

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ЄРМОЛЕНКО СВІТЛАНА АНАТОЛІЇВНА**  
УДК 616.12-008.331.1-071-085.22.254.1:575.113(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ТІАЗИДНИХ ДІУРЕТИКІВ  
АСОЦІЙОВАНА З G460T ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА  $\alpha$ -АДДУЦИНА  
ЗАЛЕЖНО ВІД СОЛЕЧУТЛИВОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З  
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

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

\_\_\_\_\_ С.А. Єрмоленко

Науковий керівник. Орловський Віктор Феліксович, доктор медичних наук,  
професор

Суми – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Срмоленко С. А.* Ефективність використання тiazидних діуретиків, асоційована з G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину залежно від солечутливості в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Сумський державний університет, Навчально-науковий медичний інститут, Суми, 2022.

Дисертація присвячена вдосконаленню діагностики артеріальної гіпертензії (АГ) залежно від солечутливості на підставі визначення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину та оптимізації антигіпертензивної терапії з додаванням тiazидних діуретиків.

Для досягнення поставленої мети до дослідження були залучені пацієнти з верифікованим діагнозом АГ II стадії. Діагностику та лікування АГ II стадії здійснювали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженим Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року; клінічною настановою з артеріальної гіпертензії Асоціації кардіологів України (2016) та рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (2018).

Усім особам, залученим до дослідження, були проведені фізикальний огляд, антропометричні, лабораторні (аналіз крові й сечі, ліпідограма), інструментальні (електрокардіографія, офтальмоскопія, добовий моніторинг артеріального тиску) та молекулярно-генетичні дослідження (визначення G460T-поліморфізму гена *ADD1* методом полімеразно-ланцюгової реакції). Хворим на АГ була додатково визначена солечутливість за допомогою методики М. N. Weinberger.

Серед 232 обстежених осіб 120 склали основну групу (пацієнти з АГ II стадії), 112 – контрольну групу (практично здорові особи). У хворих на АГ виявлено 62 «солечутливі» особи (51,7 %) та 58 «солерезистентних» осіб

(48,3 %). Хворі основної групи були рівномірно поділені за наявністю солечутливості та генотипом на дві підгрупи для подальшого оцінювання лікування. До I підгрупи ввійшли 31 «солечутлива» особа (з генотипами: GG – 20 осіб, GT – 9 осіб, TT – 2 особи) та 29 «солерезистентних» осіб (із генотипами: GG – 25 осіб, GT – 4 особи). У складі II підгрупи виявили 31 «солечутливого» пацієнта (з генотипами: GG – 21 особа, GT – 9 осіб, TT – 1 особа) та 29 «солерезистентних» пацієнтів (із генотипами: GG – 25 осіб, GT – 4 особи). Усі хворі одержували стандартну терапію АГ у вигляді інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) – раміприлу (5–10 мг), антагоніста кальцієвих каналів – амлодипіну (5 мг), статину – аторвастатину (20 мг), ацетилсаліцилової кислоти (75 мг). Пацієнти I підгрупи (60 осіб) отримували тiazидоподібний діуретик – індапамід ретард дозою 1,5 мг/добу, II підгрупи (60 осіб) отримували тiazидний діуретик – гідрохлортiazид дозою 25 мг/добу. Результати ефективності антигіпертензивної терапії (АГТ) оцінювали через 8 тижнів.

У результаті проведення генотипування у хворих на АГ було встановлено співвідношення генотипів GG, GT, TT, що становило відповідно 91 особа (75,8 %), 26 осіб (21,7 %), 3 особи (2,5 %). Серед практично здорових осіб розподіл генотипів GG, GT, TT був таким: 98 (87,5 %), 13 (11,6 %), 1 (0,9 %) відповідно. Частота G-алеля в основній групі становила 0,87, а T-алеля – 0,13, тоді як у контрольній групі – 0,93 та 0,07 відповідно. Таким чином, результати наших досліджень свідчать про вищу частоту G-алеля за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -адучину як серед пацієнтів з АГ, так і в практично здорових осіб. Мінорний T-алель за G460T (G1378T)-поліморфізмом гена *ADD1* достовірно частіше трапляється серед хворих на АГ порівняно з практично здоровими особами ( $p = 0,03$ ). Методом бінарної логістичної регресії було вивчено ризик розвитку АГ: згідно з домінантною моделлю успадкування встановлено, що в носіїв мінорного T-алеля (GT + TT) він більший, ніж у гомозигот за основним алелем (GG) ( $OR_c = 2,231$ ; 95 % CI = 1,109–4,487,  $p_c = 0,024$ ).

Під час вивчення впливу модифікованих факторів, а саме паління, на G460T-поліморфізм гена в пацієнтів з АГ було з'ясовано, що ні серед курців, ні серед осіб, які не палять, частота носіїв різних генотипів достовірно не відрізняється ( $p = 0,101$  та  $p = 0,319$  відповідно).

Згідно з аналізом ІМТ у носіїв GG-генотипу пацієнти з надлишковою масою спостерігаються в 45 % випадків, у носіїв GT-генотипу – у 65,4 %, в носіїв TT-генотипу – 67 %. Установлено також, що в гомозигот за основним алелем (GG) ІМТ дорівнював ( $26,9 \pm 4,69$ ) кг/м<sup>2</sup>; у гетерозигот (GT) – ( $29,2 \pm 4,22$ ) кг/м<sup>2</sup>, а в гомозигот за мінорним алелем (TT) – ( $32,5 \pm 0,92$ ) кг/м<sup>2</sup>. У пацієнтів з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> носії мінорного T-алеля мають вищий ризик розвитку солечутливості, ніж гомозиготи за основним алелем (GG) як до ( $OR_{\text{спост}} = 7,673$ ; 95 % CI = 2,741–21,48,  $p_{\text{спост}} < 0,001$ ), так і після внесення поправок на вік, стать, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь АГ ( $OR_{\text{попр}} = 7,162$ ; 95 % CI = 2,134–24,033,  $p_{\text{попр}} < 0,001$ ). У «солечутливих» хворих ІМТ вищий порівняно із «солерезистентними» пацієнтами ( $(28,5 \pm 3,8)$  vs  $(25,3 \pm 4,2)$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), а також ризик виникнення ожиріння вдвічі вищий, ніж у солерезистентних. Наше дослідження засвідчило, що ІМТ є статистично значущим модератором взаємодії між генотипом та наявністю солечутливості ( $p_{\text{попр}^{\wedge}\text{int}} < 0,001$ ). Установлено також, що позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між ІМТ та ХС<sub>заг</sub> ( $r = 0,409$ ); ХС ЛПНГ ( $r = 0,475$ ) й ІА ( $r = 0,435$ ). У результаті регресійного аналізу було доведено, що достовірний зв'язок між G460T-поліморфізмом гена *ADD1* та розвитком АГ, виявлений у носіїв мінорного T-алеля (GT + TT) згідно з домінантною моделлю успадкування, більший, ніж у гомозигот за основним алелем (GG) ( $OR_c = 2,231$ ; 95 % CI = 1,109–4,487,  $p_c = 0,024$ ), більшою мірою у осіб жіночої статі ( $OR_{\text{попр}} = 2,787$ ; 95 % CI = 1,022–7,6,  $p_{\text{попр}} = 0,045$ ).

Частота T-алеля в пацієнтів із «солечутливою» АГ втричі вища, ніж у «солерезистентних» хворих ( $p = 0,005$ ). Крім того, ризик розвитку АГ з наявністю солечутливості в жінок, носіїв мінорного алеля (GT та TT), більший порівняно з гомозиготами GG ( $OR_c = 3,864$ ; 95 % CI = 1,251–11,935,  $p_c = 0,019$ ).

За допомогою аналізу добового профілю АТ (ДП АТ) встановлено переважання ДП АТ «non-dippers» (57,5 %) та «night-peakers» (12,6 %), у той самий час у групі контролю переважає ДП АТ «dippers» (67,8 %). Серед пацієнтів із ДП АТ «dippers» переважав генотип GG та був у 82,3 % хворих, «non-dippers» – 79,7 %, «night-peakers» – 40 %. Хворих із генотипом GT + TT було найбільше серед пацієнтів із ДП АТ «night-peakers» – 60 %, у «non-dippers» – 20,3 %, «dippers» – 17,6 %. Тобто можна констатувати, що у хворих із ДП АТ «dippers» майже в 5 разів більше носіїв генотипу GG, а у хворих із ДП АТ «non-dippers» і «night-peakers» була більша кількість хворих носіїв Т-алеля (20,3 % та 60 % відповідно), що можна пов'язати з нічною гіпертензією у хворих ( $p < 0,05$ ). У «солечутливих» пацієнтів переважає ДП АТ «non-dippers» – 35 %, та «night-peakers» – 6,7 %. У «солерезистентних» майже вдвічі більше хворих із ДП АТ «dippers» порівняно із «солечутливими» (18,3 % vs 10 % відповідно), що наближається до показників групи контролю. Установлено, що носії мінорного алеля (GT й TT) мали більшу варіабельність АТ, вищі рівень і швидкість ранкового підвищення АТ та більш високий індекс часу АГ, ніж гомозиготи за основним алелем (GG), що є ознакою прогностично несприятливого перебігу АГ.

У результаті лікування хворих I підгрупи була підтверджена ефективність АГТ:  $\Delta$ САТ – 20,3 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ – 19,8 мм рт. ст. У хворих, носіїв GT- та TT-генотипів, пролікованих індапамідом, зниження середньодобового АТ було у майже у 3 рази більше, ніж у хворих, носіїв GG-генотипу ( $\Delta$ 37,7 vs  $\Delta$ 16,8 мм рт. ст. та ДАТ  $\Delta$ 36,6 vs  $\Delta$ 13,8 мм рт. ст.,  $p = 0,001$ ). Тобто серед хворих, носіїв мінорного алеля, антигіпертензивна ефективність індапаміду майже втричі вища, ніж у хворих, носіїв GG-генотипу.

У хворих II підгрупи також спостерігали виражений ефект АГТ:  $\Delta$ САТ – 21,3 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ – 18,4 мм рт. ст. ( $p = 0,001$ ). Під час оцінювання ефективності АГТ залежно від досліджуваного поліморфізму виявлено, що у хворих, носіїв GT- та TT-генотипів, він удвічі більший, ніж у хворих із генотипом GG (рівень середньодобового САТ знизився на  $\Delta$ 30,7 vs  $\Delta$ 14,3 мм рт. ст. відповідно), а показники рівня середньодобового ДАТ знизилися в 1,5 рази ( $\Delta$ 25

vs  $\Delta 18,4$  мм рт. ст.,  $p = 0,001$ ). Антигіпертензивна дія гідрохлортіазиду серед хворих, носіїв GT- та TT-генотипів, була майже вдвічі вищою порівняно з хворими, носіями генотипу GG.

Оцінювання впливу солечутливості на ефективність АГТ показало, що в «солечутливих», носіїв GT- та TT-генотипів, I підгрупи було достовірно більше зниження показників САТ, ніж у хворих із генотипом GG та загалом у підгрупі ( $\Delta 49,8$  vs  $\Delta 16,5$  vs  $\Delta 34$  мм рт. ст. відповідно). У «солерезистентних» пацієнтів із генотипом GG  $\Delta$ САТ – 12,6 мм рт. ст., в носіїв T-алеля цієї самої підгрупи – 26,3 мм рт. ст. Аналогічні зміни відбулися з ДАТ у I підгрупі ( $\Delta 39,8$  vs  $\Delta 15,4$  мм рт. ст. для «солечутливих» пацієнтів,  $\Delta 21,4$  vs  $\Delta 11$  мм рт. ст. для «солерезистентних» пацієнтів відповідно). Це демонструє залежність ефекту АГТ індапамідом від наявності T-алеля за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* і незалежність від наявності солечутливості ( $r = 0,228$ ). У «солечутливих» пацієнтів із генотипом GG II підгрупи зниження рівня середньодобового САТ становило 18,5 мм рт. ст., а в носіїв T-алеля цієї самої підгрупи – 29,8 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). У «солерезистентних» носіїв GT- та TT-генотипів II підгрупи зміна рівнів САТ і ДАТ була достовірно більшою, ніж у носіїв генотипу GG ( $\Delta 31,3$  vs  $\Delta 16,4$  мм рт. ст. для САТ,  $\Delta 25,8$  vs  $\Delta 15,8$  мм рт. ст. для ДАТ). Таким чином, антигіпертензивний ефект гідрохлортіазиду також залежить від наявності T-алеля за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* і не пов'язаний із наявністю солечутливості ( $r = 0,234$ ). Тобто в результаті АГТ з додаванням тіазидних діуретиків як у «солечутливих», так і в «солерезистентних» хворих зниження середньодобового АТ не залежало від солечутливості, а чітко пов'язане з генотипом.

Під час оцінювання впливу ДП АТ на ефективність АГТ виявили, що у хворих із ДП АТ «dippers» антигіпертензивний ефект тіазидних діуретиків у носіїв GT- та TT-генотипів був достовірно більшим, ніж у хворих із генотипом GG ( $\Delta$ САТ 15,4 мм рт. ст., а  $\Delta$ ДАТ 12,4 мм рт. ст.,  $p = 0,02$ ). У «non-dipers»:  $\Delta$ САТ – 12,2 мм рт. ст., а  $\Delta$ ДАТ – 18,2 мм рт. ст., у «night peakers»:  $\Delta$ САТ – 23,5 мм рт. ст., а  $\Delta$ ДАТ – 14 мм рт. ст. Таким чином, ДП АТ не впливав на ефективність АГТ,

що залежала від G460T-поліморфного варіанта гена *ADD1*, а саме наявності в генотипі T-алеля.

Таким чином, встановлено, що ризик розвитку АГ в носіїв T-алеля (GT + TT) за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* вищий порівняно з гомозиготами за основним алелем (GG) (OR<sub>c</sub> = 2,231; 95 % CI = 1,109–4,487,  $p_c = 0,024$ ). У пацієнтів із НадМТ та ожирінням визначено майже вдвічі вищу частоту генотипів: TT – 67 %, та GT – 65,4 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з особами з НМТ – частота генотипів GT і TT – 18,5 % ( $p = 0,031$ ). Достовірний зв'язок між G460T-поліморфізмом гена *ADD1* та розвитком АГ був виявлений в усіх моделях успадкування для пацієнтів з  $IMT \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (OR<sub>c</sub> = 4,408; 95 % CI = 1,859–10,454,  $p_c = 0,001$  – відповідно для домінантної моделі; OR<sub>c</sub> = 4,07; 95 % CI = 1,649–10,046,  $p_c = 0,002$  – відповідно для наддомінантної моделі; OR<sub>c</sub> = 4,312; 95 % CI = 1,74–10,689,  $p_c = 0,002$  – відповідно до адитивної моделі). Частота T-алеля в «солечутливих» хворих майже втричі більша порівняно із «солерезистентними» ( $p < 0,05$ ). Серед хворих із ДП АТ «dippers» носії генотипу GG становили 82,4 %, «non-dippers» – 79,7 %, тоді як серед осіб із ДП АТ «night peakers» 60 % становили носії T-алеля, що є прогностично несприятливим для перебігу АГ. Носії мінорного T-алеля, незалежно від ДП АТ, демонструють вищу чутливість до лікування тiazидними діуретиками. Тип ДП АТ, як і солечутливість, не впливає на успішність АГТ тiazидними діуретиками, а залежить від наявності в генотипі T-алеля G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину.

Серед усіх хворих на АГ II стадії спостерігається достовірна антигіпертензивна ефективність у разі застосування як індапаміду, так і гідрохлортiazиду незалежно від генотипу за G460T-поліморфізмом гена *ADD1*. У носіїв T-алеля антигіпертензивна ефективність тiazидних діуретиків більш виражена й стабільна, ніж у носії G-алеля ( $p < 0,05$ ). Наявність у генотипі пацієнтів T-алеля за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* є показником для призначення тiazидних діуретиків у лікуванні АГ. Ми не одержали певної закономірності між вивченим генотипом та ДП АТ. В обох підгрупах хворих, рівноцінних за G460T-поліморфізмом гена *ADD1*, одержано гіпотензивну

відповідь різного ступеня на тiazидні діуретики незалежно від солечутливості. У той самий час стверджуємо, що наявність T-алеля за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих із несприятливими добовими профілями АТ «non-dippers» та «night-peakers» може потенціювати антигіпертензивний ефект тiazидних діуретиків, що є показанням для додавання тiazидних діуретиків до комбінованої АГТ.

*Ключові слова: артеріальна гіпертензія, солечутливість, тiazидні діуретики, G460T-поліморфізм,  $\alpha$ -аддуцин.*

### ANNOTATION

Yermolenko S. A. Efficiency of thiazide diuretics associated with G460T-polymorphism of the  $\alpha$ -adducin gene depending on salt sensitivity in patients with arterial hypertension. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy on a specialty 222 "Medicine". - Sumy State University, Academic and Research Medical Institute, Sumy, 2022.

The dissertation is devoted to improvement of diagnostics of arterial hypertension (AH) depending on salt sensitivity on the basis of definition of G460T-polymorphism of the  $\alpha$ -adducin gene and optimization of antihypertensive therapy with addition of thiazide diuretics.

To achieve this goal, patients with a verified diagnosis of stage II arterial hypertension were included in the study. Diagnosis and treatment of stage II AH was carried out in accordance with the Unified Clinical Protocol of Primary and Secondary (Specialized) Medical Care "Arterial Hypertension", approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 384 of 24.05.2012; clinical guidelines on arterial hypertension of the Association of Cardiologists of Ukraine (2016) and the recommendations of the European Association of Cardiologists (2018).

All persons, involved in the study, underwent physical examination, anthropometric, laboratory (blood and urine tests, lipid profile), instrumental (electrocardiography, ophthalmoscopy, daily blood pressure monitoring) and



molecular genetic studies (determination of G460T-polymorphism of *ADD1* gene by polymerase chain reaction). Patients with AH were additionally identified with salt sensitivity by using the method of M. N. Weinberger.

Among 232 surveyed persons, 120 were the main group (patients with stage II AH), 112 - the control group (almost healthy individuals). Among patients with AH 62 "salt-sensitive" persons (51.7%) and 58 "salt-resistant" persons (48.3%) were found. Patients in the main group were evenly divided by the presence of salt sensitivity and genotype into two subgroups for further evaluation of treatment. The first subgroup included 31 "salt-sensitive" persons (with genotypes: GG - 20 people, GT - 9 people, TT - 2 people) and 29 "salt-resistant" people (with genotypes: GG - 25 people, GT - 4 people). Subgroup II identified 31 "salt-sensitive" patients (with genotypes: GG - 21 people, GT - 9 people, TT - 1 person) and 29 "salt-resistant" patients (with genotypes: GG - 25 people, GT - 4 people). All patients received standard therapy for AH as an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor - ramipril (5–10 mg), a calcium channel blocker - amlodipine (5 mg), a statin - atorvastatin (20 mg), and acetylsalicylic acid (75 mg). Patients of subgroup I (60 people) received a thiazide-like diuretic - indapamide retard at a dose of 1.5 mg/day, subgroup II (60 people) received a thiazide diuretic - hydrochlorothiazide at a dose of 25 mg/day. The results of the effectiveness of AH therapy were evaluated after 8 weeks.

As a result of genotyping in patients with AH, the ratio of genotypes GG, GT, TT was established, which was respectively 91 people (75.8%), 26 people (21.7%), 3 people (2.5%). Among almost healthy individuals, the distribution of genotypes GG, GT, TT was as follows: 98 (87.5%), 13 (11.6%), 1 (0.9%), respectively. The frequency of the G allele in the main group was 0.87, and the T allele - 0.13, while in the control group - 0.93 and 0.07, respectively. Thus, the results of our studies indicate a higher frequency of the G allele for G460T polymorphism of the  $\alpha$ -aducine gene both among patients with hypertension and in almost healthy individuals. Minor T allele for G460T (G1378T) -polymorphism of the *ADD1* gene is significantly more common among patients with AH compared with almost healthy

individuals ( $p = 0.03$ ). The risk of developing AH was studied by binary logistic regression: according to the dominant model of inheritance, it was found that in carriers of the minor T allele (GT + TT) it is greater than in homozygotes for the main allele (GG) ( $OR_c = 2.231$ ; 95% SI = 1.109–4.487,  $r_s = 0.024$ ), mostly in females ( $OR_{cor} = 2,787$ ; 95 % CI = 1,022–7,6,  $p_{cor} = 0,045$ ).

While studying the influence of modified factors, namely smoking, on the G460T gene polymorphism in patients with AH, it was found that neither among smokers nor non-smokers, the frequency of carriers of different genotypes does not differ significantly ( $p = 0.101$  and  $p = 0.319$ , respectively).

According to the analysis of BMI in carriers of GG-genotype overweight patients are observed in 45% of cases, in carriers of GT-genotype - in 65.4%, in carriers of TT-genotype - 67%. It was also found that in homozygotes for the main allele (GG) BMI was  $(26.9 \pm 4.69)$  kg/m<sup>2</sup>; in heterozygotes (GT) -  $(29.2 \pm 4.22)$  kg/m<sup>2</sup>, and in homozygotes by minor allele (TT) -  $(32.5 \pm 0.92)$  kg/m<sup>2</sup>. In patients with a BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, carriers of the minor T-allele have a higher risk of developing salt sensitivity than homozygotes for the main allele (GG) as before ( $OR_{obs} = 7.673$ ; 95% SI = 2.741–21.48,  $r_{obs} < 0,001$ ), and after corrections for age, sex, smoking habit, family history and degree of AH ( $OR_{cor} = 7.162$ ; 95% SI = 2.134–24.033,  $r_{cor} < 0.001$ ). In "salt-sensitive" patients BMI is higher compared to "salt-resistant" patients  $(28.5 \pm 3.8)$  vs  $(25.3 \pm 4.2)$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), and the risk of obesity is twice as high, than in salt-resistant. Our study showed that BMI is a statistically significant moderator of the interaction between genotype and the presence of salt sensitivity ( $p_{cor \wedge int} < 0.001$ ). It was also found that the positive correlation of medium strength between BMI and cholesterol ( $r = 0.409$ ); LDL cholesterol ( $r = 0.475$ ) and IA ( $r = 0.435$ ). Regression analysis showed that the significant association between the G460T polymorphism of the *ADD1* gene and the development of AH found in carriers of the minor T-allele (GT + TT) according to the dominant inheritance model is greater than in homozygotes for the main allele (GG) ( $OR_c = 2.231$ ; 95% SI = 1.109–4.487,  $p = 0.024$ ).

The frequency of T-allele in patients with "salt-sensitive" hypertension is three times higher than in "salt-resistant" patients ( $p = 0.005$ ). In addition, the risk of developing AH with salt-sensitivity in women with minor alleles (GT and TT) is higher compared to homozygotes GG ( $OR_c = 3.864$ ; 95% SI = 1.251-11.935,  $r_s = 0.019$ ).

By analyzing the daily blood pressure profile (DB PP), the predominance of "non-dippers" (57.5%) and "night-peakers" (12.6%) was established, at the same time the control group is dominated by "dippers" (67.8%). Among patients with "dippers" DB PP, the GG genotype predominated and accounted for 82.3% of patients, "non-dippers" for 79.7%, and "night-peakers" for 40%. Patients with the GT + TT genotype were the most among patients with "night-peakers" - 60%, "non-dippers" - 20.3%, "dippers" - 17.6%. So it can be stated that patients with DP "dippers" had almost 5 times more carriers of the GG genotype, and patients with DB PP "non-dippers" and "night-peakers" had a greater number of patients with T-allele (20.3% and 60%, respectively), which can be associated with nocturnal hypertension in patients ( $p < 0.05$ ). In "salt-sensitive" patients, non-dippers DB PP predominates - 35%, and night-peakers - 6.7%. In "salt-resistant" almost twice as many patients with DB PP "dippers" compared to "salt-sensitive" (18.3% vs 10%, respectively), which is close to the control group. Carriers of the minor allele (GT and TT) were found to have greater BP variability, higher levels and rate of morning BP rise and a higher AH time index, than homozygotes for the main allele (GG), which is a sign of prognostically unfavorable AH.

As a result of treatment of patients of subgroup I the effectiveness of AH therapy was confirmed:  $\Delta SBP - 20.3$  mm hg. art.,  $\Delta DBP - 19.8$  mm hg. art. In patients with carriers of GT and TT genotypes treated with indapamide, the decrease in mean daily blood pressure was almost 3 times greater than in patients with carriers of GG genotype ( $\Delta SBP 37.7$  vs  $\Delta 16.8$  mm hg. art and  $\Delta DBP 36.6$  vs  $\Delta 13.8$  mm hg. art,  $p = 0.001$ ). So, among patients with minor allele, the antihypertensive efficiency of indapamide is almost three times higher than in patients with GG genotype.

In patients of subgroup II also observed a pronounced effect of AH therapy:  $\Delta$ SBP - 21.3 mm hg. art.,  $\Delta$ DBP - 18.4 mm hg. art. ( $p = 0.001$ ). When evaluating the effectiveness of AH therapy depending on the studied polymorphism, it was found that in patients with GT and TT genotypes, it is twice as high as in patients with GG genotype (average daily SBP level decreased by  $\Delta$ 30.7 vs  $\Delta$ 14.3 mm hg. art., respectively), and the indicators of the level of average daily DBP decreased by 1.5 times ( $\Delta$ 25 vs  $\Delta$ 18.4 mm hg. art.,  $p = 0.001$ ). The antihypertensive effect of hydrochlorothiazide among patients with GT and TT genotypes was almost twice as high as in patients with GG genotype.

Evaluation of the effect of salt sensitivity on the effectiveness of AHT showed that in "salt-sensitive" carriers of GT and TT genotypes, subgroup I had a significantly greater decrease in SBP than in patients with GG genotype and in the subgroup as a whole ( $\Delta$ 49.8 vs  $\Delta$ 16.5 vs  $\Delta$ 34 mm ht. art., respectively). In "salt-resistant" patients with the GG genotype  $\Delta$ SBP - 12.6 mm hg. art., in carriers of the T-allele of the same subgroup - 26.3 mm hg. art. Similar changes occurred with DBP in subgroup I ( $\Delta$ 39.8 vs  $\Delta$ 15.4 mm hg. art. for "salt-sensitive" patients,  $\Delta$ 21.4 vs  $\Delta$ 11 mm hg. art. for "salt-resistant" patients, respectively). This demonstrates the dependence of the effect of AHT by indapamide on the presence of the T-allele of the G460T polymorphism of the *ADD1* gene and the independence of the presence of salt sensitivity ( $r = 0.228$ ).

In "salt-sensitive" patients with subtype GG genotype II, the decrease in the average daily SBP level was 18.5 mm hg. art., and T-allele carriers of the same subgroup - 29.8 mm hg. art. ( $p < 0.05$ ). In "salt-resistant" carriers of GT and TT genotypes of subgroup II, the change in SBP and DBP levels was significantly greater than in carriers of GG genotype ( $\Delta$ 31.3 vs  $\Delta$ 16.4 mm hg. art. for SBP,  $\Delta$ 25.8 vs  $\Delta$ 15.8 mm hg. art. for DBP). Thus, the antihypertensive effect of hydrochlorothiazide also depends on the presence of the T-allele of the G460T polymorphism of the *ADD1* gene and is not associated with the presence of salt sensitivity ( $r = 0.234$ ). That is, as a result of AHT with the addition of thiazide diuretics in both "salt-sensitive" and "salt-resistant" patients, the decrease in mean

daily blood pressure did not depend on salt sensitivity, but is clearly related to genotype.

When evaluating the effect of DB PP on the effectiveness of AHT, we found that in patients with DB PP "dippers" antihypertensive effect of thiazide diuretics in carriers of GT and TT genotypes was significantly greater than in patients with genotype GG ( $\Delta$ SBP 15.4 mm hg. art. and  $\Delta$ DBP 12.4 mm hg. art.,  $p = 0.02$ ). In "non-dippers":  $\Delta$ SBP - 12.2 mm hg. art., and  $\Delta$ DBP - 18.2 mm hg. art., in the "night peakers":  $\Delta$ SBP -23.5 mm hg. art., and  $\Delta$ DBP - 14 mm hg. art. Thus, DB PP did not affect the efficiency of AHT, which depended on the G460T-polymorphic variant of the ADD1 gene, namely the presence in the genotype of the T-allele.

Thus, it was found that the risk of developing AH in carriers of the minor T-allele (GT + TT) by G460T polymorphism of the *ADD1* gene is higher compared to homozygotes by the main allele (GG) ( $OR_c = 2.231$ ; 95% SI = 1.109-4.487,  $p_c = 0.024$ ). Patients with overweight and obesity had almost twice the frequency of genotypes: TT - 67%, and GT - 65.4% ( $p < 0.05$ ), compared with people with normal BMI - the frequency of genotypes GT and TT - 18.5% ( $p = 0.031$ ). A significant association between the G460T polymorphism of the *ADD1* gene and the development of hypertension was found in all inheritance models for patients with  $BMI \geq 25 \text{ kg / m}^2$  ( $OR_c = 4.408$ ; 95% CI = 1.859–10.454,  $p_c = 0.001$ , respectively for the dominant model;  $OR_c = 4.07$ ; 95% CI = 1.649–10.046,  $r_s = 0.002$  - respectively for the superdominant model;  $OR_c = 4.312$ ; 95% CI = 1.74–10.689,  $r_s = 0.002$  - according to the additive model). The frequency of T-allele in "salt-sensitive" patients is almost three times higher than in "salt-resistant" ( $p < 0.05$ ). Among patients with dippers DB PP, carriers of the GG genotype accounted for 82.4%, non-dippers for 79.7%, while for patients with night peakers, 60% were carriers of the T allele, which is prognostic unfavorable for the course of AH. Carriers of the minor T-allele, regardless of DB PP, show a higher sensitivity to treatment with thiazide diuretics. The type of DB PP, as well as salt sensitivity, does not affect the success of AHT with thiazide diuretics, but depends on the presence in the genotype of the T-allele G460T-polymorphism of the  $\alpha$ -adducin gene.

Significant antihypertensive efficiency was observed in all patients with stage II hypertension when both indapamide and hydrochlorothiazide were administered, regardless of genotype by the G460T polymorphism of *ADD1* gene. The antihypertensive efficiency of thiazide diuretics in T-allele carriers is more pronounced and stable than in G-allele carriers ( $p < 0.05$ ). The presence in the genotype of patients of T-allele with the G460T polymorphism of *ADD1* gene is an indicator for the appointment of thiazide diuretics in the treatment of hypertension. We did not obtain a certain pattern between the studied genotype and DB PP. In both subgroups of patients equivalent by the G460T polymorphism of the *ADD1* gene, a hypotensive response of varying degrees to thiazide diuretics was obtained, regardless of salt sensitivity. At the same time, we claim that the presence of the T-allele of the G460T polymorphism of the *ADD1* gene in patients with unfavorable daily profiles of «non-dippers» and «night-peakers» may potentiate the antihypertensive effect of thiazide diuretics, which is an indication for thiazide diuretics to combined AHT.

*Key words: arterial hypertension, salt sensitivity, thiazide diuretics, G460T-polymorphism,  $\alpha$ -adducin.*

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації**

1. Yermolenko S., Orlovski V. The dependence of the parameters of daily blood pressure monitoring on body mass index in patients with arterial hypertension // *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 2019; 7(3): 183-189. DOI:10.21272/eumj.2019;7(3):183-189 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та формулювання висновків). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, *Google Scholar, Worldcat*.

2. Yermolenko S. A., Orlovskiy V. F., Moiseyenko I. O., Orlovskiy O. V. The influence of salt-sensitivity on the blood pressure daily profile in patients with arterial hypertension // *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*, 2020; VIII(30), Issue:244, P.38-40. DOI:10.31174/SEND-NT2020-244VIII30-09 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку).

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань, Google Scholar, Index Copernicus, ULRICHS WEB GLOBAL SERIALS DIRECTORY, UNION OF INTERNATIONAL ASSOCIATIONS YEARBOOK, SCRIBD, ACADEMIA.EDU.*

3. Svitlana Yermolenko, Yaroslav Chumachenko, Viktor Orlovskiy, Irina Moiseyenko, Oleksandr Orlovskiy. The Association between Gly460Trp Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population // *International Journal of Hypertension* 2021; Article ID 5596974, 9 pages. DOI:10.1155/2021/5596974 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до PUBMED/MEDLINE, Scopus, Index Copernicus.

4. Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсеєнко І. О., Колногуз А. В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // *Запорозький медичинський журнал*. 2021; Т.23 №4(127) DOI:10.14739/2310-1210.2021.4.225022. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Web of Science.

5. Єрмоленко С.А., Орловський В.Ф., Жаркова А.В., Орловський О.В., Романов Р.А. Лікування діуретиками хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від солечутливості // *Сімейна медицина*. 2021; №4 (96), С. 84-89. DOI:10.30841/2307-5112.4.2021.249433. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, Google Scholar, Index Copernicus.

6. Yermolenko S. The dependence of the parameters of daily blood pressure monitoring on body mass index in patients with arterial hypertension. // Abstract book of International Scientific and Practical Conference of Student, Postgraduates

and Young Scientists: «BIOMEDICAL PERSPECTIVES» Sumy State University 10.2019. – P.141.

7. Єрмоленко С.А. Гіпотензивна ефективність тiazидних діуретиків в залежності від поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина 1 у хворих на солечутливу артеріальну гіпертензію II стадії. *Сучасний рух науки: тези доп. X міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 2-3 квітня 2020 р.* – Дніпро, 2020. – Т.1. – С.811. (форма участі – доповідь онлайн).

8. Єрмоленко С.А. Солечутливість у хворих на артеріальну гіпертензію // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» Івано-Франківськ 18.06.2020, Івано-Франківськ, 2020. - С. 26.

9. Єрмоленко С.А. Залежність солечутливості від GLY460TRP поліморфізму гена альфа-аддуцина у хворих на артеріальну гіпертензію. *Науково - практична онлайн конференція з міжнародною участю «Здорова людина – запорука здорового суспільства. Роль сімейного лікаря.» 4-5.06.2020.* (форма участі – доповідь онлайн).

10. Єрмоленко С.А. Гіпотензивна ефективність тiazидних діуретиків в залежності від поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина 1 у хорих на солечутливу артеріальну гіпертензію II стадії. // *The 3rd International scientific and practical conference —Topical issues of modern science, society and education (October 3-5, 2021), Kharkiv, Ukraine. 2021.- С.137-139.*



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СОЛЕЧУТЛИВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (огляд літератури).....	29
1.1. Фактори ризику артеріальної гіпертензії: роль хлориду натрію у патогенезі захворювання.....	29
1.2. Роль генетичних факторів у розвитку солечутливої артеріальної гіпертензії .....	38
1.3. Фармакогенетичні аспекти G460T поліморфізму гена $\alpha$ - аддуцина.....	45
РОЗДІЛ 2.	
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	50
2.2. Методи дослідження.....	57
2.3. Лабораторні методи дослідження.....	60
2.4. Інструментальні методи дослідження .....	61
2.5. Молекулярно генетичні методи.....	63
2.5.1. Виділення ДНК.....	63
2.5.2. Рестрикційний аналіз .....	65
2.6. Методи статистичного аналізу.....	66
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ АСОЦІЙОВАНОЇ З СОЛЕЧУТЛИВІСТЮ.....	69
3.1. Клінічний статус пацієнта з солечутливою артеріальною гіпертензією.....	69
3.2. Індекс маси тіла та солечутливості у хворих на артеріальну гіпертензію.....	73
3.3. Аналіз параметрів добового моніторингу артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію у групах дослідження.....	75

РОЗДІЛ 4. ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНОВАНІСТЬ РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ АССОЦІЙОВАНОЇ З СОЛЕЧУТЛИВІСТЮ.....	83
4.1 Розподіл генотипів та алелів за G460T- поліморфізмом гена <i>ADD1</i> у хворих на артеріальну гіпертензію .....	84
4.2 Ризик розвитку артеріальної гіпертензії у пацієнтів із різними факторами ризику залежно від генотипу за G460T-поліморфізмом гена <i>ADD1</i> ..	87
4.3 Зв'язок G460T-поліморфізму гена <i>ADD1</i> із солечутливістю у хворих на артеріальну гіпертензію.....	94
4.4 Оцінка показників артеріального тиску та даних добового моніторингу артеріального тиску артеріальної гіпертензії залежно від генотипів за G460T -поліморфізму гена <i>ADD1</i> .....	103
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СОЛЕЧУТЛИВУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД G460T ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА $\alpha$ - АДДУЦИНА.....	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...	128
ВИСНОВКИ.....	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	144
ДОДАТКИ.....	163

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	– артеріальна гіпертензія;
АГТ	– антигіпертензивна терапія;
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент;
АТ	– артеріальний тиск;
ADD1	– альфа-аддуцин;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВРП АТ	– величина ранкового підйому артеріального тиску;
ГЛШ	– гіпертрофія міокарду лівого шлуночка;
ГТГ	– гіпертригліцеридемія;
ГХС	– гіперхолестеринемія;
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск;
ДМАТ	– добовий моніторинг артеріального тиску;
ДПАТ	– добовий профіль артеріального тиску;
ЕхоКГ	– ехокардіографія;
ІА	– індекс атерогенності;
ІЧ АТ	– індекс часу артеріального тиску;
ІМТ	– індекс маси тіла;
КУ	– Краскела-Уолліса;
ЛЗ	– лікарські засоби;
ЛШ	– лівого шлуночка;
МУ	– Манна-Уїтні;
НМТ	– нормальна маса тіла;
НадМТ	– надмірна маса тіла;
ПСЧКс	– порог смакової чутливості до кухонної солі
РААС	– ренінангіотензинальдостеронова система;
РП АТ	– ранкове підвищення артеріального тиску;
САС	– симпатoadреналова система;

SAT	– систолічний артеріальний тиск;
СНЗ АТ	– ступінь нічного зниження артеріального тиску;
ССЗ	– серцево-судинні захворювання;
ТГ	– тригцилгліцериди;
ХСзаг	– загальний холестерин;
ХС ЛНВГ	– холестерол ліпопротеїнів високої густини;
ХС ЛПНГ	– холестерол ліпопротеїнів низької густини;
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШРП АТ	– швидкість ранкового підвищення артеріального тиску;
Dipper	– нормальний тип добового ритму артеріального тиску;
Non dipper	– тип добового ритму артеріального тиску з недостатнім зниженням у ночі
Night peaker	– тип добового ритму артеріального тиску з нічним артеріальним тиском більше денного
Vs	– (від латинського слова «versus») проти
Δ	– (від грецького слова «дэльта») вимірювання різниці між двома показниками

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з провідних причин кардіоваскулярної смертності в усьому світі, що уражує майже 25 % дорослого населення. Пандемічний характер АГ останніми роками зумовлює активне вивчення механізмів її виникнення [1–4]. За даними [1, 2, 7], поширеність АГ у 2025 році зросте до 1,5 млрд осіб, що зумовить 7,6 млн передчасних смертей (майже 13,5 % від загальної кількості) [8–10]. Сумна статистика свідчить, що в Україні майже 13 млн хворих на АГ, це становить близько 30 % дорослого населення [3, 4]. Швидкість поширеності АГ можна пояснити багатофакторним та полігенним характером АГ, розвиток якого залежить від складної взаємодії факторів зовнішнього середовища та генетичних маркерів, що впливають на індивідуальний ризик розвитку захворювання, його перебіг і формування ускладнень [10].

За результатами клінічних, експериментальних спостережень установлений тісний взаємозв'язок між рівнем споживання кухонної солі та наявністю АГ, що дало можливість розглядати її зловживання як один з основних модифікованих факторів ризику АГ [30, 31]. В Україні питанням менеджменту споживання хлориду натрію (NaCl) приділяли недостатньо уваги як на національному рівні, так і серед медичної спільноти. За даними [38, 46], у нашій країні 1 особа в середньому споживає 12–15 г солі за 1 добу. Фізіологічна потреба в солі становить 5–6 г, а на думку окремих авторів – 1–1,5 г за 1 добу [57, 58]. Надмірне вживання NaCl погіршує прогноз захворюваності на АГ та збільшує серцево-судинну й загальну смертність як серед здорових осіб, так і серед хворих на АГ [32–34]. Україна зайняла перше місце за показниками серцево-судинної смертності, що пов'язують, зокрема, й із надмірним уживанням кухонної солі [48]. Епідеміологічні дослідження засвідчили, що дієтичні інтервенції, спрямовані на зменшення споживання натрію та збільшення споживання калію, дають можливість істотно зменшити рівень артеріального тиску (АТ) [46–49, 55, 61].

Необхідно відзначити, що не всі хворі на АГ однаково реагують на надмірне споживання кухонної солі. Залежність підвищення АТ від споживання солі (солечутливість) відзначена у 22–58 % хворих на АГ [70, 72, 73], погіршуючи прогноз захворювання, збільшуючи серцево-судинну й загальну смертність [66]. Установлено, що в генезі солечутливості АТ важливе значення відіграє ниркова дисфункція, а саме порушення виведення натрію [76].

Актуальною проблемою залишається також індивідуальна чутливість пацієнтів до медичних препаратів. Частка пацієнтів, які досягають цільових значень показників АТ, становить менше ніж 10 %, тому необхідні нові підходи до вибору ефективної антигіпертензивної терапії [37, 44].

Останніми роками ведеться активний пошук «генів-кандидатів», що можуть забезпечувати реалізацію певних ланок патогенезу захворювання, сприяти розвитку ускладнень. До генетичних поліморфізмів, що впливають на вміст білків, пов'язаних із транспортом іонів натрію через ниркові каналці, належить G460T-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину (*ADD1*), який входить до першої десятки найбільш часто досліджуваних поліморфних варіантів генів щодо ризику розвитку АГ в різних популяціях світу [102]. Показано, що G460T-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину, асоційований не лише з ризиком розвитку, а й із перебігом АГ [44, 109], відіграє важливе значення в прогресуванні солечутливої АГ [103, 105, 124, 129], бере участь у фармакокінетиці та фармакодинаміці антигіпертензивних ЛЗ [123, 149, 153]. В Україні досліджень щодо вивчення зв'язку G460T-поліморфних варіантів гена *ADD1* із ризиком розвитку, клінічним перебігом та ефективністю лікування АГ залежно від солечутливості не проводили.

Таким чином, дослідження G460T-поліморфізму гена *ADD1* може бути перспективним напрямком в оптимізації лікування АГ залежно від солечутливості, особливо щодо застосування тiazидних діуретиків, що й зумовлює актуальність теми дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Авторка є співвиконавицею запланованих науково-дослідних робіт кафедри сімейної

медицини з курсом дерматовенерології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи» (номер держреєстрації 0117U002157) та кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини «Генетичні аспекти особливостей перебігу та лікування внутрішніх органів» (номер держреєстрації 0116U004046).

**Мета дослідження** – підвищення ефективності комплексної антигіпертензивної терапії із застосуванням діуретиків у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити клінічні показники (рівень АТ, ІМТ, показники біохімічного аналізу та ліпідограми) та показники добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії залежно від солечутливості.
2. Дослідити частоту алелів і генотипів за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину серед здорових осіб та хворих на артеріальну гіпертензію II стадії, а також оцінити ризик розвитку захворювання.
3. Проаналізувати особливості перебігу артеріальної гіпертензії II стадії залежно від солечутливості та генотипів за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину.
4. Дослідити показники ДМАТ у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії та залежно від G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину.
5. Оцінити ефективність тiazидних діуретиків у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії II стадії та її залежність від показників ДМАТ, солечутливості та G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину.
6. Обґрунтувати доцільність визначення генотипів за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням солечутливості для прогнозування ефективної антигіпертензивної терапії із залученням тiazидних діуретиків.

*Об'єкт дослідження* – артеріальна гіпертензія II стадії, солечутливість.

*Предмет дослідження* – клінічний перебіг артеріальної гіпертензії II стадії, вплив ІМТ, солечутливості, показників добового моніторингу артеріального тиску на перебіг артеріальної гіпертензії та ефективність діуретичної терапії залежно від генотипів за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину.

**Методи дослідження:** *клініко-анамнестичні* обстеження хворих на АГ – для визначення стадії захворювання (згідно з Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги МОЗ України та локальним протоколом (клінічним маршрутом) медичної допомоги хворим на АГ) [4, 6]; *антропометричні* – для оцінювання ступеня і типу ожиріння визначали зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), об'єм стегон (ОС), індекс «талія – стегно» (ІТС); *біохімічні* – аналіз крові та сечі, глікемія натще, ліпідний профіль, для визначення наявності ураження органів-мішеней досліджували сечовину, сечову кислоту та креатинін із розрахунком ШКФ; *визначення типу сольової чутливості АГ* за допомогою методики М. N. Weinberger – оцінювання добової екскреції натрію із сечею проводили за допомогою іоноселективної потенціометрії сечі; *інструментальні* – електрокардіографія (наявність гіпертрофії лівого шлуночка), офтальмоскопія (зміни очного дна, ДМАТ); *молекулярно-генетичні методи* – виділення ДНК із венозної крові, полімеразна ланцюгова реакція з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) для визначення G460T-поліморфної ділянки гена *ADD1*; *статистичні методи*.

Робота виконана на базі комунальних некомерційних підприємств: «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради, «Сумська центральна районна клінічна лікарня» Сумської районної ради Сумської області, Університетської клініки Сумського державного університету. Обстежено 232 особи, з яких 120 пацієнтів з АГ II стадії та 112 практично здорових осіб. Вивчення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину проведене в науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету (ліцензія МОЗ України № 333438, серія АБ, видана



25 травня 2007 р.) за науковим керівництвом завідувача кафедри фізіології та патофізіології з курсом медичної біології професора Атамана О. В. та завідувача лабораторії – проф. Гарбузової В. Ю.

### Наукова новизна одержаних результатів

Уперше встановлено частоту G- і T-алелів за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ і практично здорових осіб (відповідно 0,87 і 0,13 – пацієнти з АГ; 0,93 і 0,07 – контрольна група) та розподіл GG-, GT-, TT-генотипів (75,8; 21,7; 2,5 % – пацієнти з АГ; 87,5; 11,6; 0,9 % – контрольна група). Таким чином, показано вдвічі вищу частоту мінорного T-алеля у хворих на АГ порівняно з практично здоровими особами.

Доведено, що ризик розвитку ожиріння у хворих на АГ з генотипами GT та TT у 2,5 раза вищий порівняно з носіями GG-генотипу. Достовірний зв'язок між G460T-поліморфізмом гена *ADD1* та розвитком АГ був виявлений в усіх моделях успадкування для пацієнтів з  $IMT \geq 25$   $kg/m^2$  ( $OR_c = 4,408$ ; 95 %  $CI = 1,859-10,454$ ,  $p_c = 0,001$  – відповідно для домінантної моделі;  $OR_c = 4,07$ ; 95 %  $CI = 1,649-10,046$ ,  $p_c = 0,002$  – відповідно для наддомінантної моделі;  $OR_c = 4,312$ ; 95 %  $CI = 1,74-10,689$ ,  $p_c = 0,002$  – відповідно для адитивної моделі).

Уперше виявлено, що частота GT- та TT-генотипів серед «солечутливих» хворих майже втричі більша порівняно із «солерезистентними», і наявність GT- та TT-генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* підвищує ризик виникнення АГ, пов'язаної із солечутливістю, особливо в жінок, носіїв мінорного T-алеля.

