчим інтервалом [95 % CI] з урахуванням критерію  $\chi^2$ . Вірогідність відмінностей між ранговими показниками розраховували за критерієм  $\chi^2$ . Різницю вважали достовірною за  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

У обстеженій популяції виявили обтяжену спадковість за серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) у 73,61 % (53) хворих на ЕАГ та у 45,83 % (22) осіб контрольної групи ( $\chi^2 = 9,48$ ;  $p = 0,002$ ). У хворих носіїв патологічного С-алеля гена *NOS3* (786T>C) обтяжену спадковість за ССЗ виявляли частіше на 32,92 % ( $\chi^2 = 7,99$ ;  $p = 0,005$ ), ніж у контролі. Частота обтяженої за ССЗ спадковості не залежала від генотипів гена *GNB3* (825C>T) і вірогідно домінувала у хворих: за носійства СС-генотипу – на 27,53 % ( $\chi^2 = 4,16$ ;  $p = 0,041$ ), за Т-алеля – на 29,48 % ( $\chi^2 = 6,37$ ;  $p = 0,012$ ) відповідно.

Частота хворих зі збільшеним ОТ (Ч > 102 см, Ж > 88 см) переважала над групою контролю незалежно від генотипів гена *NOS3* (rs2070744) (табл. 1) та гена *GNB3* (rs5443) (табл. 2): на 55,71 % і 49,3 % ( $\chi^2 = 13,10$  і  $\chi^2 = 23,24$ ;  $p < 0,001$ ) та 26,0 % ( $\chi^2 = 4,46$ ;  $p = 0,035$ ) і 76,92 % ( $\chi^2 = 40,88$ ;  $p < 0,001$ ), відповідно. Збільшене співвідношення ОТ/ОС також відносно частіше виявляли у хворих (Ж > 0,85 уо, Ч > 0,95 уо), аніж здорових, незалежно від поліморфних варіантів аналізованих



генів, але тільки у жінок: для гена *NOS3* – на 24,36 % ( $\chi^2 = 26,25$ ;  $p < 0,001$ ) і 71,43 % ( $\chi^2 = 3,76$ ;  $p = 0,05$ ), для гена *GNB3* – на 52,02 % ( $\chi^2 = 15,23$ ;  $p < 0,001$ ) і 32,48 % ( $\chi^2 = 6,54$ ;  $p = 0,01$ ), відповідно. Збільшення частоти ІМТ

(> 25,0 кг/м<sup>2</sup>) загалом та, особливо, у хворих на ЕАГ жінок, асоціює з *TT*-генотипом гена *NOS3* (rs2070744) – на 36,19 % ( $\chi^2 = 5,53$ ;  $p = 0,019$ ) та *CC*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) – на 27,53 % ( $\chi^2 = 4,16$ ;  $p = 0,038$ ) відповідно (табл. 1, 2).

**Таблиця 1 – Окремі антропометричні показники в обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744)**

Перевищення нормальних значень показників			Здорові, n = 48 (%)		Хворі, n = 72	
			<i>TT</i> -генотип, n = 20	<i>TC</i> -, <i>CC</i> -генотипи, n = 28	<i>TT</i> -генотип, n = 21	<i>TC</i> -, <i>CC</i> -генотипи, n = 51
ОТ: Ч > 102 см, Ж > 88 см, n (%)			6 (30,0)	12 (42,86)	18 (85,71)	47 (92,16)
ОТ/ОС, n (%)	Ж	> 0,85 уо	0	8 (28,58)	15 (71,43)	27 (52,94)
	Ч	> 0,95 уо	4 (20,0)	8 (28,58)	1 (4,76)	13 (25,49)
ІМТ, n (%)	Ж	> 25,0 кг/м <sup>2</sup>	8 (40,0)	12 (42,86)	16 (76,19)	31 (60,78)
	Ч	> 25,0 кг/м <sup>2</sup>	6 (30,0)	10 (35,71)	5 (23,81)	15 (29,41)
ІМТ, n (%)		> 25,0 кг/м <sup>2</sup>	14 (70,0)	22 (78,57)	21 (100,0)	46 (90,20)
		≤ 24,9 кг/м <sup>2</sup>	6 (30,0)	6 (21,43)	0	5 (9,80)

Примітка: Ж – жінки; Ч – чоловіки; ОС – обвід стегон; ОТ – обвід талії; ІМТ – індекс маси тіла