Доповнено наукові дані про залежність добового профілю АГ від генотипів за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ. У хворих із ДП АТ «dippers» та «non-dippers» більшість пацієнтів були з GG-генотипом (82,4 % та 79,7 %), тоді як серед пацієнтів із добовим профілем «night-peakers» 60 % становили носії GT- і TT-генотипів, що є прогностично несприятливим для перебігу АГ. Носії мінорного алеля (GT і TT) мали більшу варіабельність, вищі рівень і швидкість ранкового підвищення АТ та індекс часу, ніж

гомозиготи за основним алелем (GG), що негативно впливає на перебіг АГ в носіїв Т-алеля досліджуваного G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину.

Розширено наукові уявлення про вплив комплексної терапії з додаванням індапаміду та гідрохлортіазиду на солечутливу АГ залежно від G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину. Показано, що в носіїв GT- і TT-генотипів гіпотензивний ефект був у 2,2 раза більший порівняно з носіями генотипу GG ( $\Delta$ САТ – 36,6 мм рт. ст. та 13,8 мм рт. ст.). Установлено, що антигіпертензивний ефект тiazидних діуретиків залежить від наявності Т-алеля за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину і не пов'язаний із солечутливістю ( $r = 0,243$ ).

Обґрунтована доцільність визначення генотипів за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ, оскільки носії GT- та TT-генотипів демонструють більш виражене зниження АТ в разі застосування в комбінованій АГТ тiazидних діуретиків, а добовий профіль АТ та солечутливість не впливають на успішність лікування.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Доведена необхідність генетичного скринінгу G460T-поліморфного варіанта гена  $\alpha$ -аддуцину в пацієнтів з АГ для виявлення несприятливих генотипів перед застосуванням тiazидних діуретиків.

Запропонований генетичний скринінг пацієнтів з АГ дозволить розробити комплексну схему лікувальних заходів із додаванням тiazидних діуретиків для прогнозування успішної антигіпертензивної терапії без визначення типу добового профілю АТ та солечутливості. Наявність GT- та TT-генотипів є показанням для персоналізованого призначення тiazидних діуретиків у хворих на АГ з різною солечутливістю для підвищення антигіпертензивного ефекту.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу терапевтичних відділень комунальних некомерційних підприємств «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради, «Сумська центральна районна клінічна лікарня» Сумської районної ради Сумської області, кардіологічного

відділення Полтавського обласного клінічного медичного кардіоваскулярного центру, терапевтичного відділення комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради. Матеріали роботи використовуються в освітньому процесі під час проведення занять та підготовки навчально-методичної літератури з таких дисциплін: «Внутрішня медицина», «Загальна практика – сімейна медицина», «Кардіологія», що викладаються на кафедрах внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини і сімейної медицини з курсом дерматовенерології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету; внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами Полтавського медичного університету; загальної практики, сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії Запорізької медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Авторка особисто здійснила інформаційний пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел за обраною темою, обґрунтувала доцільність проведення дослідження, сформулювала мету та завдання дослідження. Самостійно розробила дизайн дослідження, сформувала групи, провела клінічний відбір та лікування хворих, а також клініко-діагностичні дослідження, первинне оброблення результатів клінічних і спеціальних методів дослідження, оформила дисертаційну роботу, підготувала до друку наукові публікації за результатами дослідження. Здобувачка виконала статистичне оброблення, узагальнення та аналіз одержаних результатів, упровадила їх у навчальний процес і клінічну практику. Висновки й практичні рекомендації авторка сформулювала разом із науковим керівником. У наукових розробках, відображених у публікаціях у співавторстві, не було запозичено ідей та розробок співавторів.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення і результати дослідження доповідалися та обговорювалися на: Міжнародних науково-практичних конференціях студентів, молодих учених, лікарів та викладачів «Biomedical perspectives» (Суми, 2019, 2021), Міжнародній науково-

практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2020), Міжнародній науково-практичній конференції «Здорова людина – запорука здорового суспільства. Роль сімейного лікаря» (Дніпро, 2020), Міжнародній науково-практичній конференції «Topical issues of modern science, society and education» (Харків, 2021).

Дисертація апробована на апробаційному засіданні Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету МОН України (протокол № 23 від 20.04.2022 року).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, із яких 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою даних Scopus, 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою даних Web of Science, 1 стаття у фаховому виданні, затвердженому Департаментом атестації кадрів Міністерства освіти і науки України, 2 статті в англomовному виданні, що індексується базою РІНЦ, 5 статей у матеріалах наукових конгресів, пленумів, конференцій, зокрема міжнародних.

**Обсяг і структура дисертації.** Робота викладена на 163 сторінках. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал та методи дослідження», трьох розділів із висвітленням результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел ( 26 – кирилицею, та 143 – латиницею). Дисертація вміщує 47 таблиць, 13 рисунків.

РОЗДІЛ 1

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ  
СОЛЕЧУТЛИВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ  
(огляд літератури)**

**1.1. Фактори ризику артеріальної гіпертензії: роль хлориду натрію в патогенезі захворювання**

Пандемічний характер артеріальної гіпертензії (АГ) останніми роками зумовлює продовження активного вивчення її механізмів [1 – 4]. АГ – одна з основних причин кардіоваскулярної смертності в усьому світі й уражає майже 25 % дорослого населення [6]. В Україні майже 13 млн осіб, хворих на АГ, що становить близько 30 % дорослого населення. Поширеність АГ, за прогнозами, у 2025 році зросте до 1,5 млрд осіб. Унаслідок високого артеріального тиску (АТ) спричиняється 7,6 млн передчасних смертей (майже 13,5 % від загальної кількості), зокрема, 54 % подій від інсультів і 47 % подій, пов'язаних з ішемічною хворобою серця [3, 4, 8, 8, 10].

Складність ситуації обумовлена багатфакторним та полігенним характером АГ. Захворювання проявляється на тлі дії факторів навколишнього середовища та має спадкову схильність. Саме складна взаємодія генетичних маркерів та факторів зовнішнього середовища впливає на індивідуальний ризик розвитку захворювання, його перебіг і формування ускладнень. Серед факторів ризику АГ виділяють немодифіковані (стать, вік, обтяжена спадковість) та модифіковані (надмірна вага та ожиріння, паління, вживання алкоголю, надмірна кількість спожитої солі, психоемоційні перевантаження, підвищена активність симпатoadреналової системи та ін.) [3, 5, 10]. Швидка поширеність АГ більшою мірою зумовлена модифікованими факторами, що погіршує перебіг АГ, підвищує ризик появи багатьох ускладнень із боку органів-мішеней, інвалідизації та смертності цієї категорії пацієнтів [1, 2].

Кінець ХХ – початок ХХІ століття відзначилася істотними досягненнями у вивченні патогенезу АГ. Доведена провідна роль підвищення активності реніну (через збільшення вмісту мінералокортикоїдів), що призводить до розвитку вазоконстрикції [18]. З'ясовано, що активація симпатичної іннервації нирок обумовлена порушеннями в центральній нервовій системі, що призводить до зменшення ниркового кровотоку, затримки натрію та води і збільшення об'єму циркулюючої крові [20]. Крім того, встановлено, що гіперсимпатикотонія реалізує свій негативний вплив через підвищення рівня циркулюючого й тканинного норадреналіну, порушення трофіки судин і серця, специфічне порушення судинного (симпатичного) та серцевого (парасимпатичного) компонентів барорефлексу [17, 20, 21]. Підтверджено, що ендотеліальна дисфункція є визнаним фактором патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема й АГ [3, 18]. Напрацьована достатня доказова база того, що резистентність до інсуліну та гіперінсулінемія призводять до збільшення реабсорбції натрію та води в нирках, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) або симпатоадреналова система (САС), а також гіпертрофії м'язового шару стінки судин (цей механізм найбільш характерний для людей з ожирінням) [22, 23].

До конкретних механізмів розвитку і прогресування АГ в разі ожиріння на сьогодні належать ниркові ушкодження, пов'язані з гіперінсулінемією, наслідком яких є посилення реабсорбції натрію в проксимальних каналцях нирок, порушення його виведення, активація пресорних механізмів. Доведено, що адипоцити продукують різноманітні біологічно активні субстанції, частина з яких має пресорні й прозапальні ефекти. У більшій половини пацієнтів з АГ наявна дисліпідемія. Гіперхолестеринемію (ГХС) виявляють у 44 %, гіпертриацилгліцеринемію (ГТГ) – у 23 % пацієнтів, а поєднане підвищення рівнів ХС і ХС ЛПНГ – спостерігається в кожного дев'ятого дорослого [2, 7, 18, 19].

Ожиріння є фактором ризику і частим коморбідним станом у разі АГ. За останніми офіційними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), в сучасному світі більше ніж 1,9 мільярда осіб віком старше за 18 років мають надмірну масу тіла (НадМТ) і понад 650 мільйонів із них – ожиріння. Загалом у популяції НадМТ мають 39 % дорослих віком 18 років і старше (39 % чоловіків та 40 % жінок) і близько 13 % дорослого населення світу (11 % чоловіків та 15 % жінок) страждають на ожиріння [5, 7]. Установлено, що серед хворих на АГ 38,4 % осіб мають НадМТ, а 46,2 % хворих страждають ожирінням. Таким чином, проблеми, пов'язані із зайвою вагою, мають майже 85 % осіб із підвищеним АТ. Необхідно зазначити, що НадМТ як фактор ризику досить поширена в популяції і реєструється однаково часто у людей з підвищеним і нормальним АТ, у той час як ожиріння вдвічі частіше визначається серед хворих на АГ, ніж в осіб, які мають нормальний АТ. Серед чоловіків із НадМТ АГ визначається у 3,3, а серед осіб з ожирінням – у 4,1 раза частіше, ніж серед обстежених з нормальною масою тіла (НМТ). Серед жінок із НМТ АГ визначається в 3,4, а серед осіб з ожирінням – у 6,3 раза частіше порівняно з хворими жінками, які мають НМТ. Надмірна маса тіла (НадМТ)  $\geq 20$  % призводить до восьмикратного зростання ризику розвитку АГ [8–10, 12, 14].

Кореляція між масою тіла і рівнем АТ пряма, значна і стійка. НМТ асоціюється з 2–6-кратним підвищенням ризику виникнення АГ [11]. Епідеміологічні дослідження демонструють тісний зв'язок між показниками ІМТ та рівнем АТ [1, 16]. Збільшення маси тіла на 4,5 кг супроводжується підвищенням САТ у чоловіків на 4,4 мм рт. ст., в жінок – на 4,2 мм рт. ст. Хворі на АГ з НадМТ мають підвищене навантаження на міокард лівого шлуночка (ЛШ) серця, прискорюючи його ремоделювання [15]. Саме ремоделювання міокарда і, особливо, концентрична гіпертрофія ЛШ є чинником ризику раптової смерті [12-14].

За даними Фремінгемського дослідження, ожиріння відіграє важливу роль у розвитку АГ і є ймовірною причиною формування її резистентного

перебігу. За даними вищезазначеного дослідження, у 80 % чоловіків і 61 % жінок АГ поєднана з НадМТ. Понад 85% пацієнтів із АГ мають ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> [16].

Окремим напрямом досліджень у вивченні факторів ризику АГ є дослідження надмірного вживання солі. За результатами клінічних та експериментальних спостережень установлений тісний взаємозв'язок між рівнем споживання кухонної солі (NaCl) й наявністю АГ, що дало можливість розглядати зловживання кухонною сіллю як один з основних модифікованих факторів ризику АГ [28, 30, 31]. Доведений зв'язок погіршує прогноз розвитку АГ та збільшує серцево-судинну й загальну смертність як у здорових осіб, так і у хворих на АГ [32–34]. Низкою досліджень доведено, що чутливість АТ до солі різна [33]. До факторів, що впливають на індивідуальну солечутливість АТ, на сьогодні відносять генетичні чинники, а також ожиріння, стрес і вік [80]. Однак точно визначити генетичні//епігенетичні детермінанти, що призводять до сольової чутливості АТ, до цього часу складно. Асоціація між різними періодами розвитку солечутливої АГ залежить від експресії генів, які відіграють роль епігенетичної модифікації у розвитку солечутливості [24, 80].

Перші клінічні праці про шкідливий вплив кухонної солі на організм людини з'явилися на початку ХХ століття [25 – 27]. У 60-х роках ХХ ст. L. Dahl і M. Heine виявили лінійний зв'язок між підвищенням АТ і вживанням солі у 5 різних за географічним положенням популяціях із середнім рівнем споживання солі. Пізніше вивели дві лінії гіпертензивних щурів: «солечутливі» та «солерезистентні», які дозволили вивчати залежність АТ від уживаного хлориду натрію [29].

За допомогою сучасних досліджень доведено, що під час збільшення тривалості та частоти епізодів підвищеного АТ зростають структурні зміни стінки ниркових судин, а це призводить до підвищення опору надлишковому кровотоку. Морфологічно в артеріолах та міжчасточкових артеріях спочатку визначається помірна гіпертрофія середньої оболонки (медії). У хворих із тривало нелікованою АГ гіпертрофія медії стає більш вираженою та



призводить до ригідності артеріол. Це сприяє передаванню високого АТ на судини клубочків, що збільшує внутрішньоклубочковий тиск. Підвищений інтраглобулярний тиск виявляє пошкоджувальну дію на поверхню ендотеліоцитів унаслідок збільшеного механічного навантаження і підвищення проникності базальних мембран капілярів клубочків для ліпідів та різних білкових компонентів плазми. У результаті порушується ультрафільтрація, наростає транскапілярний градієнт та виникає мікроальбумінурія. Протеїнурія є нефротоксичною *per se*, оскільки спричиняє пошкодження ниркового інтерстицію. Посилена фільтрація білка через базальну мембрану призводить до його збільшеної реабсорбції в проксимальних каналцях, а клітини, перевантажені надмірною кількістю білка, активізують вазоактивні та запальні механізми. Ниркові простагландини також є регуляторами гомеостазу солі та води, зокрема, під їх впливом гальмується реабсорбція хлориду натрію в каналцях, що призводить до збільшення діурезу та екскреції солі із сечею, а саме: вивільнення цитокінів, вільних радикалів та інших факторів, що сприяють пошкодженню нирок, а також збільшенню затримки натрію та води, це призводить до подальшого розвитку АГ [35, 36].

Необхідно зазначити, що вживання їжі з надмірним умістом натрію збуджує смакові рецептори, у такий спосіб викликаючи хибне відчуття голоду та надмірне відчуття спраги, внаслідок цього споживається більше їжі, ніж потрібно, що призводить до надмірного утворення внутрішньої жирової клітковини з розвитком абдомінального ожиріння [37–40].

Відомо, що кухонна сіль є загальноновизнаним стратегічним нутрієнтом, споживання якого в більшості розвинених країн невинно зростає щороку [41–43]. У рекомендаціях ESC/ESH 2018 р. наголошено на необхідності споживання менше ніж 5 г солі за 1 день дорослим [1], а рекомендації АНА/ACC/ASH 2018 р. визначають оптимальне споживання солі як менше ніж 1 500 мг натрію (3,8 г солі) за 1 добу [2]. Надмірне надходження до організму NaCl спричиняє розвиток ожиріння, АГ, ССЗ, обмінних порушень

[30, 44, 45]. Епідеміологічні дослідження показали, що збільшене споживання кухонної солі асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, а дієтичні інтервенції, спрямовані на зменшення споживання натрію та збільшення споживання калію, дають можливість істотно зменшити рівень АТ [46–49]. У метааналізі 17 рандомізованих контрольованих досліджень було відзначено достовірне зниження САТ на 4,3 мм рт. ст. і ДАТ – на 2,4 мм рт. ст. у здорових дієтах, включаючи дієту DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), нордичну й середземноморську дієти, що передбачають споживання великої кількості фруктів, овочів, цільних зерен, бобових, насіння, горіхів, риби, молочних продуктів і споживання незначної кількості м'яса, солодоців та алкоголю [40, 41, 43, 50 – 52, 60, 61, 77].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), посиляючись на ґрунтовну доказову базу, засвідчує наявність вираженого взаємозв'язку споживання кухонної солі з АГ, тому закликає вжити заходів щодо зниження споживання NaCl для зменшення смертності від ССЗ та інсульту [53–55, 62].

На відміну від економічно розвинених країн в Україні питанням менеджменту споживання кухонної солі приділялося недостатньо уваги як на національному рівні, так і серед медичної спільноти [55]. Уникнення обговорення проблеми зловживання кухонною сіллю призвело до невтішної статистики: серед мешканців країн світу Україна зайняла перше місце за показниками серцево-судинної смертності, що пов'язана з надмірним уживанням кухонної солі [55, 56, 58].

Втім, у Фінляндії завдяки реалізації державного проєкту «Північна Карелія» зменшення споживання кухонної солі серед населення скоротилося на третину, що привело до зниження кількості інсультів, ішемічної хвороби серця в країні на 75 і 80 % відповідно [41,59].

У дослідженні GenSalt, що тривало 4,5 року за участі 487 дорослих громадян КНР, виявили прямий кореляційний взаємозв'язок між кількістю вживаної кухонної солі та рівнем АТ як під час короткострокового, так і під

час тривалого спостереження, що свідчило про високу солечутливість у загальній популяції [54, 60, 61].

За даними дослідження Н. У. Chang et al., показана висока ефективність та економічна користь використання солі зі зниженим умістом натрію, збагаченої 30 % калію хлоридом. У будинку для осіб літнього віку 1 981 особа була рандомізована до групи дієти з використанням такої солі та групи контролю з уживанням звичайної солі. За 31 місяць спостереження в основній групі, яка споживала сіль зі зниженим умістом калію, спостерігали на 41 % менше смертей від ССЗ. Використання солі, збагаченої калієм, асоціювалося зі збільшенням тривалості життя на 3–9 місяців і зменшенням витрат на лікування серцево-судинних хвороб на 426 доларів за 1 рік [63, 64].

В економічно розвинених країнах, зважаючи на доказову базу щодо шкоди вживання продуктів із високим умістом натрію для здоров'я нації, постійно оновлюються законодавча база й практичні рекомендації з контролю за кількістю вживаної кухонної солі [62, 65, 66]. Чинні рекомендації експертів ВООЗ свідчать про доцільність зменшення споживання кухонної солі, що є одним із найвпливовіших й економічно вигідних механізмів для поліпшення стану здоров'я населення та «найшвидшим способом» до ефективної профілактики хронічних хвороб [55, 62, 67, 68].

Існує ще одна проблема. Рекомендацій щодо обмеження споживання хлориду натрію часто не додержуються хворі зважаючи на високий уміст солі в готових продуктах харчування (до 75 % натрію надходить із готовими продуктами), а також унаслідок більш високого порога смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКс) у значної частини хворих на АГ, ніж загалом у популяції [66–68]. R. Henkin та інші відзначили більш ранній розвиток АГ і несприятливий її перебіг у пацієнтів із високим ПСЧКс і підвищеною екскрецією іонів натрію із сечею на відміну від пацієнтів із низьким ПСЧКс. Хворі з високим ПСЧКс частіше мали обтяжену спадковість, ГХС, несприятливий добовий профіль у вигляді недостатнього нічного зниження АТ, на ехокардіограмі в них частіше виявляли гіпертрофію і діастолічну дисфункцію міокарда. У низці праць

продемонстровано не лише підвищення ПСЧКс при АГ, але й на його генетичну детермінацію в сім'ях хворих на АГ [57, 66, 69, 70, 71].

Проте варто зазначити, що не всі хворі на АГ однаково реагують на надмірне споживання кухонної солі. Залежність підвищення АТ від споживання солі (солечутливість) відзначена, за даними низки авторів, лише у 22–58 % хворих на АГ [70, 72, 73]. Відомо, що сольова чутливість АТ погіршує прогноз, збільшуючи серцево-судинну й загальну смертність як у здорових осіб, так і у хворих на АГ [66]. Установлено, що в генезі сольової чутливості АТ відіграє роль ниркова дисфункція, а саме порушення виведення натрію [76]. Ці пацієнти мають зовнішні ознаки затримки води: одутлість обличчя, ранкові періорбітальні набряки, зниження діурезу, виражені порушення водно-сольового обміну виявляють у більшості літніх осіб, але не більше ніж у 30 % молодих гіпертоніків [44].

Для поділу пацієнтів на солечутливих і солерезистентних частіше використовують модифіковану методику M. N. Weinberger, що передбачає чергування дієт: уживання 200 ммоль натрію впродовж 5 днів (високосольова) із подальшим обмеженням уживання до 15 ммоль упродовж 7 днів (низькосольова) [74, 75]. Зміна офісного АТ на 10 і більше мм рт. ст. в разі переходу з дієти з високим умістом натрію на низькосольову розглядається як солечутливість, менше ніж на 5 мм рт. ст. – як солерезистентність; пацієнтів, у яких виявляють зміни офісного АТ на 6–9 мм рт. ст., не класифікують.

У дослідженнях показано, що серед хворих на АГ солечутливий характер АТ частіше мають особи чорношкірої раси: 73 % афроамериканців порівняно з 56 % європейської популяції [74, 75, 80]. Серед осіб із нормальним АТ солечутливість відзначена в 36 % афроамериканців порівняно з 29 % осіб європейської популяції. У хворих із АГ зумовленою солечутливістю відмічена низька активність реніну плазми [76–78]. Крім того, виявлені расові відмінності щодо швидкості клубочковий фільтрації, зокрема, її зниження у відповідь на навантаження натрієм. Оцінювання відповіді АТ на перехід від високосольової (200 ммоль/добу) до низькосольової (20 ммоль/добу) дієти

виявило зменшення ниркового кровотоку у відповідь на сольове навантаження в «солечутливих» пацієнтів, а у «солерезистентній» групі, до якої входять особи європейської та афроамериканської популяцій, нирковий кровообіг зростав [55].

А саме результати багатоцентрових досліджень (INTERSALT, DASH, NUTRICODE) показали, що обмеження споживання кухонної солі до 6 г за 1 добу супроводжується зниженням систолічного АТ на 6–10 мм рт. ст. і зменшує серцево-судинну смертність на 16 %, ризик виникнення інсульту – на 23 % [40, 50–52, 77].

Рекомендована ВООЗ кількість споживання натрію дорослим менше ніж 87 мМ/добу (до 5 г/добу кухонної солі) [52, 68]. У США середнє споживання натрію становить 140–160 мМ/добу (8–9,5 г/добу), у Великобританії – 161 мМ/добу (9,5 г/добу) [30, 31]. Україна зайняла перше місце за показниками серцево-судинної смертності, що пов'язано з надмірним уживанням кухонної солі [48]. Цей факт з'ясували експерти Гарвардського університету, які репрезентують наукову групу NUTRICODE [30]. У результаті виявилось, що у 2010 р. середній рівень споживання натрію у світі дорівнював 3,95 г за 1 добу (10 г кухонної солі). Серед 187 націй перевищення рекомендованої ВООЗ межі споживання натрію (2 г за 1 добу) зареєстровано у 181 (99,2 %) регіоні [68]. В Україні середній рівень споживання натрію становив 4,2 г за 1 добу (10,7 г кухонної солі), тобто вдвічі більше за рекомендований [48]. Подібні рівні вживаного натрію виявили в Словаччині, Словенії, Португалії та Російській Федерації. У 2014 році експерти Світової ліги гіпертензії запропонували номенклатуру для оцінювання рівня споживання кухонної солі, зважаючи на низку розбіжностей серед науковців щодо трактування нормального вмісту кухонної солі в раціоні [60, 79].

Таким чином, зловживання кухонною сіллю є одним із факторів ризику АГ. Існує прямий зв'язок підвищеного вживання кухонної солі із «солечутливою» АГ та несприятливими наслідками цієї взаємодії як у загальній популяції в усьому світі, так і серед населення України [57, 80–82].

Оскільки механізми різної чутливості АГ до солі повністю не з'ясовані, вивчення генетичної складової цього процесу є перспективним напрямом теоретичних та клінічних досліджень.

## **1.2. Роль генетичних факторів у розвитку солечутливої артеріальної гіпертензії**

Ураховуючи важливе значення генетичної складової в розвитку АГ, останнім часом багато досліджень спрямовані на пошук так званих генів-кандидатів, продукти експресії яких можуть прямо або опосередковано впливати на розвиток АГ та клінічні прояви патогенетично пов'язаних із нею ССЗ [83–85]. Окремий напрям досліджень присвячений вивченню ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів (SNP) генів, продукти яких мають важливе значення в патогенезі АГ залежно від солечутливості [84, 86, 106].

У 1961 році Р. В. Medawar та в 1964 році G. Pickering уперше розглянули підвищення АТ як складну генетичну особливість. Результати їх дослідження встановили, що підвищений АТ – прояв не одного, а сукупності генів, кожний із яких виявляє певний ефект. Дослідження вчених на початку ХХІ століття також демонструють генетичну схильність до розвитку АГ та гіпертрофічних змін серцево-судинної системи [87–91]. Спроби пов'язати розвиток АГ з мутацією унікального гена або декількох генів не були успішними [91]. На цей час існує значна кількість даних, які свідчать про те, що генетичні чинники можуть впливати на розвиток АГ [83, 84, 92, 94]. На сьогодні, ідентифіковано більше ніж 1 500 генетичних поліморфізмів, асоційованих із рівнем АТ, які впливають на різні патогенетичні механізми [103]. Полігенний характер успадкування АГ передбачає, що ризик виникнення захворювання в кожного конкретного пацієнта визначається сумарною кількістю «несприятливих» генетичних варіантів. Водночас виявлення будь-якого одного «несприятливого» поліморфного варіанта у хворих на АГ здебільшого не має клінічного значення. У той самий час наявність декількох «несприятливих»

поліморфних варіантів, особливо зі спільною ланкою метаболізму, може істотно підвищувати ризик захворювання [93].

Провідна роль у розвитку АГ належить порушенням функціонування РААС, що реалізує свою дію разом із симпатичною нервовою системою, впливаючи на роботу ниркових каналців. Є дані про участь у патогенезі АГ генів ангіотензинперетворювального ферменту, рецептора ангіотензину-2 типу 1, хімази серця, ендотеліальної NO-синтази та синтази альдостерону [95 - 97, 100, 102, 109].

Великий інтерес становить поліморфізм генів, що беруть участь у роботі ниркових каналців [98–100]. До найбільш вивчених генетичних поліморфізмів, що впливають на вміст білків, пов'язаних із транспортом натрію через ниркові каналці, належать G460T-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину, C825T-поліморфізм гена  $\beta$ 3-субодиниці G-білка і C649G-поліморфізм гена епітеліального натрієвого каналця С, а пов'язаних із РААС – I/D-поліморфізм гена АПФ, M235T, G-6A-поліморфізм гена ангіотензиногену, A1166C-поліморфізм гена рецепторів ангіотензину II 1-го типу, C-344T-поліморфізм гена альдостеронсинтази та C534A-поліморфізм стероїдного гормону 11 $\beta$ -гідроксистероїд дегідрогенази [96, 97, 101, 104]. До першої десятки найбільш часто досліджуваних поліморфних генів щодо ризику розвитку АГ в різних популяціях світу входить ген  $\alpha$ -аддуцину (*ADD1*) [104, 105, 107].

Аддуцин (*ADD-adducin*, від латинського *adducere* – «з'єднувати») – це гетеродимерний білок цитоскелета клітини, що складається з 3 субодиниць ( $\alpha$  – *ADD1*,  $\beta$  – *ADD2*,  $\gamma$  – *ADD3*), які кодуються різними генами в різних хромосомах. Усі 3 субодиниці мають похідну структурну організацію, для них характерна наявність у їх молекулах стійкої до протеази N-кінцевої ділянки та чутливої до дії протеаз гідрофільної C-кінцевої ділянки. Білок був виявлений у більшості тканин. Зокрема, він регулює внутрішньоклітинне передавання сигналу в клітинах ниркових каналців (рис. 1). Ген *ADD1* кодує гетеродимерний протеїн, що змінює клітинний сигнал трансдукції внаслідок взаємодії з актиновим клітинним каркасом.

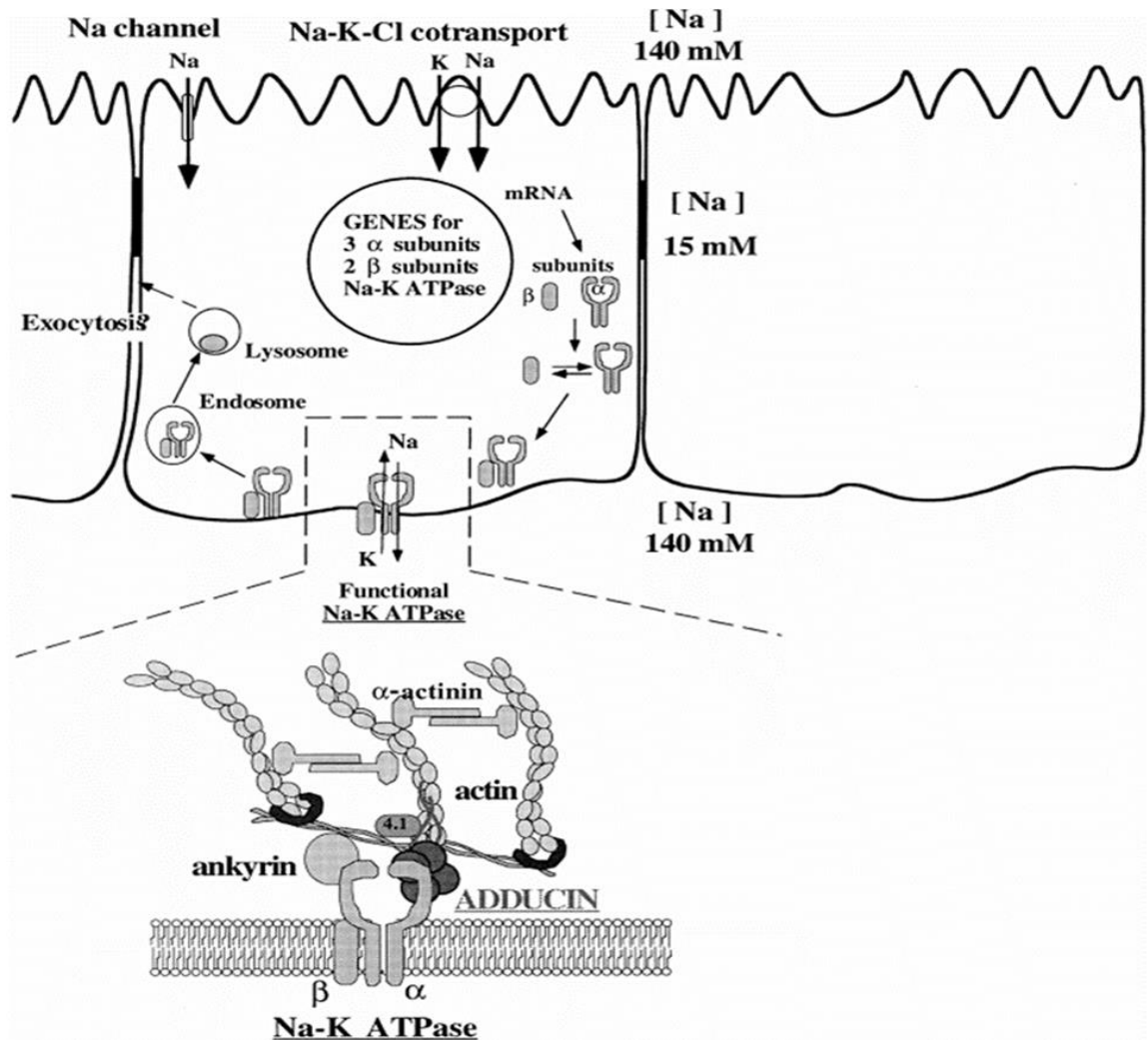


Рисунок 1 – Структура та механізм дії білка аддуцину (за Р. Manunta et al. [139] )

Аддуцин, переважно, відповідає за складання спектрин-актинової мережі, що забезпечує фізичну підтримку плазматичної мембрани та опосередковує передавання сигналу в різних клітинних фізіологічних процесах під час регуляції шляхами, що залежать від протеїнкінази С і кальцію кальмодуліну, а саме регулює фосфорилування за допомогою протеїнкінази С. Деякі його ізоформи залежать від змін внутрішньоклітинного кальцію та можуть змінити активацію протеїнкінази С і повторно впливати на фосфорилування аддуцину. Таким чином, фосфорилування аддуцину може впливати на синаптичну стабільність у нервово-м'язовому передаванні, таким чином впливаючи на пре- та постсинаптичну цілісність у нервово-м'язових



передаваннях у разі неврологічних патологій. Альфа- і гамма-аддуцини представлені практично в усіх тканинах, тоді як бета-аддуцин експресується на високому рівні в тканинах мозку та еритроцитах.

Альфа-аддуцин є найважливішим регулятором транспорту мембранних іонів, сприяє прикріпленню спектрину до актину, здатний зв'язуватися з кальмодуліном, є субстратом для протеїнкіназ C і A, а також регулює ферментативну активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази клітин ниркових каналців, яка здійснює транспорт іонів натрію і калію через їх мембрани. [107, 140, 145, 149].

Найбільш вивченою і функціонально важливою поліморфною ділянкою гена *ADD1* є G460T-поліморфізм (Gly460Trp, G460W, G1378T, rs4961). Заміна гуаніну на тимін у 1378-му положенні гена *ADD1* (10-й екзон) призводить до заміни амінокислот у кодованому білку в 460-му положенні з гліцину (Gly) на триптофан (Trp). Наслідком такої заміни є порушення обміну натрію в організмі: у клітинах нирок змінений аддуцин призводить до підвищення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насоса і порушення реабсорбції натрію в тубулярному апараті нирок.

Ген  $\alpha$ -субодиниці аддуцину картований на короткому плечі 4-ї хромосоми в сегменті 16.3, який кодує білок молекулярною масою 200 кДа [140]. Різні субодиниці білка кодуються різними генами (*ADD1*, *ADD2* і *ADD3*) на трьох різних хромосомах. Альтернативний сплайсинг обумовлює існування різних ізоформ аддуцину, проте не всі варіанти на сьогодні описані повністю [124]. За даними NCBI, ген складається з 19 екзонів розміром від 34 до 1 892 п.н. [[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=Graphics&list\\_uids=118](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=Graphics&list_uids=118)].

Роботи, які проводять із вивчення ролі *ADD1* як генетичного маркера АГ, мають важливе практичне значення. Ще в перших роботах Cusi et al. [124] було показано більш високу частоту Т-алеля у хворих на солечутливу АГ, а також асоціацію цього поліморфізму з підвищенням рівня АТ. Автори також виявили, що на тлі обмеження вживання кухонної солі АТ знижується.

Сучасні генетичні епідеміологічні дослідження свідчать про те, що ген  $\alpha$ -аддуцину може бути важливим потенційним маркером АГ, а саме солечутливої АГ [88]. Сьогодні виділено три основні локуси в генах сімейства аддуцинів, що корелюють із розвитком АГ – G460T *ADD1*, C1797T *ADD2* та A386G *ADD3* [137, 138].

Внесення гена  $\alpha$ -аддуцину до списку генів-кандидатів розвитку АГ вдало демонструє вивчення генетичних основ АГ в людини на тваринних моделях. Під час порівняння амінокислотних послідовностей  $\alpha$ -аддуцину щурів інбредної лінії «Мілан» із підвищеним АТ із щурами тієї самої лінії з нормальним АТ було виявлено дві істотні відмінності цих послідовностей. У експериментальних тварин генетичні варіанти  $\alpha$ -аддуцину обумовлюють 50 % варіабельності АТ. Грунтуючись на тому факті, що гени  $\alpha$ -аддуцину щура і людини високогомологічні, була вивчена асоціація низки поліморфних мікросателітів гена *ADD1* та виявлена асоціація цих маркерів з АГ в людини. Та сама група авторів відзначила в гені  $\alpha$ -аддуцину поліморфізм G460T, для якого була виявлена асоціація з більшою чутливістю до змін натрієвого балансу, це дозволило висловити припущення про те, що ген  $\alpha$ -аддуцину асоційований з солечутливою АГ [142].

Ураховуючи інтерес наукової спільноти до участі *ADD1* у розвитку АГ, суперечність результатів, одержаних різними дослідниками, останнім часом було виконано декілька метааналізів із вивчення асоціації АГ і генетичних поліморфізмів *ADD1*. У 2010 році в дослідженнях К. Liu et al. [137] і в 1998 році у дослідженнях К. Ishikawa et al. [135] було повідомлено про відсутність асоціації між G460T-поліморфізмом  $\alpha$ -аддуцину та АГ. У той час як результати мета-аналізів Х. Liao et al. [143] і Н. Jin et al. [144] підтверджують гіпотезу, що носії Т-алелів мають більш високий ризик розвитку АГ в популяціях Азії. Неоднозначність одержаних результатів можна пояснити гетерогенністю АГ та її расовими особливостями.

G460T поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину, С825Т-поліморфізм гена  $\beta$ 3-субодиниці G-білка і С649G-поліморфізм гена епітеліального натрієвого

канальця С належать до генетичного поліморфізму, що впливає на вміст білків, пов'язаних із транспортом натрію через ниркові канальці. Однак є дані про недостатній зв'язок з ідентифікованими генетичними маркерами натрійчутливої АГ. Лише поліморфізм гена АПФ може вплинути на антигіпертензивну ефективність діуретиків, але не на натрійчутливість. Жоден з інших поліморфізмів системи РААС не продемонстрував особливого зв'язку з ефективністю діуретиків, у цьому напрямку лише поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину є перспективним [103, 123, 141]. До першої десятки найбільш часто досліджуваних поліморфних генів щодо ризику розвитку АГ в різних популяціях світу входить ген *ADD1* [108]. Серед більшості досліджуваних генотипів у різних етнічних групах найбільший вплив на зв'язок ефективності діуретичної терапії та солечутливої АГ має поліморфізм G460T гена  $\alpha$ -аддуцину [123].

Перші повідомлення про асоціацію G460T-поліморфізму гена *ADD1* із розвитком АГ були отримані в 1997 році Cusi et al. для французів та італійців [124]. У 1998 році подібні дані були одержані S. Tamaki et al. для японського населення [125]. Пізніше Y. Nakamura et al. провели масштабне дослідження із залученням великої кількості пацієнтів із вивчення 4 генетичних предикторів АГ і зробили висновок про те, що G460T-поліморфізм гена *ADD1* є незалежним генетичним маркером розвитку АГ в японській популяції [126]. Виявлено зв'язок T-алеля з розвитком АГ серед росіян [105], японців [125, 127], китайців [128], жителів Мадейри [129], Тунісу [130], Північної Африки [131] та азіатської популяції [132].

Проте, необхідно зазначити, що в окремих дослідженнях не виявлено асоціації G460T-поліморфізму гена *ADD1* із розвитком АГ в пацієнтів з АГ, а саме у жителів Індії [133], Кореї [134], Японії [135], Америки [136].

За допомогою низки популяційних досліджень виявлено зв'язок T-алеля за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* із розвитком АГ [105, 124–132], проте в інших дослідженнях такий зв'язок відсутній [133–136]. Необхідно зазначити, що дані про зв'язок G460T-поліморфізму гена *ADD1* із розвитком АГ на

сьогодні залишаються суперечливими та демонструють міжпопуляційні відмінності асоціації поліморфних варіантів гена з ризиком розвитку АГ. У багатьох дослідженнях доведено, що розбіжності щодо розподілу генотипів можуть істотно коливатися в різних етнічних групах, тому асоціація тих чи інших поліморфних маркерів із розвитком АГ не завжди збігається в різних популяціях, що робить дослідження для кожної етнічної та популяційної групи значущими [133, 137, 143].

Згідно з працями С. Barlassina et al. виявлено зв'язок локусу хромосоми в 12q15 із відповіддю на тiazидні діуретики в афроамериканців [131]. У подальшому ця асоціація була відтворена в незалежній когорті [151]. До першої десятки найбільш часто досліджуваних поліморфних генів щодо ризику розвитку АГ в різних популяціях світу входить ген *ADD1* [126].

Виявлена асоціація цього поліморфного локусу із АГ, яка пов'язана із солечутливістю [142]. Пацієнти з варіантом T460 (генотипи GT і TT) відрізняються більш значним зниженням АГ в разі приймання гідрохлортiazидних діуретиків [146]. У низці робіт, виконаних в європейських популяціях і негроїдній расі корінних жителів Південної Африки, вдалося підтвердити асоціацію поліморфного маркера G460T гена *ADD1* з АГ. У той самий час асоціація не була виявлена у низці європейських популяцій і в таких популяціях Східної Азії, як японська, китайська та корейська [128, 143, 144].

Суперечність результатів, одержаних на європейських популяціях, може бути пов'язана з тим фактом, що асоціація поліморфного маркера G460T гена *ADD1* з АГ більш виражена в пацієнтів із НадМТ та помірно підвищеним рівнем АТ. Іншими причинами цієї суперечності можуть бути відмінності критеріїв під час підбору груп і те, що поліморфний маркер G460T гена *ADD1* сам по собі не є функціонально важливим, хоча й перебуває в частковій рівновазі щодо зчеплення з іншим функціонально важливим поліморфізмом цього гена. У дослідженні R. M. Cooper-DeHoff та інших учених було вивчено гени  $\beta$ - і  $\gamma$ -аддуцинів, для яких також розроблені поліморфні маркери. Поліморфізм C1797T гена *ADD2* розміщений в екзоні 15, проте не приводить до амінокислотного

поліморфізму. У кодуєчій ділянці гена *ADD3* не було виявлено поліморфізмів, проте в інтроні 11 виявлений поліморфізм A386g. У разі поліморфного маркера C1797T гена *ADD2* асоціації з АГ не було виявлено. Поліморфний маркер A386g гена *ADD3* сам по собі також не асоційований з АГ. Проте в носіїв алеля Ttr гена *ADD1*, у яких цей алель поєднується з носійством генотипу GG гена *ADD3*, спостерігається підвищений рівень (у середньому на 8 мм рт. ст.) як ДАТ, так і САТ, що дозволяє авторам зробити висновок про епістатичну взаємодію генів *ADD1* та *ADD3* [145, 149].

Отже, вивчення гена аддуцину та виявлення зв'язку його поліморфних варіантів з АГ є важливими кроками для її персоналізованого лікування. Це зумовлює доцільність включення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину до «фармакогенетичного паспорта» пацієнта, хворого на АГ, адже визначення генотипу на сьогодні є доступним лабораторним дослідженням, що визначається один раз у житті.

### **1.3. Фармакогенетичні аспекти G460T поліморфізму гена $\alpha$ -аддуцину**

Індивідуальний підхід до діагностики та лікування АГ залежить від фармакогенетики антигіпертензивних препаратів. За останні 20 років проведена велика кількість досліджень щодо фармакогенетики антигіпертензивних препаратів. Визначення поліморфізму «генів-кандидатів», що відповідають за розвиток АГ, сприяє оптимізації ефективної та безпечної антигіпертензивної терапії (АГТ) [121,122]. Серед 5 класів антигіпертензивних препаратів (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, діуретиків) діуретики є препаратами першого ряду вибору, як у монотерапії, так і в комбінованій терапії [1,118]. На сьогодні в Україні у складі комбінованої АГТ найчастіше використовують тiazидні діуретики, а саме гідрохлортiazид або індапамід [4, 6, 110].

Тіазидні діуретики є сечогінними препаратами середньої сили, механізм їх дії полягає в зменшенні екскреції кальцію і підвищенні концентрації натрію в дистальному відділі нефрону, підвищуючи виділення калію, та мають помірний натрійуретичний і діуретичний ефекти з тривалою дією [108 - 113, 119]. Класичним представником цієї групи є гідрохлортіазид, який, блокуючи карбоангідразу, знижує реабсорбцію іонів натрію на рівні кортикального сегмента петлі Генле, не впливаючи на ділянку, що проходить у мозковому шарі нирки. Зменшує екскрецію кальцію і підвищує концентрацію натрію в дистальному відділі нефрону, що дозволяє посилити обмін натрію на калій, підвищуючи виділення останнього [114, 116].

Індапамід – сульфонамідний діуретик, фармакологічно споріднений із тіазидними діуретиками, механізм дії якого полягає в блокуванні реабсорбції натрію в кортикальному сегменті нирок, що підвищує його екскрецію та діурез. Індапамід забезпечує зниження скоротливої здатності гладких м'язів судин за рахунок змін трансмембранного обміну іонів (переважно кальцію), стимуляцію синтезу простагландину PGE2 та простагліну PGI2, що забезпечують вазодилатацію й покращання реологічних властивостей крові [116, 117].

Персоналізовані підходи до діагностики та лікування різних захворювань набули в наш час особливого значення. Потреба в переході на нову медичну парадигму обумовлена тим, що традиційні, створені для лікування конкретного захворювання, лікарські засоби часто виявляються неефективними, водночас відмічається висока частота виникнення побічних ефектів [93, 115]. Стандартна доза лікарських засобів у частини хворих асоціюється з високою їх концентрацією в плазмі крові та розвитком побічних ефектів [91, 115], у частини – з низькою концентрацією і неефективним лікуванням.

Фармакотерапевтичні схеми, розроблені на основі доказової медицини, виявляються безуспішними у 10–75 % пацієнтів з АГ [117].

Персоналізована медицина – модель організації медичної допомоги, що базується на виборі діагностичних, лікувальних та профілактичних засобів з

урахуванням генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей пацієнта [120]. Доведено, що відповідь на лікарські засоби залежить не лише від генетичних, а й від таких індивідуальних характеристик, як вік і стать людини, особливості дієти, тяжкість перебігу основного захворювання, наявність супутніх захворювань (зокрема, печінки і нирок), взаємодія лікарських засобів між собою та з компонентами їжі, наявність шкідливих звичок (зокрема, паління, зловживання алкоголем), комплаєнсу. Персоналізація дозволяє зробити фармакотерапію в пацієнтів максимально ефективною, безпечною та економічною [119].

Сьогодні висунуті ґрунтовні припущення щодо можливої причетності  $\alpha$ -аддуцину до молекулярних механізмів первинної АГ, що послужило підставою для вивчення впливу поліморфізму G460T гена *ADD1* на ризик виникнення АГ в різних популяціях світу.

У 2002 році В. М. Psaty et al. [146], а пізніше L. Citterio et al. [152] показали, що пацієнти-носії Т-алеля (генотипи GT і TT) відрізняються значним зниженням АТ в разі приймання тiazидних діуретиків, а саме гідрохлортiazиду. Однак в інших популяціях світу асоціацію поліморфізму G460T гена *ADD1* із ризиком розвитку АГ і рівнем АТ виявити не вдалося [135, 143, 144]. Виявлена суперечність є служить демонстрацією міжпопуляційних відмінностей у взаємозв'язку гена  $\alpha$ -аддуцину і ризику розвитку АГ, що може залежати від модифікуючих впливів певних факторів середовища [105].

З патогенетичного погляду функціональний ефект поліморфізму G460T гена *ADD1*, а саме наявність Т-алеля [149], пов'язаний з підвищеною чутливістю АТ до прийому кухонної солі та порушенням реабсорбції натрію і води в нирках, що посилює затримку останніх в організмі та сприяє розвитку солечутливої АГ. Факт того, що не було виявлено модифікуючого впливу «сольового апетиту» на ризик розвитку АГ в носіїв генотипу G460T, абсолютно не виключає можливості взаємозв'язку рівня споживання кухонної солі та поліморфного гена  $\alpha$ -аддуцину в детермінації рівня АТ й АГ. Зазвичай для більш точного оцінювання рівня споживання кухонної солі необхідні

кількісний аналіз її вмісту в раціоні, вимірювання параметрів водно-сольового гомеостазу в крові й сечі, а також порога смакової чутливості до солі, це дозволить підійти до оцінювання «сольового апетиту» як комплексного фенотипу, що має патогенетичне значення для розвитку АГ [142].

Згідно з відомостями літературних джерел у пацієнтів з АГ в деяких європеоїдних і монголоїдних популяціях виявлено зв'язок G460T-поліморфізму гена *ADD1* із розвитком АГ та збільшенням рівня АТ [124–132] і його зниженням на тлі обмеження вживання натрію хлориду [123, 151, 158] та зниженням АТ на фоні лікування тiazидними діуретиками [138, 146, 152, 154, 155].

У клінічних дослідженнях пацієнти з генотипом ТТ, які приймали гідрохлортiazид упродовж двох місяців, відрізнялися більш значущим зниженням середнього АТ порівнянно з гомозиготами за G (14,7 мм рт. ст. vs 6,8 мм рт. ст.). У гетерозигот із Т-алелем також відмічено достовірне зниження АТ після визначення солечутливості, що підтверджує важливість визначення наявності Т-алеля для ідентифікування пацієнтів, яким необхідно обмежувати споживання солі [142, 159]. Більш істотний гіпотензивний ефект діуретиків відмічений в афроамериканців. На думку В. Rejes та інших дослідників, у праці про кухонну сіль як важливий нутрієнт для кожної людини висвітлено дані, обумовлені різною мірою поширеності мутацій серед представників різноманітних етнічних груп і рас [53]. Істотний вплив на АГТ відмічено під час дослідження поєднання I/D-поліморфізму гена АПФ та гена *ADD1*. Гомозиготи за D-алелем гена АПФ і G460T гена  $\alpha$ -аддуцину практично були несприйнятливі до терапії діуретиками [152, 158].

Як було зазначено, деякі автори виявили більш значне зниження АТ в результаті тривалого приймання тiazидних діуретиків в осіб із поліморфізмом G460T гена *ADD1*, що дало можливість вивчення ефективності нового антигіпертензивного препарату (ростафуроксину) [150, 153]. Блокатори рецепторів кардіотонічних стероїдів на Na/K-АТФазі («антагоністи Na/K-АТФази») є перспективними препаратами для дії на кардіотонічні стероїди, до яких відносять ростафуроксин – похідний дигітоксину, що є антагоністом



ендогенного уабііну [150]. Низкою досліджень була доведена нормалізація АТ у гіпертонічних щурів під впливом ростафуроксину - антигіпертензивного препарату, що пригнічував взаємодію  $\alpha$ -аддуцину з доменом Src-SH2, порушував активацію Src та фосфорилування Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФази [153].

У клінічних дослідженнях групи Chiara Lanzani була показана залежність між генетичним профілем пацієнтів за G460T-поліморфізмом і відповіддю на лікування ростафуроксином [156].

Ефективність ростафуроксину в пацієнтів з АГ і можлива залежність його генотипу  $\alpha$ -аддуцину останнім часом оцінюються у II фазі багатоцентрового дослідження (OASIS-HT; Ouabain and Adducin for Specific Intervention on Sodium in HyperTension) [157].

Більшість авторів, які вивчали G460T-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину довели, що існують міжпопуляційні відмінності у взаємозв'язку гена  $\alpha$ -аддуцину та АГ, а також виявили зв'язок антигіпертензивної ефективності тiazидних діуретиків, а саме гідрохлортiazиду, в носіїв T-алеля хворих на АГ.

Отже, визначення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ з подальшим виявленням поліморфного T-алелю дозволяє з самого початку лікування прогнозувати оптимальну терапевтичну ефективність.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика хворих

Робота виконана на базах комунальних некомерційних підприємств «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради, «Сумська центральна районна клінічна лікарня» Сумської районної ради Сумської області, що є клінічними базами кафедр сімейної медицини з курсом дерматовенерології та внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету. Дисертаційна робота була запланована як відкрите, проспективне, рандомізоване, моноцентрове дослідження в паралельних групах, що було виконане відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, чинного законодавства України. Дизайн роботи погоджений з Комісією із питань біоетики Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1 від 08.04.2017 р.). Усі учасники випробування були проінформовані про основні процедури дослідження та можливі ризики, обумовлені прийманням досліджуваних лікарських засобів (ЛЗ).

Відповідно до завдань дослідження під спостереженням перебували 232 особи, зокрема, 107 жінок (46,2 %) та 125 чоловіків (53,8 %), середній вік ( $55,7 \pm 7,86$ ) року (табл. 2.1.). Основну групу становили 120 пацієнтів з АГ II стадії, середній вік яких був ( $54,7 \pm 5,9$ ) року, з яких чоловіків – 52 (43 %), жінок – 68 (57 %). До контрольної групи ввійшли 112 практично здорових осіб віком ( $57,9 \pm 7,05$ ) року, серед яких 73 чоловіки (65 %) та 39 жінок (35 %).

Особи контрольної групи були зіставними за віком, ІМТ, показниками глюкози крові, сечовини та сечової кислоти з основною групою ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика обстежених пацієнтів, Ме [Q25, Q75] або абс./%

Показник, одиниця вимірювання	Контрольна група (n = 112)	Основна група (n = 120)	p
1	2	3	4
Стать: Чоловіки, жінки	73 (65,2 %) 39 (34,8 %)	52 (43 %) 68 (57 %)	$p < 0,05$ $p < 0,05$
Вік, років	57,9 ± 10,05 (42–74)	54,7 ± 9,9 (35–75)	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,4 ± 1,2 (20,1–25,0)	26,9 ± 4,03 (20,8–37,2)	$p > 0,05$
Глюкоза крові, ммоль/л	4,7 ± 0,6 (2,5–5,0)	4,6 ± 0,7 (2,9–5,5)	$p > 0,05$
Сечовина, ммоль/л	5,7 (3,2–8)	6,55 (3,5–9,3)	$p < 0,05$
Креатинін, мкмоль/л	84,8 (58–105)	114,5 (95–130)	$p < 0,05$
Сечова кислота, мкмоль/л	300,1 (160–420)	352 (180–450)	$p > 0,05$
ШКФ, мл/хв	84,5 (78–105)	55 (48–71)	$p < 0,05$
ХСзаг	3,81 (2,17–5,01)	5,2 (3,53–7,08)	$p < 0,05$
ТГ, ммоль/л	0,98 (0,35–3,31)	1,5 (0,4–4,57)	$p < 0,05$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,14 (0,86–1,24)	1,1 (0,5–3,12)	$p > 0,05$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	1,93 (1,22–3,22)	2,78 (0,44–4,37)	$p > 0,05$
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,38 (0,22–0,73)	0,92 (0,22–1,62)	$p < 0,05$
ІА, ум.од.	2,16 (1,2–3,31)	3,6 (3,01–7,04)	$p < 0,05$
САТ, мм рт. ст.	123,5 (117,3–128,6)	156,4 (145,1–169,0)	$p < 0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	71,4 (64,7–80,3)	98,5 (86,8–106,8)	$p < 0,05$

Примітка. p - порівняння з контрольною групою.

У контрольній групі кількість чоловіків більша на 25 % ніж в основній, а жінок на 15 % більше в основній групі, але під час розподілу основної групи за підгрупами відмічали гендерну рівність у кожній підгрупі ( див. табл. 2.3).

Рівень креатиніну сироватки крові в 1,3 раза, сечовини майже в 1,2 раза виявився вищим в основній групі за одночасного зниження ШКФ в 1,5 раза, що свідчить про зміни цих показників у хворих на АГ II стадії як доказ ураження органів-мішеней (нирки) у цих хворих.

Аналіз показників ліпідного обміну засвідчив, що в основній групі в 1,4 раза були вищими показники  $ХС_{заг}$ , в 1,5 разв – ТГ, у 2,4 разв – ХС ЛПДНГ та в 1,7 раза – ІА порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Таким чином, показники ліпідного обміну ( $ХС_{заг}$ , ТГ, ЛПДНГ, ІА) основної групи мали достовірну відмінність порівняно з групою контролю, але не перевищували референтні значення.

Рівень САТ в основній групі був в 1,3 раза вищий, а рівень ДАТ в 1,4 раза вищий, ніж у контрольній групі, що підтверджувало основний діагноз АГ II стадії в основній групі.

Критеріями включення пацієнтів до основної групи дослідження були: наявність у пацієнта есенціальної АГ II стадії верифікованої згідно з Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України та клінічною настановою з артеріальної гіпертензії асоціації кардіологів України, перегляд 2016 року, а також Європейської асоціації кардіологів (2018) [1, 4, 6], та згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: симптоматична АГ, вагітність та період лактації, гострі інфекційні захворювання, загострення хронічних інфекційних хвороб, новоутворення, психічні розлади, системні захворювання сполучної тканини, гіперурикемія, гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі (до 3 місяців), відмова пацієнта від участі в дослідженні.

На рисунку 2.1 наведений дизайн дослідження.

Серед осіб основної групи 1-й ступінь АГ спостерігався в 11 осіб (9 %), 2-й – у 96 (80 %), і 3-й – у 13 (11 %). Об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеної мали всі пацієнти: гіпертрофія ЛШ (за даними ЕКГ) виявлена у 54 (45 %) хворих, генералізоване звуження артерій сітківки – у 48 (40 %), мікроальбумінурія та/або помірне збільшення концентрації креатиніну в плазмі (в чоловіків більше ніж 115–133 ммоль/л, у жінок більше ніж 107–124 ммоль/л) – у 35 (29 %). Супутню патологію виявили у 88 % хворих на АГ. ЦД або порушення толерантності до глюкози було у 38 (32 %) пацієнтів, порушення ритму й провідності серця (синусова тахікардія або брадикардія,

екстрасистолія, блокада ніжок пучка Гісса) – у 46 (38 %) пацієнтів, хронічний гастродуоденіт – у 54 (45 %) пацієнтів, хронічний панкреатит – у 36 (30 %) пацієнтів, жовчнокам'яна хвороба та хронічний холецистит – у 26 (22 %) пацієнтів. Курців серед обстежених хворих виявлено кількістю 21 особа (25,2 %), а серед контрольної групи – 37 осіб (41,4 %).

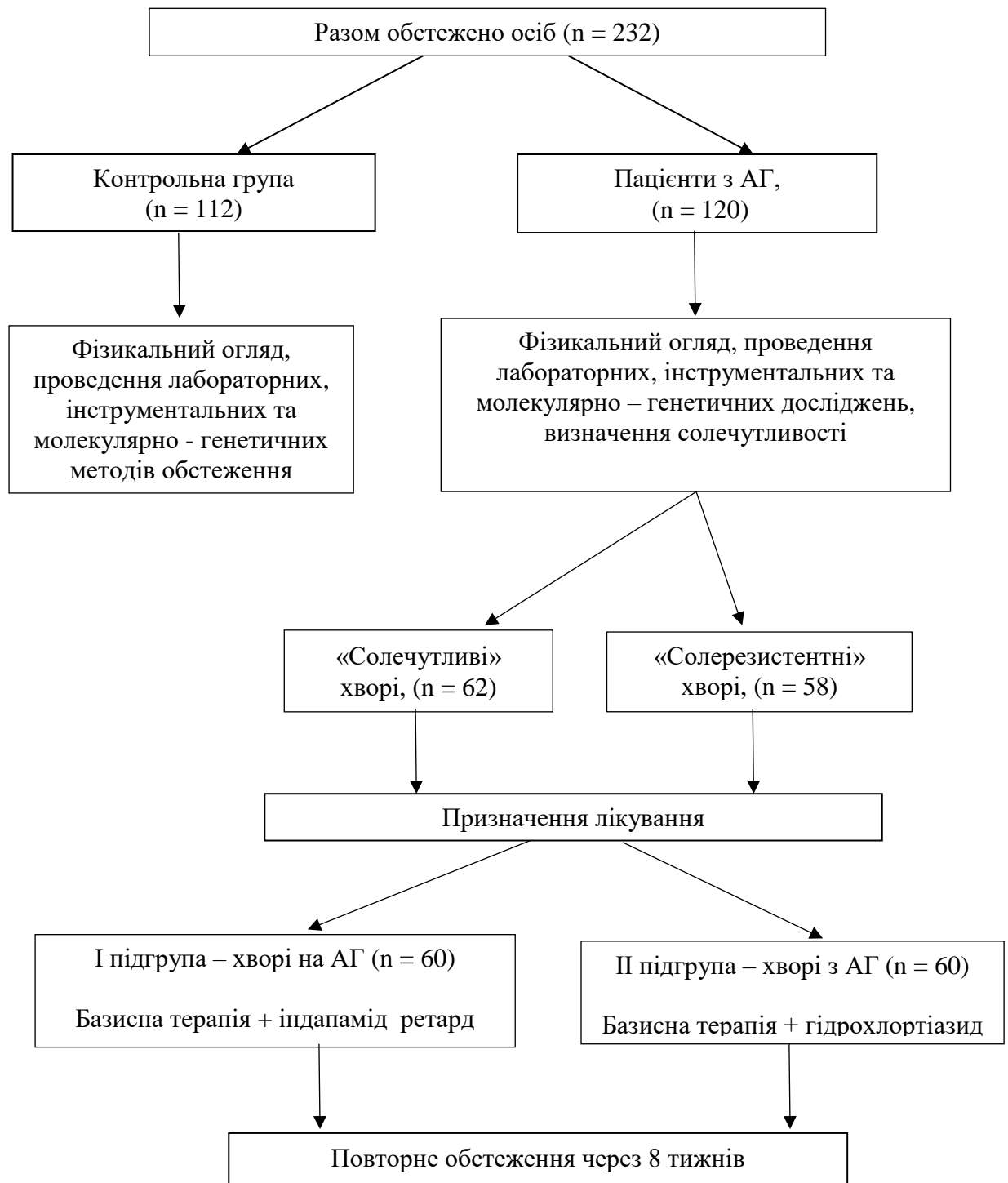


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Серед 112 пацієнтів контрольної групи НМТ (ІМТ 18,5–24,9), серед 120 пацієнтів основної групи 60 пацієнтів із НМТ (ІМТ 18,5–24,9), та 60 пацієнтів із НадМТ та ожирінням (ІМТ 25–35).

У хворих на АГ виявлено 62 «солечутливих» пацієнти (51,7 %) та 58 «солерезистентних» пацієнтів (48,3 %). За гендерним розподілом серед «солечутливих» хворих 22 чоловіки (35,5 %) та 40 жінок (64,5 %), а серед «солерезистентних» – 30 чоловіків (51,7 %) та 28 жінок (48,3 %). Серед «солечутливих» хворих жінок 64,5 %, а серед «солерезистентних» – незначна перевага чоловіків – 51,7 %. Хворих основної групи поділено за солечутливістю для подальшого призначення лікування таким чином: I підгрупа – «солечутливих» хворих 31 особа, «солерезистентних» – 29 осіб; II підгрупа – «солечутливих» хворих 31 особа, «солерезистентних» – 29 осіб. У I підгрупі було 24 чоловіки (40 %) і 36 жінок (60 %); у II підгрупі – 28 чоловіків (46,7 %), 32 жінки (53,3 %). Достовірної відмінності між цими підгрупами за гендерним складом не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Розподіл хворих у підгрупах за наявністю солечутливості та гендерним складом наведено на рисунку 2.2.

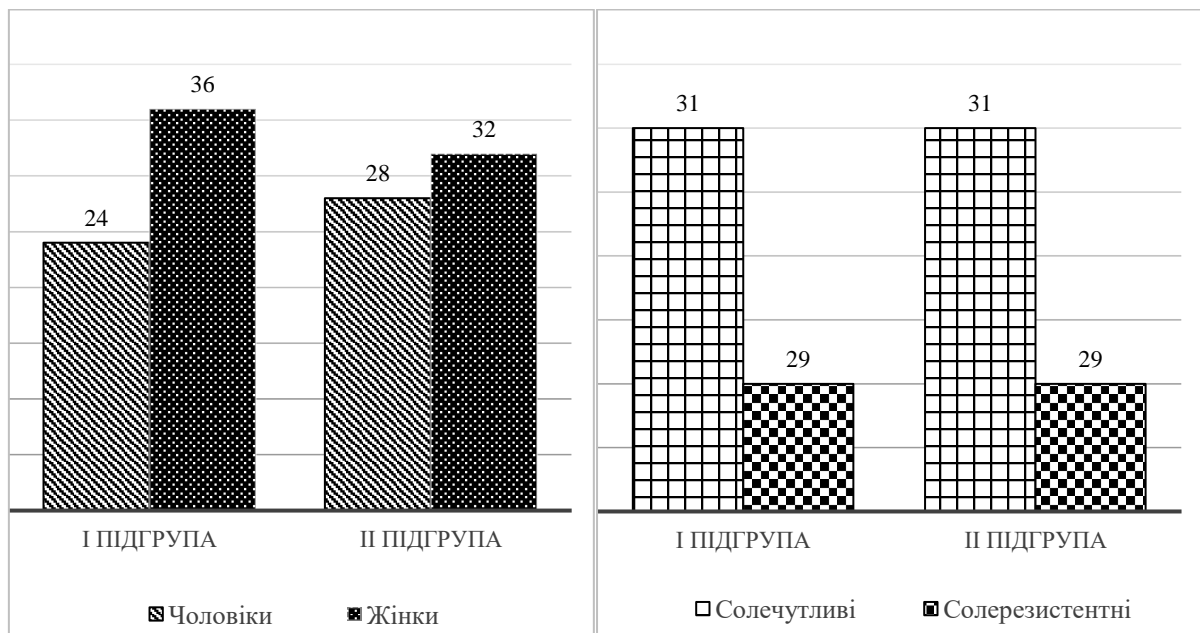


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих за солечутливістю та гендерним складом

Хворі I підгрупи (60 осіб) отримували як додаток до стандартного лікування індапамід ретард добовою дозою 1,5 мг, хворі II підгрупи (60 осіб) отримували гідрохлортіазид добовою дозою 25 мг.

Таблиця 2.2 – Вікова характеристика обстежених осіб

Підгрупа, n		Вік, роки			Разом
		20–39	40–59	60 і більше	
I, n = 60	n	1	32	27	60
	%	1,6	53,4	45	100,0
II, n = 60	n	4	40	16	60
	%	6,6	66,7	26,7	100,0
Контроль, n = 112	n	0	79	33	112
	%	0	70,5	29,5	100,0
Загальна кількість		5	151	76	232

Розподіл хворих за віком подано в таблиці 2.2. У I підгрупі хворих старше за 60 років та пацієнтів до 60 років була майже однакова кількість, у II підгрупі осіб віком 40–59 років було у 2,5 раза більше, ніж хворих віком старше за 60 років. Хворі I підгрупи до 40 років становили 1,6 %, що було в 4 рази менше порівняно з II підгрупою – 6,6 %. Як бачимо, найбільша кількість обстежених як у групі контролю, так і у хворих обох підгруп припадала на вік 40–59 років і старше.

Характеристика обстежених хворих за статтю, масою тіла, ІМТ та кількістю хворих з ожирінням наведена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Показники маси тіла, індексу маси тіла та кількості хворих з абдомінальним ожирінням серед обстежених хворих

Група, n	Стать	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>
1	2	3	4
I підгрупа, n = 60	чоловіки, n = 24 (40 %)	79,5 ± 11	27,3 ± 3,7
	жінки, n = 36 (60 %)	89,9 ± 14,7	29,0 ± 3,9
	Разом	80,95 ± 10,3 (77,5–84,4)*	27,3 ± 8,9 (20,4–36,2)*
II підгрупа, n = 60	чоловіки, n = 28 (46,7 %)	73,9 ± 7,4	24,3 ± 2,2
	жінки, n = 32 (53,3 %)	77,5 ± 14,1	26,7 ± 4,3
	Разом	75,8 ± 11,5 (72,8–78,8)*	25,5 ± 9,5 (20,8–35,0)*

## Продовження таблиці 2.3.

1	2	3	4
Група контролю, n = 112	чоловіки, n = 73 (65,2 %)	65,97 ± 5,4	23,4 ± 1,16
	жінки, n = 39 (34,8 %)	65,95 ± 5,8	23,3 ± 1,12
	Разом	66,96 ± 5,52 (64,9–67,0)	23,4 ± 1,2 (20,1–25,0)

\* -Порівняння з контрольною групою

Не виявлено відмінності показників маси тіла ( $p = 0,055$ ) та ІМТ ( $p = 0,056$ ) у групах дослідження, а також не отримано відмінності серед гендерного розподілу в основній групі дослідження. Тобто ці показники зіставні в I та II підгрупах.

Аналіз кількості хворих з абдомінальним ожирінням (АО) засвідчив, що в I підгрупі кількість хворих з абдомінальним типом ожиріння становила  $n=21$  (35 %), що майже втричі більша порівняно з II підгрупою ( $n = 7$ ; 11,7 %). Жінок I підгрупи з АО виявили майже вдвічі більше, ніж чоловіків (23,3 % vs 11,7 %). У II підгрупі чоловіків з АО не було, а жінки становили 11,7 % від загальної кількості підгрупи. Серед хворих віком до 40 років було лише 5 осіб (із яких 2 особи з ожирінням); серед осіб віком до 60 років переважали хворі з НадМТ.

Розподіл пацієнтів за наявністю НадМТ, ожиріння та ступенем тяжкості ожиріння в I–II підгрупах продемонстрований на рисунку 2.3.

У хворих I та II підгруп виявлена достовірна відмінність щодо розподілу хворих за ІМТ від групи порівняння ( $p < 0,05$ ), а саме: у II підгрупі хворих з НМТ у 2,3 рази більше, ніж у I підгрупі, хворих з НадМТ у 2,2 рази менше, а хворих з ожирінням у 2,75 рази менше. А також показники ліпідного ліпідного обміну (ХСзаг, ТГ, ЛПДНГ, ІА) в основній групі були достовірно вищими порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з наявністю в основній групі хворих з НадМТ та ожирінням. Доцільно додати, що обидві підгрупи



були рандомізовані за солечутливістю, тому відмінність за ІМТ така істотна (див. рис. 2.3).

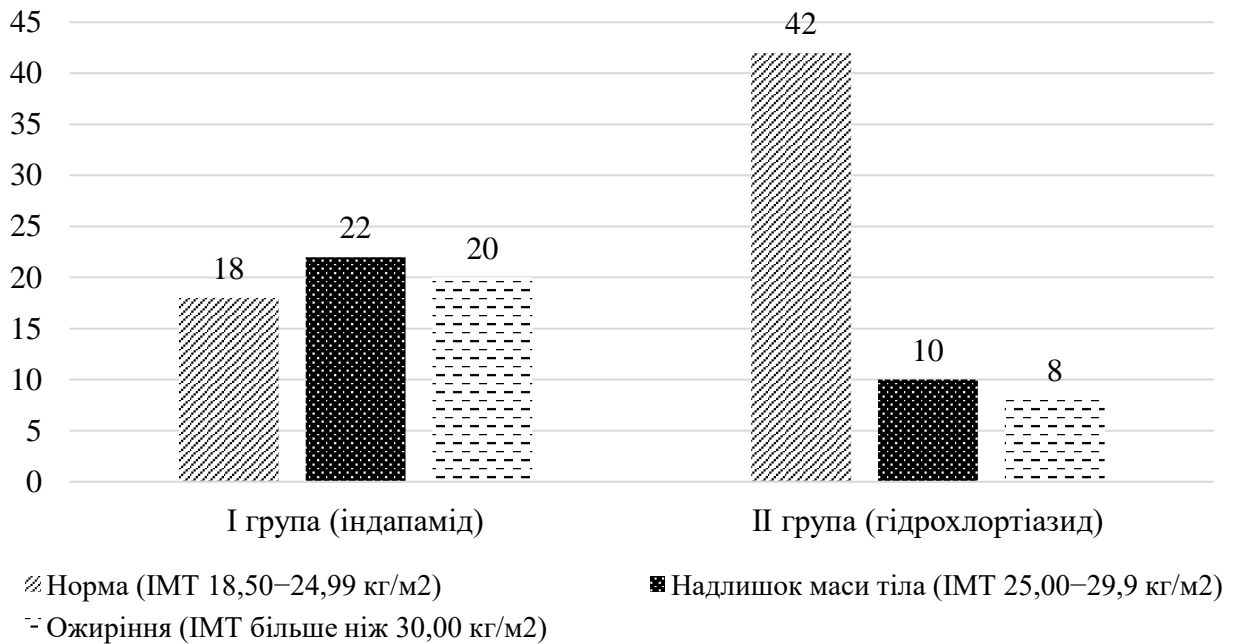


Рисунок 2.3 – Розподіл обстежених пацієнтів за наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння, %

Таким чином, основна та контрольна групи були зіставні за віком, ІМТ, показниками глюкози, сечової кислоти, ліпідного обміну. Креатинін та сечовина достовірно вищі, а ШКФ нижча в основній групі, внаслідок ураження органів-мішеней у разі АГ II стадії.

## 2.2. Методи дослідження

Усі пацієнти основної групи та практично здорові особи були обстежені за єдиним планом, що передбачав такі етапи:

- 1) збирання скарг, анамнезу, проведення фізикального обстеження пацієнтів, вимірювання офісного АТ, антропометричні дослідження;
- 2) проведення лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням концентрації глюкози крові, сечовини, креатиніну сироватки крові, сечової кислоти,

швидкості клубочкової фільтрації, загального холестерину, триацилгліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, індексу атерогенності, визначення добової екскреції натрію за допомогою іоноселективної потенціометрії сечі;

3) проведення інструментальних досліджень: електрокардіографія (ЕКГ), офтальмоскопія;

4) визначення типу солечутливості АТ за допомогою методики М. N. Weinberger;

5) проведення ДМАТ;

6) молекулярно-генетичні дослідження: визначення G460T-поліморфізму гена *ADD1* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів.

Усі хворі отримували стандартну терапію АГ у вигляді інгібітора АПФ – раміприлу (5–10 мг), антагоніста кальцієвих каналів – амлодипіну (5 мг), статину – аторвастатину (20 мг), ацетилсаліцилової кислоти (75 мг). Обстежені пацієнти були поділені на дві групи, рівноцінні за солечутливістю: I підгрупа (60 осіб) отримувала тіазидоподібний діуретик – індапамід ретард (1,5 мг), II підгрупа (60 осіб) отримувала тіазидний діуретик – гідрохлортіазид у дозою 25 мг. Упродовж лікування п'ять хворих скаржилися на головний біль, три хворих – на нудоту, але в процесі лікування ці симптоми зникли, тому корекція схеми лікування не проводили.

Ефективність індапаміду та гідрохлортіазиду визначали досягненням цільових значень АТ. Динаміку зниження АТ оцінювали кожні 4 тижні. Період спостереження становив 8 тижнів.

Вимірювання АТ проводили згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2016).

Правила вимірювання офісного АТ:

– перед вимірюванням АТ давали хворому посидіти кілька хвилин у спокої;

- вимірювали АТ, двічі з інтервалом 1–2 хвилини в положенні сидячи; якщо перші два значення істотно відрізнялися, повторювали вимірювання;
- використовували стандартну манжету шириною 12–13 см і довжиною 35 см. Проте мали манжети більшого й меншого розмірів, відповідно для повних (окружність плеча > 32 см) і худих рук;
- манжета перебувала на рівні серця незалежно від положення пацієнта;
- у разі використання аускультативного методу систолічний та діастолічний АТ фіксували у фазах I і V (зникнення) тонів Короткова відповідно;
- під час першого візиту вимірювали АТ на обох руках, щоб виявити його можливу асиметрію. За її наявності орієнтувалися на більш високе значення АТ;
- в осіб літнього віку і пацієнтів зі станами, що можуть супроводжуватися ортостатичною гіпотензією, вимірювали АТ через 1 і 3 хвилини після перебування в положенні стоячи;
- вимірювали АТ сфігмоманометром, паралельно вимірювали ЧСС за допомогою пальпації пульсу (не менше ніж 30 секунд) після повторного вимірювання АТ в положенні сидячи.

Антропометричні дослідження. Антропометричні характеристики передбачали вимірювання зросту пацієнтів (см), маси тіла (кг) з подальшим розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) за формулою

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст ( м}^2\text{)}, \quad (2.1)$$

де ІМТ:

- від 18,5 кг/м<sup>2</sup> до 24,9 кг/м<sup>2</sup> відповідає нормальному діапазону;
- від 25,0 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – надлишкової масі тіла;
- від 30,0 кг/м<sup>2</sup> – ожирінню [160].

Визначення типу ожиріння проводили вимірюванням об'єму талії на середині відстані між краєм нижнього ребра та крижовим відділом os illium, об'єм стегон – нижче від великих стегових бугрів. Окружність талії більше ніж 102 см у чоловіків, а в жінок – більше ніж 88 см та співвідношення окружності талії до об'єму стегон понад 0,9 од. у чоловіків і 0,8 од. – у жінок розцінювали як АО, всі вимірювання проводили сантиметровою стрічкою.

### 2.3. Лабораторні дослідження

Визначення концентрації глюкози, ХС, креатиніну сироватки крові, сечовини, сечової кислоти проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Cobas Mira (Швейцарія). Концентрацію ХС ЛПДНГ визначали за такою формулою: ХС ЛПДНГ = ТГ/2,2. Вміст ХС ЛПНГ визначали за формулою W. T. Friedewald: ХС ЛПНГ = ХС – (ХС ЛПДНГ + ХС ЛПВГ). ІА розраховували за формулою А. М. Климова: ІА = (ХС – ХС ЛПВГ)/ХС ЛПНГ [161, 162].

За референтні значення брали: глюкозу – 3,3–5,5 ммоль/л; ХС < 5,0 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л; ХС ЛПНГ < 3,0 ммоль/л; ХС ЛПДНГ < 1,0 ммоль/л; ХС ЛПВГ у чоловіків > 1,0 ммоль/л, а в жінок > 1,2 ммоль/л.

Обчислення швидкості клубочкової фільтрації за формулою Кокрофта – Гаулта:

$$\text{ШКФ} \left( \frac{\text{мл}}{\text{хв}} \right) = \frac{[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{МТ(кг)} \times 0,85(\text{для жінок})}{\text{Креатинін} \left( \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right) \times 0,81}, \quad (2.2)$$

де МТ – маса тіла.

За референтні значення брали: креатинін сироватки крові в чоловіків 115– 133 мкмоль/л, у жінок 107– 124 мкмоль/л, сечовину в осіб до 60 років – 2,5 – 8,3 ммоль/л, у осіб старше 60 років 2,9– 7,5 ммоль/ л, сечову кислоту в чоловіків – 210– 420 мкмоль/л, у жінок – 150– 350 мкмоль/л, ШКФ

розрахункового кліренсу креатиніну за формулою Кокрофта– Гаулта  $>60$  мл/хв, ураження органів мішеней ШКФ  $< 60$  мл/хв (Рекомендації Української асоціації кардіологів, 2016) [6].

#### 2.4. Інструментальні методи дослідження

**Електрокардіографія.** Дослідження виконували на ЕКГ апараті CardioLab (ХАІ-МЕДІКА, Україна) у 12 відведеннях для визначення водія ритму, частоти серцевих скорочень, порушень ритму та провідності, ознак гіпертрофії, ішемічних і рубцевих змін міокарда [163].

Для визначення типу сольової чутливості АТ застосовували методику М. N. Weinberger (1986)., що полягає в додержуванні високосольової дієти впродовж 5 днів із споживанням 15 г кухонної солі за 1 день (250 ммоль натрію) з подальшим обмеженням споживання солі до 2 г за 1 день (до 50 ммоль натрію) упродовж 5 днів (низькосольова дієта). Додержання дієти оцінювали за добовою екскрецією натрію із сечею під час високосольової ( $\text{Na} \geq 230$  ммоль/добу) та низькосольової дієти ( $\text{Na} \leq 20$  ммоль/добу) за допомогою іоноселективної потенціометрії сечі. Офісне вимірювання АТ проводили вранці в останній день додержання дієти. Діагностичним критерієм солечутливості вважали зменшення САТ за офісного вимірювання на 10 мм рт. ст. і більше в разі переходу пацієнтів із дієти з підвищеним умістом солі на низькосольову. До «солерезистентних» відносили пацієнтів, у яких САТ упродовж дослідження не знижувався більше ніж 10 мм рт. ст., та осіб із парадоксальною реакцією на зміну сольового навантаження, в яких спостерігалось збільшення САТ в разі переходу на низькосольову дієту [74, 75].

**Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ).** Виконували добовий моніторинг АТ за допомогою апарата ТМ АВРМ 04 (Meditech Ltd., Hungary). Аналіз даних ДМАТ проводили за допомогою оригінальної комп'ютерної програми Medibase 1.42. Для оцінювання середніх значень АТ і ступеня нічного зниження АТ необхідно отримати не менше ніж 14 успішних

вимірів у денні години і 7 – у нічні. Для оцінювання варіабельності АТ необхідно не менше ніж 50 успішних вимірів упродовж періоду дослідження [163]. Дослідження починали в першій половині дня, воно тривало 24 години. Вимірювання АТ проводили кожні 15 хвилин у денний час із 7-ї до 23-ї години та через 30 хвилин у нічний час із 23-ї до 7-ї години. Автоматично розраховували середньоарифметичні значення САТ, ДАТ, середнього АТ (АТ сер) та пульсового АТ (АТ пульс) в денний та нічний періоди, варіабельність зазначених параметрів АТ в різні періоди доби. Середній АТ обчислювали за формулою

$$\text{АТсер} = \text{ДАТ} + \text{АТпульс}/3. \quad (2.3)$$

АТ пульс (35– 55мм рт. ст.) обчислювали за формулою

$$\text{АТпульс} = \text{САТ} - \text{ДАТ}. \quad (2.4)$$

Наявність АГ підтверджували за середньодобового АТ більше ніж 125/80 мм рт. ст. та/або середньоденного АТ більше ніж 135/85 мм рт. ст. Нічну гіпертензію встановлювали за середньонічного АТ більше ніж 120/70 мм рт. ст.

Аналіз добового індексу АТ передбачав вивчення ступеня нічного зниження (СНЗ) САТ та ДАТ. Оптимальний рівень СНЗ АТ – 10– 20 %, добовий профіль із нормальним рівнем СНЗ АТ називають «dippers». За недостатнього СНЗ АТ (менше ніж 10 %) добовий профіль визначається як «non-dippers», за СНЗ більше ніж 20 % – «over-dippers», за стійкого підвищення нічного АТ (СНЗ менше ніж 0 %) – «night-peakers».

Аналізували індекс часу (ІЧ) АГ як показник «навантаження тиском». ІЧ АГ – відсоток часу, впродовж якого АТ перевищує пороговий рівень. У здорових осіб верхні значення ІЧ не перевищують 15 % в денний та нічний періоди. Значення ІЧ до 30 % вважають можливо підвищеними, ІЧ більше ніж

30 % свідчить про безсумнівне підвищення АТ. За ІЧ більше ніж 50 % (вдень та/або вночі) говорять про стабільну АГ.

Варіабельність САТ та ДАТ визначали як середньоквадратичне відхилення значень АТ від середнього за денний і нічний періоди. Критичними значеннями варіабельності для САТ вважали 15 мм рт. ст. вдень та/або вночі, для ДАТ – 14 мм рт. ст. в денні години, 12 мм рт. ст. в нічний період. Варіабельність вважали підвищеною в разі зростання вище від критичних значень хоча б одного з чотирьох показників.

Величину ранкового підвищення (ВРП) САТ та ДАТ (з 5-ї години до 10-ї години) обчислювали за такою формулою:  $ВРП\ АТ = АТ_{\max} - АТ_{\min}$  за цей час. Патологічною вважали величину ранкового підвищення САТ більше ніж 56 мм рт. ст., ДАТ – більше ніж 38 мм рт. ст. [164–169].

## 2.5 Молекулярно - генетичні методи

Визначення G460T-поліморфізму гена *ADD1* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізуванням довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Матеріалом для проведення досліджень була венозна кров, забір якої здійснювали кваліфіковані спеціалісти в клінічних умовах із додержуванням правил медичної асептики й антисептики. Венозну кров у хворих на АГ та практично здорових осіб відбирали в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 мМ) як антикоагулянт («Sarstedt», Німеччина), потім заморожували та зберігали за температури – 20 °С.

### 2.5.1. Виділення ДНК.

ДНК із цільної крові виділяли згідно з рекомендаціями виробника, використовуючи набір для виділення ДНК «NeoPrep100DNA\_Blood» (Neogene).

### Протокол виділення ДНК

1. У пробірку об'ємом 1,5 мл додати 600 мкл попередньо прогрітого до 65 °C Lysing soln., внести 100 мкл крові та перемішати вміст пробірки обертанням (10 разів).
  2. Термостатування пробірки із сумішшю 15 хв за температури 65 °C.
  3. Додати 20 мкл суспензії попередньо перемішаного на вортексі сорбенту NeoSorb і термостатувати 5 хв за температури 65 °C.
  4. Перемішати на ротаторі впродовж 10 хв.
  5. Центрифугувати 15 с за 5 000 g.
  6. Видалити супернатант, не зачіпаючи осаду, за допомогою вакуумного відсмоктувача.
  7. Додати 300 мкл Lysing soln., перемішати вміст пробірки на вортексі.
  8. Додати в пробірку 1 мл буфера Buffer soln. Перемішати вміст пробірки на вортексі.
  9. Центрифугувати 15 с за 5 000 g.
  10. Обережно видалити супернатант, не зачіпаючи осад, за допомогою вакуумного відсмоктувача.
  11. Додати 1 мл Buffer soln., перемішати вміст пробірки на вортексі, центрифугувати 15 с за 5 000 g і видалити супернатант за допомогою вакуумного відсмоктувача.
  12. Повторити пункт 10.
  13. Просушити осад за температури 65 °C впродовж 5 хв.
  14. Додати в пробірку 50 мкл Extra DNA soln. і ретельно перемішати вміст пробірки на вортексі.
  15. Термостатувати у твердотілому термостаті 5 хв за температури 65 °C. Під час термостатування 2–3 рази обережно розмішати на вортексі.
  16. Центрифугувати 1 хвилину за 1 0000 g.
  17. Перенести 45 мкл чистого супернатанту з ДНК в пробірку для зберігання або відразу використати для ПЛР.
- 2.4.2. Проведення полімеразної ланцюгової реакції.



Ділянку ДНК, що містить поліморфний сайт, обмежували за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (forward) – 5`GACCCTAGGGCTACAG-ААСТГЗ`, і зворотного (reverse) – 5`TCGACTTGGGACTGCTTCCATT-CGGCCЗ`. На етапі ампліфікації використовували реакційну суміш такого складу: 5 мкл FastDigest Green Buffer (10X) (Thermo Scientific™, USA); 0,5 мкл dNTP Mix (Thermo Scientific™, USA); 0,75 U DreamTaq DNA Polymerase (5 U/мкл) (Thermo Scientific™, USA); 0,1 мкл кожного праймера; деіонізовану воду до загального об'єму 25 мкл. Після цього додавали 2 мкл розчину ДНК.

Ампліфікацію здійснювали за допомогою Thermocycler GeneAmp PCR System 2700 (Thermo Fisher Scientific, USA). Режим ампліфікації: денатурація – 94 °C, 30 с; гібридизація праймерів – 63 °C, 30 с; елонгація – 72 °C, 30 с.

Загальна кількість циклів – 40 циклів.

### **2.5.2. Рестрикційний аналіз.**

На етапі рестрикції реакційна суміш містила 0,8 мкл CutSmart Buffer (New England BioLabs), 0,2 мкл рестриктази Sau96I (New England BioLabs) та деіонізовану воду до загального об'єму 2 мкл. Проби інкубували в термостаті за температури 37 °C впродовж 20 годин.

Необхідно зазначити, що сайту рестрикції для рестриктази Sau96I на місці поліморфного сайту немає (за даними dbSNP Short Genetic Variations), тому послідовність (2,904,980)5`GGGCCЗ`(2,904,984) створена штучно за допомогою неповністю комплементарного Rev-праймера (заміна 2,904,984Т > G). Якщо у 2,904,980-му положенні міститься основний G-алель, то ампліфікат довжиною 252 пн розрізається рестриктазою Sau96I на два фрагменти – 225 та 27 пн. Якщо в цьому місці знаходиться мінорний Т-алель, то сайт рестрикції втрачається – фрагмент зберігає свою вихідну довжину (252 пн).

Ідентифікацію генотипів проводили за допомогою горизонтального електрофорезу (10 V/cm) у 2,5 % агарозному гелі з додаванням етидію броміду (10 мг/мл). Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювалася з

використанням трансільюмінатора (" Біоком", Росія). Горизонтальний електрофорез (0,1 ЗА; 200 V) проводили впродовж 40 хвилин.

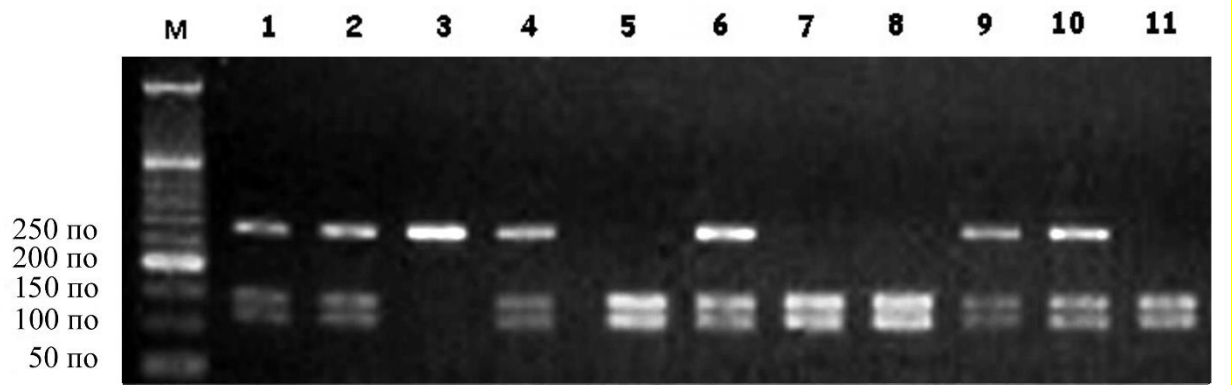


Рис. 2.4 – Результати рестрикційного аналізу G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину; М – маркер молекулярної маси (по – пари нуклеїнових основ); доріжки 1, 3, 4, 5, 6 відповідають GG-генотипу – 2, 8 – GT-генотипу – 7– TT-генотипу

## 2.6. Методи статистичного аналізу

Статистичне оброблення даних, одержаних у результаті проведення молекулярно-генетичних досліджень, проводили з використанням програми SPSS 25.0 (Chicago, IL, USA), що включає параметричні та непараметричні методи. Для здійснення статистичного аналізу всі показники, отримані під час дослідження, було поділено на кількісні та якісні.

Кількісні показники були подані у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ), якісні – абсолютного й відсоткового значень. Оскільки за результатами тесту Шапіро-Уїлка всі кількісні показники відповідали нормальному розподілу, в дослідженні використовували двосторонній t-критерій Стьюдента для порівняння середніх значень.

Розподіл алелів, генотипів та інші категоріальні змінні порівнювали за допомогою  $\chi^2$  – критерію Пірсона. Відповідність частотного розподілу алелів рівновазі Харді–Вайнберга перевіряли за допомогою Calculator of

Hardy–Weinberg equilibrium (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>).

Для аналізу зв'язку G460T-поліморфізму гена *ADD1* із розвитком АГ застосовували бінарну логістичну регресію в рамках чотирьох моделей спадкування – домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної. Для підвищення надійності одержаних результатів були застосовані поправки на вік, стать, ІМТ, звичку палити, ступінь АГ та наявність АГ в родинному анамнезі. Коваріати «стать» та «ІМТ» були досліджені як модифікати ефекту внесенням до рівняння логістичної регресії незалежних змінних «модель спадкування і стать» та «модель спадкування і ІМТ» відповідно. Усі р-значення є двосторонніми, показник  $p < 0,05$  свідчив про статистичну достовірність результатів.

У зв'язку з малою кількістю пацієнтів у підгрупах деякі кількісні показники не відповідали нормальному розподілу, тому використовували статистичні методи цих непараметричних показників.

Аналіз кількісних показників, що не відповідають нормальному розподілу (використовували показники медіани з інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й процентиля)), був поданий у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення –  $M \pm SD$ , або середнього арифметичного й стандартної похибки середньої –  $M \pm m$ .

Для порівняння двох незалежних груп за одним кількісним показником використовували метод Манна–Уїтні. За допомогою цього методу перевіряється нульова гіпотеза про відсутність відмінностей між групами. Якщо  $p > 0,05$ , то нульова гіпотеза приймається. Якщо  $p < 0,05$ , то нульова гіпотеза відхиляється та відповідно приймається альтернативна гіпотеза, яка свідчить про наявність достовірних відмінностей показників у групах. Для порівняння двох залежних вибірок із показниками, що не відповідають нормальному розподілу, використовували критерій Вілкоксона.

Для визначення взаємозв'язку між кількісними або якісними порядковими показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена.

Кореляційний зв'язок визначали за допомогою коефіцієнта кореляції ( $r$ ):  $r \leq 0,3$  свідчить про слабкий кореляційний зв'язок,  $0,3 < r < 0,7$  відповідає помірному,  $r > 0,7$  засвідчує про сильний кореляційний зв'язок. Для аналізування кількісних показників застосовували й непараметричний кореляційний аналіз Спірмена.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ СОЛЕЧУТЛИВІСТЮ

### 3.1. Клінічний статус пацієнтів із артеріальною гіпертензією, пов'язану з солечутливістю

Проведений аналіз рівня САТ та ДАТ у групах дослідження (рис. 3.1).

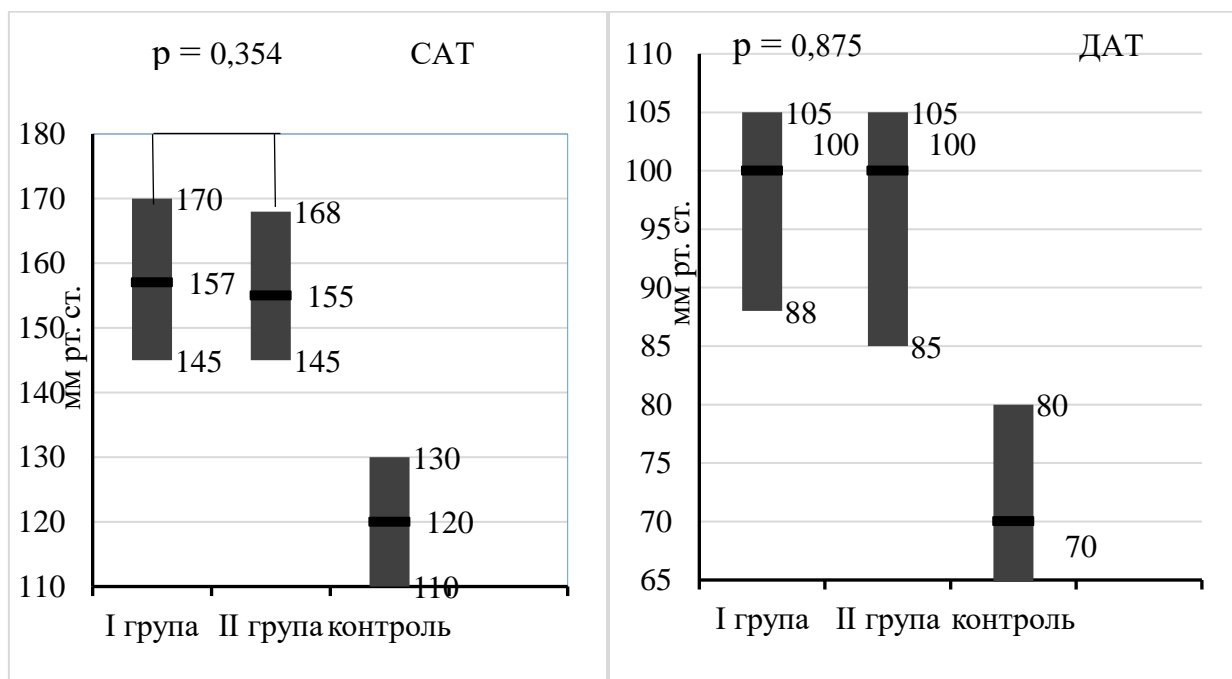


Рисунок 3.1 – Рівень систолічного артеріального й діастолічного тиску у хворих на артеріальну гіпертензію та осіб групи контролю

Ми не виявили однаковий знак достовірної відмінності рівнів САТ та ДАТ між I та II підгрупами ( $P_{МУ} = 0,354$ ;  $P_{МУ} = 0,875$ ). Тому можна сказати, що ці підгрупи зіставні за рівнями САТ та ДАТ.

Оцінювання ІМТ у групах дослідження показало, що в пацієнтів виявлена статистична відмінність порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), але між підгрупами дослідження достовірної відмінності ІМТ не виявлено ( $p = 0,06$ ). Результати одержаних даних наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Показники індексу маси тіла у хворих на АГ

Показник \ Група	Група контролю (n = 112)	I підгрупа, (n = 60)	II підгрупа, (n = 60)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	23,4 (20,1–25)	27,3 (20,4–36,2) p <sub>1</sub> < 0,001	25,5 (20,8– 35,5) p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> = 0,06

Примітка. p<sub>1</sub> – порівняння з контрольною групою; p<sub>2</sub> – порівняння між I та II підгрупами (p < 0,05).

Аналіз одержаних результатів показав, що ІМТ у хворих I та II підгруп були достовірно вищими ніж у практично здорових осіб контрольної групи. Достовірної відмінності ІМТ в обох підгрупах не виявлено (p = 0,06).

Аналіз деяких біохімічних показників (креатиніну, сечовини та ШКФ) у групах дослідження засвідчив, що в пацієнтів I та II підгруп дослідження виявлена статистична відмінність порівняно з групою контролю (p < 0,05). Рівень креатиніну сироватки крові та сечовини виявився достовірно вищим в основній групі за одночасного значущого зниження ШКФ порівняно з групою контролю. Між підгрупами дослідження статистичних відмінностей показників креатиніну сироватки крові, сечовини, сечової кислоти та ШКФ не виявлено (P<sub>к</sub> = 0,1, P<sub>с</sub> = 0,06, P<sub>ск</sub> = 0,6, P<sub>шкф</sub> = 0,07). Результати аналізу одержаних даних наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Біохімічні показники хворих на артеріальну гіпертензію II стадії в групах дослідження

Показник \ Група	Група контролю (n = 112)	I підгрупа, (n = 60)	II підгрупа, (n = 60)
Креатинін, ммоль/л	84,8 (58–105)	115,3 (95–130); p <sub>1</sub> < 0,001	113,6 (102–128); p <sub>1</sub> = 0,03, p <sub>2</sub> = 0,14
Сечовина, ммоль/л	5,7 (3,2–8)	6,7 (3,5–9,3); p <sub>1</sub> < 0,001	6,1 (3,7–8,6); p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> = 0,06
Сечова кислота, мкмоль/л	300,1 (160–420)	343,1 (187–458); p <sub>1</sub> = 0,01	339,6(180–450); p <sub>1</sub> = 0,01, p <sub>2</sub> = 0,6
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	77,5 (61–105)	54,8 (48–70); p <sub>1</sub> < 0,001	56,5 (50–71); p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> = 0,07

Примітка. p<sub>1</sub> - порівняння з контрольною групою; p<sub>2</sub> - порівняння між I та II підгрупами (p < 0,05).

Одержані результати показали, що показники креатиніну сироватки крові в пацієнтів двох підгруп дослідження були вищими на 26 %, ніж в осіб контрольної групи ( $p_{МУ} < 0,001$ ). Рівень сечовини в пацієнтів обох груп був достовірно вищим, ніж в осіб контрольної групи ( $p_1 < 0,001$  та  $P_{II} = 0,03$  відповідно). Рівень сечової кислоти був на 12 % вищим у групах дослідження порівняно з групою контролю ( $p_{МУ} < 0,001$ ). Зареєстровано зниження ШКФ у I та II підгрупах порівняно з групою контролю на 17,1 % та 20,1 % відповідно ( $p_{МУ} < 0,001$ ). Загалом, після аналізу біохімічних показників (креатиніну, сечовини, сечової кислоти та ШКФ) у групах дослідження можна зробити висновок, що I та II підгрупи зіставні за цими показниками ( $p_k = 0,14$ ,  $p_c = 0,06$ ,  $p_{ск} = 0,6$ ,  $p_{шкф} = 0,07$ ).

Результати вивчення ліпідного обміну в пацієнтів із АГ обох підгруп показали (табл. 3.3) статистично вищу концентрацію ХС<sub>заг</sub>, ТГ, ХС ЛПНГ, ІА порівняно з групою контролю в основній групі ( $p < 0,001$ ). Між підгрупами дослідження достовірних відмінностей результатів ХС<sub>заг</sub>, ТГ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ та ІА не виявлено ( $p > 0,05$ ). Результати аналізу одержаних даних наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію

Показник \ Група	Група контролю (n = 112)	I підгрупа, (n = 60)	II підгрупа, (n = 60)
ХС <sub>заг</sub> , ммоль/л	3,8 (2,17–5,01)	5,5 (4,04–6,75); $p_1 < 0,001$	5,1 (3,53– 7,08); $p_1 < 0,001$ , $p_2 = 0,08$
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,35–3,31)	1,6 (0,40–3,57); $p_1 < 0,001$	1,6 (0,48– 4,57); $p_1 < 0,001$ , $p_2 = 0,63$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,05 (1,22–3,22)	2,91 (1,22–4,70); $p_1 < 0,001$	2,82 (0,44– 4,97); $p_1 < 0,001$ , $p_2 = 0,56$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,12 (0,86– 1,24)	1,15 (0,52– 3,12); $p_1 = 0,07$	1,08 (0,50– 1,34); $p_1 = 0,18$ , $p_2 = 0,59$
ІА, ум.од	2,2 (1,20– 3,31)	3,8 (3,01– 6,75); $p_1 < 0,001$	3,9 (3,01– 7,04); $p_1 < 0,001$ , $p_2 = 0,32$

Примітка.  $p_1$  - порівняння з контрольною групою;  $p_2$  - порівняння між I та II підгрупами ( $p < 0,05$ ).

У I та II підгрупах концентрація ХС<sub>заг</sub> була вищою ніж у групі контролю на 31 % та 26 % відповідно ( $p_1 < 0,001$ , критерій Манна – Уїтні), достовірну відмінність ХС<sub>заг</sub> між I та II підгрупами не виявлено ( $p_2 = 0,08$ , критерій Манна – Уїтні). У пацієнтів обох підгруп концентрація ТГ на 44 % вища, ніж у групі контролю ( $p_1 < 0,001$ , критерій Манна – Уїтні), тоді як між показниками I та II підгруп значущої відмінності не виявлено ( $p_2 = 0,63$ , критерій Манна – Уїтні). Хворі I та II підгруп мали на 5 % вищу концентрацію ХС ЛПВГ порівняно з групою контролю без достовірної відмінності ( $p_1 = 0,07$ ,  $p_2 = 0,18$ , критерій Манна – Уїтні), а також не виявлено й відмінності між підгрупами ( $p_2 = 0,59$ , критерій Манна – Уїтні). Пацієнти I та II підгруп мали на 30 % та 28 % вищі показники ХС ЛПНГ порівняно з практично здоровими особами ( $p_1 < 0,001$  критерій Манна – Уїтні), між підгрупами відмінності не виявлено ( $p_2 = 0,56$ , критерій Манна – Уїтні). Що стосується ІА, то в пацієнтів як I, так і II підгруп він був на 43 % вищим порівняно з групою контролю ( $p_1 < 0,001$ , критерій Манна – Уїтні), за аналогічних величин у підгрупах ( $p_2 = 0,32$ , критерій Манна – Уїтні).

ІМТ корелює з показниками ліпідного обміну. Ми виявили прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і ХС<sub>заг</sub>, ТГ, ХС ЛПНГ та ІА у хворих ( $r_{ХС} = 0,409$ ,  $p_{ХС} = 0,001$ ;  $r_{ТГ} = 0,245$ ,  $p_{ТГ} = 0,001$ ;  $r_{ЛПНГ} = 0,251$ ,  $p_{ЛПНГ} = 0,001$ ;  $r_{ІА} = 0,435$ ,  $p_{ІА} = 0,001$ ). Кореляційний зв'язок між ІМТ та концентрацією ХС ЛПВГ був відсутній ( $r_{ХС\ ЛПВГ} = 0,47$ ). Бачимо, що показники ліпідного обміну I та II підгруп мають достовірну відмінність лише з групою контролю, а між собою групи зіставні.

Згідно з порівняльною характеристикою показників САТ, ДАТ, ІМТ, біохімічних показників (креатиніну сироватки крові, сечовини, сечової кислоти, ШКФ) та показників ліпідного обміну можна говорити про те, що підгрупи дослідження репрезентативні між собою за цими показниками ( $p > 0,05$ ). Достовірну відмінність з групою контролю у хворих спостерігали за показниками САТ, ДАТ, ІМТ, креатиніну сироватки крові, сечовини, ШКФ, ХС<sub>заг</sub>, ТГ, ХС ЛПНГ, ІА ( $p < 0,05$ ).



### 3.2. Індекс маси тіла та солечутливість у хворих на артеріальну гіпертензію

У результаті проведення визначення солечутливості за методикою М. N. Weinberger, ми одержали такий розподіл хворих за цією ознакою: «солечутливих» – 62 особи (51,7 %), та «солерезистентних» – 58 осіб (48,3 %). Результати аналізу одержаних даних наведені на рисунку 3.2.

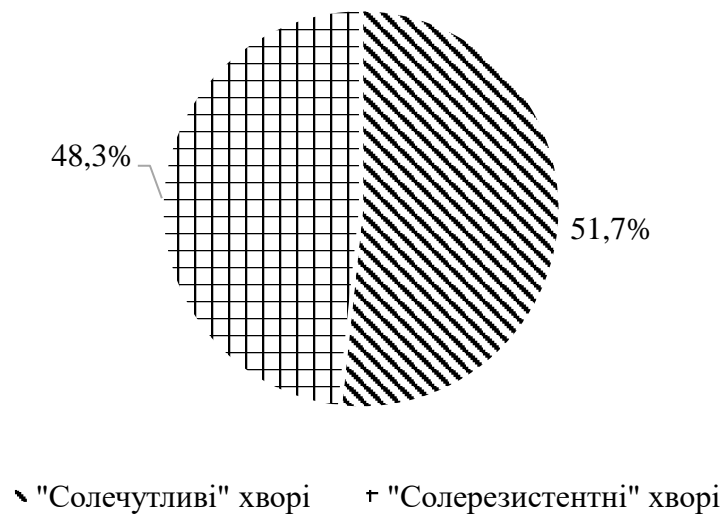


Рисунок 3.2 – Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію залежно від солечутливості

Ми проаналізували показники ІМТ у хворих із різною солечутливістю. Результати наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Показники індексу маси тіла у хворих залежно від солечутливості

Показник \ Солечутливість	Група контролю (n = 112)	«Солечутливі» хворі (n = 62)	«Солерезистентні» хворі (n = 58)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	23,4 (20,1–25)	28,5 (21,3–35,5); p <sub>1</sub> < 0,001	25,3 (20,8–37,2); p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001

*Примітка.* p<sub>1</sub> - порівняння з контрольною групою; p<sub>2</sub> - порівняння між солечутливими та солерезистентними хворими (p < 0,05).

Виявилося, що показники ІМТ достовірно вищі у хворих на АГ порівняно з групою контролю (p < 0,001), а також ІМТ зафіксований у

солечутливих пацієнтів на 12 % вище порівняно із солерезистентними хворими ( $p < 0,001$ ).

Також був проведений аналіз розподілу за солечутливістю у хворих на АГ залежно від ІМТ (рис. 3.3).

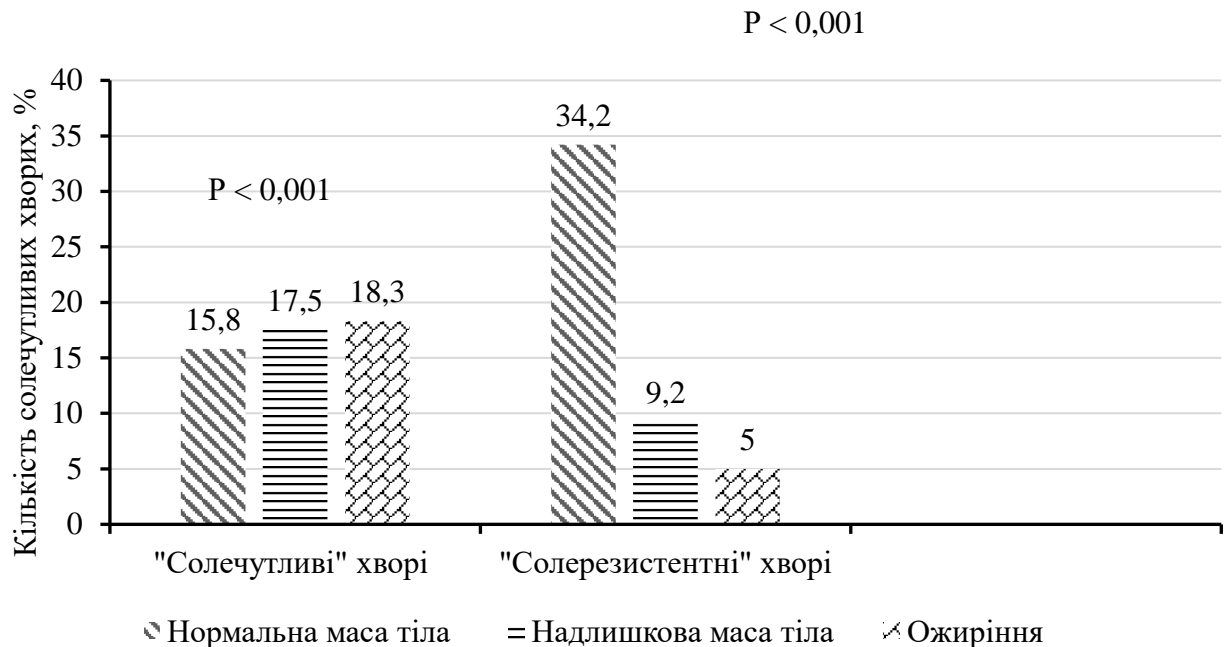


Рисунок 3.3 – Аналіз розподілу «солечутливих» та «солерезистентних» хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

За допомогою аналізу ІМТ виявили, що серед «солечутливих» хворих 19 осіб (15,8 %) з НМТ, 21 особа (17,5 %) – з НадМТ, 22 особи (18,3 %) – з ожирінням; серед «солерезистентних» хворих 41 особа (34,2 %) НМТ, 11 осіб (9,2 %) – з НадМТ, та 6 осіб (5 %) – з ожирінням.

У результаті аналізу даних бачимо, що серед «солерезистентних» хворих більше ніж у двічі пацієнтів із НМТ порівняно із «солечутливими». І навпаки, хворих із НадМТ та ожирінням більше серед «солечутливих» хворих у двічі та в 3,5 раза відповідно. Після проведення порівняння груп щодо розподілу за солечутливістю встановлено статистично значущу відмінність між показниками ІМТ у хворих із НМТ, НадМТ та ожирінням ( $p_{N-HM} < 0,001$ ,  $p_{HM-O} < 0,001$  відповідно). Тому можна сказати, що у «солечутливих» хворих ІМТ

достовірно вищий ніж у «солерезистентних», а вірогідність виникнення ожиріння у 2 рази вища ніж у «солерезистентних» хворих ( $p < 0,001$ ).

Аналіз ДП АТ після ДМАТ демонструє, що в «солечутливих» хворих 12 осіб (10 %) мають ДП АТ «dippers», 42 особи (35 %) – «non-dippers», 8 осіб (6,7 %) – «night-peakers». Серед «солерезистентних» хворих – 22 особи (18,3 %) – «dippers», 27 осіб (22,5 %) – «non-dippers», 7 осіб (5,8 %) – «night-peakers», та 2 особи (1,7 %) – «over-dippers». Виявилося, що серед «солечутливих» переважають хворі з ДП АТ «non-dippers» та «night-peakers», а в «солерезистентних» хворих – «dippers» та «non-dippers». З наших результатів бачимо, що у «солечутливих» пацієнтів у 1,5 рази більше хворих із ДП АТ «non-dippers» порівняно із «солерезистентними» (35 % vs 22,5 % відповідно), що є несприятливим для перебігу АГ. Серед «солерезистентних» хворих майже вдвічі рази більше «dippers» порівняно із «солечутливими» (18,3 % vs 10 % відповідно), що наближає цих хворих до «фізіологічного» добового ритму АТ.

### 3.3. Аналіз параметрів добового моніторування артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію в групах дослідження

Результати аналізу ДМАТ у денний та нічний періоди подані в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Аналіз параметрів добового моніторування АТ обстежених пацієнтів, Ме [Q25; Q75]

Показник	Контрольна група (n = 112)	I підгрупа (n = 60)	II підгрупа (n = 60)
1	2	3	4
Денний період			
САТ, мм рт. ст.	116 (111–120)	160 (149,1–168,4)*	159 (147,3–163,3)*
Варіабельність САТ, %	11,2 (9,8–13,8)	16,1 (8,9–21,5)*	15,5 (7,9–20,1)*
ДАТ, мм рт. ст.	75 (70–79)	98 (89–106)*	96 (86–108)*
Варіабельність ДАТ, %	9,2 (7,5–11,8)	8,6 (6,1–11,1)	8,5 (5,4–11,1)
САТ доб., мм рт. ст.	88 (86–93)	157 (145–169)*	156 (145–168)*
ДАТ доб., мм рт. ст.	75 (70–79)	96 (88–107)*	97 (87–107)*

## Продовження 3.5

1	2	3	4
Нічний період			
САТ, мм рт. ст.	110 (95–115)	145 (134–152) *	140 (135–150) *
Варіабельність САТ, %	9,2 (8,9–10,7)	13,5 (11,1–14,8)*	12,8 (9,7–15,0)
ДАТ, мм рт. ст.	65 (63–72)	85 (75–88)	84 (78–86)*
Варіабельність ДАТ, %	10,5 (9,6–11,2)	10,1 (8,0–11,7)	10,4 (7,7–11,2)

Примітка. \* - достовірна відмінність порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Згідно з таблицею 3.5 показники САТ, ДАТ, АТ середньодобовий у денний період у хворих I–II підгруп спостереження не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Варіабельність вищезазначених параметрів АТ в денний період також була зіставною у хворих I–II підгруп ( $p > 0,05$ ).

Після аналізу параметрів ДМАТ у денний період виявлене достовірне зростання показників САТ і ДАТ на 27,5 % та 21 % відповідно порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Середньодобові показники САТ та ДАТ I та II підгруп достовірно збільшилися та становили 44 % та 22 % відповідно ( $p > 0,05$ ). Варіабельність САТ достовірно зросла на 30% у I підгрупі та на 28 % у II підгрупі порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Достовірного зростання показників імовірності ДАТ виявлено не було, між групами дослідження та у групі контролю вони зіставні ( $p > 0,05$ ). Денні параметри ДМАТ між I та II підгрупами достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Вивчаючи параметри ДМАТ у нічний період, виявили достовірне зростання САТ у хворих I підгрупи на 24 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з параметром у контрольній групі та порівняно з показником II підгрупи – на 22 % ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи I та II підгрупи між собою, спостерігаємо збільшення показника САТ у хворих I підгрупи на 4 % порівняно з хворими II підгрупи ( $p > 0,05$ ), що виявилось недостовірним.

У хворих I та II підгруп нічні показники варіабельності САТ збільшилися на 26 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником у I підгрупі ( $p < 0,05$ ). Рівень САТ у хворих I та II підгруп істотно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Рівень ДАТ у нічний період у хворих I та II підгруп зріс достовірно на 26 % порівняно з показниками групи

контролю ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.5). Варіабельність ДАТ у нічний період в усіх підгрупах була зіставною ( $p > 0,05$ ). Таким чином, за вищепереліченими показниками ДМАТ групи дослідження були зіставні ( $p > 0,05$ ).

Оскільки значення ДП АТ є важливим у прогнозуванні фатальних наслідків нічної гіпертензії у хворих на АГ ми проаналізували ступінь зниження АТ під час ДМАТ, результати наведені в таблиці 3.6.

За профілем «dippers» кількість пацієнтів у контрольній групі становила 67,8 % у 12,6 та 2,7 раза більшою, ніж у I та II підгрупах, відповідно ( $p < 0,05$ ). У I підгрупі профіль «dippers» спостерігався в 10 % осіб, що на 36 % рідше, ніж у II підгрупі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.6 – Співвідношення частоти добового профілю АТ в обстежених пацієнтів, n, %

Вид добового профілю АТ	«Dippers»	«Non-dippers»	«Night-peakers»	«Over-dippers»
Контрольна група (n = 112)	76 (67,8 %)	32 (28,6 %)	2 (1,8 %)	2 (1,8 %)
I підгрупа (n = 60)	6 (10 %)	41 (68,3 %)	13 (21,7 %)	0 (0 %)
II підгрупа (n = 60)	28 (46,7 %)	28 (46,7 %)	2 (3,3 %)	2 (3,3 %)

Добовий профіль «non-dipper» у хворих I підгрупи спостерігався у 2,4 раза частіше порівняно із здоровими особами та у 1,5 раза частіше порівняно з хворими II підгрупи ( $p < 0,05$ ). Відсутність нічного зниження САТ і ДАТ відзначалася частіше майже на 22 % у I підгрупі, порівняно з II підгрупою ( $p < 0,05$ ).

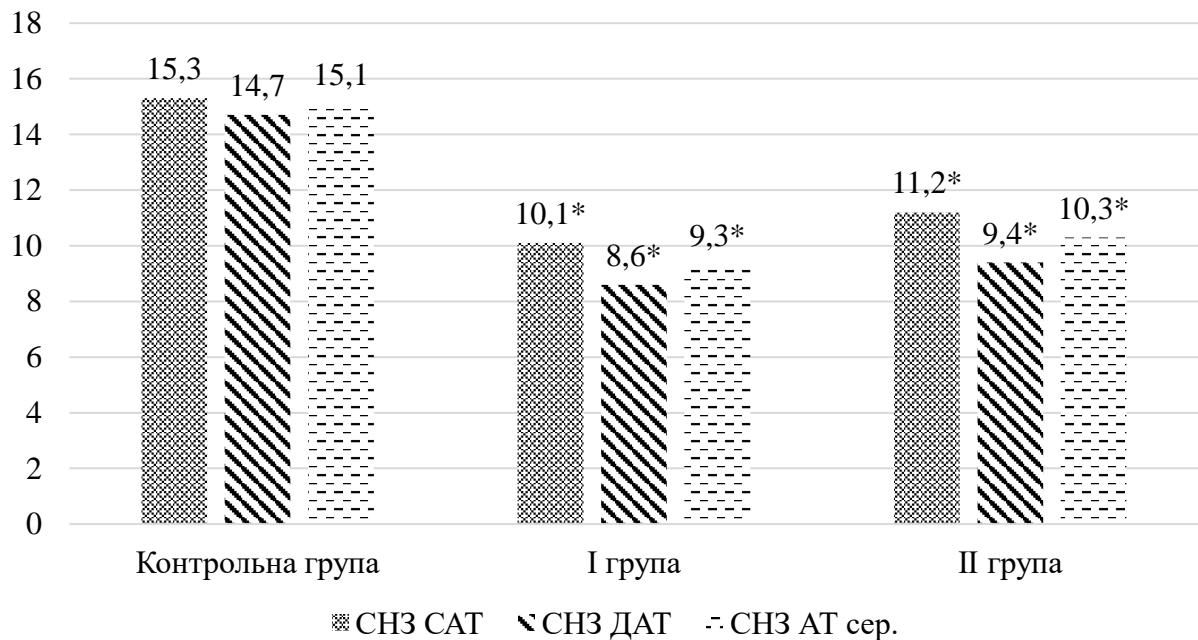
Щодо хворих з профілем «night-peakers», то він достовірно у 6,5 раза частіше спостерігався у хворих I підгрупи порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), та в 1,5 раза частіше у II підгрупі ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.6).

Профіль «over-dippers» спостерігався частіше в II підгрупі, ніж у контрольній групі на 1,5 % ( $p < 0,05$ ). У I підгрупі представників із цим профілем не виявлено. Між підгрупами дослідження та контрольною групою показники зіставні.

За допомогою аналізу ДП АТ демонструємо: профіль «dippers» серед пацієнтів спостерігається у 7,6 раза рідше порівняно з групою контролю та 4,7

раза більше в II підгрупі порівняно з I підгрупою. За профілем «non-dippers» кількість хворих у I підгрупі у 2,4 раза вища за групу контролю та 1,5 раза вища в II підгрупі порівняно з I підгрупою. Кількість хворих на профілем «night-reakers» значно більша в групах дослідження та є у 6,5 раза вищою в I підгрупі й майже вдвічі – в II підгрупі порівняно з контрольною групою. Пацієнтів з профілем «over-dippers» у II підгрупі було майже вдвічі більше, ніж у групі контролю, в I підгрупі пацієнтів із таким ДП АТ не виявилось.

Аналіз ступеня нічного зниження (СНЗ) АТ наведений на рисунку 3.4.



Примітка. \* - достовірна відмінність порівнянно з контрольною групою ( $p < 0,05$ )

Рисунок 3.4 - Особливості ступеня нічного зниження АТ у

досліджуваних групах, мм рт. ст.

Отже, виявлено такі результати: в пацієнтів I та II підгруп параметри СНЗ САТ, ДАТ, АТ<sub>сер</sub> достовірно відрізнялися від пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У хворих I підгрупи СНЗ САТ був меншим у 1,5 раза порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), II підгрупи – у 1,4 раза меншим, ніж у групі порівняння та на 1,8 % більшим порівняно з I підгрупою ( $p > 0,05$ ). Найменші показники досліджуваних параметрів відмічаються у хворих I підгрупи. СНЗ

САТ становив 10,1 мм рт. ст., що в 1,5 раза менше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), в 1,4 раза менше, ніж у II підгрупі ( $p > 0,05$ ).

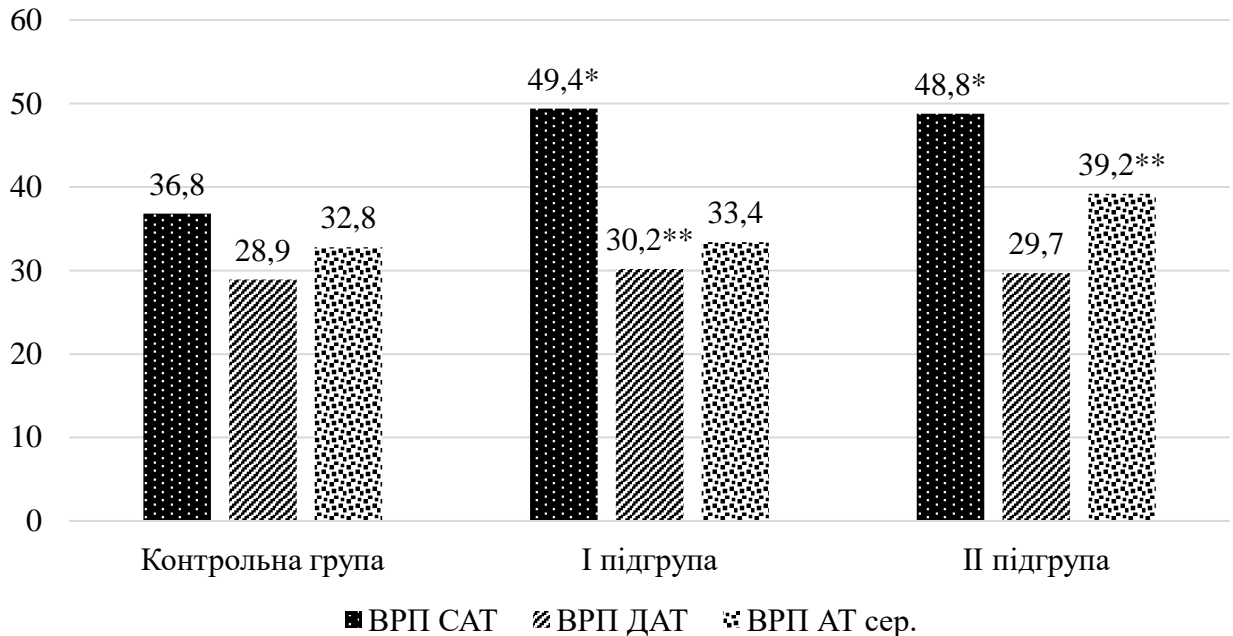
СНЗ ДАТ у хворих I підгрупи зменшився на 41,4 % порівняно з контрольними параметрами ( $p < 0,05$ ) та на 8,5 % - у II підгрупі ( $p > 0,05$ ). СНЗ АТ<sub>сер</sub> також знижується у хворих I підгрупи на 38,4 % порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ) та на 9,8 % менше, ніж показник II підгрупи ( $p > 0,05$ ). Хворі I та II підгруп зіставні за параметрами СНЗ САТ, ДАТ, АТ<sub>сер</sub> ( $p > 0,05$ ). Подібна картина спостерігається з СНЗ ДАТ: відбувається зменшення параметра у хворих I підгрупи порівняно з іншими групами хворих: у 1,7 раза порівнюючи з показником у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), в II підгрупі – у 1,09 раза ( $p > 0,05$ ). Це можна пояснити більшою кількістю хворих із ДП АТ «non-dippers» та «night-peakers» у I підгрупі.

СНЗ АТ<sub>сер</sub> закономірно мінімальний у I підгрупі хворих, його відмінність від параметра у контрольній групі становила 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), в II підгрупі – 1,1 раза ( $p > 0,05$ ). Підводячи підсумки за результатами оцінювання СНЗ АТ у хворих та групи контролю можна сказати, що I та II підгрупи між собою зіставні ( $p > 0,05$ ), хоча окремо в кожній групі зниження показників достовірні порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). А також бачимо, що показники СНЗ АТ I підгрупи менші, ніж показники II підгрупи та групи контролю, що залежить від кількості хворих із несприятливим ДП АТ - «non-dippers» та «night-peakers».

Також ми оцінювали ВРП АТ для уточнення профілю АТ в обстежених пацієнтів (див. рис. 3.5).

Було виявлене достовірне зростання ВРП САТ у хворих I підгрупи порівняно з контрольною групою на 28,5 % та порівняно з результатами за цим параметром у II підгрупі - на 48,5 % ( $p < 0,05$ ). ВРП САТ у II підгрупі була більшою в 1,3 раза порівняно з контрольною групою. Достовірної різниці у ВРП ДАТ у групах дослідження та у групі контролю не виявлено. ВРП АТ<sub>сер</sub> у пацієнтів II підгрупи збільшувалася в 1,2 раза порівняно з I підгрупою та була зіставною у практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Хворі I підгрупи

демонструють вищі показники ВРП САТ, ВРП АТ<sub>сер</sub> порівняно з II підгрупою та контрольною групами ( $p < 0,05$ ), що залежить від нерівномірного розподілу в групах за ДП АТ.



Примітка. \* - достовірна відмінність порівняно з контрольною групою; \*\* - достовірна відмінність між I та II підгрупами.

Рисунок 3.5 - Оцінювання величини ранкового підвищення показників АТ у досліджуваних групах, мм рт. ст./год.

Для оцінювання наявності АГ ми вивчали ІЧ САТ та ДАТ (див. табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Оцінювання індексу часу САТ і ДАТ у хворих I\_II підгруп, Ме [Q25; Q75]

Показник	Контрольна група (n = 112)	I підгрупа (n = 60)	II підгрупа (n = 60)
Денний період			
ІЧ САТ, %	3,20 (0,00; 13,60)	44,30 (6,80; 50,20)	42,40 (18,30; 45,15)*
ІЧ ДАТ, %	2,80 (0,00; 12,90)	27,60 (8,40; 36,20)*	26,05 (8,30; 45,25)*
Нічний період			
ІЧ САТ, %	0,00 (0,00; 5,60)	67,30 (35,30; 69,50)*	64,40 (25,80; 67,75)*
ІЧ ДАТ, %	2,60 (0,00; 12,40)	56,40 (23,80; 57,40)	43,65 (25,15; 47,80)*, **

Примітка. \* - достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою; \*\* - достовірна різниця між I та II групами ( $P < 0,05$ ).



Враховуючи той факт, що в контрольній групі немає пацієнтів із АГ, ІЧ САТ та ДАТ у хворих I–II підгруп закономірно достовірно відрізняється від параметрів практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

У денний період відмінності між ІЧ САТ і ДАТ у хворих I–II підгруп достовірно не було ( $p > 0,05$ ).

У нічний період ми спостерігали зростання ІЧ САТ у хворих I підгрупи, але достовірності не виявлено ( $p > 0,05$ ).

ІЧ ДАТ у хворих I підгрупи також достовірно зростав порівняно з параметром у II підгрупі в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Отже, в I та II підгрупах відмічається порушення профілю АТ.

Можна зробити висновок про те, що групи дослідження були репрезентативні між собою не за всіма показниками. Аналізуючи ДП АТ бачимо, що хворих з ДП АТ «dippers» було найбільше в групі контролю, «non-dipper» та «night-peakers» – у I підгрупі, що можна пояснити випадковим розподілом за ДП АТ. Достовірної відмінності серед показників середньодобового САТ і ДАТ не виявлено. Але показники ДМАТ у нічний період показували достовірне зростання САТ у хворих I підгрупи на 24 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з параметром у контрольній групі та з показником II підгрупи – на 22 % ( $p < 0,05$ ). Варіабельність САТ достовірно зросла на 30 % у I підгрупі та на 28 % у II підгрупі порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). У хворих I підгрупи СНЗ САТ був меншим у 1,5 раза при порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ), у II підгрупи – у 1,4 раза менше ніж у групі порівняння. А також бачимо, що показники СНЗ АТ I групи менші, ніж показники II підгрупи та групи контролю, що залежить від кількості хворих із несприятливим ДП АТ - «non-dippers» та «night-peakers». Хворі II підгрупи демонструють вищі показники ВРП САТ, ВРП АТ<sub>сер</sub> порівняно з I підгрупою та контрольною групою ( $p < 0,05$ ), що залежить від не рівномірного розподілу в групах за ДП АТ. ІЧ ДАТ у хворих I підгрупи також достовірно зростав порівняно з параметром у II підгрупі в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Отже, у I та II підгрупах відмічається порушення профілю АТ.

Результати дослідження, подані у 3-му розділі дисертації висвітлені у таких публікаціях:

1. Yermolenko S., Orlovski V. The dependence of the parameters of daily blood pressure monitoring on body mass index in patients with arterial hypertension. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2019. Vol.7, №. 3. P.183-189.
2. Yermolenko S. A., Orlovskiy V. F., Moiseyenko I. O., Orlovskiy O. V. // The influence of salt-sensitivity on the blood pressure daily profile in patients with arterial hypertension. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*. 2020, Dec. Vol.VIII, № 30, Issue 244, P. 38.
3. Yermolenko S. The dependence of the parameters of daily blood pressure monitoring on body mass index in patients with arterial hypertension. *Biomedical Perspectives: International Scientific and Practical Conference of Students Postgraduates and Young Scientists (Sumy, October 16-18, 2019)*. Sumy: Sumy State University, 2019. 160 p. P. 141-142.
4. Єрмоленко С. А. Солечутливість у хворих на артеріальну гіпертензію. Міжнародна науково практична конференція *Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів: збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції* (м. Івано-Франківськ, 18 червня 2020р.). Івано-Франківськ, 2020. 69 с. С.26.

## РОЗДІЛ 4

### ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНОВАНІСТЬ РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ СОЛЕЧУТЛИВІСТЮ

Артеріальна гіпертензія є поширеним мультифакторним захворюванням, у розвитку якого важливе значення належить факторам зовнішнього середовища на тлі генетичної обумовленості. Серед чинників, що збільшують ризик розвитку АГ (вік, стать, ожиріння, підвищений рівень холестеролу в плазмі крові, недостатня фізична активність, супутні стреси, шкідливі звички), важливе місце займають неправильні харчові звички, зокрема надлишкове вживання солі. Проте сьогодні відомо, що в одних пацієнтів збільшене вживання солі асоціюється зі зростанням АГ (солечутливі особи), у інших – ні (солерезистентні). Важливим підходом у пошуку можливої причини такої відмінності став аналіз однонуклеотидних поліморфізмів (SNP - Single Nucleotide Polymorphism) генів, які забезпечують підтримання балансу іонів натрію в організмі. Найпоширенішим маркером, який досліджують для виявлення генетичної схильності до розвитку солечутливої АГ, є G460T (G460W, G1378T, rs4961)-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину (*ADD1*), білковий продукт якого забезпечує внутрішньоклітинний транспорт іонів натрію і калію. Сьогодні відомо, що структурні зміни молекули  $\alpha$ -аддуцину, що виникають унаслідок амінокислотної перебудови, призводять до активації Na/K-АТФази в ниркових каналцях, сприяють затримці натрію в організмі, що є одним із пускових механізмів розвитку АГ.

У зв'язку з цим, саме цей генетичний маркер і став предметом вивчення ефективності АГТ з включенням тіазидних діуретиків у хворих на солечутливу АГ, пов'язану з G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину .

#### 4.1 Розподіл генотипів та алелів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих на артеріальну гіпертензію

Першим етапом аналізу було з'ясування відповідності розподілу генотипів гена *ADD1* за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у групах порівняння рівновазі Харді – Вайнберга. У таблиці 4.1 наведено частоту основного (G) та мінорного (T) алелів, а також розподіл генотипів GG, GT і TT за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих на АГ та осіб контрольної групи. Показано, що частоти алелів і генотипів в обох групах відповідали рівновазі Харді – Вайнберга, а встановлені відхилення не були статистично значимими ( $p = 0,494$  – для основної групи,  $p = 0,452$  – для контролю).

Таблиця 4.1 – Частота поліморфних варіантів і алелів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих із АГ та контрольній групі

	Хворі з АГ, n (%)	Контрольна група, n (%)
Гомозиготи GG	91 (75,8)	98 (87,5)
Гетерозиготи GT	26 (21,7)	13 (11,6)
Гомозиготи TT	3 (2,5)	1 (0,9)
G-алель	224 (87,5)	209 (93,3)
T-алель	32 (12,5)	15 (6,7)
$\chi^2$	0,469	0,567
P	0,494	0,452

*Примітка: n – кількість пацієнтів;  $\chi^2$  і P відображають відхилення в кожній групі від рівноваги Харді - Вайнберга*

На рисунку 4.1 наведені результати порівняння частот алелів і трьох можливих варіантів генотипів, утворених за поліморфізмом 10-го екзона гена *ADD1* між особами основної та контрольної груп. Проведений аналіз свідчить, що у хворих на АГ частота G-алеля становила 0,87, а T-алеля – 0,13, тоді як у контрольній групі – 0,93 та 0,07 відповідно. Показник  $p$ , розрахований за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона, дорівнює 0,03, що свідчить про достовірну відмінність у розподілі алелів між групами порівняння. Мінорний T-алель достовірно частіше спостерігається серед хворих на АГ (0,13 vs 0,07) (рис. 4.1 А).

Щодо аналізу розподілу генотипів, то серед хворих на АГ гомозиготами за основним алелем (GG) була 91 особа (75,8 %), гетерозиготами (GT) – 26 осіб (21,7 %), гомозиготами за мінорним алелем (TT) – 3 особи (2,5 %). Серед практично здорових осіб співвідношення генотипів GG, GT, TT становило 98 (87,5 %), 13 (11,6 %), 1 (0,9 %) відповідно (рис. 4.1 Б). Використання  $\chi^2$ -критерію Пірсона не виявило відмінності в розподілі генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих на АГ та контрольній групі, хоча показник P був близьким до рівня статистичної значущості ( $p = 0,07$ ).

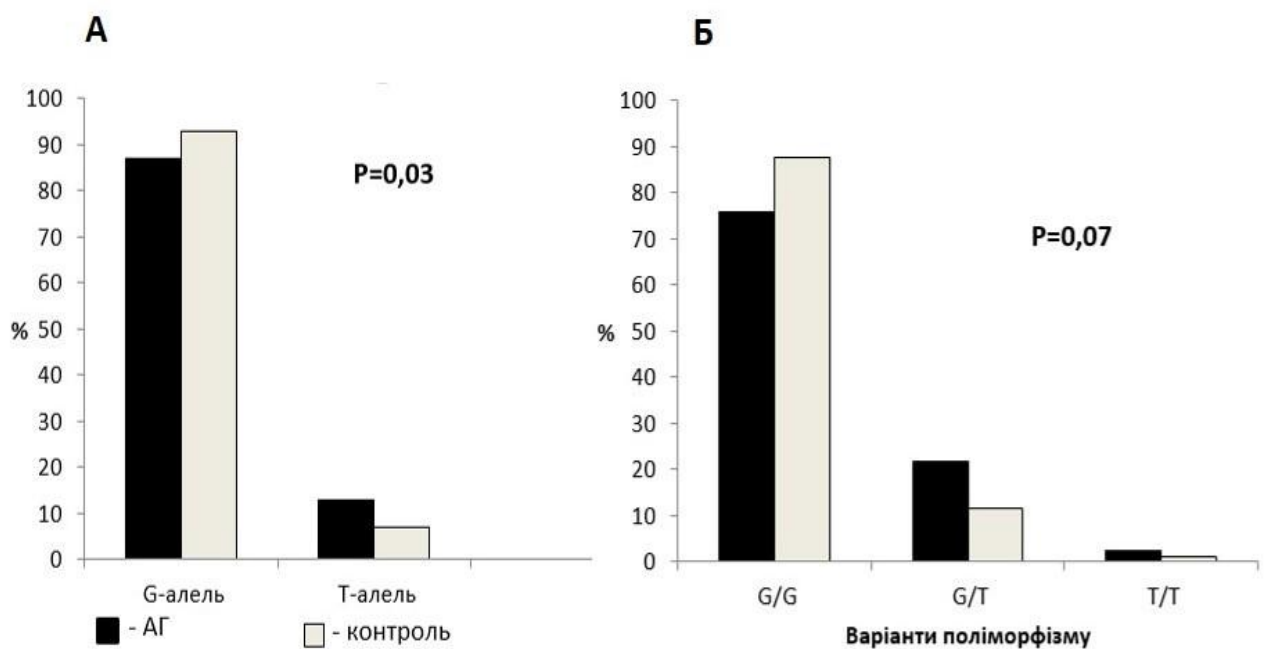


Рисунок 4.1 – Частота алелів (А) та генотипів (Б) за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих із АГ (чорні стовпчики) та контрольній групі (сірі стовпчики). P – статистична значущість відмінностей показників за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона

Результати аналізу зв'язку генотипів гена *ADD1* за G460T-поліморфізмом з АГ за допомогою бінарної та мультіваріабельної логістичної регресії в рамках різних моделей успадкування наведені в таблиці 4.2. Згідно домінантною моделлю успадкування ризик розвитку АГ у носіїв мінорного Т-алеля (GT + TT) більший ( $OR_c = 2,231$ ; 95 % CI = 1,109–4,487), ніж у гомозигот за основним алелем (GG) ( $p_c = 0,024$ ). Також у рамках наддомінантної та

адитивної моделі успадкування встановлено, що у носіїв GT-генотипу ризик розвитку АГ вищий, ніж у GG-гомозигот ( $OR_c = 2,106$ ; 95 % CI = 1,022–4,341;  $p_c = 0,043$  – для наддомінантної моделі;  $OR_c = 2,154$ ; 95 % CI = 1,044–4,444;  $p_c = 0,038$  – для адитивної моделі).

Таблиця 4.2 – Аналіз зв'язку між G460T-поліморфним варіантом гена *ADD1* та розвитком артеріальної гіпертензії

Модель успадкування	$P_c$	$OR_c$ (95 % CI)	$P_{a^1}$	$OR_a$ (95 % CI)
Домінантна	0,024	2,231 (1,109–4,487)	0,046 (0,261)	2,138 (1,014–4,509)
Рецесивна	0,368	2,846 (0,292–27,711)	0,475 (0,541)	2,32 (0,23–23,413)
Наддомінантна	0,043	2,106 (1,022–4,341)	0,072 (0,352)	2,023 (0,939–4,359)
Адитивна <sup>a</sup>	0,038	2,154 (1,044–4,444)	0,061 (0,299)	2,087 (0,966–4,51)
	0,314	3,231 (0,33–31,621)	0,349 (0,441)	3,034 (0,297–30,993)

Примітки.  $p_c$  – спостережуване  $p$ -значення;  $OR_c$  – спостережуване відношення шансів;  $p_a$  –  $p$ -значення після внесення поправок на вік, ІМТ та звичку палити;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на вік, ІМТ та звичку палити; 95% CI – 95%-й довірчий інтервал;  $a$  – у верхньому рядку наведені результати порівняння GT- та GG-генотипів, у нижньому – TT- та GG-генотипів; 1 – у дужках вказане значення  $p$  після внесення додаткової поправки на стать

Після внесення поправок на вік пацієнтів, ІМТ та наявність у них звички палити статистично значущий зв'язок залишився в межах доміантної моделі успадкування ( $OR_a = 2,138$ ; 95 % CI = 1,014–4,509;  $p_a = 0,046$ ). Однак після врахування поправки на стать доміантна модель спадкування втратила статистичну значущість ( $p_a = 0,261$ ).

Таким чином, у пацієнтів з АГ мінорний T-алель за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* спостерігається достовірно частіше ( $p = 0,03$ ) і носії цього алеля мають більший ризик розвитку АГ.

## 4.2 Ризик розвитку артеріальної гіпертензії в пацієнтів із різними факторами ризику залежно від генотипу за G460T-поліморфізмом гена *ADD1*

У цьому розділі проаналізовано ризик розвитку АГ у пацієнтів із деякими факторами ризику залежно від генотипу за G460T-поліморфізмом гена *ADD1*.

*Аналіз за статтю.* Дані щодо розподілу генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у чоловіків і жінок груп порівняння подано в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* в осіб різної статі

Група	N	Генотип, n (%)			p
		GG	GT	TT	
Чоловіки					
АГ	52	46 (88,5)	6 (11,5)	0 (0)	0,682
Контроль	73	66 (90,4)	6 (8,2)	1 (1,4)	
Жінки					
АГ	68	45 (66,2)	20 (29,4)	3 (4,4)	0,116
Контроль	39	32 (82,1)	7 (17,9)	0 (0)	

*Примітка.* n – кількість осіб у підгрупі; p – статистична значущість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм.

Як бачимо з наведених даних, ні серед осіб чоловічої (p = 0,682), ні серед осіб жіночої (p = 0,116) статей співвідношення носіїв різних генотипів в основній та контрольній групах достовірно не відрізняються.

Частота генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих на АГ та представників контрольної групи різної статі подано в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Частоти генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у жінок і чоловіків контрольної групи і хворих на АГ

Генотип	Контрольна група, n (%)		Хворі на АГ, n (%)	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
GG	32 (82,1)	66 (90,4)	45 (66,2)	46 (88,5)
GT	7 (17,9)	6 (8,2)	20 (29,4)	6 (11,5)
TT	0 (0)	1 (1,4)	3 (4,4)	0 (0)
$\chi^2$	2,81		2,133	
P	0,245		0,014	

*Примітки.* Див. таблицю 4.3

Серед хворих на АГ виявлена відмінність у розподілі генотипів GG, GT і TT в осіб різної статі ( $p = 0,002$ ). Так, серед жінок-гомозигот за основним алелем було 45 (66,2 %), гетерозигот – 20 (29,4 %), гомозигот за мінорним алелем - 3 (4,1 %), у групі чоловіків відповідно 46 (88,5 %), 6 (11,5 %) і 0.

Методом бінарної логістичної регресії було вивчено ризик розвитку АГ у пацієнтів різної статі, що мають різний генотип за G460T-поліморфним варіантом гена *ADD1* (табл. 4.5). На першому етапі аналізу до внесення поправок за допомогою жодної моделі успадкування не виявлено статистично значущого ризику виникнення АГ у представників різних генотипів ( $p_{\text{спост}} > 0,05$ ). Проте після внесення поправок на вік пацієнтів, ІМТ та наявність у них звички палити статистично значущий зв'язок було виявлено в рамках домінантної моделі успадкування в жінок ( $OR_{\text{попр}} = 2,787$ ; 95 % CI = 1,022–7,6;  $p_{\text{попр}} = 0,045$ ), а стать визначено як модератор ризику розвитку АГ ( $p_{\text{попр}}^{\text{int}} = 0,049$ ). Таким чином, у носіїв мінорного T-алеля жіночої статі ризик розвитку АГ більший.

Таблиця 4.5 – Аналіз зв'язку G460T-поліморфізму гена *ADD1* з АГ в осіб чоловічої та жіночої статей з урахуванням різних моделей успадкування

Модель <sup>1</sup>	$p_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}$ (95% CI)	$p_{\text{спост}}^{\text{int}}$	$p_{\text{попр}}$	$OR_{\text{попр}}$ (95% CI)	$p_{\text{попр}}^{\text{int}}$
Домінантна	0,559	0,658 (0,161-2,684)	0,125	0,295	0,446 (0,098-2,023)	0,049
	0,061	2,476 (0,961-6,383)		0,045	2,787 (1,022-7,6)	
Наддомінантна	0,734	0,779 (0,185-3,281)	0,269	0,402	0,513 (0,108-2,437)	0,116
	0,137	2,062 (0,794-5,355)		0,105	2,299 (0,839-6,3)	
Аддитивна <sup>2</sup>	0,718	0,767 (0,182-3,233)	0,234	0,388	0,504 (0,106-2,39)	0,095
	0,108	2,19 (0,841-5,704)		0,079	2,483 (0,902-6,839)	

Примітки.  $p_c$  – спостережуване  $p$ -значення;  $OR_c$  – спостережуване відношення шансів;  $p_{\text{спост}}^{\text{int}}$  – спостережуване  $p$ -значення взаємодії коваріат «стать і модель спадкування»;  $p_a$  –  $p$ -значення після внесення поправок на вік, ІМТ та звичку палити;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на вік, ІМТ та звичку палити;  $p_{\text{попр}}^{\text{int}}$  –  $p$ -значення взаємодії після поправки на коваріати; 95 % CI – 95 %-й довірчий інтервал; 1–верхній рядок містить результати для чоловіків, нижній – для жінок; 2–модель відображає порівняння генотипів GT та TT



**Аналіз за ІМТ.** Дані щодо величини ІМТ в осіб контрольної групи та пацієнтів з АГ наведено в таблиці 4.6. Одержані результати свідчать про відсутність відмінності у значень щодо ІМТ серед носіїв різних генотипів (GG, GT, TT) контрольної групи ( $p = 0,361$ ). В осіб основної групи, що є представниками різних генотипів, величина ІМТ була достовірно різною. Так, у гомозигот за основним алелем (GG) вивчений показник дорівнював ( $26,88 \pm 4,69$ ), серед гетерозигот (GT) – ( $29,18 \pm 4,22$ ), а серед гомозигот за мінорним алелем (TT) – ( $32,5 \pm 0,92$ ) ( $p = 0,014$ ). Не виявлено відмінностей щодо значень ІМТ у гомозигот за основним алелем (GG) серед осіб контрольної та основної груп ( $p = 0,866$ ). Проте у хворих з АГ гетерозигот за G460T-поліморфізмом величина ІМТ вища ніж в осіб контрольної групи: ( $29,18 \pm 4,22$ ) порівняно з ( $25,41 \pm 4,01$ ) ( $p = 0,011$ ). Порівняння серед гомозигот за мінорним алелем провести не вдалося внаслідок незначної кількості пацієнтів у групах порівняння.

Таблиця 4.6 – Значення ІМТ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1* в осіб контрольної та основної груп ( $M \pm m$ )

	Генотип			F	$p_1$
	GG	GT	TT		
Контроль	$26,99 \pm 4,32$ (98)	$25,41 \pm 4,01$ (13)	29,8 (1)	1,028	0,361
АГ	$26,88 \pm 4,69$ (91)	$29,18 \pm 4,22$ (26)	$32,5 \pm 0,92$ (3)	4,410	0,014
$p_2$	0,866	0,011	-		

*Примітки.* F – критерій Фішера;  $p_1$  і  $p_2$  – значущість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу ( $p_1$ ) і між контролем та АГ за t-критерієм Стьюдента ( $p_2$ ). У дужках – кількість пацієнтів

На рисунку 4.2 наведений розподіл хворих на АГ залежно від ІМТ, серед представників із різними алельними варіантами гена *ADD1*.

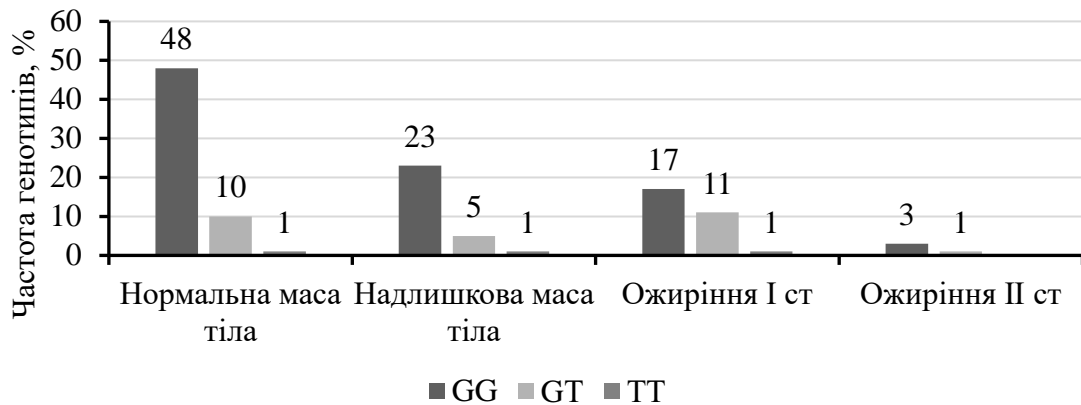


Рисунок 4.2 – Розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* в основній групі залежно від індексу маси тіла

Серед пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням встановлено майже у 2 рази вищу частоту TT- та GT-генотипів порівняно з особами з НМТ ( $p = 0,031$  за критерієм Краскела - Уолліса). У носіїв GG генотипу в 45 % випадків трапляються пацієнти з НадМТ. Серед носіїв GT-поліморфного варіанта НадМТ реєструється в 65,4 % пацієнтів, а у носіїв TT-варіанту - в 67%. Для наступного етапу дослідження пацієнтів було поділено на дві групи – особи з ІМТ до  $25 \text{ кг/м}^2$  та  $25 \text{ кг/м}^2$  і більше (табл. 4.7). Серед осіб з  $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$  відмінностей в розподілі генотипів у групах порівняння не виявлено ( $p = 0,717$ ), тоді як серед представників з  $\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$  співвідношення GG-, GT- і TT-поліморфних варіантів у хворих з АГ та практично здорових осіб було різним ( $p = 0,003$ ).

Таблиця 4.7 – Розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* в осіб з різним індексом маси тіла

Група	n	Генотип			p
		GG	GT	TT	
<b>ІМТ &lt; 25 кг/м<sup>2</sup></b>					
АГ	60	53 (88,3)	7 (12,7)	0 (0)	0,717
Контроль	34	29 (85,3)	5 (14,7)	0 (0)	
<b>ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup></b>					
АГ	60	40 (66,7)	17 (28,3)	3 (5,0)	0,003
Контроль	78	69 (88,5)	8 (10,3)	1 (1,2)	

Примітка: n – кількість осіб у підгрупі; p – статистична значущість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм.

Після регресійного аналізу було доведено ризик розвитку АГ у пацієнтів залежно від показника ІМТ, що мають різний генотип за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* (табл. 4.8). Необхідно зазначити, що достовірний зв'язок між rs4961-поліморфним варіантом гена *ADD1* та розвитком АГ був виявлений в усіх моделях успадкування для пацієнтів з  $ІМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup>.

Таблиця 4.8 – Аналіз зв'язку G460T-поліморфізму гена *ADD1* з АГ в осіб з різним індексом маси тіла з урахуванням різних моделей успадкування

Модель <sup>1</sup>	$p_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}$ (95 % CI)	$p_{\text{спост}}^{\text{int}}$	$p_{\text{попр}}$	$OR_{\text{попр}}$ (95 % CI)	$p_{\text{попр}}^{\text{int}}$
Домінантна	0,556	0,682 (0,191–2,433)	0,017	0,407 (0,39)	0,564 (0,145–2,186)	0,027 (0,077)
	0,001	4,408 (1,859–10,454)		0,006 (0,063)	3,527 (1,442–8,625)	
Наддомінантна	0,556	0,682 (0,191–2,433)	0,025	0,405 (0,387)	0,561 (0,14–2,185)	0,032 (0,092)
	0,002	4,07 (1,649–10,046)		0,001 (0,094)	3,418 (1,342–8,704)	
Аддитивна <sup>2</sup>	0,556	0,682 (0,191–2,433)	0,021	0,407 (0,392)	0,564 (0,145–2,187)	0,028 (0,079)
	0,002	4,312 (1,74–10,689)		0,008 (0,072)	3,582 (1,402–9,154)	

Примітки:  $p_c$  – спостережуване  $p$ -значення;  $OR_c$  – спостережуване відношення шансів;  $p_{\text{спост}}^{\text{int}}$  – спостережуване  $p$ -значення взаємодії коваріат «ІМТ \* модель спадкування»;  $p_a$  –  $p$ -значення після внесення поправок на вік та звичку палити;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на вік та звичку палити;  $p_{\text{попр}}^{\text{int}}$  –  $p$ -значення взаємодії після поправки на коваріати; 95% CI – 95%-й довірчий інтервал. 1 - верхній рядок містить результати для  $ІМТ < 25$  кг/м<sup>2</sup>, нижній – для  $ІМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. 2 - модель відображає порівняння генотипів GT та TT. У дужках наведено  $p$ -значення після поправки на стать.

Згідно з домінантною моделлю успадкування ризик розвитку АГ у носіїв мінорного T-алеля (GT + TT) більший ( $OR_c = 4,408$ ; 95 % CI = 1,859-10,454), ніж у гомозигот за основним алелем (GG) ( $p_c = 0,001$ ). Також у межах наддомінантної та адитивної моделей успадкування встановлено, що в гетерозигот GT ризик АГ вищий, ніж у GG-гомозигот ( $OR_c = 4,07$ ; 95 % CI = 1,649–10,046;  $p_c = 0,002$  – відповідно до наддомінантної моделі;  $OR_c = 4,312$ ; 95 % CI = 1,74-10,689;  $p_c = 0,002$  – відповідно до адитивної моделі). Після внесення поправки на вік пацієнтів та наявність у них звички палити статистично значущий зв'язок залишився в усіх моделях успадкування ( $OR_a =$

3,527; 95 % CI = 1,442–8,625;  $p_a = 0,006$  – для домінантної моделі;  $OR_a = 3,418$ ; 95% CI = 1,342-8,704;  $p_a = 0,001$  – для наддомінантної моделі;  $OR_a = 3,582$ ; 95% CI = 1,402 – 9,154;  $p_a = 0,008$  – для адитивної моделі). Необхідно зазначити, що для домінантної, наддомінантної та адитивної регресійних моделей ІМТ є значущим модератором ризику розвитку АГ як до ( $P_{\text{спост}}^{\text{int}} = 0,017$ ;  $P_{\text{спост}}^{\text{int}} = 0,025$ ;  $P_{\text{спост}}^{\text{int}} = 0,021$  відповідно), так і після застосування поправок на коваріати ( $P_{\text{попр}}^{\text{int}} = 0,027$ ;  $P_{\text{попр}}^{\text{int}} = 0,032$ ;  $P_{\text{попр}}^{\text{int}} = 0,028$  відповідно). Проте після врахування поправки на стать усі моделі спадкування втрачають статистичну значущість ( $P_a > 0,05$  та  $P_{\text{попр}}^{\text{int}} > 0,05$ ).

Аналіз показників ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1* наведений у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 – Показники ліпідограми у хворих на АГ залежно від варіантів генотипу за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* ( $M \pm m$ )

Показники	Генотип			F	p
	GG (n = 91)	GT (n = 26)	TT (n = 3)		
ХС <sub>заг</sub>	5,24 ± 0,73	5,03 ± 0,66	5,22 ± 1,03	2,018	0,137
ХС-ЛПНГ	2,92 ± 0,99	2,69 ± 0,84	2,99 ± 0,48	0,598	0,552
ХС-ЛПДНГ	0,84 ± 0,27	0,83 ± 0,26	0,71 ± 0,21	0,323	0,725
ХС-ЛПВГ	1,09 ± 0,28	1,19 ± 0,47	1,09 ± 0,11	0,833	0,437
Тригліцериди	1,62 ± 0,82	1,69 ± 0,77	1,23 ± 0,57	0,480	0,620
ІА	3,94 ± 0,92	3,59 ± 0,53	3,11 ± 0,03	2,888	0,060

*Примітка:* n – кількість пацієнтів; ХС<sub>заг</sub> – загальний холестерол; ЛПНГ – ліпопротеїни низької густини; ЛПДНГ – ліпопротеїни дуже низької густини; ЛПВГ – ліпопротеїди високої густини, ІА – індекс атерогенності, значення всіх показників крім ІА наведені в ммоль/л.

Як видно з одержаних результатів, рівень загального ХС<sub>заг</sub>, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ, ХС ЛПВГ та тригліцеридів достовірно не відрізняються у представників різних генотипів.

**Аналіз за звичкою палити.** Дані щодо співвідношення генотипів у групах порівняння серед пацієнтів з АГ і контрольної групи наведені в таблиці 4.10. Ні серед осіб, які палять, ні серед осіб, які не палять частота носіїв різних генотипів достовірно не відрізняється ( $p = 0,101$  та  $p = 0,319$  відповідно).

Таблиця 4.10 – Розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у пацієнтів із АГ та в контрольній групі залежно від звички палити

Група	n	Генотип			p
		GG	GT	TT	
Не палять					
АГ	75	74 (74,8)	22 (22,2)	3 (3)	0,319
Контроль	99	63 (84)	11 (14,7)	1 (1,3)	
Палять					
АГ	21	17 (81)	4 (19)	0 (0)	0,101
Контроль	37	35 (94,6)	2 (5,4)	0 (0)	

Примітка. n – кількість осіб у підгрупі; p – статистична значущість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм.

Методом регресійного аналізу був вивчений ризик розвитку АГ в осіб, які мають звичку палити залежно від генотипу за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* (табл. 4.11). В усіх моделях успадкування статично значущий зв'язок між досліджуваними чинниками відсутній.

Таблиця 4.11 – Аналіз зв'язку G460T-поліморфізму гена *ADD1* з АГ з урахуванням різних моделей успадкування залежно від звички палити

Модель <sup>1</sup>	$R_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}$ (95 % CI)	$P_{\text{спост}}^{\text{int}}$	$R_{\text{попр}}$	$OR_{\text{попр}}$ (95 % CI)	$P_{\text{попр}}^{\text{int}}$
1	2	3	4	5	6	7
Домінантна	0,143	1,774 (0,825–3,815)	0,397	0,412	1,422 (0,614–3,295)	0,583
	0,122	4,118 (0,685–24,75)		0,344	2,585 (0,362–18,475)	
Наддомінантна	0,211	1,662 (0,75–3,685)	0,365	0,546	1,306 (0,549–3,11)	0,534
	0,122	4,118 (0,685–24,75)		0,346	2,58 (0,359–18,526)	
Аддитивна <sup>2</sup>	0,191	1,703 (0,767–3,782)	0,378	0,477	1,371 (0,574–3,275)	0,554
	0,122	4,118 (0,685–24,75)		0,337	2,609 (0,369–18,438)	

Примітки.  $r_c$  – спостережуване  $r$ -значення;  $OR_c$  – спостережуване відношення шансів;  $P_{\text{спост}}^{\text{int}}$  – спостережуване  $p$ -значення взаємодії коваріат «паління\*модель успадкування»;  $r_a$  –  $r$ -значення після внесення поправок на вік індекс маси тіла та стать;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на вік, індекс маси тіла та стать;  $P_{\text{попр}}^{\text{int}}$  –  $p$ -значення взаємодії після поправки на коваріати; 95% CI – 95%-й довірчий інтервал. 1 - верхній рядок містить результати для осіб, які не палять, нижній – для осіб, які палять. 2 - модель відображає порівняння генотипів GT та TT.

Таким чином, ризик розвитку АГ у носіїв Т-алеля за G460Т-поліморфізмом гена *ADD1* більший порівняно з носіями G-алеля. Існують статеві особливості впливу вивченого поліморфізму на розвиток АГ: у носіїв Т-алеля жіночої статі ризик АГ більший, ніж у чоловіків. Крім того, у пацієнтів із НадМТ та ожирінням встановлено майже вдвічі вищу частоту ТТ- та GT-генотипів порівняно з GG-генотипом. Показники ліпідного обміну достовірно не відрізнялись у носіїв різних генотипів.

### **4.3. Зв'язок G460Т-поліморфізму гена *ADD1* із солечутливістю у хворих на артеріальну гіпертензію**

Як було сказано, надмірне вживання солі є одним із факторів ризику розвитку АГ. Проте не в усіх пацієнтів вживання надлишку солі призводить до зростання АТ. У зв'язку з цим виділяють солечутливих та солерезистентних хворих.

У нашому дослідженні серед обстежених пацієнтів було виявлено 62 «солечутливих» особи (51,7 %), з яких 22 чоловіки (35,5 %) та 40 жінок (64,5 %), і 58 «солерезистентних» (48,3 %), з яких 30 чоловіків (51,7 %) та 28 жінок (48,3 %). Пацієнти, які продемонстрували парадоксальну реакцію на сольове навантаження, до дослідження не входили (рис. 4.3).

У таблиці 4.12 наведений розподіл генотипів та алелів за G460Т-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих на АГ з різною реакцією на сольове навантаження. Так, у групі «солерезистентних» пацієнтів виявлено 50 (86,2 %) гомозигот за основним алелем (GG), 8 (13,8 %) - гетерозигот (GT) і жодної гомозиготи за мінорним алелем (TT). Серед «солечутливих» осіб розподіл генотипів був відповідно таким: 41 (66,2 %), 18 (29 %) і 3(4,8 %).

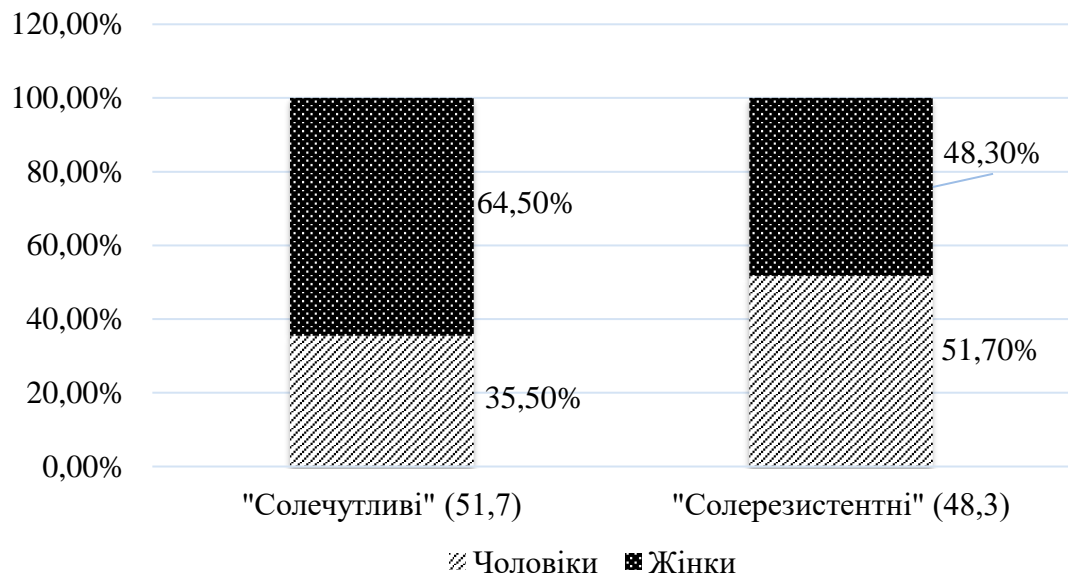


Рисунок 4.3 – Розподіл хворих на АГ за реакцією на сольове навантаження

Показник  $p$ , розрахований за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона, дорівнював 0,022, що свідчить про достовірну відмінність у співвідношенні генотипів у групах порівняння. Необхідно зазначити, що виявлена також і відмінність у розподілі алелів серед «солерезистентних» та «солечутливих» пацієнтів. Так, у групі «солерезистентних» осіб частота основного G-алеля становила 108 (93,1 %), а мінорного T-алеля – 8 (6,9 %), а в групі «солечутливих» – 100 (80,6 %) і 24 (19,4 %) ( $p = 0,005$ ). Слід звернути увагу, що серед «солечутливих» осіб з АГ частота T-алеля майже втричі більша порівняно із «солерезистентними» хворими (19,4 % vs 6,9 %).

Оцінювання ризику розвитку солечутливого перебігу АГ залежно від генотипу за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* наведена в таблиці 4.13.

Таблиця 4.12 – Частота генотипів та алелів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих на АГ, що мають різну реакцію на сольове навантаження

	G/G, n (%)	G/T, n (%)	T/T, n (%)	G, n (%)	T, n (%)
Солерезистентні	50 (86,2)	8 (13,8)	0 (0)	108 (93,1)	8 (6,9)
Солечутливі	41 (66,2)	18 (29)	3 (4,8)	100 (80,6)	24 (19,4)
	$p = 0,022$			$p = 0,005$	

Примітки. n – кількість осіб

Таблиця 4.13 – Аналіз зв'язку між G460T-поліморфним варіантом гена *ADD1* та розвитком солечутливості

	$p_c$	$OR_c$ (95 % CI)	$pa^2$	$OR_a$ (95 % CI)
Домінантна	0,013	0,312 (0,125–0,778)	0,018 (0,443)	0,318 (0,124–0,819)
Наддомінантна	0,047	0,391 (0,155–0,987)	0,054 (0,574)	0,39 (0,15–1,017)
Аддитивна <sup>1</sup>	0,033	0,364 (0,144–0,923)	0,038 (0,509)	0,363 (0,139–0,947)

Примітки.  $p_c$  – спостережуване  $p$ -значення;  $OR_c$  – спостережуване відношення шансів;  $pa$  –  $p$ -значення після внесення поправок на вік, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на вік, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь АГ; 95% CI – 95%-й довірчий інтервал; 1- результати порівняння генотипів GT та GG. 2 - у дужках наведено  $pa^2$  - значення після внесення поправок на стать та ІМТ.

Згідно з домінантною моделлю успадкування ризик розвитку солечутливості у носіїв мінорного T-алеля (GT + TT) більший ( $OR_c = 3,201$ ; 95 % CI = 1,285–7,977), ніж у гомозигот за основним алелем (GG) ( $p_c = 0,013$ ). Також у рамках наддомінантної та адитивної моделей успадкування встановлено, що в гетерозигот GT ризик розвитку солечутливості більший, ніж у GG-гомозигот ( $OR_c = 2,557$ ; 95% CI = 1,013–6,455;  $p_c = 0,047$  — відповідно до наддомінантної моделі;  $OR_c = 2,774$ ; 95% CI = 1,083–6,952;  $p_c = 0,033$  – відповідно до адитивної моделі). Після внесення поправки на вік пацієнтів, наявність у них звички палити, ступінь АГ та її наявність у родинному анамнезі статистично значущий зв'язок залишився в рамках домінантної ( $OR_a = 3,141$ ; 95 % CI = 1,221–8,08;  $pa = 0,018$ ) та адитивної моделей успадкування ( $OR_a = 2,756$ ; 95 % CI = 1,056–7,196;  $pa = 0,038$ ). Під час внесення поправок на стать та ІМТ моделі спадкування втрачають статистичну значущість ( $pa = 0,443$  для домінантної;  $pa = 0,574$  для рецесивної;  $pa = 0,509$  для адитивної моделей успадкування).

Наступним етапом аналізу стало вивчення особливостей розподілу генотипів у хворих на АГ різної статі та оцінювання ризику розвитку солечутливості. У таблиці 4.14 наведений розподіл G460T-поліморфних варіантів гена *ADD1* у чоловіків і жінок, які мають різну реакцію на сольове навантаження.



Таблиця 4.14 – Розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у пацієнтів із солечутливою АГ різної статі

Група	n	Генотип, n (%)			p
		GG	GT	TT	
Чоловіки					
«солерезистентні»	30	27 (90)	3 (10)	0 (0)	0,191
«солечутливі»	22	21 (95,5)	1 (4,5)	0 (0)	
Жінки					
«солерезистентні»	28	23 (82,1)	5 (17,9)	0 (0)	0,04
«солечутливі»	40	20 (50)	17 (42,5)	3 (7,5)	

Примітки. n – кількість осіб у підгрупі; p – статистична значущість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм.

В осіб жіночої статі співвідношення осіб із генотипами GG, GT і TT у групі із солечутливою АГ становить 20 (50 %), 17 (42,5 %) і 3 (7,5 %), тоді як у групі із солерезистентною АГ – відповідно 23 (82,1 %), 5 (17,9 %) і 0 (0 %). Відмінності у розподілі генотипів у групах порівняння виявилися статистично достовірними (p = 0,04). Серед осіб чоловічої статі статистично достовірні відмінності в розподілі генотипів не виявлені (p = 0,191).

Наступним етапом аналізу розподілу генотипів залежно від солечутливої АГ став регресійний аналіз. У групі чоловіків серед солечутливих осіб відсутні носії мінорного T-алеля, тому регресійні моделі побудовані лише для жінок.

Таблиця 4.15 – Аналіз зв'язку між G460T-поліморфним варіантом гена *ADD1* та розвитком солечутливості в жінок, хворих на АГ

Модель <sup>1</sup>	$R_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}$ (95 % CI)	$R_{\text{попр}}^1$	$OR_{\text{попр}}$ (95 % CI)
Домінантна	0,019	3,864 (1,251–11,935)	0,016 (0,258)	5,213 (1,36–19,99)
Наддомінантна	0,061	2,957 (0,951–9,191)	0,053 (0,377)	3,714 (0,983–14,03)
Аддитивна <sup>2</sup>	0,04	3,312 (1,058–10,369)	0,03 (0,3)	4,445 (1,151–17,165)

Примітки.  $R_{\text{спост}}$  – спостережуване p-значення;  $OR_{\text{спост}}$  – спостережуване відношення шансів;  $R_a$  – P-значення після внесення поправок на вік, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на вік, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії; 95% CI – 95%-й довірчий інтервал. 1 - у дужках наведено p -значення після внесення поправок на ІМТ.

Результати бінарної логістичної регресії показали, що ризик розвитку солечутливості в жінок, носіїв мінорного алеля (GT та TT), більший порівняно із гомозиготами GG ( $OR_c = 3,864$ ; 95 % CI = 1,251-11,935;  $p_c = 0.019$ ). Також у рамках адитивної моделі успадкування встановлено, що в гетерозигот GT ризик розвитку солечутливості вищий, ніж у GG-гомозигот ( $OR_c = 3,312$ ; 95% CI = 1,058-10,369;  $P_c = 0,04$ ). Після поправки на вік, звичку палити, ступінь АГ та наявність захворювання в родинному анамнезі статистично значущий зв'язок для домінантної й адитивної моделей успадкування зберігався ( $OR_a = 5,213$ ; 95% CI = 1,36-19,99;  $p_a = 0,016$  – для домінантної моделі та  $OR_a = 4,445$ ; 95% CI = 1.151-17.165;  $p_a = 0,03$  – для адитивної моделі) (табл. 4.15). Варто зазначити, що під час внесення поправки на ІМТ моделі спадкування втрачали статистичну значущість ( $p_a > 0,05$ ).

Результати вивчення особливостей розподілу генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих на АГ з різним ІМТ залежно від реакції на сольове навантаження наведені у таблиці 4.16.

Таблиця 4.16 – Розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у пацієнтів на АГ з різним ІМТ

Група	n	Генотип, n (%)			p
		GG	GT	TT	
ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>					
«Солерезистентні»	44	38 (86,4)	6 (13,6)	0 (0)	0,516
«Солечутливі»	14	13 (92,9)	1 (7,1)	0 (0)	
ІМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup>					
«Солерезистентні»	14	12 (85,7)	2 (14,3)	0 (0)	0,156
«Солечутливі»	48	28 (58,3)	17 (35,4)	3 (6,3)	

Примітка. n – кількість осіб у підгрупі; p – статистична значущість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм.

Як бачимо з таблиці, статистично достовірні відмінності в розподілі генотипів між солечутливими і солерезистентними пацієнтами як у групі з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, так і в групі з ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> не виявлені ( $p = 0,516$  та  $p = 0,15$ ).

Результати регресійного аналізу зв'язку G460T-поліморфізму з розвитком солечутливості у хворих на АГ з різним ІМТ наведені в таблиці 4.17.

Таблиця 4.17. – Аналіз зв'язку між G460T-поліморфним варіантом гена ADD1 та розвитком солечутливості у хворих на АГ з різним ІМТ

Модель <sup>1</sup>	$P_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}$ (95 % CI)	$P_{\text{спост}}^{\text{int}}$	$P_{\text{попр}}$	$OR_{\text{попр}}$ (95 % CI)	$P_{\text{попр}}^{\text{int}}$
Домінантна	< 0,001	7,673 (2,741–21,48)	0,002	0,001	7,162 (2,134–24,033)	< 0,001
	0,827	1,125 (0,39–3,242)		0,397	0,587 (0,171–2,014)	
Над антна	< 0,001	6,577 (2,315–18,684)	< 0,001	0,003	6,426 (1,887–21,883)	< 0,001
	0,8	0,871 (0,3–2,531)		0,273	0,505 (0,149–1,715)	
Адитивна <sup>2</sup>	< 0,001	6,577 (2,315–18,684)	< 0,001	0,003	6,426 (1,895–21,787)	< 0,001
	0,947	0,964 (0,33–2,819)		0,33	0,541 (0,158–1,859)	

Примітка:  $p_c$  – спостережуване  $p$ -значення;  $OR_c$  – спостережуване відношення шансів;  $P_{\text{спост}}^{\text{int}}$  – спостережуване  $p$ -значення взаємодії коваріат «ІМТ і модель спадкування»;  $p_a$  –  $p$ -значення після внесення поправок на вік, стать, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на вік, стать, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії;  $P_{\text{попр}}^{\text{int}}$  –  $P$ -значення взаємодії після поправки на коваріати; 95% CI – 95%-ий довірчий інтервал; 1 - верхній рядок містить результати для осіб із ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, нижній – для осіб із ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup>, 2 - модель відображає порівняння генотипів GT та TT.

Установлено, що в групі пацієнтів із ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> носії мінорного Т-алеля мають вищий ризик розвитку солечутливості, ніж гомозиготи за основним алелем (GG) як до ( $OR_{\text{спост}} = 7,673$ ; 95 % CI = 2,741–21,48;  $p_{\text{спост}} < 0,001$ ), так і після внесення поправок на вік, стать, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь АГ ( $OR_{\text{попр}} = 7,162$ ; 95% CI = 2,134–24,033;  $p_{\text{попр}} < 0,001$ ). Подібна закономірність також виявлена під час порівняння гетерозигот (GT) та гомозигот за основним алелем (GG) як до ( $OR_{\text{спост}} = 6,577$ ; 95 % CI = 2,315–18,684;  $p_{\text{спост}} < 0,001$ ), так і після внесення поправок на коваріати ( $OR_{\text{попр}} = 6,426$ ; 95% CI = 1,887–21,883;  $p_{\text{попр}} = 0,003$ ). Варто зазначити, що ІМТ є статистично значущим модератором взаємодії між генотипом та розвитком солечутливості ( $P_{\text{попр}}^{\text{int}} < 0,001$ ).

Наступним етапом аналізу було вивчення розвитку солечутливості залежно від віку пацієнтів. Як бачимо з таблиці 4.18, розподіл генотипів за

G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у пацієнтів віком до 60 років, 60 років і старше достовірно не відрізняється ( $P = 0,061$  та  $P = 0,266$  відповідно). Необхідно зазначити, що в групі пацієнтів до 60 років значення  $p$  було близьким до достовірного (табл. 4.18).

Таблиця 4.18 – Розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у пацієнтів з АГ залежно від віку

Група	n	Генотип, n (%)			p
		GG	GT	TT	
Молодше 60 років					
«солерезистентні»	32	27 (84,4)	5 (15,6)	0 (0)	0,061
«солечутливі»	41	25 (61)	13 (31,7)	3 (7,3)	
60 років і старше					
«солерезистентні»	26	23 (88,5)	3 (11,5)	0 (0)	0,266
«солечутливі»	21	16 (76,2)	5 (23,8)	0 (0)	

Примітка: n – кількість осіб у підгрупі; p – статистична значущість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм.

Дані регресійного аналізу наведені у таблиці 4.19. Визначено, що вік не є значущим модератором взаємодії між генотипом та розвитком солечутливості ( $P_{\text{попр}}^{\text{int}} > 0,05$ ).

Таблиця 4.19 – Аналіз зв'язку G460T-поліморфізму гена *ADD1* з солечутливістю залежно від віку з урахуванням різних моделей успадкування

Модель <sup>1</sup>	$P_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}$ (95 % CI)	$P_{\text{спост}}^{\text{int}}$	$P_{\text{попр}}$	$OR_{\text{попр}}$ (95 % CI)	$P_{\text{попр}}^{\text{int}}$
1	2	3	4	5	6	7
Домінантна	0,037	2,835 (1,065-7,549)	0,504	0,635	1,345 (0,396-4,57)	0,422
	0,012	3,773 (1,341-10,617)		0,261	2,065 (0,583-7,315)	
Наддомінантна	0,124	2,17 (0,809-5,818)	0,345	0,788	1,183 (0,347-4,034)	0,372
	0,028	3,234 (1,133-9,235)		0,324	1,901 (0,53-6,826)	

## Продовження табл 4.19

1	2	3	4	5	6	7
Адитивна <sup>2</sup>	0,08	2,43 (0,899-6,571)	0,504	0,708	1,265 (0,369-4,332)	0,418
	0,028	3,234 (1,133-9,235)		0,305	1,945 (0,546-6,934)	

Примітки.  $p_c$  – спостережуване  $p$ -значення;  $OR_c$  – спостережуване відношення шансів;  $P_{\text{спост}}^{\text{int}}$  – спостережуване  $P$ -значення взаємодії коваріат «вік і модель спадкування»;  $p_a$  –  $p$ -значення після внесення поправок на стать, ІМТ, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на стать, ІМТ, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії;  $P_{\text{попр}}^{\text{int}}$  –  $p$ -значення взаємодії після поправки на коваріати; 95% CI – 95%-й довірчий інтервал; 1 - верхній рядок містить результати для осіб із віком до 60 років, нижній – для осіб віком 60 років і старше; 2 - модель відображає порівняння генотипів GT та TT.

У таблиці 4.20 наведене співвідношення G460T-поліморфних варіантів гена *ADD1* у пацієнтів з АГ залежно від звички палити. Так, у групі пацієнтів, які не палять і є «солерезистентними», було 40 (85,1 %) осіб з генотипом GG, 7 (14,9 %) – з генотипом GT і жодного з генотипом TT. Тоді як серед «солечутливих» 34 (65,4 %), 15 (28,8 %), 3 (5,8 %) відповідно. Показник  $p = 0,046$ , що свідчить про відмінність у розподілі генотипів у групах порівняння. Серед пацієнтів, які палять, достовірної відмінності у співвідношенні генотипів серед «солерезистентних» і «солечутливих» осіб не виявлено ( $p = 0,223$ ).

Таблиця 4.20 – Розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у пацієнтів з АГ залежно від звички палити

Група	n	Генотип, n (%)			p
		GG	GT	TT	
Не палять					
«солерезистентні»	47	40 (85,1)	7 (14,9)	0 (0)	0,046
«солечутливі»	52	34 (65,4)	15 (28,8)	3 (5,8)	
Палять					
«солерезистентні»	11	10 (90,9)	1 (9,1)	0 (0)	0,223
«солечутливі»	10	7 (70)	3 (30)	0 (0)	

Примітки: n – кількість осіб у підгрупі; p – статистична значущість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм.

Дані регресійного аналізу наведені в таблиці 4.19. Установлено, що паління не є значущим модератором взаємодії між генотипом та розвитком солечутливості ( $P_{\text{попр}}^{\text{int}} > 0,05$ ).

Таблиця 4.21 – Аналіз зв'язку G460T-поліморфізму гена *ADD1* із солечутливістю залежно від звички палити з урахуванням різних моделей успадкування

Модель <sup>1</sup>	$P_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}$ (95 % CI)	$P_{\text{спост}}^{\text{int}}$	$P_{\text{попр}}$	$OR_{\text{попр}}$ (95 % CI)	$P_{\text{попр}}^{\text{int}}$
Домінантна	0,018	3,088 (1,214-7,858)	0,722	0,56	1,407 (0,446-4,434)	0,663
	0,04	3,75 (1,06-13,265)		0,436	1,956 (0,361-10,595)	
Наддомінантна	0,065	2,432 (0,945-6,26)	0,608	0,758	1,198 (0,378-3,797)	0,627
	0,073	3,214 (0,898-11,507)		0,523	1,735 (0,32-9,423)	
Адитивна <sup>2</sup>	0,045	2,647 (1,024-6,845)	0,722	0,656	1,3 (0,41-4,124)	0,639
	0,073	3,214 (0,898-11,507)		0,475	1,852 (0,342-10,039)	

Примітки:  $p_c$  – спостережуване  $p$ -значення;  $OR_c$  – спостережуване відношення шансів;  $P_{\text{спост}}^{\text{int}}$  – спостережуване  $p$ -значення взаємодії коваріат «паління\*модель спадкування»;  $p_a$  –  $p$ -значення після внесення поправок на вік, стать, ІМТ, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії;  $OR_a$  – відношення шансів після внесення поправок на вік, стать, ІМТ, дані сімейного анамнезу та ступінь артеріальної гіпертензії;  $P_{\text{попр}}^{\text{int}}$  –  $p$ -значення взаємодії після поправки на коваріати; 95% CI – 95%-й довірчий інтервал. 1 - верхній рядок містить результати для осіб без звички палити, нижній – для осіб зі звичкою палити. 2 - модель відображає порівняння генотипів GT та TT.

Таким чином, виявлена відмінність у розподілі генотипів між солечутливими і солерезистентними пацієнтами з АГ. Показано, що в носіїв мінорного T-алеля ризик розвитку солечутливості більший, ніж у гомозигот за основним алелем. Виявлені статеві особливості розвитку солечутливості: в жінок, носіїв мінорного T-алеля, він більший порівняно із гомозиготами GG. Доведено, що ІМТ є статистично значущим модератором взаємодії між генотипом та розвитком солечутливості.

#### **4.4 Оцінювання показників артеріального тиску та даних добового моніторингу артеріального тиску артеріальної гіпертензії залежно від генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1*.**

Відомо, що дані добового моніторингу АТ (ДМАТ) точніше відображають рівень АТ в умовах звичайного життя пацієнтів, тісніше пов'язані з ураженням органів-мішеней, ніж дані офісних вимірювань. Тому ДМАТ дозволяє точніше оцінити важкість АГ, краще підібрати препарати для лікування.

ДМАТ оцінювали за такими показниками, як рівень добового АТ, СНЗ АТ, ДП АТ, варіабельність АТ, РП АТ, ШРП АТ, ІЧ АТ.

Рівні добового САТ залежно від генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у контрольній та основній групах наведено в таблиці 4.22.

Одержані дані свідчать про відсутність достовірної відмінності щодо величини САТ у носіїв різних варіантів генотипів як контрольної ( $p = 0,652$ ), так і основної ( $p = 0,193$ ) групи. Проте виявлена залежність між G460T-поліморфізмом і параметрами САТ у підгрупі пацієнтів, які разом з основною гіпотензивною терапією приймали індапамід (І підгрупа): у носіїв ТТ-генотипу показники САТ (167,8 мм рт. ст.) достовірно більші, ніж у представників генотипів GT (158,5 мм рт. ст.) і GG (156,2 мм рт. ст.) ( $p_1 = 0,009$ ). У пацієнтів, які приймали з основною гіпотензивною терапією гідрохлортіазид (II підгрупа), рівень добового САТ достовірно не відрізнявся у носіїв GG-, GT- та ТТ-генотипів ( $p_1 = 0,336$ ).

Під час порівняння між групами пацієнтів, які додатково до АГТ приймали індапамід ретард (I підгрупа) та гідрохлортіазид (II підгрупа), з'ясувалося, що показники САТ у пацієнтів I підгрупи були вищими, ніж у пацієнтів II підгрупи серед носіїв GT ( $p = 0,048$ ) і не відрізнялись у носіїв GG генотипів ( $p = 0,793$ ). Внаслідок невеликої кількості спостережень порівняння між групами для носіїв ТТ генотипу провести не вдалося.

Таблиця 4.22 – Рівень добового САТ (мм рт. ст.) залежно від G460Т-поліморфізму гена *ADD1* (мм.рт.ст.)

Генотип	Група контролю	Основна група	p <sub>2</sub>	Основна група		
				I підгрупа	II підгрупа	p <sub>3</sub>
GG	123,5 (119,6 – 125,6) (n = 98)	156,2 (149,2-161,8) (n = 91)	< 0,001	156,2 (149,2 – 158,9) (n = 45)	156,2 (148,6 – 163,3) (n = 46)	0,793
GT	120,7 (118,4 – 125) (n = 13)	158,0 (154,8-162,5) (n = 26)	< 0,001	158,5 (156,4 – 163,8) (n = 13)	154,8 (152,4 – 160,5) (n=13)	0,048
TT	120,8 (n = 1)	167,1 (147,3-168,4) (n = 3)	-	167,8 (167,1 – 168,4) (n = 2)	147,3 (n = 1)	-
p <sub>1</sub>	0,652	0,193		0,009	0,336	

Примітки: n – кількість пацієнтів; p<sub>1</sub> – статистична значущість відмінностей показників між генотипами за критерієм Краскела - Уолліса; p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub> - статистична значущість відмінностей показників між генотипами за критерієм Манна - Уїтні.

Аналіз залежності рівня добового ДАТ від генотипів за G460Т-поліморфізмом гена *ADD1* наведений у таблиці 4.23.

Таблиця 4.23 – Рівень добового ДАТ залежно від G460Т-поліморфізму гена *ADD1* (мм рт. ст.)

Генотип	Група контролю	Основна група	p <sub>2</sub>	Основна група		p <sub>3</sub>
				I підгрупа	II підгрупа	
GG	71,9 (68,2–76,8) (n = 98)	98,4 (92,2–101,3) (n = 91)	< 0,001	96,1 (91,1–100,8) (n = 45)	98,8 (94,6 – 101,7) (n = 46)	0,167
GT	70,4 (67,7–76,5) (n = 13)	98,8 (94,9–102,6) (n = 26)	< 0,001	99,2 (96,4–103,4) (n = 13)	97,5 (92,6 – 102,6) (n= 13)	0,186
TT	72,5 (n = 1)	105,4 (89,1–106,8) (n = 3)	-	106,1 (105,4–106,8) (n = 2)	89,1 (n = 1)	-
p <sub>1</sub>	0,637	0,320		0,010	0,322	

Примітка: див. таблицю 4.22

Подібні дані одержані й для середньодобового ДАТ. Проведений аналіз продемонстрував відсутність відмінності величин АТ у носіїв різних генотипів як контрольної (p = 0,637), так і основної (p = 0,320) груп. Проте, як і для САТ, виявлена залежність між G460Т-поліморфними варіантами гена *ADD1* і параметрами ДАТ у підгрупі пацієнтів, що приймали індапамід: у носіїв ТТ-



генотипу показники ДАТ (106,1 мм рт. ст.) достовірно більші, ніж у представників генотипів GT (99,2 мм рт. ст.) і GG (96,1 мм рт. ст.) ( $p_1 = 0,010$ ). У пацієнтів, які приймали гідрохлортіазид, рівень добового ДАТ достовірно не відрізнявся в носіїв GG-, GT- та TT-генотипів.

Під час порівняння між групами пацієнтів, які додатково до АГТ приймали індапамід ретард і гідрохлортіазид, з'ясувалося, що показники ДАТ у пацієнтів I та II груп достовірно не відрізнялися серед носіїв різних генотипів.

Результати аналізу СНЗ АТ у хворих на АГ, які є представниками різних генотипів за вивченим поліморфізмом наведені в таблиці 4.24.

Таблиця 4.24 – Ступінь нічного зниження АТ у пацієнтів із АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*

Генотип	Ступінь нічного зниження САТ, мм рт.ст.	Ступінь нічного зниження ДАТ, мм рт.ст.
GG (n = 91)	13,1 (5,8 – 16,9)	12,2 (5,8 – 15,4)
GT (n = 26)	6,15 (4,6 – 14,6)	5,95 (5,2 – 13,2)
TT (n = 3)	6,3 (4,2–6,4)	6,1 (5,1–6,7)
p	0,018	0,014

*Примітка: n – кількість пацієнтів; p – статистична значущість відмінностей показників між генотипами за критерієм Краскела - Уолліса.*

Показники ДМАТ у пацієнтів із АГ мали різний СНЗ АТ і достовірно відрізнялись у представників досліджуваних генотипів. Здебільшого САТ і ДАТ змінювались у носіїв GG-генотипу: 13,1 мм рт. ст. і 12,2 мм рт. ст. відповідно порівняно з 6,15 мм рт. ст. і 5,95 мм рт. ст. у носіїв GT та 6,3 мм рт. ст. і 6,1 мм рт. ст. у носіїв TT генотипів.

Результати аналізу СНЗ АТ дозволили оцінити показники добового профілю АТ у хворих на АГ залежно від генотипів із G460T-поліморфізмом гена *ADD1*, що показано в таблиці 4.25.

Таблиця 4.25 – Добовий профіль АТ у пацієнтів із АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*

Генотип	«Dippers», n (%)	«Non-dippers», n (%)	«Over-dippers», n (%)	«Night peakers», n (%)
GG (n = 91)	28 (82,4)	55 (79,7)	2 (100)	6 (40,0)
GT (n = 26)	6 (17,6)	14 (20,3)	0	6 (40,0)
TT (n = 3)	0	0	0	3 (20,0)

Примітка: n – кількість пацієнтів

Аналізуючи розподіл генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* серед хворих на АГ з різними типами добового профілю, показано, що серед хворих із добовими профілями «dippers», «non-dippers» і «over-dippers» більшість пацієнтів були з генотипом GG, тоді як серед осіб з профілем «night-peakers» більшість становили носії Т-алеля, що достовірно підтверджує нічну гіпертензію у хворих та є несприятливим прогнозом для АГ.

Наступним вивченим показником добового моніторингу артеріального тиску стала варіабельність АТ у хворих на АГ (табл. 4.26).

Таблиця 4.26 – Варіабельність АТ у пацієнтів із АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*

Генотип	Варіабельність САТ, мм рт. ст.	Варіабельність ДАТ, мм рт. ст.
GG (n = 91)	10,4 (8,2–16,9)	10,5 (8,4–15,8)
GT (n = 26)	17,4 (9,2–19,2)	16,1 (10,1–18,2)
TT (n = 3)	17,8 (15,3–21,4)	16,3 (14,6–19,1)
p	0,014	0,008

Примітка: див. таблицю 4.22

Показники варіабельності САТ і ДАТ у носіїв різних генотипів достовірно відрізнялися. Носії мінорного алеля (GT і TT) мали більшу варіабельність АТ, ніж гомозиготи за основним алелем (GG). Варіабельність САТ для носіїв GG, GT і TT становила 10,4, 17,4 і 17,8 мм рт. ст. ( $p = 0,014$ ), а варіабельність ДАТ – 10,5, 16,1, 16,3 мм рт.ст відповідно ( $p = 0,008$ ).

Більша варіабельність АТ у носіїв мінорного Т-алеля порівняно з особами з генотипом GG є ознакою достовірно вищої частоти серцево-судинних ускладнень та прогностично несприятливим чинником перебігу АГ.

Показники ранкового підвищення АТ у хворих на АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1* наведені в таблиці 4.27.

Таблиця 4.27 – Показники ранкового підвищення АТ у пацієнтів із АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*

Генотип	Ранковий підйом САТ, мм.рт.ст.	Ранковий підйом ДАТ, мм.рт.ст.
GG (n = 91)	46,7 (36,8–49,5)	28,5 (27,2–30,4)
GT (n = 26)	38,35 (35,7–47,0)	28,1 (26,6–29,4)
TT (n = 3)	37,4 (35,7–38,1)	25,8 (25,3–28,4)
p	0,151	0,264

Примітка: див. таблицю 4.22

Проведений аналіз засвідчив, що серед обстежуваних хворих спостерігалась тенденція до більшого рівня РП САТ у носіїв GG-генотипу та більшого рівня РП ДАТ у носіїв GT- та TT-генотипів, але достовірної відмінності у вивчених показниках серед представників різних генотипів не виявлено ( $p = 0,151$  для САТ,  $p = 0,264$  для ДАТ).

Результати порівняння показників швидкості ранкового підвищення АТ у хворих на АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1* наведено в таблиці 4.28.

Таблиця 4.28 – Швидкість ранкового підвищення АТ у пацієнтів із АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*

Генотип	Швидкість ранкового підйому САТ, мм.рт.ст/год.	Швидкість ранкового підйому ДАТ, мм.рт.ст/год.
GG (n=91)	9,8 (8,4–16,1)	6,4 (4,5–9,7)
GT (n=26)	15,5 (9,3–16,9)	9,7 (6,5–10,9)
TT (n=3)	15,4 (14,6–15,5)	10,6 (9,1–11,5)
p	0,099	0,004

Примітка. див. таблицю 4.22

Результати аналізу показали статистично значущу відмінність показників ШРП ДАТ залежно від генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* ( $p = 0,004$ ) та її відсутність для САТ ( $p = 0,099$ ).

Аналіз індексу часу АТ у хворих на АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1* наведено в таблиці 4.29.

Таблиця 4.29 – Показники індексу часу АТ у пацієнтів із АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*

Генотип	Індекс часу САТ, %	Індекс часу ДАТ, %
GG (n = 91)	71 (65–78)	74 (65–79)
GT (n = 26)	76,5 (70,8–81,5)	79 (69,8–85,3)
TT (n = 3)	87 (75–87)	81 (77–88)
p	0,003	0,034

Примітка: див. таблиця 4.22

Як видно з таблиці, ІЧ АТ статистично достовірно відрізняється в носіїв різних генотипів. У носіїв мінорного алеля вивчений показник більший порівняно з гомозиготами за основним алелем ( $p = 0,003$  для САТ і  $p = 0,034$  для ДАТ).

Таким чином, виявлена залежність між G460T-поліморфними варіантами гена *ADD1* та рівнями середньодобового САТ і ДАТ у підгрупі пацієнтів, які приймали індапамід: у носіїв TT- і GT-генотипів показники ДАТ і САТ достовірно більші, ніж у представників GG-генотипу. У результаті проведення ДМАТ виявлено, що хворих із добовим профілем «non-dippers» було найбільше, тоді як у хворих із профілем «night peakers» більшість становили носії T-алеля. У носіїв мінорного T-алеля порівняно з особами з генотипом GG достовірно більша варіабельність АТ, вища ШРП ДАТ та ІЧ АТ, що є ознакою вищої частоти серцево-судинних ускладнень та прогностично несприятливим чинником перебігу АГ.

Тому можна сказати, що в пацієнтів з АГ мінорний T-алель за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* спостерігається достовірно частіше ( $p = 0,03$ ). А також носії мінорного T-алеля жіночої статі мають більший ризик розвитку АГ.

Серед пацієнтів із НадМТ та ожирінням встановлено майже вдвічі вищу частоту TT- та GT-генотипів порівняно з особами з НМТ. У хворих із НадМТ носії GG генотипу спостерігаються в 45 % випадків, серед носіїв GT-поліморфного варіанта - у 65,4 % пацієнтів, а в носіїв TT-варіанта - в 67 %. А також в усіх моделях успадкування (домінантна, наддомінантна та адитивна) з ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> було виявлено ризик розвитку АГ.

Аналіз зв'язку солечутливості з АГ та G460T-поліморфізму гена *ADD1* демонструє більший ризик розвитку солечутливості у поєднанні з АГ в усіх носіїв Т-алеля, а під час порівняння гендерних особливостей хворих спостерігається більший ризик розвитку солечутливої АГ у жінок, носіїв мінорного Т-алеля. У той самий час бачимо, що ІМТ є модератором взаємодії між генотипом та розвитком солечутливості.

Після оцінювання результатів вимірювання АТ чітко бачимо, що показники САТ і ДАТ у носіїв ТТ- і GT-генотипів достовірно вищі, ніж у представників GG-генотипу. Після проведення ДМАТ виявилось, що кількість хворих із ДП АТ «non-dippers» була найбільшою (57,5 %), тоді як серед хворих з профілем «night peakers» більшість становили носії Т-алеля (60 %). Також у носіїв мінорного Т-алеля порівняно з особами з генотипом GG достовірно більша варіабельність АТ, вища ШРП ДАТ та ІЧ АТ, що є ознакою більш частішої вірогідності виникнення серцево-судинних ускладнень та є прогностично несприятливим фактором перебігу АГ.

Результати дослідження, викладені в розділі 4, висвітлені у таких публікаціях:

1. Yermolenko S., Chumachenko Y, Orlovskiy V., Moiseyenko I., Orlovskiy O., The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (*ADD1*) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population. *International Journal of Hypertension*. 2021.Vol. 2021, Article ID 5596974. URL <http://doi.org/10.1155/2021/5596974>.

2. з міжнародною участю «Здорова людина – запорука здорового суспільства. Роль сімейного лікаря.» 4-5.06.2020. Эрмоленко С. А Залежність солечутливості від GLY460TRP-поліморфізму гена альфа-аддуцину у хворих на артеріальну гіпертензію. *Здорова людина – запорука здорового суспільства. Роль сімейного лікаря* : науково - практичної онлайн конференція (м.Київ, 4-5 червня 2020 р.).

**РОЗДІЛ 5**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ**  
**НА СОЛЕЧУТЛИВУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**  
**ЗАЛЕЖНО ВІД G460T-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА  $\alpha$ - АДДУЦИНУ**

З метою оцінювання ефективності антигіпертензивної терапії (АГТ) було відібрано 120 пацієнтів (основна група) із верифікованим діагнозом АГ II стадії. Середній вік обстежених –  $(54,7 \pm 9,92)$  року, з них чоловіків - 52 (43 %), жінок 68 (57 %). Пацієнти основної групи залежно від складу АГТ були поділені на дві підгрупи: I підгрупа (60 осіб) додатково до базисної терапії отримувала індапамід ретард добовою дозою 1,5 мг, а II підгрупа (60 осіб) – гідрохлортіазид добовою дозою 25 мг. До I підгрупи входили 31 «солечутлива» особа (з генотипами: GG – 20 осіб, GT – 9 осіб, TT – 2 особи) та 29 «солерезистентних» осіб (із генотипами: GG – 25 осіб, GT – 4 особи). У складі II підгрупи виявили 31 «солечутливого» пацієнта (з генотипами: GG – 21 особа, GT – 9 осіб, TT – 1 особа) та 29 «солерезистентних» пацієнтів (з генотипами: GG – 25 осіб, GT – 4 особи). Підгрупи були рівноцінні за генетичним складом. В обох підгрупах хворі, носії GT- та TT-генотипів, об'єднані у зв'язку з низькою кількістю носіїв TT-генотипу.

Усі хворі отримували базисну терапію АГ, а саме інгібітор АПФ – раміприл 5–10 мг, блокатор кальцієвих каналів – амлодипін 5 мг, статин – аторвастатин 20 мг, нестероїдний протизапальний лікарський засіб – ацетилсаліцилова кислота 75 мг.

На цьому етапі дослідження було оцінено ефективність базисної АГТ у поєднанні з індапамідом у хворих основної групи дослідження, результати якої наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Артеріальний тиск залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1* у хворих на артеріальну гіпертензію, пролікованих індапамідом (підгрупа I)

Генотип	Показник АТ (мм рт. ст.)					
	САТ до лікування	САТ після лікування	р Δ	ДАТ до лікування	ДАТ після лікування	р Δ
n = 60	165 (160-178,5)	144,7 (122,2-155)	p <sub>1</sub> <0,001 Δ 20,3	104,8 (100-108,4)	85 (61,6-100)	p <sub>1</sub> <0,001 Δ 19,8
GG n = 45	164,2 (162,2-166,8)	147,4 (142,0-151,0)	p <sub>1</sub> <0,001 Δ 16,8	103,8 (101,6-105,3)	90,0 (86,9-93,9)	p <sub>1</sub> <0,001 Δ 13,8
GT + TT n = 15	174,5 (166,6-176,4)	136,8 (124,5-138,3)	p <sub>1</sub> =0,001 Δ 37,7 p <sub>2</sub> <0,001	105,0 (102,3-106,8)	68,4 (65,0-76,8)	p <sub>1</sub> =0,001 Δ 36,6 p <sub>2</sub> <0,001

Примітки: n – кількість пацієнтів; p - порівняння показників із загальними результатами у підгрупі; p<sub>1</sub> – порівняння показників до та після лікування в межах одного генотипу (p < 0,05); p<sub>2</sub> - порівняння показників після лікування в межах різних генотипів (p < 0,05); Δ – величина зміни показника після лікування.

Отримані дані доводять зниження АТ у хворих I підгрупи: ΔСАТ – 20,3 мм рт. ст., ΔДАТ – 19,8 мм рт. ст (p < 0,001). Для оцінювання залежності гіпотензивної дії індапаміду від G460T-поліморфізму гена *ADD1* проведено розподіл хворих у підгрупах за генотипами. У I підгрупі більшість становили носії генотипу GG (n = 45) – 75 %, тоді як носіїв генотипів GT і TT було лише 25 % (n = 15). Носії генотипу GG продемонстрували зміну рівня середньодобового САТ до та після лікування, який не відрізнявся від цих показників загалом у підгрупі (Δ16,8 мм рт. ст. vs Δ20,3 мм рт. ст, p < 0,001). Проте Δ ДАТ у носіїв генотипу GG становила 13,8 мм рт. ст., що є значно нище ніж у середньому в групі – 19,8 мм рт. ст. (p < 0,001). У носіїв GT- та TT-генотипів показники середньодобового САТ до лікування були достовірно вищими порівняно з носіями GG генотипу та із середнім показником у підгрупі (p < 0,05). Після лікування показники середньодобового САТ у носіїв генотипів GT та TT були значно нижчі, ніж у носіїв GG генотипу та загалом у підгрупі: Δ37,7 vs Δ16,8 vs Δ20,3 мм рт. ст. відповідно. Така тенденція простежується щодо ΔДАТ у носіїв GT- та TT-генотипів, яка майже вдвічі перевищила середній показник у підгрупі - 36,6 мм рт. ст., (Δ36,6 vs Δ13,8 vs Δ19,8 мм.рт.ст., p<0,001 відповідно). Використання комбінованої АГТ з

додаванням індапаміду показало антигіпертензивну ефективність в усіх хворих підгрупи з різними генотипами. Однак ступінь гіпотензивного ефекту залежав від досліджуваного генотипу. Носії генотипів GT та TT продемонстрували зниження середньодобового САТ у 2,2 раза, ніж носії GG-генотипу ( $\Delta 37,7$  vs  $\Delta 16,8$  мм рт. ст.,  $p = 0,001$ ). Показник середньодобового ДАТ у носіїв GT- та TT-генотипу був у 2,6 раза вищий, ніж у носіїв генотипу GG ( $\Delta 36,6$  мм рт. ст vs  $\Delta 13,8$  мм рт. ст.,  $p = 0,001$ ). Носії T-алеля зреагували на терапію індапамідом значним зниженням показників АТ порівняно з хворими усієї підгрупи. Одержані дані свідчать, що наявність T-алеля у генотипі хворих пов'язане зі зниженням показників АТ майже у 3 рази більше ніж серед гомозигот за основним алелем.

Показники АТ на фоні приймання гідрохлортіазиду наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Показники артеріального тиску залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1* у хворих, пролікованих гідрохлортіазидом (підгрупа II)

Генотипи	Показник АТ (мм рт. ст)					
	САТ до лікування	САТ після лікування	p $\Delta$	ДАТ до лікування	ДАТ після лікування	p $\Delta$
n =60	166,3 (160,2-177,4)	145 (124,6-155,8)	p $\Delta 21,3$	104,7 (100-109,1)	86,3 (62,5-95)	p <sub>1</sub> <0,001 $\Delta 18,4$
GG n=46	164,3 (162,3-168,8)	150,0 (145,0-152,6)	p <sub>1</sub> <0,001 $\Delta 14,3$	104,6 (103,1-106,4)	87,3 (82,8-90,0)	p <sub>1</sub> <0,001 $\Delta 17,3$
GT + TT n=14	170,7 (170,3-172,6)	140,0 (138,8-142,7)	p <sub>1</sub> =0,001 $\Delta 30,7$ p <sub>2</sub> <0,001	103,45 (102,4-105,0)	78,4 (78,1-79,6)	p <sub>1</sub> =0,001 $\Delta 25,05$ p <sub>2</sub> <0,001

Примітка: n – кількість пацієнтів; p – порівняння показників у підгрупах до та після лікування в межах одного генотипу; p<sub>1</sub> – порівняння показників до та після лікування в межах одного генотипу ( $p < 0,05$ ); p<sub>2</sub> – порівняння показників у підгрупах після лікування в межах різних генотипів ( $p < 0,05$ );  $\Delta$  – величина зміни показника після лікування.

У II підгрупі більшість пацієнтів були носіями GG генотипу (n = 46) - 76,7 %, тоді як носіїв генотипів GT і TT (n = 14) - 23,3 %. Отримали значне зниження показників САТ і ДАТ після лікування гідрохлортіазидом:  $\Delta$ САТ–21,3 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ–18,4 мм рт. ст ( $p=0,001$ ).

Визначення генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у хворих II підгрупи проведене для оцінювання ефективності гіпотензивної дії гідрохлортіазиду. Носії GG генотипу показали нижчі значення



середньодобового САТ після лікування порівнянно з II підгрупою загалом ( $\Delta 14,3$  vs  $\Delta 21,3$  мм рт. ст). Одночасно в носіїв GG генотипу  $\Delta$ ДАТ майже не відрізняється від  $\Delta$ ДАТ у підгрупі в середньому ( $\Delta 17,3$  vs  $\Delta 18,4$  мм рт. ст). Після лікування показники середньодобового САТ у носіїв GT- та TT-генотипу II підгрупи були достовірно нижчими, ніж у носіїв GG генотипу та в цілому у підгрупі ( $\Delta 30,7$  vs  $\Delta 14,3$  vs  $\Delta 21,3$  мм рт. ст. відповідно). Подібна тенденція спостерігалася з  $\Delta$ ДАТ у носіїв генотипів GT та TT (25,05 мм рт. ст.) що перевищило показники в середньому в підгрупі ( $\Delta$ ДАТ – 18,4 мм рт. ст.), а також серед носіїв генотипу GG ( $\Delta$ ДАТ–17,3 мм рт. ст.).

Аналіз наведених даних засвідчив, що зниження АТ спостерігалася в усіх хворих підгрупи на фоні додаткового використання в АГТ гідрохлортіазиду, але ступінь антигіпертензивного ефекту залежав від генотипу хворих. Так, носії генотипів GT та TT показали зниження показників середньодобового САТ вдвічі більше, ніж носії GG генотипу ( $\Delta 30,7$  vs  $\Delta 14,3$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Також отримали зміну рівня середньодобового ДАТ після лікування в носіїв GT- та TT-генотипу у 1,5 раза більшу, ніж у носіїв GG-генотипу ( $\Delta 25,05$  vs  $\Delta 17,3$  мм рт. ст,  $p = 0,001$ ). Одночасно, носії T-алеля зреагували на АГТ у комбінації з гідрохлортіазидом у 1,5 раза більшим зниженням показників АТ порівняно з хворими усієї підгрупи. Таким чином, ступінь гіпотензивної дії гідрохлортіазиду також залежала від наявності T-алеля G460T-поліморфізму гена *ADD1* у генотипі хворих.

Порівняння гіпотензивної дії індапаміду та гідрохлортіазиду залежно від поліморфізму G460T гена  $\alpha$ - аддуцину показано в таблиці 5.3.

У носіїв GT- та TT- генотипів показники САТ і ДАТ після лікування I підгрупи були достовірно нижчими порівняно з аналогічними показниками II підгрупи ( $p_{\text{САТ}} < 0,001$ ,  $p_{\text{ДАТ}} = 0,002$ ).

Отримані дані свідчать про виражену гіпотензивну дію обох діуретиків ( $\Delta \text{САТ}_i$  20,3 vs  $\Delta \text{САТ}_h$  21,3 та  $\Delta \text{ДАТ}_i$  19,8 vs  $\Delta \text{ДАТ}_h$  18,4 мм рт. ст відповідно, табл. 5.1 та 5.2). Установлено, що ступінь зниження показників АТ у хворих,

які приймали гідрохлортіазид, менш виражені порівняно з хворими, які приймали індапамід.

Таблиця 5.3 – Порівняння показників артеріального тиску залежно від поліморфізму G460T гена *ADD1* у хворих на артеріальну гіпертензію у під впливом індапаміду та гідрохлортіазиду

Генотип	Показник АТ (мм рт. ст.)					
	САТ після лікування індапамідом	САТ після лікування гідрохлортіазидом	р	ДАТ після лікування індапамідом	ДАТ після лікування гідрохлортіазидом	р
GG n = 91	151,2 (149-152,3) n=45	150 (145-152,6) n=46	p=0,22	90 (86,9- 93,9) n=45	87,3 (82,9-90) n=46	p=0,58
GT + TT n = 29	136,8 (124,5-138,3) n=14	140 (138,8-142,7) n=15	p<0,001	68,4 (65,0-76,8) n=14	p	p=0,002

Примітки: n – кількість пацієнтів; p – порівняння показників у межах одного генотипу після лікування ( $p < 0,05$ ) Мана-Уїтні.

Ми провели аналіз гіпотензивної ефективності лікування індапамідом залежно від солечутливості та поліморфізму G460T гена  $\alpha$ -аддуцину, що наведено у таблиці 5.4.

Результати комбінованої АГТ з індапамідом показали значне зниження показників САТ і ДАТ у «солечутливих» хворих:  $\Delta$ САТ–34 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ–19,7 мм рт. ст ( $p = 0,001$ ).

За допомогою рівномірного розподілу хворих за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину в підгрупі показано, що серед «солечутливих» пацієнтів I підгрупи 65,5 % носіїв генотипу GG (n = 20) та 35,5 % носіїв генотипу GT і TT (n = 11). У «солечутливих» носіїв GG-генотипу середньодобовий САТ до лікування не відрізнявся від цих самих показників загалом у підгрупі, натомість після лікування зафіксовані достовірно менші показники САТ ( $\Delta$ 16,5 vs  $\Delta$ 34 мм рт. ст., відповідно,  $p < 0,001$ ). Одночасно, в «солечутливих» носіїв GG-генотипу  $\Delta$ ДАТ–15,4 мм рт. ст. дещо нижча, ніж  $\Delta$ ДАТ у I підгрупі серед «солечутливих» хворих, що становило в середньому 19,7 мм рт. ст.

Таблиця 5.4 – Показники артеріального тиску залежно від поліморфізму G460T гена  $\alpha$ -аддуцину та солечутливості у хворих на артеріальну гіпертензію, пролікованих індапамідом (I підгрупа)

Геноти п	Показник АТ (мм рт. ст.)					
	САТ до лікування	САТ після лікування	Р Δ	ДАТ до лікування	ДАТ після лікування	Р Δ
1	2	3	4	5	6	7
«Солечутливі» n = 31 (51,6%)						
n=31	172,7 (160,6-178,5)	138,7 (122,2-151,6)	p<0,001 Δ34,0	104,7 (100-108)	85 (61,6-100)	p<0,001 Δ19,7
GG n=20	168,2 (164,3-174,3)	151,7 (150,2-153,6)	p<0,001 Δ16,5	102,4 (102,3-105,0)	87,0 (85,0-90,0)	p<0,001 Δ15,4
GT+TT n=11	174,8 (174,2-176,6)	125 (122,2-137,7)	p=0,003 Δ49,8 p <sub>1</sub> <0,001	106,2 (104,8-107,2)	67,3 (65,0-70,0)	p=0,003 Δ38,9 p <sub>1</sub> <0,001
«Солерезистентні» n = 29 (48,3%)						
n= 29	163,3 (160-171,6)	149,6 (128,6-155)	p<0,001 Δ13,7	104,9 (100-108,4)	82,9 (72,8-90,0)	p<0,001 Δ22,0
GG n=25	164,2 (162,2-166,8)	151,2 (149,0-152,2)	p<0,001 Δ12,6	104,6 (102,3-106,3)	93,6 (90,0-94,6)	p<0,001 Δ11,0
GT n=4	165,2 (164,7-166,3)	138,9 (137,8-139,9)	P=0,007 Δ26,3 p <sub>1</sub> <0,001	100,6 (99,2-101,9)	79,2 (77,2-80,4)	p=0,007 Δ21,4 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: n – кількість пацієнтів; p – порівняння між показниками у підгрупах дослідження до та після лікування ( $p < 0,05$ ) Вілкоксон;  $p_1$  – порівняння показників у підгрупах після лікування в межах різних генотипів ( $p < 0,05$ ); Δ – величина зміни показника після лікування.

Показники середньодобового САТ до лікування в носіїв GT- та TT-генотипів порівняно з носіями GG генотипу та загальними показниками в підгрупі не мали достовірної відмінності ( $p < 0,05$ ). Після лікування показники середньодобового САТ у «солечутливих» носіїв GT- та TT-генотипів I підгрупи були достовірно менші, ніж у носіїв генотипу GG та загалом у підгрупі (Δ49,8 Δ16,5 vs Δ34 мм рт. ст., відповідно). Аналогічні зміни відбулися з ДДАТ у носіїв GT- та TT-генотипів (38,9 мм рт. ст.), що перевищило показники носіїв генотипу GG (ДДАТ–15,4 мм рт. ст.), а також у середньому в підгрупі (ДДАТ –19,7 мм рт. ст.). Одержані дані свідчать про гіпотензивний ефект індапаміду в «солечутливих» хворих із генотипом GG, ΔСАТ становила 16,5 мм рт. ст., а з генотипами GT та TT ΔСАТ–49,8 мм рт.

ст., тобто втричі більше. Такого самого характеру зміни відбулися й із середньодобовим ДАТ –  $\Delta$ ДАТ 15,4 vs  $\Delta$ ДАТ 38,9 мм рт. ст., відповідно, тобто у 2,5 раза більше.

Розподіл за G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину у підгрупі показує, що серед «солерезистентних» пацієнтів I підгрупи 86 % носіїв генотипу GG (n = 25) та носіїв GT та TT генотипів 14 % (n = 4). Серед «солерезистентних» пацієнтів цієї підгрупи у 2,5 раза менше носіїв мінорного алелю ніж серед «солечутливих». У «солерезистентних» хворих спостерігався антигіпертензивний ефект індапаміду:  $\Delta$ САТ–13,7 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ–22 мм рт. ст (p = 0,001). У «солерезистентних» носіїв GG генотипу середньодобовий САТ до та після лікування не відрізнявся від цих самих показників загалом у підгрупі ( $\Delta$ 12,6 vs  $\Delta$ 13,7 мм рт. ст., відповідно). Тоді, як у «солерезистентних» носіїв GG-генотипу зміна середньодобового ДАТ ( $\Delta$  ДАТ – 11 мм рт. ст.) була нижча, ніж  $\Delta$  ДАТ у «солерезистентних» хворих у середньому у підгрупі - 22 мм рт. ст. (p = 0,001). Показники середньодобового САТ до лікування в носіїв GT- та TT-генотипів порівняно з носіями GG генотипу та загальними показниками в підгрупі достовірно не відрізнялися (p < 0,05). Після лікування показники середньодобового САТ у «солерезистентних» носіїв GT генотипу I підгрупи були достовірно менші ніж у носіїв генотипу GG та в цілому у підгрупі ( $\Delta$ 26,3 vs  $\Delta$ 12,6 vs  $\Delta$ 13,7 мм рт. ст. відповідно). Подібна тенденція спостерігалася з  $\Delta$ ДАТ у носіїв GT і TT генотипу 21,4 мм рт. ст., що перевищило показники середньодобового ДАТ у носіїв GG-генотипу ( $\Delta$ ДАТ-11 мм рт. ст.), а також у середньому по підгрупі ( $\Delta$ ДАТ – 22 мм рт. ст.). За одержаними даними гіпотензивний ефект індапаміду у «солерезистентних» носіїв GT- та TT-генотипів був у 2 рази вищий, ніж у носіїв GG-генотипу ( $\Delta$ САТ 26,3 vs  $\Delta$ 12,6 мм рт. ст відповідно, p < 0,001). За даними ДАТ, отримали зміну рівня середньодобового ДАТ після лікування в носіїв GT- та TT-генотипів у 1,9 раза вищу ніж у носіїв GG-генотипу ( $\Delta$ 21,4 vs  $\Delta$ 11мм рт. ст, p=0,001).

Таким чином, зниження рівня АТ в результаті включення індапаміду до комбінованої АГТ у «солечутливих» у носіїв генотипів GT та TT у 2,5 рази та

у 2 рази у «солерезистентних» перевищує його показники у носіїв генотипу GG. Після 8 тижнів лікування у 85 % хворих I підгрупи було досягнуто цільових значень АТ. Це демонструє залежність гіпотензивного ефекту індапаміду від наявності певного алеля, а саме від поліморфного T-алеля генотипу, що вивчався, і не виявлено зв'язку із солечутливістю ( $r=0,228$ ). Тобто, в результаті АГТ, поєднаною з індапамідом як у «солечутливих», так і у «солерезистентних» хворих, зниження середньодобового АТ не залежало від солечутливості (табл 5.4).

Також ми оцінили антигіпертензивну ефективність гідрохлортіазиду «солечутливих» та «солерезистентних» хворих залежно від генотипів (див. табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Показники артеріального тиску залежно від поліморфізму G460T гена аддуцину у хворих на артеріальну гіпертензію пролікованих гідрохлортіазидом (II підгрупа)

Генотип	Показник АТ (мм рт. ст.)					
	САТ до лікування	САТ після лікування	p Δ	ДАТ до лікування	ДАТ після лікування	p Δ
«Солечутливі» n = 31 (51,6%)						
n=31	171,6 (161,6-177,4)	140 (124,6-155)	p<0,001 Δ 31,6	105 (100-109,1)	80 (62,5-95)	p<0,001 Δ 25,0
GG N = 21	169,3 (165,1-172,0)	150,8 (149,4 - 153,6)	p<0,001 Δ 18,5	104,5 (102,9-106,8)	86,6 (79,1-89,3)	p<0,001 Δ 17,9
GT + TT N = 10	171,9 (170,5-173,2)	142,1 (139,1-143,3)	p=0,005 Δ 29,8 p <sub>1</sub> <0,001	103 (102,0-103,8)	78,4 (77,5-78,8)	p=0,005 Δ 24,6 p <sub>1</sub> <0,001
«Солерезистентні» n= 29 (48,3%)						
n= 29	162,8 (160,2-172,2)	145 (128,8-155,8)	p<0,001 Δ 17,8	104,6 (100-107,8)	87,4 (74,4-95)	p<0,001 Δ 17,2
GG n=25	162,6 (162,4-164,2)	146,2 (143,9-151,9)	p<0,001 Δ 16,4	104,6 (103,1-105,6)	88,8 (85,6-90,0)	p<0,001 Δ 15,8
GT n=4	170,3 (169,7-170,5)	139,0 (138,8 - 139,8)	p=0,007 Δ 31,3 p <sub>1</sub> <0,001	105,1 (103,8-106,4)	79,3 (78,4-80,3)	p=0,007 Δ 25,8 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: n – кількість пацієнтів; p – порівняння між показниками у підгрупах дослідження до та після лікування ( $p < 0,05$ ) за Вилкоксонном; p<sub>1</sub> – порівняння показників у підгрупах після лікування в межах різних генотипів ( $P < 0,05$ ); Δ – величина зміни показника після лікування.

Аналіз розподілу в підгрупі засвідчує, що серед «солечутливих» пацієнтів II підгрупи 67,7 % носіїв генотипу GG (n = 21) та 32,3 % носіїв генотипів GT і TT (n = 10). У «солечутливих» носіїв генотипу GG середньодобовий САТ до лікування не відрізнявся від цих же показників загалом у підгрупі, натомість після лікування зафіксовані достовірно нижчі показники САТ ( $\Delta 18,5$  vs  $\Delta 29,8$  мм рт. ст., відповідно). Проте в «солечутливих» носіїв генотипу GG  $\Delta$ ДАТ- 17,9 мм рт. ст. дещо нижча, ніж  $\Delta$ ДАТ серед «солечутливих» хворих у середньому в підгрупі – 24,6 мм рт. ст. Показники середньодобового САТ до лікування у носіїв GT- та TT-генотипів порівняно з носіями генотипу GG та загальними показниками у підгрупі достовірно не відрізнялись (p < 0,05). Після лікування показники середньодобового САТ у «солечутливих» носіїв GT та TT генотипів та в цілому у підгрупі були достовірно нижчі, ніж у носіїв генотипу GG ( $\Delta 29,8$  vs  $\Delta 31,6$  vs  $\Delta 18,5$  мм рт. ст., p < 0,001, відповідно). Аналогічні зміни відбулися з  $\Delta$  ДАТ у носіїв GT- та TT-генотипів 24,6 мм рт. ст., а також у середньому по підгрупі ( $\Delta$ ДАТ - 25 мм рт. ст.), що перевищило зміни показників ДАТ у носіїв генотипу GG ( $\Delta$ ДАТ-17,9 мм рт. ст.). Згідно з одержаними даними, у «солечутливих» хворих-носіїв генотипу GG, зниження САТ після лікування у II підгрупі становило 18,5 мм рт. ст., а серед GT- та TT-генотипів цієї підгрупи  $\Delta$ САТ–29,8 мм рт. ст., тобто у 1,6 раза більше. Подібні зміни відбулися й із середньодобовим ДАТ –  $\Delta$ ДАТ 17,9 vs  $\Delta$ ДАТ 24,6 мм рт. ст., відповідно, тобто у носіїв генотипів GT та TT зниження показників АТ було у 1,4 раза більше, ніж у носіїв GG-генотипу.

«Солерезистентні» хворі також показали значне зниження показників САТ і ДАТ після використання гідрохлортіазиду:  $\Delta$ САТ-17,8 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ-17,2 мм рт. ст (p = 0,001). За допомогою рандомізованого розподілу за генотипом у підгрупах доведено, що серед «солерезистентних» пацієнтів II підгрупи 86 % носіїв генотипу GG (n = 25) та 14 % носіїв генотипів GT та TT (n = 4). У «солерезистентних» пацієнтів цієї підгрупи у 2,5 раза менше носіїв Т-алеля ніж у «солечутливих». У «солерезистентних» носіїв генотипу GG

середньодобовий САТ до та після лікування не відрізнявся від цих самих показників загалом в підгрупі ( $\Delta 16,4$  vs  $\Delta 31,3$  мм рт. ст., відповідно). Одночасно, у «солерезистентних» носіїв генотипу GG  $\Delta$ ДАТ–15,8 мм рт. ст. дещо нижча, ніж  $\Delta$ ДАТ серед «солерезистентних» хворих у середньому в II підгрупі – 17,2 мм рт. ст. Показники середньодобового САТ до лікування у носіїв GT- та TT-генотипів порівняно з носіями генотипу GG та загальними показниками у підгрупі достовірно не відрізнялися ( $p < 0,05$ ). Після лікування показники середньодобового САТ у «солерезистентних» носіїв генотипів GT та TT II підгрупи були достовірно менші ніж у носіїв генотипу GG та загалом у підгрупі ( $\Delta 31,3$  vs  $\Delta 16,4$  vs  $\Delta 17,8$  мм рт. ст.,  $p = 0,001$ , відповідно). Аналогічна тенденція спостерігалася зі зміною показників ДАТ у носіїв GT- та TT-генотипів ( $\Delta$ ДАТ–25,8 мм рт. ст.), що перевищило показники носіїв генотипу GG ( $\Delta$ ДАТ–15,8 мм рт. ст.), а також середні показники ДАТ у підгрупі ( $\Delta$ ДАТ–17,2 мм рт. ст.). За одержаними даними зниження АТ у «солерезистентних» носіїв GT- та TT-генотипів, що приймали гідрохлортіазид було майже у 2 рази більше ніж у носіїв генотипу GG ( $\Delta$ САТ 31,3 vs  $\Delta 16,4$  мм рт. ст, відповідно,  $p < 0,001$ ).

За даними ДАТ отримали зміну рівня середньодобового ДАТ після лікування в носіїв GT- та TT- генотипу у 1,6 рази більшу, ніж у хворих - носіїв GG-генотипу ( $\Delta 25,8$  vs  $\Delta 15,8$  мм рт. ст, відповідно,  $p = 0,001$ ). Таким чином, зниження рівня АТ в результаті включення гідрохлортіазиду до комбінованої АГТ у «солерезистентних» носіїв генотипів GT та TT майже у 2 рази перевищує результати АГТ носіїв генотипу GG. Після 8 тижнів лікування в 75 % хворих II підгрупи було досягнуто цільових значень АТ. Таким чином, визначається залежність гіпотензивного ефекту гідрохлортіазиду від наявності певного алеля, а саме від наявності поліморфного T-алеля генотипу, що вивчався і відсутність зв'язку із солечутливістю ( $r=0,234$ ). Тобто у результаті АГТ поєднаною з індапамідом як у солечутливих, так і у солерезистентних хворих зниження середньодобового АТ також не залежало від солечутливості (табл 5.5)

Після аналізу змін АТ до та після лікування у двох підгрупах можна побачити достовірну антигіпертензивну відповідь як на індапамід так і на гідрохлортіазид (у хворих I підгрупи  $\Delta$ САТ 20,3 мм.рт.ст,  $\Delta$ ДАТ 19,8 мм.рт.ст, а у хворих II підгрупи  $\Delta$ САТ 21,3 мм.рт.ст,  $\Delta$ ДАТ 18,4 мм.рт.ст,  $P < 0,001$ , відповідно). Також зрозуміло, що у «солечутливих» та «солерезистентних» носіїв GG-генотипу достовірної зміни рівня зниження показників АТ на фоні терапії тiazидними діуретиками в обох підгрупах порівняння не виявлено. У «солечутливих» хворих, носіїв GG-генотипу I підгрупи  $\Delta$ САТ – 16,5 мм рт. ст,  $\Delta$ ДАТ – 15,4 мм рт. ст, II підгрупи:  $\Delta$ САТ – 18,5 мм рт. ст,  $\Delta$ ДАТ – 17,9 мм рт. ст. відповідно. У «солерезистентних» пацієнтів носіїв GG-генотипу I підгрупи  $\Delta$ САТ – 12,6 мм рт. ст,  $\Delta$ ДАТ – 11 мм рт. ст, II підгрупи  $\Delta$ САТ – 16,4 мм рт. ст,  $\Delta$ ДАТ – 15,8 мм рт. ст відповідно. За допомогою аналізу даних виявили, що усі носії генотипів GT та TT мають більш виражену гіпотензивну відповідь на індапамід та гідрохлортіазид, ніж носії генотипу GG. Проте простежується зв'язок зниження рівня середньодобового САТ і ДАТ було найбільшим серед «солечутливих» пацієнтів із носійством мінорного алелю на фоні приймання індапаміду ( $\Delta$ САТ 49,8 vs  $\Delta$ САТ 29,8 мм рт. ст та  $\Delta$ ДАТ 38,9 vs  $\Delta$ ДАТ 24,6 мм рт. ст) і у «солерезистентних» носіїв T-алеля також.

Далі ми оцінили результати АГТ у хворих залежно від ДП АТ, отриманого в результаті ДМАТ.

За результатами ДМАТ спостерігали наступний розподіл обстежених осіб за ДП АТ. У групі контролю переважали особи з ДП АТ «dippers» (n = 76) 67,8 %, «non dippers» було 28,6 % (n = 32), «night peakers» – 1,8 % (n = 2), «over dipper» – 1,8 % (n = 2). У I підгрупі переважали хворі з ДП АТ «non dipper» 68,3 % (n = 41), «dippers» було (n = 6) 10 %, «night peakers» – 21,7 % (n = 13), «over dippers» - 0. У II підгрупі хворих з ДП АТ «dippers» було (n = 28) 46,7 %, «non dippers» 46,7 % (n = 28), «night peakers» - 3,3% (n = 2), «over dippers» - 3,3 % (n = 2). Аналіз ДП АТ демонструє: профіль «dippers» серед пацієнтів зустрічається у 2,4 раза рідше порівняно з групою контролю та 4,7 раза частіше у II підгрупі в порівнянні з I підгрупою. За ДП АТ «non dippers»



кількість хворих у I підгрупі у 2,4 раза вища за групу контролю та 1,5 раза вища у II підгрупі порівняно з I підгрупою. Кількість хворих за профілем «night peakers» демонструє значні зміни між підгрупами та групою контролю, та є у 12 разів вищою у I підгрупі та майже у 2 рази вищою у II підгрупі в порівнянні з контрольною групою. Пацієнтів з профілем «over dippers» у II підгрупі було майже у 2 рази більше ніж у групі контролю, у I підгрупі пацієнтів таким ДП АТ не виявилось. Нерівномірний кількісний розподіл пацієнтів із ДП АТ можна пояснити тим, що рандомізація у підгрупах була проведена за солечутливістю та генотипом.

Оцінювання ефективності комбінованої АГТ залежно від добового профілю АТ з залученням індапаміду наведено в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Ефективність антигіпертензивної терапії залежно від добового профілю артеріального тиску з залученням індапаміду (I підгрупа)

Добовий профіль АТ n = 60	Показник АТ (мм рт. ст.)					
	САТ до лікування	САТ після лікування	p Δ	ДАТ до лікування	ДАТ після лікування	p Δ
Dippers n = 6 (10%)	164,2 (160,4-174,8)	148,3 (123,4-152,6)	p=0,028 Δ 15,9	102,8 (100,0-108,2)	86,7 (75,0-97,4)	p=0,028 Δ 16,1
Non-dippers n = 41 (68,3%)	166,8 (160,0-178,5)	144,4 (124,5-155,0)	p<0,001 Δ 22,4	105,0 (100,0-108,4)	85,0 (62,8-100,0)	p<0,001 Δ 20,0
Night-peakers n = 13 (21,7%)	174,8 (174,5-176,6)	122,8 (122,2-126,1)	p=0,001 Δ 52,0	106,8 (106,5-108,0)	67,8 (61,6-70,0)	p=0,001 Δ 39,0

Примітки: n – кількість пацієнтів; p – порівняння показників у підгрупі дослідження до та після лікування ( $p < 0,05$ ) за Вілкоксоном; Δ – величина зміни показника після лікування.

Серед хворих із ДП АТ «dippers» зниження рівня середньодобового САТ після лікування індапамідом (ΔСАТ) становило 15,9 мм рт. ст., у «non-dippers» - 22,4 мм рт. ст., а у пацієнтів з профілем «night-peakers» зниження рівня середньодобового САТ (ΔСАТ) становило 52 мм рт. ст., що в 3,2 раза більше

порівняно з хворими з ДП АТ «dippers» та у 2,3 рази більше ніж у пацієнтів з добовим профілем «non-dippers» (табл. 5.6). Подібні зміни відбулися і з рівнем середньодобового ДАТ – ΔДАТ у пацієнтів з добовим профілем «dippers» склали 16,1 мм рт. ст., у хворих з профілем «non-dippers» – 20 мм рт. ст.. У хворих з ДП АТ «night-peakers» ΔДАТ становила 39 мм рт. ст., що було у 2,4 рази вище порівняно з хворими з профілем «dippers» та 1,9 рази вище, ніж у хворих з профілем «non-dippers». Пацієнтів з ДП АТ «over-dippers» у I підгрупі не було. Хворі з профілем («non-dippers» та «night-peakers») демонструють більше зниження показників АТ на фоні приймання індапаміду, що зумовлює профілактику нічної гіпертензії у цих хворих, яку можна розцінювати, як саногенетичний механізм. Таким чином, хворі з більш несприятливим для перебігу АГ профілем демонстрували більш високу чутливість до лікування.

Оцінювання результатів лікування після застосування гідрохлортіазиду в залежності від добового профілю АТ пнаведено в таблиці 5.7.

Зниження рівня середньодобового САТ (ΔСАТ) після лікування гідрохлортіазидом у хворих із ДП АТ «dippers» дорівнювало 19,2 мм рт. ст., у «non-dippers» - 24,4 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з профілем «night-peakers» ΔСАТ - 38,8 мм рт. ст., що достовірно перевищує ΔСАТ у хворих з добовим профілем як «non-dippers», так і «dippers» (ΔСАТ 24,4 vs 19,2 мм рт. ст. відповідно).

Подібні зміни відбулися і з середньодобовим ДАТ – ΔДАТ у пацієнтів з профілем «dippers» становили 18,2 мм рт. ст., у хворих з профілем «non-dippers» – 19,2 мм рт. ст., що демонструє не достовірні зміни рівня середньодобового ДАТ після лікування. У хворих, які мали ДП АТ «over-dippers» не змогли оцінити АГТ через малу кількість спостережень ( $n = 2$ ). Таким чином хворі з несприятливим для перебігу АГ профілем («non-dippers» та «night-peakers») демонстрували більш високу чутливість до лікування.

Таблиця 5.7 – Показники результатів антигіпертензивної терапії залежно від добового профілю артеріального тиску у хворих, пролікованих гідрохлортіазидом (II підгрупа)

Добовий профіль АТ, n=58	Показник АТ (мм рт. ст.)					
	САТ до лікування	САТ після лікування	p Δ	ДАТ до лікування	ДАТ після лікування	p Δ
Dippers n = 28, (46,7%)	164,2 (160,2-175,4)	145,0 (126,2-154,8)	p<0,001 Δ 19,2	104,6 (100,0-108,6)	86,4 (70,0-93,3)	p<0,001 Δ 18,2
Non-dippers n = 28 (46,7%)	168,3 (160,8-177,4)	143,9 (124,6-155,8)	p<0,001 Δ 24,4	104,8 (100,0-108,7)	85,6 (62,5-95,0)	p<0,001 Δ 19,2
Night-peaker n = 2 (3,3%)	172,8 (172,6-173,1)	134,0 (132,4-135,7)	p=0,18 Δ 38,8	106,2 (103,4-109,1)	70,6 (67,0-74,3)	p=0,18 Δ 35,6

Примітки: n – кількість пацієнтів; p – порівняння показників у підгрупі дослідження до та після лікування ( $p < 0,05$ ) за Вілкоксоном; Δ – величина зміни показника після лікування.

Після лікування гідрохлортіазидом відбулося аналогічне застосування індапаміду зниження АТ, порівнюючи з результатами хворих I підгрупи, але у хворих з ДП АТ «non-dippers» та «night-peakers» видно більш виражену зміну показників АТ у хворих II підгрупи.

Таким чином, в обох підгрупах зареєстроване достовірне зниження показників АТ після комбінованої АГТ, найбільш істотне у хворих, які мають ДП АТ «non-dippers» та «night-peakers», частка яких серед обстежених дорівнювала 70 %.

Ми вирішили з'ясувати вплив типу ДП АТ на результат АГТ залежно від G460T поліморфізму гена  $\alpha$ - адуцину (табл 5.8).

Як видно з таблиці 5.8, серед пацієнтів із ДП «dippers» переважав генотип GG – 82,3 %, у «non-dippers» генотип GG був у 79,7 %, а в «night-peakers» – 40 %. Серед носіїв генотипу GT + TT з ДП АТ було найбільше серед «night-peakers» – 60 %, у «non-dippers» – 20,3 %, «dippers» – 17,6 %. Тобто можна побачити, що у хворих з несприятливим ДП АТ («non-dippers» та «night-

peakers») спостерігалась більша кількість носіїв генотипів GT і TT (20,3 % та 60% відповідно), а серед хворих із ДП АТ «dippers» майже у 5 разів більше носіїв генотипу GG.

Таблиця 5.8 – Ефективність антигіпертензивної терапії у хворих з різним добовим профілем АТ залежно від поліморфізму G460T гена *ADD1*

Генотип	Показник ДМАТ (мм рт. ст)		
	САТ	ДАТ	p
«Dippers» n = 34			
GG n = 28 (82,4%)	145,6 (123,4-154,8)	87,1 (74,6-93,3)	p <sub>1</sub> САТ=0,04 p <sub>1</sub> ДАТ=0,02
GT+TT n = 6 (17,6%)	130,2 (126,2-145,0) Δ1 - 15,4	74,7 (70,0-76,4) Δ1 - 12,4	
«Non-dippers» n = 69			
GG n = 55 (79,7%)	146,8 (135-155,8) Δ2 - 1,2 (d-nd)	86,6 (68,8-100,0) Δ2 - 0,5(d-nd)	p <sub>1</sub> САТ=0,01 p <sub>1</sub> ДАТ=0,005
GT+TT n = 14 (20,3%)	134,6 (124,6-140,0) Δ1- 12,2 Δ3- 4,4(d-nd)	68,4 (62,5-89,6) Δ1- 18,2 Δ3- 6,3(d-nd)	
«Night peakers» n = 15			
GG n = 6 (40%)	149,6 (140,0-155,0) Δ2- 4 (d-np) Δ2- 2,8 (nd-np)	81,8 (78,3-90,0) Δ2- 5,3 (d-np) Δ2- 4,8 (nd-np)	p <sub>1</sub> САТ=0,004 p <sub>1</sub> ДАТ=0,004
GT+TT n = 9 (60%)	126,1 (122,2-135,7) Δ1 - 23,5 Δ3- 4,1 (d-np) Δ3- 8,5 (nd-np)	67,8 (61,6-74,3) Δ1 - 14 Δ3- 6,9 (d-np) Δ3- 0,6 (nd-np)	

Примітки: n – кількість пацієнтів; Δ1 - зміна показника залежно від генотипу в межах одного профілю АТ; Δ2 - зміна показника в межах генотипу GG з різними добовими профілями АТ; Δ3 - зміна показника в межах генотипу GT+TT з різними добовими профілями АТ; p<sub>1</sub> – різниця показників у межах одного генотипу (p<0,05) Мана-Уїтні.

У хворих із ДП АТ «dippers» гіпотензивний ефект тiazидних діуретиків у носіїв GT- та TT-генотипів був достовірно вищий, ніж у носіїв GG генотипу (ΔСАТ дорівнював 15,4 мм рт. ст, а ΔДАТ дорівнював 12,4 мм рт. ст, p = 0,02). Під час порівняння показників рівнів САТ та ДАТ «dippers» та «non-dippers», достовірної відмінності між хворими з генотипом GG не виявлено. У хворих з генотипом GT та TT кращий гіпотензивний ефект видно у хворих з ДП АТ «dippers» - ΔСАТ 4,4 мм рт. ст. Така сама закономірність спостерігалась з показниками ДАТ у хворих із профілем «non-dippers», ΔДАТ була нище і склала 6,3 мм рт. ст. У хворих із ДП АТ «non-dippers» рівень середньодобового САТ у

носіїв GT- та TT-генотипів знизився на 12,2 мм рт. ст, а рівень ДАТ - на 18,2 мм рт. ст. У хворих носіїв генотипу GG із ДП АТ «night peakers» порівняно з «dippers» та «non-dippers» достовірної відмінності рівнів САТ і ДАТ не виявлено. В той же час у носіїв генотипів GT та TT з ДП АТ «night peakers» відбулося достовірне зниження рівнів САТ і ДАТ порівняно з носіями генотипу GG ( $\Delta$ САТ – 23,5 мм рт. ст,  $\Delta$ ДАТ – 14 мм рт. ст).

При порівнянні хворих цього ж профілю АТ з «dippers» та «non-dippers», різниці між хворими з генотипом GG не виявлено. Серед носіїв генотипів GT і TT найкращий гіпотензивний ефект спостерігався у хворих із ДП АТ «night peakers» ( $\Delta$ САТ 15,4 vs 12,2 vs 23,5 мм рт .ст. та  $\Delta$ ДАТ 12,4 vs 18,2 vs 14 мм рт. ст. відповідно).

Необхідно звернути увагу на те, що серед носіїв генотипу GG із різними ДП АТ одержано однакову гіпотензивну відповідь на тiazидні діуретики. На відміну від цього хворі, носії T-алеля з різними профілями АТ мають достовірно більшу гіпотензивну відповідь на тiazидні діуретики. А саме, у носіїв T-алеля, які мають профіль АТ «night peakers» було ефективнішим зниження  $\Delta$ САТ і майже у 2 рази, ніж у носіїв T-алеля з ДП АТ «non-dippers» та у 1,5 рази ніж у «dippers» ( $\Delta$ САТ 23,5 vs 12,2 vs 15,4 мм рт. ст, відповідно). Відбулося зниження  $\Delta$  ДАТ у носіїв T-алеля у 1,5 рази у «non-dippers» порівняно із профілем АТ «dippers». Результати АГТ хворих, які мали ДП АТ «over-dippers» (n = 2), статистично не оброблені у зв'язку з недостатньою кількістю спостережень.

У результаті нашого аналізу робимо висновок, що наявність T-алеля позитивно впливає на зниження рівня АТ під впливом тiazидних діуретиків незалежно від ДП АТ.

Як видно, ми не одержали певної закономірності між генотипами та ДП АТ. У обох групах хворих, рівноцінних за генетичним складом отримано гіпотензивну відповідь різного ступеня на тiazидні діуретики, не залежно від солечутливості. Хворі носії T-алеля після лікування діуретиками мали  $\Delta$  середньодобових САТ та ДАТ у 2,2 рази більшу, ніж носії GG-генотипу. Отже,

значні переваги гіпотензивної терапії тiazидними діуретиками (індапамідом і гідрохлортiazидом) виявили у носіїв GT- та TT-генотипів досліджуваного поліморфізму порівняно з носіями GG-генотипу гена  $\alpha$ -аддуцину.

Також ми спостерігали більш значні зміни показників АТ на фоні використання тiazидних діуретиків в усіх носіїв T- алеля не залежно від ДП АТ. Але в той же час стверджуємо, що наявність T-алеля у хворих із несприятливим ДП АТ «non-dippers» та «night-peakers» може потенціювати гіпотензивний ефект тiazидних діуретиків, що є показанням для включення тiazидних діуретиків до комбінованої АГТ.

Наведені дані цього розділу свідчать, що гіпотензивний ефект тiazидних діуретиків залежить не від солечутливості та ДП АТ, а від їх генотипового складу пацієнтів, а саме наявності T-алеля. Таким чином визначення G460T- поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ дозволяє прогнозувати, вже на стадії розроблення дизайну лікування, оптимальну терапевтичну дію без втрати часу (декілька місяців) на клінічний підбір діуретика та не проводити громіздку методику визначення солечутливості у хворих на АГ з метою прогнозування ефективності діуретиків.

Результати дослідження, викладені в розділі 5, висвітлені у таких публікаціях:

1. Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсеєнко І. О., Колногуз А. В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину // *Запорожский медицинский журнал*. 2021, июль-август. Т.23, №4 (127). URL:<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.225022>.
2. Єрмоленко С. А. Гіпотензивна ефективність тiazидних діуретиків в залежності від поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину 1 у хворих на солечутливу артеріальну гіпертензію II стадії. *Topical issues of modern*

*science, society and education: The 3rd International scientific and practical conference* (Kharkiv, October 3–5, 2021) 2021. P.137-139.

3. Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Жаркова А. В., Орловський О. В., Романов Р. А. Лікування діуретиками хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від солечутливості. *Сімейна медицина*. 2021. №4 (96). С. 84–89. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2021.249433>.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пандемічний характер АГ зумовлює продовження більш активного вивчення її механізмів, незважаючи на багаторічні, іноді суперечливі дослідження та постійні дискусії експертів. На сьогодні не існує єдиної теорії розвитку АГ, що можна пояснити багатофакторним та полігенним характером АГ. З одного боку, захворювання має спадкову схильність, а з іншого – її розвиток залежить від складної взаємодії факторів зовнішнього середовища та генетичних маркерів, що визначають індивідуальний ризик розвитку захворювання, його перебіг та формування ускладнень [1-4]. Серед факторів ризику розвитку АГ сьогодні виділяють немодифіковані (стать, вік, обтяжена спадковість) та модифіковані (надмірна вага та ожиріння, паління, вживання алкоголю, високий рівень вживання солі, психоемоційні перевантаження, підвищена активність симпатoadреналової системи та ін.) [10].

Відомо, що існує тісний взаємозв'язок між рівнем споживання кухонної солі (NaCl) та наявністю АГ, що дало можливість розглядати надмірне споживання кухонної солі одним з основних модифікованих факторів ризику АГ [30, 31]. Проте не всі хворі на АГ однаково реагують на надмірне споживання кухонної солі. Залежність підвищення АТ від споживання солі (солечутливість) відзначена, за даними низки авторів, лише у 22–58% хворих на АГ [70, 72, 73]. Відомо, що сольова чутливість АГ погіршує прогноз хвороби, збільшує серцево-судинну й загальну смертність як у здорових осіб, так і у хворих на АГ [66]. Сьогодні встановлено, що в генезі сольової чутливості АТ основне значення належить нирковій дисфункції, а саме порушенню виведення натрію [76].

Дослідження останніх десятиріч істотно збільшили доказову базу генетично обумовлених механізмів розвитку АГ [44, 85, 87, 88, 90, 91]. Сучасні публікації стверджують, що ризик розвитку та клінічні прояви АГ на 35–69 % залежать від генетичних особливостей пацієнта, на 31–50 % – від стилю його життя і 10–15 % від чинників зовнішнього середовища [1, 13, 90]. Ураховуючи



важливе значення генетичної складової в розвитку АГ, велика кількість праць спрямована сьогодні на пошук так званих генів-кандидатів, продукти експресії яких можуть прямо або опосередковано впливати на розвиток АГ та клінічні прояви патогенетично пов'язаних із нею серцево-судинних захворювань [83–85]. Окремий напрям досліджень присвячений вивченню ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів (SNP). До генетичного поліморфізму, який впливає на вміст білків, що забезпечують транспортування натрію через ниркові каналці, належить G460T-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину.

Зв'язок з відомими генетичними маркерами солечутливої АГ вивчений недостатньо. Оскільки жоден з вивчених поліморфізмів системи РААС не виявив зв'язку з антигіпертензивною ефективністю діуретиків, то G460T-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину сприяє пошуку зв'язку із солечутливою АГ та подальше його дослідження є перспективним для виявлення ефективності АГТ тiazидними діуретиками [123, 141].

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію за рахунок тiazидних діуретиків залежно від G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину.

Робота ґрунтується на результатах обстеження 232 осіб, до основної групи входили 120 хворих із верифікованим діагнозом АГ II стадії (56,7 % жінок та 43,3 % чоловіків) та до групи контролю – 112 практично здорових осіб, серед яких 65,2 % чоловіків та 34,8 % жінок. Критеріями включення пацієнтів до основної групи дослідження були: наявність у пацієнта есенціальної АГ II стадії верифікованої згідно з Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України та клінічною настановою з артеріальної гіпертензії Асоціації кардіологів України, перегляд 2016 року, а також Європейської асоціації кардіологів (2018) [1, 4, 6] та згода пацієнта на участь у дослідженні.

Обстежені пацієнти відкритим, проспективним, рандомізованим методом були поділені на дві рівноцінні підгрупи залежно від солечутливості та генетипу для оцінювання подальшої АГТ тiazидними діуретиками (індапамід та гідрохлортiazид). До складу I підгрупи (60 осіб) ввійшли 31

«солечутливий» пацієнт (із генотипами: GG – 20 осіб, GT – 9 осіб, TT - 2 особи) та 29 «солерезистентних» пацієнтів (з генотипом GG – 25 осіб, GT – 4 особи). У складі II підгрупи (60 осіб) були 31 «солечутливий» пацієнт (з генотипами GG – 21 особа, GT – 9 осіб, TT – 1 особа) та 29 «солерезистентних» пацієнтів (з генотипами GG – 25 осіб, GT – 4 особи).

Під час обстеження хворих використовували такі методи дослідження: клініко-анамнестичні – згідно з Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України та клінічною настановою асоціації кардіологів України [4, 6]; антропометричні (маса тіла, зріст, індекс маси тіла, окружність талії, об'єм стегон, індекс «талія – стегно»); лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза, креатинін, сечовина, сечова кислота, швидкість клубочкової фільтрації, загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів низької густини, холестерин ліпопротеїнів високої густини); інструментальні (електрокардіографія, ДМАТ). Визначення типу сольової чутливості АТ за допомогою методики M. N. Weinberger [74, 75], контроль за добовою екскрецією натрію проводили за допомогою іоноселективної потенціометрії сечі. Молекулярно-генетичні методи – для визначення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину використовували метод ПЛР. Статистичний аналіз проведено за допомогою програми SPSS 25.0 (Chicago, IL, USA).

Усі хворі отримували стандартну терапію АГ у вигляді інгібітора АПФ – раміприлу 5–10 мг, антагоніста кальцієвих каналів – амлодипіну 5 мг, статину – аторвастатину 20 мг, ацетилсаліцилової кислоти 75 мг. Пацієнти I підгрупи (60 осіб) отримували тіазидоподібний діуретик - індапамід ретард 1,5 мг/добу, II підгрупи (60 осіб) отримували тіазидний діуретик - гідрохлортіазид дозою 25 мг/добу. Оцінювання ефективності комплексного лікування визначали за досягненням цільових показників АТ та зниженням їх на 20–25 % нижче від вихідного рівня. Динаміку зниження АТ оцінювали кожен тиждень, період спостереження склав 8 тижнів.

Результати наших досліджень свідчать про вищу частоту G-алеля за G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину як у здорових осіб, так і серед

пацієнтів із АГ (0,93 та 0,87 відповідно). Частоти генотипів та алелів за вивченим поліморфізмом у досліджуваній популяції не суперечать результатам рандомізованих клінічних досліджень [103, 104, 126, 156]. Частота мінорного алеля у хворих на АГ за нашими даними становила 0,13, а в перших публікаціях з дослідження цього поліморфізму – 0,5 [121, 122], аналогічні результати отримані у японській популяції – частота гомозигот за мінорним алелем становила 0,3 [124]. Нами показано, що мінорний Т-алель достовірно частіше спостерігається серед хворих на АГ (0,13 vs 0,07 відповідно). Ці дані підтверджуються результатами інших вчених [105, 123–131]. Cusi D. et al [124] у своєму дослідженні отримали вдвічі вищу кількість хворих з генотипом GT порівняно з хворими з генотипом TT (15,9 vs 7,4 відповідно), а також довели достовірний зв'язок АГ з вивченим поліморфізмом ( $p = 0,0003$ ). S. Tamaki et al [125] довели достовірну асоціацію АГ з G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину ( $p = 0,007$ ) у Японців. Z. Ju et al [128] також доведена асоціація цього поліморфізму з АГ у жителів Північного Китаю ( $p = 0,01$ ). H. Soualmia et al [130] у хворих на АГ жителів Тунісу кількість носіїв Т-алелю виявлена у 1,7 рази вище ніж носіїв G-алеля ( $p = 0,01$ ), а у жителів Південної Африки носіїв Т-алеля виявлена у 2,5 рази вище, ніж у практично здорових осіб ( $p=0,03$ ) [131]. Результати дослідження частоти генотипів та алелів за G460T-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину у групі практично здорових осіб та серед хворих на АГ, які ми одержали подібні до висновків Г. Ж. Абдуллаєва та ін. [123], А. В. Полоннікова та ін. [105] та J. R. Zhang et al [104]. Результати метааналізів X. Liao et al. [143] і H. Jin et al. [144] для азійської популяції підтверджують дані, що носії Т-алеля мають більш високий ризик розвитку АГ. Необхідно зазначити, що в окремих дослідженнях не знайдено асоціації G460T-поліморфізму гена *ADD1* з розвитком есенціальної АГ, а саме у жителів Індії [133], Кореї [134], Японії [135], Америки [136, 137].

Сьогодні доведено статеві особливості розвитку АГ. Так, чоловіки здебільшого схильні до розвитку АГ, особливо віком 35–50 років. У жінок

ризик захворювання істотно зростає після менопаузи. Щодо розподілу генотипів за гендерним показником у нашому дослідженні була виявлена відмінність розподілу генотипів GG, GT і TT в осіб різної статі ( $p = 0,002$ ). Так, серед жінок гомозигот за основним алелем було 45 (66,2 %), гетерозигот – 20 (29,4 %), гомозигот за мінорним алелем – 3 (4,1 %). У групі чоловіків відповідно – 46 (88,5 %), 6 (11,5 %) і 0. Серед гомозигот за основним алелем чоловіків було більше ніж жінок у 1,3 рази (88,5 % vs 66,2 %), а серед гомозигот за мінорним алелем зустрічались лише жінки – 4,1%. Таким чином, одержані дані свідчать, що серед хворих на АГ частота носіїв мінорного Т-алеля жіночої статі більша ніж чоловічої. Також наше дослідження продемонструвало, що ризик розвитку АГ згідно з домінантною моделлю успадкування в носіїв мінорного Т-алеля (GT + TT) за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* вищий порівняно з носіями G алеля (GG) ( $OR_c = 2,231$ ; 95 % CI = 1,109–4,487,  $p_c = 0,024$ ), більшою мірою у осіб жіночої статі ( $OR_{попр} = 2,787$ ; 95 % CI = 1,022–7,6,  $r_{попр} = 0,045$ ).

Паління є фактором ризику не лише АГ, а й усіх серцево-судинних захворювань. Так, за даними А. В. Полоннікова та ін. [105] показано, що у курців G460T-поліморфізм гена *ADD1* збільшує достовірність розвитку АГ, але виключно під впливом модифікованих факторів (паління, вживання алкоголю, високий рівень вживання солі, відсутність у раціоні овочів та фруктів). За нашими даними ні серед курців, ні серед осіб, які не палять частота носіїв різних генотипів достовірно не відрізняється ( $p = 0,101$  та  $p = 0,319$  відповідно). А також у пацієнтів, які палять, достовірної різниці у співвідношенні генотипів серед солерезистентних і солечутливих осіб не виявлено ( $p = 0,223$ ).

Зважаючи на вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на розвиток АГ, ми вивчили їх вплив у пацієнтів із різними генотипами за G460T-поліморфізмом гена *ADD1*. Установлено, що в гомозигот за основним алелем (GG) ІМТ дорівнював ( $26,9 \pm 4,69$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; серед гетерозигот (GT) – ( $29,2 \pm 4,22$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; а серед гомозигот за мінорним алелем (TT) – ( $32,5 \pm 0,92$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ . У носіїв

GG-генотипу пацієнти з НадМТ зустрічаються в 45 % випадків, у носіїв GT генотипу – 65,4 %, у носіїв TT генотипу – 67 %. Отже, ризик виникнення АГ в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням із GT- та TT-генотипами у 2 рази вищу частоту генотипів порівняно із носіями GG-генотипу з НМТ ( $p = 0,03$ ), особливо в осіб жіночої статі. А також, у групі пацієнтів із  $IMT < 25 \text{ кг/м}^2$  носії мінорного Т-алеля мають вищий ризик розвитку солечутливості, ніж гомозиготи за основним алелем (GG) як до ( $OR_{\text{спост}} = 7,673$ ; 95 % CI = 2,741–21,48;  $p_{\text{спост}} < 0,001$ ), так і після внесення поправок на вік, стать, звичку палити, дані сімейного анамнезу та ступінь АГ ( $OR_{\text{попр}} = 7,162$ ; 95 % CI = 2,134–24,033;  $p_{\text{попр}} < 0,001$ ). Тому ІМТ є статистично значущим модератором взаємодії між генотипом та розвитком солечутливості ( $p_{\text{попр}^{\text{int}}} < 0,001$ ). У «солечутливих» хворих ІМТ достовірно вищий ніж у «солерезистентних» (28,5 vs 25,3, відповідно) та вірогідність виникнення ожиріння у 2 рази вища ніж у «солерезистентних» хворих. Наше дослідження показало, що ІМТ є статистично значущим модератором взаємодії між генотипом та розвитком солечутливості, а результати рівня загального ХС<sub>заг</sub> ( $p = 0,1$ ), ХС ЛПНГ ( $p = 0,6$ ), ХС ЛПДНГ ( $p = 0,7$ ), ХС ЛПВГ ( $p = 0,4$ ) та тригліцеридів ( $p = 0,6$ ) достовірно за даними нашого дослідження не відрізняються у представників різних генотипів. Також виявлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між ІМТ та ХС<sub>заг</sub> ( $r = 0,409$ ); ХС ЛПНГ ( $r = 0,475$ ) та ІА ( $r = 0,435$ ). Усупереч нашим даним Е. Weeks et al. [161], довели вищий у 1,6 рази ризик виникнення АГ у осіб із сімейною комбінованою гіперліпідемією та ожирінням у пацієнтів носіїв GT- та TT- генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* порівняно із носіями GG-генотипу ( $\chi^2 = 8,0$ ;  $p = 0,018$ ).

Ураховуючи, що надмірне вживання солі є одним із факторів ризику АГ, дослідження залежності розвитку АГ від солечутливості та G460T-поліморфізму гена *ADD1*, є вкрай актуальними. Частота, яку ми виявили у «солерезистентних» хворих носіїв G-алеля на 12,5% вище порівняно з «солечутливими» пацієнтами, а частота у носіїв Т-алеля за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у «солечутливих» хворих у 3 рази вища, ніж серед

«солерезистентних» хворих ( $p = 0,005$ ). Результати нашого дослідження подібні до даних Г. Ж. Абдулаєвої та ін., отриманих у популяціях Узбекистану, К. Sugimoto et al. – у популяції Кореї, М. Н. Shin et al. – у популяції європейців у «Ohasama study» [123, 134, 160]. Алельний розподіл виявив перевагу носіїв G-алелю порівняно з носіями T-алеля в жителів Узбекистану, за даними Г.Ж. Абдулаєвої та ін. (T-алель – 31,7 %, G-алель – 68,3 %,  $\chi^2 = 52,762$ ,  $p = 0,000$ ), а серед здорових осіб частоти G- і T-алелів 71,6 % і 28,4 %, відповідно  $\chi^2 = 41,39$ . Видно, що більше накопичення G-алеля G460T-поліморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ та здорових осіб  $df = 1$ ,  $p = 0,000$  [123]. У дослідженні К. Sugimoto et al. [160], доведено ризик розвитку солечутливої АГ та G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину ( $p = 0,002$ ). Також у нашому дослідженні продемонстровано, що ризик розвитку солечутливості у жінок-носіїв мінорного алеля (GT та TT), більший порівняно з гомозиготами GG ( $OR_c = 3,864$ ; 95 % CI = 1,251–11,935;  $p_c = 0,019$ ).

Представляє інтерес вплив G460T-поліморфізму гена *ADD1* на типи добового профілю ДМАТ. Використання методу ДМАТ є доцільним для визначення несприятливого прогнозу АГ та ймовірності вищої частоти серцево-судинних ускладнень у хворих із різними добовими профілями, що потребує подальшої корекції. У хворих на АГ II стадії переважають ДП АТ «non-dippers» – 57,5 % та «night-peakers» – 12,6 %, у групі контролю переважає ДП АТ «dippers» – 67,8 %. «Солечутливі» пацієнти характеризуються переважанням ДП АТ «non-dippers» 35 % та «night-peakers» 6,7 %, що підвищує несприятливий прогноз для перебування АГ. У «солерезистентних» хворих майже у 2 рази більша кількість «dippers» порівняно з «солечутливими» (18,3 % vs 10 % відповідно), що наближається до показників групи контролю. Нами встановлено, що серед хворих з ДП «dippers» (82,4 %), «non-dippers» (79,7 %) більшість пацієнтів були з генотипом-GG, тоді як серед осіб з профілем «night peakers» (60 %) більшість становили носії T-алеля, що зумовлює нічну гіпертензію у хворих та є прогностично несприятливим фактором для перебігу АГ ( $p < 0,05$ ). Носії мінорного алеля (GT і TT) мали

більшу варіабельність АТ, вищі рівень і швидкість ранкового підвищення АТ та індекс часу, ніж гомозиготи за основним алелем (GG), що є ознакою прогностично несприятливого перебігу АГ.

Одержані дані свідчать про відсутність достовірної відмінності щодо величини САТ у носіїв різних варіантів генотипів як контрольної ( $p = 0,652$ ), так і основної ( $p = 0,193$ ) груп та відсутність різниці величин ДАТ у носіїв різних генотипів як у групі контролю ( $p = 0,637$ ), так і в основній ( $p = 0,320$ ) групі. Згідно нашим дослідженням параметри рівня нічного зниження ДАТ у підгрупі пацієнтів, що приймали індапамід: у носіїв ТТ генотипу показники ДАТ (106,1 мм рт. ст.) достовірно більші, ніж у представників GT-генотипу (99,2 мм рт. ст.) і GG-генотипу (96,1 мм рт. ст.) ( $p = 0,010$ ). Після подальшого аналізу показників ДМАТ виявлено, що варіабельність САТ у носіїв GG, GT і ТТ становила 10,4 %, 17,4 % і 17,8 % ( $p = 0,014$ ), а варіабельність ДАТ – 10,5 %, 16,1 %, 16,3 % відповідно ( $p = 0,008$ ). Серед пацієнтів спостерігали тенденцію до більшого рівня ранкового підвищення САТ у носіїв GG-генотипу та більшого рівня ранкового підвищення ДАТ у носіїв GT- та ТТ-генотипів. Статистично значущу різницю показників швидкості ранкового підвищення ДАТ залежно від генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* ( $p = 0,004$ ) і її відсутність для САТ ( $p = 0,099$ ). У носіїв мінорного алелю ІЧ АТ більший порівняно з гомозиготами за основним алелем ( $p = 0,003$ ) для САТ і  $p = 0,034$  для ДАТ). Результати, які ми одержали, свідчать про те, що у носіїв мінорного Т-алеля порівняно з гомозиготами за G-алелем достовірно більша варіабельність АТ, менший СНЗ ДАТ, вищі рівні і ШРП ДАТ та ІЧ АТ, що є прогностичною ознакою розвитку вищої частоти серцево-судинних ускладнень АГ.

Наше дослідження було спрямоване на вивчення фармакогенетичних аспектів призначення АГТ, а саме діуретичної терапії у хворих на солечутливу АГ залежно від генотипів та алелів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1*. Визначення ефективності діуретичної терапії проведене в 120 пацієнтів із верифікованим діагнозом АГ в поєднанні з різними типами солечутливості та

різними генотипами. Нерівномірний розподіл серед пацієнтів із ДП АТ залежно від генотипу можна пояснити тим, що рандомізація в підгрупах була проведена за солечутливістю та досліджуваним генотипом. Динаміку зниження АТ оцінювали кожний тиждень, період спостереження становив 8 тижнів з подальшою корекцією лікування.

Ми виявили статистично значущу відмінність рівнів САТ, ДАТ між носіями GG-, GT- та TT-генотипів за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* в основній групі. Пацієнти з TT-генотипом, які приймали індапамід мали вищі показники САТ, ніж носії GT- та GG-генотипу (167,8 vs 158,5 vs 156,2 мм рт. ст.,  $p = 0,009$ ), що є співзвучним з результатами інших вчених [123]. Показники ДАТ у I підгрупі пацієнтів: у носіїв TT генотипу показники ДАТ (106,1 мм.рт.ст.) достовірно більші, ніж у представників GT (99,2 мм.рт.ст.) і GG (96,1 мм.рт.ст.) генотипів ( $p=0,010$ ). У пацієнтів, які приймали гідрохлортіазид рівні добових ДАТ і САТ вірогідно не відрізнялися у носіїв GG-, GT- та TT-генотипів. ( $p_{II}=0,336$ ). Проте в інших дослідженнях отримали статистично значуща відмінність лише щодо рівнів ДАТ між носіями GG-, GT- та TT-генотипів [118, 119].

Результати лікування хворих I підгрупи доводять зниження АТ:  $\Delta$ САТ–20,3 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ–19,8 мм рт. ст. У хворих носіїв GT- та TT-генотипу I підгрупи зниження середньодобового САТ було у 2,2 раза вище, ніж у хворих носіїв GG-генотипу (САТ  $\Delta$ 37,7 vs  $\Delta$ 16,8 мм рт. ст. та ДАТ  $\Delta$ 36,6 vs  $\Delta$ 13,8 мм рт. ст, відповідно,  $p = 0,001$ ). Аналогічні зміни відбулися з  $\Delta$ ДАТ - 36,6 мм рт. ст. що значно перевищило показники в середньому по I підгрупі ( $\Delta$ ДАТ - 19,8 мм рт. ст.), а також носіїв генотипу GG  $\Delta$ ДАТ-13,8 мм рт. ст.. Середньодобовий ДАТ у носіїв GT-та TT-генотипу був у 2,6 рази більший ніж у носіїв генотипу GG ( $\Delta$ 36,6 vs  $\Delta$ 13,8 мм рт. ст, відповідно,  $p = 0,001$ ). Тобто, серед носіїв T-алеля гіпотензивна ефективність індапаміду у 2 рази вище порівняно з хворими усієї підгрупи та майже у 3 рази вище ніж у носіїв G – алеля.



Хворі, які приймали в комплексній АГТ гідрохлортіазид (II підгрупа) також мали виражене зниження показників АТ:  $\Delta$ САТ–21,3 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ–18,4 мм рт. ст ( $p = 0,001$ ). У хворих носіїв GT- та TT-генотипу рівень середньодобового САТ знизився у 2 рази більше, ніж у хворих, носіїв GG-генотипу ( $\Delta 30,7$  vs  $\Delta 14,3$  мм рт. ст відповідно), а показники рівня середньодобового ДАТ знизилися у 1,5 рази  $\Delta 25$  мм рт. ст. vs  $\Delta 18,4$  мм рт. ст, відповідно,  $p = 0,001$ ). Таким чином, гіпотензивна дія гідрохлортіазиду також залежала від наявності T-алеля за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* у генотипі хворих. Із результатів, які ми одержали, можна зробити висновок, що серед хворих на АГ II стадії носіїв T-алелю достовірна антигіпертензивна ефективність спостерігається у разі застосування як індапаміду так і гідрохлортіазиду, у всіх хворих незалежно від наявності того чи іншого генотипу гена *ADD1*, але антигіпертензивна ефективність гідрохлортіазиду поступається ефективності індапаміду ( $p < 0,05$ ).

У солечутливих пацієнтів I підгрупи зниження рівня середньодобового САТ після лікування відбулося на 34 мм рт. ст., а серед «солерезистентних» хворих цієї підгрупи зниження рівня САТ лише на 14 мм рт. ст., тобто у «солечутливих» хворих антигіпертензивна дія індапаміду була майже у 3 рази більшою порівняно із «солерезистентними» хворими. У «солерезистентних» носіїв генотипу GG  $\Delta$ САТ становив 12,6 мм рт. ст., у носіїв T-алеля цієї ж підгрупи – 26,3 мм рт. ст. Після лікування зниження показників середньодобового САТ у «солечутливих» носіїв GT- та TT-генотипів I підгрупи були достовірно менші, ніж у носіїв генотипу GG ( $\Delta 49,8$  та  $\Delta 34$  мм рт. ст., відповідно). Аналогічні зміни відбулися з  $\Delta$  ДАТ у носіїв GT- та TT-генотипів 38,9 мм рт. ст. що перевищило показники носіїв генотипу GG ( $\Delta$ ДАТ–15,4 мм рт. ст.). Тому зниження рівня АТ у пацієнтів носіїв генотипів GT та TT підгрупи I у 2 рази більш ефективно порівняно з носіями генотипу GG. У результаті 8-тижневого лікування у 85 % хворих I підгрупи було досягнуто цільових значень АТ, що демонструє залежність

антигіпертензивного ефекту індапаміду від наявності Т-алелю за G460T поліморфізмом гена *ADD1*, і не виявлено зв'язку із солечутливістю ( $r = 0,228$ ).

У пацієнтів II підгрупи серед «солечутливих» пацієнтів зниження рівня середньодобового САТ після лікування становило 31,6 мм рт. ст., а серед «солерезистентних» хворих цієї підгрупи  $\Delta$ САТ – 17,8 мм рт. ст., тобто у «солечутливих» хворих антигіпертензивна відповідь на гідрохлортіазид була в 1,8 раза більшою порівняно із «солерезистентними» хворими. Зниження рівня середньодобового ДАТ було в 1,5 раза більшим ніж у «солерезистентних» хворих. У «солечутливих» носіїв генотипу GG II підгрупи зниження рівня середньодобового САТ становило 18,5 мм рт. ст., а серед носіїв Т-алеля цієї ж підгрупи - 29,8 мм рт. ст., ( $p < 0,05$ ). Після лікування показники середньодобового САТ у «солерезистентних» носіїв GT- та TT-генотипів II підгрупи були достовірно менші ніж у носіїв генотипу GG ( $\Delta 31,3$  vs  $\Delta 16,4$  мм.рт.ст. відповідно). Аналогічні зміни відбулися з  $\Delta$  ДАТ у носіїв GT- та TT-генотипів 25,8 мм рт. ст. що перевищило показники носіїв генотипу GG ( $\Delta$ ДАТ–15,8 мм рт. ст.). Отримані дані свідчать, що в разі застосування гідрохлортіазиду в «солерезистентних» хворих, носіїв GT- і TT- генотипів зниження середньодобового САТ було майже у 2 рази більше, ніж у хворих-носіїв GG-генотипу ( $\Delta 31,3$  vs  $\Delta 16,4$  мм рт. ст відповідно,  $p < 0,001$ ). Таким чином, зниження рівня АТ в результаті включення гідрохлортіазиду до комбінованої АГТ у «солерезистентних» носіїв генотипу GT та TT майже вдвічі перевищує показники носіїв генотипу GG. У результаті 8 тижнів лікування у 75 % хворих II підгрупи було досягнуто цільових значень АТ. Це демонструє залежність антигіпертензивного ефекту гідрохлортіазиду, а саме від наявності поліморфного Т-алеля генотипу, який вивчали, і не пов'язано із солечутливістю ( $r = 0,234$ ).

Аналіз ДП АТ демонструє: профіль «dippers» серед пацієнтів спостерігається у 2,4 раза рідше порівняно з групою контролю та в 4,7 раза частіше в II підгрупі порівняно з I підгрупою. За профілем «non dippers» кількість хворих у I підгрупі у 2,4 раза вища за групу контролю та в 1,5 раза

вища в II підгрупі порівняно з I підгрупою. Кількість хворих за профілем «night-peakers» демонструє значні зміни між підгрупами та групою контролю, та є у 12 разів вищою у I підгрупі та майже у 2 рази вищою в II підгрупі порівняно з контрольною групою. Нерівномірний розподіл серед пацієнтів із ДП АТ залежно від за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* можна пояснити тим, що рандомізація у підгрупах була проведена за солечутливістю та генотипом.

У хворих із добовим профілем АТ «dippers» зниження рівня середньодобового САТ після лікування індапамідом ( $\Delta$ САТ) становило 15,9 мм рт. ст., у «non-dippers» – 22,4 мм рт. ст., а у пацієнтів з профілем «night-peakers» зниження рівня середньодобового САТ ( $\Delta$ САТ) склало 52 мм рт. ст., що в 3,2 раза більше порівняно з хворими з ДП АТ «dippers» та у 2,3 раза більше ніж у пацієнтів з ДП АТ «non-dippers». У хворих з ДП АТ «night-peakers»  $\Delta$ ДАТ становила 39 мм рт. ст., що було у 2,4 раза вище в порівнянні з хворими профілем «dippers» та 1,9 рази вище ніж у хворих з профілем «non-dippers». Таким чином хворі з більш несприятливим для перебігу АГ профілем («non-dippers» та «night-peakers») демонстрували більш високу чутливість до лікування.

Після лікування гідрохлортіазидом зниження рівня середньодобового САТ ( $\Delta$ САТ) у хворих із ДП АТ «dippers» дорівнювало 19,2 мм рт. ст., у «non-dippers» – 24,4 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з профілем «night-peakers»  $\Delta$ САТ – 38,8 мм рт. ст., що достовірно перевищує  $\Delta$ САТ у хворих з добовим профілем як «non-dippers», так і «dippers» ( $\Delta$ САТ 24,4 vs 19,2 мм рт. ст. відповідно). Подібні зміни відбулися і з середньодобовим ДАТ –  $\Delta$ ДАТ у пацієнтів з профілем «dippers» становили 18,2 мм рт. ст., у хворих з профілем «non-dippers» – 19,2 мм рт. ст. Таким чином хворі з несприятливим для перебігу АГ профілем («non-dippers» та «night-peakers») демонстрували більш високу чутливість до лікування. Під час порівняння хворих цього ж профілю АТ із «dippers» та «non-dippers», відмінності між хворими з генотипом GG не виявлено. Серед носіїв T-алеля найкращий гіпотензивний ефект спостерігався у хворих з ДП АТ «night peakers» ( $\Delta$ САТ 15,4 vs 12,2 vs 23,5 мм рт. ст та  $\Delta$ ДАТ

12,4 vs 18,2 vs 14мм рт. ст відповідно). У результаті нашого аналізу можна зробити висновок, що наявність Т-алеля позитивно впливає на антигіпертензивний ефект тiazидних діуретиків незалежно від ДП АГ.

Отже, ми не одержали певної закономірності між генотипом та ДП АГ. У обох групах хворих рівноцінних за генетичним складом, отримано гіпотензивну відповідь різного ступеня на тiazидні діуретики незалежно від солечутливості. Носії GT- та TT-генотипів після лікування діуретиками мали  $\Delta$  середньодобового САГ та ДАГ у 2,2 раза більшу ніж носії GG-генотипу. Отже, значні переваги АГТ тiazидними діуретиками (індапамідом і гідрохлортiazидом) виявили у носіїв GT- та TT-генотипів досліджуваного поліморфізму в порівнянні з носіями GG-генотипу гена  $\alpha$ -аддуцину незалежно від ДП АГ. Але в той же час стверджуємо, що наявність Т-алеля у хворих із несприятливим ДП АГ «non-dippers» та «night-peakers» може потенціювати гіпотензивний ефект тiazидних діуретиків, що є рекомендованим показанням для включення тiazидних діуретиків до комбінованої АГТ. Наведені дані цього розділу свідчать, що гіпотензивний ефект тiazидних діуретиків залежить не від солечутливості та ДП АГ, а саме від наявності поліморфного Т- алеля гена  $\alpha$ -аддуцину.

Тому наявність у генотипі хворого на АГ Т-алеля є предиктором успішного використання тiazидних діуретиків, а саме індапаміду. Визначення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ з подальшим виявленням поліморфного Т-алеля дозволяє з самого початку лікування одержати оптимальний терапевтичний ефект без втрати часу на клінічний підбір антигіпертензивного препарату, та персоніфікований підхід до лікування АГ.

Таким чином, проведене дослідження довело зв'язок G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину з ризиком розвитку АГ пов'язаної із солечутливістю та її перебігом. А також показало високу ефективність використання тiazидних діуретиків: як індапаміду ретард, так і гідрохлортiazиду в комплексному лікуванні АГ.

## ВИСНОВКИ

1. Хворі на АГ II стадії характеризуються зниженням швидкості клубочкової фільтрації до 55 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, що свідчить про вторинне ураження нирок. У хворих на АГ порушення ліпідного спектру крові поєднується з більшим ІМТ порівняно з групою контролю. «Солечутливі» хворі (51,7 %) демонструють більший ІМТ порівняно з «солерезистентними» пацієнтами (48,3 %).

2. У хворих на АГ II стадії переважає добовий профіль АТ «non-dippers» (57,5 %) та «night-peakers» (12,6 %). Серед «солечутливих» пацієнтів домінують «non-dippers» – 67,7 %, менш часто зустрічається «night-peakers» (12,9 %). «Солечутливі» хворі характеризуються збільшеною швидкістю ранкового підвищення та варіабельністю АТ, найменшим ступенем нічного зниження АТ. Серед «солечутливих» хворих, порівняно з «солерезистентними», у 1,5 рази частіше зустрічаються «non-dippers» (67,7 % проти 46,6 %).

3. У хворих на АГ частота домінуючого G-алеля G460T-поліморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцину не відрізняється у основній та контрольній групі і становить 0,87 та 0,93, тоді як частота мінорного T-алеля у хворих виявляється у 2 рази частіше порівняно з контролем (0,13 та 0,07 відповідно). Серед хворих на АГ гомозигот за основним алелем (GG) 75,8 %, гетерозигот (GT) – 21,7 %, гомозигот за мінорним алелем (TT) – 2,5 %. У здорових осіб співвідношення генотипів GG, GT, TT становить 87,5 %, 11,6 %, 0,9 %, відповідно. Ризик розвитку АГ згідно з домінантною моделлю успадкування в носіїв мінорного T-алеля (GT + TT) за G460T-поліморфізмом гена ADD1 вищий порівняно з носіями G алеля (GG) ( $OR_c = 2,231$ ; 95 % CI = 1,109–4,487,  $p_c = 0,024$ ), більшою мірою у осіб жіночої статі ( $OR_{попр} = 2,787$ ; 95 % CI = 1,022–7,6,  $p_{попр} = 0,045$ ).

4. Серед «солечутливих» хворих частота T-алеля втричі вища порівняно із «солерезистентними» (19,4 % та 6,8 % відповідно). Ризик розвитку

солечутливості у носіїв мінорного Т-алеля (GT + TT) більший, ніж у гомозигот за основним алелем (GG) згідно з домінантною моделлю успадкування ( $OR_c = 3,201$ ; 95 % CI = 1,285–7,977,  $p_c = 0,013$ ).

5. Більшість хворих із добовими профілями «dippers» та «non-dippers» мають GG-генотип (82,4 % та 79,7 % відповідно). Носії генотипів GT і TT характеризуються частим добовим профілем «night-peakers» (60 %), більшою варіабельністю АТ, вищим рівнем і швидкістю ранкового підвищення АТ та індексом часу АТ, ніж носії домінантного генотипу GG, що можна розцінювати як ознаку несприятливого перебігу АГ.

6. Носії GT- та TT-генотипів, порівняно з носіями генотипу GG, незалежно від добового профілю АТ, виявляють вищу чутливість до лікування діуретиками, що може бути показанням для їх додавання до комбінованої антигіпертензивної терапії. Усі носії GT- та TT-генотипів, що приймають індапамід та гідрохлортіазид, характеризуються виразнішими зниженням АТ ( $\Delta$ САТ 49,8 проти 16,5 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ 38,9 проти 15,4 мм рт. ст.) порівняно з носіями генотипу GG ( $\Delta$ САТ 29,8 проти 18,5 мм рт. ст.,  $\Delta$ ДАТ 24,6 проти 17,9 мм рт. ст.). Найбільше зниження середньодобових САТ і ДАТ спостерігається серед «солечутливих» пацієнтів із носійством мінорного алеля на фоні прийому індапаміду ( $\Delta$ САТ 49,8 проти 29,8 мм рт. ст. та  $\Delta$ ДАТ 38,9 проти 24,6 мм рт. ст.), як і в «солерезистентних» носіїв Т-алеля.

7. Успішність АГТ з додаванням тiazидних діуретиків не залежить від типу добового профілю АТ та солечутливості, а визначається наявністю в генотипі Т-алеля за G460Т-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину. Визначення GT- та TT-генотипів за G460Т-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ дозволяє прогнозувати оптимальну терапевтичну відповідь на тiazидні діуретикі і є елементом персоніфікованого лікування АГ.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на АГ II стадії, додатково до стандартних клініко-лабораторних і інструментальних досліджень, рекомендується проведення фармакогенетичних, а саме визначення G460T-поліморфного гена  $\alpha$ -аддуцину.
2. Визначення в генотипі T-алеля G460T-поліморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцину проводиться раз у житті, що зумовлює персоніфікований підхід до лікування АГ та істотно не впливає на витрати, пов'язані з обстеженням хворого.
3. Наявність у генотипі хворого T-алеля дозволяє в дебюті лікування отримати оптимальну терапевтичну відповідь на додавання до інгібітору АПФ раміприлу тiazидних діуретиків. Для досягнення таргетних значень АГ до комплексної терапії рекомендуємо додавати індапамід ретард 1,5 мг/добу або гідрохлортiazид 25 мг/добу, впродовж одного місяця, з подальшою корекцією дози за необхідності.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams et al. *J. Hypertens.* 2018. Vol. 36, No. 10. P. 1953–2041.
2. 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 / P. K. Whelton et al. *Hypertension.* 2018. Vol. 71, No. 6. P. e13–e115.
3. Рудень В.В. Медико-соціальні особливості захворюваності гіпертонічною хворобою населення України. Україна. *Здоров'я нації.*— 2020. № 3 (60). 84. DOI 10.24144/2077-6594.3.2020.208622.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.0.2016 року № 564. URL:[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_564\\_ukpmd\\_pssz](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ukpmd_pssz).
5. Obesity and hypertension (Review) / S. Z. Jiang et al. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016, Oct. Vol. 12, No. 4. P. 2395–2399. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3667>.
6. Асоціація кардіологів України. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова, перегляд 2016 року. URL:[http://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](http://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf)
7. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of



- obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment / V. Kotsis et al. *J. Hypertens.* 2018. Vol. 36. P. 1427–1440. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001730.
8. Дослідження STEPS: поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році. Копенгаген, Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2020. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336643>.
  9. Mashura H. Y., Rishko A. A., Hanych T. M. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride. *Wiad.Lek.* 2016. Vol. 69 (2 Pt 2). P. 204–207.
  10. Bilen O., Wenger N. K. Hypertension management in older adults // *F1000Research.* 2020. Aug. 19. Vol. 9. F1000 Faculty Rev-1003. DOI: 10.12688/f1000research.20323.1.eCollection 2020.
  11. Mandviwala T., Khalid U., Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Current Atherosclerosis Reports.* 2016, May. Vol. 18, No. 5. P. 21. DOI: 10.1007/s11883-016-0575-4.
  12. Shariq O. A., McKenzie T. J. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020, Feb. Vol. 9, No. 1. P. 80–93. DOI: 10.21037/gs.2019.12.03.
  13. Hypertension in Obesity: Novel Insights / M. Natsis et al. *Current Hypertension Reviews.* 2020. Vol. 16, No. 1. P. 30–36. DOI: 10.2174/1573402115666190415154603.
  14. Cleven L., Krell-Roesch J., Nigg C. R., Woll A. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012. *BMC Public Health.* 2020. May 19. Vol. 20, No. 1. P. 726. DOI: 10.1186/s12889-020-08715-4.