**Таблиця 2 – Окремі антропометричні показники в обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)**

Перевищення нормальних значень показників			Здорові, n = 48 (%)		Хворі, n = 72	
			<i>CC</i> -генотип, n = 22	<i>CT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n = 26	<i>CC</i> -генотип, n = 36	<i>CT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n = 36
ОТ: Ч > 102 см, Ж > 88 см, n (%)			12 (54,55)	6 (23,08)	29 (80,55)	36 (100,0)
ОТ/ОС, n (%)	Ж	> 0,85 уо	2 (9,09)	6 (23,08)	22 (61,11)	20 (55,56)
	Ч	> 0,95 уо	4 (18,18)	8 (30,77)	5 (13,89)	9 (25,0)
ІМТ, n (%)	Ж	> 25,0 кг/м <sup>2</sup>	8 (36,36)	12 (46,15)	23 (63,89)	24 (66,67)
	Ч	> 25,0 кг/м <sup>2</sup>	6 (27,27)	10 (38,46)	10 (27,78)	10 (27,78)
ІМТ, n (%)		> 25,0 кг/м <sup>2</sup>	14 (63,64)	22 (84,62)	33 (91,67)	34 (94,44)
		≤ 24,9 кг/м <sup>2</sup>	8 (36,36)	4 (15,38)	3 (8,33)	2 (5,55)

Примітка: Ж – жінки; Ч – чоловіки; ОС – обвід стегон; ОТ – обвід талії; ІМТ – індекс маси тіла

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ризик ЕАГ у обстеженій популяції підвищується незалежно від генотипів гена *NOS3* (rs2070744), а саме: за обтяженої *CC3* спадковості майже у 4 рази (табл. 3), вірогідно у носіїв мутаційного *C*-алеля [OR (95% CI): 1,49–10,42;  $p = 0,005$ ], за ЦД 2 типу – у 7,5–14 разів [OR (95% CI): 1,0–127,2;  $p \leq 0,029$ – $0,006$ ], за збільшення ОТ загалом – у 14–16 разів [OR (95% CI): 2,97–66,09;  $p < 0,001$ ], гендерний аналіз показав вірогідний результат тільки у жінок (за збільшенням

ОТ/ОС > 0,85 уо), сильніше у носіїв *TT*-генотипу – у понад 22 рази [OR (95% CI): 3,95–128,5;  $p < 0,001$ ], погранично за *C*-алеля – майже у 3,5 рази [OR (95% CI): 0,98–11,88;  $p = 0,052$ ]. Зростання ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> також підвищує загальний ризик ЕАГ загалом у популяції у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* у 9 разів [OR (95% CI): 1,0–83,07;  $p = 0,034$ ], однак вірогідно тільки у жінок – майже у 5 разів [OR (95% CI): 1,25–18,42;  $p = 0,019$ ].

**Таблиця 3 – Антропометричні та демографічні предиктори есенційної артеріальної гіпертензії у обстеженій популяції з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744)**

Потенційний предиктор		TT-генотип гена <i>NOS3</i>			C-алель гена <i>NOS3</i>		
		OR	OR (95% CI)	p	OR	OR (95% CI)	p
Стать	Ж	1,37	0,34–5,88	> 0,05	1,64	0,63–4,26	> 0,05
	Ч	0,73	0,19–2,82		0,61	0,23–1,58	
Куріння		2,82	0,48–16,57	> 0,05	1,46	0,41–5,18	> 0,05
Обтяжена спадковість		4,0	0,90–18,19	0,063	3,94	1,49–10,42	0,005
ЦД 2		14,25	1,60–127,2	0,006	7,42	1,0–60,91	0,029
↑ОТ (Ч > 102 см, Ж > 88 см)		14,0	2,97–66,09	< 0,001	15,67	4,42–55,56	< 0,001
↑ОТ/ОС, уо	Ж > 0,85	22,5	3,95–128,5	< 0,001	3,37	0,98–11,88	0,052
	Ч > 0,95	0,12	0,01–2,0	> 0,05	2,17	0,38–12,30	> 0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	> 25,0	9,0	1,0–83,07	0,034	2,51	0,69–9,12	> 0,05
	≤ 24,9	0,11	0,01–1,03		0,40	0,11–1,45	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ж	> 25,0	4,80	0,019	2,58	0,55–12,02	> 0,05
		≤ 24,9	0,20		0,05–0,80	0,39	
	Ч	> 25,0	1,20	> 0,05	3,0	0,24–37,67	> 0,05
		≤ 24,9	0,83		0,04–16,99	0,33	

Примітка: ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ОТ/ОС – обвід талії/обвід стегон; ІМТ – індекс маси тіла; Ч – чоловіки; Ж – жінки; OR – співвідношення шансів; 95% CI – 95 %-ний довірчий інтервал