15. Tanaka M., Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Current Hypertension Reports*. 2019. June 24. Vol. 21, No. 8. P. 63. DOI: 10.1007/s11906-019-0964-5.
16. 70-year legacy of the Framingham Heart Study / C. Andersson et al. *Nature Reviews Cardiology*. 2019, Nov. Vol. 16, No. 11. P. 687–698. DOI: 10.1038/s41569-019-0202-5.
17. A single angiotensin II hypertensive stimulus is associated with prolonged neuronal and immune system activation in Wistar-Kyoto rats / J. Zubcevic et al. *Frontiers in physiology*. 2017. Vol. 8. P. 592.
18. Rossier B. C., Bochud M., Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology* (Bethesda). 2017, March. Vol. 32, No. 2. P. 112–125. DOI: 10.1152/physiol.00026.2016.
19. Identification of the (pro)renin receptor as a novel regulator of low-density lipoprotein metabolism / X. Lu et al. *Circulation Research*. 2016. Vol. 118. P. 222–229.
20. Gallo A., Rosenbaum D., Kanagasabapathy C., Girerd X. Effects of carotid baroreceptor stimulation on retinal arteriole remodeling evaluated with adaptive optics camera in resistant hypertensive patients. *Ann. Cardiol. Angeiol.* (Paris). 2017, June. Vol. 66, No. 3. P. 165–170. DOI: 10.1016/j.ancard.2017.04.007. Epub. 2017 May 26.
21. Simms A. S., Paton J. F., Pickering A. E. Hierarchical recruitment of the sympathetic and parasympathetic limbs of the baroreflex in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Physiol.* 2007. Vol. 579, № 2. P. 473–486.
22. Tanaka M. Improving obesity and blood pressure. *Hypertens. Res.* 2020, Feb. Vol. 43, No. 2. P. 79–89. DOI: 10.1038/s41440-019-0348-x. Epub 2019 Oct. 25.
23. Saxena T., Ali A. O., Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018, Dec. Vol. 16, No. 12. P. 879–887. DOI: 10.1080/14779072.2018.1540301.

24. Hirohama D., Fujita T. Evaluation of the pathophysiological mechanisms of salt-sensitive hypertension. *Hypertens. Res.* 2019, Dec. Vol. 42, No. 12. P. 1848–1857. DOI: 10.1038/s41440-019-0332-5. Epub 2019 Sep. 20.
25. Ambard L., Beaujard E. Causes de l'hypertension arterielle. *Arch. Gen. Med.* 1904. Vol. 1. P. 520.
26. Joossens I. V., Gebors J. Salt and hypertension. *Prev. Med.* 1983. Vol. 12. P. 53–59.
27. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am. J. Med.* 1948. Vol. 4. P. 545–577.
28. Фатула М. І., Машура Г. Ю. Артеріальна гіпертензія і хлорид натрію. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина».* 2015. № 1 (51). С. 259–265.
29. Dahl L. K., Heine M. Primary role of renal homographs in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ. Res.* 1975. Vol. 36. P. 692–696.
30. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE) / R. Micha et al. *Plos One.* 2017. Vol. 12, Issue 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0175149. eCollection 2017.
31. Health Professional Advice and Adult Action to Reduce Sodium Intake / S. L. Jackson et al. *American Journal of Preventive Medicine.* 2016. Vol. 50. P. 30–39.
32. High Salt Intake Is Independently Associated With Hypertensive Target Organ Damage / Y. Imaizumi et al. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2016. Vol. 18. P. 315–321.
33. Sodium Intake and Hypertension / A. Grillo et al. *Nutrients.* 2019. Aug. 21. Vol. 11, No. 9. PII: E1970. DOI: 10.3390/nu11091970. Review.
34. Dietary sodium intake and prediction of cardiovascular events / M. Äijälä et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015, Sep. Vol. 69, No. 9. P. 1042–1047. DOI: 10.1038/ejcn.2015.40. Epub 2015 March 25.

35. Mattson D. L. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019, May. Vol. 15, No. 5. P. 290–300. DOI: 10.1038/s41581-019-0121-z.
36. FoxP2 brainstem neurons project to sodium appetite regulatory sites / J. W. Shin et al. *J. Chem. Neuroanat.* 2011, Sep. Vol. 42, No. 1. P. 1–23. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2011.05.003. Epub 2011 May 13.
37. Драпкина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2016. № 6. С. 73–79. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
38. Машура Г. Ю., Ганич Т. М., Рішко О. А., Фатула М. І. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина».* 2017. Вип. 1 (55). С. 162–164.
39. He F. J., Tan M., Ma Y., MacGregor G. A. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Feb. 18. Vol. 75, No. 6. P. 632–647. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.055.
40. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure / S. P. Juraschek et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70, No. 23. P. 2841–2848. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.011.
41. 40-Year CHD Mortality Trends and the Role of Risk Factors in Mortality Decline: The North Karelia Project Experience / P. Jousilahti et al. *P. Glob. Heart.* 2016. Vol. 11 (2). P. 207–212.
42. Aronow W. S. Reduction in dietary sodium improves blood pressure and reduces cardiovascular events and mortality. *Annals of Translational Medicine.* 2017. Vol. 5 (20). P. 405.

43. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies / A. Mente et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 388, Issue 10043. P. 465–475.
44. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. № 956. P. 61–84. DOI: 10.1007/5584\_2016\_147.
45. The Science of Salt: A regularly updated systematic review of the implementation of salt reduction interventions (March – August 2016) / J. A. Santos, et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017. Vol. 19, Issue 4. P. 439–451.
46. Волошина І. М. Менеджмент споживання кухонної солі при артеріальній гіпертензії. *Патологія*. 2018. Т. 15, № 1 (42). С. 122–126.
47. Patel Y., Joseph J. Sodium Intake and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Dec. 13. Vol. 21, No. 24. P. 9474. DOI: 10.3390/ijms21249474.
48. Волошина І. М., Кривенко В. І., Дейнега В. Г. Сіль при гіпертензії: вживати неможливо відмовитись? *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 5 (49). С. 47–52.
49. Cogswell M. E., Mugavero K., Bowman B. A., Frieden T. R. Dietary Sodium and Cardiovascular Disease Risk – Measurement Matters. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375. P. 580–586.
50. Woodward A. M., Appel L. J. Effects of dietary sodium and the DASH diet on the occurrence of headaches: results from randomised multicentre DASH-Sodium clinical trial. *BMJ Open*. 2014. Vol. 4, Issue 12. e006671.
51. Kjeldsen S. E., Narkiewicz K., Burnier M., Oparil S. The INTERSALT Study and the complex relationship between salt intake and blood pressure. *Blood Press*. 2017, Apr. Vol. 26, No. 2. P. 65–66. DOI: 10.1080/08037051.2016.1274957. Epub 2017 Jan. 4.
52. INTERSALT Research Group. Urinary sodium-to-potassium ratio and intake of sodium and potassium among men and women from multiethnic general

- populations: the INTERSALT Study / T. Iwahori et al. *Hypertens Res.* 2019. № 17. DOI: 10.1038/s41440-019-0263-1.
53. Rejec B., Golja P., Hlastan Ribič C., Klemenc M. Sodium and Potassium Intake in Residents of Retirement Homes. *Nutrients.* 2020. Sep. 6. Vol. 12, No. 9. P. 2725. DOI: 10.3390/nu12092725.
54. Titze J., Luft F. C. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int.* 2017, Jun. Vol. 91, No. 6. P. 1324–1335. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.034.
55. Long-Term Effect of Salt Substitute on All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: An Exploratory Follow-Up of a Randomized Controlled Trial / H. Sun et al. *Front Cardiovasc Med.* 2021. May 17. Vol. 8. P. 645902. DOI: 10.3389/fcvm.2021.645902. eCollection 2021.
56. Greer R.C., M. Henry. Potassium-Enriched Salt Substitutes as a Means to Lower Blood Pressure: Benefits and Risks. *Hypertension.* 2020. Feb. Vol.75, No. 2 P.266-274. doi: 10.1161/HypertensionAHA.119.13241.
57. Бабкин А. П., Гладких В. В. Роль поваренной соли в развитии артериальной гипертензии. *Международный медицинский журнал.* 2009. № 3. С. 40–45.
58. Proposed Nomenclature for Salt Intake and for Reductions in Dietary Salt / R. C. Norm et al. *J. Clin. Hypertens.* 2015. Vol. 17, No. 4. P. 247–251. DOI: 10.1111/jch.12442.
59. Puska P., Jaini P. The North Karelia Project: Prevention of Cardiovascular Disease in Finland Through Population-Based Lifestyle Interventions. *Am J Lifestyle Med.* 2020. Mar 19 Vol. 14, No. 5. P. 495-499. DOI: 10.1177/1559827620910981. eCollection Sep-Oct 2020.
60. Resequencing Epithelial Sodium Channel Genes Identifies Rare Variants Associated With Blood Pressure Salt-Sensitivity: The GenSalt Study / X. Gu et al. *Am. J. Hypertens.* 2018. Jan. 12. Vol. 31, No. 2. P. 205–211. DOI: 10.1093/ajh/hpx169.
61. The effects of genes implicated in cardiovascular disease on blood pressure response to treatment among treatment-naive hypertensive African Americans in

- the GenHAT study / A. N. Do et al. *Randomized Controlled Trial J. Hum Hypertens.* 2016, Sep. Vol. 30, No. 9. P. 549–554. DOI: 10.1038/jhh.2015.121. Epub 2016 Jan 21.
62. Dietary Salt Fact Sheet and Call to Action: The World Hypertension League, International Society of Hypertension, and the International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / N. R. Campbell et al. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2016. Vol. 18, No. 11. P. 1082–1085.
63. Hipgrave D. B., Chang S., Li X., Wu Y. Salt and Sodium Intake in China. *JAMA.* 2016. Vol. 315, No. 7. P. 703–705. DOI: 10.1001/jama.2015.15816.
64. Dong J., Zhao X.Y., Mi J., Chang H.Y. The evaluation of dietary salt and potassium intake assessed by two 24-hour urine specimens among 284 primary and secondary school students. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2019. Feb 6 Vol. 53, No. 2 P.185-190. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.02.012.
65. Choi S. E., Brandeau M. L., Basu S. Expansion of the National Salt Reduction Initiative. *Medical Decision Making.* 2016. Vol. 36, Issue 1. P. 72–85.
66. Henkin R. I. Effects of smell loss (hyposmia) on salt usage *Nutrition.* 2014. Jun Vol.30, No. 6. P.690-695. DOI:10.1016/j.nut.2013.11.003. Epub 2013 Nov 19.
67. Jayedi A., Ghomashi F., Zargar M. S., Shab-Bidar S. Dietary sodium, sodium-to-potassium ratio, and risk of stroke: A systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2019, Jun. Vol. 38, No. 3. P. 1092–1100. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.017. Epub 2018 Jun. 1.
68. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake / M. O'Donnell et al. *Eur. Heart. J.* 2020. Sep. 14. Vol. 41, No. 35. P. 3363–3373. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa586.
69. Sodium and Potassium Intake: Effects on Chronic Disease Outcomes and Risks / S. J. Newberry et al. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).* 2018, Jun. Report No.: 18-EHC009-EF.
70. Батюшкин М. М. Проспективное исследование влияния порога вкусовой чувствительности к поваренной соли на сердечно-сосудистые осложнения.

- Российский кардиологический журнал*. 2015. № 9. С. 19–24. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-19-24.
71. Henkin R. I., Gill J. R., Bartter F. C. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortisol insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and serum concentration. *J. Clin. Invest.* 1963. Vol. 42. P. 727–735.
72. Давиденко В. Ю. Порівняльний аналіз різних методів визначення смакової чутливості у пацієнтів із повною втратою зубів. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2015. Т. 15, вип. 1 (49). С. 8–13.
73. Pilic L., Pedlar C. R., Mavrommatis Y. Salt-sensitive hypertension: mesms and effects of dietary other lifestyle factors. *Nutr. Rev.* 2016. Vol. 74 (10). P. 645–658. DOI: 10.1093/nutrit/nuw028.
74. Weinberger M. H. Salt-sensitive of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996. Vol. 27. P. 481–490.
75. Weinberger M. H., Fineberg N. S., Fineberg E., Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertens.* 2001. Vol. 37, Part 2. P. 429–432.
76. Bovee D. M. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2020. № 319 (5). P. 729–745. DOI: 10.1152/ajprenal.00407.2020.
77. Kim H., Andrade F. C. D. Diagnostic status of hypertension on the adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *Preventive Medicine Reports*. 2016. Vol. 4. P. 525–531.
78. Mutchler S.M., Kirabo A., Kleyman T.R., et al. Epithelial Sodium Channel and Salt-Sensitive Hypertension. // *Hypertension*. 2021 Mar 3;77(3):759-767. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
79. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналітично-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ, 2014. 280 с.



80. Kawarazaki W., Fujita T. Kidney and epigenetic mechanisms of salt-sensitive hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021, May. Vol. 17, No. 5. P. 350–363. DOI: 10.1038/s41581-021-00399-2. Epub 2021 Feb. 2.
81. Pitzer A. L., Van Beusecum J. P., Kleyman T. R., Kirabo A. ENaC in Salt-Sensitive Hypertension: Kidney and Beyond. *Curr. Hypertens Rep.* 2020. Aug. 27. Vol. 22, No. 9. P. 69. DOI: 10.1007/s11906-020-01067-9.
82. Ohishi M. Hypertension, cardiovascular disease, and nocturia: a systematic review of the pathophysiological mechanisms. *Hypertens Res.* 2021 Jul. Vol. 44, No. 7. P. 733–739. DOI:10.1038/s41440-021-00634-0. Epub 2021 Mar 3.
83. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk / H. R. Warren et al. *Nat. Genet.* 2017. Vol. 49, No. 3. P. 403–415.
84. Dudchenko I. A., Pristupa L. N., Ataman A. V., Garbuzova V. Yu. Genetic dependency of blood pressure and heart rate in patients with arterial hypertension and obesity. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2014. Issue 5–6. P. 40–46.
85. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a caucasian population / J. A. Staessen et al. *Journal of Hypertension.* 2001. Vol. 19, No. 8. P. 1349–1358.
86. Zhang J. R., Hu W. N., Li C. Y. A Review of the Epidemiological Evidence for Adducin Family Gene Polymorphisms and Hypertension. *Cardiology Research and Practice.* 2019. Vol. 2019. Article ID 7135604, 6 pages.
87. Luft C. Genetic of essential hypertension. *Hypertension.* 2004. № 43. P. 1155–1159.
88. Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh et al. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016. Vol. 38, No. 3. P. 268–277. DOI: 10.3109/10641963.2015.1116543. Epub 2016 March 30.
89. Shalimova A. Heart and vascular remodeling in essential hypertension and type 2 diabetes is dependent on genetic polymorphisms. *Vessel Plus.* 2017. Vol. 1. P. 84–90.

90. Padmanabhan S., Aman A., Dominiczak A. F. Genomics of hypertension. *Pharmacol Res.* 2017, Jul. Vol. 121. P. 219–229. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.04.031. Epub 2017 May 8.
91. Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górzyńska M., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Jul. 1. Vol. 21, No. 13. P. 4709. DOI: 10.3390/ijms21134709.
92. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М. Генетичні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих на ішемічну хворобу серця. *Артеріальна гіпертензія.* 2013. № 5. С. 16–20.
93. Lechner K., Schunkert H. Personalised treatment concepts for arterial hypertension. *Herz.* 2021. Vol. 46, No. 1. P. 91–104. DOI: 10.1007/s00059-020-05010-1.
94. Gene and environmental interactions according to the components of lifestyle modifications in hypertension guidelines / Y. Kokubo et al. *Environmental Health and Preventive Medicine.* 2019. Vol. 24. P. 19.
95. Дзяк Г. В., Колесник Т. В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью. *Укр. кардіол. журнал.* 2008. № 2. С. 37–43.
96. Кравчук П. Г., Ольховський Д. В., Кадикова В. І. Сучасне уявлення про значення поліморфізму генів у патогенезі артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну серцеву недостатність: контент-аналіз. *Клін. та експерим. патологія.* 2012. Т. 11, № 1 (39). С. 186–190.
97. Sydorchuk L. P., Amosova K. M. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension. *The New Armenian Medical Journal.* 2011. Vol. 5, No. 2. P. 35–43.
98. ACE Gene I/D Polymorphism and Obesity in 1,574 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / Y. H. Pan et al. *Dis. Markers.* 2016. Vol. 2016. P. 7420540.
99. Ghafar M. T. A. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential

- hypertension. *Steroids*. 2020. Vol. 163. P. 108701. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108701.
100. Маркель А. Л. Генетика и патофизиология низкорениновой артериальной гипертензии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018. № 22 (8). P. 1000–1008. DOI: 10.18699/VJ18.443.
101. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / A. Mondry et al. *BMC Nephrol*. 2005. Vol. II, № 6 (1). P. 1–10.
102. Rodriguez-Iturbe B., Johnson R. J. Genetic Polymorphisms in Hypertension: Are We Missing the Immune Connection? *Am. J. Hypertens*. 2019. Vol. 32, No. 2. P. 113–122. DOI: 10.1093/ajh/hpy168.
103. Абдуллаева Г. Ж., Хамидуллаева Г. А., Нагай А. В. Эффективность индапамида, ассоциированная с G460T-полиморфизмом гена  $\alpha$ -аддуцина, у больных артериальной гипертензией узбекской национальности. *Medicine*. 2014. № 7. С. 2–8.
104. Kiang K M, Leung G K. A Review on Adducin from Functional to Pathological Mechanisms: Future Direction in Cancer. *Biomed Res Int*. 2018. May 16;2018:3465929. DOI: 10.1155/2018/3465929. eCollection 2018.
105. Polymorphism Gly460Trp of alpha-adducin gene and predisposition to essential hypertension. The role of gene-environment interactions in the development of the disease in Russian population / A. V. Polonikov et al. *Kardiologiia*. 2011. Vol. 51, No. 10. P. 33–39.
106. Investigation of the MGP promoter and exon 4 polymorphisms in patients with ischemic stroke in the Ukrainian population / A. V. Ataman et al. *Journal of Cell and Molecular Biology*. 2012. Vol. 10, No. 1. P. 19–26.
107. Dubovyk Ye. I., Harbuzova V. Yu., Ataman A. V. G-1639A but Not C1173T VKORC1 Gene Polymorphism Is Related to Ischemic Stroke and Its Various Risk Factors in Ukrainian Population. *BioMed. Research International*. 2016. Vol. 2016. Article ID 1298198. DOI: 10.1155/2016/1298198.

108. Manosroi W, Williams G H. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1. Vol.40, No. 3. P.825-856. DOI: 10.1210/er.2018-00071.
109. Zharinova V. Yu., Shapovalenko I. S., Voinarovska H. P. Prohnostychnе znachennia osnovnykh faktoriv kardiovaskuliarnoho ryzyku u liudei z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia vikom ponad 60 rokiv. *Simeina medytsyna.* 2018. Vol. 4. P. 70–73. DOI: 10.30841/2307-5112.4.2018.161073.
110. Bylchenko A. V. Novoe v dyahnostyke y kontrole lechenyia arteryalnoi hypertenzyu. *Therapia. Ukrainskyi medychnyi visnyk.* 2016. Vol. 10. P. 17–20.
111. Orlova Y. A., Kurlykina N. V., Serezenina E. M. Thiazide and Thiazide-Like Diuretics in Therapy of Arterial Hypertension. *Kardiologiya.* 2019. Vol. 59, No. 11. P. 84–94. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.2653.
112. Контролируемая монотерапия диуретиками у больных артериальной гипертонией: эффективность и метаболическая безопасность / А. А. Семенкин и др. *Терапевтический архив.* 2016. Т. 88, № 9. DOI: 10.17116/terarkh201688959-64.
113. Cameron A. C., Lang N. N., Touyz R. M. Drug treatment of hypertension: focus on vascular health. *Drugs.* 2016. Vol. 76, No.16. P.1529–1550. DOI:10.1007/s40265-016-0642-8
114. A review of the prescribing trend of thiazide-type and thiazide-like diuretics in hypertension: A UK perspective / R. J. McNally et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019. Vol. 85, No. 12. P. 2707–2713. DOI: 10.1111/bcp.14109.
115. Cecchin E., Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Genes (Basel.)* 2020. Vol. 11, No. 6. P. 679. DOI: 10.3390/genes11060679.
116. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: a systematic review and meta-analysis / G. C. Roush et al. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2018. Vol. 20, No. 10. P. 1507–1515. DOI: 10.1111/jch.13386. PMID: 30251403.

117. Serkan A., Enver A. All diuretics used in the treatment of hypertension are not the same. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2017. Vol. 45, No. 1. P. 94–101. DOI: 10.5543/tkda.2016.93137.
118. Titko T., Perekhoda L., Drapak I., Tsapko Y. Modern trends in diuretics development. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2020, December. Vol. 15, No. 208. P. 112855.
119. Ellison D. H. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *CJASN.* 2019, August. Vol. 14, No. 8. P. 1248–1257. DOI: 10.2215/CJN.09630818.
120. Хайтович М. В. Персоналізована антигіпертензивна терапія. *Медична наука України.* 2015. Т. 11, № 1–2. С. 29.
121. Melville S., Byrd J. B. Personalized Medicine and the Treatment of Hypertention. *Curr. Hypertens. Rep.* 2019. Vol. 21, No. 2. P. 13. DOI: 10.1007/s11906-019-0921-3.
122. Dickmann L., Ware J. A. Pharmacogenomics in the age of personalized medicine. *Drug. Discov. Today Technol.* 2016. № 21. P. 11–16. DOI: 10.1016/j.ddtec.2016.11.003.
123. Абдуллаева Г. Ж., Нагай А. В., Хафизова Л. Ш., Хамидуллаева Г. А. Солечувствительная артериальная гипертензия и G460T-полиморфизм гена  $\alpha$ -аддуцина. *Инновации и прогресс в кардиологии : материалы конгресса (Казань, 24–26 сентября 2014 г.).* Казань, 2014. С. 39–40.
124. Polymorphisms of  $\alpha$ -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension / D. Cusi et al. *Lancet.* 1997. Vol. 349, No. 9062. P. 1353–1357.
125. Polymorphism of alpha-adducin in Japanese patients with essential hypertension / S. Tamaki et al. *Hypertension Research.* 1998. Vol. 21, No. 1. P. 29–32.
126. Both angiotensinogen M235T and  $\alpha$ -adducin G460W polymorphisms are associated with hypertension in the Japanese population / Y. Nakamura et al. *Journal of Human Hypertension.* 2007. Vol. 21, No. 3. P. 253–255.
127. Association of interactions between dietary salt consumption and hypertension-susceptibility genetic polymorphisms with blood pressure among

- Japanese male workers / T. Imaizumi et al. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017. Vol. 21, No. 3. P. 457–464. DOI: 10.1007/s10157-016-1315-3.
128. Alpha-adducin gene polymorphism is associated with essential hypertension in Chinese: a case-control and family-based study / Z. Ju et al. *J. Hypertens.* 2003, Oct. Vol. 21, No. 10. P. 1861–1868.
129. Relationship between ADD1 Gly460Trp gene polymorphism and essential hypertension in Madeira Island / A. C. Sousa et al. *Medicine (Baltimore)*. 2017, Oct. Vol. 96, No. 42. P. e7861. DOI: 10.1097/MD.00000000000007861.
130. Alpha Adducin G460T Variant is a Risk Factor for Hypertension in Tunisian Population / H. Soualmia et al. *Clin. Lab.* 2016. Vol. 62, No. 5. P. 765–770.
131. Alpha-adducin polymorphism in hypertensives of South African ancestry / C. Barlassina et al. *Am. J. Hypertens.* 2000. Vol. 13. P. 719–723.
132. Association between alpha-adducin gene rs4963 polymorphism and hypertension risk in Asian population: a meta-analysis / Y. L. Qu et al. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2016. Nov. 30. Vol. 62, No. 13. P. 62–64. DOI: 10.14715/cmb/2016.62.13.11.
133. Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: A meta-analysis on hypertension risk / P. Ramu et al. *Indian. J. Hum. Genet.* 2010, Jan. Vol. 16, No. 1. P. 8–15. DOI: 10.4103/0971-6866.64938.
134. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and essential hypertension in Korea / M. H. Shin et al. *J. Korean Med. Sci.* 2004, Dec. Vol. 19, No. 6. P. 812–814.
135. No association between alpha-adducin 460 polymorphism and essential hypertension in a Japanese population / K. Ishikawa et al. *Am. J. Hypertens.* 1998. Vol. 11. P. 502–506.
136. Larson N., Hutchinson R., Boerwinkle E. Lack of association of 3 functional gene variants with hypertension in African Americans. *Hypertension.* 2000, Jun. Vol. 35, No. 6. P. 1297–1300.

137. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis of 22 studies including 14303 cases and 15961 controls / K. Liu et al. *PLoS One*. 2010. Vol. 5, No. 9. Article ID e13057.
138. Kaplan İ, Sancaktar E, et al. Gene polymorphisms of adducin GLY460TRP, ACE I/D, AND AGT M235T in pediatric hypertension patients. *Med Sci Monit*. 2014 Sep 28. Vol. 20. P.1745-50. DOI: 10.12659/MSM.892140.
139. Manunta P., Barlassina C., Bianchi G. Adducin in essential hypertension. *FEBS Letters*. 1998. Vol. 430, Issue 1–2. P. 41–44. DOI: 10.1016/S0014-5793(98)00457-8
140. Matsuoka Y., Li X., Bennett V. Adducin: structure,function and regulation. *Cell. Mol. Life Sci*. 2000. Vol. 57, No. 6. P. 884–895. DOI: 10.1007/PL00000731.
141. Association between Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population / L. Ji et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, № 8. P. e72701.
142. Iatrino R., Manunta P., Zagato L. Salt Sensitivity: Challenging and Controversial Phenotype of Primary Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep*. 2016 Sep. Vol. 18, No. 9. P. 70. DOI: 10.1007/s11906-016-0677-y. Review.
143. Association of alpha-ADD1 gene and hypertension risk: a meta-analysis / X. Liao et al. *Medical Science Monitor*. 2015. Vol. 21. P. 1634–1641.
144. Jin H., Huang Y., Yang G. Association between  $\alpha$ -adducin rs4961 polymorphism and hypertension: a meta-analysis based on 40 432 subjects. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018. Vol. 120, No. 3. P. 4613–4619.
145. Genomic organization of the human  $\alpha$ -adducin gene and its alternately spliced isoforms / B. Lin et al. *Genomics*. 1995. Vol. 25, No. 1. P. 93–99.
146. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension / B. M. Psaty et al. *JAMA*. 2002. Vol. 287, № 13. P. 1680–1689.

147.  $\alpha$ -Adducin gene G614T polymorphisms in essential hypertension patients with high low density lipoprotein (LDL) levels / L. Wang et al. *Indian. J. Med. Res.* 2014.
148. Association between polymorphisms of alpha-adducin gene and essential hypertension in Chinese population / L. N. Zhang et al. *Biomed. Res. Int.* 2013. 451094. DOI: 10.1155/2013/451094. Epub 2012 Dec. 20.
149. Cooper-DeHoff R. M., Johnson J. A. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016, Feb. Vol. 12, No. 2. P. 110–122. DOI: 10.1038/nrneph.2015.176. Epub 2015 Nov. 23.
150. Rostafuroxin protects from podocyte injury and proteinuria induced by adducin genetic variants and ouabain / M. Ferrandi et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014, Nov. Vol. 351, No. 2. P. 278–287. DOI:10.1124/jpet.114.217133. Epub 2014 Sep. 3.
151. Kantaria N., Pantsulaia I., Andronikashvili I., Simonia G. Possible mechanism of development of salt sensitive essential hypertension. *Georgian. Med. News.* 2016, Sep. Vol. 258. P. 28–32.
152. Citterio L., Lanzani C., Manunta P. Polymorphisms, hypertension and thiazide diuretics. *Pharmacogenomics.* 2011, Nov. Vol. 12, No. 11. P. 1587–1604. DOI: 10.2217/pgs.11.110. Review.
153. Wenceslau C. F., Rossoni L. V. Rostafuroxin ameliorates endothelial dysfunction and oxidative stress in resistance arteries from deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats: the role of Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase/cSRC pathway. *Journal of Hypertension.* 2014. Vol. 32, No. 3. P. 542–554.
154. Oliveira-Paula G. H., Pereira S. C., Tanus-Santos J. E., Lacchini R. Pharmacogenomics and Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2019. Vol. 12. P. 341–359. DOI: 10.2147/PGPM.S230201.
155. Adducin (ADD1) Gene Polymorphism and New Onset of Diabetes Under the Influence of Selective Antihypertensive Therapy in Essential Hypertension /



- S. Gupta et al. *Curr. Hypertens. Rev.* 2019. Vol. 15, No. 2. P. 123–134. DOI: 10.2174/1573402114666180731111453.
156. Lanzani C., Citterio L., Glorioso N. Adducin- and Ouabain-Related Gene Variants Predict the Antihypertensive Activity of Rostafuroxin, Part 2: Clinical Studies. *Science Translational Medicine.* 2010. Vol. 2, No. 59. P. 59–87.
157. Main result of the ouabain and adducin for Specific Intervention on Sodium in Hypertension Trial (OASIS-HT): a randomized placebo – controlled phase – 2 dose – finding study of rostafuroxin / J. A. Staessen et al. *Trials.* 2011. Vol. 12, No. 13. URL: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-12-13>.
158. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council / F. Eljovich et al. *Hypertension.* 2016, Sep. Vol. 68, No. 3. P. e7-e46. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000047.
159. Alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study / K. Sugimoto et al. *J. Hypertens.* 2002, Sep. Vol. 20, No. 9. P. 1779-84. DOI:10.1097/00004872-200209000-00022. PMID: 12195119.
160. Association between the alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and systolic blood pressure in familial combined hyperlipidemia / E. Beeks et al. *Am. J. Hypertens.* 2001, Dec. Vol. 14, No. 12. P. 1185–1190. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02216-6.
161. Gažarová M., Galšneiderová M., Mečiarová L. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2019. Vol. 70, No. 3. P. 267–275. DOI: 10.32394/rpzh.2019.0077.

162. Мітченко О. І., Лутай М. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування : методичні рекомендації Українського товариства з атеросклерозу. Асоціації кардіологів України 2016 р. 2017. С. 1–44.
163. Електрокардіографія. Функціональні ЕКГ тести. Амбулаторне моніторування ЕКГ (за Холтером) та артеріального тиску : навч.-метод. посіб. до практичних занять з функціональної діагностики для студентів 5-го курсу медичних факультетів : у 3 ч. / В. А. Візір та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. Ч. 1. 103 с.
164. Колесник Т. В., Егоров К. Ю., Косова Г. А. Аналіз впливу особливостей добового профілю артеріального тиску на структурно-функціональний стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії в залежності від I/D поліморфізму гену АПФ. *Кардиология: от науки к практике*. 2018. № 2 (31). С. 56–66.
165. Гечко М. М., Чубірко К. І., Чопей І. В., Маршалик К. Е. Показники моніторингу артеріального тиску у пацієнтів із надлишковою вагою та ожирінням при редукції маси тіла. *Здоров'я нації*. 2016. № 1–2 (37–38).
166. Accuracy of blood-pressure monitors owned by patients with hypertension (ACCU-RATE study): a cross-sectional, observational study in central England / J. A. Hodgkinson et al. *Br. J. Gen. Pract.* 2020. Jul. 30. Vol. 70, No. 697. P. e548-e554. DOI: 10.3399/bjgp20X710381. Print 2020 Aug.
167. Гусаров Г. В. Добове моніторування артеріального тиску та його оцінка. I-Medic : статті. Київ, 2012. С. 1–4.
168. Kario K. Management of Hypertension in the Digital Era: Small Wearable Monitoring Devices for Remote Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2020, Sep. Vol. 76, No. 3. P. 640–650. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14742. Epub 2020 Aug 3.
169. O'Brien E., White W. B., Parati G., Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2018, Jul. Vol. 20, No. 7. P. 1108–1111. DOI: 10.1111/jch.13275. DOI: 10.1111/jch.13275.

## ДОДАТКИ

*Додаток А*

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Yermolenko S., Orlovski V. The dependence of the parameters of daily blood pressure monitoring on body mass index in patients with arterial hypertension // *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 2019; 7(3): 183-189. DOI:10.21272/eumj.2019;7(3):183-189 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та формулювання висновків). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, *Google Scholar*, *Worldcat*.

2. Yermolenko S. A., Orlovskiy V. F., Moiseyenko I. O., Orlovskiy O. V. The influence of salt-sensitivity on the blood pressure daily profile in patients with arterial hypertension // *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*, 2020; VIII(30), Issue:244, P.38-40. DOI:10.31174/SEND-NT2020-244VIII30-09 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до переліку наукових фахових видань, *Google Scholar*, *Index Copernicus*, *ULRICHS WEB GLOBAL SERIALS DIRECTORY*, *UNION OF INTERNATIONAL ASSOCIATIONS YEARBOOK*, *SCRIBD*, *ACADEMIA.EDU*.

3. Svitlana Yermolenko, Yaroslav Chumachenko, Viktor Orlovskiy, Irina Moiseyenko, Oleksandr Orlovskiy. The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population // *International Journal of Hypertension* 2021; Article ID 5596974, 9 pages. DOI:10.1155/2021/5596974 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до *PUBMED/MEDLINE*, *Scopus*, *Index Copernicus*.

4. Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсеєнко І. О., Колногуз А. В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від

Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // *Запорожский медицинский журнал*. 2021; Т.23 №4(127) DOI:10.14739/2310-1210.2021.4.225022. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Web of Science*.

5. Єрмоленко С.А., Орловський В.Ф., Жаркова А.В., Орловський О.В., Романов Р.А. Лікування діуретиками хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від солечутливості // *Сімейна медицина*. 2021; №4 (96), С. 84-89. DOI:10.30841/2307-5112.4.2021.249433. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, *Google Scholar*, *Index Copernicus*.

6. Yermolenko S. The dependence of the parameters of daily blood pressure monitoring on body mass index in patients with arterial hypertension. // Abstract book of International Scientific and Practical Conference of Student, Postgraduates and Young Scientists: «BIOMEDICAL PERSPECTIVES» Sumy State University 10.2019. – P.141.

7. Єрмоленко С.А. Гіпотензивна ефективність тiazидних діуретиків в залежності від поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина 1 у хворих на солечутливу артеріальну гіпертензію II стадії. *Сучасний рух науки: тези доп. X міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 2-3 квітня 2020 р.* – Дніпро, 2020. – Т.1. – С.811. (форма участі – доповідь онлайн).

8. Єрмоленко С.А. Солечутливість у хворих на артеріальну гіпертензію // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» Івано-Франківськ 18.06.2020, Івано-Франківськ, 2020. - С. 26.

9. Єрмоленко С.А. Залежність солечутливості від GLY460TRP поліморфізму гена альфа-аддуцина у хворих на артеріальну гіпертензію. *Науково - практична онлайн конференція з міжнародною участю «Здорова*

людина – запорука здорового суспільства. Роль сімейного лікаря.» 4-5.06.2020.  
(форма участі – доповідь онлайн).

10. Єрмоленко С.А. Гіпотензивна ефективність тiazидних діуретиків в залежності від поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина 1 у хорих на солечутливу артеріальну гіпертензію II стадії. // *The 3rd International scientific and practical conference —Topical issues of modern science, society and education (October 3-5, 2021), Kharkiv, Ukraine. 2021.- С.137-139.*

## Копії актів упровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор СумДУ  
Сергій ЛЕОНОВ  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** застосування визначення Gly460Trp поліморфізма гена ADD1 для прогнозування ризику виникнення артеріальної гіпертензії.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксівич; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Ермоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Svitlana Yermolenko ,Yaroslav Chumachenko , Viktor Orlovskyi , Irina Moiseyenko ,Oleksandr Orlovskyi . The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population //International Journal of Hypertension Volume 2021, Article ID 5596974, p. 1-9.
4. **Впроваджено** у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, протокол № 11 від 08.02.2022 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів в навчальному процесі та дозволять поглибити знання студентів про генетичну детермінованість солечутливої артеріальної гіпертензії.
6. **Термін впровадження:** з вересня 2021 р. по грудень 2021 р.
7. **Зауваження і пропозиції:**

Відповідальний за впровадження:  
Доцент кафедри сімейної медицини  
з курсом дерматовенерології



Альбіна ЖАРКОВА

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Перший проректор СумДУ  
 Сергій ЛЕОНОВ  
 «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація антигіпертензивної терапії тiazидними діуретиками у хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану з Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксівич; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А.В., Моїсеєнко І.О., Колногуз А.В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // Запорозький медичний журнал. Том 23 № 4 (127) июль-август 2021 г.
4. **Впроваджено** у навчальний процес кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології, протокол № 11 від 08.02.2022 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів в навчальному процесі медичного інституту та дозволять поглибити знання студентів щодо генетичної детермінованості ефективності діуретичної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію.
6. **Термін впровадження:** з вересня 2021 р. по грудень 2021 р.
7. **Зауваження і пропозиції:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Відповідальний за впровадження:**  
 Доцент кафедри сімейної медицини  
 з курсом дерматовенерології

Альбіна ЖАРКОВА

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор СумДУ

Сергій ЛЕОНОВ

«    »    20 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація антигіпертензивної терапії тiazидними діуретиками у хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану з Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А.В., Моїсеєнко І.О., Колногуз А.В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // Запорозький медичний журнал. Том 23 № 4 (127) июль-август 2021 г.
4. **Впроваджено** у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, протокол № 13 від 11.01.2022 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів в навчальному процесі медичного інституту та дозволять поглибити знання студентів щодо генетичної детермінованості ефективності діуретичної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію.
6. **Термін впровадження:** з вересня 2021 р. по грудень 2021 р.
7. **Зауваження і пропозиції:**

**Відповідальний за впровадження:**  
Доцент кафедри внутрішньої медицини  
з центром респіраторної медицини



Ганна ФАДЕССА





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** застосування визначення Gly460Trp поліморфізма гена ADD1 для прогнозування ризику виникнення артеріальної гіпертензії.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Svitlana Yermolenko ,Yaroslav Chumachenko , Viktor Orlovskiy , Irina Moiseyenko ,Oleksandr Orlovskiy . The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population //International Journal of Hypertension Volume 2021, Article ID 5596974, p. 1-9.
4. **Впроваджено** у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, протокол № 13 від 11.01.2022 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів в навчальному процесі та дозволять поглибити знання студентів про генетичну детермінованість солечутливої артеріальної гіпертензії.
6. **Термін впровадження:** з вересня 2021 р. по грудень 2021 р.
7. **Зауваження і пропозиції:**

---



---



---

**Відповідальний за впровадження:**  
 Доцент кафедри внутрішньої медицини  
 з центром респіраторної медицини



Ганна ФАДССВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»

керівник закладу, у якому проведено впровадження  
2021р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

- Назва пропозиції для впровадження:** Застосування визначення Gly460Ttp поліморфізма гена ADD1 для прогнозування ризику виникнення артеріальної гіпертензії.
- Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д.мед.н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
- Джерело інформації:** Svitlana Yermolenko, Yaroslav Chumachenko, Victor Orlovskiy, Irina Moiseyenko, Oleksandr Orlovskiy. The Association between Gly460Ttp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population // International Journal of Hypertension Volume 2021, Article ID 5596974, p. 1-9.
- Впроваджено у навчальний процес на кафедрі загальної практики, сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії**  
.....протокол № 10 від « 26 » 11 2021 р.
- Результати впровадження:** використання результатів дослідження Єрмоленко С.А. , Чумаченко Я.В., Орловський В.Ф., Моїсеєнко І.О. та Орловський О.В. в навчальному процесі дозволить поглибити знання студентів про генетичну детермінованість солечутливої артеріальної гіпертензії.
- Термін впровадження:** з 25.09 2021 р. по 01.12 2021 р.

Зауваження і пропозиції:

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри ЗП – СМ,  
дерматовенерології з курсом  
психіатрії к.мед.н., доцент

 Кульбачук А.С.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація антигіпертензивної терапії тiazидними діуретиками у хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану з Gly460Ttr поліморфізмом гена ADD1.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д.мед.н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Єрмоленко С.А., Орловський В.Ф., Орловський О.В., Жаркова А.В., Моїсєєнко І.О., Колногуз А.В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Ttr поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // Запорозький медичний журнал. Том 23 № 4 (127) июль-август 2021 г.
4. **Впроваджено у навчальний процес на кафедрі загальної практики, сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії**  
.....**протокол № 9 від « 25 » 11 2021 р.**
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Єрмоленко С.А., Орловський В.Ф., Жаркова А.В., Моїсєєнко І.О., Колногуз А.В. впроваджені в лекційний матеріал, практичне заняття, самостійну роботу студентів в навчальному процесі медичного інституту та дозволять поглибити знання студентів щодо генетичної детермінованості ефективності діуретичної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію.
6. **Термін впровадження:** з 03.09 2021 р. по 25.11 2021 р.

**Зауваження і пропозиції:**

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ЗП – СМ,  
дерматовенерології з курсом  
психіатрії к.мед.н.доцент

Кульбачук А.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
проф. В. ДВОРНИК

(підписати в двох примірниках)  
« 15 » 12 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Застосування визначення Gly460Trp поліморфізма гена ADD1 для прогнозування ризику виникнення артеріальної гіпертензії.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Svitlana Yermolenko ,Yaroslav Chumachenko , Viktor Orlovskiy , Irina Moiseyenko ,Oleksandr Orlovskiy . The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population //International Journal of Hypertension Volume 2021, Article ID 5596974, p. 1-9.
8. **Впроваджено у навчальний процес** на кафедрі внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Полтавського державного медичного університету (протокол № 8 від «06» грудня 2021 р.
4. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Єрмоленко С.А., Чумаченко Я.В., Орловський В.Ф, Моїсеєнко І.О. та Орловський О.В. в навчальному процесі дозволили поглибити знання студентів про генетичну детермінованість солечутливої артеріальної гіпертензії.
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2021 р. по 01.12.2021 р.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2

з професійними хворобами

д-р мед. наук, професор



І. КАТЕРЕНЧУК

« 15 » 12 2021 р

«ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
проф. В. ДВОРНИЙ  
«15» 12 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оптимізація антигіпертензивної терапії тiazидними діуретиками у хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану з Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А.В., Моїсєнко І.О., Колногуз А.В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // Запорозький медичний журнал. Том 23 № 4 (127) июль-август 2021 г.
4. **Впроваджено** у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Полтавського державного медичного університету (протокол № 8 від «06» грудня 2021 р.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Єрмоленко С.А. Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А.В., Моїсєнко І.О., Колногуз А.В. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів в навчальному процесі медичного інституту матеріали дозволили поглибити знання студентів щодо генетичної детермінованості ефективності діуретичної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію.
6. **Термін впровадження:** з 01.09.2021 р. по 01.12.2021 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** немає

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2

з професійними хворобами

д-р мед. наук, професор



I. КАТЕРЕНЧУК

«15» 12 2021 р

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

керівник заст. (п). У якому проведено впровадження

2021 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація антигіпертензивної терапії тiazидними діуретиками у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсєєнко І. О., Колногуз А. В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // Запорозький медичний журнал. Том 23 № 4 (127) июль-август 2021 г.
4. **Місце впровадження:** терапевтичне відділення
5. **Термін впровадження:** з 01.09. 2021 р. по 01.10. 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:**
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** профілактика ускладнень артеріальної гіпертензії, зменшення рівня артеріального тиску, генетичнодетермінований контроль артеріального тиску дозволяє своєчасно досягнути цільового рівня артеріального тиску.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику.

„04” 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження



(підпис)

Завідуючий відділенням

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

керівник закладу, у якому проведено впровадження

„16” 02 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація антигіпертензивної терапії тiazидними діуретиками у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсеєнко І. О., Колногуз А. В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // Запорозький медичний журнал. Том 23 № 4 (127) июль-август 2021 г.
4. **Місце впровадження:** \_\_\_\_\_
5. **Термін впровадження:** з 01.09. 2021 р. по 01.12. 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** \_\_\_\_\_
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** профілактика ускладнень артеріальної гіпертензії, зменшення рівня артеріального тиску, генетичнодетермінований контроль артеріального тиску дозволяє своєчасно досягнути цільового рівня артеріального тиску.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику.

„16” 02 2022 р.

Відповідальний за впровадження

Завідуючий відділенням

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КМД "Міська лікарня №10" ЗМП  
 Терещук С.П.  
 керівник закладу, у якому проведено впровадження  
 11 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація антигіпертензивної терапії тiazидними діуретиками у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Ttr поліморфізму гена ADD1.
- Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Ермоленко Світлана Анатоліївна.
- Джерело інформації:** Ермоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсєнко І. О., Колногуз А. В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Ttr поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // Запорожский медицинский журнал. Том 23 № 4 (127) июль-август 2021 г.
- Місце впровадження:** КМД "Міська лікарня №10" ЗМП
- Термін впровадження:** з 07.05 2021 р. по 26.11 2021 р.
- Загальна кількість спостережень:** \_\_\_
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** профілактика ускладнень артеріальної гіпертензії, зменшення рівня артеріального тиску, генетичнодетермінований контроль артеріального тиску дозволяє своєчасно досягнути цільового рівня артеріального тиску.
- Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику.

" 26 " 11 2021 р.

Відповідальний за впровадження

  
 (підпис)

Терещук С.П.  
 П.І.П зав.відділення  
 терапії №10-ї міської  
 лікарні



ЗАТВЕРДЖУЮ

*Директор КНП «Міська лікарня №10» З.М.Р.*

*Горюхінський С.Г.*

керівник закладу, у якому проведено впровадження

11 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення діагностики солечутливої артеріальної гіпертензії.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксівич; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Svitlana Yermolenko, Yaroslav Chumachenko, Viktor Orlovskiy, Irina Moiseyenko, Oleksandr Orlovskiy . The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population //International Journal of Hypertension Volume 2021, Article ID 5596974, pages 1-9.
4. **Місце впровадження:** *КНП «Міська лікарня №10» З.М.Р.*
5. **Термін впровадження:** з *08.09.* 2021 р. по *21.11.* 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** \_\_\_\_\_
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** верифікація Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 у хворих н артеріальну гіпертензію дозволяє своєчасно призначити відповідну схему лікування
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

„21” 11 2021 р.

Відповідальний за впровадження

  
(підпис)

*Горюхінський С.Г.*  
П.І.П зав.відділення

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Полтавського  
обласного клінічного медичного  
кардіоваскулярного центру  
доцент Вакуленко К.Є.



2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація антигіпертензивної терапії тіазидними діуретиками у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Ttr поліморфізму гена ADD1.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксович; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсеєнко І. О., Колногуз А. В. Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Ttr поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина // Запорозький медичний журнал. Том 23 № 4 (127) июль-август 2021 г.
4. **Місце впровадження:** кардіологічні відділення ПОМККВЦ
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2021 2021 р. по 01.12.2021 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 17
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** профілактика ускладнень артеріальної гіпертензії, зменшення рівня артеріального тиску, генетичнодетермінований контроль артеріального тиску дозволяє своєчасно досягнути цільового рівня артеріального тиску.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику.

„14” \_\_\_\_\_ 2021 р.

Відповідальна за впровадження

доц. Циганенко І.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Поставського  
обласного клінічного медичного  
кардіоваскулярного центру  
доцент Вакуленко К.С.



2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення діагностики солечутливої артеріальної гіпертензії.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, науково – навчальний медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1; д. мед. н., професор Орловський Віктор Феліксівич; аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Єрмоленко Світлана Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** Svitlana Yermolenko, Yaroslav Chumachenko, Viktor Orlovskiy, Irina Moiseyenko, Oleksandr Orlovskiy . The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population //International Journal of Hypertension Volume 2021, Article ID 5596974, pages 1-9.
4. **Місце впровадження:** кардіологічні відділення ПОМККВЦ
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2021 р. по 01.12.2021 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 8
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** верифікація Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 у хворих н артеріальну гіпертензію дозволяє своєчасно призначити відповідну схему лікування
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

„ 10 ” 12 2021 р

Відповідальна за впровадження

доц. Циганенко І.В.