Ризик ЕАГ у обстеженій популяції зростає незалежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) (табл. 4) за обтяженої спадковості по ССЗ – у 3–4,5 рази, сильніше у власників T-алеля [OR (95% CI): 1,33–13,77; p = 0,012], за ЦД 2 типу – у 7–10,5 разів [OR (95% CI): 1,0–87,69; p ≤ 0,043–0,009], за збільшення ОТ загалом у популяції (Ч > 102 см, Ж > 88 см) – у 3,5–17 разів [OR (95% CI): 1,06–59,06; p ≤ 0,035–0,0001], гендерний аналіз підтвердив вірогідність впливу на ризик ЕАГ змін ОТ/ОС тільки у жінок (> 0,85 уо) – у 4,5–51 рази [OR (95% CI): 1,10–346,9; p ≤ 0,036–0,0001]. Збільшений ІМТ (> 25,0 кг/м<sup>2</sup>) теж підвищує ризик ЕАГ у понад 6 разів [OR (95% CI): 1,45–27,25; p = 0,011], але тільки у жінок-носіїв СС-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 11,5 рази [OR (95% CI): 2,01–65,91; p = 0,004].

Аналіз останніх досліджень, присвячених зв'язку антропометричних, клінічних та метаболічних параметрів із генетичними чинниками *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443), засвідчив їх суперечливість та непереконливість. Hsiao et al. [11] виявили, що в загальній популяції Тайваню (n = 983) поліморфний сайт гена

*GNB3* (rs5443) не пов'язаний суттєво з ожирінням, надмірною вагою, чи іншими метаболічними змінами, однак рівень тригліцеридів і загального холестерину (ЗХС) були вищими у носіїв СС-генотипу (p < 0,05). Навпаки, у метааналізі 15 досліджень "case-control" за участі 10 396 суб'єктів (3171 осіб із надмірною вагою/ожирінням та 7225 із нормальною масою тіла) було доведено зв'язок між поліморфізмом гена *GNB3* 825C>T та ризиком надмірної ваги і ожиріння: наявність TT-генотипу стало генетичним чинником схильності до надмірної ваги/ожиріння, особливо у чоловіків до 30 років [12]. В іншому огляді та метааналізі також було встановлено зв'язок між TT-генотипом гена *GNB3* та ризиком ожиріння [OR = 1,237, (95% CI): 1,040–1,472, P = 0,016] [13]. Наведені вище окремі дані відповідають отриманим нами результатам стосовно ризику надмірної ваги і ожиріння у пацієнтів із ЕАГ з урахуванням поліморфного сайту гена *GNB3* (rs5443).

Fattakhov et al. [14] виявили підвищення ЗХС у носіїв СС-генотипу гена *NOS3* (T-786C) та асоціацію з метаболічним синдромом. В іншому

Таблиця 4 – Антропометричні та демографічні предиктори есенційної артеріальної гіпертензії у обстеженій популяції з урахуванням поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Потенційний предиктор		CC-генотип гена <i>GNB3</i>			T-алель гена <i>GNB3</i>			
		OR	OR (95% CI)	p	OR	OR (95% CI)	p	
Стать	Ж	0,85	0,26–2,76	> 0,05	2,23	0,77–6,44	> 0,05	
	Ч	1,17	0,36–3,80		0,45	0,15–1,30		
Куріння		2,0	0,37–10,92	> 0,05	1,83	0,50–6,76	> 0,05	
Обтяжена спадковість		3,10	1,03–10,33	0,041	4,29	1,33–13,77	0,012	
ЦД 2		10,5	1,26–87,69	0,009	7,14	1,0–61,18	0,043	
↑ОТ (Ч > 102 см, Ж > 88 см)		3,45	1,06–11,20	0,035	16,67	4,70–59,06	< 0,001	
↑ОТ/ОС, уо	Ж > 0,85	51,33	7,60–346,9	< 0,001	4,44	1,10–17,98	0,036	
	Ч > 0,95	0,42	0,05–3,41	> 0,05	4,50	0,41–49,08	> 0,05	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	> 25,0	6,29	1,45–27,25	0,011	3,09	0,52–18,33	> 0,05	
	≤ 24,9	0,16	0,04–0,69		0,32	0,05–1,92		
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ж	> 25,0	11,50	2,01–65,91	0,004	2,0	0,25–12,99	> 0,05
		≤ 24,9	0,09	0,02–0,50		0,5	0,06–4,0	
	Ч	> 25,0	0,91	0,75–1,10	> 0,05	2,0	0,16–25,76	> 0,05
		≤ 24,9	0,60	0,03–11,47		0,5	0,04–6,44	

Примітка: ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ОТ/ОС – обвід талії/обвід стегон; ІМТ – індекс маси тіла; Ч – чоловіки; Ж – жінки; OR – співвідношення шансів; 95% CI – 95 %-ний довірчий інтервал

дослідженні також встановлено вищий рівень ЗХС та більшу товщину "інтими-медіа" сонних артерій у 786СС гомозигот [15]. Тоді як у роботах Gaunt et al. [16] та Pawlik et al. [17] не було продемонстровано зв'язку поліморфізму гена *NOS3* (T-786C) з метаболізмом глюкози та ліпі-

дів, але окремі підтвердили зв'язок з ожирінням [16, 17], як ми і встановили у нашій роботі. Суперечливість отриманих результатів у різних популяціях підтверджує необхідність продовження досліджень у цьому напрямку.

## CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

Ризик ЕАГ у популяції мешканців Західної України загалом зростає за обтяженої ССЗ спадковості незалежно від генотипів генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) майже у 3–4,5 рази, сильніше у носіїв мутаційного С-алеля гена *NOS3* і Т-алеля гена *GNB3*, за ЦД 2 типу – у 7–14 разів, за збільшення обводу талії (Ч > 102 см, Ж > 88 см) – у 3,5–17 разів. Гендерний аналіз

підтвердив вірогідність збільшення ризику ЕАГ за підвищеного ОТ/ОС, але тільки у жінок (> 0,85 уо) – у 4,5–51 рази, сильніше у носіїв ТТ-генотипу гена *NOS3* та СС-генотипу гена *GNB3*. Збільшений ІМТ (> 25,0 кг/м<sup>2</sup>) також підвищує ризик ЕАГ у понад 6–9, але тільки у жінок-носіїв ТТ-генотипу гена *NOS3* та СС-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 5 і 11,5 разів, відповідно.

## PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ризику появи ЕАГ з урахуванням метаболічних розладів залежно від SNP поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443).

## CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

## REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO.int. More than 700 million people with untreated hypertension. [online]. WHO. 2021. <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>. Accessed 22 December 2021.
2. Bin Zhou, Rodrigo M Carrillo-Larco, Goodarz Danaei, Leanne M Riley, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021; 398(10304):957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
3. Tu N Nguyen, Clara K Chow. Global and national high blood pressure burden and control. *The Lancet*. 2021; 398(10304):932-933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01688-3).
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, 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).
5. 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).
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; 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).
7. 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).
8. Repchuk Y, Sydorчук L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorчук A, Iftoda O. Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in Essential Hypertensive Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(A):1052-6. <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/6975>
9. Repchuk Y, Sydorчук LP, Sydorчук AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, Plehutsa IM, Dzhuryak VS, Myshkovskii YM, Iftoda OM, Sydorчук RI. Blood pressure, obesity and di-abetes mellitus linkage with angiotensinogen 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)
10. Semianiv M, Sydorчук L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorчук A, Vasiuk V, Dzhuryak V, Semianiv I, Sydorчук R. Metabolic and Hormonal Prognostic Markers of Essential Arterial Hypertension Considering the Genes Polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2021;28(3):284-91. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>.
11. 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;8:37-144. <https://doi.org/10.1007/s12263-012-0304-8>.
12. 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 Gen*. 2016;9:18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.03.002>.
13. Faramarziyan N, Rahmati M, Mirasouri 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>.
14. Fattakhov N, Smirnova L, Atochin D, Parshukova D, Skuratovskaia D, Painter Q, Zatolokin P, Semke A, Litvinova L, Ivanova S.



- Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and metabolic syndrome in healthy subjects and schizophrenia patients. *Int J Obes (Lond)* 2018;42(12):2036-2046. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0124-z>.
15. Misiak B, Krolik M, Kukowka A, Lewera A, Leszczynski P, Stankiewicz-Olczyk J, Slezak R. The Role of -786T/C Polymorphism in the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Males with Clinical and Biochemical Features of the Metabolic Syndrome. *International Journal of Endocrinology* 2011;2011:Article ID 458750. <https://doi.org/10.1155/2011/458750>.
16. Gaunt TR, Smith GD. eNOS and coronary artery disease: Publication bias and the eclipse of hypothesis-driven meta-analysis in genetic association studies. *Gene* 2015;556(2):257-258. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.11.052>.
17. Pawlik A, Błaszczyk H, Rać M, Maciejewska-Skrendo A, Safranow K, Dziedziczko V. NOS3 Gene rs1799983 and rs2070744 Polymorphisms in Patients with Unstable Angina. *J Vasc Res* 2020;57(3):136-142. <https://doi.org/10.1159/000506160>.

(received 25.12.2021, accepted 27.12.2021)

(одержано 25.12.2021, затверджено 27.12.2021)

#### Information about the authors/Відомості про авторів

**Сидорчук Андрій Русланович** – аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України, 40000, вулиця Санаторна, 31, місто Суми; e.mail: [lsydorchuk@ukr.net](mailto:lsydorchuk@ukr.net)

**Гарбузова Вікторія Юрївна** – професор, доктор біологічних наук, професор кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України, 40000, вулиця Санаторна, 31, місто Суми; e.mail: [v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua](mailto:v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua)