

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на *правах рукопису*

Сидорчук Андрій Русланович

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**МЕХАНІЗМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ПРЕДИКТОРІВ
ЇХ РОЗВИТКУ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне

джерело _____ А.Р. Сидорчук

Науковий керівник Гарбузова Вікторія Юріївна, доктор біологічних
наук, професор

Суми – 2023

АНОТАЦІЯ

Сидорчук А.Р. Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я", за спеціальністю 222 "Медицина" – Сумський державний університет, Навчально-науковий медичний інститут, Суми, 2023.

Дисертація присвячена встановленню нових механізмів розвитку дисфункції ендотелію (ДЕ) за есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) з урахуванням гуморально-метаболічних, гендерних та молекулярно-генетичних чинників (поліморфізму генів ендотеліальної оксиду азоту синтази *NOS3* (786T>C, rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язуючого протеїну beta-3 *GNB3* (825C>T, rs5443)). Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і ранньої діагностики ДЕ за ЕАГ, стратифіковано групи ризику.

Хворих на ЕАГ для дослідження відбирали відповідно до рекомендацій національних (наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, Української асоціації кардіологів, 2017 року) та Європейських товариств кардіології і гіпертензії (ESC, ESH, 2018) [11, 13, 297]. Скринінговий відбір на відповідність критеріям включення / виключення пройшли 100 хворих на ЕАГ із ураженням органів-мішеней (гіпертофією лівого шлуночка (ГЛШ) – ЕАГ II стадії), від помірного до дуже високого серцево-судинного ризику (ССР). Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб без серцево-судинної патології. Середній вік хворих становив $57,85 \pm 8,02$ років, у групі контролю – $49,13 \pm 6,28$ років. Гендерний розподіл між групами спостереження суттєво не відрізнявся: серед хворих чоловіків (Ч) було 25,0%, жінок (Ж) – 75,0%, у контрольній групі – 37,5% і 62,5%, відповідно ($p > 0,05$). Особи дослідної та контрольної груп не перебували у родинних стосунках.

Робота виконана з дотриманням основних вимог GCP і GLP, а також біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі

людини. Дослідження носило проспективний, одномоментний характер, було когортним, за зразком "контроль-випадок". Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у ньому.

У 68% хворих на ЕАГ встановили обтяжений сімейний анамнез за серцево-судинною патологією, що було у 2,5 рази частіше, ніж у контролі – 27,08% ($p < 0,001$). 18% пацієнтів активно курили, тоді як у контролі таких було майже удвічі менше тільки – 8,33% ($\chi^2 = 2,39$; $p > 0,05$). 32% хворих мали компенсований ЦД 2 типу.

Поділ пацієнтів на групи спостереження проводили за тяжкістю ДЕ, ЕАГ (за ступенем елевації артеріального тиску (АТ)), показником індексу маси тіла (ІМТ), поліморфними варіантами генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443), товщиною "інтима-медіа" загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА: $< 0,9$ мм, $\geq 0,9$ мм), показником співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС норма, чи понад норма – Ж $> 0,85$ уо, Ч $> 0,95$ уо), розміром ОТ (норма, чи понад норма – Ч > 102 см, Ж > 88 см) та з урахуванням статі.

Для реалізації поставленої мети в роботі застосовано наступні методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу життя та хвороби, огляд, загальний аналіз крові та сечі, офісне вимірювання АТ, ЧСС); антропометричний (маса тіла, зріст, ІМТ, ОТ, ОС); біохімічний (глюкоза, креатинін, білірубін та його фракції, ферменти печінки, сечовина, сечова кислота); колориметричний (загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільностей (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із наступним розрахунком індексу атерогенності (ІА); сумарні метаболіти монооксиду нітрогену NO – NO/нітри/нітрати); імуноферментний (розчинна внутрішньосудинна молекула адгезії – sVCAM-1); інструментальні дослідження (ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, доплерографія сонних артерій для визначення ТІМ ЗСА і внутрішньої сонної артерії (ВСА), проба на реактивну гіперемію – ендотелій-залежну вазодилатацію плечової артерії (ЕЗВДПА); генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR) для визначення поліморфізму генів *NOS3*

(rs2070744), *GNB3* (rs5443) та встановлення транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК методом qRT-PCR зі зворотною транскрипцією; статистично-аналітичні методи. За потреби хворі пройшли офтальмологічне та неврологічне обстеження, консультацію кардіолога.

Електронну базу даних створили в програмі Excel[®] 2010 (Microsoft). Статистичні підрахунки виконали за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2010[™] та Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc., США).

Отримані нами результати засвідчують, що розвиток і прогресування ДЕ у хворих на ЕАГ асоціюють із поліморфізмом генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443), які реалізують свою транскрипційну активність через експресію білкових структур / ферментів залучених у механізмах діяльності окремих ланок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), каталізують широкий спектр метаболічних реакцій, опосередковано впливають на вазоактивні та нейрогуморальні процеси, а також визначають активність відповідних епігеномних структур.

Вперше виявили, що у популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 16,67% і 8,33%, що вірогідно не відрізняється від практично здорових. Алельний розподіл відповідає такому для європеїдів і не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*. Генотипи та алелі аналізованих генів не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ та тяжкості її перебігу. Натомість, наявність у генотипі *C*-алеля гена *NOS3*, чи *T*-алеля гена *GNB3* підвищує ймовірність ожиріння у обстежених майже у 6 і 10 разів [OR=5,60; OR=10,12; p<0,001], за протективної ролі *TT*- та *CC*-генотипів генів *NOS3* і *GNB3*, відповідно.

Знайшли подальшу еволюцію механізми розвитку ДЕ за ЕАГ, які характеризуються вазоактивними, структурними та метаболічними змінами і асоціюють із вищими рівнями систолічного і діастолічного АТ (САТ, ДАТ) – на 5,0-9,0% (p≤0,024), частішою змінами стінки артеріальних судин за збі-

льшеною ТІМ ЗСА ($\geq 0,9$ мм) на 29,05% ($p=0,013$), появою атеросклеротичних бляшок із одно-, чи двобічною локалізацією – на 24,77-27,62% ($p\leq 0,021$), а також зниженою транскрипційною активністю гена *NOS3* за рівнем мРНК ($< 0,5$ yo) – на 21,42% ($p=0,049$). Ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає за ТІМ ЗСА $\geq 0,9$ мм – у понад 3,5 рази [OR=3,61; $p=0,012$], за появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА – у 3,5-4 рази [OR=3,64-4,0; $p\leq 0,018$], а також за зниження експресії гена *NOS3* (мРНК $< 0,5$ yo) – у 3 рази [OR=3,08; $p=0,042$], відповідно. Помірна та виражена ДЕ підвищують ризик тяжчого перебігу ЕАГ у 3,2 і 5,5 разів [OR=3,24; OR=5,50; $p\leq 0,025$], відповідно. Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив асоціацію 786T>C поліморфізму гена *NOS3* зі збільшенням САТ (F=4,43; $p=0,015$) і ДАТ (F=3,14; $p=0,048$), зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO (F=71,11; $p<0,001$), зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* (F=8,71; $p<0,001$) та зростанням sVCAM-1 (F=6,96; $p=0,002$), особливо у носіїв мінорного C-алеля. При цьому аналіз ANOVA не довів асоціації гена *GNB3* (rs5443) із показниками гемодинаміки і функції ендотелію у обстежених пацієнтів.

Вперше деталізовано роль генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) у реалізації їх патогенетичного впливу на розвиток і прогресування ДЕ через спектр судинних, гуморальних та рецепторних сигнальних шляхів: наявність C-алеля гена *NOS3* (rs2070744) у генотипі хворих на ЕАГ, чи мінорного T-алеля гена *GNB3* (rs5443) підвищують ризики появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА у понад 3,5-10 разів [OR=4,63-9,84; $p\leq 0,019$], ДЕ за зниженням сумарних метаболітів NO крові (< 25 мкмоль/л) і зростанням судинного маркера запалення і атеросклерозу sVCAM-1 (> 1050 нг/мл) майже у 12 і 4 рази [OR=11,77 і OR=3,73; $p\leq 0,023$], відповідно; у хворих із C-алелем гена *NOS3* зростає ймовірність низької експресії гена *NOS3* (за рівнем мРНК $< 0,5$ yo) у 69 разів ($p<0,001$), а у пацієнтів із T-алелем гена *GNB3* підвищується ризик структурних змін стінок артеріальних судин за ТІМ ЗСА ($\geq 0,9$ мм) майже у 3 рази [OR=2,91; $p=0,027$].

Вперше у патогенезі розвитку тяжчого перебігу ДЕ за ЕАГ дістала подальшу еволюцію теорія метаболічних розладів: дезінтеграція метаболічних процесів характеризується зростанням рівня глюкози на 46,46% ($p=0,004$), що на тлі гіперхолестеролемії та нижчого вмісту ХС ЛПВЩ на 15,79% ($p=0,024$) зумовлює елевацію ІА на 33,93% ($p=0,029$), вірогідно тільки у чоловіків. Окрім того, тяжчий перебіг ДЕ супроводжується збільшенням рівня креатиніну крові на 10,08% ($p=0,037$), що зумовлює зниження розрахункового показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за креатиніном (СКД-ЕРІ) як у чоловіків, так і у жінок – на 8,41% ($p=0,004$) і 11,03% ($p=0,027$), відповідно. Ризик метаболічних розладів (дисліпідемії та гіперглікемії) у хворих на ЕАГ не залежить від поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744). Однак, наявність у генотипі хворих мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (825C>T) підвищує погранично ризик гіперліпідемії за рахунок атерогенного ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) у 8,5 разів ($p=0,05$), за протективної ролі *CC*-генотипу [OR=0,12; $p=0,048$].

Вперше підтверджено зв'язок показників ДЕ, ТІМ із клінічно-лабораторними змінними залежно від поліморфних варіантів аналізованих генів: ЕЗВДПА зворотно корелює з рівнем ТГ ($r=-0,45$; $p=0,042$), ТІМ ЗСА ($r=-0,88$ / $-0,44$; $p\leq 0,006$ - $0,001$) і D ЗСА ($r=-0,73$; $p<0,001$) у носіїв *T*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) та *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); а також зворотно залежить від sVCAM-1 ($r=-0,41$; $p=0,009$), ІА ($r=-0,69$; $p=0,013$) та ДАТ ($r=-0,84$; $p=0,036$). ТІМ ЗСА прямо з помірною силою пов'язана із показниками ліпідного профілю: ТГ, ЗХС ($r=0,35$ - $0,46$; $p\leq 0,05$ - $0,005$), чи ХС ЛПВЩ ($r=-0,61$ / $-0,35$; $p\leq 0,038$ - $0,036$), сильно – із D ЗСА ($r=0,74$ - $0,91$; $p<0,001$) незалежно від алельного стану гена *NOS3* (rs2070744) та у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); окрім того, із рівнем sVCAM-1 ($r=0,43$ - $0,63$; $p\leq 0,016$ - $0,001$), метаболітами NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,42$; $p=0,008$), а також із курінням ($r=0,60$; $p=0,04$) у *CC*-носіїв гена *NOS3*. Вміст sVCAM-1 підвищується з віком ($r=0,44$ - $0,65$; $p\leq 0,045$ - $0,023$), напряду залежить від ЗХС ($r=0,43$; $p=0,052$), чи ХС ЛПНЩ ($r=0,58$; $p=0,046$), ТІМ ЗСА і D ЗСА ($r=0,43$ - $0,63$; $p\leq 0,016$ - $0,001$),

і зворотно від ХС ЛПВЩ ($r=-0,49$; $p=0,024$) та вмісту сумарних метаболітів NO ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) ($r=-0,60$ / $-0,41$; $p \leq 0,014$ - $0,001$) незалежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744).

Практичне значення отриманих результатів. Вперше розроблено та обґрунтовано нові способи прогнозування ДЕ і діагностики її тяжкості у хворих на ЕАГ залежно від молекулярно-генетичних та гуморально-метаболічних predisposицій, шляхом визначення ЕЗВДПА та рівня сумарних метаболітів NO крові, який відрізняється тим, що додатково визначається вміст sVCAM-1: за зниження ЕЗВДПА та метаболітів NO менше верхнього квартиля дослідної групи (ЕЗВДПА $< 10,0$ - $8,0\%$; $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^- < 25$ - 21 мкмоль/л), з нормальним рівнем sVCAM-1 (< 1050 нг/мл) – встановлювали легку ДЕ (1-й ступінь); помірна ДЕ (2-й ступінь) – за зниження показників в межах середнього квартиля (ЕЗВДПА $< 7,9$ - $7,0\%$, $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^- < 20,9$ - $18,0$ мкмоль/л) та підвищення sVCAM-1 > 1050 - 1390 нг/мл; виражена ДЕ (3-й ступінь) – за зменшення показників в межах нижнього квартиля (ЕЗВДПА $< 7,0\%$, $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^- < 18,0$ мкмоль/л) та sVCAM-1 вище середнього квартиля > 1390 нг/мл.

У прогнозуванні тяжчого перебігу ДЕ до груп високого ризику слід відносити носіїв мутаційних С-алеля гена *NOS3* (rs2070744) і Т-алеля гена *GNB3* (rs5443): зростає ризик появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА у 3,5-10 разів, зменшується ймовірність нормального рівня сумарних метаболітів $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ крові майже у 12 разів, зростає рівень sVCAM-1 у 4 рази. У власників С-алеля гена *NOS3* додатково зростає ризик низької транскрипційної активності гена *NOS3* у 69 разів ($p < 0,001$), тоді як у хворих із Т-алелем гена *GNB3* – вища ймовірність структурних змін стінок артеріальних судин майже у 3 рази і дисметаболических розладів – у 8,5 разів.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, артеріальна гіпертензія, поліморфізм генів *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443), метаболізм, біомаркери, механізми, ризику, прогноз.

ANNOTATION

Sydorchuk A.R. Mechanisms of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension depending on predictors of their development – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree obtaining in the field of knowledge 22 "Healthcare", specialty 222 "Medicine" – Sumy State University, Academic and Research Medical Institute, Sumy, 2023.

The thesis is devoted to the establishment of new mechanisms of the development of endothelial dysfunction (ED) in essential arterial hypertension (EAH) depending on humoral-metabolic, gender and molecular-genetic factors (polymorphism of genes of endothelial nitric oxide synthase *NOS3* (786T>C, rs2070744) and guanine nucleotide binding protein beta-3 *GNB3* (825C>T, rs5443)). For the first time, new methods of prognosis and early diagnosis of ED for EAH were developed and pathogenetically substantiated; risk groups were stratified.

EAH patients were selected for the study in accordance with national recommendations (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 from 24.05.2012, Ukrainian Association of Cardiology, 2017) and European Societies of Cardiology and Hypertension (ESC, ESH, 2018) [11, 13, 297]. 100 EAH patients with hypertensive-mediated target-organs damage (left ventricular hypertrophy (LVH) – EAH stage II), from moderate to very high cardiovascular risk (CVR), were screened with the inclusion/exclusion criteria compliance. The control group consisted of 48 practically healthy subjects without cardiovascular pathology. The average age of the patients was 57.85±8.02 yo, in the control group – 49.13±6.28 yo. The gender distribution between the groups did not differ significantly: among the patients there were 25.0% male (M), 75.0% female (F), in the control group – 37.5% and 62.5%, respectively ($p>0.05$). The control and study groups' subjects had no family relationship.

The Study was performed in compliance with the basic requirements of GCP and GLP, as well as biomedical ethics regarding conducting scientific medical research with human participation. The study was prospective, single-moment, cohort-

based and case-control. All subjects signed an informed consent to participate in it.

In 68% of EAH patients a heavy family history of cardiovascular pathology was established, which was 2.5 times more frequent than in controls – 27.08% ($p < 0.001$). 18% of patients actively smoked, while in the control group there were almost twice as many - only 8.33% ($\chi^2 = 2.39$; $p > 0.05$). 32% of patients had compensated diabetes mellitus type 2 (DM2).

Patients were divided into groups according to the severity of ED, EAH (according to the degree's elevation of blood pressure (BP)), body mass index (BMI), polymorphic variants of the genes *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443), the "intima-media" thickness of the common carotid artery (IMT CCA: < 0.9 mm, ≥ 0.9 mm), a Waist-Hip ratio (WHR for F > 0.85 , M > 0.95), waist circumference (WC for M > 102 cm, F > 88 cm) and depending on gender.

To realize the study aim, the following research methods were applied: general clinical (collection of complaints, anamnesis of life and illness, physical examination, complete blood count and urine analysis, office measurement of blood pressure (BP), heart rate); anthropometric (body weight, height, BMI, WC, WHR); biochemical (glucose, creatinine, bilirubin and its fractions, liver enzymes, urea, uric acid); colorimetric (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high- and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, LDL-C) followed by calculation of the atherogenic index (AI); total metabolites of nitrogen monoxide NO – NO/nitrites/nitrates); Enzyme-linked Immunosorbent Assays (soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 – sVCAM-1); instrumental methods (12-lead ECG, echocardiography, Doppler ultrasound examination to determine the IMT of the CCA and the internal carotid artery (ICA), test for reactive hyperaemia – Endothelium-Dependent Flow-Mediated Dilation of the Brachial Artery (FMD BA) Ultrasound Assessment; genetic (qualitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) to determine the polymorphism of *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443) genes and the *NOS3* gene transcriptional activity evaluation after the mRNA level by qRT-PCR-based method with reverse transcription; statistical analysis. Patients underwent a selective ophthalmological and neurological examination and cardiologist consultation if necessary.

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

Our results indicate that the ED development and progression in EAH patients is associated with the genes polymorphism *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443), which realize their transcriptional activity through the expression of protein / enzymes involved in the mechanisms of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) separate links activities, catalyze a wide range of metabolic reactions, indirectly affect vasoactive and neuro-humoral processes and also determine the activity of the corresponding epigenetic structures.

For the first time it was discovered that in the EAH patients' residents of Northern Bukovina the mutation of the genes *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443) in the homozygous state occurs with a frequency of 16.67% and 8.33%, which does not differ from that in the control group. The allelic distribution corresponds to that in Caucasians and does not deviate from the *Hardy-Weinberg* equilibrium. Genotypes and alleles of the analyzed genes are not additional risk factors for the EAH appearance and its course severity. Instead, the presence of the *C*-allele of the *NOS3* gene or the *T*-allele of the *GNB3* gene in the genotype increases the probability of obesity in the examined subjects almost 6 and 10 times [OR=5.60; OR=10.12; $p < 0.001$], with the protective role of *TT*- and *CC*-genotypes of *NOS3* and *GNB3* genes, respectively.

The mechanisms of DE development in EAH patients are characterized by vasoactive, structural and metabolic changes and are associated with higher levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) - by 5.0-9.0% ($p \leq 0.024$), more frequent wall changes of arterial vessels by the IMT CCA increase (≥ 0.9 mm) by 29.05% ($p = 0.013$), the appearance of atherosclerotic plaques with one- or two-sided localization - by 24.77-27.62% ($p \leq 0.021$), as well as reduced transcriptional activity of the *NOS3* gene after the mRNA value (< 0.5 uO) - by 21.42% ($p = 0.049$). The risk of a severe EAH course increases with a CCA IMT ≥ 0.9 mm more than 3.5 times [OR=3.61; $p = 0.012$], the atherosclerotic

plaques appearance on CCA increases that risk 3.5-4 times [OR=3.64-4.0; $p \leq 0.018$], as well as a decrease of the *NOS3* gene expression (mRNA < 0.5 CU) – 3 times [OR=3.08; $p=0.042$], respectively. Moderate and advanced ED increase the risk of severe EAH 3.2 and 5.5 times [OR=3.24; OR=5.50; $p \leq 0.025$], respectively. ANOVA analysis of variance confirmed the association of the *786T>C* polymorphism of the *NOS3* gene with an increase of SBP ($F=4.43$; $p=0.015$) and DBP ($F=3.14$; $p=0.048$), a decrease of total NO metabolites content ($F=71.11$; $p < 0.001$), with a decrease of the *NOS3* gene transcriptional activity ($F=8.71$; $p < 0.001$) and an increase of sVCAM-1 ($F=6.96$; $p=0.002$), especially in the minor *C*-allele carriers. At the same time, ANOVA analysis did not prove the association of the *GNB3* gene (rs5443) with hemodynamics and endothelial function parameters in the examined patients.

For the first time the role of *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443) genes in the implementation of their pathogenetic influence on the development and progression of ED through the spectrum of vascular, humoral and receptor signaling pathways was detailed: the presence of the *C*-allele of the *NOS3* (rs2070744) gene in the genotype of EAH patients or minor *T*-allele of the *GNB3* gene (rs5443) increases the risk of the atherosclerotic plaques appearance on CCA more than 3.5-10 times [OR=4.63-9.84; $p \leq 0.019$], also elevates the ED risk by a decrease of total blood NO metabolites ($< 25 \mu\text{mol/l}$) and the vascular marker of inflammation and atherosclerosis – sVCAM-1 increase ($> 1050 \text{ ng/ml}$) almost 12 and 4 times [OR=11.77 and OR =3.73; $p \leq 0.023$], respectively; in patients with the *C*-allele of the *NOS3* gene, the probability of low expression of the *NOS3* gene (by mRNA level < 0.5 CU) increases 69 times ($p < 0.001$), and in patients with the *T*-allele of the *GNB3* gene, the risk of structural changes of arterial vessels walls increases after IMT CCA ($\geq 0.9 \text{ mm}$) almost 3 times [OR=2.91; $p=0.027$].

For the first time the theory of metabolic disorders received a further evolution in the pathogenesis of the ED severe course development in EAH patients: the disintegration of metabolic processes is characterized by an increase of the glucose level by 46.46% ($p=0.004$), on the background of hypercholesterolemia

and a lower HDL-C content by 15.79% ($p = 0.024$) causes the AI elevation by 33.93% ($p = 0.029$), but significantly only in men. In addition, a more severe course of ED is accompanied by an increase of the creatinine blood level by 10.08% ($p = 0.037$), which leads to the estimated glomerular filtration rate (GFR) decrease based on creatinine value (CKD-EPI) in both men and women by 8.41% ($p = 0.004$) and 11.03% ($p = 0.027$), respectively. The risk of metabolic disorders (dyslipidemia and hyperglycemia) in EAH patients does not depend on the polymorphism of the *NOS3* gene (rs2070744). However, the presence of a mutated *T*-allele of the *GNB3* gene (825C>T) in the patients' genotype marginally increases the hyperlipidemia risk due to atherogenic LDL-C elevation (>3.0 mmol/l) by 8.5 times ($p = 0.05$), with a protective role of *CC*-genotype [OR=0.12; $p = 0.048$].

For the first time the relationship of ED, IMT with clinical and laboratory variables was confirmed depending on the polymorphic variants of the analyzed genes: FMD BA is inversely correlated with the TG level ($r = -0.45$; $p = 0.042$), IMT CCA ($r = -0.88$ - -0.44 ; $p \leq 0.006$ - 0.001) and D CCA ($r = -0.73$; $p < 0.001$) in the *T*-allele carriers of the *NOS3* gene (rs2070744) and the *C*-allele of the *GNB3* gene (rs5443); and also inversely depends on sVCAM-1 ($r = -0.41$; $p = 0.009$), AI ($r = -0.69$; $p = 0.013$) and DBP ($r = -0.84$; $p = 0.036$). IMT CCA is associated directly and moderately with lipid profile parameters: TG, TC ($r = 0.35$ - 0.46 ; $p \leq 0.05$ - 0.005) and HDL-C ($r = -0.61$ - -0.41 ; $p \leq 0.016$ - 0.001); in addition - with sVCAM-1 level ($r = 0.43$ - 0.63 ; $p \leq 0.016$ - 0.001), NO metabolites ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) ($r = -0.42$; $p = 0.008$), as well as with smoking ($r = 0.60$; $p = 0.04$) in *CC* carriers of the *NOS3* gene. The sVCAM-1 content increases with age ($r = 0.44$ - 0.65 ; $p \leq 0.045$ - 0.023), directly depends on TC ($r = 0.43$; $p = 0.052$) or LDL-C ($r = 0.58$; $p = 0.046$), IMT CCA and D CCA ($r = 0.43$ - 0.63 ; $p \leq 0.016$ - 0.001), and inversely from HDL-C ($r = -0.49$; $p = 0.024$) and the total metabolites NO ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) content ($r = -0.60$ - -0.41 ; $p \leq 0.014$ - 0.001) regardless of the *NOS3* gene polymorphic variants (rs2070744).

Practical significance of the obtained results. For the first time new methods of ED predicting and diagnosing its severity in EAH patients were developed

and justified, depending on molecular-genetic and humoral-metabolic predispositions, by determining FMD BA and the total NO metabolites blood level of, which is distinguished by the additional determining of the sVCAM-1 content: in case of FMD BA and NO metabolites reduction less than the upper quartile of the study group data (FMD BA <10.0-8.0%; $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- <25-21 \mu\text{mol/l}$), with a normal level of sVCAM -1 (<1050 ng/ml) – mild ED was established (1st degree); moderate ED (2nd degree) – when the data decrease occurred within the middle quartile (FMD BA <7.9-7.0%, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- <20.9-18.0 \mu\text{mol/l}$) with sVCAM-1 value increase >1050-1390 ng/ml; advanced ED (3rd degree) - when the data decrease occurred within the lower quartile (FMD BA <7.0%, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- <18.0 \mu\text{mol/l}$) and sVCAM-1 elevated above the middle quartile >1390 ng/ml.

The mutated C-allele carriers of the *NOS3* gene (rs2070744) and the T-allele of the *GNB3* gene (rs5443) should be classified as high-risk groups in the prediction of a severe ED course: the risk of the atherosclerotic plaques appearance on CCA increases 3.5-10 times, the probability of a normal total $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ metabolites blood level decreases almost 12 times, the sVCAM-1 level increases 4 times. The C-allele of the *NOS3* gene presence in genotype additionally increase the low transcriptional activity of the *NOS3* gene risk 69 times ($p < 0.001$), while patients with the T-allele of the *GNB3* gene have an almost 3-fold higher probability of structural changes in the arterial vessels walls and dysmetabolic disorders – 8.5 times.

Key words: endothelial dysfunction, arterial hypertension, genes' polymorphism *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443), metabolism, biomarkers, mechanisms, risks, prognosis.

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

1. Сидорчук АР. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів. *Буковинський медичний вісник* 2021; Т.25, №4(100):95-99. DOI:10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16

2. Сидорчук АР. Генетична детермінація ендотеліальної функції та товщини "інтима-медіа" сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія* 2022; Т.21, №1(79):70-75. DOI:10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.13

3. Сидорчук АР. Стратифікація ризиків метаболічних розладів та артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443). *Журнал Family Medicine / Сімейна Медицина* 2022;№1-2(99-100):31-35. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2022.260501>

4. Sydorчук А, Sydorчук L. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. *Journal of Education, Health and Sport* 2021;11(10):332-341. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.032> (Здобувач виконав дослідження, статистично-аналітичне опрацювання матеріалу, узагальнив результати, підготував статтю до друку).

5. Сидорчук АР, Гарбузова ВЮ, Гутніцька АФ. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2021; 24(4):81-86. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10 (Здобувач провів дослідження, статистично-аналітично опрацював матеріал, узагальнив результати, підготував статтю до друку).

6. Sydorчук AR, Sydorчук LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydorчук RI, Ursuliak YuV, Iftoda OM. Endothelium function regulation

markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. *Endocrine Regulations*. 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012 (Scopus, H-Index 33 (2021), SJR 0,38(2021), Q3) (Здобувач набрав клінічний матеріал, статистично опрацював та проаналізував результати, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

7. Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. *EUMJ*. 2022;10(1):33-41. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41) (Здобувач набрав клінічний матеріал, статистично опрацював та проаналізував його, узагальнив результати, підготував статтю до друку)

8. Sydorчук A, Sydorчук L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydorчук R, Iftoda O. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry Open-Access Journal*. 2023; 13(2):1-12. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.123> (Scopus, H-Index 15 (2022), SJR 0,25(2021), Q3) (Дисертант набрав клінічний матеріал, статистично опрацював та проаналізував результати, узагальнив їх, зробив висновки, підготував статтю до друку).

9. Sydorчук A, Sydorчук L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Yu, Kyfiak P, Sydorчук R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology and Biophysics* 2023; 42:179-190. Doi: 10.4149/gpb_2022060 (Scopus, H-Index 41 (2022), SJR 0,34(2021), Q3) (Здобувач набрав клінічний матеріал, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Sydorchuk A, Sydorchuk R, Sydorchuk L, Amosova K, Sydorchuk I, Ursuliak Y. Endothelial dysfunction and system inflammatory response markers in hypertensive patients with acute myocardial infarction depending on polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894G>T). *J Hypertension*. 2014; 32, e-Supplement 1:e412. URL: <http://www.hypertension2014.org/wordpress/wp-content/uploads/2014/06/ESH-ISH-2014-Abstract-Book-Poster-June-15.pdf>

(Дисертант виконав збір даних, проаналізував їх, оформив тези, підготував доповідь, отримав нагороду від ESH-ISH Award за наукову роботу).

11. Сидорчук АР. Формування дисфункції ендотелію і системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда з урахуванням молекулярно-генетичних чинників. ВІМСО-2017. *Хист. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2017; 19:225.

12. Сидорчук АР. Генетичні предиктори ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. The 6th International scientific and practical conference "Topical issues of modern science, society and education" (December 26-28, 2021, Kharkiv):219-221.

13. Сидорчук АР. Асоціація тяжкості перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з поліморфними сайтами генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443). Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики" (24-25 грудня, 2021, Львів):38-40.

14. Сидорчук АР. Матриця кореляцій показників функції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію із антропометричними та клінічно-лабораторними показниками залежно від генетичних чинників. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності" (14-15 січня, 2022, Дніпро):48-50.

15. Sydorchuk AR, Harbuzova VYu. Molecular mechanisms of endothelium dysfunction severity depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphism in hypertensive patients. The 5th International scientific and

practical conference “Science, innovations and education: problems and prospects” (December 8-10, 2021, Tokyo, Japan): 131-135. *(Дисертант провів дослідження, узагальнив результати, підготував матеріали до публікації та доповідь).*

16. Sydorчук А.Р., Харбузова В.Ю. Gene-gene interactions and combinations of genes genotypes of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) as a risk factor of essential hypertension. 7th International scientific and practical conference “Modern directions of scientific research development” (December 22-24, 2021, Chicago, USA):90-94. *(Дисертант виконав збір даних, проаналізував їх, підготував статтю для публікації).*

17. Sydorчук А.Р., Харбузова В.Ю., Гутницька А.Ф. Prognostic markers of metabolic alterations and arterial hypertension development depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphism. The 4th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects" (January 10-12, 2022, Stockholm, Sweden):106-109. *(Дисертант провів дослідження, узагальнив результати, підготував статтю до публікації).*

18. Sydorчук А.Р., Харбузова В.Ю., Гутницька А.Ф. NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes predict obesity appearance in hypertensive patients especially in women. The 6th International scientific and practical conference "Innovations and prospects of world science" (February 2-4, 2022, Vancouver, Canada):97-100. *(Дисертант виконав дослідження, узагальнив результати, підготував статтю до публікації).*

19. Dzhuryak V, Sydorчук А, Sydorчук L, Sydorчук I, Sydorчук R, Iftoda O. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (894G>T, 786T>C) contribute to hypertension risk and lipids profile disorders. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e221. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837716.82570.d0 *(Здобувач виконав дослідження, узагальнив результати, підготував тези та презентацію доповіді).*

20. Sydorчук А, Vroniuk K, Sydorчук L, Semianiv M, Sydorчук R. Linkage between NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes'

polymorphism, carotid arteries structural changes and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e221-e222. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837728.29701.8d (Здобувач виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував тези та доповідь).

21. Sydorchuk A, Voroniuk K, Sydorchuk L, Repchuk Yu, Sydorchuk R. Endothelium dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients: role of NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphisms. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e205. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837528.47991.6d (Здобувач виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував тези та доповідь).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ		21
ВСТУП		24
РОЗДІЛ 1	НОВІТНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	36
1.1	Ендоделіальна дисфункція як ключовий серцево-судинний чинник ризику	36
1.2	Генетично-молекулярні детермінанти формування дисфункції ендотелію	44
1.3	Можливості діагностичного пошуку ендотеліальної дисфункції: сучасний погляд на стан проблеми	50
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	58
2.1	Матеріал дослідження. Відповідність вимогам біоетики. Дизайн дослідження	58
2.2	Методи досліджень	66
2.2.1.	Визначення вмісту розчинної внутрішньосудинної молекули адгезії, сумарних метаболітів монооксиду нітрогену, ліпідів, глюкози	68
2.2.2.	Дослідження ендотелій залежної вазодилатації плечової артерії та товщини "інтима-медіа" сонних артерій	71
2.2.3.	Генетичні методи дослідження	72
2.2.4.	Статистичні методи досліджень	78
РОЗДІЛ 3	РОЛЬ ГЕНІВ ОКСИДУ АЗОТУ СИНТАЗИ (<i>NOS3</i> , rs2070744) та ГУАНІН НУКЛЕОТИД-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОГО ПРОТЕЇНУ БЕТА-3 (<i>GNB3</i> , rs5443) У РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	80

3.1	Асоціація тяжкості перебігу гіпертонічної хвороби із поліморфізмом генів ендотеліальної оксиду азоту синтази <i>NOS3</i> (rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 <i>GNB3</i> (rs5443)	82
3.2	Зміна структури судинної стінки та функції ендотелію за артеріальної гіпертензії з позиції генетичних чинників <i>NOS3</i> (rs2070744) та <i>GNB3</i> (rs5443)	100
РОЗДІЛ 4	МОЛЕКУЛЯРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ВЗАЄМОДІЇ У РЕАЛІЗАЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	114
4.1	Клінічно-біохімічні показники, ліпідний дисбаланс, ендотеліальна функція та товщина "інтима-медіа" у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних чинників	116
4.2	Ризики клінічних та метаболічних розладів у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від генетичних предикторів	135
РОЗДІЛ 5	ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ТОВЩИНИ "ІНТИМА-МЕДІА" З КЛІНІЧНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ <i>NOS3</i> (RS2070744) І <i>GNB3</i> (RS5443)	149
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	180
	ВИСНОВКИ	200
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	204
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	205
	ДОДАТКИ	245

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
АФК	активні форми кисню
ВР	відношення ризиків
ВСА	внутрішня сонна артерія
ВШ	відношення шансів
ГІМ	гострий інфаркт міокарда
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГСН	гостра серцева недостатність
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДЕ	дисфункція ендотелію
95%ДІ	довірчий інтервал
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕАГ	есенційна артеріальна гіпертензія
ЕД	ендотеліальна дисфункція
ЕДТА	етилендіамідтетраоцтова кислота
ЕЗВД ПА	ендотелійзалежна вазодилатація плечової артерії
ЕКГ	електрокардіограма
ЕМЧ	ендотеліальні мікрочастинки
ЕТ-1	ендотелін-1
ЕхоКГ	ехокардіографія
ЗХС	загальний холестерол
ЗСА	загальна сонна артерія
ІА	індекс атерогенності
ІМТ	індекс маси тіла

КХС	коронарна хвороба серця
МС	метаболічний синдром
ОЖ	ожиріння
ОС	обвід стегон
ОТ	обвід талії
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПОЛ	перекисне окислення ліпідів
РААС	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	сistolічний артеріальний тиск
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССР	серцево-судинний ризик
ТГ	триацилгліцероли / тригліцериди
ТІМ	товщина комплексу "інтима-медіа"
УЗД	ультразвукове дослідження
ФП	фібриляція передсердь
ХС ЛПВЩ	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ХСН	хронічна серцева недостатність
ЦД	цукровий діабет
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ADMA	асиметричний диметиларгінін
AGTR1	Angiotensin II receptor type 1
Ang II	ангіотензин II
ВН4	6R-тетрагідробіоптерин (біоптерину тетрагідрат)
D	діаметр артерії
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GNB3	гуанін нуклеотид-зв'язувальний протеїн бета-3
GWAS	genome-wide association studies
ICAM-1	молекула міжклітинної адгезії-1

IL	інтерлейкіни
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NO	монооксид нітрогену (оксид азоту)
NO ₂	загальний нітрит
NO ₃	загальний нітрат
NOS3	ендотеліальної оксиду азоту синтаза (eNOS)
95%CI	Confidence Interval
OR	Odds Ratio (відношення шансів)
qRT-PCR	якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу
RelR	Relative Risk
RR	Risk Ratio
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3 system
sVCAM-1	розчинна форма адгезивної молекули судинних клітин (CD106)
TGF- β	трансформувальний фактор зросту β
VEGF	фактору росту судинного ендотелію

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За останніми даними ВООЗ у всьому світі 1,4 мільярда людей мають високий артеріальний тиск (АТ) і тільки 14% його контролюють [43, 295]. Результати спільного глобального аналізу тенденцій поширення, виявлення, лікування та контролю гіпертензії, виконаного ВООЗ та Імперським коледжем Лондона у 2021 році, засвідчили, що на планеті живе понад 700 мільйонів людей із нелікованою есенційною артеріальною гіпертензією (ЕАГ) [43, 294]. Тільки за останні 30 років (1990-2019 рр) кількість таких хворих збільшилась удвічі із 650 мільйонів до 1,28 мільярда. Більша частина не знають про наявність у них недуги. При цьому гіпертензія прогресує, вражає органи-мішені (судини, серце, головний мозок, нирки), стаючи однією з головних причин смерті в усьому світі. Понад мільярд людей із гіпертонічною хворобою (ГХ) (82% усіх хворих на ЕАГ у світі) проживають у країнах із низьким і середнім економічним рівнем доходу [43, 270, 294]. Показники ефективності лікування у цих країнах залежать від статі і становлять для жінок та чоловіків нижче 25% і 20%, відповідно. Тоді як в економічно забезпечених країнах (Канаді, Ісландії, Республіці Корея) – понад 70%, незалежно від статі [43, 270, 294]. Отримана нерівність у лікуванні є результатом проблем глобальної доступності до медичної допомоги та виявлення ЕАГ. Тому надзвичайно важливими стають питання передклінічної і ранньої клінічної діагностики недуги, уражень органів-мішеней, пошук новітніх чинників ризику появи ЕАГ у популяції та маркерів прогнозу тяжкості її перебігу, що визначають активність протеому, метаболізму та епігеномних структур [261].

З огляду на вище зазначене оцінка стану гіпертензивно-опосередкованого пошкодження органів-мішеней за ЕАГ (Hypertension-mediated organ damage / HMOD) відіграє важливе значення у стратифікації серцево-судинного ризику пацієнтів і потребує детального вивчення [10, 11, 282, 297].

Одним із перших органів, що вражається, є ендотелій судин. Здоровий ендотелій безперервно вивільняє потужні судинорозширювальні речовини у відповідь на рух та тиск у кров'яному руслі. Однак, ослаблення ендотелійзалежної вазодилатації призводить до розвитку дисфункції ендотелію (ДЕ, чи ЕД). У чисельних дослідженнях встановлено, що ДЕ є предиктором розвитку атеросклерозу та майбутніх серцево-судинних подій [66, 130, 213, 262]. При цьому роль ДЕ у розвитку власне ЕАГ ще недостатньо вивчена. Адже трактування появи ЕАГ тільки через ослаблене вивільнення ендотеліальних вазодилататорів зі збільшенням периферичного опору є доволі спрощеним варіантом патогенезу. Більше того, метаболічні та місцеві нейрогенні чинники мають набагато сильніший вплив на тонус локальних судин. А нирковий та центральний контроль АТ переважають місцеві судинні фактори у своєму впливі на системний кров'яний тиск [46]. Проте контроль системного АТ зазвичай зберігається при станах, пов'язаних з ДЕ, таких як гіперхолестеролемія та куріння, навіть якщо вони в кінцевому підсумку можуть призвести до розвитку гіпертензії. У пацієнтів із серцевою недостатністю АТ зазвичай нормальний, незважаючи на масивне підвищення периферійного опору. Тоді як низький серцевий викид і системна гіпоксія провокує периферійну вазоконстрикцію. Остання є наслідком підвищеної активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи і пригнічення синтезу та вивільнення монооксиду нітрогену (NO) ендотеліоцитами. І навпаки, нормалізація функції ендотелію не обов'язково впливає на АТ.

Іншим чинником ЕАГ є жорсткість судин, яка з одного боку є ознакою системного старіння і корелює з ущільненням легеневої тканини [77], а з іншого, цей параметр також модулюється ендотелієм і, таким чином, пов'язаний зі швидкістю пульсової хвилі та пульсовим тиском. Ендотелій також регулює процеси ремоделювання судин і запалення. А запалення навпаки викликає ДЕ. У низці досліджень доведено, що ДЕ із дефіцитом NO та активацією ендотелій залежної вазоконстрикції, зумовленої активними

формами кисню (АФК), простаноїдами, ендотеліном 1 (ЕТ-1), тромбоксаном А₂, ендопероксидами, простацикліном Н₂, тощо, залучена до патогенезу атеросклерозу та тромбозу із вивільненням прозапальних цитокінів [46, 213, 279]. ДЕ, індукована фактором некрозу пухлини α (TNF- α), частково опосередковується дестабілізацією мРНК ендотеліальної монооксиду нітрогену синтази (eNOS) через miR-155: eNOS є мішенню для miR-155, а miR індукується TNF- α . Оксидативний стрес здатен через супероксид аніон і сульфід гідроген інактивувати NO і підвищити експресію генів, що беруть участь в запальній відповіді за гіперхолестеролемії [262]. При цьому зростає активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через експресію генів ангіотензиногену (AGT), ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), рецептору 1-го типу до ангіотензину II (AGTR1), ендотеліну-1 (ЕТ-1), деградацію брадикініну, що веде до подальшого наростання оксидативного стресу.

Необхідно зауважити, що прогресування ДЕ асоціює з інвалідизуючими ураженнями органів-мішеней та високою смертністю від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [66, 130, 213, 262], що потребує покращання ранньої діагностики НМОД із залученням новітніх біомаркерів, зокрема ДЕ, проведення превентивних заходів, побудови прогностичних моделей, що зумовлює загалом актуальність обраної теми.

Окрім того, потребують деталізації та уточнень окремі ланки патогенезу розвитку ДЕ у хворих на ЕАГ з урахуванням метаболічних та ендотеліальних чинників, а також молекулярно-генетичних предиктів. Тим більше, що роль генетичних предрисповицій формування ДЕ за ЕАГ залишаються мало дослідженими в Україні.

Також залишається низка невирішених питань молекулярно-генетичної апроксимації ДЕ та виокремлення пацієнтів груп високого ризику. Оскільки активність eNOS кодується відповідним геном, а процеси ремоделювання гладеньких м'язів серцевого м'язу та судинної стінки опосередковуються експресією гена гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3

(*GNB3*), необхідно деталізувати та систематизувати власне самі механізми формування ДЕ через дезадаптацію функції ендотелію, дезінтеграцію патогенетичного захисту, у тч залежно від зазначених вище генетичних предиктів, з метою прогнозування і ранньої діагностики ускладнень ЕАГ і формування груп високого ризику. Все вище зазначене зумовлює актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету МОН України на тему: "Вивчення ролі генетичних чинників у патогенезі мультифакторних хвороб" (номер державної реєстрації 0120U102166, 01.2020-12.2024 рр), а дисертант є її співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження.

Мета дослідження: встановити механізми розвитку ендотеліальної дисфункції за есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням гуморальних, метаболічних маркерів, гендерних та молекулярно-генетичних предикторів.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Проаналізувати у структурі хворих на ЕАГ Північно-Буковинського регіону алельний стан генів ендотеліальної синтази оксиду азота *NOS3* (rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (*GNB3*, rs5443) в асоціації з тяжкістю ДЕ, ЕАГ та гендерним розподілом.

2. Дослідити основні клінічно-лабораторні показники, рівень гуморальних маркерів дисфункції ендотелію (кінцевих метаболітів NO, розчинної молекули адгезії судинних клітин 1 (sVCAM-1)) та ліпідний профіль залежно від поліморфізму генів *NOS3* (786T>C) та *GNB3* (825C>T).

3. Оцінити транскрипційну активність (експресію) гена *NOS3* за відносним вмістом мРНК у зразках крові, товщину "інтима-медіа" сонних артерій (ТІМ), ендотелій-залежну вазодилатацію плечових артерій (ЕЗВД ПА) та їх зв'язок із клінічно-лабораторними параметрами.

4. Стратифікувати предиктори появи дисфункції ендотелію у хворих на ЕАГ із урахуванням гендерних, метаболічних і гуморальних маркерів та генетично-молекулярних чинників; провести кореляційний аналіз; ідентифікувати групи ризику.

5. Схематично узагальнити механізми розвитку ДЕ за ЕАГ на підставі отриманих індикаторів дисфункції ендотелію, ТІМ сонних артерій, метаболічних порушень, генетичних предиктів та супутніх чинників ризику.

Об'єкт дослідження: есенційна артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція.

Предмет дослідження: механізми розвитку ДЕ залежно від клінічних, лабораторних показників, гуморальних маркерів дисфункції ендотелію, ТІМ, ЕЗВДПА, ліпідного дисбалансу з позиції мутації генів *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443) та транскрипційної активності гена *NOS3*; прогностичні чинники ДЕ за ЕАГ.

Методи дослідження: антропометричні, загальноклінічні, біохімічні, інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ) у 12-ти відведеннях, офісне вимірювання АТ, ехокардіографія (ЕхоКГ), ЕЗВДПА, ТІМ загальної та внутрішньої сонних артерій (ЗСА, ВСА)); спектрофотометричні (ліпіди крові), колориметричні (сумарні метаболіти NO – NO/нітрити/нітрати), імуноферментні (розчинна внутрішньосудинна молекула адгезії – sVCAM-1), генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для визначення поліморфізму генів *NOS3* (786T>C), *GNB3* (825C>T) та встановлення транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК методом qRT-PCR зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу; статистично-аналітичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлені нові механізми розвитку ДЕ у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443), ТІМ ЗСА, ЕЗВДПА, ліпідного дисбалансу, рівня sVCAM-1, транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК, статі та супутніх чинників ризику.

Вперше виявлено, що у популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 16,67% і 8,33%, що статистично значимо не відрізняється від практично здорових. Алельний розподіл відповідає такому для європеїдів і не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*. Генотипи та алелі генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ та тяжкості її перебігу. Натомість, наявність у генотипі *C*-алеля гена *NOS3*, чи *T*-алеля гена *GNB3* підвищує ймовірність ожиріння у обстежених майже у 6 і 10 разів [OR=5,60; OR=10,12; $p < 0,001$], за протективної ролі *TT*- та *CC*-генотипів генів *NOS3* і *GNB3*, відповідно.

Знайшли подальший розвиток механізми ДЕ за ЕАГ, які характеризуються вазоактивними, нейрогуморальними та метаболічними змінами і асоціюють із вищими рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ) – на 5,0-9,0% ($p \leq 0,024$), частішою зміною структури стінки артеріальних судин за збільшеною ТІМ ЗСА ($\geq 0,9$ мм) на 29,05% ($p = 0,013$), появою атеросклеротичних бляшок із одно-, чи двобічною локалізацією – на 24,77-27,62% ($p \leq 0,021$), а також зниженою транскрипційною активністю гена *NOS3* за рівнем мРНК ($< 0,5$ уо) – на 21,42% ($p = 0,049$). Ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає за ТІМ ЗСА $\geq 0,9$ мм – у понад 3,5 рази [OR=3,61; $p = 0,012$], за появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА – у 3,5-4 рази [OR=3,64-4,0; $p \leq 0,018$], а також за зниження експресії гена *NOS3* (мРНК $< 0,5$ уо) – у 3 рази [OR=3,08; $p = 0,042$], відповідно. Помірна та виражена ДЕ підвищують ризик тяжчого перебігу ЕАГ у 3,2 і 5,5 разів [OR=3,24; OR=5,50; $p \leq 0,025$], відповідно.

Вперше уточнено, що гени *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) реалізують свій патогенетичний вплив на розвиток і прогресування ДЕ через спектр судинних, гуморальних та рецепторних сигнальних шляхів: наявність *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) у генотипі хворих на ЕАГ, чи мінор-

ного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) підвищують ризики появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА у понад 3,5-10 разів [OR=4,63-9,84; $p \leq 0,019$], ДЕ за зниженням сумарних метаболітів NO крові (< 25 мкмоль/л) і зростанням судинного маркера запалення і атеросклерозу sVCAM-1 (> 1050 нг/мл) майже у 12 і 4 рази [OR=11,77 і OR=3,73; $p \leq 0,023$], відповідно; у хворих із *C*-алелем гена *NOS3* зростає ймовірність низької експресії гена *NOS3* (за рівнем мРНК $< 0,5$ yo) у 69 разів ($p < 0,001$), а у пацієнтів із *T*-алелем гена *GNB3* підвищується ризик структурних змін стінок артеріальних судин за ТІМ ЗСА ($\geq 0,9$ мм) майже у 3 рази [OR=2,91; $p = 0,027$].

Вперше у патогенезі розвитку тяжчого перебігу ДЕ за ЕАГ дістала подальшу еволюцію теорія метаболічних розладів: дезінтеграція метаболічних процесів характеризується зростанням рівня глюкози на 46,46% ($p = 0,004$), що на тлі гіперхолестеролемії та нижчого вмісту ХС ЛПВЩ на 15,79% ($p = 0,024$) зумовлює елевацію індексу атерогенності (ІА) на 33,93% ($p = 0,029$), вірогідно тільки у чоловіків. Окрім того, тяжчий перебіг ДЕ супроводжується збільшенням рівня креатиніну крові на 10,08% ($p = 0,037$), що зумовлює зниження розрахункового показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за креатиніном (СКД-ЕРІ) як у чоловіків, так і у жінок – на 8,41% ($p = 0,004$) і 11,03% ($p = 0,027$), відповідно. Ризик метаболічних розладів (дисліпідемії та гіперглікемії) у хворих на ЕАГ не залежить від поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744). Однак, наявність у генотипі хворих мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (825C>T) підвищує погранично ризик гіперліпідемії за рахунок атерогенного ХС ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль/л) у 8,5 разів ($p = 0,05$), за протективної ролі *CC*-генотипу [OR=0,12; $p = 0,048$].

Вперше встановлено, що механізми розвитку ДЕ за ЕАГ реалізуються через асоціацію 786T>C поліморфізму в промоторному регіоні гена *NOS3* зі збільшенням САТ (F=4,43; $p = 0,015$) і ДАТ (F=3,14; $p = 0,048$), зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO (F=71,11; $p < 0,001$), зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* (F=8,71; $p < 0,001$) та зростанням sVCAM-1 (F=6,96; $p = 0,002$), особливо у носіїв мінорного *C*-алеля (сильніше

за *СС*-генотипу). При цьому дисперсійний аналіз ANOVA не довів асоціації гена *GNB3* (rs5443) із показниками гемодинаміки і параметрами функції ендотелію у обстежених пацієнтів.

Вперше підтверджено за допомогою кореляційного аналізу зв'язок показників ДЕ, ТІМ із клінічно-лабораторними змінними залежно від поліморфних варіантів аналізованих генів: ЕЗВДПА зворотно корелює з рівнем триацилгліцеролів (ТГ) ($r=-0,45$; $p=0,042$), ТІМ ЗСА ($r=-0,88$ / $-0,44$; $p\leq 0,006-0,001$) і D ЗСА ($r=-0,73$; $p<0,001$) у носіїв *T*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) та *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); а також зворотно залежить від sVCAM-1 ($r=-0,41$; $p=0,009$), ІА ($r=-0,69$; $p=0,013$) та ДАТ ($r=-0,84$; $p=0,036$). ТІМ ЗСА прямо з помірною силою пов'язана із показниками ліпідного профілю: ТГ, ЗХС ($r=0,35-0,46$; $p\leq 0,05-0,005$), чи ХС ЛПВЩ ($r=-0,61$ / $-0,35$; $p\leq 0,038-0,036$), сильно – із D ЗСА ($r=0,74-0,91$; $p<0,001$) незалежно від алельного стану гена *NOS3* (rs2070744) та у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); окрім того, із рівнем sVCAM-1 ($r=0,43-0,63$; $p\leq 0,016-0,001$), метаболітами NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,42$; $p=0,008$), а також із курінням ($r=0,60$; $p=0,04$) у *СС*-носіїв гена *NOS3*. Вміст sVCAM-1 підвищується з віком ($r=0,44-0,65$; $p\leq 0,045-0,023$), напряду залежить від ЗХС ($r=0,43$; $p=0,052$), чи ХС ЛПВЩ ($r=0,58$; $p=0,046$), ТІМ ЗСА і D ЗСА ($r=0,43-0,63$; $p\leq 0,016-0,001$), і зворотно від ХС ЛПВЩ ($r=-0,49$; $p=0,024$) та вмісту сумарних метаболітів NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,60$ / $-0,41$; $p\leq 0,014-0,001$) незалежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744).

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено нові механізми ДЕ та доповнено і уточнено існуючі ланки патогенезу розвитку ДЕ за ЕАГ з урахуванням гуморальних, судинних і метаболічних розладів, окремих клінічно-біохімічних, генетичних, гендерних та інших чинників.

Вперше розроблено та обґрунтовано з патогенетичної точки зору нові способи прогнозування ДЕ і діагностики її тяжкості у хворих на ЕАГ залежно від молекулярно-генетичних та гуморально-метаболічних предиспозицій. Отримані результати впроваджено у науково-педагогічний процес

кафедр патологічної і нормальної фізіологій, сімейної медицини, а також у роботу закладів практичної охорони здоров'я.

Вдосконалено діагностику тяжкості ДЕ у пацієнтів із ЕАГ шляхом визначення ЕЗВДПА та рівня сумарних метаболітів NO крові, який відрізняється тим, що додатково визначається вміст sVCAM-1: за зниження ЕЗВДПА та сумарних метаболітів NO менше верхнього квартиля (процентилля) дослідної групи (ЕЗВДПА <10,0-8,0%; $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ <25-21 мкмоль/л), з нормальним рівнем sVCAM-1 (<1050 нг/мл) – встановлювали легку ДЕ (1-й ступінь); помірна ДЕ (2-й ступінь) – за зниження показників в межах середнього квартиля (ЕЗВДПА <7,9-7,0%, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ <20,9-18,0 мкмоль/л) та підвищення sVCAM-1 >1050-1390 нг/мл; виражена ДЕ (3-й ступінь) – за зменшення показників в межах нижнього квартиля (ЕЗВДПА <7,0%, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ <18,0 мкмоль/л) та sVCAM-1 вище середнього квартиля >1390 нг/мл. Помірна та виражена ДЕ (2, 3 ступені) підвищують ризик тяжчого перебігу ЕАГ у понад 3 та 5,5 разів [OR=3,24; OR95%CI: 1,13-9,34; p=0,025 і OR=5,50; OR95%CI: 1,96-14,45; p<0,001], відповідно

У прогнозуванні тяжчого перебігу ДЕ до груп високого ризику слід відносити носіїв мутаційних С-алеля гена *NOS3* (rs2070744) і Т-алеля гена *GNB3* (rs5443). Епідеміологічний аналіз підтвердив, що у вище зазначених осіб зростає ризик появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА у понад 3,5-10 разів [OR=4,63-9,84; p<0,019], зменшується ймовірність нормального рівня сумарних метаболітів $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ крові – майже у 12 разів (p=0,023), зростає рівень прозапального sVCAM-1 – у 4 рази (p=0,019). Додатково у власників С-алеля гена *NOS3* зростає ризик низької транскрипційної активності гена *NOS3* у 69 разів (p<0,001), тоді як у хворих із Т-алелем гена *GNB3* вища ймовірність структурних змін стінок артеріальних судин майже у 3 рази (p=0,027) і дисметаболических розладів за рахунок атерогенного ХС ЛПНЩ – у 8,5 разів (p<0,05). Отримані дані мають важливе прогностичне значення для використання в клініці, як ранніх предикторів появи ДЕ та чутливих маркерів тяжчого її перебігу.

На підставі отриманих даних, вперше встановлено найбільш вагомі ланки пошкоджуючих ендотелій судин механізмів з урахуванням метаболічних, гуморальних, вазоактивних чинників, через призму молекулярно-генетичних предиктів у хворих на ЕАГ. Це дозволить прогнозувати більш тяжчий перебіг ДЕ, попередити розвиток ускладнень ЕАГ, вчасно провести корекцію лікування, вторинну і третинну профілактику.

Впровадження результатів дослідження. Наукові розробки впроваджено у клінічну практику лікувальних установ міст Чернівці, Тернополя, та Ужгорода про що засвідчують відповідні акти впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах: фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата, патологічної фізіології, сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України; кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; кафедрі сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2 ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України; кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету МОН України.

Особистий внесок здобувача. Внесок автора в отриманні наукових результатів є основним. Здобувач самостійно виконав літературний та патентно-інформаційний пошук, сформулював основні теоретичні і практичні положення роботи, окреслив мету і завдання, а також необхідний перелік методів дослідження. Самостійно підібрав когорту пацієнтів, провів скринінг, розподілив на групи, зібрав клінічний та лабораторний матеріал, статистично опрацював отримані результати, проаналізував і узагальнив їх, підготував до друку статті та тези, оформив дисертаційну роботу. Разом зі співавторами автор виконав окремі етапи дослідження, про що свідчать спільні наукові праці із дотриманням всіх правил академічної доброчесності, де йому належить не тільки фактаж даних, але і основний творчий

наробок. Дисертант оприлюднив результати проведених досліджень на наукових форумах особисто. Разом із науковим керівником обрано науковий напрямок і розроблено загальний концепт роботи, а також скореговано формулювання мети і окремих висновків. Ідеї та розробки співавторів здобувач у своїй роботі не використовував.

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

– *міжнародному*: Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH) (Athens, Greece; June 13-16, 2014); 5th International scientific and practical conference "Science, innovations and education: problems and prospects" (Tokyo, Japan; December 8-10, 2021); 7th International scientific and practical conference "Modern directions of scientific research development" (Chicago, USA; December 22-24, 2021); 4th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects" (Stockholm, Sweden; January 10-12, 2022); 6th International scientific and practical conference "Innovations and prospects of world science" (Vancouver, Canada; February 2-4, 2022); 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes" (Athens, Greece; June 17-20, 2022);

– *загальнодержавному (національному)*: IV Міжнародному медико-фармацевтичному Конгресі студентів і молодих учених "Інновації та перспективи сучасної медицини", ВІМСО 2017 (Чернівці; 5-7 квітня, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції "Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики" (Львів; 24-25 грудня, 2021); 6th International scientific and practical conference "Topical issues of modern science, society and education" (Харків; 26-28 грудня, 2021); Міжнародній науково-практичній конференції "Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності" (Дніпро; 14-15 січня, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукова праця, серед яких 9 статей у фахових виданнях (3 – у закордонних наукових виданнях проіндексованих у базах даних Scopus, чи (та) Web of Science Core Collection, віднесених до Q3 квартилю за SCImago Journal and Country Rank, чи Journal Citation Reports згідно з останнім опублікованим рейтингом); 5 – у вітчизняних журналах, включених на дату їх опублікування до переліку наукових фахових видань України, серед них 3 – одноосібно); одна стаття у закордонному фаховому журналі країни Європейського союзу – Республіки Польща; 12 тез доповідей – у матеріалах наукових конференцій (у тч 8 – за кордоном, серед яких 4 у закордонному фаховому виданні, індексованому у базі даних Scopus). Одна наукова робота за темою дисертації отримала нагороду і грант та увійшла в 10-ку кращих на міжнародній конференції ESH-ISH 2014 року у Греції (Best Award).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 260 сторінках машинопису, обсяг основного тексту – 160 сторінок. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 62 рисунками, 54 таблицями та 11 додатками. Список першоджерел налічує 310 найменувань, з яких 27 – кирилицею та 283 латиницею.

РОЗДІЛ 1

НОВІТНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

(огляд літератури)

На сьогодні ССЗ є основною причиною смерті людей у більшості країн світу і, за оцінками експертів, така ситуація зберігатиметься ще багато років, створюючи значний тягар для світових ресурсів охорони здоров'я [43, 66, 238]. Загальновідомо, що лєвова частка причин ССЗ лежить у площині стилю життя та модифікованих чинників ризику: неправильне харчування, куріння, ожиріння та недостатня фізична активність, які призводять до хронічної прозапальної активності в ендотеліальних клітинах [34, 39]. Багато дослідників підтверджують вирішальну роль запальної відповіді в патогенезі ССЗ через стимулювання активації/дисфункції ендотеліальних клітин [54, 57]. Тому очікувано, що докладаються величезні зусилля для досліджень патогенезу ендотеліальної дисфункції з метою визначення потенційних мішеней для терапії запалення у клітинах ендотелію.

1.1. Ендотеліальна дисфункція як ключовий серцево-судинний чинник ризику

Ендотелій судин є найбільший пара-, ендо- і аутокринний орган, розподілений по всій поверхні людського тіла, у вигляді неперервного моношару клітин, що покриває внутрішню поверхню кровоносних і лімфатичних судин та порожнин серця, довжиною близько 7 км (у дорослої людини), чи розміром з футбольне поле. Тому, зміни функції судинного ендотелію розглядають як одну з ключових ланок патогенезу ССЗ.

Завдяки тісним спеціалізованим міжклітинним з'єднанням ендотелій утворює бар'єр, який вибірково обмежує рух макромолекул [206]. Цей бар'єр критично бере участь у тонусі судин, гомеостазі рідини та захисті

організму [303]. Тому будь-які тривалі порушення в функціонуванні ендотеліального бар'єру супроводжується редокс балансом саморегульованої системи: зниженням біодоступності вазодилаторів, зокрема оксиду азоту (NO), та/або збільшенням ендотеліальних контрактильних факторів [195]. Активовані ендотеліальні клітини можуть вивільняти цитокіни, хемокіни та фактори росту, які сприяють проліферації, міграції та проникності ендотеліальної стінки, адгезії лейкоцитів, порушенню ангіогенезу і протромботичній активності [39, 95, 197]. Це викликає запалення в кровоносних судинах, оксидативний стрес і призводить до ендотеліальної дисфункції (ЕД, ДЕ) та подальшого прогресування ССЗ [191, 239, 262]: АГ, атеросклерозу, старіння судин, інсультів, коронарної хвороби серця (КХС), цукрового діабету (ЦД), інсулінорезистентності, ожиріння, метаболічного синдрому (МС), венозного тромбозу і гіперплазії інтими судин, тощо [57, 123, 240, 283, 308].

За встановлення ролі NO, як "сигнальної молекули в регуляції серцево-судинної системи" у 1998 році Шведською Королівською Академією Наук було присуджено Нобелівську премію з фізіології та медицини Луїсу Ігнарро, Роберту Ферчготту та Фериду Мюреду. Дослідниками встановлено розслаблюючу дію NO на кровоносні судини та його здатність гальмувати агрегацію тромбоцитів, що зумовлено активацією гуанілатциклази [263]. Отримані результати дали можливість зрозуміти механізми впливу різних нітрито- та нітросполук (зокрема, нітрогліцерину), здатних продукувати в організмі людей і тварин вивільнення NO.

Існує декілька механізмів розвитку ДЕ: механічні стимули (напруження зсуву), активація РААС, гуморальні чинники (сигнальні молекули), запалення, оксидативний стрес і продукція АФК, позаклітинних везикул, новітніх маркерів – ендотеліальних мікрочастинок, ендогліна, ендокана, тощо.

Механічні стимули у розвитку ДЕ реалізуються через зростання загального периферійного опору, а відтак посилене звуження та судинне ремоделювання резистентних артерій за допомогою кількох механізмів [182]: підвищення міогенного тонуусу артерій через активацію РААС, посилену продукцію ендотеліну-1 (ЕТ-1), катехоламінів і вироблення факторів росту, що призводить до вазоконстрикції, судинного ремоделювання, потім до підвищення резистентності судин і, зрештою, зростання периферичного опору і артеріального тиску (АТ). Слід принципово розрізнити стійкий ламінарний і коливальний (осциляційний) потоки крові. Оскільки ламінарний потік посилює продукцію судинорозширювальних факторів, таких як NO, простаглілін, тканинний активатор плазміногену шляхом активації механосенсорів і механочутливих каналів, які регулюють широкий спектр ендотеліальних і судинних функцій [63]. Підвищена ламінарна напруга зсуву також провокує зростання концентрації ендотеліального цитозольного кальцію, що своєю чергою активує NO-синтазу (eNOS) і збільшення продукції NO, відкриття кальцій-залежних калієвих каналів, що гіперполяризує ендотеліальні клітини і, таким чином, розслаблює судинну стінку. Крім того, молекула адгезії ендотеліальних клітин тромбоцитів-1 (PECAM-1) разом з кавеоліном, тирозин-специфічною фосфотрансферазою Fyn, рецептором фактора росту судинного ендотелію (VEGF) 2 і ендотеліальним кадгеріном судин (VE-кадгерин) утворює механосенсорний комплекс, який надає адекватну реакцію на сприятливий вплив напруги зсуву в ендотеліальних клітинах [124].

З іншого боку, осциляційний (коливальний) потік крові знижує експресію eNOS, сприяє інфільтрації лейкоцитів, проліферації гладеньких м'язів і секреції прозапальних молекул, таких як MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний білок 1), PDGF (тромбоцитарний фактор росту) і ЕТ-1, що призводить до вазоконстрикції, підвищення АТ і розвитку атеросклерозу в великих артеріях [29]. Ці процеси включають збудження механочутливих генів в ендотеліальних клітинах, індукуючи збільшення активних форм кисню

(АФК) і активацію кількох факторів транскрипції, таких як Круппельподібний фактор [KLF2/4], NF-κB, AP-1, c-Jun, c-fos і c-myc, а також приведення в дію мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) і передачу сигналів малого убіквітиноподібного модифікатора (SUMO) [63, 106, 114]. Крім того, коливальний потік індукує активацію шляху PI3Kinase-Akt, що призводить до утворення нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат (NADPH / НАДФ) оксидази-2 та до продукції АФК [63], сприяючи таким чином судинному запаленню та ремоделюванню.

Окрему важливу роль у розвитку ЕД відіграють оксидативний стрес та запалення. У судинній системі основним джерелом виробництва АФК є НАДФ-оксидаза, експресія якої посилюється в умовах АГ кількома стимулами: зміною напруги зсуву, активацією РААС і ET-1 [209]. АФК стимулюють чисельні сигнальні шляхи, залучені до запалення, росту клітин і ремоделювання судин. Ці шляхи включають активацію NF-κB, МАРК, JAK-2, STAT, p21Ras, Pyc-2 (багатої проліном тирозинкінази 2) і АКТ, рецепторних тирозинкіназ, таких як EGFR (рецептор епідермального фактора росту), IGFR (рецептор інсуліно-подібного фактора росту-1) і PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора росту - Platelet Derived Growth Factor Receptor), протеїнові тирозинфосфатази та окисно-відновні транскрипторні фактори, такі як активаторний білок 1 (AP)-1 і гіпоксіє-індуцибельний фактор 1 (HIF-1) [63, 106, 114, 117, 196, 287].

За гіпертензії окислювальний стрес сприяє атиповій передачі сигналів клітинами та посттрансляційній модифікації (окисленню та фосфорилуванню) білків і, таким чином, пошкодженню клітин і тканин [266]. Зокрема, протеїнові фосфатази, такі як тирозинфосфатази та протеїнові серин/треонінфосфатази, неактивні в окисненому стані, призводять до посиленого фосфорилування та активації нижчих білкових мішеней, залучених до росту клітин і запалення, що сприяє ремоделюванню судин і розвитку АГ [256].

Підвищена концентрація АФК призводить до зниження біодоступності NO шляхом посиленої його деактивації [266]. Крім того, АФК(ROS)-

залежне фосфорилування ERK5 фосфокіназою-С (PKC) та активація шляху, опосередкованого фактором некрозу пухлини α (TNF α), індукує деградацію eNOS, що призводить до зниження продукції NO та, своєю чергою, сприяє подальшій ЕД [266].

Чималий внесок в розвиток та прогресування ДЕ вносить і активність РААС, зокрема, його ключовий ефектор Ang II. Ang II сприяє ДЕ, росту клітин, окислювальному стресу, вазоконстрикції та запаленню. Також Ang II індукує гіперплазію та гіпертрофію гладком'язових клітин судин (VSMC) в резистентних артеріях шляхом модуляції ендогенного виробництва мітогенних факторів (включаючи TGF- β (фактор росту пухлини- β), PDGF (тромбоцитарний фактор росту), EGF (епідермальний фактор росту), IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту 1) [194] і шляхом посилення базального виробництва супероксиду за рахунок активації cSrc, PKC, фосфоліпази A2 (PLA2) і фосфоліпази D (PLD), а також збільшення НАДФН-оксидази та генерації АФК [267-269]. Крім того, Ang II стимулює вироблення Е-селектину та інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), сприяючи протромботичному стану та розриву атеросклеротичної бляшки [269]. Крім того, Ang II знижує активність PPARs, яка своєю чергою зменшує запальну реакцію в експериментальних тварин і зменшує сироваткові маркери запалення у людей [74]. Завдяки стимуляції рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1R), Ang II також індукує синтез альдостерону, який активує мінералокортикоїдні рецептори, посилюючи запалення, фіброз і пошкодження ендотелію [145]. Дослідниками Viridis A. et al. було продемонстровано, що інгібітори РААС та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів зменшують прозапальні та профібротичні ефекти Ang II і альдостерону, покращуючи функцію ендотелію та зменшуючи окислювальний стрес [281].

Наявні дані свідчать про те, що блокада РААС, досягнута інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ/АСЕ), або блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА), пов'язана з покращенням функції та структури резистентних артерій [103, 177, 222]. Тому активація комплементарних

захисних механізмів РААС потенційно може сприяти позитивному впливу РААС-блокаторів. Це включає експресію рецептора ангіотензину II типу 2 (AT2R) через активацію функціонального перехресного зв'язку між AT1R/AT2R під час селективної блокади AT1R [70, 151, 222, 223]. AT2R може сприяти покращенню ДЕ та ремоделюванню артерій при гіпертензивних станах, оскільки активація даного рецептора пов'язана з вазодилатацією, синтезом NO та антипроліферативними і протизапальними ефектами [52]. Таким чином, AT2R бере участь у механізмах, коли терапевтичне використання БРА індукує захист серцево-судинної системи [234].

R.A. Santos et al. в експерименті довели, що активація механізму ACE-2/Ang (1-7)/MasR може частково протидіяти індукованим Ang II діям у серцево-судинній системі, включаючи ДЕ, вазоконстрикцію та ріст клітин [220]. У зв'язку з цим механізм ACE-2/Ang (1-7)/MasR відіграє важливу роль у артеріальному захисті під час селективної блокади AT1R через покращення функції ендотелію та ремоделювання резистентних артерій, зменшення продукції АФК і підвищення біодоступності NO [224].

Позаклітинні везикули (EV) також відіграють дуже важливу роль у розвитку ДЕ, оскільки вивільняються в плазму з клітин та можуть доставляти свій "вантаж", включаючи мРНК, мікроРНК (міРНК), невеликі кількості ДНК, фактори транскрипції, цитокіни та фактори росту та інші структури, у віддалені місця [108]. EV також можуть вивільнятися в позаклітинний простір між клітинами через паракринні механізми на ряду із системним вивільненням у плазму [142]. Встановлено пряму кореляцію між ДЕ та циркулюючими рівнями EVs, особливо у пацієнтів з АГ, ішемічною хворобою серця (ІХС) і ЦД, хоча докази щодо їх захисної, чи шкідливої ролі наразі суперечливі [31, 37, 64]. EV були ідентифіковані як потенційні нові біомаркери та біоактиватори у розвитку АГ, які впливають на тонус судин у пацієнтів з ДЕ [288]. Було встановлено, що EVs можуть зменшувати ЕЗВД та порушувати індуковану ацетилхоліном (ACh) вазорелаксацію залежно від концентрації. Однак не було повністю з'ясовано, як циркулюючі EVs

можуть впливати на функцію резистентних артерій та коли може виникнути явна АГ [48]. Дослідження на тваринах показали, що дилатація мезентеріальних артерій у мишей, спричинена напругою зсуву, була порушена інфузією EVs, виділених від пацієнтів із ЦД [169], і що EVs, отримані з ендотелію, зменшували NO та збільшували продукцію АФК, погіршуючи опосередковану ACh вазорелаксацію в ділянці клапана кільця аорти [47].

З іншого боку, доведено сприятливий вплив EVs на ендотеліальні клітини шляхом інгібування гіперпроліферативних шляхів через активацію eNOS сигналіngu, опосередкованого мікроРНК [126, 274]. Крім того, було встановлено, що MiR-143/miR-145, що міститься в EVs, зменшує утворення атеросклеротичного ураження в аорті ApoE^{-/-} мишей [288, 290].

Цікавим на нашу думку є те, що довгі некодуючі РНК (lncRNA) вибірково "упаковуються" в EVs і діють як регулятори ендотеліальної функції [88, 285], що можна застосувати з терапевтичною метою для корекції ДЕ. Однак, отримані результати потребують подальших досліджень.

Важливим є встановлений факт прямої дії NO на гладенько-м'язові клітини (ГМК) через вплив на автономну нервову систему. Роль NO у регуляції автономного контролю судинного тонуусу реалізується через пригнічення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що має депресорний ефект. Однак, у певних ділянках центральної нервової системи NO має симпато-активуєчу та пресорну дії [122]. Так у дослідженні Sartori C. et al. встановлено, що N-монометил-L-аргінін при довенному введенні підвищує АТ у здорових щурів за умови денервації синокаротидної зони, що засвідчує нівелювання симпато-активуєчого ефекту інгібіторів eNOS в організмі барорефлексом [221]. У експериментальних щурів зі спонтанною АГ експресія нейрональної NOS (nNOS) підвищена вже з народження у порівнянні з нормотензивними [122]. На цій же моделі в експерименті з'ясовано, що підвищення експресії NO-синтази супроводжується збільшенням релізингу NO в гіпоталамусі, що стимулює вивільнення гіпофізом адренкортикотропного гормону, який, своєю чергою, активує надниркові

залози зі зростанням їх секреторної активності, спричиняючи підвищення тонусу периферійних судин [42, 122, 276].

За атеросклерозу додатковою ланкою розвитку ДЕ є зміни в системі синтезу NO і пригнічення NO-синтази зумовлені підвищенням загального холестеролу і холестеролу ліпопротеїнів низької щільності крові, які посилюють оксидативний стрес у ендотелії [4]. ДЕ при цьому сприяє проліферації ГМК, накопиченню в них ліпідів, адгезії та агрегації тромбоцитів, пристінковому тромбоутворенню, що, своєю чергою, посилює вазоконстрикцію [1].

При розвитку АГ, ІХС, гострого інфаркту міокарда (ГІМ) функція клітин ендотелію порушується [62]. Погіршується ендотелійзалежне розслаблення через зменшення синтезу NO, при збереженій (або збільшеній) продукції ендотелійзалежних вазоконстрикторів (AngII, ET-1, тощо) [92]. На початкових етапах розвитку АГ за погіршення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), синтез і звільнення NO ендотеліоцитами можуть бути не змінені, що можна розглядати як компенсаторну реакцію. Однак, з високою вірогідністю може зменшуватись біодоступність NO для ГМК судин. Одна з причин цього явища за ЕАГ є активація процесів вільно радикального окиснення (ВРО) у судинній стінці [110, 111]. Взаємодія монооксиду нітрогену (NO) із супероксид-аніоном викликає його швидку деактивацію з трансформацією у пероксинітрит (ONOO^-), який є значно меншим вазорелаксантом, ніж сам NO, але і володіє здатністю активувати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), замикаючи таким чином "вadne коло".

Встановлено, що ДЕ не тільки бере участь у розвитку ІХС, а й сприяє її прогресуванню із появою фібриляції передсердь (ФП). Порушення NO-залежної артеріолодилатації за ІХС зумовлене зниженням синтезу NO і прискоренням його деградації. Неконтрольований потік іонів Ca^{2+} сприяє утворенню патологічних кіл *re-entry* та аномальній відповіді судин, що підтримує розвиток нападів ФП і перехід їх у рецидивуючу форму [26]. Ключова роль у цьому процесі належить оксидативному стресу в ендотеліоцитах,

оскільки ВРО знижує синтез ендотелієм NO. Одночасно, AngII стимулює накопичення ендоперекису в ендотеліальних клітинах, що посилює ДЕ.

Таким чином, оксидантний стрес може бути як причиною ЕД, так і її наслідком, що в подальшому призводить до появи і прогресування коронарної хвороби серця (КХС), АГ, атеросклерозу та миготливої аритмії [26]. Краще розуміння молекулярних і фенотипових змін ендотеліальних клітин, що визначаються мікрооточенням (органу/тканини), неоднорідністю розвитку судинної сітки, може стати підґрунтям для інноваційної тканиноспецифічної терапії в майбутньому [174].

1.2. Генетично-молекулярні детермінанти формування дисфункції ендотелію

Важливе значення в патогенезі АГ мають генетично-молекулярні чинники, епігеномні структури, алельні поліморфізми (точкові мутації в генах, чи тандемні повтори у різних кількостях). В ранніх роботах Selermajer DS встановлено, що діти з одногенними порушеннями, такими як гомоцистинурія та сімейна гіперхолестеринемія, схильні до ризику передчасного атеросклерозу і демонструють ранню ендотеліальну дисфункцію [59, 60]. Хоча більш поширені форми атеросклерозу проявляються пізніше з віком, дослідження близнюків і усиновлення показують, що генетично зумовлений атеросклероз частково успадковується, як результат загального комбінованого впливу навколишнього середовища (факторів ризику) стилю життя індивіда і поширених варіантів поліморфізмів генів [167]. Генетичну природу успадкування ДЕ важко визначити. Було проведено кілька досліджень, які оцінювали спадковість функції ендотелію. Однак у судинах нащадків, чи родичів пацієнтів із передчасними ССЗ частіше виявляють структурні та функціональні зміни, навіть ранніх доклінічних проявів захворювання [67, 94]. Таким чином, індивідуальні відмінності у функції ендотелію, а отже, сприйнятливість до подальшого атеросклерозу можуть стосуватися не тільки різних рівнів впливу факторів ризику, а також і міжіндивідуальних відмінностей у

носіїв алелів ризику генів-кандидатів, що експресуються в ендотелії судин. Атеропротекторна дія ендотеліальних медіаторів, таких як NO, свідчить про те, що гени, які регулюють синтез та інактивацію цих медіаторів, можуть бути важливими. Але наявні дослідження в цьому напрямку показали суперечливі результати, що ймовірно зумовлено розміром генетичного дефекту та кількістю мутацій [129].

На сьогодні лише в гені ендотеліальної NO-синтази (eNOS, NOS3) відомо 15 алельних варіантів, близько 100 поліморфізмів [8], причому понад 15 поліморфізмів виявляють у промоторі (регуляторних ділянках), решта – в інтронах (ділянках, що не несуть інформації), екзонах (інформативних ділянках), чи поблизу нього (бази даних GWAS, NCBI SNP, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). Встановлено, що нокаут гена eNOS супроводжується збільшенням середнього АТ на 15-20 мм рт.ст. А ураження ЕЗВД за АГ зумовлено порушенням синтезу та вивільненням NO [103].

Дослідження потенційних механізмів синтезу NO засвідчують зниження доступності NO, яке може бути наслідком зменшення експресії, або активності eNOS, підвищеного утворення асиметричного диметиларгініну (ADMA; ендогенний циркулюючий інгібітор оксиду азоту синтази - NOS), зниження доступності 6R-тетрагідробіоптерину (BH₄; важливий кофактор NOS), або посилення інактивації NO активними формами кисню (ROS), такими як супероксид аніон (O₂⁻) [127]. Першим ферментом, який обмежує швидкість синтезу BH₄, є GTP-циклогідролаза 1 (GTPCH1). NOS пригнічується асиметричним ADMA, який своєю чергою, метаболізується диметиламіногідролазою (DDAH) в диметиларгінін. NO має судинорозширювальні та антиатерогенні властивості, але може бути інактивований реакцією з O₂⁻ до ONOO⁻. Одним із важливих судинних джерел O₂⁻ є фермент НАДФН-оксидаза.

У промоторі NOS3 існує більше 15 поліморфізмів, які можуть впливати на транскрипцію мРНК і знижувати експресію гена. Nakayama M. et al. у популяції японців встановили, що поліморфізм промотора гена NOS3 -

786T/C впливає на транскрипційну активність *in vitro* і асоціює зі спазмом коронарних артерій [186]. У дослідженні Cattaruzza M. et al. ендотеліальні клітини осіб із CC-генотипом демонстрували знижену напругу зсуву індуковану eNOS мРНК транскрипцією, а судинні кільця таких суб'єктів мали знижену ЕЗВД [58]. Однак поліморфізм –786T/C продемонстрував суперечливі зв'язки з функціональними параметрами та кінцевими точками клінічного захворювання. Один із мета-аналізів, що включав 4882 пацієнтів та 9366 осіб групи контролю, надав маргінальні докази підвищеного ризику серед суб'єктів CC (OR=1,30; 95%OR:1,01-1,66; p=0,04) [55, 56].

Поліморфізм у кодуючій ділянці гена *NOS3* може змінити ферментативну активність NOS. Один із найбільш вивчених поліморфізмів eNOS 894G→T в екзоні 7, який кодує амінокислотну заміну Glu298Asp (глутамату на аспарат у позиції 298) [127, 128]. Однак продовжуються дебати щодо того, чи цей поліморфізм є функціональним. Кілька досліджень довели, що eNOS Asp298 піддається селективному протеолітичному розщепленню в ендотеліальних клітинах і стінках судин, що може пояснити зниження генерації судинного NO [203]. Однак інші дослідження не підтвердили дане припущення [171], але висунули гіпотезу, що eNOS Asp298 може бути маркером для іншого, можливо, більш функціонального поліморфного варіанту в іншому місці гена. Подальші фізіологічні дослідження також були суперечливими. У деяких роботах особи з алелем Asp298 демонстрували змінені судинні реакції, наприклад, зниження АТ після фізичних навантажень, нижчий базальний кровотік і зменшення вазодилатації до аденозина в коронарних артеріях, а також посилення системної пресорної реакції на фенілефрин та зниження ЕЗВД плечової артерії (ЕЗВДПА), особливо якщо вони при цьому курили. Окрім того, спостерігали погіршену вазодилатаційну реакцію на ацетилхолін за АГ, чи погіршене посилення ЕЗВД протягом першого триместру вагітності [128]. Однак не всі дослідження узгоджувались із зазначеними вище висновками [115]. Враховуючи клінічні результати, а не ендотеліальну функцію як кінцеву точку, мета-аналіз 6372 випадків і 6591

осіб контрольної групи виявив вірогідний ризик ІХС у осіб, гомозиготних за eNOS Asp298 алелем (OR=1,33; 95%CI: 1,15-1,54; p=0,0001) [55, 56]. Отримані суперечливі результати потребують додаткових масштабних молекулярних досліджень генетичної асоціації ендотеліальної функції із клінічними даними.

Поліморфізм генів, що регулюють ендогенний ADMA можуть мати вплив на синтез NO шляхом інгібування ферменту NOS. ADMA, аналог субстрату NOS L-аргінін, підвищується при різних ССЗ [275], включаючи АГ, ниркову недостатність і оклюзійне захворювання периферичних артерій. ADMA виводиться з кровообігу шляхом метаболізму за допомогою двох ізоформ диметиларгінін диметиламіногідролаз (DDAH), ізоформа DDAH2 переважає в тканинах, що експресують eNOS, таких як ендотелій. Причина підвищення ADMA у пацієнтів із ризиком розвитку ССЗ наразі невідома. У гені DDAH2 виявлено шість поліморфізмів, п'ять з яких можуть впливати на транскрипцію гена. Інсерційно-делеційний поліморфізм (6G/7G) у положенні -871 лежить у базальній промоторній ділянці і впливає на активність промотора DDAH2 [148], але його остаточний вплив на метаболізм ADMA та функцію ендотелію в природних умовах ще потрібно з'ясувати.

Поліморфізм генів, що регулюють ВН4, як кофактора NOS, можуть впливати через знижений синтез або підвищену окислювальну інактивацію ВН4 на зниження доступності NO. Коли рівень ВН4 зменшується, NOS генерує O_2^- , а не NO з кисню та NADPH [35]. Кількість доступного ВН4 залежить від швидкості його синтезу та інактивації. Інактивація ВН4, ймовірно, відбувається через реакцію з АФК, що утворюються в стінці судини. Вироблення ВН4 de novo залежить від трьох ферментів – GTP-циклогідролази 1, б-пірувоїл-тетрагідроптерин синтази і сепіаптерін редуктази. Місцеве внутрішньосудинне введення ВН4 курцям, гіпертонікам або хворим на гіперхолестеринемію може відновити нормальну функцію ендотелію, тоді як на здорові судини ВН4 не впливає в тій самій дозі [35]. Це спостереження сві-

дчить, що доступність ВН4 може бути обмежена в уражених судинах. Експресія ферменту GTP циклогідролази 1 (GTPCH-1), яка контролює утворення ВН4 (в процесі трансформації GTP на дигідронеоптерину трифосфат), може посилюватися цитокінами, що супроводжується підвищенням внутрішньоклітинного ВН4 в ендотеліальних клітинах. Наявно понад 80 мутацій у гені GCH1 людини (база даних ВН4, <http://www.bh4.org>), пов'язаних із рідкісним моногенним неврологічним розладом – DOPA залежна дистонія. В кількох дослідженнях ще виявлено поліморфізми в промоторній області гена GTPCH-1 та CAPDH і HPRT1, які асоціюють з біодоступністю NO і можуть бути пов'язані з концентрацією неоптерину (маркера синтезу ВН4) у плазмі [217, 257].

В даному контексті також досліджувався *C825T* поліморфізм гена, що кодує бета3-субодиницю білка G (GNB3). Алель *T* цього поліморфізму не асоціював з дисфункцією ендотелію у жінок з прееклампсією, зате мав залежність у таких із HELLP-синдромом [141]. Встановлено асоціацію *T*-алеля цього гена з ЦД 2 та кращою фармакогенетичною відповіддю на терапію [87], але не було такого зв'язку з діабетичною еректильною дисфункцією [153]. В кількох роботах *825T*-алель довів чіткий зв'язок із ССЗ, особливо у чоловіків, за зростанням у сироватці маркерів ураження судин – розчинного sE-селектину [81, 97], тоді як за даними інших дослідників подібної відповідності встановлено не було [199].

Протягом останнього десятиліття повногеномні дослідження асоціацій (genome-wide association studies - GWAS) використовувалися для ідентифікації нових генетичних локусів, що лежать в основі ССЗ та інших хронічних захворювань, але дані GWAS щодо функції ендотелію обмежені. Vasani RS і його колеги провели дослідження асоціації 100k SNP із проявами ССЗ, включаючи ЕЗВД (%) і гіперемійну швидкість кровотоку, у 1345 суб'єктів Фремінгемського дослідження (Framingham Heart Study) [278]. Вони ідентифікували кілька SNP, пов'язаних з кожною ознакою ССЗ, включаючи SNP у трансмембранному регуляторі провідності кістозного фіброзу

(CFTR) і фосфодіестеразі 5A (PDE5A). CFTR кодує хлорид-іонний канал, що експресується в ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин [214]. PDE5A кодує сGMP-специфічну фосфодіестеразу, яка регулює розслаблення гладкої мускулатури [152]. Хоча ці висновки не були відтворені, це було перше GWAS, яке безпосередньо дослідило функцію ендотелію у великій вибірці, пропонуючи фундаментальну основу для GWAS функції ендотелію.

Згодом Yoshino S та його колеги провели дослідження асоціації відповідей коронарних судин на ACh, індекс коронарної ендотеліальної функції, у 643 жінок і чоловіків [301]. Вони використали 1536 міток SNP, розташованих у генах, раніше пов'язаних із серцево-судинною фізіологією та патологією. Варіанти рецептора аденозину A1 (ADORA1) були пов'язані з ДЕ у всій когорті, тоді як варіанти рецептора аденозину A3 (ADORA3) і ліпопротеїну (a) (LPA) мали найсильніший зв'язок із підвищеним ризиком ДЕ лише у жінок. Їхні результати щодо статі також свідчать про те, що генетична регуляція ендотеліальної (дис)функції може відрізнятися між статями, і майбутні дослідження повинні враховувати взаємодію статі за генотипом.

Поліморфізми низки інших генів, продукти яких причетні до ДЕ, були перевірені на асоціацію з ЕЗВД [147, 148]. До них належать гени АПФ, метилен-тетрагідрофолатредуктази, нейропептида Y, рецептора брадикініну, інтерлейкіну-6, остеопрогерина, глутатіон-цистеїнової лігази, β 3-субодиниці G-білка, ендотеліну-1, простацикліну, EDHF, тощо. Отримані результати були суперечливими, чи дані були лімітовані окремими дослідженнями, що обмежувало можливість валідованих висновків щодо вище означених генів.

1.3. Можливості діагностичного пошуку ендотеліальної дисфункції: сучасний погляд на стан проблеми

Оцінка функції ендотелію інтенсивно досліджувалась упродовж останніх десятиліть. Основна мета цих обстежень – встановлення вазодилатації після механічного стимулу, чи судинорозширювальним препаратом,

таким як ацетилхолін, або сильною напругою зсуву, спричиненою реактивною гіперемією, що призводить до збільшення виділення NO та інших факторів, похідних від ендотелію, з метою оцінки її стану та подальшої можливої корекції ДЕ [90, 91].

Інвазивні методи оцінки функції ендотелію застосовують у клінічно значущому порушенні коронарного кровообігу (КХС, ГІМ): у випадку проведення коронарографії або внутрішньосудинного ультразвуку здоровий ендотелій реагує розширенням судин після введення ацетилхоліну, або інших ендотеліальних вазодилататорів, тоді як при ДЕ може спостерігатися менша вазодилататорна відповідь, чи навіть вазоконстрикція. На рівні коронарного мікроциркуляторного русла зміни між базовим і коронарним кровотоком після стимуляції аденозином визначають резерв коронарного кровотоку (CFR - coronary flow reserve), на який, однак, впливають як ендотелій-, так і неендотелій-залежні механізми [32]. Незважаючи на те, що ці методи вважаються золотим стандартом, їх інвазивний характер і висока вартість обмежують їх широке використання і застосовуються лише у пацієнтів, яким потрібна катетеризація серця за іншими показами.

Плетизмографія венозної оклюзії – це напів-інвазивний підхід шляхом одnobічної канюляції плечової артерії з подальшим введенням вазоактивних агентів і кількісним визначенням ендотелій-залежної та незалежної дилатації судин, при цьому контралатеральна рука служить контролем [204].

Найбільш часто використовуваним методом оцінки ендотеліальної функції є потоко-опосередкована (ендотелій-залежна) вазодилатація плечової артерії (ЕЗВДПА). Після оклюзії плечової артерії за допомогою манжети для вимірювання АТ, яка зазвичай наповнюється на 50 мм рт. ст. вище систолічного артеріального тиску (САТ) обстеженого, протягом 5 хвилин, виникає реактивна гіперемія, що призводить до збільшення напруги зсуву ендотелію, що є відомим стимулом для вивільнення NO [264]. В основі методу лежить вимірювання максимальної та мінімальної швидкостей кровотоку та діаметру плечової артерії в спокої упродовж 90 секунд, а також до та після

гіперемії [237]. Це дає можливість опосередковано оцінити здатність ендотелію індукувати синтез NO, що запускає процес реактивної гіперемії у відповідь на розширення дистальних відділів судинного русла [40]. Незважаючи на те, що метод є легкодоступним, економічно ефективним і адекватно корелює з інвазивними вимірюваннями, існування різноманітних протоколів (положення манжети, тривалість і ступінь/величина оклюзії, мітки часу для вимірювань після дефляції), а також значні інтер- та інтра-варіабельність між тими, хто оцінює результат, є важливими обмеженнями [109, 264]. Окрім того, результат методики залежить від серцевого викиду, а не тільки від стану самого ендотелію. Але, оскільки метод легко відтворюваний, то моніторинг змін ЕЗВД упродовж тривалого періоду спостереження, особливо у хворих високого ССР, може слугувати маркером прогнозу тяжчого перебігу ССЗ [154, 258]. Окрім того, ЕЗВД корелює з кількома біомаркерами атеросклерозу та серцевої недостатності [75, 179].

На сьогодні для оцінки стану ендотелію використовують ще один неінвазивний метод периферійної артеріальної тонометрії та пасивних рухів нижніх кінцівок [104], який однак не набув широкого застосування поки що і доказова база стосовно даного методу обмежена.

Наступним неінвазивним методом оцінки функції ендотелію є пальцева плетизмографія [157]. Він заснований на реєстрації амплітуди артеріального пульсу на пальці пневматичними зондами після реактивної гіперемії аналогічно методиці ЕЗВД та розрахунку індексу між обстежуваною і контрольною рукою. Однак судинна дилатація є частково NO-залежною при використанні цього методу [193], і вона пов'язана з коронарною мікроваскулярною функцією, а не з ЕЗВД плечової артерії [44, 120, 227].

Одним із нових методів оцінки функції ендотелію є огляд сітківки ока за допомогою провокації мерехтливим світлом, оскільки вазореакція також частково є NO-залежною. Хоча недостатньо ще доказової інформації стосовно цієї методики, а протоколи стандартизації наразі не створено [229]. Не-

обхідно зауважити, що функція ендотелію сітківки пов'язана з різними захворюваннями, включаючи ЦД [192], ожиріння [200], серцеву недостатність [189] і АГ [166], тощо.

Що стосується класичних біомаркерів ДЕ (в крові, біоптатах, експресія відповідних генів): ET-1, Ang II, розчинний рецептор С-протеїну, молекул адгезії (розчинні молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) і адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1)), селектинів (Е-селектин, Р-селектин) та протромботичних молекул (фактор Віллебранда, тканинний активатор плазміногену, інгібітор активації плазміногену 1-го типу, розчинний тромбомодулін), то вони також використовуються на сьогодні, хоча дещо менше, мають різну діагностичну цінність, оскільки виробляються не тільки ендотелієм, але і іншими клітинами, однак окремі маркери добре корелюють із традиційними серцево-судинними чинниками ризику та ризиком появи ССЗ загалом [27]. Тому при виборі біомаркера необхідно враховувати його специфічність, доступність, складність виконання методики, інколи поєднувати декілька маркерів для комплексної оцінки механізмів ДЕ за різних ССЗ та їх прогнозування [226].

Найновішими та найпрогресивнішими маркерами ДЕ на сьогодні, які прикували науковий інтерес, вважають ендотеліальні мікрочастинки (ЕМЧ) та мікроРНК. Дослідження ЕМЧ показали високу прогностичну цінність в оцінках серцево-судинного ризику [160]. Мікрочастинки (МЧ) – це дрібні структури/пухирці (0,1-1,0 мкм), що відшаровуються від плазматичної мембрани лейкоцитів, тромбоцитів та клітин ендотелію, містять біологічний матеріал від батьківських клітин (молекул адгезії, про- та антикоагулянтні чинники), а також мікроРНК (невеликі некодуючі ділянки РНК, які вивільнюються в кровотік та доставляються до клітин-мішеней). МікроРНК можуть впливати на синтез білків шляхом регуляції трансляції мРНК та експресії посттранскрипційних генів [33, 219]. МЧ, діючи на клітини-мішені, можуть змінити фенотип клітини, її функцію та транскриптом, що ймовірно залучає їх у патогенез окремих ССЗ. Окрім того, МЧ відіграють важливу

роль в міжклітинній комунікації за норми та патології, модулюють клітинні процеси так як ангиогенез, запалення, активація ендотелію, атеротромбоз, коагуляція [33, 219]. Визначають кількість МЧ методом проточної цитометрії за їх розміром, площею поверхні, що дає можливість додатково ідентифікувати клітини походження. В нормі концентрація ЕМЧ у здорових людей становить від 10^3 до 10^4 ЕМЧ/мл. За ССЗ, метаболічних, чи автоімунних захворювань кількість ЕМЧ зростає у понад 10 разів із-за підвищеного клітинного стресу (зумовленого переважно оксидативними процесами, ПОЛ). При цьому необхідно врахувати, що велика кількість циркулюючих ліпідів, як наслідок ПОЛ, змішується з ЕМЧ, що зменшує їх справжню концентрацію на одиницю вимірювання в крові. Окрім того, варіабельність протоколів проточної цитометрії (різні межі вимірювання із-за розмірів полістирольних кульок 0,5-1,0 мм) можуть призвести до хибно-негативних результатів, коли МЧ менших розмірів не будуть визначатись. Інший метод вимірювання ЕМЧ – атомно-силова мікроскопія засвідчили, що більшість ЕМЧ є менші за 0,5мм і тому рутинною проточною цитометрією не ідентифікуються. Дослідження МЧ *in vitro* та *in vivo* довели, що за ССЗ ендотеліальні та неендотеліальні МЧ порушують процес NO-залежної ЕЗВД і збільшують проникність ендотелію, посилюють окиснювальний стрес та вивільнення прозапальних цитокінів ендотеліальними клітинами, а також пришвидшують їх апоптоз і порушують ангиогенез [198]. Окрім того, ЕМЧ здатні активувати каскад коагуляції, сприяючи утворенню тромбу в ділянці альтерації ендотелію. Тому було висунуто припущення, що ЕМЧ можуть бути цінними маркерами стратифікації ризику ССЗ та моніторингу активності захворювання і ефективності ангіопротективної терапії [198]. Чисельні дослідження продемонстрували підвищення рівня ЕМЧ в плазмі у курців за наявності ожиріння, метаболічного синдрому, КХС, ЦД, легеневої гіпертензії, ХСН, тощо [236]. Схожі результати спостерігали за ревматичних захворювань із судинним компонентом, внаслідок хронічного запалення та вираженого атеросклерозу

за автоімунного процесу. Важливо, що ЕМЧ є більш стабільними маркерами, ніж NO, eNOS, чи ET-1, їх добові коливання незначні, а прийом вазоактивних препаратів (нітратів) не впливає на їх рівень у крові [236].

Новітнім ендотеліально-специфічним маркером на сьогодні визнано ендокан (розчинний дерматансульфат-протеоглікан, який секретується не тільки ендотеліальними клітинами судин, але і епітеліальними клітинами дистальних каналців нирок, бронхів та підслизовими легневими залозами [51]. Функція ендокана – модуляція взаємодії між лейкоцитами та ендотеліальними клітинами, за активації ендотелію. Тому його експресія в ендотеліальних клітинах регулюється у відповідь на запальні тригери (ліпополісахариди, цитокіни – TNF α , IL-1 β , тощо) [159, 215]. Дослідження на мишах *in vivo* довело, що ендокан не впливає на адгезію лейкоцитів до ендотелію, але посилює їх екстравазацію [241]. Також ендокан є одночасно мішенню та модулятором передачі сигналів фактору росту судинного ендотелію (VEGF). З одного боку він стимулює експресію VEGF, збільшуючи проникність судин, з іншого – передача сигналів VEGF напряду індукує експресію ендокана. Цей двоспрямований каскад взаємодій між ендоканом та VEGF має вирішальне значення під час ангіогенеза, запалення та проникності стінок судин, як в нормі, так і за патології. Така взаємодія має захисну функцію за ССЗ, як ось: за гострої фази ішемічного інсульту ендокан сприяє збільшенню проникності судин. Пригнічення експресії ендокану може зменшувати проникність судин і, як наслідок, церебральний набряк знизиться, що зменшує пошкодження нейронів. Ендокан самостійно може посилити продукцію прозапальних цитокінів через ендотеліальні клітини, експресію молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1), а також стимулює адгезію між моноцитами та ендотеліальними клітинами [159]. Таким чином, ендокан є імунозапальним маркером, який регулює активацію, проникність і проліферацію ендотелію і є показником його дисфункції. Рівень ендокана в крові визначають імуноферментним методом (ELISA). Його концентрація підвищується за автоімунних системних захворювань (системний червоний вівчак (СЧВ), псоріаз [136],

гострому респіраторному дистрес-синдромі [72], сепсисі [133], КХС, ГІМ, стенокардії [65, 155], ЕАГ [184], синдромі нічного апное [36], гіпотиреозі [113], ЦД [164], хронічній хворобі нирок (ХХН) [300], також рівень ендокана прямо корелює з вираженістю атеросклерозу при псоріазі та СЧВ, а також товщиною "інтима-медіа" сонних артерій [65, 136, 308].

Ще одним новітнім біомаркером ДЕ є ендоглін – це гомодимерний трансмембранний рецептор для трансформувального фактора зросту β (TGF- β 1 і TGF- β 3) [143]. Описано дві ізоформи ендогліну: довга (L-ендоглін) і коротка (S-ендоглін), які різняться довжиною цитоплазматичних хвостів та рівнем фосфорилювання. Довгий L-ендоглін присутній у нормальних ендотеліальних клітинах і стимулює ангиогенез, а короткий S-ендоглін навпаки має анти-ангіогенний вплив [144]. Визначають ендоглін методом ІФА (ELISA kit) в крові та сечі. В якості біомаркера ДЕ ендоглін вивчався *in vitro* та *in vivo* на гризунах, де було встановлено, що передача сигналів від TGF- β сприяє розвитку атеросклерозу, стимулює синтез та відкладання позаклітинного матриксу, пригнічує запальні процеси та формування активних форм кисню, інгібує проліферацію та міграцію ГМК судин. Експресія як L-, так і S-ендогліна зростає в атеросклеротичних бляшках, незважаючи на їх протилежні функції, що ймовірно залежить від стадії перебігу хвороби та її тяжкості [143]. Гіпоксія, запалення, окисний стрес та проатерогенні медіатори є тригерами вивільнення розчинного ендогліна (pЕнг), який пригнічує експресію eNOS, передачу сигналів TGF- β , посилюючи таким чином атерогенез [143, 144]. Schmidt DE et al. встановив у хворих на атеросклероз периферійних артерій та ЦД зниження рівня активного TGF- β за збільшення pЕнг, який пригнічував передачу сигналів ендотеліальним клітинам [226]. Також pЕнг сприяє запаленню ендотелію та порушує NO-залежну вазодилатацію за наявності ССЗ і гіперхолестеролемії [40, 284]. Varejckova M. та співавтори висунули припущення, що pЕнг є раннім індикатором ДЕ [277], оскільки виявили його більш високі рівні у хворих на стенокардію та пози-

тивним тред-міл тестом на фізичне навантаження, але при цьому нормальною коронарограмою, на відміну від групи пацієнтів із КХС (підтвердженою коронарографічно). Нижчий рівень рЕНг у останніх хворих частково зумовлено підвищеним утворенням комплексів рЕНг/TGF- β 1, що порушує функції TGF- β 1 і сприяє прогресуванню атеросклерозу. Окрім того Emeksiz HC та співавтори у своєму дослідженні спостерігали у підлітків із ЦД1 типу відносно нижчий рівень рЕНг за розвитку у них мікроальбумінурії (індикатор генералізованої ДЕ), що підтверджує гіпотезу про те, що рЕНг може слугувати раннім індикатором захворювання судин [83]. Ikemoto T. та співавтори довели, що у хворих на ГІМ рівень рЕНг вище, ніж у здорових, а також це є ознакою нестабільності бляшки, схильної до розриву та тромбоутворення [137]. Експресія рЕНг в окремих дослідженнях корелює зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ($p=0,001$), підвищенням рівня креатиніну ($p<0,01$), зростанням САТ ($p<0,05$), появою АГ ($p<0,05$), мікроальбумінурією у хворих на ЦД 2 типу [101], більш високим рівнем смертності від ССЗ та є незалежним предиктором майбутніх ССЗ, особливо ХСН [210].

В порівнянні з ЕМЧ і рЕНг ендокан може вважатись дещо більш інформативним сучасним біомаркером ДЕ в клінічній практиці. Однак, мультибіомаркерний підхід, який включає комбінацію класичних та нових біомаркерів, може розглядатись більш перспективним напрямком діагностичного пошуку в найближчій перспективі.

Таким чином, незважаючи велику кількість наукових досліджень, пошук ранніх предикторів, у тч біомаркерів, ураження судин, появи ДЕ за ЕАГ все ще триває. Залишається низка нез'ясованих питань щодо механізмів розвитку ДЕ у зв'язку з чинниками ризику, клінічними проявами, молекулярно-генетичними маркерами, змінами метаболізму. Все означене вище зумовлює необхідність подальших наукових пошуків у даному напрямку.

В Україні упродовж останньої декади набули широкого розмаху молекулярно-генетичні дослідження за патології внутрішніх органів, почали

формуватись наукові школи під провідним керівництвом професорів Мойбенко ОО, Досенко ВЄ, Пархоменка ОМ, Горовенко НГ, Атамана ОВ, Гарбузової ВЮ, Сидорчук ЛП, Камишного ОМ і тд. Дослідження окремих ланок патогенезу ДЕ за розвитку ЕАГ з урахуванням генів *NOS3* (786T>C) та *GNB3* (825C>T), метаболічних та клінічно-біохімічних параметрів виконується у популяції мешканців Північної Буковини вперше і не мають на сьогодні аналогів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження. Відповідність вимогам біоетики. Дизайн дослідження

Дисертація виконувалась на кафедрі фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (СумДУ). Клінічний матеріал для дослідження набирали з вересня 2017 по березень 2019 роки на базі комунального некомерційного підприємства (КНП) "Міська поліклініка №3" м. Чернівці.

Виконане дослідження було когортним, проспективним, носило одномоментний характер на кшталт "контроль-випадок".

У дослідженні взяло участь 120 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття артеріального тиску (АТ) та 48 практично здорових осіб-волонтерів (без серцево-судинної патології та захворювань з боку інших органів і систем у період загострення). Серцево-судинний ризик (ССР) пацієнтів варіював від помірного до дуже високого. Скринінговий відбір на відповідність критеріям включення / виключення за клінічно-анамнестичними та інструментальними даними пройшли 100 хворих, які склали дослідну групу. Вік хворих коливався від 41 до 75 років (у середньому $57,85 \pm 8,02$ років), серед них чоловіків – 25,0%, жінок – 75,0%. Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб (чоловіків 37,5%, жінок 62,5%), середнього віку – $49,13 \pm 6,28$ років, що не відрізнялось вірогідно із групою хворих. Особи дослідної та контрольної груп не були у родинних стосунках.

Клінічний діагноз пацієнтам виставляв сімейний лікар, чи кардіолог з урахуванням рекомендацій наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, Української асоціації кардіологів (2017), Європейських товариств кардіології і гіпертензії (ESC, ESH, 2018) [11, 13, 297]. Також додатково аналізували для виділення клінічних фенотипів скарги пацієнтів, супутні захворювання, анамнез хвороби і життя, дані лабораторно-інструментальних досліджень.

При тлумаченні результатів керувались на додаток рекомендаціями Національного інституту з питань охорони здоров'я та догляду (NICE, 2019) та Міжнародного товариства гіпертензії (ISH, 2020), Європейського товариства атеросклерозу (EAS, 2020) [135, 165, 273].

Дотримання вимог біоетики

Дослідження проводили із дотриманням Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (1964-2002 р.), загальної декларації про біоетику та права людини (Париж, 24 липня 2005), основних положень Належної клінічної практики (Good Clinical Practice - GCP, 2008), Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice - GLP, 2002), Наказу МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. про "Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань" та згідно нової редакції Типового положення про Комісії з питань етики, зі змінами внесеними Наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014.

Дослідження на етапі планування пройшло схвалення Комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту СумДУ МОН України (Протокол №3/11 від 08.11.2021).

Після етапу скринінгу всі обстежені дослідної та контрольної груп підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії відповідності для включення пацієнтів у дослідження:

1. верифікована есенційна АГ – за стабільного підвищення систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст., і/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт.ст., що підтверджувалось при повторних вимірюваннях АТ і наявність об'єктивних ознак органічних гіпертензивно-опосередкованих уражень органів-мішеней (Hypertension-mediated organ damage - HMOD) без симптомів пору-

шення функції з їх боку – ЕАГ II стадії (у всіх реєстрували гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) за даними ЕКГ і / чи ЕхоКГ, у окремих атеросклеротичне ураження сонних артерій, чи потовщення ТІМ) [11, 297, 135, 165, 273].

2. вік хворих – 30-75 років;
3. добровільна згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

1. ЕАГ без уражень органів-мішеней (I стадія), чи наявність ускладнень з боку уражених органів-мішеней (III стадія); злякисна, чи резистентна АГ; симптоматичні (вторинні) АГ;
2. Серцева недостатність II-A – III стадії, чи вище II ФК (NYHA) зумовлена ЕАГ, чи хронічною коронарною хворобою серця (КХС);
3. Перенесені в анамнезі судинні катастрофи: гострий коронарний синдром (гострий інфаркт міокарда), мозковий інсульт, транзиторна ішемічна атака, гостра гіпертензивна енцефалопатія, крововиливи в сітківку та екссудати в ній; судинна деменція; фібриляція передсердь.
4. Хронічна ниркова недостатність II і більше стадії за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за креатиніном <60 мл/хв/1,73м²;
5. Хронічні захворювання печінки зі зростанням рівня печінкових ферментів АЛТ, АСТ у понад 3 рази;
6. Хронічне обструктивне захворювання легень III-IV стадії зі значенням ризику C або D (GOLD 2019), бронхіальна астма;
7. Автоімунні захворювання в активній фазі перебігу, чи нестійкої ремісії;
8. Хронічні запальні захворювання будь-якої локалізації у період загострення, чи первинно гострий перебіг (упродовж останніх 3-х місяців);
9. Прийом нестероїдних протизапальних, чи гормональних препаратів;
10. ЦД першого типу, суб- і декомпенсований ЦД типу 2; гіпотиреоз;
11. Верифіковані онкологічні процеси;
12. Психічні, чи великі психіатричні розлади, що унеможлилювали контакт із пацієнтом;

13. Захворювання в стадії суб-, декомпенсації незалежно від локалізації;

14. Вагітність; період лактації; прийом гормональних контрацептивів.

Дизайн дослідження включав наступні етапи:

- Етап 1: скринінг пацієнтів на відповідність критеріям включення і виключення;

- Етап 2: комплексне обстеження залучених у дослідження осіб із виконанням загальноклінічних, антропометричних, лабораторних аналізів: загальні аналізи крові і сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи у тч аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), креатинін, сечовина, сечова кислота, ліпіди; імуноферментний аналіз – для визначення рівня розчинної молекули адгезії судинних клітин 1 (sVCAM-1) крові; колориметричний метод – для встановлення рівня сумарних метаболітів NO крові – NO/нітри/нітрати); генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для визначення поліморфізму генів *NOS3* (786T>C), *GNB3* (825C>T) та з'ясування транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК методом qRT-PCR зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу; інструментальних (ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ, УЗО нирок, ТІМ сонних артерій, ЕЗВД ПА), а також, за потреби, консультації офтальмолога і невролога;

- Етап 3: поділ на групи; статистичний аналіз отриманих даних;

- Етап 4: комплексний аналіз та узагальнення результатів отриманих у дослідженні; встановлення нових механізмів розвитку ДЕ за ЕАГ, з урахуванням отриманих даних; формулювання висновків і рекомендацій.

Розподіл обстежених за статтю та віком наведено на рисунках 2.1-2.3. В контрольній і дослідній групах домінували жінки на 25% ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$) і 50% ($p<0,001$) відповідно, без вірогідної відмінності за статтю між групами. Розподіл пацієнтів за віком відповідно до діючої класифікації ВООЗ (2015) (рис. 2.2.) засвідчив, що на гіпертензію хворіють соціально активні особи, переважна більшість яких працездатного віку.

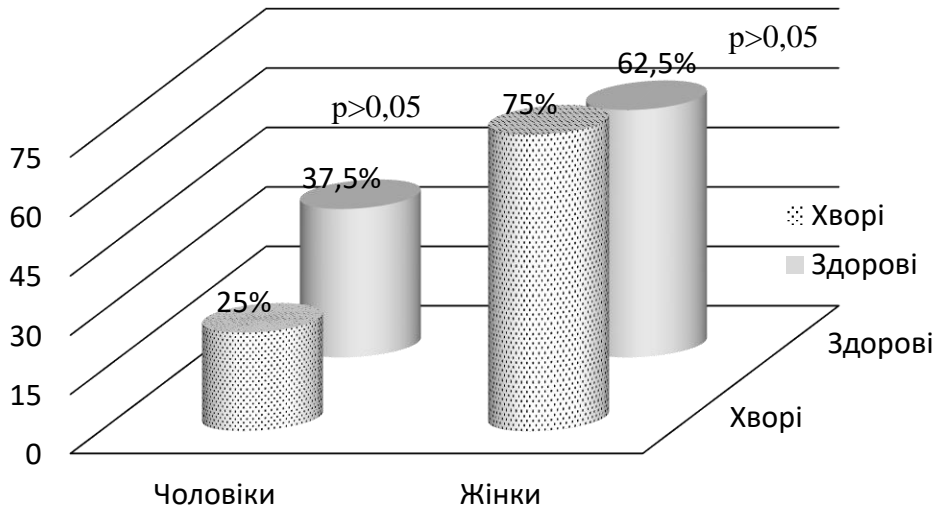


Рисунок 2.1. Розподіл обстежених за статтю (%)

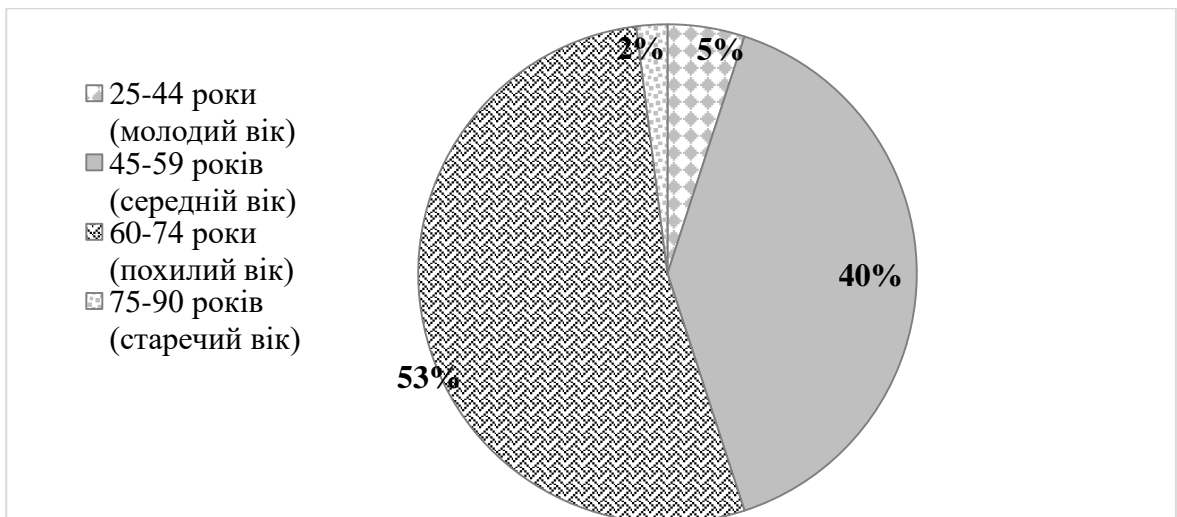


Рисунок 2.2. Розподіл хворих за віком

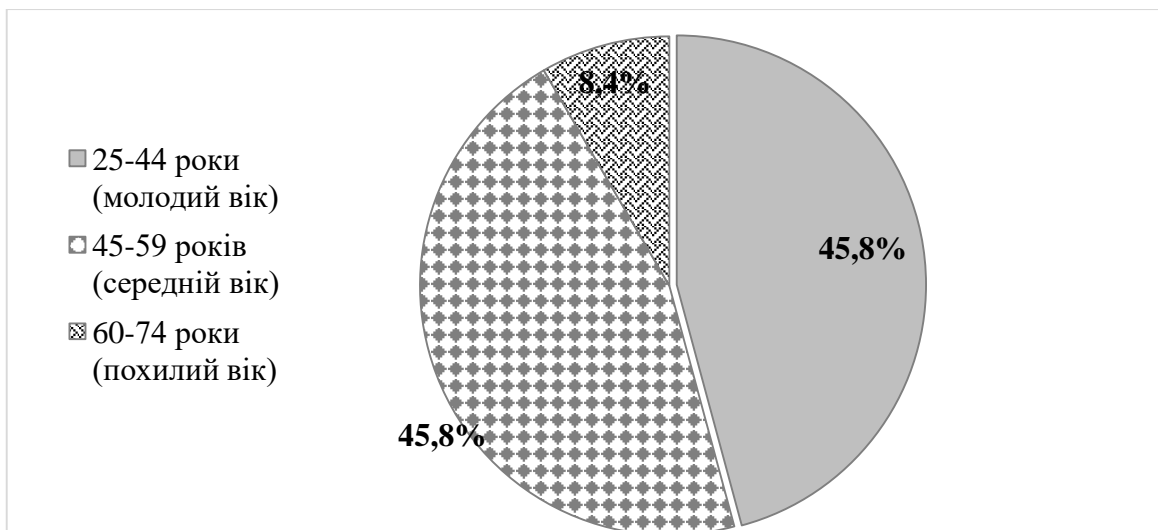


Рисунок 2.3. Розподіл осіб групи контролю за віком

Серед хворих на ЕАГ спостерігали 5% (n=5) осіб молодого віку, 40% (n=40) – середнього віку, 53% (n=53) – похилого, і двоє людей віком 75 років (2%) віднесено до старечого віку. Серед осіб контрольної групи домінували молоді та середнього віку люди 25-59 років – 91,6% (n=44) і 8,4% (n=4) – похилого віку (рис. 2.3). Середній вік хворих та осіб групи контролю вірогідно не відрізнявся: $57,85 \pm 8,02$ років vs $49,13 \pm 6,28$ років ($p > 0,05$) відповідно.

Встановили обтяжений сімейний анамнез за серцево-судинною патологією у 68% (n=68) хворих на ЕАГ (за наявними в анамнезі ССЗ у батьків, чи у близьких родичів першої лінії – у чоловіків до 55 років, у жінок до 65 років), що було у 2,5 рази частіше, ніж у контролі (27,08% (n=13); $p < 0,001$), (рис. 2.4). 18% (n=18) пацієнтів активно курили, тоді як у контролі таких було майже удвічі менше тільки 8,33% (n=4) ($\chi^2 = 2,39$; $p > 0,05$). 32% хворих мали компенсований ЦД 2 типу.

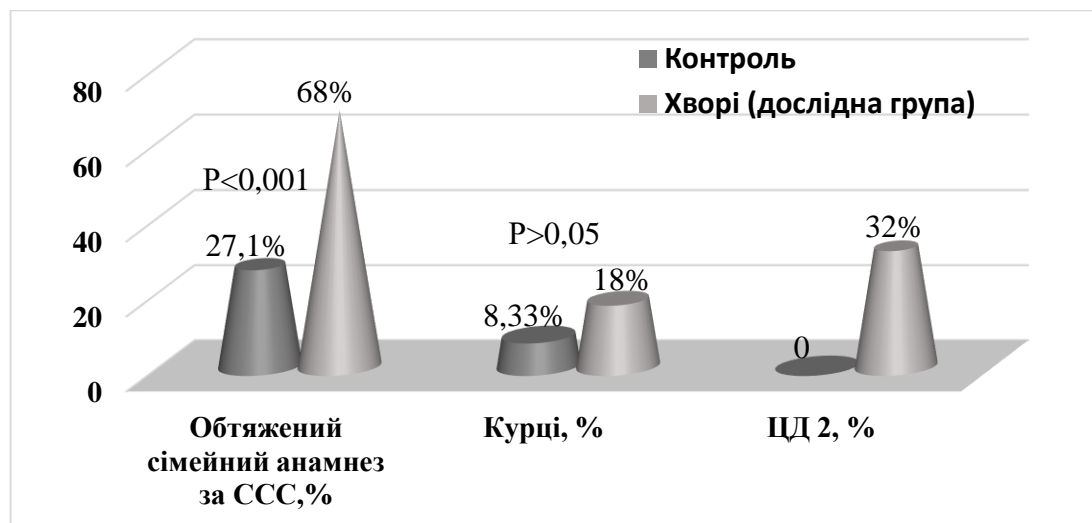


Рисунок 2.4. Окремі чинники ризику серед обстежених

Антропометричні параметри обстежених наведено на рисунку 2.5: обвід талії (ОТ) та стегон (ОС), їх співвідношення (ОТ/ОС), а також маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) у хворих вірогідно переважали над такими у групі контролю на 8,99-23,32% ($p \leq 0,001$).

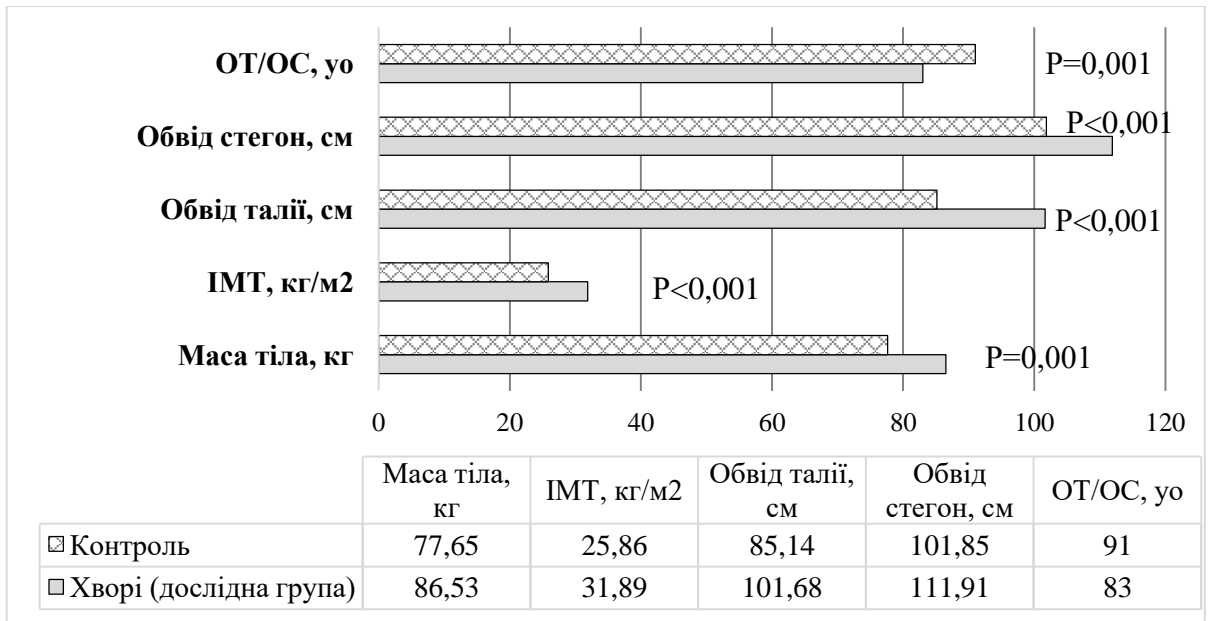


Рисунок 2.5. Антропометричні показники у обстежених

Розподіл обстежених за індексом маси тіла засвідчив, що у контролі переважали особи із нормальною та надмірною масою тіла (ІМТ <25 кг/м² та ІМТ 25-29,9 кг/м²) над такими серед хворих – на 16% ($\chi^2=6,82$; $p=0,009$) і 17,17% ($\chi^2=3,91$; $p=0,048$) відповідно (рис. 2.6). Натомість частота осіб із ожирінням загалом (незалежно від ступенів) вірогідно більша серед хворих на ЕАГ, ніж у контролі – на 33,17% ($\chi^2=14,64$; $p_k<0,001$). При цьому, за ожиріння 1-го ступеня суттєвих відмінностей між групами не встановили ($\chi^2=1,99$; $p>0,05$).

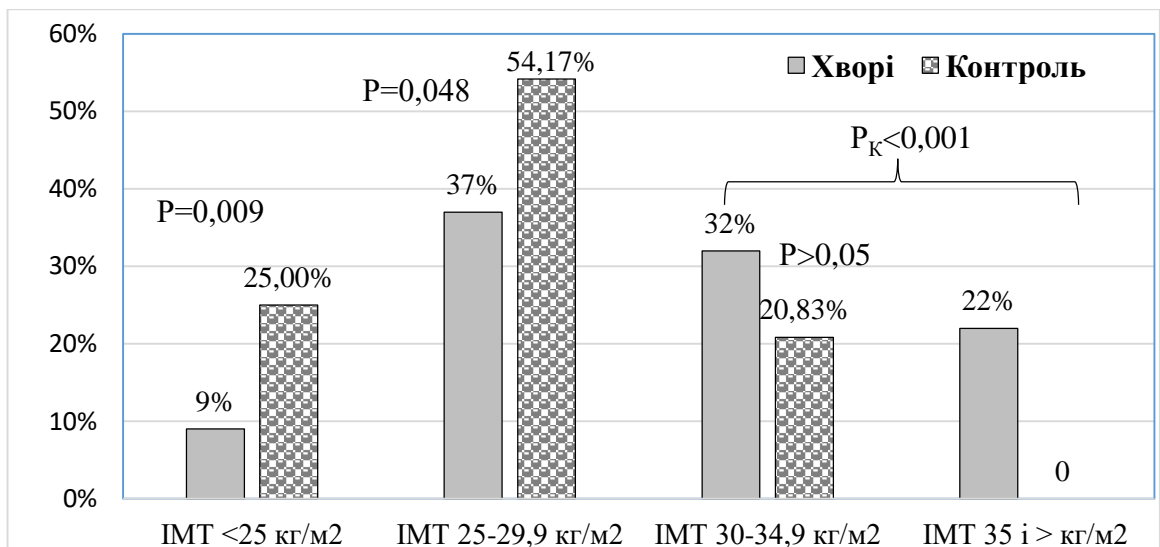


Рисунок 2.6. Розподіл обстежених за індексом маси тіла (%)

Необхідно зауважити, що у третини пацієнтів встановили надмірну масу тіла (37%), а у більшій половини (54%) – ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$), тоді як у контролі навпаки: надмірна маса – у понад половини (54,17%), а у кожного п'ятого – ожиріння I-го ступеня. Середні показники офісного систолічного та діастолічного АТ (САТ, ДАТ) у хворих на ЕАГ вищі за такі у контролі на 23,68% і 30,17% ($p < 0,001$), відповідно (рис. 2.7).

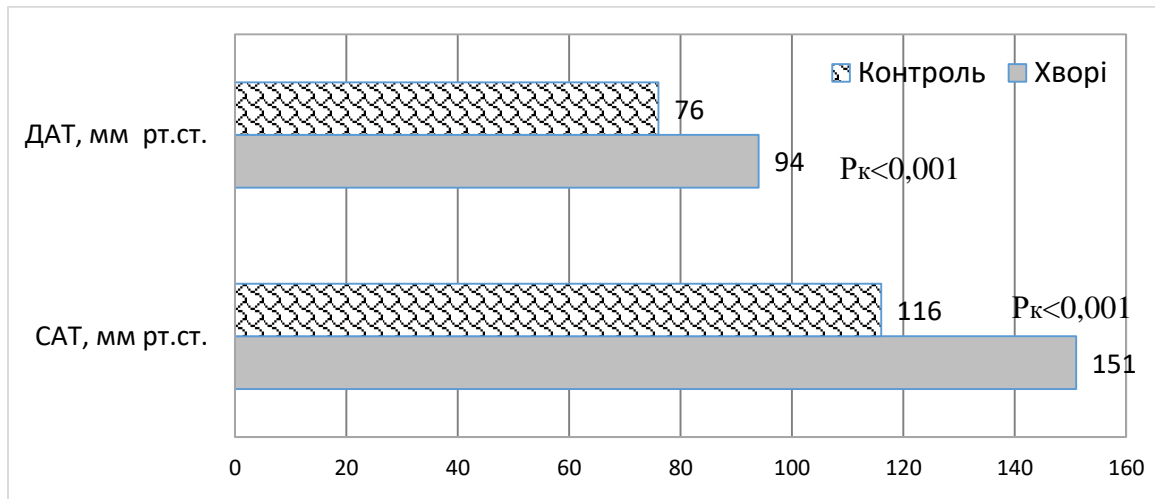


Рисунок 2.7. Рівні артеріального тиску у обстежених, мм рт.ст.

Серед пацієнтів у 2/3 (61%) реєстрували 1-й ступінь підняття АТ (САТ/ДАТ 140-159/ 90-99 мм рт.ст.), у кожного 3-го (32%) - 2-й ступінь АТ (САТ/ДАТ 160-179/ 100-109 мм рт.ст.) і тільки у 7% спостерігали 3-й ступінь елевації АТ (САТ/ДАТ ≥ 180 / ≥ 110 мм рт.ст.) (рис. 2.8).

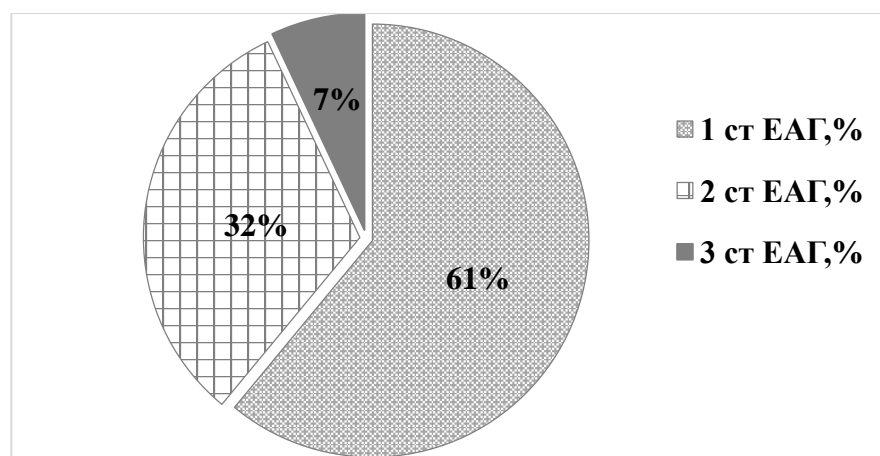


Рисунок 2.8. Розподіл хворих за тяжкістю перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням ступенів підйому артеріального тиску (%).

Із уражень органів-мішеней виявили ГЛШ у всіх хворих за даними ЕКГ і/чи ЕхоКГ, у 72% пацієнтів – атеросклеротичне ураження загальної сонної артерії (ЗСА) однобічне, у 64% - двобічне. У кожного третього (34%) встановили супутню ішемічну хворобу серця (ІХС) (стабільну стенокардію напруги І-ІІ ФК), у 32% – компенсований ЦД 2 типу, у 15% осіб – хронічну дисциркуляторну енцефалопатію І-ІІ ст, у половини (52%) – хронічні захворювання системи травлення у фазі ремісії, у кожного четвертого (23%) – захворювання периферійних судин, у 9% пацієнтів – залізо- і/чи вітамін В₁₂-фолієво дефіцитні анемії.

Розподіл на групи спостереження проводили за тяжкістю ДЕ, ЕАГ, показником ІМТ, поліморфними варіантами генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443), величиною ТІМ ЗСА (<0,9 мм, ≥0,9 мм), ОТ, співвідношення ОТ/ОС та з урахуванням статі.

2.2. Методи досліджень

Лабораторні імуноферментні, хемілюмінісцентні, колориметричні дослідження проводили на базі навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету МОЗ України (Свідоцтво про підтвердження технічної компетентності № 005/17 від 14.09.2017). Молекулярно-генетичні дослідження виконали у навчальному медико-лабораторному Центрі Запорізького державного медичного університету МОЗ України (ЗДМУ), відділі молекулярно-генетичних досліджень (на підставі Договору про спільне науково-практичне співробітництво від 10.12.2018). Рутинні лабораторні дослідження проводили на базах атестованих клінічних лабораторій лікувально-профілактичних закладів м. Чернівці.

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

СКД-ЕРІ з урахуванням статі), сечовина, загальний білок, загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, ферменти печінки – аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ)); колориметричні (загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди / триацилгліцероли (ТГ), холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільностей (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із наступним розрахунком індексу атерогенності (ІА); сумарні метаболіти монооксиду нітрогену NO – NO/нітрити/нітрати); імуноферментні (розчинна внутрішньосудинна молекула адгезії – sVCAM-1); інструментальні дослідження (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, доплерографія плечових та сонних артерій – ЕЗВДПА, ТІМ ЗСА, ВСА); генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (ПЛР – qRT-PCR)) для визначення поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (825C>T) та встановлення транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК методом qRT-PCR зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу; методи аналітичної статистики. За потреби хворі пройшли офтальмологічне та неврологічне обстеження.

Кров для більшості лабораторних досліджень брали вранці натще, через 12 годин після останнього прийому їжі з ліктьової вени, а для загальноклінічного дослідження – з 4 пальця руки. Венозну кров для біохімічного, спектрофотометричного, колориметричного та імуноферментного досліджень набирали в об'ємі 5 мл, використовували сироватку. Для молекулярно-генетичного дослідження (qRT-PCR) забирали цільну венозну кров вранці, натще у вакутайнери з напленням антикоагулянтном етилендіамідтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) (BD VACUTAINER®, DE) в об'ємі 2 мл.

Для розрахунку ШКФ (eGFR) за креатиніном скористались формулою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [139, 178, 183] для чоловіків та жінок окремо (формули 2.1, 2.2):

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

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

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

- ШКФ жінки = $144 \times ((S_{\text{Креатинін}} / 0,7)^{-a}) \times 0,993^{\text{вік}} \times (1,159 \text{ для афро-американців}),$ (2.2)

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

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

Для оцінки маси тіла, появи конституційного ожиріння визначали ІМТ за загальноприйнятою формулою 2.3:

$$\text{ІМТ} = m/h^2 \quad (2.3)$$

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

Для градації ІМТ послуговувались національними та європейськими рекомендаціями [10, 282, 297]: за нормальний показник приймали ІМТ 18,5-24,9 кг/м², надмірну масу тіла – 25-29,9 кг/м², ожиріння I ст – 30,0-34,9 кг/м²; ожиріння II ст – 35-40 кг/м², ожиріння III ступеня за ІМТ > 40 кг/м².

Для визначення типу ожиріння: загальне, гіноїдне (стегнове, нижнє), чи андроїдне (верхнє, абдомінальнє) застосували показники обводу талії (ОТ), стегон (ОС) та їх співвідношення (ОТ/ОС) [10]. За збільшений ОТ приймали показник для чоловіків > 102 см, для жінок > 88 см. Абдомінальнє (андроїднє) тип ожиріння діагностували, якщо співвідношення ОТ/ОС перевищувало для чоловіків $> 0,95$; для жінок $> 0,85$.

2.2.1. Визначення вмісту розчинної внутрішньосудинної молекули адгезії, сумарних метаболітів монооксиду нітрогену, ліпідів, глюкози

Дослідження розчинної внутрішньосудинної молекули адгезії sVCAM-1

Вміст розчинної форми адгезивної молекули судинних клітин-1 (sVCAM-1) в сироватці крові визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу (ELISA) згідно з інструкціями виробника (DIACLONE®, Франція) на автоматичному імунохемилюмінесцентному аналізаторі "Maglumi-1000" («SNIBE», Китай). Для цього використали титрувальну

планшетку на 96 лунок, покритих біотин-моноклональними анти- sVCAM-1-антитілами. Стандарти та зразки крові піпетували в лунки, а sVCAM-1, присутній у зразку пацієнта, конкурував із кон'югатом ензиму стрептавідин-пероксидази хрому і зв'язувався з іммобілізованим антитілом. Після інкубації упродовж 30 хвилин при кімнатній температурі лунки промивали тричі для видалення незв'язаного кон'югату. Потім в лунки додавали субстратний розчин тетраметилбензидину (ТМБ) і через 15 хвилин колір змінювався пропорційно до кількості зв'язаного sVCAM-1. Стоп-розчин, що містив 0,5M H₂SO₄, змінював колір із синього на жовтий. Інтенсивність забарвлення була зворотна концентрації sVCAM-1. Результат оцінювали на фотометрі в оптичних одиницях (450 нм) із наступною конверсією в нг/мл.

Оцінка сироваткового вмісту сумарних метаболітів NO/NO₂⁻/NO₃⁻

Вміст сумарних метаболітів монооксиду нітрогену (NO₂+NO₃) визначали у сироватці крові колориметричним методом (ASSAY KIT) з набором реактивів фірми Total NO/NO₂⁻/NO₃⁻ (RDS, Велика Британія) після ферментативного відновлення нітрату до нітриту за допомогою нітратредуктази в реакції Гріса. Реакція Гріса базується на 2-кроковій реакції діазотизації, за якої за окислення NO₂⁻ виробляється нітрозуюча субстанція, яка реагує з сульфаніловою кислотою і продукує іони діозонія. Саме ці іони зв'язуються з N-(1-naphthyl)-ethylenediamine для формування хромофорних азопохідних, які абсорбують світло при 540-570 нм. Результат оцінювали на мікропланшетному фотометрі (Спектрофотометр СФ-2000) в оптичних одиницях (540 нм) із наступною конверсією в мкмоль/л .

Визначення ліпідних фракцій

Дослідження ліпідного профілю включало оцінку загального холестеролу (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ у зразках сироватки крові за допомогою реагентів «ACCENT-200 CHOL», «ACCENT-200 HDL Direct», «ACCENT-200 LDL Direct» та «ACCENT-200 TG mono» на біохімічному автоматичному аналізаторі "ACCENT 200" (CORMAY, Польща). Індекс атерогенності (ІА) в уо розраховували за формулою 2.4:

$$IA = 3XC - XC \text{ ЛПВЩ} / XC \text{ ЛПВЩ} \quad (2.4)$$

ЗХС визначали за допомогою ензиматичного, колориметричного методу з естеразою та оксидазою холестеролу. Ефіри холестеролу після додавання холінестерази розщеплювалися з формуванням холестеролу та жирних кислот. Додавання холестерол-оксидази із подальшим окисненням холестеролу пероксидазою призводило до утворення хінонімінів червоного кольору, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна рівню ЗХС.

ТГ визначали колориметричним методом з гліцерофосфатоксидазою, шляхом розщеплення гліцеролів ліпопротеїнліпазою з формуванням гліцеролу і вільних жирних кислот (ВЖК). Додавання реагентів із вмістом гліцерол-кінази і наступним окисненням гліцеро-фосфат-оксидазою та пероксидазою супроводжувалось утворенням хіноніміну, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна концентрації ТГ у досліджуваних зразках.

ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ визначали прямим, 2-х етапним реакційним методом. На 1-му етапі проводили видалення хіломікронів, ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ холестеролестеразою, холестеролоксидазою, а відтак каталазою. На 2-му етапі проводили вимірювання ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ після їх вивільнення детергентом із 2-Reagent. В другій реакції каталаза інгібується азидом натрію з суміші 2-Reagent. В результаті отримували барвник хінон. Інтенсивність забарвлення, виміряна за 600 нм, відповідала прямо пропорційно концентрації ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ.

Відповідно до вітчизняний та закордонних рекомендацій ESC і Європейського товариства атеросклерозу (EAS) з менеджменту дисліпідемії [10, 38, 165] за референтні приймали показники: ЗХС <5,0 ммоль/л для осіб із низьким і помірним серцево-судинним ризиком (ССР), <4,5 ммоль/л для осіб із високим ССР, < 4,0 ммоль/л для осіб із дуже високим ССР; ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л для осіб із низьким і помірним ССР, <2,5 ммоль/л – за високого ССР, <1,8 ммоль/л – за дуже високого ССР; ТГ <1,7 ммоль/л; ХС

ЛПВЩ $>1,02$ ммоль/л для чоловіків, $>1,2$ ммоль/л – для жінок [38, 165]. Рівень "цільового" рівня ІА для осіб молодше 30 років становить $<2,5$ умовних одиниці (уо), ≥ 30 років ІА $<3,5$ уо [27].

Визначення концентрації глюкози крові

Рівень глюкози в сироватці крові визначали ензиматичним (з оксидазою глюкози), колориметричним методом із використанням реактивів «ACCENT-200 GLUCOSE» на біохімічному автоматичному аналізаторі "ACCENT 200" (CORMAY, Польща). Під впливом глюкозооксидази та пероксидази глюкоза окислювалась до 4-(п-бензохінономоноіміно)-феназону, інтенсивність забарвлення якого була прямо пропорційна до концентрації глюкози в сироватці крові.

2.2.2. Дослідження ендотелій залежної вазодилатації плечової артерії та товщини "інтима-медіа" сонних артерій

Вимірювання ендотелій залежної вазодилатації плечової артерії

Ендотелій залежну вазодилатацію плечової артерії (ЕЗВД ПА) оцінювали в пробі з реактивною гіперемією відповідно до встановлених рекомендацій [69, 131, 170, 264] на автоматизованому діагностичному комплексі Simens (Acuson) S2000 (Німеччина) з дуплексним скануванням плечової артерії високочастотним лінійним трансдюсером в В-режимі та кольорового, спектрального доплерівського картування потоків крові. Манжетку тонометра накладали на руку вище місця візуалізації плечової артерії датчиком (2-5 см вище ліктьового згину). Вимірювали діаметр плечової артерії в поздовжньому перетині в стані спокою та після 5-ти хвилинної оклюзії кінцівки манжетою тонометра, що на 50 мм рт.ст. перевищував систолічний АТ. Діаметр плечової артерії вимірювали трансдюсером з 30-ї секунди після декомпресії манжети до 2-ї хвилини. Декомпресія викликала реактивну гіперемію плечової артерії. Збільшення внутрішнього діаметру плечової артерії виражали у відсотках від її базового (в стані спокою) діаметру. Збільшення

діаметру менше, ніж на 10% визначали, як ендотеліальну дисфункцію (ДЕ, ЕД), або недостатність ЕЗВД [131, 170, 264].

Вимірювання товщини "інтима-медіа" сонних артерій

Товщину "інтима-медіа" (ТІМ) загальної та внутрішньої сонних артерій (ЗСА, ВСА) оцінювали на ультразвуковому комплексі Simens (Acuson) S2000 (Німеччина) у В режимі з високочастотним судинним датчиком, кольоровим і спектральним доплером і внутрішнім ЕКГ-монітором згідно Mannheim CIMT Consensus Report (2012) і ESC Recommendation (2021) [73, 149, 208, 265, 282]. Дослідження проводили білатерально на трьох рівнях судинного русла за стандартним протоколом: в проксимальній, медіальній та дистальних точках на протязі 1 см від біфуркації по задній стінці ЗСА, як найбільш віддаленої від датчика та ВСА. ТІМ визначали як відстань між першою та другою ехогенною лінією локованої ділянки за стандартним протоколом [73, 149, 208, 265]. Діаметр (D) ЗСА і ВСА оцінювали в кінці систоли та діастолі, до уваги брали середній показник окремо для ЗСА та ВСА. Відповідно з рекомендаціями ESC (2021) за граничне значення прийнято ТІМ <0,9 мм (все, що було $\geq 0,9$ мм трактувалось, як збільшення ТІМ). Наявність атеросклеротичної бляшки ідентифікувалось, як вогнищеве потовщення стінки, яке на $\geq 50\%$ більше, ніж навколишня стінка судини, або як локальне потовщення ІМТ $\geq 1,5$ мм, яке виступає в просвіт судини [282].

2.2.3. Генетичні методи дослідження

Для вивчення поліморфізму гена оксиду азоту синтази (*NOS3*, rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (*GNB3*, rs5443) у обстежених брали цільну венозну кров натще вранці, з ліктьової вени у вакутайнери об'ємом 2 мл із напленням ЕДТА в якості антикоагулянту (BD VACUTAINER®, DE). Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з лейкоцитів цільної крові за допомогою комерційної тест-системи "Проба-Рapid-Генетика" (ООО "НПО ДНК-Технология", рф) із використанням центрифужних фільтрів.

Досліджувані поліморфні ділянки ДНК генотипували за допомогою TaqMan зондів на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems ("Bio-Rad Laboratories, Inc.", США). Якісну ПЛР в режимі реального часу (qPCR-RT) для TaqMan генотипування виконували відповідно до інструкції виробника ("Applied Biosystems", США) із комплектом реагентів для ампліфікації "КардиоГенетика Гипертония" ("НПО ДНК-Технология", РФ).

Згідно каталогу GWAS, NCBI та dbGap (U.S. National Library of Medicine / National Center for Biotechnology Information) досліджуваний промотор гена *NOS3* (*eNOS*) розташований на довгому плечі 7-ї хромосоми (7q35-36) (рис. 2.9). Ген охоплює приблизно 21 кб геномної ДНК і містить 26 екзонів, які кодують білок із 1203 амінокислот [310]. *NOS3* містить кілька поліморфних сайтів, серед яких промотор -786T/C (rs2070744) є одним із найбільш функціонально активних.

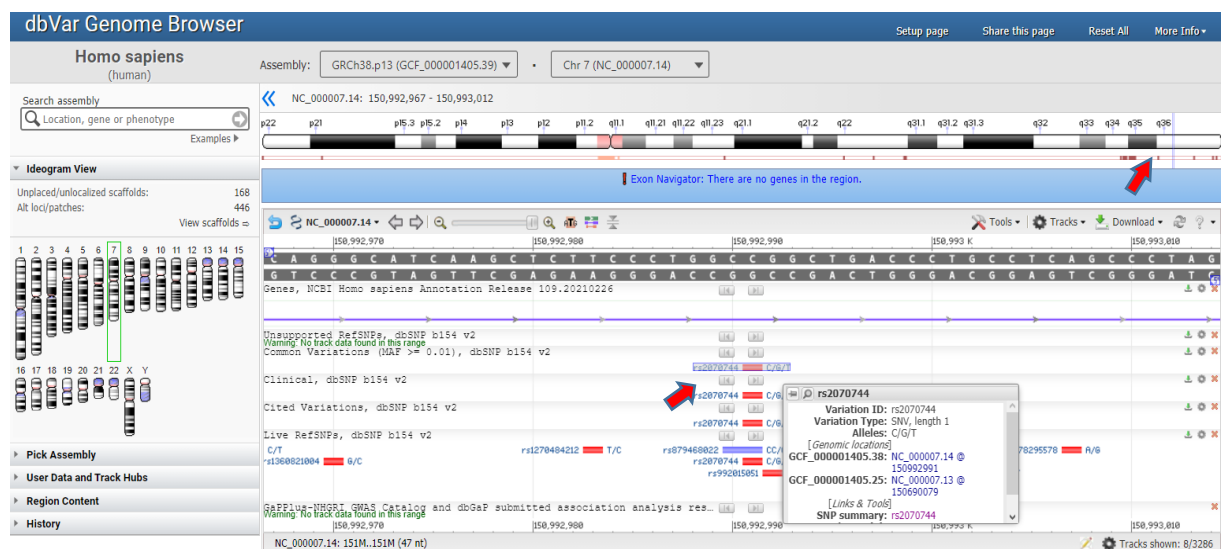


Рисунок 2.9. Локація гена *NOS3* (-786T/C) на 7-й хромосомі

За даними National Center for Biotechnology Information ген *GNB3* кодує субодиницю бета 3 гетеротримерних G-білків, які є ключовими компонентами внутрішньоклітинної трансдукції сигналу між рецепторами та внутрішньоклітинними ефекторами практично в усіх клітинах організму. Однонуклеотидний поліморфізм (SNP) rs5443 (*C825T*) розташований на короткому плечі 12-ї хромосоми (12p13), де відбувається заміна цитозину (C) на тимін (T) у позиції / нуклеотиді 825. Досліджувана поліморфна ділянка гена

GNB3 охоплює 7,5 kb геномної ДНК і складається з 11 екзонів і 10 інтронів (рис. 2.10). Мутаційний алель 825T асоціює з виникненням альтернативного сплайсингу в межах екзону 9, в якому нуклеотиди 498-620 видаляються, в результаті чого амінокислоти 167-197 в кодованому білку GB3-s відсутні.

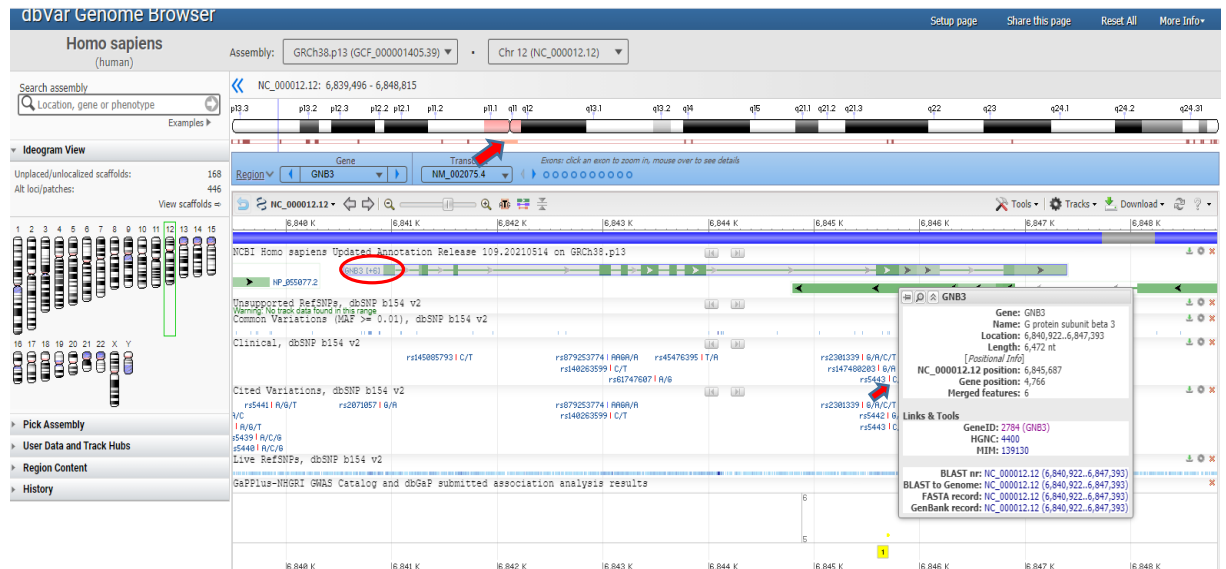


Рисунок 2.10. Розташування гена *GNB3* (C825T) на 12-й хромосомі

Для постановки реакції ампліфікації фрагментів аналізованих генів готували робочу суміш, відповідно до інструкції виробника реагентів "КардіоГенетика Гипертония" ("НПО ДНК-Технология", РФ), вносили в окремі пробірки, потім додавали ДНК пацієнта. В суміш для ампліфікації вводили сигнальні зонди, які містили флуоресцентні мітки Fam і Hex з метою детекції дуплексів, утворених ампліконами та сигнальними зондами під час температурного плавлення: Fam – зразки гомозиготні за *C*-алелем гена *NOS3* (786T>C), Hex – зразки гомозиготні за *T*-алелем даного гена; стосовно гена *GNB3* (rs5443) – Fam-канал для детекції *C*-алеля, Hex – *T*-алеля, відповідно. Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю переносили в термоциклер. За допомогою програмного забезпечення ампліфікатора фіксували температуру плавлення сигнальних зондів, за якої забезпечувалась комплементарність зонда чи часткова (за нижчої температури), чи повна (за вищої температури) до ДНК-мішені амплікона і викликала різний рівень флуоресценції та появу графічних зображень температур плавлення для гена *NOS3* (786T>C) і *GNB3* (825C >T), відповідно (рис. 2.11 і 2.12).

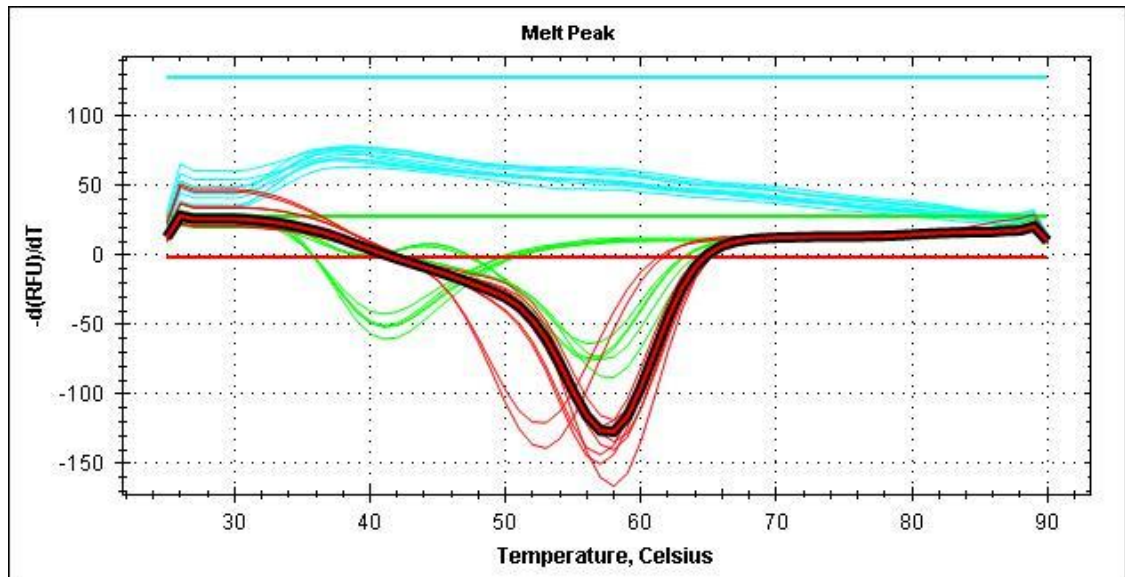


Рисунок 2.11. Температурні бари у детекції поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744) у обстежених.

Примітка. Синім позначено зразки гомозигот за *C*-алелем гена *NOS3* (786*T*>*C*), які визначаються каналом Fam; зелені – зразки гомозигот за *T*-алелем каналу Hex; червоні – зразки гетерозигот (*TC*); жовтий колір – сумнівні, чи невизначені результати.

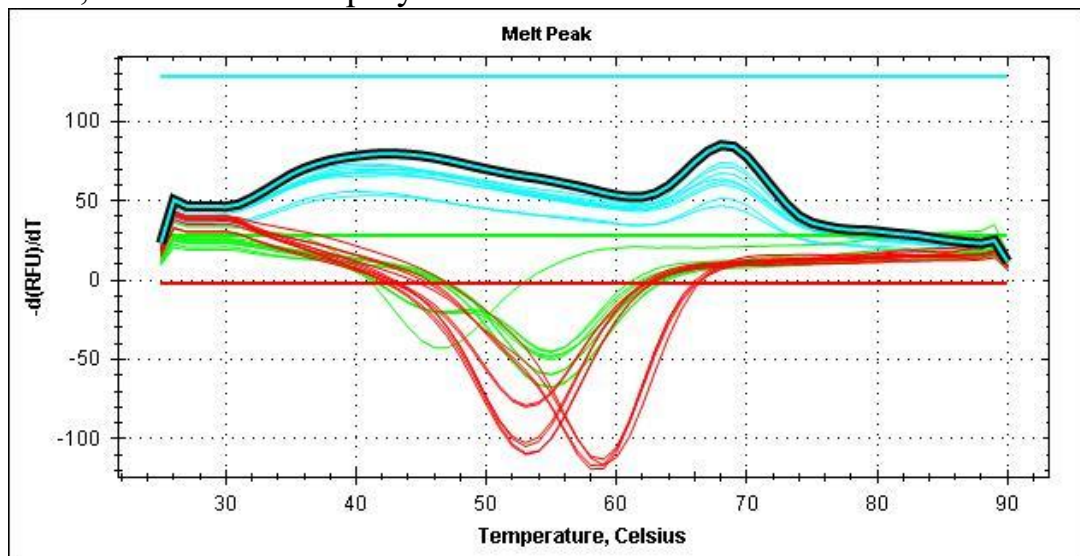


Рисунок 2.12. Температурні бари у детекції поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) у обстежених.

Примітка. Синім позначено зразки гомозигот за *C*-алелем гена *GNB3* (825*C*>*T*), які визначаються каналом Fam; зелені – зразки гомозигот за *T*-алелем каналу Hex; червоні – зразки гетерозигот (*CT*); жовтий колір – сумнівні, чи невизначені результати.

Температури плавлення ампліконів генів *NOS3* (786*T*>*C*) і *GNB3* (825*C*>*T*) з урахуванням поліморфних варіантів для кожного каналу сигнального зонда наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Температури плавлення продуктів ампліфікації аналізованих генів
NOS3 (786T>C) і *GNB3* (825C>T)**

Генотипи аналізованих генів	Температури плавлення ампліконів	
	Фам-канал, °C	Нех-канал, °C
Ген <i>NOS3</i> (786T>C)		
<i>CC</i> -генотип	57,4	52,2
<i>TT</i> -генотип	40,4	57,4
<i>CT</i> -генотип	56,6	57,0
Ген <i>GNB3</i> (825C>T)		
<i>CC</i> -генотип	55,0	52,8
<i>TT</i> -генотип	46,7	59,2
<i>CT</i> -генотип	54,9	58,9

Аналіз ампліфікації фрагментів ДНК (ампліконів) генів *NOS3* (786T>C) і *GNB3* (825C>T) виконано ліцензованим програмним забезпеченням CFX96 RT-PCR Detection System (Microsoft, США). Отримані зображення циклів ампліфікації та повного протоколу qRT-PCR дослідження поліморфізму аналізованих генів із вказанням температури і тривалості кожного циклу, кількості повторів (hot-start, передплавлення, плавлення, відпал, синтез, елонгація) наведено на рисунку 2.13.

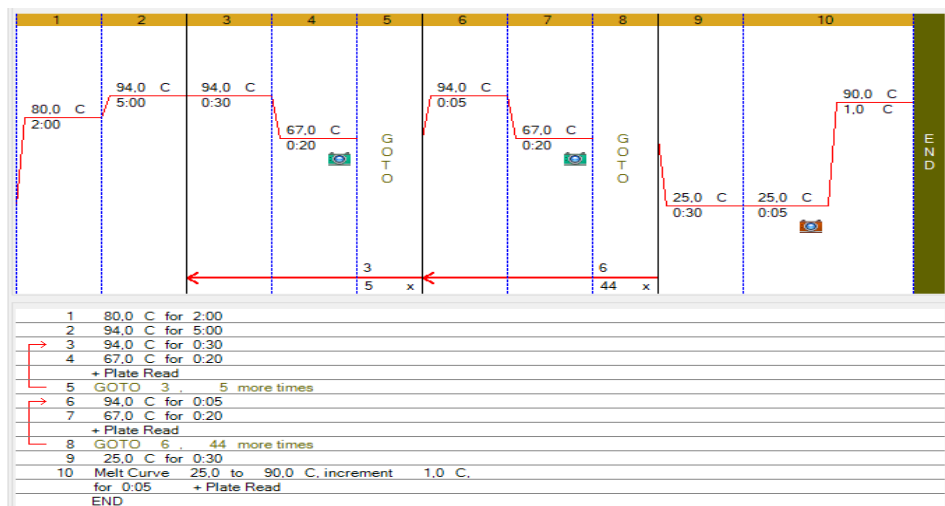


Рисунок 2.13. Повний qRT-PCR-протокол дослідження поліморфізму генів *NOS3* (786T>C) і *GNB3* (825C>T).

Результати продуктів ампліфікації фрагментів ДНК (ампліконів) *NOS3* (786T>C) і *GNB3* (825C>T) наведено на рисунках 2.14 і 2.15. Отримані зображення аналізували за допомогою ліцензійної комп'ютерної програми Bio-Rad RealTime Software (Microsoft, USA).

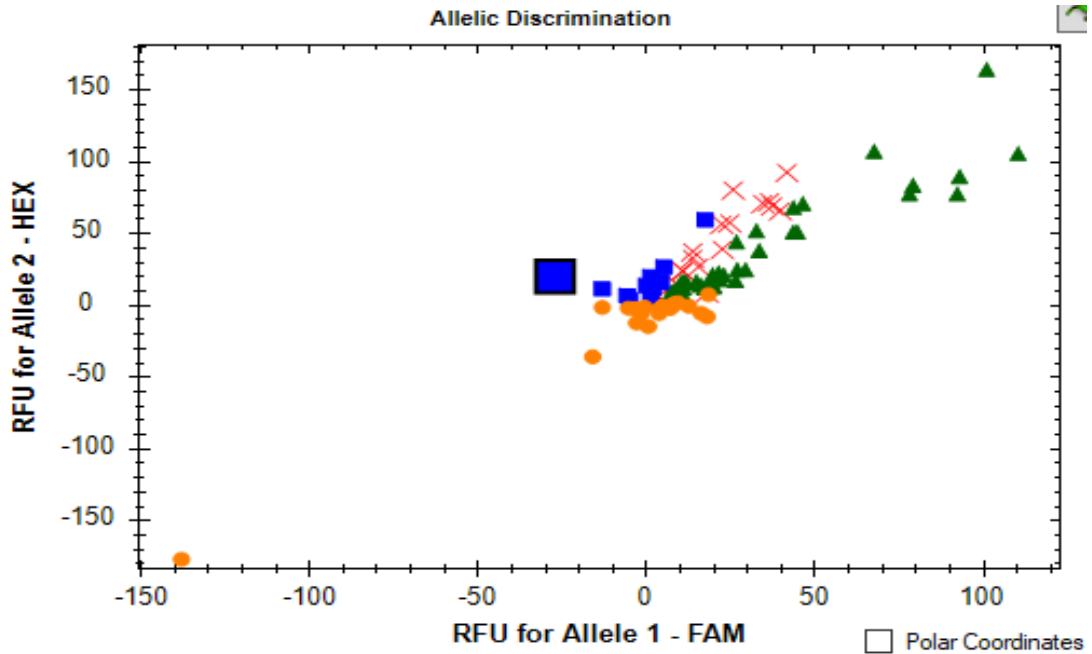


Рисунок 2.14. Дискримінація алелей гена *NOS3* (rs2070744) у обстежених.

Примітка. о Allele 1 – носії ТТ генотипу; □ Allele 2 – носії СС генотипу; Δ Heterozygote – носії ТС генотипу; X - недетерміновано.

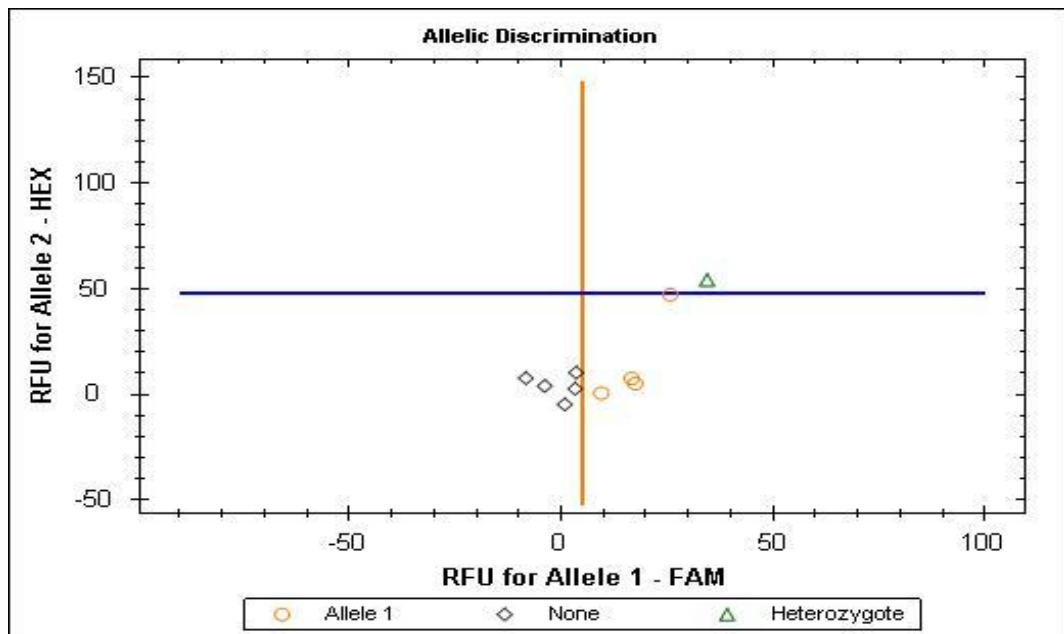


Рис. 2.15. Дискримінація алелей гена *GNB3* (rs5443) у обстежених.

Примітка. о Allele 1 – носії СС-генотипу; □ Allele 2 – носії ТТ-генотипу; Δ Heterozygote – носії СТ-генотипу; ◇ None - невизначено.

Експресію / транскрипційну активність гена NOS3 визначали в крові методом ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу із набором реактивів Luminaris HiGreen Fluorescein qPCR MasterMix (ThermoScientific, США). Виділення тотальної РНК проводили з використанням набору «NucleoZOL» (Німеччина). Визначення мРНК гена NOS3 проводили із розрахунком відносної нормалізованої кількості кДНК досліджуваного гена, коли дані контрольної групи приймалися за «1», а дані досліджуваної групи визначалися відносно показників групи контролю. Нормалізацію відносної кількості кДНК проводили за методом $\Delta\Delta C_t$ з референс-геном гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогеназою (GAPDH).

2.2.4. Статистичні методи досліджень

Електронний реєстр отриманих даних створювали у системі Microsoft Excel. Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм Statistica™ 7.0 (Statsoft® Inc), Primer of Biostatistics® 6.05 та MS® Excel™ 2010. Перевірку на нормальність розподілу параметрів у вибірках виконали за тестом Колмогорова-Смирнова за кількості варіант ≥ 50 , за меншої кількості – за критерієм *Shapiro-Wilk* [15]. При розподілі близькому до нормального достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію *Student*. При нерівномірному розподілі (для незалежних вибірок) використали U-критерій *Wilcoxon-Mann-Whitney*. Середні показники наводили у вигляді $M \pm m$. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Для вивчення відмінностей між середніми показниками у трьох і більше групах (у т.ч. за генотипами аналізованих генів) використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) із критерієм *Fisher*. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Зв'язок показників вивчали за допомогою рангової біваріантної кореляції (r) за *Spearman*, та параметричної за *Pearson*. У випадку нормального

розподілу для кількісних ознак використали лінійний парний параметричний коефіцієнт Пірсона (r), для рангових ознак (відсутність підпорядкування закону нормального розподілу) – лінійний непараметричний критерій Спірмена (r). У випадку нелінійного зв'язку провели регресійний аналіз. Дослідження форми і напрямку кореляції виконали за допомогою діаграм розсіювання з поліноміальною лінією тренда, із розрахунком рівнянь регресії залежно від перемінних змінних, сили кореляції, смуг регресії із довірчим інтервалом 95%.

Достовірність відмінностей за якісними, порядковими показниками та відхилення від шкали популяційної рівноваги генотипів *Hardy-Weinberg* визначали за допомогою критерію χ^2 , а при частотах менше 5 – точний тест *Fisher* [15, 16].

Оцінку показників, як маркерів ризику, виконали методами клінічної епідеміології [15]. Оцінювали відносний ризик (RelR), відношення ризиків (RR), відношення шансів (OR) і 95% довірчі інтервали відношення ризиків та шансів [95%CI]. Клінічно значимим вважали фактор ризику за $OR > 1,2$. За рівня $OR < 0,8$ ймовірність появи ознаки в популяції, як чинника ризику, вважалась низькою, зі зворотним протективним ефектом [15, 16]. Фактори ризику /протекції вважали вірогідними за $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

**РОЛЬ ГЕНІВ ОКСИДУ АЗОТУ СИНТАЗИ (*NOS3*, rs2070744) та
ГУАНІН НУКЛЕОТИД-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОГО ПРОТЕЇНУ БЕТА-3
(*GNB3*, rs5443) У РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЗА
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Судинний ендотелій на сьогодні розглядають як одну з найбільш важливих ланок патогенетичного кола більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ), важливий орган ендокринної секреції, а також як потенційний орган-мішень за серцево-судинної патології та метаболічних розладів (метаболічного синдрому (МС), ЦД, тощо).

В фізіологічних умовах ендотеліальні клітини здатні синтезувати і виділяти великий спектр антиатеросклеротичних речовин, найбільш характерним з яких є оксид азоту (NO), що утворюється в результаті метаболізму L-аргініну за допомогою конститутивної ендотеліальної NO-синтази (eNOS). У нормальних умовах ендотеліальна стимуляція індукує вироблення та вивільнення NO, який дифундує у навколишні тканини та клітини, виконує свою серцево-судинну захисну роль, розслабляючи клітини гладкої мускулатури, запобігаючи адгезії лейкоцитів та їх міграції у стінку артерій, проліферації м'язових клітин, адгезії та агрегації тромбоцитів, а також експресії молекул адгезії і локальним процесам гемостазу [279].

За серцево-судинної патології та порушень обміну вуглеводів і ліпідів (ГІМ, АГ, інсульти, гостра/хронічна серцева недостатність (ГСН, ХСН), ЦД, МС) ендотелій зазнає функціональних та структурних змін, втрачає свою захисну роль, перетворюючись на проатеросклеротичну структуру. Дисфункція ендотелію (ДЕ) супроводжується погіршенням біодоступності NO, що може бути наслідком як зменшення його продукції за допомогою eNOS, так і, частіше, збільшення його розщеплення активними формами кисню (АФК) [62, 111, 209]. За зниження NO ендотелій активує різні компенсаторні фізіологічні шляхи. В цих умовах ендотелій-залежна вазодилатація

частково підтримується шляхом синтезу ендотелієм та вивільнення інших судинорозширюючих біомолекул, крім NO, таких як простаноїди (простациклін) та ендотелій-похідні фактори гіперполяризації (ЕДФГ). Однак, при цьому ендотелій судин також стає джерелом продукції інших речовин та медіаторів, які володіють вазоконстрикторною та проатирогенною дією: ET-1, тромбоксан A2, простагландин H2, АФК, тощо [46]. У низці досліджень доведено, що ДЕ із дефіцитом NO та активацією ендотелійзалежної вазоконстрикції залучена до патогенезу атеросклерозу та тромбозу [46, 213, 279].

Необхідно зауважити, що ферменти нейрональної і ендотеліальної NO-синтаз (nNOS/NOS2, eNOS/NOS3) мають стабільну активність (конститутивні), в той час як активність макрофагальної – індукцйбельної NO-синтази (iNOS/NOS2) регулюється переважно цитокінами. NO-синтази наявні в усіх тканинах і органах. Конститутивні форми NO-синтаз підтримують низький (стаціонарний) рівень NO, який необхідний для нейротрансмісії, підтримання трансканального потоку іонів, електричної активності нервових клітин, що вкрай важливо для вазодилатації, збереження довгострокової пам'яті, агрегації тромбоцитів, секреції гормонів, електролітного балансу, регуляції ниркової гемодинаміки, та інших фізіологічних функцій організму. Індукцйбельна NOS експресується переважно в клітинах крові (макрофагах), печінки, гладеньких м'язів судин, тощо, і вивільняється під дією імунологічних і запальних чинників (цитокінів, АФК, ендотоксинів, супероксиданіону). За участю iNOS вивільняється додаткова кількість NO, який дифундує в клітини активує і посилює апоптоз, координує Т-клітинну імунну відповідь, впливає на метаболізм ліпідів, вуглеводів, тощо [3].

Оскільки РААС є полікомпонентним механізмом регуляції судинного тонуусу, процесів ремоделювання стінки судин та серцевого м'язу, водного і електролітного балансу, метаболічного і гормонального гомеостазу, дослідження її складових, зокрема генетичних маркерів активності судинного ендотелію – *eNOS* (*NOS3*, rs2070744) та проліферації гладеньком'язових клітин – гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (*GNB3*,

rs5443) є важливим у патогенезі розвитку ЕАГ та її прогресування з метою індивідуалізованої фармакогенетичної корекції, ранньої діагностики метаболічних порушень, тяжчого перебігу недуги та можливих ускладнень, а також проведення вторинної і третинної профілактики.

3.1. Асоціація тяжкості перебігу гіпертонічної хвороби із поліморфізмом генів ендотеліальної оксиду азоту синтази *NOS3* (rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 *GNB3* (rs5443)

Метою даного підрозділу роботи є встановлення ролі поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) у структурі ЕАГ, асоціації з тяжкістю перебігу недуги та ожирінням.

Зі 144 виділених алелей у хворих на ЕАГ та 96 алелей групи практично здорових домінував Т-алель гена *NOS3* (786 T>C, rs2070744) над С-алелем (табл. 3.1): серед хворих – на 12,5% ($\chi^2=4,50$; $p=0,034$), у групі контролю – на 25,0% ($\chi^2=12,0$; $p<0,001$). При цьому відносна частота дикого та мутаційного алелей, а також окремих генотипів, між хворими та здоровими вірогідно не відрізнялась.

Таблиця 3.1

Розподіл алелей та генотипів 786 T>C поліморфізму гена синтази оксиду азоту *NOS3* (rs2070744) у хворих на артеріальну гіпертензію

Поліморфні варіанти гена <i>NOS3</i>		Дослідна група, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)	χ^2	p
<i>NOS3</i> (786T>C), n (%)	TT	21 (29,17)	20 (41,67)	2,0	>0,05
	TC	39 (54,17)	20 (41,67)	1,80	>0,05
	CC	12 (16,67)	8 (16,67)	-	>0,05
χ^2 ; p		$\chi^2=2,23$; $p>0,05$		-	-
<i>NOS3</i> (786T>C), n (%)	T-алель	81 (56,25)	60 (62,50)	<1,0	>0,05
	C-алель	63 (43,75)	36 (37,50)	<1,0	>0,05
χ^2 ; p		$\chi^2=4,50$; $p=0,034$	$\chi^2=12,0$; $p<0,001$	-	-

Примітка. n – абсолютна кількість

Розподіл алелей та генотипів $825C>T$ поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) між групами хворих на ЕАГ та контролю статистично значимо не відрізнявся (табл. 3.2). В обох групах домінував дикий *C*-алель над *T*-алелем: у хворих на ЕАГ – на 41,66% ($\chi^2=50,0$; $p<0,001$), у контрольній групі – на 40,0% ($\chi^2=33,33$; $p<0,001$), відповідно.

Таблиця 3.2

Розподіл алелей та генотипів $825 C>T$ поліморфізму гена гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 *GNB3* (rs5443) у хворих на артеріальну гіпертензію

Поліморфні варіанти гена <i>GNB3</i>		Дослідна група, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)	χ^2	p
<i>GNB3</i> ($825C>T$), n (%)	<i>CC</i>	36 (50,0)	22 (45,83)	<1,0	>0,05
	<i>CT</i>	30 (41,67)	24 (50,0)	<1,0	>0,05
	<i>TT</i>	6 (8,33)	2 (4,17)	<1,0	>0,05
χ^2 ; p		$\chi^2<1,0$; $p>0,05$		-	-
<i>GNB3</i> ($825C>T$), n (%)	<i>C</i> -алель	102 (70,83)	68 (70,83%)	-	>0,05
	<i>T</i> -алель	42 (29,17)	28 (29,17)	-	
χ^2 ; p		$\chi^2=50,0$; $p<0,001$	$\chi^2=33,33$; $p<0,001$		

Примітка. n – абсолютна кількість

Аналіз гетерозиготності $786T>C$ поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744) та $825C>T$ поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) у хворих на артеріальну гіпертензію наведено в таблицях 3.3 і 3.4. Встановили статистично незначимий надлишок гетерозиготності за коефіцієнтом інбридингу у всіх групах спостереження, що, однак, не порушило очікувану популяційну рівновагу і повністю відповідає закону розподілу алелей у популяції *Hardy-Weinberg* ($p>0,05$), засвідчуючи відсутність випадкових мутацій, міграцій з вагомою зміною генофонду, а також впливу вільного схрещування.

Результати алельної дискримінації гена *NOS3* (rs2070744) у обстежених наведено на рисунку 3.1. Отримані зображення аналізували за допомогою комп'ютерної ліцензійної програми RealTime Software Bio-Rad (CFX96 Touch™, BioRad, Microsoft, USA).

Таблиця 3.3

Аналіз гетерозиготності 786T>C поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744) у хворих на артеріальну гіпертензію

Групи, n	Генотипи гена, n (%)			P _T	P _C	H ₀	H _E	F	χ ²	P
	TT	TC	CC							
Хворі, n=72 (%)	21 (29,17)	39 (54,17)	12 (16,67)	0,56	0,44	0,54	0,49	0,10	<1,0	>0,05
Контроль, n=48 (%)	20 (41,67)	20 (41,67)	8 (16,67)	0,62	0,38	0,42	0,47	0,11	<1,0	>0,05
Всього, n=120 (%)	41 (34,17)	59 (49,17)	20 (16,67)	0,59	0,41	0,50	0,48	0,01	<1,0	>0,05

Примітки: 1. P_C – відносна частота C алеля; P_T – відносна частота T алеля.
 2. H₀ – фактична гетерозиготність; H_E – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу.
 3. p – вірогідність відмінностей між фактичною і очікуваною гетерозиготністю методом χ².

Таблиця 3.4

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

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

Примітки: 1. P_T – відносна частота T алеля; P_C – відносна частота C алеля.
 2. H₀ – фактична гетерозиготність; H_E – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу.
 3. p – вірогідність відмінностей між фактичною і очікуваною гетерозиготністю методом χ².

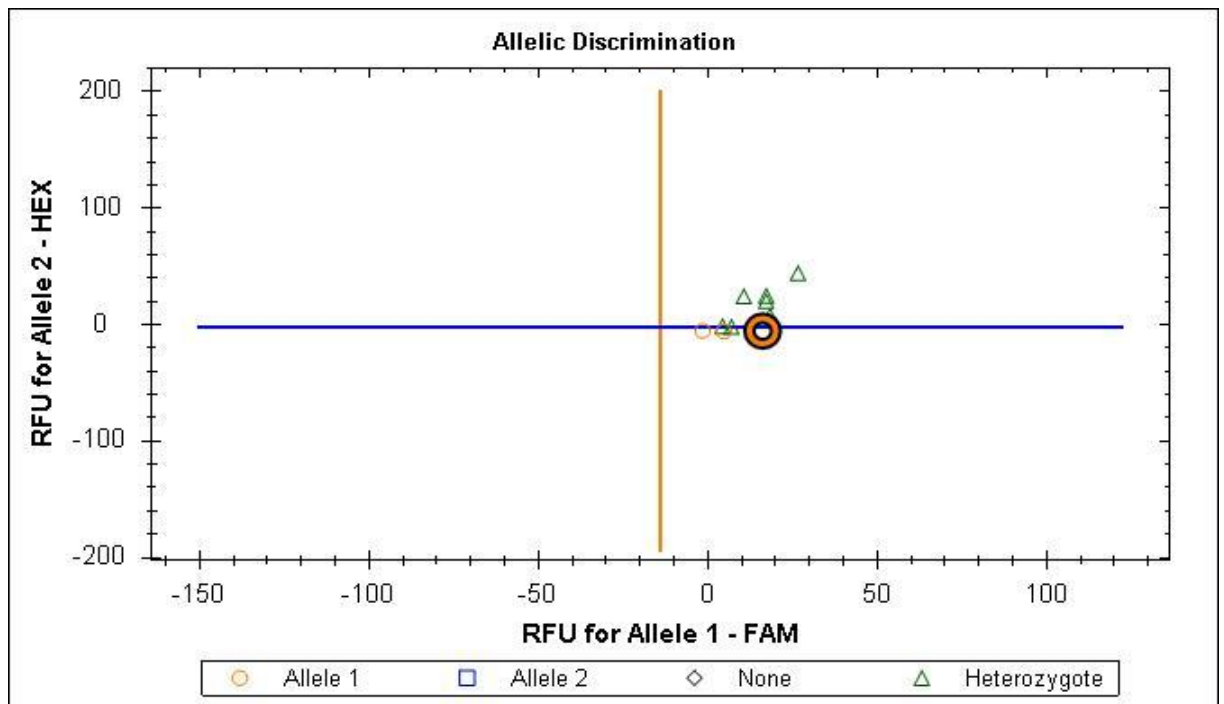


Рисунок 3.1. Алельна дискримінація гена *NOS3* (rs2070744) у обстежених.

Примітка. \circ Allele 1 – носії ТТ генотипу; \square Allele 2 – носії СС генотипу; Δ Heterozygote – носії ТС генотипу; \diamond None - невизначено.

Результати ампліфікації із детекцією алелей і генотипів $786T>C$ поліморфізму гена *NOS3* наведено на **рисунку 3.2**.

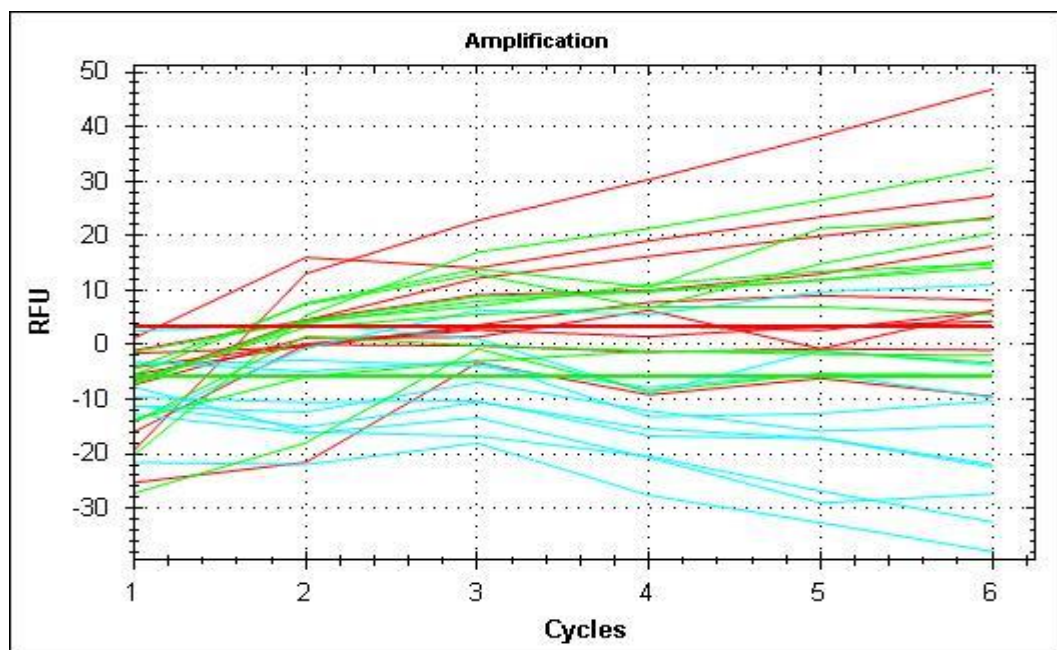


Рисунок 3.2. Результати ампліфікації $786T>C$ поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744) у обстежених з урахуванням циклів ПЛР.

Примітка. Синій колір – носії ТТ-генотипу; зелений – носії СС-генотипу; червоний – зразки гетерозигот (ТС).

Дискримінація алелей і генотипів гена *GNB3* (rs5443) у обстежених, а також дані ампліфікації за результатами програмного забезпечення термоциклера Bio-Rad CFX96 Touch™ (USA) наведено на рисунках 3.3, 3.4.

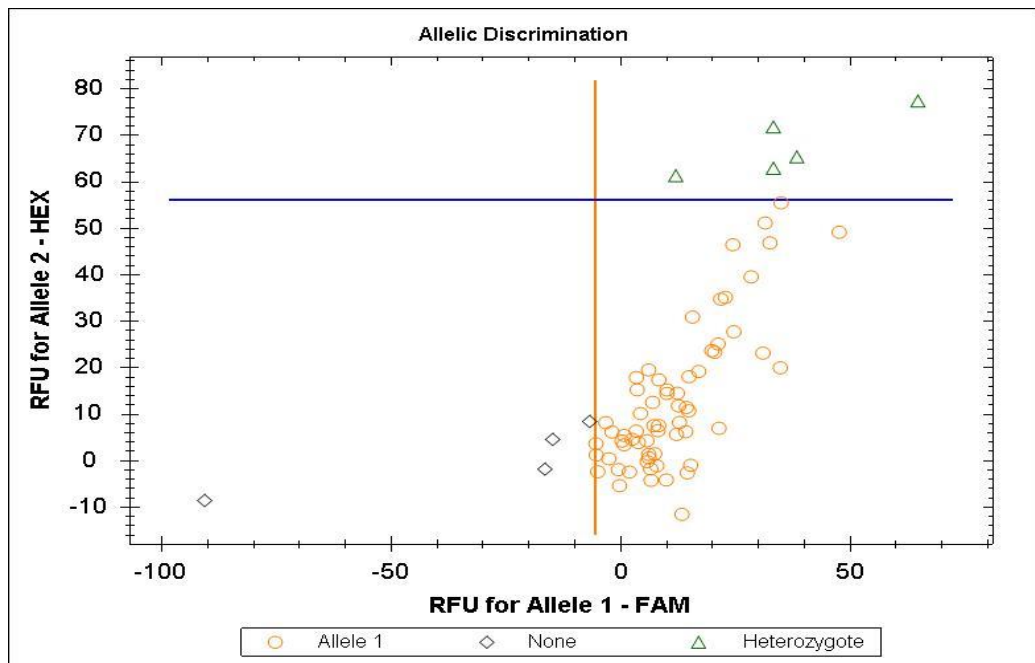


Рисунок 3.3. Алельна дискримінація гена *GNB3* (rs5443) у обстежених.

Примітка. о Allele 1 – носії *CC*-генотипу; □ Allele 2 – носії *TT*-генотипу; Δ Heterozygote – носії *CT*-генотипу; ◇ None - невизначено.

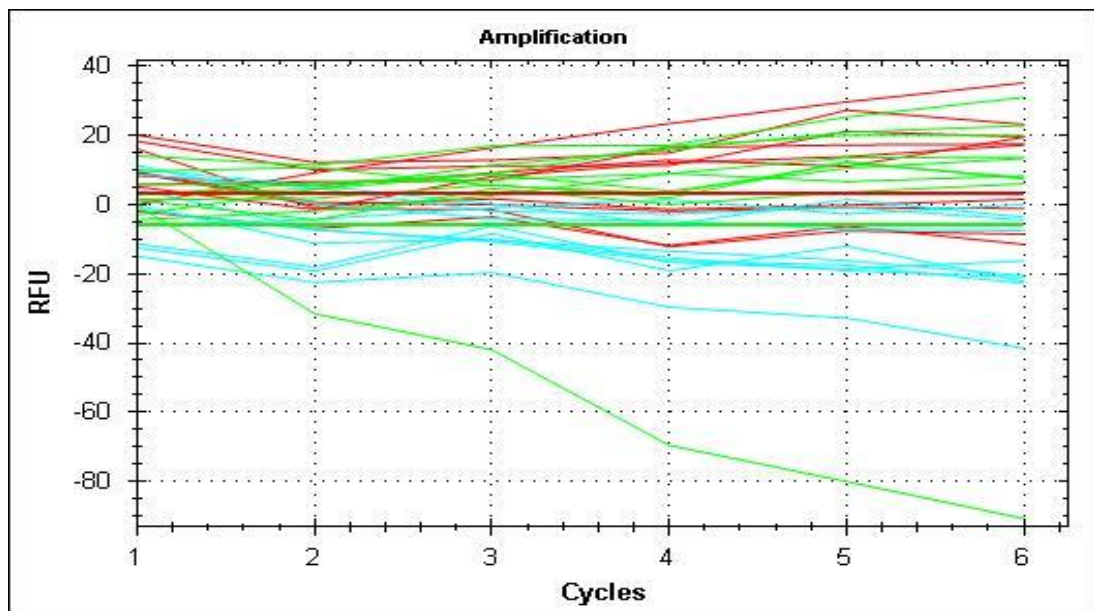


Рисунок 3.4. Результати ампліфікації 825C>T поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) у обстежених з урахуванням циклів ПЛР.

Примітка. Синій колір – носії *CC*-генотипу; зелений – носії *TT*-генотипу; червоний – зразки гетерозигот (*CT*).

П'ять моделей успадкування ЕАГ з урахуванням 786T>C поліморфізму гена NOS3 (rs2070744) наведено в таблиці 3.5. Найдієвішою виявилась домінантна модель, в якій інформаційний критерій Акайке є найнижчим (AIC=16,28), що засвідчує можливість асоціації домінантного алеля, як потенційного генетичного маркера, із підвищеним ризиком розвитку захворювання.

Таблиця 3.5

Моделі успадкування гіпертонічної хвороби з урахуванням 786T>C поліморфізму гена NOS3 (rs2070744)

Генотипи	Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	ВШ (95% ДІ)	p	AIC
<i>Кодомінантна модель, df=1</i>					
TT	20 (41,67)	21 (29,17)	1,00	0,33	18,04
TC	20 (41,67)	39 (54,17)	0,54 (0,24 – 1,21)		
CC	8 (16,67)	12 (16,67)	0,7 (0,23 – 2,05)		
<i>Домінантна модель, df=1</i>					
TT	20 (41,67)	21 (29,17)	1,00	0,16	16,28
TC + CC	28 (58,33)	51 (70,83)	0,58 (0,27 – 1,24)		
<i>Рецесивна модель, df=1</i>					
TT + TC	40 (83,33)	60 (83,33)	1,00	1,0	18,27
CC	8 (16,67)	12 (16,67)	1,0 (0,36 – 2,64)		
<i>Наддомінантна модель, df=2</i>					
TT + CC	28 (58,33)	33 (45,83)	1,00	0,18	16,46
TC	20 (41,67)	39 (54,17)	0,6 (0,29 – 1,26)		
<i>Аддитивна модель (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів), df=1</i>					
TT	20 (41,67)	21 (29,17)	1,00	0,33	17,32
2CC + TC	36 (75,0)	63 (87,50)	0,77 (0,44 – 1,31)		

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

Аналіз моделей успадкування ГХ за 825C>T поліморфізмом гена GNB3 (rs5443) засвідчив, що найдієвішою є рецесивна модель із AIC=15,72, за якою недуга успадковується за аутосомно-рецесивним типом (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Моделі успадкування гіпертонічної хвороби з урахуванням 825C>T поліморфізму гена *GNB3* (rs5443)

Генотипи	Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	ВШ (95% ДІ)	p	AIC
<i>Кодомінантна модель, df=1</i>					
<i>CC</i>	22 (45,83)	36 (50,0)	1,00	0,52	17,23
<i>TC</i>	24 (50,0)	30 (41,67)	0,76 (0,36 – 1,62)		
<i>TT</i>	2 (4,17)	6 (8,33)	1,83 (0,38 – 13,27)		
<i>Домінантна модель, df=1</i>					
<i>CC</i>	22 (45,83)	36 (50,0)	1,00	0,65	16,37
<i>TC + TT</i>	26 (54,17)	36 (50,0)	0,85 (0,4 – 1,76)		
<i>Рецесивна модель, df=1</i>					
<i>CC + TC</i>	46 (95,83)	66 (91,67)	1,00	0,38	15,72
<i>TT</i>	2 (4,17)	6 (8,33)	2,09 (0,46 – 14,7)		
<i>Наддомінантна модель, df=2</i>					
<i>CC + TT</i>	24 (50,0)	42 (58,33)	1,00	0,37	15,77
<i>TC</i>	24 (50,0)	30 (41,67)	0,71 (0,34 – 1,49)		
<i>Аддитивна модель (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів), df=1</i>					
<i>CC</i>	22 (45,83)	36 (50,0)	1,00	1,0	16,57
<i>2TT + TC</i>	28 (58,33)	42 (58,33)	1 (0,55 – 1,83)		

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

Аналіз частот алелей та генотипів гена *NOS3* (rs2070744) у порівняльному аспекті з іншими расами та популяціями наведено в таблиці 3.7. Отриманий нами розподіл дикого та мутаційного алелей відповідав такому для переважної більшості популяцій європеїдної раси і кавказіанців американського походження: $P_T=0,56-0,63$ та $P_C=0,37-0,44$. При цьому, частота мутаційного *C*-алеля значно вища, ніж у популяціях азійської і екваторіальної рас ($p<0,05$), дещо менше – латино-американців. А частота дикого *T*-алеля навпаки менша, ніж у зазначених вище популяціях: $P_T=0,56-0,63$ проти $P_T=0,75-0,91$ ($p<0,05$) [188].

Таблиця 3.7

Частота алелей 786 T>C поліморфізму гена NOS3 (rs2070744) з урахуванням расових та популяційних ознак

Раси, популяції [188]		$P_{T\text{-алель}}$	$P_{C\text{-алель}}$
Мешканці Північної Буковини (власні результати досліджень)		0,56-0,63	0,37-0,44
Європеїдна (кавказіанська) раса		0,56-0,63	0,37-0,44
Екваторіальна раса	Суб-Сахараїдальна Африка	0,85-0,87	0,13-0,15
	Афроамериканці	0,85-0,86	0,15-0,16
	Інші особи африканського походження	0,87-0,88	0,12-0,13
Азіатська раса	Південна Азія	0,75-0,76	0,24-0,25
	Східна Азія	0,88-0,91	0,09-0,12
	Інші особи азіатського походження	0,88	0,12
Латино-американська раса	Особі Афро-Карибського походження	0,65	0,35
	Особі переважно європейського та корінного американського походження	0,74	0,26

Порівняння частот алелей 825C>T поліморфізму гена GNB3 (rs5443) з урахуванням расових і популяційних особливостей наведено в таблиці 3.8. Вірогідної різниці отриманих нами результатів у мешканців Буковини та у осіб європеїдної раси, Південної Азії і латиноамериканців європейського походження не встановили. Щодо широкого розкиду показників в Азіатському регіоні, то, на нашу думку, це може бути результатом генетичної неоднорідності популяцій та високих міграційних процесів. При цьому частота мінорного T-алеля гена GNB3 (rs5443) у жителів Північної Буковини була вірогідно нижчою, а дикого C-алеля навпаки більшою за такі у представників екваторіальної раси, решти популяцій азійської раси та латиноамериканців некавказіанців: $P_T=0,29$ проти $P_T=0,70-0,91$ та $P_C=0,71$ проти $P_C=0,09-0,53$, відповідно ($p<0,001$) [187].

Таблиця 3.8

Частота алелей 825C>T поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) з урахуванням расових та популяційних ознак

Раси, популяції [187]		$P_{C\text{-алель}}$	$P_{T\text{-алель}}$
Мешканці Північної Буковини (власні результати досліджень)		0,71	0,29
Європеїдна (кавказіанська) раса		0,69-0,71	0,29-0,31
Екваторіальна раса	Суб-Сахараїдальна Африка	0,09-0,18	0,82-0,91
	Афроамериканці	0,24-0,30	0,70-0,76
	Інші особи африканського походження	0,19	0,81
Азіатська раса	Південна Азія	0,60-0,74	0,26-0,40
	Східна Азія	0,49-0,53	0,47-0,51
	Інші особи азіатського походження	0,35-0,46	0,54-0,65
Латино-американська раса	Особі Афро-Карибського походження	0,54-0,62	0,38-0,46
	Особі переважно європейського та корінного американського походження	0,66-0,67	0,33-0,34

Частота найбільш частих можливих комбінацій генотипів генів *NOS3* / *GNB3* наведено в таблиці 3.9. Найчастіше зустрічали поєднання домінантних алелей генів *NOS3* (786 T>C) і *GNB3* (825C>T) у гомо-, чи гетерозиготному стані, а також дикого T-алеля гена *NOS3* із мутаційним T-алелем гена *GNB3*: 18,06-30,56% проти 20,83-25,0% ($p > 0,05$) відповідно. Вірогідної різниці у частоті комбінацій генотипів аналізованих генів між контрольною та дослідною групами не встановили.

Для аналізу ген-генної взаємодії гена *NOS3* (786 T>C) побудували мережу функційних зв'язків, послуговуючись базою даних "GeneCard: The Human Gene Database" (<https://www.genecards.org/>), із топ 25 генами залучених до NO-залежних механізмів функції ендотеліоцитів (рис. 3.5). Отримані

зв'язки взаємодії включають вплив NO на вазилатацію через цГМФ-опосередковану сигнальну трансдукцію, NO-медійований ендотеліальний фактор росту судин (VEGF), який індукує ангиогенез в коронарних судинах і опосередковує згортання крові через активацію тромбоцитів.

Таблиця 3.9

Частота комбінацій генотипів генів *NOS3* (786 T>C) та *GNB3* (825C>T) в популяції обстежених

Комбінація генотипів генів <i>NOS3</i> / <i>GNB3</i>	Хворі, n=72 (%)	Контрольна група, n=48 (%)	OR [95% СІ]	χ^2 p
<i>TT_{NOS3} / CC_{GNB3}</i>	8 (11,11)	8 (16,67)	0,63 [0,21-1,80]	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
<i>TT_{NOS3} / T-алель_{GNB3}</i>	13 (18,06)	12 (25,0)	0,66 [0,27-1,60]	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
<i>TC_{NOS3} / CC_{GNB3}</i>	22 (30,56)	10 (20,83)	1,67 [0,71-3,94]	$\chi^2 = 1,39$ p > 0,05
<i>TC_{NOS3} / T-алель_{GNB3}</i>	17 (23,61)	10 (20,83)	1,17 [0,48-2,84]	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
<i>CC_{NOS3} / CC_{GNB3}</i>	6 (8,33)	4 (8,33)	1,0 [0,27-3,75]	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
<i>CC_{NOS3} / T-алель_{GNB3}</i>	6 (8,33)	4 (8,33)	1,0 [0,27-3,75]	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05

Примітка. OR – відношення шансів; n – абсолютна кількість

Ендотеліальна NOS (eNOS / NOS3) разом із індукцибельною NOS (iNOS) та нейрональною NOS (nNOS) каталізують генерацію оксиду азоту та L-цитруліну з L-аргініну та молекулярного кисню. У взаємодії iNOS та eNOS виявили структурний цинк, розташований на міжмолекулярній межі і координований цистеїном. eNOS активується при концентрації кальцію понад 100 нМ. Найтісніше ген *eNOS* взаємодіє за 3-4-ма функційними напрямками (фізична взаємодія – біологічна, молекулярна, клітинна; активація / інгібіція, експресія, зв'язування, каталіз, поділ білкових доменів, пост-трансляційна модифікація, реакція) з наступними генами: *HSP90AA1* (Heat shock protein 90-alpha) – ген сімейства білка теплового шоку 90-альфа; *CAV-1* (Caveolin-1) – ген білка каркасу в межах кавеоларних мембран; *GUCY1B3*

(Guanylate cyclase soluble subunit beta-1) – ген розчинної гуанілатциклази бета-субодиниця-1, яка опосередковує реакції на NO, каталізуючи біосинтез сигнальної молекули цГМФ; *SIRT1* (NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1) – NAD-залежний білок деацетилази сиртуїну-1, який пов'язує регуляцію транскрипції, відповіді на пошкодження ДНК, метаболізм, апоптоз та аутофагію; *AKT1* (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase) – RAC-альфа серин/треонін-протеїн кіназа, яка регулює обмін речовин, проліферацію, виживання клітин, ріст та ангіогенез із залученням NO; *AGTR1* (Type-1 angiotensin II receptor) – ген рецептора 1-го типу ангіотензину II опосередковує дію через G-білки, що активують систему другого месенджера фосфатидилінозитола та кальцію, запускаючи каскад реакцій, що призводять до вазоконстрикції [99].

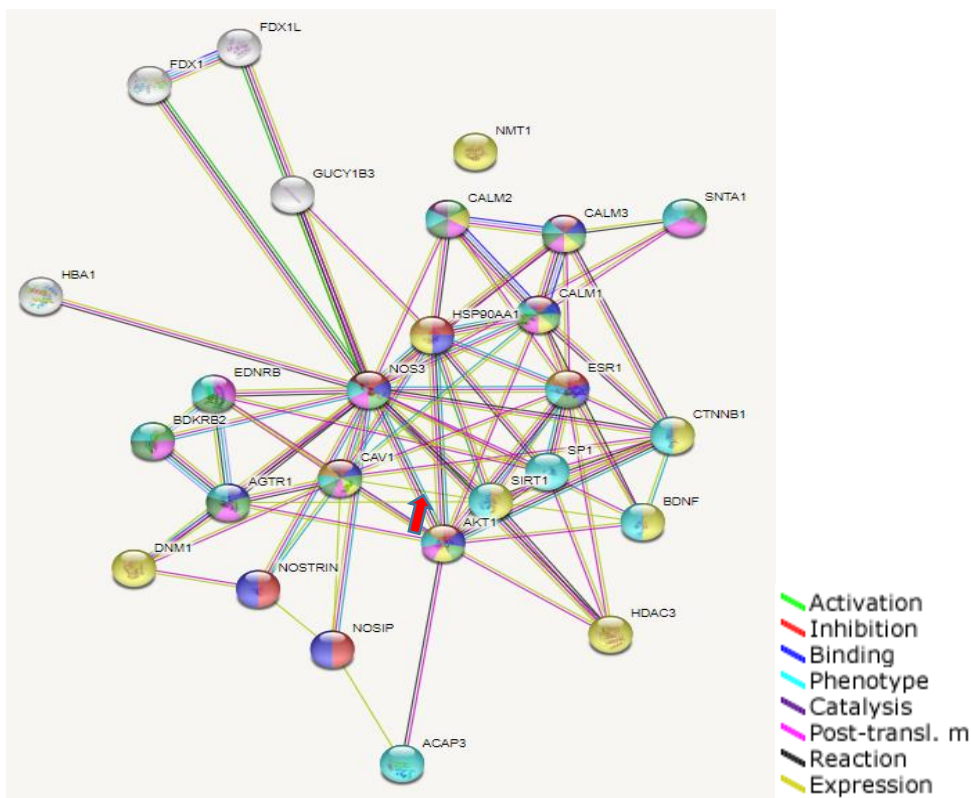


Рисунок 3.5. Мережа міжгенної взаємодії гена NOS3 із топ 25 генами залученими до регуляції активності NO-синтази, системного артеріального тиску, ремоделювання судин і клітинного гомеостазу.

Примітка. Наявність червоного забарвлення вказує про належність гена до першої черги взаємодії за запитом участі білків у реалізації активності біологічних процесів; синій колір – друга черга взаємодії; зелений, голубий – третя, решта – додаткові черги і види взаємодій.

Сітка міжгенної взаємодії гена *GNB3* із топ 25 генами, які кодують сигнальний шлях G білка-зв'язаного рецептора (котрий розташований на більшості молекул системи РААС), що виступає модулятором, або перетворювачем у різних системах трансмембранної сигналізації залучених до ремоделювання гладеньких м'язів судин, наведена на рисунку 3.6. Механізми взаємодії зазначених на рисунку генів реалізуються наступними шляхами: активації ангіотензину позаклітинною сигнально-регульованою кіназою (Extracellular Signal-Regulated Kinase - ERK), яка приводить у дію фактори транскрипції, що ініціює експресію генів, клітинну адгезію інтегрину зворотним сигналінгом, шляхи MAPK, індуковані еритропоетином (EPO), хемотаксис; шлях сигналізації ADP (Adenine nucleotides Platelet) через пуринорецептор P2Y12 – нуклеотиди аденіну діють на тромбоцити через рецептори P2, два з яких – АДФ, пов'язані з G-білком, приймають участь в активності тромбоцитів, адреналіну, норадреналіну, останні, окрім прямих судинних ефектів, інгібують секрецію інсуліну; шлях fMLP (N-Formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine) – лейкоцитарний фактор активації клітинних функцій (CCR3 в нейтрофілах), VEGF (васкулоендотеліальний фактор росту), альфа-адренергічного сигналінгу, ремоделювання цитоскелета зворотнім сигналінгом за допомогою ефрину-B; G-бета-гамма сигналінг – активація калієвих каналів через G-протеїн, шлях дії релаксину; активація каїнатних рецепторів після зв'язування глутамату, що регулюють потік іонів кальцію в клітинах міокарда, рецептори ліганда типу глюкагону; сигнальний шлях кортикотропін-релізинг-гормону, тощо. Система GeneCard налічує 5 супершляхів для гена *GNB3*, що містять понад 70 додаткових, 6 біосистемних, 58 реактомних та понад 90 інших шляхів, якими послуговується у реалізації функції/експресії *GNB3* [100].

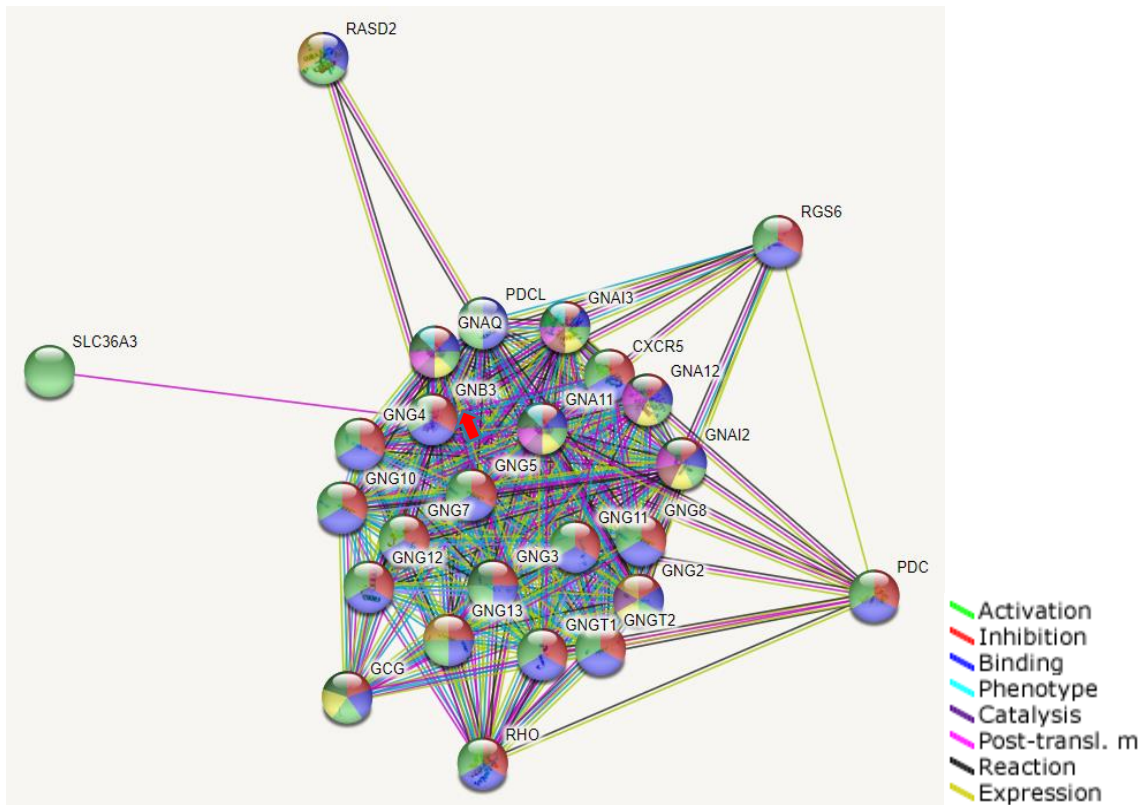


Рисунок 3.6. Мережа міжгенної взаємодії гена *GNB3* із топ 25 генами, які кодують сигнальний шлях G білка-зв'язаного рецептора, залученого до ремоделювання судин і трансдукції сигнальних шляхів аденілат-циклази. Примітка аналогічна рисунку 3.5.

Результати епідеміологічного аналізу не підтвердили предикцію поліморфних варіантів генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) щодо появи ЕАГ у обстеженій нами популяції (табл. 3.10). При цьому, наявність *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) підвищує ризик ГХ майже удвічі, але недостовірно [OR=2,0; OR 95%CI: 0,40-10,82; $p>0,05$].

Відносна частота осіб із нормальною та підвищеною масою тіла у гомозит за основним *T*-алелем та мутаційним *C*-алелем (*TC*-, *CC*-генотипи) гена *NOS3* (rs2070744) групи контролю переважала над такими у хворих на ЕАГ на 18,05% ($\chi^2=5,38$; $p=0,02$) і 19,44% ($\chi^2=4,48$; $p=0,028$) відповідно (табл. 3.11). Натомість, серед хворих носіїв *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) домінували особи з ожирінням на 31,94% ($\chi^2=13,58$; $p<0,001$).

Таблиця 3.10

Поліморфні варіанти генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) як предиктори есенційної артеріальної гіпертензії в обстеженій популяції

Потенційний предиктор	Показники				
	RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Генотипи та алелі гена <i>NOS3</i> (rs2070744)					
<i>TT</i> -генотип	0,70	0,43-1,14	0,58	0,27-1,24	>0,05
<i>TC</i> -генотип	1,30	0,87-1,93	1,65	0,79-3,46	>0,05
<i>CC</i> -генотип	1,0	0,44-2,26	1,0	0,38-2,66	>0,05
<i>TC+CC</i> -генотипи	1,21	0,92-1,61	1,73	0,81-3,73	>0,05
<i>T</i> -алель	0,90	0,73-1,11	0,77	0,45-1,31	>0,05
<i>C</i> -алель	1,17	0,85-1,60	1,30	0,76-2,20	
Генотипи та алелі гена <i>GNB3</i> (rs5443)					
<i>CC</i> -генотип	1,09	0,72-1,60	1,18	0,57-2,46	>0,05
<i>CT</i> -генотип	0,83	0,56-1,23	0,71	0,34-1,49	>0,05
<i>TT</i> -генотип	2,0	0,42-9,50	2,09	0,40-10,82	>0,05
<i>CT+TT</i> -генотипи	0,92	0,65-1,31	0,85	0,41-1,76	>0,05
<i>C</i> -алель	1,0	0,85-1,18	1,0	0,57-1,76	>0,05
<i>T</i> -алель	1,0	0,67-1,50	1,0	0,56-1,77	

Таблиця 3.11

Частота ожиріння у обстежених з урахуванням поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744)

Генотипи гена <i>NOS3</i> (786T>C)	ІМТ, кг/м ²	Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	χ^2	p
<i>TT</i> -генотип, n=41 (%)	≤24,9	6 (12,5)	0	-	-
	25,0-29,9	10 (20,83)	11 (15,28)	<1,0	>0,05
	<30,0	16 (33,33)	11 (15,28)	5,38	0,02
	30,0-34,9	4 (8,33)	4 (5,55)	<1,0	>0,05
	≥35,0	0	6 (8,33)		
<i>TC</i> -, <i>CC</i> -генотипи, n=79 (%)	≤24,9	6 (12,5)	5 (6,94)	<1,0	>0,05
	25,0-29,9	16 (33,33)	14 (19,44)	2,96	0,068
	<30,0	22 (45,83)	19 (26,39)	4,48	0,028
	30,0-34,9	6 (12,5)	18 (25,0)	13,58	<0,001
	≥35,0	0	14 (19,44)		

Аналіз за ІМТ з урахуванням поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) засвідчив, що серед осіб контрольної групи носіїв *CC*-генотипу частіше зустрічались такі з нормальним ІМТ ($\leq 24,9$ кг/м²), ніж серед хворих – на 12,5% ($\chi^2=4,60$; $p=0,023$) (табл. 3.12). Аналогічно серед практично здорових осіб із *T*-алелем гена *GNB3* відносно частіше реєстрували таких без ожиріння (ІМТ $< 30,0$ кг/м²) – на 34,73% ($\chi^2=15,63$; $p<0,001$), переважно за рахунок осіб із надмірною масою тіла (ІМТ=25,0-29,9 кг/м²) – на 29,16% ($\chi^2=12,07$; $p<0,001$). Натомість ожиріння у носіїв мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* спостерігали тільки у хворих за відсутності таких у здорових (30,56% vs 0).

Таблиця 3.12

Частота ожиріння у обстежених з урахуванням поліморфізму гена *GNB3* (rs5443)

Генотипи гена <i>GNB3</i> (825C>T)	ІМТ, кг/м ²	Контроль, n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	χ^2	p
<i>CC</i> -генотип, n=58 (%)	$\leq 24,9$	8 (16,67)	3 (4,17)	4,60	0,023
	25,0-29,9	4 (8,33)	13 (18,06)	2,24	>0,05
	<30,0	12 (25,0)	26 (36,11)	1,64	>0,05
	30,0-34,9	10 (20,83)	11 (15,28)	<1,0	>0,05
	$\geq 35,0$	0	9 (12,5)		
<i>CT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n=62 (%)	$\leq 24,9$	4 (8,33)	2 (2,78)	<1,0	>0,05
	25,0-29,9	22 (45,83)	12 (16,67)	12,07	<0,001
	<30,0	26 (54,17)	14 (19,44)	15,63	<0,001
	30,0-34,9	0	11 (15,28)	17,96	<0,001
	$\geq 35,0$	0	11 (15,28)		

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ризик ожиріння зростає у хворих на ЕАГ носіїв *C*-алеля гена *NOS3* (786T>C, rs2070744) майже у 6 разів [OR=5,60; OR 95% CI:2,11-14,82; $p<0,001$] за низьких шансів на ІМТ<30кг/м²

[OR=0,42; OR 95%CI: 0,20-0,92; p=0,023] (табл. 3.13). При цьому ймовірність нормальної та підвищеної маси тіла навпаки зростає у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* майже у 3 рази [OR=2,77; OR95%CI:1,15-6,68; p=0,019].

При аналізі гена *GNB3* (825C>T) виявили, що у пацієнтів із *T*-алелем гена *GNB3* ризик ожиріння зростає у понад 10 разів [OR=10,12; OR 95%CI: 2,25-45,44; p<0,001] за низької ймовірності відсутності опастості за $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ [OR=0,20-0,24; OR 95%CI: 0,09-0,55; p<0,001] (табл. 3.13). Тоді як у власників *CC*-генотипу гена *GNB3* шанси на нормальну масу тіла зростають майже у 5 разів [OR=4,60; OR 95%CI:1,15-18,34; p=0,023].

Таблиця 3.13

Гени *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443), як предиктори ожиріння за есенційної артеріальної гіпертензії

Генотипи	ІМТ, кг/м ²	Показники				
		RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Ген <i>NOS3</i> (786T>C, rs2070744)						
<i>TT</i>	<30,0	2,18	1,11-4,29	2,77	1,15-6,68	0,019
	≥30,0	1,67	0,55-5,01	1,77	0,52-6,02	>0,05
<i>TC, CC</i>	≤24,9	0,55	0,18-1,72	0,52	0,15-1,82	>0,05
	<30,0	0,58	0,35-0,94	0,42	0,20-0,92	0,023
	≥30,0	3,56	1,61-7,85	5,60	2,11-14,82	<0,001
Ген <i>GNB3</i> (825C>T, rs5443)						
<i>CC</i>	≤24,9	4,0	1,12-14,32	4,60	1,15-18,34	0,023
	<30,0	1,44	0,81-2,58	1,70	0,75-3,82	>0,05
	≥30,0	1,33	0,69-2,59	1,46	0,61-3,48	>0,05
<i>CT, TT</i>	≤24,9	0,33	0,06-1,75	0,31	0,05-1,79	>0,05
	25,0-29,9	0,36	0,20-0,66	0,24	0,10-0,55	<0,001
	<30,0	0,36	0,21-0,61	0,20	0,09-0,46	<0,001
	≥30,0	7,33	1,81-29,76	10,12	2,25-45,44	<0,001

Тяжкість ЕАГ за ступенями елевації АТ з урахуванням поліморфізмів генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) наведена в таблицях 3.14, 3.15. Ві-

рогідних відмінностей між носіями генотипів гена *NOS3* (rs2070744) у розподілі осіб із різними рівнями АТ не встановили. Тоді як у хворих із *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443) частіше реєстрували таких із високим нормальним САТ і ДАТ (130-139 / 80-89 мм рт.ст.), ніж у власників *CC*-генотипу – на 16,67% ($\chi^2=4,18$; $p=0,041$).

Таблиця 3.14

Тяжкість артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744)

Рівні артеріального тиску, мм рт.ст.		Генотипи гена <i>NOS3</i> (786T>C), n=72 (%)		χ^2	p
		<i>TT</i> -генотип, n=21	<i>TC</i> -, <i>CC</i> -генотипи, n=51		
САТ/ ДАТ, n (%)	130-139 / 80-89	4 (19,05)	6 (11,76)	<1,0	>0,05
	1-й ступінь АГ 140-159/ 90-99	11 (52,38)	21 (41,18)	<1,0	>0,05
	2, 3 ступені АГ, ≥160 / ≥100	6 (28,57)	24 (47,06)	2,09	0,148

Таблиця 3.15

Тяжкість артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Рівні артеріального тиску, мм рт.ст.		Генотипи гена <i>GNB3</i> (825C>T), n=72 (%)		χ^2	p
		<i>CC</i> -генотип, n=36	<i>CT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n=36		
САТ/ ДАТ, n (%)	130-139 / 80-89	2 (5,55)	8 (22,22)	4,18	0,041
	140-159/ 90-99	19 (52,78)	13 (36,11)	2,03	0,154
	≥160 / ≥100	15 (41,67)	15 (41,67)	0	1,0

Епідеміологічний аналіз не підтвердив предикцію гена *NOS3* (rs2070744) щодо тяжкості перебігу ЕАГ за рівнем АТ (табл. 3.16). Тоді як у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) зростає ймовірність високого нормального АТ майже у 5 разів [OR=4,86; OR 95% CI: 0,99-24,75; $p=0,042$].

Таблиця 3.16

Гени *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443), як предиктори тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску

Генотипи	САТ/ ДАТ, мм рт.ст.	Показники				
		RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Ген <i>NOS3</i> (786T>C, rs2070744)						
<i>TT</i>	<160/100	1,35	0,93-1,96	2,21	0,75-6,63	>0,05
	≥160/100	0,61	0,29-1,27	0,44	0,16-1,32	>0,05
<i>ТС, СС</i>	<160/100	0,74	0,51-1,08	0,45	0,15-1,34	>0,05
	≥160/100	1,65	0,79-3,44	2,22	0,74-6,64	>0,05
Ген <i>GNB3</i> (825C>T, rs5443)						
<i>СС</i>	<140/90	0,25	0,06-1,09	0,21	0,04-1,02	0,041
<i>СТ, ТТ</i>	<140/90	4,0	0,91-17,55	4,86	0,99-24,75	0,042
	<160/100	1,0	0,68-1,48	1,0	0,39-2,55	>0,05
	≥160/100	1,0	0,58-1,73	1,0	0,39-2,55	>0,05

Висновки: 1. У хворих на ЕАГ мешканців Північної Буковини мутація гена *NOS3* (786T>C, rs2070744) у гомозиготному стані зустрічається з частотою 16,67%, а гена *GNB3* (825C>T, rs5443) – 8,33% випадків, що не відрізняється статистично значимо від групи контролю. В обох групах домінує T-алель гена *NOS3* та C-алель гена *GNB3*: у хворих на 12,5% ($\chi^2=4,50$; $p=0,034$) і 41,66% ($\chi^2=50,0$; $p<0,001$), у контролі – на 25,0% ($\chi^2=12,0$; $p<0,001$) і 40,0% ($\chi^2=33,33$; $p<0,001$), відповідно. Алельний розподіл у обстежених за обома генами відповідає такому для європеїдних популяцій і повністю узгоджується із законом популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*.

У обстеженій нами популяції гіпертонічна хвороба успадковується за аутомно-домінантним типом з урахуванням алельного стану гена *NOS3* (rs2070744), з інформаційним критерієм Акайке 16,28. Тоді як успадкування ЕАГ залежно від гена *GNB3* (rs5443) відбувається за аутомно-рецесивним типом із критерієм Акайке 15,72.

2. Результати епідеміологічного аналізу не підтвердили предикцію появи ЕАГ поліморфними варіантами генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) у обстежених. Однак, *TT*-генотип гена *GNB3* (rs5443) невірогідно підвищує ризик ГХ майже удвічі [OR=2,0; OR 95%CI: 0,40-10,82; p>0,05].

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що генотипи гена *NOS3* (rs2070744) не асоціюють із тяжкістю перебігу ЕАГ за рівнем АТ. Але у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) зростає ймовірність високого нормального АТ майже у 5 разів [OR=4,86; OR 95%CI: 0,99-24,75; p=0,042].

3. Відносна частота осіб із ожирінням переважала серед хворих на ЕАГ носіїв мутаційного *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) на 31,94% ($\chi^2=13,58$; p<0,001) та була у пацієнтів із мутаційним *T*-алелем гена *GNB3* (30,56%) за відсутності таких серед здорових.

Епідеміологічний аналіз підтвердив, що ризик ожиріння зростає у хворих на ЕАГ носіїв *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) майже у 6 разів [OR=5,60; OR 95%CI:2,11-14,82; p<0,001] та у пацієнтів із *T*-алелем гена *GNB3* – у понад 10 разів [OR=10,12; OR 95%CI: 2,25-45,44; p<0,001], за низьких шансів відсутності опастості за ІМТ<30кг/м² [OR=0,20-0,42; OR 95%CI: 0,09-0,92; p≤0,023-0,001]. При цьому *TT*-генотип гена *NOS3* та *CC*-генотип гена *GNB3* відіграють протективну роль щодо появи ожиріння зі зростанням ймовірності нормальної, чи підвищеної маси тіла майже у 3 та 5 разів [OR=2,77; OR95%CI:1,15-6,68; p=0,019 та OR=4,60; OR 95%CI:1,15-18,34; p=0,023], відповідно.

3.2. Зміна структури судинної стінки та функції ендотелію за артеріальної гіпертензії з позиції генетичних чинників *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443)

З метою встановлення ролі молекулярно-генетичних чинників у розвитку ДЕ, зміні структури стінки сонних артерій, як потенційними чинниками ризику тяжкості ЕАГ, провели їх епідеміологічний аналіз.

Частота ДЕ, потовщення комплексу «інтима-медіа» (ТІМ) та ознак атеросклерозу з урахуванням тяжкості ЕАГ за рівнем АТ наведена в таблиці 3.17. ДЕ за зниженням ЕЗВД ПА та сумарних метаболітів NO наявна у 93% пацієнтів (n=67) і не мала залежності від рівня АТ. Тоді як збільшена ТІМ загальної сонної артерії (ЗСА) та атеросклеротичні бляшки з одно- та / чи двобічною локалізацією переважали у хворих із тяжчим перебігом ЕАГ (САТ/ДАТ $\geq 160 / \geq 100$ мм рт.ст.) на 29,05% ($\chi^2=6,14$; $p=0,013$), 24,77% ($\chi^2=5,35$; $p=0,021$) і 27,62% ($\chi^2=5,79$; $p=0,016$), відповідно.

Таблиця 3.17

Частота ендотеліальної дисфункції, змін товщини комплексу «інтима-медіа» та ознак атеросклерозу з урахуванням тяжкості артеріальної гіпертензії

Параметри		Хворі загалом, n=72 (%)	Хворі на ЕАГ із САТ / ДАТ мм рт.ст., n (%)		χ^2 ; p
			<160 / <100, n=42	$\geq 160 / \geq 100$, n=30	
ЕЗВД ПА, n (%)	N	5 (6,94)	5 (11,90)	0	P=0,061
	↓(<10,0%)	67 (93,06)	37 (88,09)	30 (100,0)	
ТІМ ЗСА, n (%)	N	29 (40,28)	22 (52,38)	7 (23,33)	$\chi^2=6,14$; p=0,013
	↑(>0,9мм)	43 (59,72)	20 (47,62)	23 (76,67)	
Атеросклеротичні бляшки ЗСА, n (%)	Однобічні	52 (72,22)	26 (61,90)	26 (86,67)	$\chi^2=5,35$; p=0,021
	Двобічні	46 (63,89)	22 (52,38)	24 (80,0)	
Сумарні метаболіти NO, n (%)	N	5 (6,94)	4 (9,52)	1 (3,33)	p>0,05
	↓ (<25 мкмоль/л)	67 (93,06)	38 (90,48)	29 (96,67)	
sVCAM-1, n (%)	N	20 (27,78)	10 (23,81)	10 (33,33)	$\chi^2=1,12$; p>0,05
	↑ (>1050 нг/мл)	52 (72,22)	32 (76,19)	20 (66,67)	
Експресія гена NOS3, n (%)	$\geq 0,5$ yo	21 (29,17)	16 (38,09)	5 (16,67)	$\chi^2=3,89$; p=0,049
	<0,5 yo	51 (70,83)	26 (61,91)	25 (83,33)	

Примітки: 1. ЕЗВД ПА – ендотелій залежна вазодилатація плечової артерії; ТІМ ЗСА – товщина "інтима-медіа" загальної сонної артерії; сумарні метаболіти NO – монооксид нітрогену; sVCAM-1 (CD 106) – розчинна форма адгезивної молекули судинних клітин.

2. p – вірогідність відмінностей показників з урахуванням рівнів АТ.

Високі показники sVCAM-1 (>1050 нг/мл) виявили у 72,22% (n=52) пацієнтів, що, однак, не мало залежності від рівня АТ (p>0,05). Тоді, як частота осіб зі зниженою експресією гена *NOS3* за рівнем мРНК (<0,5 уо) переважала серед хворих на ЕАГ із більш тяжким перебігом недуги – на 21,42% ($\chi^2=3,89$; p=0,049).

Відносно частіше ДЕ, за зниженням сумарних метаболітів NO і зростанням sVCAM-1, спостерігали у носіїв С-алеля гена *NOS3* (rs2070744) – на 17,09% (p=0,023) і 28,01% ($\chi^2=5,82$; p=0,016), відповідно, за відсутності такої залежності за показником ЕЗВД ПА (табл. 3.18). Також у носіїв С-алеля частіше виявляли атеросклеротичні бляшки: із одnobічною локалізацією – на 28,01% ($\chi^2=5,82$; p=0,016), двобічною – на 29,69% ($\chi^2=5,68$; p=0,017), відповідно. Окрім того, саме серед власників С-алеля гена *NOS3* (rs2070744) частіше спостерігали осіб зі зниженою експресією гена *NOS3* за рівнем мРНК, ніж у власників *TT*-генотипу – на 79,87% ($\chi^2=45,89$; p<0,001).

Маркер системної ендотеліальної дисфункції sVCAM-1 вірогідно частіше зустрічали збільшеним (>1050 нг/мл) у хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443) на 22,22% ($\chi^2=4,43$; p=0,035) (табл. 3.19). При цьому решта показників ДЕ (ЕЗВДПА, сумарні метаболіти NO), як і експресія гена *NOS3* за рівнем мРНК, не мали чіткої залежності від алельного стану гена *GNB3* (rs5443). Необхідно зауважити, що зміна структури ЗСА за збільшенням ТІМ та атеросклеротичні бляшки частіше трапляються у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) на 25,0% ($\chi^2=4,68$; p=0,03), 38,89% ($\chi^2=13,57$; p<0,001) і 33,34% ($\chi^2=8,67$; p=0,003), відповідно.

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що за легких форм перебігу ЕАГ із САТ/ ДАТ <160/<100 мм рт.ст. (табл. 3.20) ймовірність потовщення "інтими-медіа" ЗСА, появи атеросклеротичних бляшок та зниження експресії гена *NOS3* за рівнем мРНК (<0,5 уо) є вірогідно низькими в обстеженій популяції: для ТІМ ЗСА – OR=0,28 [OR 95% CI:0,10-0,78; p=0,013], для атеро-

склерозу ЗСА – OR=0,25-0,27 [OR 95% CI:0,07-0,85; $p \leq 0,021-0,016$], для експресії гена *NOS3* – OR=0,32 [OR 95% CI:0,10-1,0; $p=0,049$], відповідно. Натомість ризик тяжчого перебігу ЕАГ за САТ/ ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст. асоціює зі зростанням ТІМ ЗСА ($>0,9$ мм) у понад 3,5 рази [OR=3,61; OR95%CI:1,28-10,23; $p=0,012$], появою атеросклеротичних бляшок на ЗСА як з одного боку – у 4 рази [OR=4,0; OR 95% CI:1,18-13,59; $p=0,018$], так і з обох боків – у понад 3,5 рази [OR=3,64; OR 95% CI:1,23-10,71; $p=0,014$], а також зі зниженням експресії гена *NOS3* за рівнем мРНК ($<0,5$ yo) – у 3 рази [OR=3,08; OR95%CI:1,0-9,66; $p=0,042$], відповідно (табл. 3.20).

Таблиця 3.18

Частота ендотеліальної дисфункції, змін товщини комплексу «інтимедіа» та ознак атеросклерозу з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744)

Параметри		Генотипи гена <i>NOS3</i>		χ^2	p
		TT-, n=21 (%)	TC-, CC-, n=51 (%)		
ЕЗВД ПА, n (%)	N	3 (14,29)	2 (3,92)	<1,0	>0,05
	↓(<10,0%)	18 (85,71)	49 (96,08)		
ТІМ ЗСА, n (%)	N	9 (42,86)	20 (39,22)	<1,0	>0,05
	↑(>0,9мм)	12 (57,14)	31 (60,78)		
Атеросклеротичні бляшки ЗСА, n (%)	Однобічні	11 (52,38)	41 (80,39)	5,82	0,016
	Двобічні	9 (42,86)	37 (72,55)	5,68	0,017
Сумарні метаболіти NO, n (%)	N	4 (19,05)	1 (1,96)	-	0,023
	↓ (<25 мкмоль/л)	17 (80,95)	50 (98,04)		
sVCAM-1, n (%)	N	10 (47,62)	10 (19,61)	5,82	0,016
	↑ (>1050 нг/мл)	11 (52,38)	41 (80,39)		
Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК, n (%)	$\geq 0,5$ yo	18 (85,71)	3 (5,88)	45,89	<0,001
	<0,5 yo	3 (14,29)	48 (94,12)		

Примітка. p – вірогідність відмінностей показників з урахуванням χ^2 .

Таблиця 3.19

Частота ендотеліальної дисфункції, змін товщини комплексу «інтима-медіа» та ознак атеросклерозу з урахуванням поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Параметри		Генотипи гена <i>GNB3</i>		χ^2	p
		CC-, n=36 (%)	CT-, TT-, n=36 (%)		
ЕЗВД ПА, n (%)	N	3 (8,33)	2 (5,55)	<1,0	>0,05
	↓ (<10,0%)	33 (91,67)	34 (94,44)		
ТІМ ЗСА, n (%)	N	19 (52,78)	10 (27,78)	4,68	0,03
	↑ (>0,9мм)	17 (47,22)	26 (72,22)		
Атероклеротичні бляшки ЗСА, n (%)	Однобічні	19 (52,78)	33 (91,67)	13,57	<0,001
	Двобічні	17 (47,22)	29 (80,56)	8,67	0,003
Сумарні метаболіти NO, n (%)	N	4 (11,11)	1 (2,78)	<1,0	>0,05
	↓ (<25 мкмоль/л)	32 (88,89)	35 (97,22)		
sVCAM-1, n (%)	N	14 (38,89)	6 (16,67)	4,43	0,035
	↑ (>1050 нг/мл)	22 (61,11)	30 (83,33)		
Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК, n (%)	≥0,5 yo	9 (25,0)	12 (33,33)	<1,0	>0,05
	<0,5 yo	27 (75,0)	24 (66,67)		

Примітки: 1. ЕЗВД ПА – ендотелій залежна вазодилатація плечової артерії; ТІМ ЗСА – товщина комплексу "інтима-медіа" загальної сонної артерії; сумарні метаболіти NO – монооксид нітрогену (NO₂ – загальний нітрит + NO₃ – загальний нітрат); sVCAM-1 (CD 106) – розчинна форма адгезивної молекули судинних клітин.

2. p – вірогідність відмінностей показників з урахуванням χ^2 .

Таблиця 3.20

Асоціації тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії із ризиком ендотеліальної дисфункції, збільшенням товщини комплексу «інтіма-медіа» та атеросклерозом сонних артерій

Показники		Показники				
		RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
CAT/ ДАТ <160 / <100 мм рт.ст.						
↓ ЕЗВД ПА (<10,0 %)		0,91	0,80-1,04	0,25	0,03-2,31	>0,05
↑ ТІМ ЗСА (>0,9 мм)		0,62	0,43-0,90	0,28	0,10-0,78	0,013
Атероклеротичні бляшки ЗСА	однобічні	0,71	0,54-0,94	0,25	0,07-0,85	0,021
	двобічні	0,65	0,47-0,92	0,27	0,09-0,81	0,016
↓ Сумарні метаболіти NO (<25 мкмоль/л)		0,94	0,83-1,05	0,33	0,03-3,09	>0,05
↑ sVCAM-1 (>1050нг/мл)		1,14	0,84-1,50	1,60	0,57-4,52	>0,05
↓ Експресія гена NOS3 за рівнем мРНК (<0,5 уо)		0,74	0,56-0,99	0,32	0,10-1,0	0,049
CAT/ ДАТ ≥160 / ≥100 мм рт.ст.						
↓ ЕЗВД ПА (<10,0 %)		1,10	0,96-1,25	3,92	0,43-35,42	>0,05
↑ ТІМ ЗСА (>0,9 мм)		1,61	1,11-2,34	3,61	1,28-10,23	0,012
Атероклеротичні бляшки ЗСА	однобічні	1,40	1,06-1,84	4,0	1,18-13,59	0,018
	двобічні	1,53	1,09-2,14	3,64	1,23-10,71	0,014
↓ Сумарні метаболіти NO (<25 мкмоль/л)		1,06	0,95-1,20	3,05	0,32-28,79	>0,05
↑ sVCAM-1 (>1050нг/мл)		0,88	0,65-1,19	0,63	0,22-1,77	>0,05
↓ Експресія гена NOS3 за рівнем мРНК (<0,5 уо)		1,35	1,01-1,79	3,08	1,0-9,66	0,042

Оскільки сумарний ризик ДЕ не залежав від тяжкості ЕАГ за рівнем АТ, виконали розподіл пацієнтів за тяжкістю ДЕ з урахуванням відхилень ЕЗВДПА, сумарних метаболітів NO та рівня sVCAM-1 (табл. 3.21). За м'яку ДЕ (1-й ступінь) приймали зниження менше верхнього квартиля (процентилі) дослідної групи ЕЗВДПА (10,0-8,0%) та сумарних метаболітів NO (25-

21 мкмоль/л), з нормальним рівнем sVCAM-1 (<1050 нг/мл); за помірну ДЕ (2-й ступінь) – зниження показників в межах середнього квартиля: ЕЗВДПА - 7,9-7,0%, NO₂/NO₃ – 20,9-18,0 мкмоль/л, та підвищення sVCAM-1 - 1050-1390 нг/мл; за виражену ДЕ (3-й ступінь) приймали зменшення показників в межах нижнього квартиля групи хворих: ЕЗВДПА <7,0%, NO₂/NO₃ <18,0 мкмоль/л, та збільшення sVCAM-1 вище середнього квартиля >1390 нг/мл.

Встановили, що помірна та виражена ДЕ (2, 3 ступені) підвищують ризик тяжчого перебігу ЕАГ у понад 3 та 5,5 рази [OR=3,24; OR95%CI: 1,13-9,34; p=0,025 і OR=5,50; OR95%CI: 1,96-14,45; p<0,001], відповідно

Таблиця 3.21

Ступені ендотеліальної дисфункції як чинники ризику тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії (САГ/ ДАГ ≥160 / ≥100 мм рт.ст.)

Показники		Показники				
		RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
М'яка ДЕ	↓ ЕЗВД ПА (10,0-8,0 %)	0,70	0,27-1,84	0,64	0,19-2,11	>0,05
	↓ Сумарні мета- боліти NO (25-21 мкмоль/л)					
	Норма sVCAM-1 (<1050 нг/мл)					
Помірна ДЕ	↓ ЕЗВД ПА (7,9-7,0 %)	2,27	1,08-4,80	3,25	1,13-9,34	0,025
	↓ Сумарні мета- боліти NO (20,9- 18,0 мкмоль/л)					
	↑sVCAM-1 (1050-1390 нг/мл)					
Вира- жена ДЕ	↓ ЕЗВД ПА (<7,0 %)	2,20	1,36-3,55	5,50	1,96-14,45	<0,001
	↓ Сумарні мета- боліти NO (<18 мкмоль/л)					
	↑sVCAM-1 (>1390 нг/мл)					

Наявність *C*-алеля гена *NOS3* (786*T*>*C*, rs2070744) підвищує ризик появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА одно-, двобічних у понад 3,5 рази [OR=3,73; OR95%CI:1,24-11,20; p=0,019 і OR=3,52; OR95%CI:1,22-10,18; p=0,018], ендотеліальної дисфункції – за зниженням сумарних метаболітів NO (<25 мкмоль/л) і зростанням sVCAM-1 (>1050нг/мл) майже у 12 і 4 рази [OR=11,77; OR95%CI:1,23-112,7; p=0,023 і OR=3,73; OR95%CI:1,24-11,20; p=0,019], відповідно (табл. 3.22). Також у власників *C*-алеля гена *NOS3* підвищується ймовірність низької експресії власне самого гена *NOS3* за рівнем мРНК (<0,5 уо) у 69 разів [OR=69,0; OR95%CI:17,72-520,0; p<0,001].

При цьому *TT*-генотип навпаки виявляє протективні властивості щодо появи атеросклерозу, формування ДЕ та зниження експресії гена *NOS3* [OR=0,01-0,28; OR95%CI:0,002-0,82; p≤0,023-0,001].

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що у носіїв мінорного *T*-алеля гена *GNB3* (825*C*>*T*, rs5443) зростає ризик переважно структурних змін стінок досліджуваних артерій: ймовірність ТІМ ЗСА >0,9 мм збільшується майже у 3 рази [OR=2,91; OR95%CI:1,09-7,74; p=0,027], атеросклеротичних бляшок ЗСА з одного, чи двох боків – у майже 10 і 5 разів [OR=9,84; OR95%CI:2,55-38,0; p<0,001 і OR=4,63; OR95%CI:1,61-13,27; p=0,003], відповідно (табл. 3.23). Окрім того, зростають шанси високого sVCAM-1 (>1050нг/мл) у понад 3 рази [OR=3,18; OR95%CI:1,06-9,59; p=0,032].

Натомість, гомозиготне носійство *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) є протективним і робить шанси на появу змін структурних елементів судинної стінки (за збільшенням ТІМ ЗСА), атеросклеротичних бляшок та зростання у крові розчинного судинного маркера ДЕ, запалення і атеросклерозу – sVCAM-1, найнижчими у обстеженій популяції [OR=0,10-0,34; OR95%CI:0,03-0,95; p≤0,035-0,001] (табл. 3.23).

Висновки: 1. Тяжчий перебіг ЕАГ (за САТ/ДАТ ≥160/ ≥100 мм рт.ст.) асоціює з частішою зміною структури стінки артеріальних судин за збільшеною ТІМ ЗСА (>0,9мм) на 29,05% ($\chi^2=6,14$; p=0,013), більш частим виявленням атеросклеротичних бляшок з одно-, чи двобічною локалізацією – на

24,77% ($\chi^2=5,35$; $p=0,021$) і 27,62% ($\chi^2=5,79$; $p=0,016$), а також зі зниженою експресією гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 21,42% ($\chi^2=3,89$; $p=0,049$).

Таблиця 3.22

Поліморфні варіанти гена *NOS3* (786T>C, rs2070744), як чинники ризику ендотеліальної дисфункції, потовщення комплексу «інтима-медіа» та частоти атеросклерозу

Показники		Показники				
		RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Ген <i>NOS3</i> (786T>C, rs2070744) TT-генотип						
↓ ЕЗВД ПА (<10,0 %)		0,89	0,74-1,07	0,24	0,04-1,59	>0,05
↑ ТІМ ЗСА (>0,9 мм)		0,94	0,61-1,45	0,86	0,31-2,41	>0,05
Атероклеротичні бляшки ЗСА	однобічні	0,65	0,42-1,0	0,27	0,09-0,81	0,016
	двобічні	0,59	0,35-0,99	0,28	0,10-0,82	0,017
↓ Сумарні метаболіти NO (<25 мкмоль/л)		0,83	0,67-1,02	0,09	0,01-0,81	0,023
↑sVCAM-1 (>1050нг/мл)		0,65	0,42-1,0	0,27	0,09-0,81	0,016
↓ Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК (<0,5 yo)		0,15	0,05-0,43	0,01	0,002-0,06	<0,001
Ген <i>NOS3</i> (786T>C, rs2070744) C-алель						
↓ ЕЗВД ПА (<10,0 %)		1,12	0,93-1,35	4,08	0,63-26,47	>0,05
↑ ТІМ ЗСА (>0,9 мм)		1,06	0,69-1,64	1,16	0,41-3,26	>0,05
Атероклеротичні бляшки ЗСА	однобічні	1,53	1,0-2,36	3,73	1,24-11,20	0,019
	двобічні	1,69	1,0-2,85	3,52	1,22-10,18	0,018
↓ Сумарні метаболіти NO (<25 мкмоль/л)		1,21	0,98-1,50	11,77	1,23-112,7	0,023
↑sVCAM-1 (>1050нг/мл)		1,53	1,0-2,36	3,73	1,24-11,20	0,019
↓ Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК (<0,5 yo)		6,59	2,31-18,82	69,0	17,72-520,0	<0,001

Таблиця 3.23

Поліморфні варіанти гена *GNB3* (825C>T, rs5443), як чинники ризику ендотеліальної дисфункції, потовщення комплексу «інтима-медіа» та частоти атеросклерозу

Показники		Показники				
		RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Ген <i>GNB3</i> (825C>T, rs5443) CC-генотип						
↓ ЕЗВД ПА (<10,0 %)		0,97	0,86-1,10	0,65	0,10-4,12	>0,05
↑ ТІМ ЗСА (>0,9 мм)		0,65	0,44-0,98	0,34	0,13-0,92	0,03
Атероклеротичні бляшки ЗСА	однобічні	0,58	0,42-0,80	0,10	0,03-0,39	<0,001
	двобічні	0,59	0,40-0,86	0,22	0,08-0,62	0,006
↓ Сумарні метаболіти NO (<25 мкмоль/л)		0,91	0,80-1,04	0,23	0,02-2,15	>0,05
↑ sVCAM-1 (>1050нг/мл)		0,73	0,54-0,99	0,31	0,10-0,95	0,035
↓ Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК (<0,5 уо)		1,12	0,83-1,52	1,50	0,54-4,18	>0,05
Ген <i>GNB3</i> (825C>T, rs5443) T-алель						
↓ ЕЗВД ПА (<10,0 %)		1,03	0,91-1,17	1,54	0,24-9,85	>0,05
↑ ТІМ ЗСА (>0,9 мм)		1,53	1,02-2,28	2,91	1,09-7,74	0,027
Атероклеротичні бляшки ЗСА	однобічні	1,74	1,26-2,40	9,84	2,55-38,0	<0,001
	двобічні	1,71	1,17-2,50	4,63	1,61-13,27	0,003
↓ Сумарні метаболіти NO (<25 мкмоль/л)		1,09	0,96-1,24	4,37	0,46-41,23	>0,05
↑ sVCAM-1 (>1050нг/мл)		1,36	1,01-1,84	3,18	1,06-9,59	0,032
↓ Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК (<0,5 уо)		0,89	0,66-1,20	0,67	0,24-1,86	>0,05

Результати епідеміологічного аналізу підтвердили, що ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає за ТІМ ЗСА >0,9 мм – у понад 3,5 рази [OR=3,61; OR95%CI:1,28-10,23; p=0,012], за появи атероклеротичних бляшок на ЗСА з одного боку – у 4 рази [OR=4,0; OR95%CI:1,18-13,59; p=0,018], з обох боків – у понад 3,5 рази [OR=3,64; OR95%CI:1,23-10,71; p=0,014], а також за

зниження транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК <0,5 уо – у 3 рази [OR=3,08; OR95%CI:1,0-9,66; p=0,042], відповідно.

Сумарний ризик ДЕ не асоціює з тяжкістю ЕАГ за рівнем АТ. Однак, помірна та виражена ДЕ (2, 3-й ступені) підвищують ризик тяжчого перебігу ЕАГ у понад 3 та 5,5 рази [OR=3,24; OR95%CI: 1,13-9,34; p=0,025 і OR=5,50; OR95%CI: 1,96-14,45; p<0,001], відповідно.

2. У хворих на ЕАГ носіїв *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) ендотеліальна дисфункція супроводжується частішим зустрічанням осіб зі зниженням сумарних метаболітів NO (<25 мкмоль/л) у крові на 17,09% (p=0,023), зростанням sVCAM-1 (>1050 нг/мл) – на 28,01% ($\chi^2=5,82$; p=0,016), низькою експресією власне гена *NOS3* за рівнем мРНК (<0,5 уо) – на 79,87% ($\chi^2=45,89$; p<0,001), а також наявністю атеросклеротичних бляшок: із односторонньою локалізацією – на 28,01% ($\chi^2=5,82$; p=0,016), двобічною – на 29,69% ($\chi^2=5,68$; p=0,017), відповідно.

Наявність *C*-алеля гена *NOS3* (786T>C, rs2070744) підвищує ризик появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА одно-, двобічних у понад 3,5 рази [OR=3,73; OR95%CI:1,24-11,20; p=0,019 і OR=3,52; OR95%CI:1,22-10,18; p=0,018], ендотеліальної дисфункції – за зниженням сумарних метаболітів NO (<25 мкмоль/л) і зростанням sVCAM-1 (>1050нг/мл) майже у 12 і 4 рази [OR=11,77; OR95%CI:1,23-112,7; p=0,023 і OR=3,73; OR95%CI:1,24-11,20; p=0,019], відповідно. Також у власників *C*-алеля гена *NOS3* підвищується ймовірність низької експресії власне самого гена *NOS3* за рівнем мРНК (<0,5 уо) у 69 разів [OR=69,0; OR95%CI:17,72-520,0; p<0,001].

При цьому *TT*-генотип гена *NOS3* (rs2070744) навпаки виявляє протективні властивості щодо появи атеросклерозу, формування ДЕ та зниження експресії гена *NOS3* [OR=0,01-0,28; OR95%CI:0,002-0,82; p≤0,023-0,001].

3. У хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443) вірогідно частіше зустрічається збільшеним маркер системної ендотеліальної дисфункції sVCAM-1 (>1050 нг/мл) на 22,22% ($\chi^2=4,43$; p=0,035), ТІМ ЗСА (>0,9мм) –

на 25,0% ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$) та атеросклеротичні бляшки – на 38,89% ($\chi^2=13,57$; $p<0,001$) і 33,34% ($\chi^2=8,67$; $p=0,003$), відповідно. Решта показників ДЕ (ЕЗВДПА, сумарні метаболіти NO), як і експресія гена *NOS3* за рівнем мРНК, не мають чіткої залежності від алельного стану гена *GNB3*.

Наявність у пацієнта з ГХ у генотипі мінорного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) підвищує ризик структурних змін стінок артеріальних судин: за ТІМ ЗСА (>0,9 мм) майже у 3 рази [OR=2,91; OR95%CI:1,09-7,74; $p=0,027$], атеросклеротичних бляшок ЗСА з одного, чи двох боків – у майже 10 і 5 разів [OR=9,84; OR95%CI:2,55-38,0; $p<0,001$ і OR=4,63; OR95%CI:1,61-13,27; $p=0,003$]. Також зростають шанси високих рівнів у крові розчинного судинного маркера ДЕ, запалення і атеросклерозу – sVCAM-1 (>1050нг/мл) у понад 3 рази [OR=3,18; OR95%CI:1,06-9,59; $p=0,032$].

Гомозиготне носійство домінантного *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) є протективним і робить шанси на появу змін структурних елементів судинної стінки (за ТІМ ЗСА), атеросклеротичних бляшок та зростання sVCAM-1 найнижчими у обстеженій популяції [OR=0,10-0,34; OR95%CI:0,03-0,95; $p\leq 0,035-0,001$].

Матеріали розділу 3 викладено в наступних публікаціях:

1. Сидорчук АР. Генетична детермінація ендотеліальної функції та товщини "інтіма-медіа" сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022; Т.21, №1(79):70-75. DOI:10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.13

2. Sydoruk AR, Sydoruk LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydoruk RI, Ursuliak YuV, Iftoda OM. Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. *Endocrine Regulations*. 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012

3. Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. *EUMJ*. 2022;10(1):33-41. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41)
4. Sydorчук A, Sydorчук L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydorчук R, Iftoda O. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry Open-Access Journal*. 2023; 13(2):1-12. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.123>
5. Sydorчук A, Sydorчук L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Yu, Kyfiak P, Sydorчук R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology and Biophysics* 2023;42:179-190. Doi: 10.4149/gpb_2022060
6. Sydorчук A, Sydorчук R, Sydorчук L, Amosova K, Sydorчук I, Ursuliak Y. Endothelial dysfunction and system inflammatory response markers in hypertensive patients with acute myocardial infarction depending on polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894G>T). *J Hypertension*. 2014; 32, e-Supplement 1:e412. URL: <http://www.hypertension2014.org/wordpress/wp-content/uploads/2014/06/ESH-ISH-2014-Abstract-Book-Poster-June-15.pdf>
7. Сидорчук АР. Формування дисфункції ендотелію і системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда з урахуванням молекулярно-генетичних чинників. ВІМСО-2017. *Хист. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2017; 19:225.
8. Сидорчук АР. Асоціація тяжкості перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з поліморфними сайтами генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443). Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики" (24-25 грудня, 2021, Львів):38-40.

9. Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Molecular mechanisms of endothelium dysfunction severity depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphism in hypertensive patients. The 5th International scientific and practical conference “Science, innovations and education: problems and prospects” (December 8-10, 2021, Tokyo, Japan): 131-135.

10. Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Gene-gene interactions and combinations of genes genotypes of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) as a risk factor of essential hypertension. 7th International scientific and practical conference “Modern directions of scientific research development” (December 22-24, 2021, Chicago, USA):90-94.

11. Sydorчук A, Vroniuk K, Sydorчук L, Semianiv M, Sydorчук R. Linkage between NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphism, carotid arteries structural changes and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e221-e222. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837728.29701.8d

12. Sydorчук A, Vroniuk K, Sydorчук L, Repchuk Yu, Sydorчук R. Endothelium dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients: role of NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphisms. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e205. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837528.47991.6d

РОЗДІЛ 4

МОЛЕКУЛЯРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ВЗАЄМОДІЇ У РЕАЛІЗАЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Ендотеліальна регуляція судинного тонусу є важливим компонентом впливу на АТ. На сьогодні результати досліджень ендотеліальної функції у хворих на ЕАГ неоднозначні [66, 262]. За даними окремих авторів, ДЕ за ЕАГ є швидше наслідком недуги, ніж його причиною, і є маркером передчасного старіння кровоносних артеріальних судин за хронічного впливу високого АТ [6, 12, 156]. З іншого боку, порушення ендотелійзалежної вазодилатації за ГХ є первинним феноменом, оскільки, виявляється у нащадків хворих на ЕАГ без підвищеного АТ, а також не має чіткого зв'язку з рівнем підняття АТ, і, що важливо, – не нормалізується при його зниженні [9, 46, 156], це вказує на його можливе генетичне походження.

Однією з найбільш вагомих причин ДЕ є зниження продукції ендотеліального NO. Однак, зниження ендотелій-залежної вазодилатації може мати інші пояснення, одним із яких є оксидативний стрес, що супроводжується посиленням окисненням NO (інактивацією) супероксиданіоном, як під час синтезу власне NO, так і під час його переміщення до гладеньких м'язів. Іншою причиною є зменшення відповіді судини на ендогенний NO, що може бути наслідком надлишкового синтезу ендотелій-залежних вазоконстрикторів (простаноїди, ET-1, тромбоксан A2, ендопероксиди, простациклін H2, тощо), які вивільняються поряд із NO та протидіють його вазодилатуючому ефекту. Реакція гладеньких м'язів на ендотелій-залежні вазодилататори, чи вазоконстриктори може змінюватися на рівні активності сульфїду гїдрогену (H2S), гуанїлатциклази, цГМФ-залежних протеїнкїназ, іонних каналів, рецепторного апарату – судинного ендотеліального протеїну тирозин-фосфатази, CD31, VE-кадгерин, судинний фактор росту і вказує та вагому метаболїчну залежність (пероксидне окиснення білків та

ліпідів, АФК), що прямо корелює з активністю оксидативного стресу [66, 233, 304]. Оксидативний стрес здатен через супероксид аніон і сульфід гідроген інактивувати NO і підвищити експресію генів, що беруть участь в запальній відповіді за гіперхолестеринемії [262]. При цьому зростає активність РААС через експресію ангіотензин-перетворювального ферменту, AGT, AGTR1, деградацію брадикініну, що веде до подальшого наростання оксидативного стресу.

За даними низки досліджень на тлі серцево-судинної патології маркером ДЕ є зниження рівнів нітритів-нітратів у крові та сечі, що свідчить про депресію генерації NO, ймовірно пригнічення експресії гена eNOS та зниженням активності власне ферменту eNOS, нестачу ко-факторів продукції NO, зменшення L-аргініну та ключового ко-фактора NOS – тетрагідроптерину, посилене окиснення холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), пригнічення антиоксидантного захисту, локальне підвищення в судинній стінці концентрації пероксинітриду та ендогенних інгібіторів NO [14, 66, 262]. В умовах хронічного оксидативного стресу, судинного share stress із-за тривалого підняття АТ (ГХ, атеросклероз, стенокардія), імунною відповіддю макрофагальної ланки із синтезом прозапальних цитокінів, гіперекспресії фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-1 β , ліпополісахаридів, активацією вільнорадикальних процесів з пригніченням антиоксидантних ферментів, організм намагається підвищити рівень NO за рахунок активації iNOS. Компенсаторна активація iNOS і синтез NO, що в сотні разів перевищує його кількість, синтезовану за допомогою eNOS, має адаптаційне значення і спрямована на поліпшення перфузії тканин та метаболізму. Однак, високі концентрації NO з утворенням його токсичного метаболіту – пероксинітриду має пошкодуючу цитостатичну та цитотоксичну дії з активацією деструктивних процесів матриксу кардіоміоцита, апоптозу, прогресування дисфункції міокарда та пошкодження мікробіому кишківника [112, 262]. Тому визначення тяжкості ДЕ, рівня сумарних метаболітів NO, розладів ліпідного і вуглеводного обмінів

дозволить спрогнозувати тяжкість перебігу ЕАГ, провести ранню діагностику дисметаболических розладів і вчасну корекцію терапії.

4.1. Клінічно-біохімічні показники, ліпідний дисбаланс, ендотеліальна функція та товщина "інтима-медіа" у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних чинників

Для вивчення асоціації окремих клінічно-біохімічних параметрів, ліпідного профілю, змін ТІМ ЗСА, показників функції ендотелію із розвитком ДЕ у хворих на ЕАГ провели їх аналіз залежно від поліморфізму генів *GNB3* (825C>T, rs5443) та *NOS3* (786T>C, rs2070744).

Серед хворих на ЕАГ (n=100) загалом м'яку ДЕ мали 18 осіб (переважно з ЕАГ 1-го ступеня, чи із високим нормальним АТ), помірну і тяжку ДЕ – 82 особи. Окремі клінічні та біохімічно-антропометричні показники у обстежених з урахуванням тяжкості ДЕ наведено в таблиці 4.1. САТ і ДАТ у пацієнтів із помірною і тяжкою ДЕ вищі за такі у хворих із м'якою ДЕ – на 6,90% ($p_1=0,001$) і 4,69% ($p_1=0,024$), відповідно. Натомість, ОТ/ОС у чоловіків із ДЕ 1-го ступеня (м'якою) більший, аніж за ДЕ 2-3-го ступенів – на 14,43% ($p_1=0,005$). Необхідно зауважити, що у чоловіків розрахункові показники ОТ/ОС та ШКФ за креатиніном (СКД-ЕРІ) перевищують такі у жінок незалежно від рівня ДЕ: за ОТ/ОС – на 26,14% ($p_{ч}=0,002$) і 7,78% ($p_{ч}=0,001$), за ШКФ – на 17,01% ($p_{ч}=0,01$) і 20,46% ($p_{ч}<0,001$), відповідно. У хворих із ДЕ 2-3 ст рівень креатиніну вищий, а показник ШКФ (СКД-ЕРІ креатинін) навпаки нижчий, незалежно від статі, ніж у осіб із ДЕ 1-го ступеня: за креатиніном крові – на 10,08% ($p_1=0,037$), за ШКФ у чоловіків – на 8,41% ($p_1=0,004$), у жінок – на 11,03% ($p_1=0,027$), відповідно. За рештою показників суттєвих відмінностей не встановили (табл. 4.1).

Аналіз метаболічних параметрів з урахуванням тяжкості ДЕ засвідчив, що за ДЕ 2-3 ступенів вищий рівень глюкози та показник ІА на 46,46% ($p_1=0,004$) і 33,93% ($p_1=0,029$) із нижчим вмістом ХС ЛПВЩ, аніж у таких із ДЕ 1-го ступеня – на 15,79% ($p_1=0,024$), але тільки у чоловіків (табл. 4.2).

Таблиця 4.1

Клінічні та біохімічно-антропометричні параметри з урахуванням тяжкості ендотеліальної дисфункції та статі, М±m

Показники		Контроль	М'яка ДЕ (1-й ступінь)	Помірна, тяжка ДЕ (2,3 ступені)
САТ, мм рт.ст		117,0±2,32	152,0±3,80 p<0,001	162,49±2,54 p<0,001 p ₁ =0,001
ДАТ, мм рт.ст		76,05±2,79	93,33±2,10 p<0,001	97,71±1,65 p<0,001 p ₁ =0,024
ІМТ, кг/м ²		24,82±1,25	30,83±1,58 p<0,001	31,39±1,32 p<0,001
ОТ, см	Ч	96,10±2,24	117,0±2,83 p=0,001	106,56±3,85 p=0,018
	Ж	78,79±2,93 p _ч <0,001	95,67±4,38 P=0,001 p _ч =0,02	101,04±2,36 p<0,001
ОТ/ОС, уо	Ч	0,93±0,03	1,11±0,03 p=0,002	0,97±0,02 p ₁ =0,005
	Ж	0,78±0,02 p _ч <0,001	0,88±0,02 p, p _ч =0,002	0,90±0,01 p<0,001 p _ч =0,001
Креатинін крові, мкмоль/л		71,60±3,22	73,23±2,55	80,61±3,09 p=0,045 p ₁ =0,037
ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	Ч	129,11±6,95	95,26±1,13 p=0,003	87,25±2,48 p=0,001 p ₁ =0,004
	Ж	91,12±6,45 p _ч =0,005	81,41±4,02 p _ч =0,01	72,43±5,20 p ₁ =0,027 p _ч <0,001
Загальний білірубін, мкм/л		15,39±1,42	14,04±1,31	13,77±1,01
АСТ, мМ/год/л		0,35±0,04	0,34±0,04	0,38±0,05
АЛТ, мМ/год/л		0,47±0,05	0,47±0,10	0,59±0,09

Примітки: 1. ДЕ – дисфункція ендотелію; САД, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ, ОС – обвід талії, стегон; АСТ, АЛТ – аспартат-, аланін-амінотрансфераза; Ч – чоловіки; Ж – жінки.

2. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показника із хворими на гіпертонічну хворобу, що мають дисфункцію ендотелію 1-го ступеня; P_ч – вірогідність відмінностей показника у жінок та чоловіків.

Таблиця 4.2

**Метаболічні параметри у обстежених з урахуванням тяжкості
ендотеліальної дисфункції та статі, М±m**

Показники		Контроль	М'яка ДЕ (1-й ступінь)	Помірна, тяжка ДЕ (2,3 ступені)
Глюкоза, ммоль/л		5,08±0,17	6,81±0,66 p=0,001	7,57±0,86 p<0,001
Глюкоза, ммоль/л	Ж	5,0±0,16	7,12±0,72 p=0,002	7,55±0,86 p=0,001
	Ч	5,28±0,13	5,23±0,23 p _Ж =0,042	7,66±0,79 p=0,004 p ₁ =0,004
ЗХС, ммоль/л		5,57±0,22	5,62±0,31	5,65±0,30
ТГ, ммоль/л		1,64±0,16	2,12±0,18 p=0,019	1,94±0,25
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		3,90±0,24	4,32±0,30	4,14±0,26
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,40±0,09	1,28±0,07 p=0,019	1,17±0,06 p=0,006
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Ж	1,53±0,07	1,32±0,07 p=0,003	1,22±0,06 p<0,001
	Ч	1,24±0,09 p _Ж =0,015	1,14±0,06 p _Ж =0,005	0,96±0,05 p=0,017 p ₁ =0,024 p _Ж =0,02
ІА, уо		2,99±0,34	3,54±0,27	3,95±0,32 p=0,042
ІА, уо	Ж	2,72±0,26	3,44±0,23 p=0,004	3,68±0,25 p=0,009
	Ч	3,97±0,34 p _Ж =0,003	3,92±0,29 p _Ж =0,049	5,25±0,41 p=0,019 p ₁ =0,01 p _Ж =0,013

Примітки: 1. ДЕ – дисфункція ендотелію; ТГ – триацилгліцероли; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів високої, низької щільності; ІА – індекс атерогенності.

2. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показника із хворими на гіпертонічну хворобу, що мають дисфункцію ендотелію 1-го ступеня; P_Ж – вірогідність відмінностей показника у жінок та чоловіків

Рівень АТ та окремі антропометричні вимірювання з урахуванням поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744) наведено в таблиці 4.3. САТ і ДАТ у носіїв С-алеля гена *NOS3* вищі за аналогічні показники у хворих із *ТТ*-генотипом: за САТ – на 6,14% ($P_{ТТ}=0,007$) і 13,39% ($P_{ТТ}<0,001$), за ДАТ – на 5,53% ($P_{ТТ}=0,004$) і 10,57% ($P_{ТТ} <0,001$), відповідно. У власників *СС*-генотипу хворих на ЕАГ ІМТ нижчий, ніж у осіб із *ТТ*-генотипом на 9,45% ($P_{ТТ}=0,036$). За рештою показників односпрямованих змін не встановили.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив зв'язок гена *NOS3* у хворих зі збільшенням САТ ($F=4,43$; $p=0,015$) і ДАТ ($F=3,14$; $p=0,048$), а у контролі – зі зростанням ОТ/ОС ($F=4,82$; $p=0,013$).

Таблиця 4.3

Рівні артеріального тиску та окремі антропометричні показники у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744)

Показники	Контроль (генотипи гена <i>NOS3</i>)		Генотипи гена <i>NOS3</i> у хворих		
			<i>ТТ</i> -	<i>ТС</i> -	<i>СС</i> -
САТ, мм рт.ст	<i>ТТ</i> -	117,51±2,48	148,09±3,97 $P<0,001$	157,18±3,29 $P<0,001$ $P_{ТТ}=0,007$	167,92±2,95 $P, P_{ТТ}<0,001$ $P_{ТС}=0,031$
	<i>ТС</i> -	116,89±1,36			
	<i>СС</i> -	115,6±2,04			
ДАТ, мм рт.ст	<i>ТТ</i> -	77,45±2,30	91,19±1,72 $P<0,001$	96,23±2,13 $P<0,001$ $P_{ТТ}=0,004$	100,83±1,62 $P, P_{ТТ} <0,001$
	<i>ТС</i> -	76,22±1,74			
	<i>СС</i> -	75,68±2,12			
ІМТ, кг/м ²	<i>ТТ</i> -	25,82±1,20	31,86±1,31 $P<0,001$	32,61±2,36 $P<0,001$	28,85±1,18 $P_{ТТ}=0,036$
	<i>ТС</i> -	24,64±0,76			
	<i>СС</i> -	27,11±0,91 $P_{ТС}=0,053$			
ОТ, см	<i>ТТ</i> -	85,60±3,21	102,0±3,34 $P<0,001$	105,68±3,95 $P<0,001$	99,67±2,03 $P=0,01$
	<i>ТС</i> -	80,75±4,08			
	<i>СС</i> -	88,50±3,32			
ОТ/ОС, уо	<i>ТТ</i> -	0,83±0,02	0,91±0,02 $P=0,004$	0,93±0,025 $P<0,001$	0,92±0,01
	<i>ТС</i> -	0,77±0,03			
	<i>СС</i> -	0,91±0,03 $P_{ТС}=0,003$			

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою за відповідним генотипом; $P_{ТТ}$, $P_{ТС}$ – вірогідність відмінностей показників у осіб із *ТТ*-, *ТС*- генотипами у відповідній групі.

Односпрямованої залежності біохімічних параметрів та рівня глюкози у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744) не встановили (табл. 4.4). Тоді як у групі контролю рівень АЛТ та АСТ вірогідно вищі у носіїв *C*-алеля (за АЛТ) – на 45,45% ($P=0,006$) і у 2 рази ($P=0,022$), чи *CC*-генотипу (за АСТ) – на 81,48% ($P=0,003$) і 68,96% ($P=0,014$), відповідно.

Таблиця 4.4

Окремі біохімічно-метаболичні параметри у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744), $M \pm m$

Показники	Контроль (генотипи гена <i>NOS3</i>)		Генотипи гена <i>NOS3</i> у хворих		
			<i>TT</i> -	<i>TC</i> -	<i>CC</i> -
Креатинін, мкмоль/л	<i>TT</i> -	72,20±2,51	73,76±2,79	72,53±3,09	71,20±7,76
	<i>TC</i> -	72,21±4,24			
	<i>CC</i> -	70,25±1,90			
ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	<i>TT</i> -	103,87±7,17	86,07±5,66 $P=0,054$	87,94±3,49	86,05±2,76 $P=0,017$
	<i>TC</i> -	107,36±11,24			
	<i>CC</i> -	106,44±3,82			
АЛТ, мм/год/л	<i>TT</i> -	0,33±0,05	0,59±0,10	0,56±0,09	0,50±0,03
	<i>TC</i> -	0,48±0,03 $P_{TT}=0,006$			
	<i>CC</i> -	0,66±0,10 $P_{TT}=0,022$			
АСТ, мм/год/л	<i>TT</i> -	0,27±0,03	0,36±0,06	0,36±0,04	0,41±0,04
	<i>TC</i> -	0,29±0,05			
	<i>CC</i> -	0,49±0,04 $P_{TT}=0,003$ $P_{TC}=0,014$			
Загальний білірубін, мкм/л	<i>TT</i> -	15,44±0,82	12,55±1,03 $P=0,039$	14,68±2,11	13,22±0,89 $P=0,029$
	<i>TC</i> -	12,65±1,33			
	<i>CC</i> -	18,15±1,01 $P_{TC}=0,041$			
Глюкоза, ммоль/л	<i>TT</i> -	5,07±0,12	7,84±1,05 $P=0,006$	6,72±0,64 $P=0,008$	7,63±1,07 $P=0,039$
	<i>TC</i> -	5,08±0,23			
	<i>CC</i> -	5,17±0,25			

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

Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA не підтвердив зв'язок гена *NOS3* (rs2070744) із досліджуваними біохімічно-метаболічними параметрами у хворих на ЕАГ. Але у контролі встановили асоціацію гена *NOS3* (rs2070744) зі зростанням АЛТ ($F=8,0$; $p=0,001$), АСТ ($F=4,85$; $p=0,012$) і загальним білірубіном крові ($F=4,35$; $p=0,019$).

Ліпіди крові у обстежених не мали чіткої залежності від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники ліпідограми у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744), $M \pm m$

Показники	Контроль (генотипи гена <i>NOS3</i>)		Генотипи гена <i>NOS3</i> у хворих		
			<i>TT</i> -	<i>TC</i> -	<i>CC</i> -
ТГ, ммоль/л	<i>TT</i> -	1,72±0,27	1,87±0,19	2,02±0,30	2,12±0,46
	<i>TC</i> -	1,62±0,14			
	<i>CC</i> -	1,57±0,20			
ЗХС, ммоль/л	<i>TT</i> -	5,57±0,28	5,82±0,35	5,72±0,39	5,65±0,30
	<i>TC</i> -	5,49±0,22			
	<i>CC</i> -	5,59±0,20			
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	<i>TT</i> -	1,56±0,12	1,26±0,09 $P=0,015$	1,25±0,08	1,23±0,06
	<i>TC</i> -	1,31±0,15			
	<i>CC</i> -	1,39±0,14			
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<i>TT</i> -	3,78±0,24	4,40±0,32	4,26±0,38	4,12±0,29
	<i>TC</i> -	4,05±0,27			
	<i>CC</i> -	4,02±0,25			
ІА, уо	<i>TT</i> -	2,84±0,34	3,74±0,26 $P=0,013$	3,70±0,34	3,74±0,39
	<i>TC</i> -	3,43±0,40			
	<i>CC</i> -	3,26±0,42			

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

Окремі клінічні та антропометричні параметри з урахуванням поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) наведено в таблиці 4.6. У хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) рівень АТ перевищував такий у осіб із *CC*-генотипом: за САТ – на 4,25% ($P_{CC}=0,037$), за ДАТ – на 4,73%

($P_{CC}=0,048$). Решта аналізованих показників у хворих не змінювались односпрямовано. Тоді як у групі контролю ОТ/ОС переважав у власників *TT*-генотипу над носіями *C*-алеля – на 9,76% ($P_{CC}=0,051$) і 11,11% ($P_{CT}=0,017$), відповідно.

Дисперсійний аналіз ANOVA не підтвердив зв'язку гена *GNB3* (rs5443) із клінічними та антропометричними параметрами, неведеними у таблиці 4.6, ні у хворих на ЕАГ, ні у здорових.

Таблиця 4.6

Рівні артеріального тиску та окремі антропометричні показники у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443), $M \pm m$

Показники	Контроль (генотипи гена <i>GNB3</i>)		Генотипи гена <i>GNB3</i> у хворих		
			<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>TT</i> -
САТ, мм рт.ст	<i>CC</i> -	116,36±4,24	153,47±3,14 $P<0,001$	157,33±3,75 $P<0,001$	160,0±1,72 $P<0,001$ $P_{CC}=0,037$
	<i>CT</i> -	116,67±3,10			
	<i>TT</i> -	115,71±5,35			
ДАТ, мм рт.ст	<i>CC</i> -	75,45±2,14	93,89±2,16 $P<0,001$	96,83±2,47 $P<0,001$	98,33±1,14 $P<0,001$ $P_{CC}=0,048$
	<i>CT</i> -	76,67±1,65			
	<i>TT</i> -	75,71±2,01			
ІМТ, кг/м ²	<i>CC</i> -	26,91±1,85	31,89±1,76 $P=0,004$	31,33±1,66 $P<0,001$	32,23±1,20 $P<0,001$
	<i>CT</i> -	24,85±0,74			
	<i>TT</i> -	25,94±0,80			
ОТ, см	<i>CC</i> -	85,45±5,26	102,49±3,74 $P<0,001$	103,43±3,93 $P<0,001$	109,0±2,86 $P<0,001$
	<i>CT</i> -	82,77±2,47			
	<i>TT</i> -	88,14±3,64			
ОТ/ОС, уо	<i>CC</i> -	0,82±0,04	0,91±0,02 $P=0,004$	0,93±0,03 $P<0,001$	0,95±0,015
	<i>CT</i> -	0,81±0,02			
	<i>TT</i> -	0,90±0,03 $P_{CC}=0,051$ $P_{CT}=0,017$			

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

Залежності біохімічних параметрів та рівня глюкози від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) у хворих на ЕАГ не встановили (табл. 4.7). Тоді як у здорових носіїв *CC*-генотипу креатинін крові вищий, а ШКФ навпаки нижча, ніж у власників *TT*-генотипу – на 15,79% ($P=0,024$) і 18,28% ($P=0,048$).

Таблиця 4.7

Окремі біохімічно-метаболичні параметри у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443), $M \pm m$

Показники	Контроль (генотипи гена <i>GNB3</i>)		Генотипи гена <i>GNB3</i> у хворих		
			<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>TT</i> -
Креатинін, мкмоль/л	<i>CC</i> -	77,0±2,13	71,04±3,51	74,95±3,98	77,05±5,44
	<i>CT</i> -	68,80±4,10			
	<i>TT</i> -	66,50±1,33 $P_{CC}=0,024$			
ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	<i>CC</i> -	93,11±6,49	90,17±5,25	83,25±4,44 $P=0,011$	80,32±6,01 $P=0,004$
	<i>CT</i> -	113,51±12,86			
	<i>TT</i> -	113,94±2,57 $P_{CC}=0,048$			
АЛТ, мМ/год/л	<i>CC</i> -	0,42±0,02	0,56±0,07	0,56±0,10	0,54±0,05
	<i>CT</i> -	0,41±0,04			
	<i>TT</i> -	0,70±0,11 $P_{CC,CT}=0,021$			
АСТ, мМ/год/л	<i>CC</i> -	0,35±0,03	0,39±0,06	0,34±0,05	0,40±0,04 $P=0,046$
	<i>CT</i> -	0,27±0,04			
	<i>TT</i> -	0,56±0,05 $P_{CC}=0,018$ $P_{TC}<0,001$			
Загальний білірубін, мкМ/л	<i>CC</i> -	17,84±0,48	13,58±1,20 $P=0,006$	13,91±1,61	14,09±0,90
	<i>CT</i> -	12,77±1,06 $P_{CC}=0,008$			
	<i>TT</i> -	17,30±1,41 $P_{CT}=0,018$			
Глюкоза, ммоль/л	<i>CC</i> -	5,14±0,18	7,38±0,91 $P=0,007$	7,16±0,81 $P=0,019$	6,32±0,40 $P=0,014$
	<i>CT</i> -	5,19±0,20			
	<i>TT</i> -	4,90±0,22			

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

Окрім того, у групі контролю активність АЛТ та АСТ у осіб із *TT*-генотипом вища за такі у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) – на 66,67% і 70,73% ($P_{CC,CT}=0,021$) та 60,0% ($P_{CC}=0,018$) і у 2,1 разу ($P_{TC}<0,001$), відповідно. За даними однофакторного аналізу ANOVA ген *GNB3* (rs5443) у хворих на ЕАГ не асоціює із біохімічно-метаболічними параметрами, наведеними у таблиці 4.7. Тоді як у контролі встановили зв'язок гена *GNB3* із активністю печінкових ферментів – АЛТ ($F=3,24$; $p=0,049$), АСТ ($F=3,36$; $p=0,044$) і рівнем загального білірубину крові ($F=9,35$; $p<0,001$).

Аналіз ліпідограми засвідчив вищий рівень ЗХС у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443), ніж у власників *CC*-генотипу – на 13,97% ($P_{CC}=0,035$) (табл. 4.8). У контролі вміст ТГ переважав у гомозиготних носіїв домінантного *C*-алеля, над такими із *TT*-генотипом на 48,82% ($P_{CC}=0,019$). Дисперсійний аналіз ANOVA не підтвердив зв'язку гена *GNB3* із показниками ліпідного обміну ні у хворих на ЕАГ, ні у здорових.

Таблиця 4.8

Показники ліпідограми у обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443), $M \pm m$

Показники	Контроль (генотипи гена <i>GNB3</i>)		Генотипи гена <i>GNB3</i> у хворих		
			<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>TT</i> -
ТГ, ммоль/л	<i>CC</i> -	1,89±0,17	2,10±0,34	1,77±0,22	2,40±0,39 $P=0,043$ $P_{CT}=0,055$
	<i>CT</i> -	1,54±0,20			
	<i>TT</i> -	1,27±0,25 $P_{CC}=0,019$			
ЗХС, ммоль/л	<i>CC</i> -	5,45±0,35	5,51±0,32	5,90±0,44	6,28±0,27 $P=0,05$ $P_{CC}=0,035$
	<i>CT</i> -	5,69±0,26			
	<i>TT</i> -	5,46±0,22			
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	<i>CC</i> -	1,34±0,13	1,22±0,10	1,27±0,07 $P=0,033$	1,29±0,04 $P=0,028$
	<i>CT</i> -	1,46±0,10			
	<i>TT</i> -	1,48±0,07			
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<i>CC</i> -	3,78±0,24	4,40±0,32	4,26±0,38	4,12±0,29
	<i>CT</i> -	4,05±0,27			
	<i>TT</i> -	4,02±0,25			
ІА, уо	<i>CC</i> -	3,45±0,47	3,66±0,33	3,76±0,37	3,87±0,24 $P=0,026$
	<i>CT</i> -	3,14±0,39			
	<i>TT</i> -	2,82±0,31			

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

Показники функції ендотелію та ТІМ із урахуванням тяжкості ЕАГ за рівнем АТ наведено в таблиці 4.9. За тяжчого перебігу ЕАГ 2-3 ступенів встановили вищі показники ТІМ ЗСА і ВСА – на 50,0% ($p < 0,001$) і 57,14% ($p = 0,007$) та D ЗСА і ВСА – на 17,36% ($p = 0,012$) і 21,79% ($p = 0,004$) за нижчої експресії гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,54% ($p = 0,003$), аніж у хворих із ЕАГ 1-го ступеня (САТ/ДАТ $< 160 / < 100$ мм рт.ст.). Окрім того, у хворих із тяжчим перебігом ЕАГ (САТ/ДАТ $\geq 160 / \geq 100$ мм рт.ст.) відносно частіше реєстрували атеросклеротичні бляшки незалежно від їх локалізації: з однобічною – на 24,77% ($\chi^2 = 5,35$; $p = 0,021$), із двобічною – на 27,62% ($\chi^2 = 5,79$; $p = 0,016$), відповідно.

При цьому величина АТ не впливала вірогідно на розмір бляшок, рівень у крові сумарних метаболітів NO (із тенденцією до наявності зворотного зв'язку) та вміст sVCAM-1 (із тенденцією до позитивної кореляції). Необхідно зауважити, що атеросклеротичні бляшки на ВСА зустрічались частіше, ніж на ЗСА, на 10,0% ($p > 0,05$) і дещо більших розмірів ($p > 0,05$).

Для аналізу транскрипційної активності гена *NOS3* (NM_001160109.2) застосували ПЛР метод зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу з набором реактивів Luminaris HiGreen Fluorescein qPCR MasterMix (ThermoScientific, США). Об'єктом дослідження стала цільна кров обстежених. Визначення рівня мРНК гена *NOS3* проводили із розрахунком відносної нормалізованої кількості кДНК гена, коли дані групи контролю приймалися за "1" і відносно них визначали показники дослідної групи. Нормалізацію відносної кількості кДНК проводили за методом $\Delta\Delta C_t$ з референс-геном гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази (GAPDH). На рисунку 4.1. зображено рівень експресії мРНК ($\Delta\Delta C_t$) гена *NOS3* у досліджуваних зразках крові хворих на ЕАГ.

Таблиця 4.9

Показники функції ендотелію, товщини комплексу "інтима-медіа" та ознак атеросклерозу залежно від тяжкості артеріальної гіпертензії

Показники		Контроль	Хворі на ЕАГ, САТ/ДАТ мм рт.ст.	
			<160 / <100	≥160 / ≥100
ЕЗВД ПА, %		11,14±0,74	8,75±0,57 P=0,013	6,53±0,50 p=0,002 p ₁ =0,005
ТІМ ЗСА, мм		0,55±0,04	0,68±0,10	1,02±0,13 p<0,001 p ₁ <0,001
ТІМ ВСА, мм		0,52±0,05	0,63±0,11	0,99±0,14 p<0,001 p ₁ =0,007
Атеросклеротичні бляшки на ЗСА, n (%)	Однобічна	3 (6,25)	26 (61,90)	26 (86,67)
	Двобічна	2 (4,16)	22 (52,38)	24 (80,0)
Розмір атеросклеротичних бляшок, мм	ЗСА	1,44±0,05	1,62±0,15	1,82±0,27
	ВСА	1,41±0,08	1,72±0,20	1,86±0,33
D, мм	ЗСА	6,61±0,24	6,74±0,28	7,91±0,35 p<0,001 p ₁ =0,012
	ВСА	5,54±0,19	5,69±0,42	6,93±0,36 p<0,001 p ₁ =0,004
Сумарні метаболіти NO (NO ₂ +NO ₃), мкмоль/л		27,88±2,25	23,23±2,70	19,86±1,95 p<0,001
sVCAM-1, нг/мл		909,1±75,54	1152,0±150,31	1453,3±129,55 P=0,007
Експресія гена NOS3 за рівнем мРНК, уо		1,68±0,23	0,55±0,06 P<0,001	0,36±0,07 P<0,001 p ₁ =0,003

Примітки: 1. ТІМ ЗСА, ВСА – товщина комплексу "інтима-медіа" загальної сонної артерії, внутрішньої сонної артерії; ЕЗВД ПА – ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії; D – середній діаметр ЗСА і ВСА в систолу і діастолу; NO₂ – загальний нітрит; NO₃ – загальний нітрат; sVCAM-1 (CD 106) – розчинна форма адгезивної молекули судинних клітин.

2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів з артеріальним тиском <160 / <100 мм рт.ст.; n – кількість спостережень.

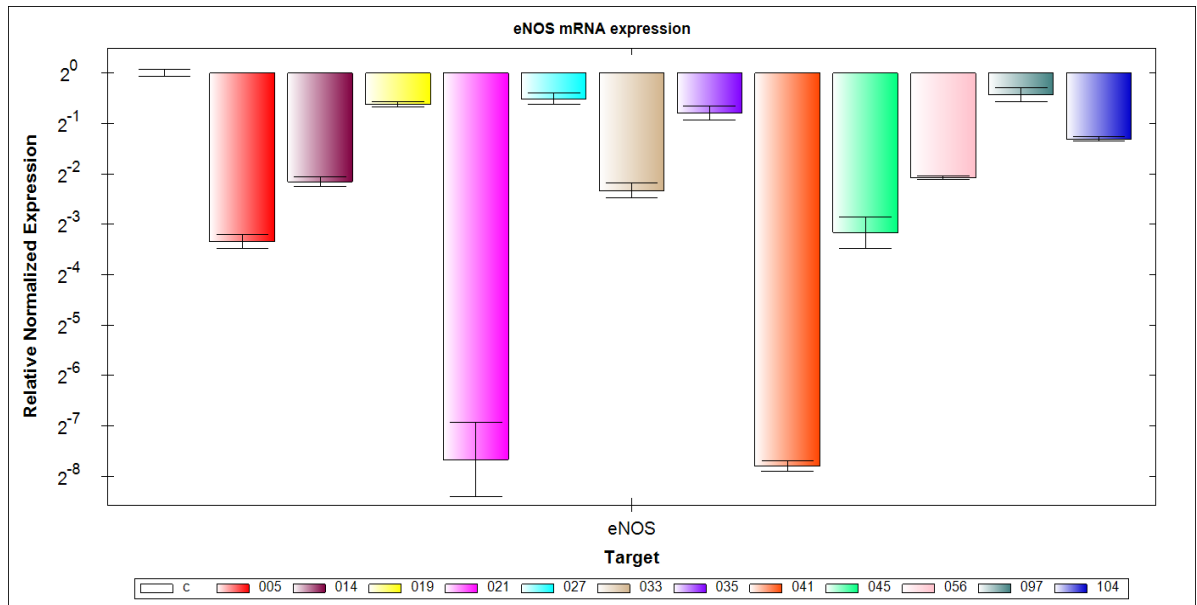


Рисунок 4.1. Відносна нормалізована експресія мРНК ($\Delta\Delta C_t$) гена *NOS3* у крові хворих на гіпертонічну хворобу з референс-геном *GAPDH*.

Показники функції ендотелію та ТІМ з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744) наведено в таблиці 4.10. У хворих на ЕАГ носіїв мінорного *C*-алеля (сильніше за *CC*-генотипу) виявили нижчий рівень у крові сумарних метаболітів NO на 16,46% ($P_{TT} < 0,001$) і 40,88% ($P_{TT} < 0,001$) та меншу транскрипційну активність гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 46,03% ($P_{TT} < 0,001$) і у 7 разів ($P_{TT} < 0,001$), за вищого вмісту sVCAM-1 – на 35,48% ($P_{TT} < 0,001$) і 89,48% ($P_{TT} < 0,001$), відповідно, ніж у власників *TT*-генотипу. При цьому, вище зазначені показники вірогідно погіршувались за гомозиготного носійства мутаційного *C*-алеля, у тч у порівнянні з гетерозиготними *ТС* носіями: за зниженням рівня сумарних метаболітів NO – на 29,23% ($P_{ТС} < 0,001$), за зменшенням транскрипційної активності гена *NOS3* – у 3,78 разу ($P_{ТС} < 0,001$), за зростанням sVCAM-1 – на 38,44% ($P_{ТС} < 0,001$). Окрім того, встановили аналогічну тенденцію змін вказаних вище показників у групі контролю для носіїв *C*-алеля, чи *CC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744): нижчу ЕЗВДПА на 11,78% ($p_{TT} = 0,004$), менший рівень сумарних метаболітів NO – на 20,06% і 27,83% ($P_{TT} < 0,001$), нижчу транскрипційну активність гена *NOS3* – на 27,88% і 46,15% ($P_{TT} < 0,001$) та вищий вміст у крові sVCAM-1 – на 35,51% ($P_{TT} = 0,002$) і 39,10% ($p_{ТС} = 0,003$), відповідно.

Таблиця 4.10

Показники функції ендотелію, товщини комплексу "інтіма-медіа" залежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744)

Показники	Контроль (генотипи гена <i>NOS3</i>)		Генотипи гена <i>NOS3</i> у хворих		
	<i>TT</i> -	<i>TC</i> -	<i>TT</i> -	<i>TC</i> -	<i>CC</i> -
ЕЗВДПА, %	<i>TT</i> -	10,95±0,34	6,78±0,20 P<0,001	6,72±0,25 P<0,001	6,88±0,23 P<0,001
	<i>TC</i> -	10,31±0,29			
	<i>CC</i> -	9,66±0,23 p _{TT} =0,004			
ТІМ ЗСА, мм	<i>TT</i> -	0,59±0,04	0,90±0,05 P<0,001	1,03±0,07 P<0,001 P _{TT} =0,041	1,0±0,09 P<0,001
	<i>TC</i> -	0,60±0,03			
	<i>CC</i> -	0,58±0,02			
ТІМ ВСА, мм	<i>TT</i> -	0,54±0,02	0,87±0,06 P<0,001	0,96±0,05 P<0,001 P _{TT} =0,044	0,97±0,09 P<0,001
	<i>TC</i> -	0,56±0,03			
	<i>CC</i> -	0,53±0,02			
D ЗСА, мм	<i>TT</i> -	6,89±0,25	7,45±0,21 P=0,017	7,65±0,27	7,73±0,30 P=0,004
	<i>TC</i> -	7,21±0,17			
	<i>CC</i> -	6,73±0,16 p _{TC} =0,045			
D ВСА, мм	<i>TT</i> -	5,92±0,21	6,71±0,23 P=0,002	7,04±0,30 P=0,004	7,20±0,35 P<0,001
	<i>TC</i> -	6,14±0,17			
	<i>CC</i> -	5,75±0,14 p _{TC} =0,051			
Сумарні мета- боліти NO, мкмоль/л	<i>TT</i> -	30,90±0,69	22,48±0,55 P<0,001	18,78±0,33 P<0,001 P _{TT} <0,001	13,29±0,44 P<0,001 P _{TT,TC} <0,001
	<i>TC</i> -	24,70±0,35 P _{TT} <0,001			
	<i>CC</i> -	22,30±0,78 P _{TT} <0,001 p _{TC} =0,007			
sVCAM- 1, нг/мл	<i>TT</i> -	819,18±39,35	1047,5±72,07 P<0,001	1419,2±137,65 P<0,001 P _{TT} <0,001	1964,8±111,7 P<0,001 P _{TT,TC} <0,001
	<i>TC</i> -	798,08±60,28			
	<i>CC</i> -	1110,1±90,04 P _{TT} =0,002 p _{TC} =0,003			
Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК, уо	<i>TT</i> -	2,08±0,08	0,63±0,07 P<0,001	0,34±0,07 P<0,001 P _{TT} <0,001	0,09±0,03 P<0,001 P _{TT,TC} <0,001
	<i>TC</i> -	1,50±0,10 P _{TT} <0,001			
	<i>CC</i> -	1,12±0,07 P _{TT,TC} <0,001			

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

Згідно результатів однофакторного аналізу ANOVA існує зв'язок між геном *NOS3* (rs2070744) у хворих на ЕАГ і зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO ($F=71,11$; $p<0,001$), зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* ($F=8,71$; $p<0,001$) та зростанням sVCAM-1 ($F=6,96$; $p=0,002$).

У здорових дисперсійний аналіз засвідчив асоціацію гена *NOS3* (rs2070744) погранично з ЕЗВДПА ($F=3,06$; $p=0,052$), а також зі зниженням сумарних метаболітів NO крові ($F=50,42$; $p<0,001$), експресії гена *NOS3* ($F=21,98$; $p<0,001$) та збільшенням sVCAM-1 ($F=5,67$; $p=0,006$).

Параметри ендотеліальної функції та ТІМ залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) наведено в таблиці 4.11. Встановили менший рівень сумарних метаболітів NO у крові хворих на ЕАГ із *TT*-генотипом, ніж у таких із *C*-алелем – на 10,90% ($P_{CC}=0,046$) і 16,02% ($P_{TC}=0,014$) із нижчою експресією гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,29% ($P_{CC}=0,035$) і 47,73% ($P_{CT}=0,007$) та вищим вмістом sVCAM-1 – на 18,76% ($P_{CC}=0,035$) і 44,67% ($P_{CT}<0,001$), відповідно.

У групі контролю у носіїв *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) виявили навпаки вищий рівень сумарних метаболітів NO, ніж у власників *CC*-генотипу – на 22,24% ($P_{CC}=0,007$).

При цьому дисперсійний аналіз ANOVA не підтвердив асоціації гена *GNB3* (rs5443) із показниками функції ендотелію та ТІМ у хворих на ЕАГ.

Для встановлення залежності аналізованих показників від ТІМ ЗСА провели розподіл хворих на ЕАГ ($n=100$) із ТІМ ЗСА $<0,9$ мм ($n=51$) і $\geq 0,9$ мм ($n=49$) (табл. 4.12). САТ і ДАТ у хворих на ЕАГ із ТІМ ЗСА $\geq 0,9$ мм були вищими, ніж за ТІМ ЗСА $<0,9$ мм – на 8,54% і 5,85% ($p_1<0,001$). Решта показників не мали залежності від величини ТІМ ЗСА.

Залежності змін показників ліпідного обміну та рівня глюкози від величини ТІМ ЗСА не встановили (табл. 4.13).

Таблиця 4.11

**Показники функції ендотелію, товщини комплексу "інтима-медіа"
залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)**

Показники	Контроль (генотипи гена <i>GNB3</i>)		Генотипи гена <i>GNB3</i> у хворих		
			<i>CC</i> -	<i>CT</i> -	<i>TT</i> -
ЕЗВД ПА, %	<i>CC</i> -	10,03±0,32	6,67±0,24 P<0,001	6,91±0,33 P<0,001	6,64±0,14 P<0,001
	<i>CT</i> -	10,13±0,26			
	<i>TT</i> -	9,61±0,28			
ТІМ ЗСА, мм	<i>CC</i> -	0,58±0,03	0,99±0,08 P<0,001	0,94±0,09 P<0,001	0,98±0,07 P<0,001
	<i>CT</i> -	0,59±0,02			
	<i>TT</i> -	0,60±0,02			
ТІМ ВСА, мм	<i>CC</i> -	0,55±0,025	0,96±0,08 P<0,001	0,91±0,06 P<0,001	0,94±0,07 P<0,001
	<i>CT</i> -	0,55±0,02			
	<i>TT</i> -	0,53±0,03			
D ЗСА, мм	<i>CC</i> -	7,03±0,23	7,62±0,25 P=0,014	7,61±0,28 P=0,019	7,49±0,22 P=0,028
	<i>CT</i> -	7,03±0,19			
	<i>TT</i> -	6,68±0,21			
D ВСА, мм	<i>CC</i> -	5,96±0,20	7,01±0,26 P<0,001	6,93±0,31 P=0,004	6,99±0,25 P=0,004
	<i>CT</i> -	6,04±0,16			
	<i>TT</i> -	5,72±0,15			
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л	<i>CC</i> -	25,36±0,99	18,71±0,83 P<0,001	19,85±0,96 P<0,001	16,67±0,92 P<0,001 P _{CC} =0,046 P _{TC} =0,014
	<i>CT</i> -	27,58±1,42			
	<i>TT</i> -	31,0±0,53 P _{CC} =0,007			
sVCAM-1, нг/мл	<i>CC</i> -	929,1±71,51	1489,6±130,9 P<0,001	1222,8±111,8 P=0,002 P _{CC} =0,008	1769,0±89,92 P<0,001 P _{CC} =0,05 P _{CT} <0,001
	<i>CT</i> -	889,9±76,50			
	<i>TT</i> -	910,8±59,84			
Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК, уо	<i>CC</i> -	1,56±0,12	0,35±0,06 P<0,001	0,44±0,07 P<0,001	0,23±0,04 P<0,001 P _{CC} =0,035 P _{CT} =0,007
	<i>CT</i> -	1,75±0,14			
	<i>TT</i> -	1,80±0,11			

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

Таблиця 4.12

**Окремі клінічні та антропометричні параметри залежно від товщини
"інтима-медіа" загальної сонної артерії, $M \pm m$**

Показники	Контроль, n=48	ТІМ ЗСА <0,9 мм, n=51	ТІМ ЗСА ≥0,9 мм, n=49
САТ, мм рт.ст	117,0±2,32	148,82±3,95 p<0,001	161,53±4,33 P,p ₁ <0,001
ДАТ, мм рт.ст	76,05±2,79	92,16±2,13 p<0,001	97,55±1,82 P,p ₁ <0,001
ІМТ, кг/м ²	24,82±1,25	31,44±1,54 p<0,001	31,13±1,75 p<0,001
ОТ/ОС, уо	0,83±0,03	0,91±0,03 p=0,004	0,91±0,02 p<0,001
Креатинін крові, мкмоль/л	71,60±3,22	76,43±4,17	72,98±3,12
ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	105,73±9,68	80,74±5,78 p=0,002	82,83±4,53 p=0,008

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показника із хворими на гіпертонічну хворобу, що мають ТІМ <0,9 мм.

Таблиця 4.13

**Панель ліпідів та рівень глюкози крові обстежених залежно від
товщини "інтима-медіа" загальної сонної артерії, $M \pm m$**

Показники	Контроль	ТІМ ЗСА <0,9 мм	ТІМ ЗСА ≥0,9 мм
Глюкоза, ммоль/л	5,08±0,17	7,50±0,99 p<0,001	7,36±0,98 p<0,001
ЗХС, ммоль/л	5,57±0,22	5,44±0,34	5,85±0,36
ТГ, ммоль/л	1,64±0,16	2,20±0,23 p<0,001	1,73±0,29 p=0,006
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,90±0,24	4,08±0,35	4,27±0,30
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,40±0,09	1,22±0,08 p=0,002	1,31±0,08
ІА, уо	2,99±0,34	3,64±0,35 p=0,053	3,59±0,30 p=0,055

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показника із хворими на гіпертонічну хворобу, що мають ТІМ <0,9 мм.

Нами встановлено, що показники функції ендотелію мають залежність від величини ТІМ ЗСА (табл. 4.14). За ТІМ ЗСА $\geq 0,9$ мм виявлено менший показник ЕЗВДПА – на 11,80% ($p_1 < 0,001$), за більшого D ЗСА і ВСА – на 17,38% і 21,99% ($p_1 < 0,001$) та вищого рівня sVCAM-1 – на 20,49% ($p_1 = 0,005$).

Таблиця 4.14

Показники функції ендотелію у обстежених залежно від товщини "інтима-медіа" загальної сонної артерії, $M \pm m$

Показники	Контроль	ТІМ ЗСА <0,9 мм,	ТІМ ЗСА $\geq 0,9$ мм
ЕЗВД ПА, %	11,14 \pm 0,74	7,29 \pm 0,22 $p < 0,001$	6,43 \pm 0,19 $P, p_1 < 0,001$
D ЗСА, мм	6,61 \pm 0,24	6,96 \pm 0,13	8,17 \pm 0,23 $P, p_1 < 0,001$
D ВСА, мм	5,54 \pm 0,19	6,23 \pm 0,22 $p = 0,022$	7,60 \pm 0,29 $P, p_1 < 0,001$
Сумарні метаболіти NO (NO ₂ +NO ₃), мкмоль/л	27,88 \pm 2,25	19,25 \pm 0,93 $p < 0,001$	18,81 \pm 0,91 $p < 0,001$
sVCAM-1, нг/мл	909,13 \pm 75,54	1281,4 \pm 142,19 $p < 0,001$	1544,0 \pm 130,26 $p < 0,001$ $p_1 = 0,005$
Експресія гена NOS3 за рівнем мРНК, уо	1,68 \pm 0,23	0,39 \pm 0,07 $p < 0,001$	0,36 \pm 0,06 $p < 0,001$

Примітка. D – середній діаметр загальної і внутрішньої сонної артерій в систолу і діастолу. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показника із хворими на гіпертонічну хворобу, що мають ТІМ <0,9 мм.

У фізіологічних умовах клітини ендотелію судин після дії компресійних факторів призводять до компенсаторної вазодилатації (ЕЗВД), підтримують достатній для організму рівень синтезу NO, а також не експресують молекули адгезії, що підтверджують отримані нами результати за рівнем sVCAM-1 у групі практично здорових осіб. Але під впливом медіаторів запалення (інтерлейкінів – особливо IL-1 β та IL-4, ліпополісахаридів, TNF- α , ІФН- γ , тощо), в умовах хронічного стресу, тривалої гіперактивації РААС,

підсилення експресії sVCAM-1 на поверхні ендотелію судин забезпечує адгезію циркулюючих лейкоцитів (окрім нейтрофілів), НК-клітин, через взаємодію з пізнім лейкоцитарним антигеном (VLA-4) до ендотелію. Окрім того, sVCAM-1 бере участь в адгезії лейкоцитів і їх попередників поза судинами до стромальних клітин кісткового мозку, В-клітин, дендритних клітин фолікулів лімфатичних вузлів. Тому досліджені нами ранні маркери дисфункції ендотелію (сумарні метаболіти NO, sVCAM-1) в умовах ЕАГ мають, на наш погляд, важливе діагностичне та прогностичне значення.

Висновки: 1. Тяжкий перебіг ендотеліальної дисфункції (2-, 3-й ступені) у хворих на ЕАГ характеризується вищими рівнями САТ і ДАТ – на 6,90% і 4,69% ($p \leq 0,024$), зростанням у крові рівня креатиніну – на 10,08% ($p=0,037$), і зменшенням розрахункового показника ШКФ за креатиніном (СКД-ЕРІ) як у чоловіків – на 8,41% ($p=0,004$), так і у жінок – на 11,03% ($p=0,027$), відповідно. Ендотеліальна дисфункція 2-3-го ступенів супроводжується більш вираженими дисметаболічними змінами, але тільки у чоловіків: зростанням рівня глюкози на 46,46% ($p=0,004$), що на тлі гіперхолестеролемії та нижчого вмісту ХС ЛПВЩ на 15,79% ($p=0,024$) зумовило зростання індексу атерогенності на 33,93% ($p=0,029$).

2. Поліморфний сайт гена *NOS3* (rs2070744) за даними однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA асоціює у хворих на ЕАГ зі збільшенням САТ ($F=4,43$; $p=0,015$) і ДАТ ($F=3,14$; $p=0,048$), зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO ($F=71,11$; $p<0,001$), зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* ($F=8,71$; $p<0,001$) та зростанням sVCAM-1 ($F=6,96$; $p=0,002$). Особливо у носіїв мінорного С-алеля (сильніше за СС-генотипу), в яких САТ і ДАТ перевищують аналогічні показники у таких із ТТ-генотипом – на 6,14-13,39% ($P \leq 0,007$) та 5,53-10,57% ($P \leq 0,004$) відповідно, з нижчим рівнем у крові сумарних метаболітів NO – на 16,46% і 40,88% ($P<0,001$) та меншою транскрипційною активністю гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 46,03% і у 7 разів ($P<0,001$), за вищого вмісту sVCAM-1 – на 35,48% і 89,48% ($P<0,001$), відповідно. Вище зазначені показники вірогідно

погіршувались за гомозиготного носійства мутаційного *C*-алеля, у тч у порівнянні з *TC* носіями – на 13,78-38,44% ($P_{TC} < 0,001$). При цьому, у хворих із *CC*-генотипом реєстрували нижчий ІМТ на 9,45% ($p = 0,036$).

У групі здорових ген *NOS3* (rs2070744) зв'язаний зі зростанням ОТ/ОС ($F = 4,82$; $p = 0,013$), АЛТ ($F = 8,0$; $p = 0,001$), АСТ ($F = 4,85$; $p = 0,012$) і загальним білірубінном крові ($F = 4,35$; $p = 0,019$), а також погранично зі зменшенням ЕЗВДПА ($F = 3,06$; $p = 0,052$), зниженням сумарних метаболітів NO крові ($F = 50,42$; $p < 0,001$), експресії гена *NOS3* за рівнем мРНК ($F = 21,98$; $p < 0,001$) та збільшенням sVCAM-1 ($F = 5,67$; $p = 0,006$).

3. У хворих на ЕАГ із *TT*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) ЕАГ протікає клінічно тяжче, ніж у гомозиготних носіїв *C*-алеля за рівнем АТ із більш вагогим підвищенням САТ і ДАТ на 4,25% і 4,73% ($p < 0,05$), вищим вмістом ЗХС крові на 13,97% ($P = 0,035$), меншим рівнем сумарних метаболітів NO крові – на 10,90% ($P = 0,046$) і 16,02% ($P = 0,014$), нижчою транскрипційною активністю гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,29% ($P = 0,035$) і 47,73% ($P = 0,007$) та вищим вмістом sVCAM-1 – на 18,76% ($P = 0,035$) і 44,67% ($P < 0,001$), відповідно. При цьому дисперсійний аналіз ANOVA не довів асоціації гена *GNB3* (rs5443) із наведеними вище клінічними параметрами і показниками функції ендотелію у хворих на ЕАГ.

Однак, дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок поліморфного сайту гена *GNB3* (rs5443) у групі практично здорових зі зростанням активності печінкових ферментів – АЛТ ($F = 3,24$; $p = 0,049$), АСТ ($F = 3,36$; $p = 0,044$) і рівнем загального білірубіну крові ($F = 9,35$; $p < 0,001$). Також у здорових носіїв *CC*-генотипу креатинін крові вищий, а ШКФ навпаки нижча, ніж у власників *TT*-генотипу – на 15,79% ($P = 0,024$) і 18,28% ($P = 0,048$). Окрім того, у осіб контрольної групи із *TT*-генотипом активність АЛТ та АСТ вища за такі у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) – на 66,67% і 70,73% ($P = 0,021$) та 60,0% ($P = 0,018$) і у 2,1 разу ($P < 0,001$) відповідно, із вищим рівнем сумарних

метаболітів NO, ніж у власників СС-генотипу – на 22,24% ($P=0,007$) та переважанням показника ОТ/ОС – на 9,76% ($P=0,051$) і 11,11% ($P=0,017$), відповідно.

4. Тяжкий перебіг ЕАГ за рівнем АТ (САТ/ДАТ $\geq 160 / \geq 100$ мм рт.ст.) супроводжується збільшенням ТІМ ЗСА і ВСА – на 50,0% ($p<0,001$) і 57,14% ($p=0,007$) та D ЗСА і ВСА – на 17,36% ($p=0,012$) і 21,79% ($p=0,004$), зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,54% ($p=0,003$). Також у даних хворих відносно частіше реєструються атеросклеротичні бляшки незалежно від їх локалізації: однобічна – на 24,77% ($\chi^2=5,35$; $p=0,021$), двобічна – на 27,62% ($\chi^2=5,79$; $p=0,016$), відповідно. При цьому величина АТ не впливає вірогідно на розмір бляшок, рівень у крові сумарних метаболітів NO (із тенденцією до наявності зворотного зв'язку) та вміст sVCAM-1. Необхідно зауважити, що атеросклеротичні бляшки на ВСА зустрічались частіше, ніж на ЗСА, на 10,0% ($p>0,05$) і дещо більших розмірів ($p>0,05$).

5. Перебіг ЕАГ за структурних змін сонних артерій (збільшення товщини "інтима-медіа" ЗСА $\geq 0,9$ мм) характеризується вищим АТ – за САТ і ДАТ на 8,54% і 5,85% ($p<0,001$) відповідно, а також погіршенням показників функції ендотелію: зменшенням ЕЗВДПА – на 11,80% ($p<0,001$), компенсаторним зростанням D ЗСА і ВСА – на 17,38% і 21,99% ($p<0,001$) та збільшенням синтезу розчинної судинної молекули адгезії sVCAM-1 – на 20,49% ($p=0,005$), що свідчить про ймовірне субклінічне хронічне судинне запалення.

4.2. Ризики клінічних та метаболічних розладів у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від генетичних предикторів

Для встановлення клінічних і дисметаболічних ризиків у хворих на ЕАГ з метою їх ранньої діагностики та прогнозування виконали епідеміологічний аналіз показників.

Розподіл поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744) з урахуванням статі наведено на рисунках 4.2, 4.3. Поміж хворих носіїв *C*-алеля гена *NOS3* (786T>C) переважали жінки – на 11,49% (68,63% проти 57,14%, $\chi^2=1,04$; $p=0,307$), а поміж здорових – чоловіки (42,86% проти 31,37%, $p>0,05$). Загалом жінок більше, ніж чоловіків на 35,0% ($\chi^2=29,4$; $p<0,001$): у контролі – у 1,67 разу ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$), у групі хворих – у 2,43 разу ($\chi^2=25,0$; $p<0,001$).

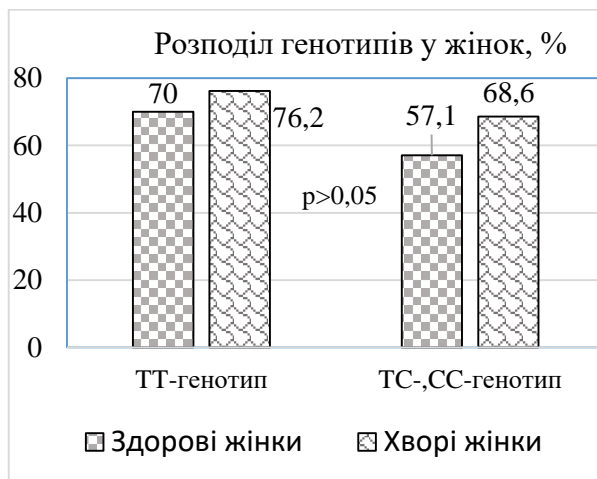


Рисунок 4.2. Розподіл генотипів гена *NOS3* (786T>C) у жінок, %

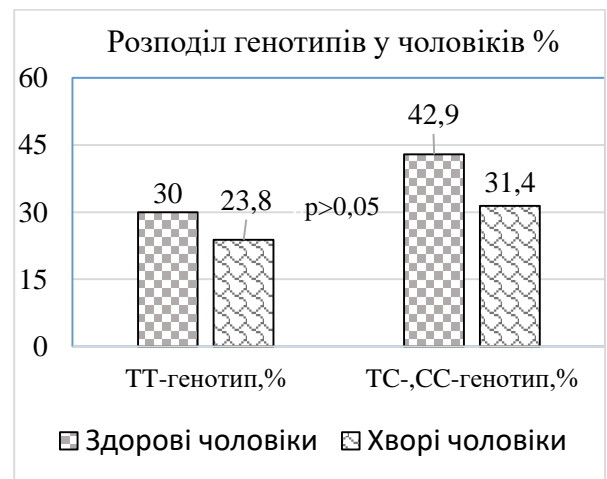


Рисунок 4.3. Розподіл генотипів гена *NOS3* (786T>C) у чоловіків, %

Розподіл генотипів гена *GNB3* (825C>T) залежно від статі наведено на рисунках 4.4, 4.5. Серед носіїв мутаційного *T*-алеля у жінок переважали незначно хворі над здоровими, у чоловіків навпаки – домінували здорові на 18,37% ($\chi^2=2,23$; $p=0,135$).

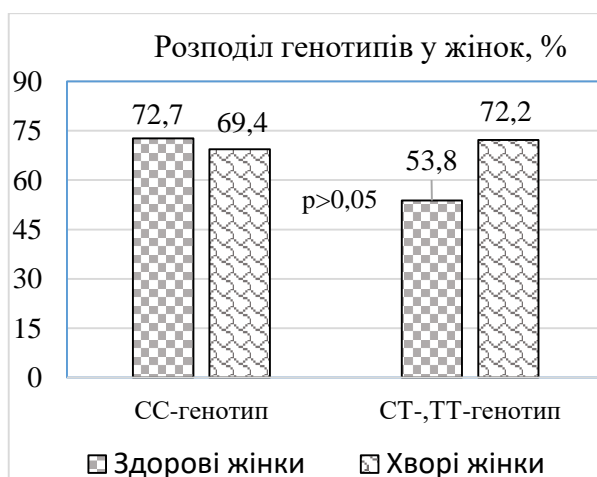


Рисунок 4.4. Розподіл генотипів гена *GNB3* (825C>T) у жінок, %

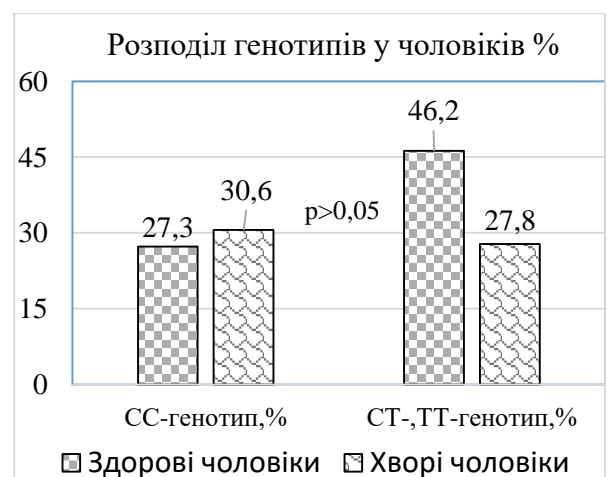


Рисунок 4.5. Розподіл генотипів гена *GNB3* (825C>T) у чоловіків, %

Серед хворих на ЕАГ 27,78% (20) осіб мали компенсований ЦД 2-го типу. ЦД2 дещо частіше зустрічали у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* ($786T>C$) на 21,29% ($\chi^2=3,36$; $p=0,067$) та *CC*-генотипу гена *GNB3* ($825C>T$) – на 11,11% ($\chi^2=1,11$; $p=0,292$). Курців відносно більше було серед хворих, ніж здорових на 12,5% ($\chi^2=1,39$; $p=0,238$) незалежно від генотипів аналізованих генів (рис. 4.6, 4.7).

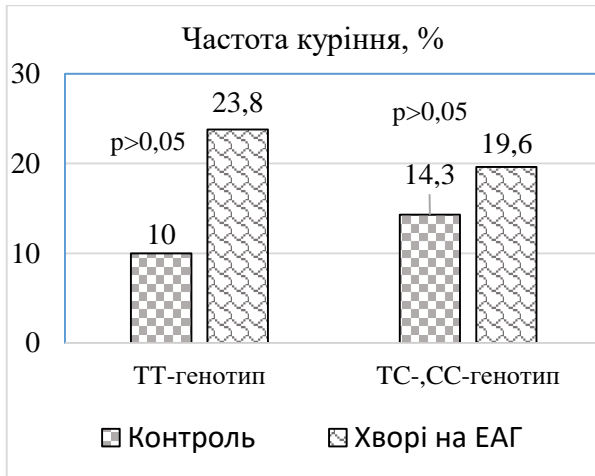


Рисунок 4.6. Частота куріння залежно від гена *NOS3* ($786T>C$), %

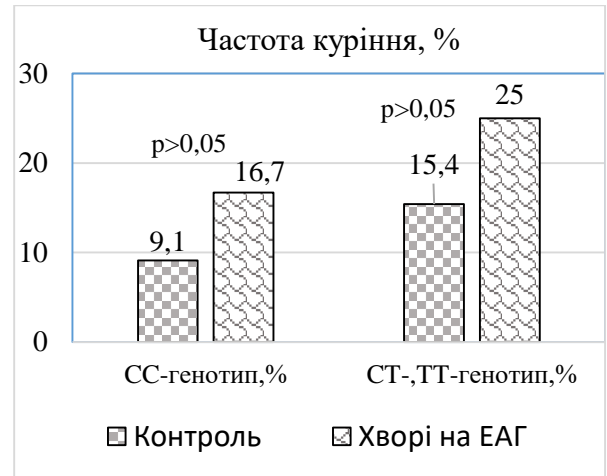


Рисунок 4.7. Частота куріння залежно від гена *GNB3* ($825C>T$), %

Загалом виявили обтяжену спадковість за серцево-судинною патологією у 73,61% (53) хворих на ЕАГ та у 45,83% (22) осіб контрольної групи ($\chi^2=9,48$; $p=0,002$) (рис. 4.8, 4.9). У хворих носіїв патологічного *C*-алеля гена *NOS3* ($786T>C$) обтяжену спадковість за ССЗ виявляли частіше на 32,92% ($\chi^2=7,99$; $p=0,005$), ніж у контролі (рис. 4.8).

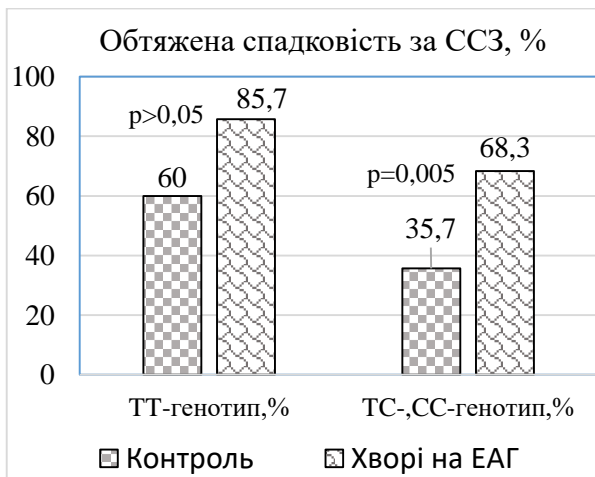


Рисунок 4.8. Обтяжена спадковість за ССЗ з урахуванням генотипів гена *NOS3* ($786T>C$), %

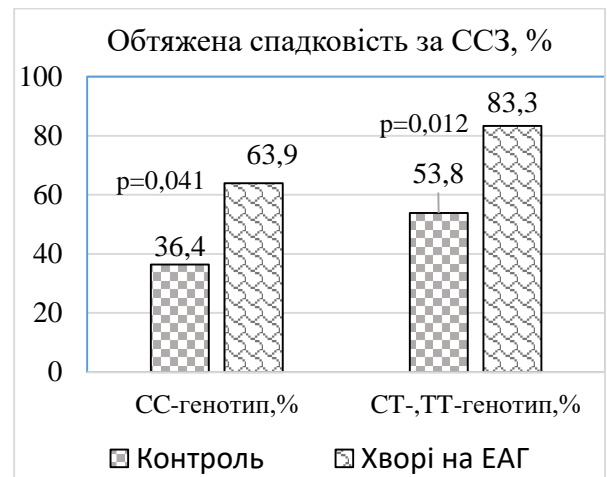


Рисунок 4.9. Обтяжена спадковість за ССЗ залежно від генотипів гена *GNB3* ($825C>T$), %

Частота обтяження за ССЗ спадковості не залежала від генотипів гена *GNB3* (825C>T) і вірогідно домінувала у хворих: за носійства *CC*-генотипу – на 27,53% ($\chi^2=4,16$; $p=0,041$), за *T*-алеля – на 29,48% ($\chi^2=6,37$; $p=0,012$) відповідно (рис. 4.9).

Частота хворих зі збільшеним обводом талії (Ч>102 см, Ж>88 см) переважала над групою контролю незалежно від генотипів гена *NOS3* (rs2070744) (табл. 4.15) та гена *GNB3* (rs5443) (табл. 4.16): на 55,71% і 49,3% ($\chi^2=13,10$ і $\chi^2=23,24$; $p<0,001$) та 26,0% ($\chi^2=4,46$; $p=0,035$) і 76,92% ($\chi^2=40,88$; $p<0,001$), відповідно. Співвідношення ОТ/ОС також відносно частіше було більшим у хворих (Ж>0,85 уо, Ч>0,95 уо), аніж здорових, незалежно від поліморфних варіантів аналізованих генів, але тільки у жінок: для гена *NOS3* – на 24,36% ($\chi^2=26,25$; $p<0,001$) і 71,43% ($\chi^2=3,76$; $p=0,05$), для гена *GNB3* – на 52,02% ($\chi^2=15,23$; $p<0,001$) і 32,48% ($\chi^2=6,54$; $p=0,01$), відповідно. Збільшення частоти ІМТ (>25,0 кг/м²) загалом та, особливо, у хворих на ЕАГ жінок, асоціює з *TT*-генотипом гена *NOS3* (rs2070744) – на 36,19% ($\chi^2=5,53$; $p=0,019$) та *CC*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) – на 27,53% ($\chi^2=4,16$; $p=0,038$) відповідно (табл. 4.15, 4.16).

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ризик ЕАГ у обстеженій популяції підвищується незалежно від генотипів гена *NOS3* (rs2070744), а саме: за обтяженої ССЗ спадковості майже у 4 рази (табл. 4.17), вірогідно у носіїв мутаційного *C*-алеля [OR=3,94; OR 95% CI: 1,49-10,42; $p=0,005$], за ЦД 2 типу – у 7,5-14 разів [OR=7,42-14,25; OR 95% CI: 1,0-127,2; $p\leq 0,029-0,006$], за збільшення обводу талії загалом (Ч>102 см, Ж>88 см) – у 14-16 разів [OR=14,0-15,67; OR 95% CI: 2,97-66,09; $p<0,001$].

Таблиця 4.15

Окремі антропометричні показники в обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744)

Показники		Здорові, n=48 (%)		Хворі, n=72	
		<i>TT</i> -генотип, n=20	<i>TC-</i> , <i>CC</i> -генотипи, n=28	<i>TT</i> -генотип, n=21	<i>TC-</i> , <i>CC</i> -генотипи, n=51
ОТ, n (%)	↑	6 (30,0)	12 (42,86)	18 (85,71)	47 (92,16)
	N	14 (70,0)	16 (57,14)	3 (14,29)	4 (7,84)
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	0	8 (28,58)	15 (71,43)
		N	14 (70,0)	8 (28,58)	1 (4,76)
	Ч	↑	4 (20,0)	8 (28,58)	1 (4,76)
		N	2 (10,0)	4 (14,29)	4 (19,05)
ІМТ, n (%)	Ж	↑(>25,0)	8 (40,0)	12 (42,86)	16 (76,19)
		N (≤24,9)	6 (30,0)	4 (14,29)	0
	Ч	↑(>25,0)	6 (30,0)	10 (35,71)	5 (23,81)
		N (≤24,9)	0	2 (7,14)	0
ІМТ, n (%)	↑(>25,0)	14 (70,0)	22 (78,57)	21 (100,0)	46 (90,20)
	N (≤24,9)	6 (30,0)	6 (21,43)	0	5 (9,80)

Таблиця 4.16

Окремі антропометричні показники в обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Показники		Здорові, n=48 (%)		Хворі, n=72	
		<i>CC</i> -генотип, n=22	<i>CT-</i> , <i>TT</i> -генотипи, n=26	<i>CC</i> -генотип, n=36	<i>CT-</i> , <i>TT</i> -генотипи, n=36
ОТ, n (%)	↑	12 (54,55)	6 (23,08)	29 (80,55)	36 (100,0)
	N	10 (45,45)	20 (76,92)	7 (19,44)	0
ОТ/ОС, n (%)	Ж	↑	2 (9,09)	6 (23,08)	22 (61,11)
		N	14 (63,64)	8 (30,77)	3 (8,33)
	Ч	↑	4 (18,18)	8 (30,77)	5 (13,89)
		N	2 (9,09)	4 (15,38)	6 (16,67)
ІМТ, n (%)	Ж	↑(>25,0)	8 (36,36)	12 (46,15)	23 (63,89)
		N (≤24,9)	8 (36,36)	2 (7,69)	2 (5,55)
	Ч	↑(>25,0)	6 (27,27)	10 (38,46)	10 (27,78)
		N (≤24,9)	0	2 (7,69)	1 (2,78)
ІМТ, n (%)	↑(>25,0)	14 (63,64)	22 (84,62)	33 (91,67)	34 (94,44)
	N (≤24,9)	8 (36,36)	4 (15,38)	3 (8,33)	2 (5,55)

Таблиця 4.17

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

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

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

Гендерний аналіз показав вірогідний результат збільшення ОТ/ОС тільки у жінок (>0,85 уо), сильніше у носіїв *TT*-генотипу – у понад 22 рази [OR=22,5; OR 95% CI: 3,95-128,5; p<0,001], погранично за *C*-алеля – майже у 3,5 рази [OR=3,37; OR 95% CI: 0,98-11,88; p=0,052]. Зростання ІМТ >25 кг/м² також підвищує ризик ЕАГ загалом у популяції у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* у 9 разів [OR=9,0; OR 95% CI: 1,0-83,07; p=0,034], однак тільки у жінок – майже у 5 разів [OR=4,80; OR 95% CI: 1,25-18,42; p=0,019].

Ризик ЕАГ у обстеженій популяції зростає незалежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

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

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

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

Ризик ЕАГ збільшується за обтяженої спадковості по ССЗ у 3-4,5 рази, сильніше у власників T-алеля [OR=4,29; OR 95% CI:1,33-13,77; p=0,012], за ЦД 2 типу – у 7-10,5 разів [OR=7,14-10,50; OR 95% CI:1,0-87,69; p≤0,043-0,009], за збільшення ОТ загалом у популяції (Ч>102 см, Ж>88 см) – у 3,5-17 разів [OR=3,45-16,67; OR 95% CI:1,06-59,06; p≤0,035-0,0001], гендерний аналіз підтвердив вірогідність впливу на ризик ЕАГ змін ОТ/ОС тільки у жінок (>0,85 уо) – у 4,5-51 рази [OR=4,44-51,33; OR 95% CI:1,10-346,9; p≤0,036-0,0001]. Збільшений ІМТ (>25,0 кг/м²) теж підвищує ризик ЕАГ у понад 6 разів [OR=6,29; OR 95% CI:1,45-27,25; p=0,011], але тільки у жінок-

носіїв *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 11,5 рази [OR=11,50; OR 95%CI:2,01-65,91; p=0,004] (табл. 4.18).

У хворих на ЕАГ відносно частіше зустрічали гіперглікемію, гіпертригліцеридемію та зниження ХС ЛПВЩ (<1,2ммоль/л), ніж у контролі на 36,11% ($\chi^2=17,88$; p<0,001), 23,61% ($\chi^2=6,43$; p=0,011) і на 25,0% ($\chi^2=8,32$; p=0,004), відповідно (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Частота дисметаболических розладів у обстеженій популяції

Метаболічна панель	Здорові n=48 (%)	Хворі, n=72 (%)	χ^2	p
↑ ТГ (>1,7 ммоль/л), n (%)	18 (37,5)	44 (61,11)	6,43	0,011
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n (%)	36 (75,0)	51 (70,83)	<1,0	>0,05
↓ХС ЛПВЩ (<1,2ммоль/л)	8 (16,67)	30 (41,67)	8,32	0,004
↑ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	40 (83,33)	65 (90,28)	1,27	>0,05
↑ ІА (>3,5 ммоль/л), n (%)	20 (41,67)	39 (54,17)	1,80	>0,05
↑ Глюкоза натще (>6,1 ммоль/л), n (%)	4 (8,33)	32 (44,44)	17,88	<0,001

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

За результатами епідеміологічного аналізу, саме гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л), гіпертригліцеридемія (>1,70 ммоль/л) та зниження ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л) підвищують ризик ЕАГ у обстеженій популяції у майже 9 разів [OR=8,80; OR 95%CI: 2,86-27,08; p<0,001], 3 рази [OR=2,62; OR 95%CI:1,23-5,56; p=0,009] та понад 3,5 рази [OR=3,57; OR 95%CI: 1,46-8,71; p=0,003], відповідно (табл. 4.20).

Частота змін показників панелі ліпідів та глюкози у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744) не відрізняються (табл. 4.21).

Епідеміологічний аналіз не підтвердив впливу поліморфних варіантів гена *NOS3* (786T>C) на ризик дисліпідемії та гіперглікемії у обстежених нами хворих на ЕАГ (табл. 4.22).

Таблиця 4.20

Метаболічні розлади і ризик есенційної артеріальної гіпертензії

Показники	Показники				
	RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Гіпертригліцеридемія (>1,70 ммоль/л)	1,63	1,08-2,45	2,62	1,23-5,56	0,009
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л)	0,94	0,76-1,18	0,81	0,35-1,85	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	2,50	1,25-4,98	3,57	1,46-8,71	0,003
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	1,08	0,93-1,25	1,86	0,62-5,51	>0,05
↑ Індексу атерогенності (>3,5 ммоль/л)	1,30	0,87-1,93	1,65	0,79-3,46	>0,05
Гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л)	5,33	2,02-14,11	8,80	2,86-27,08	<0,001

Таблиця 4.21

Частота дисліпідемії та гіперглікемії у хворих з урахуванням генотипів гена *NOS3* (rs2070744)

Метаболічна панель	Генотипи гена <i>NOS3</i> , n=72 (%)		χ^2	p
	<i>TT</i> -, n=21 (%)	<i>TC</i> -, <i>CC</i> -, n=51 (%)		
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л), n (%)	12 (57,14)	32 (62,74)	<1,0	>0,05
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n (%)	14 (66,67)	37 (72,55)	<1,0	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	9 (42,86)	21 (41,18)	<1,0	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	21 (100,0)	44 (86,27)	-	0,079
↑ ІА (>3,5 ммоль/л), n (%)	11 (52,38)	28 (54,90)	<1,0	>0,05
↑ Глюкози натще (>6,1 ммоль/л), n (%)	10 (47,62)	22 (43,14)	<1,0	>0,05

Таблиця 4.22

Поліморфні варіанти гена *NOS3* (786T>C, rs2070744), як чинники ризику дисліпідемії та гіперглікемії у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Показники				
	RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Ген <i>NOS3</i> (786T>C, rs2070744) TT-генотип					
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л)	0,91	0,59-1,39	0,79	0,28-2,23	>0,05
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л)	0,92	0,65-1,30	0,76	0,25-2,26	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	1,04	0,58-1,88	1,07	0,38-3,0	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	1,16	1,04-1,29	-	-	>0,05
↑ ІА (>3,5 ммоль/л)	0,95	0,59-1,54	0,90	0,33-2,50	>0,05
Гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л)	1,10	0,64-1,91	1,20	0,43-3,32	>0,05
Ген <i>NOS3</i> (786T>C, rs2070744) C-алель					
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л)	1,10	1,72-1,68	1,26	0,45-3,55	>0,05
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л)	1,09	0,77-1,54	1,32	0,44-3,95	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	0,96	0,53-1,74	0,93	0,33-2,61	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	0,86	0,77-0,96	-	-	>0,05
↑ ІА (>3,5 ммоль/л)	1,05	0,65-1,69	1,11	0,40-3,06	>0,05
Гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л)	0,91	0,52-1,57	0,83	0,30-2,31	>0,05

У хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) відносно погранично частіше зустрічали підвищення ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л), ніж у таких із *CC*-генотипом – на 13,89% ($p=0,05$) (табл. 4.23). Решта показників ліпідного обміну та частота гіперглікемії суттєво між генотипами гена *GNB3* (rs5443) не відрізнялись.

Ризик підвищення в крові атерогенного ХС ЛПНЩ зростає погранично у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (825C>T) у 8,5 разів

[OR=8,45; OR 95%CI: 0,99-72,70; p=0,05], за протективної ролі CC-генотипу [OR=0,12; OR 95%CI: 0,01-1,0; p=0,048] (табл. 4.24).

Таблиця 4.23

Частота дисліпідемії та гіперглікемії у хворих з урахуванням генотипів гена *GNB3* (rs5443)

Метаболічна панель	Генотипи гена <i>GNB3</i> , n=72 (%)		χ^2	p
	CC-, n=36 (%)	CT-, TT-, n=36 (%)		
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л), n (%)	21 (58,33)	23 (63,89)	<1,0	>0,05
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л), n (%)	25 (69,44)	26 (72,22)	<1,0	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	17 (47,22)	13 (36,11)	<1,0	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	30 (83,33)	35 (97,22)	-	0,05
↑ ІА (>3,5 ммоль/л), n (%)	18 (50,0)	21 (58,33)	<1,0	>0,05
↑ Глюкози натще (>6,1 ммоль/л), n (%)	14 (38,89)	18 (50,0)	<1,0	>0,05

Примітка. Аналогічна таблиці 4.19.

Висновки: 1. Ризик ЕАГ загалом зростає за обтяженої спадковості за серцево-судинними захворюваннями незалежно від генотипів генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) майже у 3-4,5 рази, сильніше у носіїв мутаційного С-алеля гена *NOS3* і Т-алеля гена *GNB3* [OR=3,10-4,29; OR 95%CI:1,03-13,77; p≤0,041-0,005], за ЦД 2 типу – у 7-14 разів [OR=7,14-14,25; OR 95%CI:1,0-127,2; p≤0,043-0,006], за збільшення обводу талії (Ч>102 см, Ж>88 см) – у 3,5-17 разів [OR=3,45-16,67; OR 95%CI:1,06-66,09; p≤0,035-0,0001], гендерний аналіз підтвердив вірогідність впливу на ризик ЕАГ підвищеного ОТ/ОС, але тільки у жінок (>0,85 yo) – у 4,5-51 рази [OR=4,44-51,33; OR 95%CI:1,10-346,9; p≤0,036-0,0001], сильніше у носіїв TT-генотипу гена *NOS3* та CC-генотипу гена *GNB3*.

Збільшений ІМТ (>25,0 кг/м²) теж підвищує ризик ЕАГ у понад 6-9 разів [OR=6,29-9,0; OR 95%CI:1,0-83,07; p≤0,034-0,011], але тільки у жінок-носіїв TT-генотипу гена *NOS3* та CC-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 5 разів

[OR=4,80; OR 95%CI:1,25-18,42; p=0,019] і 11,5 разів [OR=11,50; OR 95%CI:2,01-65,91; p=0,004], відповідно.

Таблиця 4.24

Поліморфні варіанти гена *GNB3* (825C>T, rs5443), як чинники ризику метаболічних розладів у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Показники				
	RR	RR 95%CI	OR	OR 95%CI	P
Ген <i>GNB3</i> (825C>T, rs5443) CC-генотип					
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л)	0,91	0,63-1,32	0,79	0,31-2,04	>0,05
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л)	0,96	0,71-1,29	0,87	0,32-2,42	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	1,31	0,75-2,28	1,58	0,62-4,07	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	0,83	0,70-0,98	0,12	0,01-1,0	0,048
↑ ІА (>3,5 ммоль/л)	0,86	0,56-1,31	0,71	0,28-1,81	>0,05
Гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л)	0,78	0,46-1,31	0,64	0,25-1,62	>0,05
Ген <i>GNB3</i> (825C>T, rs5443) T-алель					
↑ ТГ (>1,70 ммоль/л)	1,09	0,76-1,58	1,26	0,49-3,27	>0,05
Гіперхолестеролемія (>5,0 ммоль/л)	1,04	0,77-1,40	1,14	0,41-3,16	>0,05
↓ ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л)	0,76	0,44-1,33	0,63	0,25-1,62	>0,05
↑ ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	1,21	1,02-1,43	8,45	0,99-72,70	0,05
↑ ІА (>3,5 ммоль/л)	1,17	0,76-1,79	1,40	0,55-3,55	>0,05
Гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л)	1,29	0,76-2,17	1,57	0,62-4,01	>0,05

2. Загальний ризик ЕАГ у обстеженій популяції зростає за гіперглікемії натще (>6,1 ммоль/л) – у 9 разів [OR=8,80; OR 95%CI:2,86-27,08; p<0,001], за гіпертригліцеридемії (>1,70 ммоль/л) – у 3 рази [OR=2,62; OR 95%CI:1,23-5,56; p=0,009] та за зниження ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л) – у понад 3,5 рази [OR=3,57; OR 95%CI:1,46-8,71; p=0,003], відповідно.

Ризик метаболічних розладів (дисліпідемії та гіперглікемії) у хворих на ЕАГ не залежить від поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744). Однак, наявність у генотипі хворих мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (825C>T) підвищує погранично ризик гіперліпідемії за рахунок атерогенного ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) у 8,5 разів [OR=8,45; OR 95%CI: 0,99-72,70; p=0,05], за проєктивної ролі *CC*-генотипу [OR=0,12; OR 95%CI: 0,01-1,0; p=0,048].

Матеріали розділу 4 викладено в наступних публікаціях:

1. Сидорчук АР. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів. *Буковинський медичний вісник*. 2021; Т.25, №4(100):95-99. DOI:10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16

2. Сидорчук АР. Стратифікація ризиків метаболічних розладів та артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443). *Журнал Family Medicine / Сімейна Медицина*. 2022; №1-2 (99-100):31-35. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2022.260501>

3. Sydorчук A, Sydorчук L. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(10):332-341. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.032>

4. Сидорчук АР, Гарбузова ВЮ, Гутніцька АФ. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2021; 24(4):81-86. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10

5. Sydorчук A, Sydorчук L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydorчук R, Iftoda O. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry Open-Access Journal*. 2023; 13(2):1-12. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.123>

6. Сидорчук АР. Генетичні предиктори ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. The 6th International scientific and practical conference "Topical issues of modern science, society and education" (December 26-28, 2021, Kharkiv):219-221.

7. Sydorчук AR, Harbuzova VYu, Gutnitska AF. Prognostic markers of metabolic alterations and arterial hypertension development depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphism. The 4th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects" (January 10-12, 2022, Stockholm, Sweden):106-109.

8. Sydorчук AR, Harbuzova VYu, Gutnitska AF. NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes predict obesity appearance in hypertensive patients especially in women. The 6th International scientific and practical conference "Innovations and prospects of world science" (February 2-4, 2022, Vancouver, Canada):97-100.

9. Dzhuryak V, Sydorчук A, Sydorчук L, Sydorчук I, Sydorчук R, Iftoda O. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (894G>T, 786T>C) contribute to hypertension risk and lipids profile disorders. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e221. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837716.82570.d0

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ТОВЩИНИ "ІНТИМА-МЕДІА" З КЛІНІЧНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *NOS3 (RS2070744) І GNB3 (RS5443)*

Механізм залучення ендотелію судин у розвиток ЕАГ складний із різноспрямованим впливом на судинний тонус, процес тромбоутворення, атерогенезу, захисту цілісності судинної стінки, механізми запальної реакції (АФК, інфекційне/неінфекційне, механічне пошкодження – турбулентні потоки, надмірний тиск, порушення архітектоніки), метаболізм (перекисне окиснення білків та ліпідів із-за гіперглікемії, інсулінорезистентності, атерогенний вплив ХС ЛПНЩ, ТГ), локальні ендокринні процеси, тощо. Враховуючи велику констеляцію факторів впливу на судинний ендотелій, вважали за необхідне вивчити їх роль з урахуванням генетичних предиктів.

З метою оцінки наявних зв'язків ендотеліальної функції, ТІМ, антропометричних, демографічних, клінічних та метаболічних параметрів у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) виконали кореляційний аналіз. У випадку нормального розподілу для кількісних ознак використали лінійний парний параметричний коефіцієнт Пірсона (r), для рангових ознак (відсутність підпорядкування закону нормального розподілу) – лінійний непараметричний критерій Спірмена (r). У випадку нелінійного зв'язку провели регресійний аналіз. Дослідження форми і напрямку кореляції виконали за допомогою діаграм розсіювання з поліноміальною лінією тренда, із розрахунком рівнянь регресії залежно від перемінних змінних, сили кореляції, смуг регресії із довірчим інтервалом 95%.

Формат кореляційної матриці показників ендотеліальної функції, ТІМ із окремими клінічними, антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744) наведено в

таблиці 5.1. Також для вірогідно залежних, чи наближених до залежних ознак побудували діаграми із включенням формул множинної кореляції за парними показниками (рис. 5.1-5.5). У *TT*-носіїв гена *NOS3* (rs2070744) САТ прямо корелює з тяжкістю ЕАГ і ДАТ ($r=0,85$ і $r=0,86$; $p<0,001$). ІМТ корелює з жіночою статтю ($r=0,58$; $p=0,006$), ОТ і ОС ($r=0,73$ і $r=0,75$; $p<0,001$); вік – із ЦД2 ($r=0,55$; $p=0,009$), вмістом глюкози крові ($r=0,52$; $p=0,017$), ТГ ($r=0,44$; $p=0,048$) і sVCAM-1 ($r=0,44$; $p=0,045$) та зворотно корелює з рівнем NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,71$; $p<0,001$) і експресією гена *NOS3* ($r=-0,49$; $p=0,025$). Тяжкість ЕАГ прямо залежить від ОТ/ОС ($r=0,44$; $p=0,046$), САТ і ДАТ, як зазначено вище. ЕЗВДПА у *TT*-носіїв гена *NOS3* зворотно корелює з рівнем ТГ ($r=-0,45$; $p=0,042$), ТІМ ЗСА і D ЗСА ($r=-0,88$ і $r=-0,73$; $P<0,001$) (рис. 5.1). Показник ТІМ ЗСА засвідчив прямий зв'язок пограничний і помірний із ТГ ($r=0,43$; $p=0,052$), сильний – із D ЗСА ($r=0,74$; $P<0,001$), зворотний сильний зв'язок із ЕЗВДПА ($r=-0,88$; $P<0,001$) (рис. 5.2). Рівень sVCAM-1 прямо залежить від віку ($r=0,44$; $p=0,045$), погранично від ЗХС ($r=0,43$; $p=0,052$) і зворотно від ХС ЛПВЩ ($r=-0,49$; $p=0,024$) (рис. 5.3).

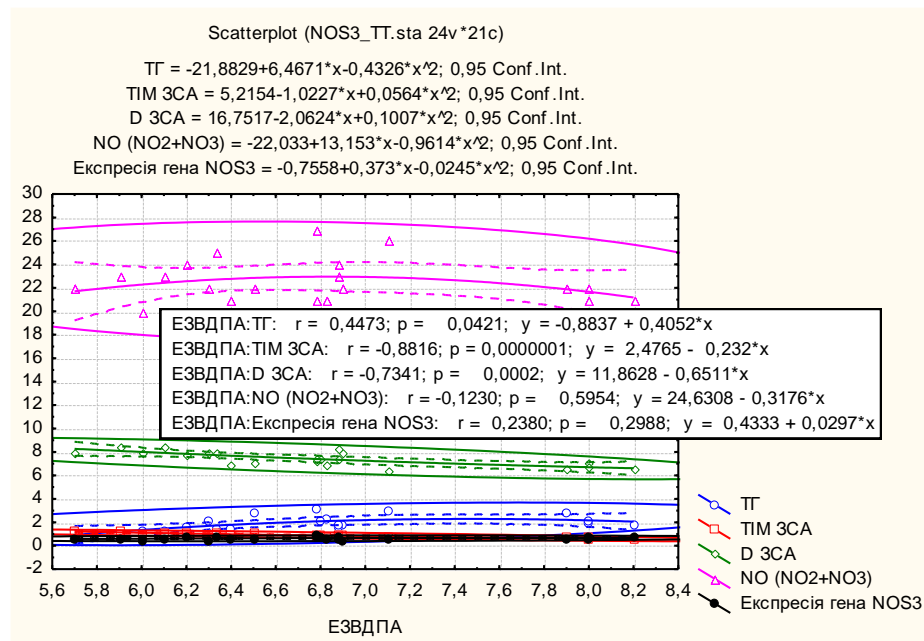


Рисунок 5.1. Окремі зв'язки ЕЗВДПА із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

Таблиця 5.1

Кореляції (r) показників ендотеліальної функції і товщини "інтима-медіа" з окремими клінічними, антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію із TT-генотипом гена NOS3 (rs2070744)

Показники	ЕЗВДПА	ТІМ ЗСА	sVCAM-1	NO NO ₂ +NO ₃	Експресія гена NOS3
Вік	-0,08	-0,04	0,44 P=0,045	-0,71 P<0,001	-0,49 P=0,025
Стать	0,12	0,10	-0,09	0,15	0,31
Тяжкість ЕАГ	-0,11	0,15	-0,11	-0,22	-0,22
САТ	-0,14	0,30	-0,02	-0,24	-0,26
ДАТ	-0,14	0,35	0,04	-0,03	-0,24
ІМТ	-0,16	0,24	-0,18	0,21	0,05
ЦД 2	0,19	-0,34	0,28	-0,33	-0,14
Куріння	-0,18	0,12	-0,01	0,16	-0,18
ОТ	0,13	-0,11	-0,16	-0,05	-0,16
ОС	-0,07	0,01	-0,04	0,13	0,13
ОТ/ОС	0,24	-0,15	-0,17	-0,18	-0,32
Сімейний анамнез ССЗ	-0,02	-0,09	-0,34	-0,27	0,10
Глюкоза	0,07	-0,04	0,42 P=0,059	-0,26	-0,19
ЗХС	0,16	-0,08	0,43 P=0,052	0,06	0,13
ТГ	-0,45 P=0,042	0,43 P=0,052	0,31	-0,24	-0,12
ХС ЛПВЩ	0,21	-0,16	-0,49 P=0,024	0,19	0,16
ХС ЛПНЩ	-0,25	0,17	-0,35	0,01	0,09
ІА	-0,37	0,19	0,19	-0,18	-0,06
ЕЗВДПА	1,0	-0,88 P<0,001	0,01	-0,12	0,24
ТІМ ЗСА	-0,88 P<0,001	1,0	-0,06	0,25	-0,12
D ЗСА	-0,73 P<0,001	0,74 P<0,001	-0,08	0,14	-0,20
sVCAM-1	0,01	-0,06	1,0	-0,17	-0,41 P=0,062
NO(NO ₂ +NO ₃)	0,12	0,25	-0,17	1,0	0,54 P=0,012
Експресія гена NOS3	0,24	-0,12	-0,41 P=0,062	0,54 P=0,012	1,0

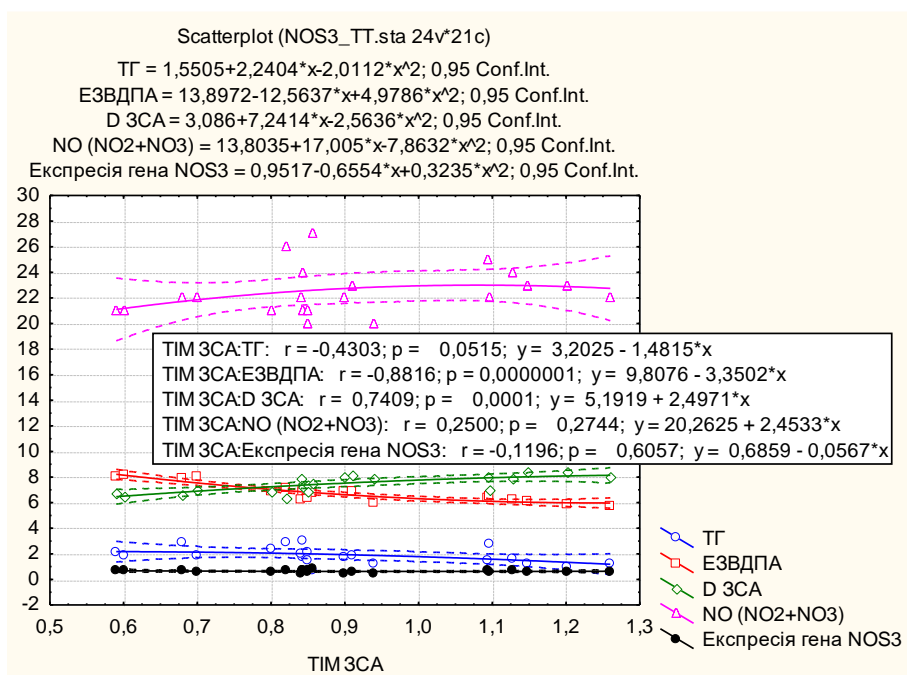


Рисунок 5.2. Окремі зв'язки TIM ЗСА із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

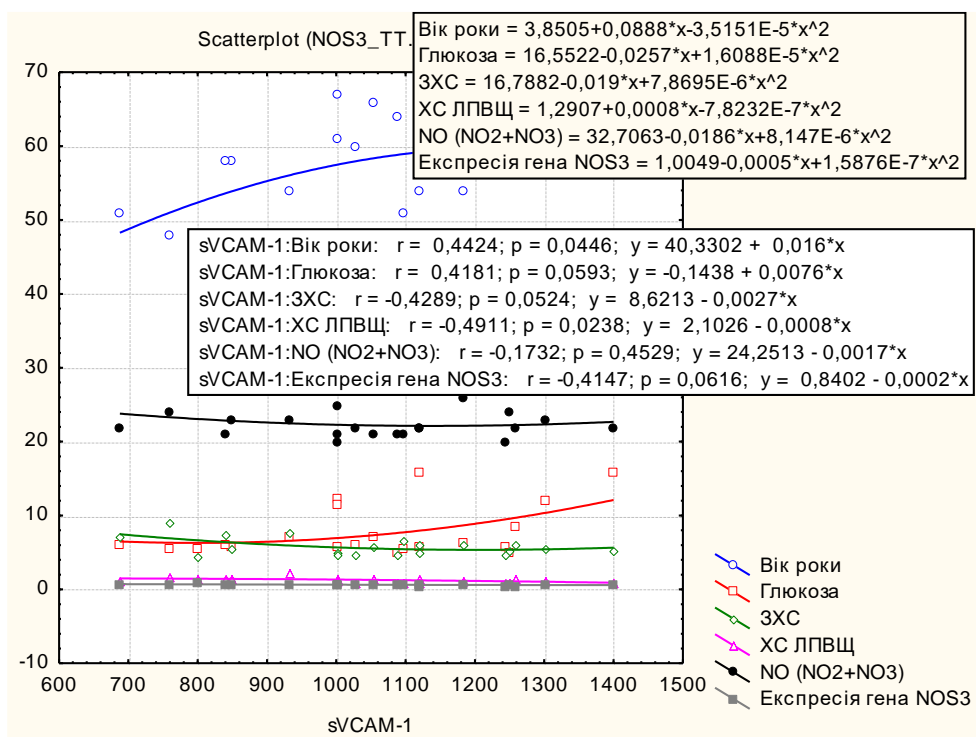


Рисунок 5.3. Окремі зв'язки sVCAM-1 із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

Рівень метаболітів NO (NO₂+NO₃) зворотно залежить від віку ($r = -0,71$; $p < 0,001$) і прямо – від експресії гена NOS3 ($r = 0,54$; $p = 0,012$) (рис. 5.4, 5.5).

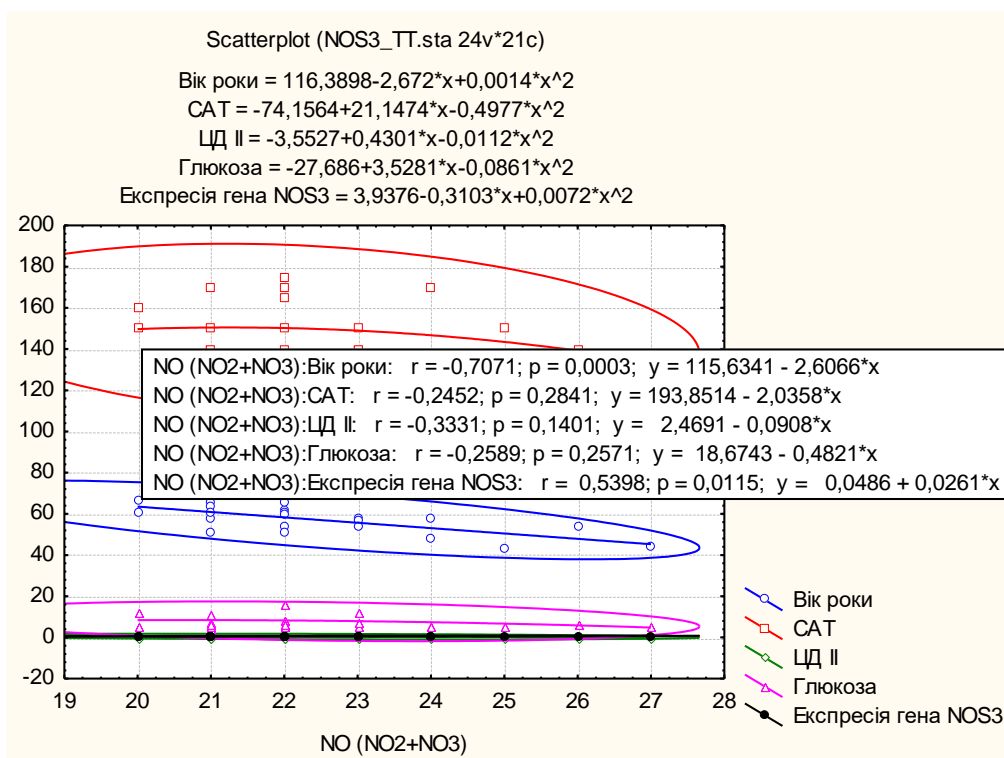


Рисунок 5.4. Окремі зв'язки вмісту сумарних метаболітів NO (NO₂+NO₃) із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв TT-генотипу гена NOS3 (rs2070744)

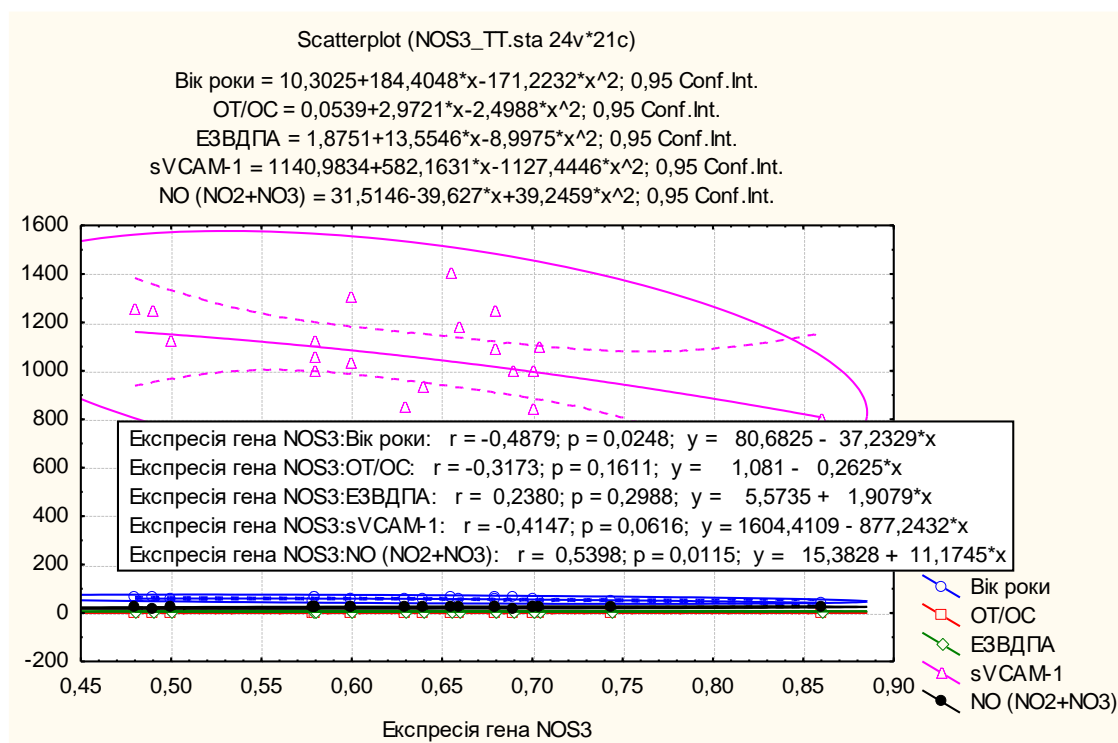


Рисунок 5.5. Окремі зв'язки транскрипційної активності гена NOS3 із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв TT-генотипу гена NOS3 (rs2070744)

Матриця кореляцій клінічних та лабораторних показників у хворих носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744) (табл. 5.2, рис. 5.6-5.10) засвідчила, що ЕЗВДПА негативно корелює із ТІМ ЗСА ($r=-0,44$; $p=0,006$) та sVCAM-1 ($r=-0,41$; $p=0,009$) (табл. 5.2, рис. 5.6). Встановили прямий середньої сили зв'язок ТІМ ЗСА із концентрацією ЗХС ($r=0,35$; $p=0,031$), sVCAM-1 ($r=0,63$; $p<0,001$) та рівнем у крові метаболітів NO (NO_2+NO_3) ($r=0,42$; $p=0,008$), сильний зв'язок – із D ЗСА ($r=0,84$; $p<0,001$), зворотний – з ЕЗВДПА ($r=-0,44$; $p=0,006$) (рис. 5.7). Рівень sVCAM-1 у крові прямо помірно корелює з ТІМ ЗСА ($r=0,63$; $p<0,001$), D ЗСА ($r=0,46$; $p=0,003$) та вмістом сумарних метаболітів NO (NO_2+NO_3) ($r=0,34$; $p=0,032$), зворотно – з ЕЗВДПА ($r=-0,41$; $p=0,009$) (рис 5.8). Виявили прямий середньої сили зв'язок метаболітів NO (NO_2+NO_3) із показниками ліпідної панелі: ЗХС ($r=0,50$; $p=0,001$), ХС ЛПНЩ ($r=0,48$; $p=0,002$), ІА ($r=0,47$; $p=0,002$), а також із ТІМ ЗСА ($r=0,42$; $p=0,008$), sVCAM-1 ($r=0,34$; $p=0,032$) та транскрипційною активністю гена *NOS3* ($r=0,63$; $p<0,001$). Встановили, що рівень NO (NO_2+NO_3) зворотно корелює з віком ($r=-0,36$; $p=0,023$) і статтю – вищий у чоловіків ($r=-0,32$; $p=0,044$) (рис 5.9-10). Нами вперше встановлено, що експресія гена *NOS3* вища у чоловіків ($r=-0,43$; $p=0,006$), погранично зв'язана з курінням ($r=0,31$; $p=0,052$), збільшенням ОТ/ОС ($r=0,32$; $p=0,05$) і прямо корелює з рівнем NO (NO_2+NO_3) ($r=0,63$; $p<0,001$) (рис. 5.11). У хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744) тяжкість ЕАГ прямо залежить від САТ і ДАТ ($r=0,89$ і $r=0,88$; $p<0,001$), ТГ ($r=0,36$; $p=0,026$), ХС ЛПНЩ ($r=0,32$; $p=0,045$) та ІА ($r=0,46$; $p=0,003$); ІМТ корелює з курінням ($r=0,42$; $p=0,007$), ОТ і ОС ($r=0,75$ і $r=0,77$; $p<0,001$). Куріння асоціює зі чоловічою статтю ($r=-0,35$; $p=0,031$), більшим ІМТ, ОТ ($r=0,62$; $p<0,001$), ОС ($r=0,46$; $p=0,004$) та ОТ/ОС ($r=0,34$; $p=0,033$). Рівень ЗХС зв'язаний прямо із ХС ЛПНЩ та ІА ($r=0,96$ і $r=0,55$; $p<0,001$), ТІМ ЗСА ($r=0,35$; $p=0,031$) і зворотно із ХС ЛПВЩ ($r=-0,36$; $p=0,024$) та NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,50$; $p=0,001$). Вік прямо впливає на САТ ($r=0,36$; $p=0,024$), ХС ЛПНЩ ($r=0,35$; $p=0,029$), ІА ($r=0,39$; $p=0,015$) і зворотно асоціює із NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,36$; $p=0,023$).

Таблиця 5.2

Кореляції (r) показників ендотеліальної функції і товщини "інтіма-медіа" з окремими клінічними, антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію із ТС-генотипом гена NOS3 (rs2070744)

Показники	ЕЗВДПА	ТІМ ЗСА	sVCAM-1	NO NO ₂ +NO ₃	Експресія гена NOS3
Вік	0,20	-0,11	-0,06	-0,36 P=0,023	-0,15
Стать	-0,14	0,17	0,18	-0,32 P=0,044	-0,43 P=0,006
Тяжкість ЕАГ	-0,06	0,05	-0,04	0,03	0,10
САТ	-0,17	0,26	0,12	0,13	0,09
ДАТ	0,01	0,01	-0,02	0,02	0,09
ІМТ	-0,23	-0,09	0,14	0,20	0,14
ЦД 2	-0,06	-0,09	0,07	-0,02	0,05
Куріння	-0,09	-0,05	-0,08	0,22	0,31 P=0,052
ОТ	-0,10	-0,20	-0,10	0,16	0,25
ОС	-0,27	-0,11	0,06	-0,04	-0,01
ОТ/ОС	0,12	-0,17	-0,20	0,21	0,32 P=0,05
Сімейний анамнез ССЗ	-0,02	-0,03	-0,05	-0,17	-0,03
Глюкоза	-0,08	0,02	0,20	0,28	0,16
ЗХС	-0,04	0,35 P=0,031	0,20	0,50 P=0,001	0,29
ТГ	-0,06	0,25	-0,11	-0,05	-0,10
ХС ЛПВЩ	0,22	-0,18	0,24	0,01	0,02
ХС ЛПНЩ	0,06	0,26	0,14	0,48 P=0,002	0,31 P=0,057
ІА	-0,18	0,15	-0,02	0,47 P=0,002	0,29
ЕЗВДПА	1,0	-0,44 P=0,006	-0,41 P=0,009	0,11	0,15
ТІМ ЗСА	-0,44 P=0,006	1,0	0,63 P<0,001	0,42 P=0,008	0,14
D ЗСА	-0,20	0,84 P<0,001	0,46 P=0,003	0,30 P=0,063	0,18
sVCAM-1	-0,41 P=0,009	0,63 P<0,001	1,0	0,34 P=0,032	0,02
NO(NO ₂ +NO ₃)	-0,11	0,42 P=0,008	0,34 P=0,032	1,0	0,63 P<0,001
Експресія гена NOS3	0,15	0,14	0,02	0,63 P<0,001	1,0

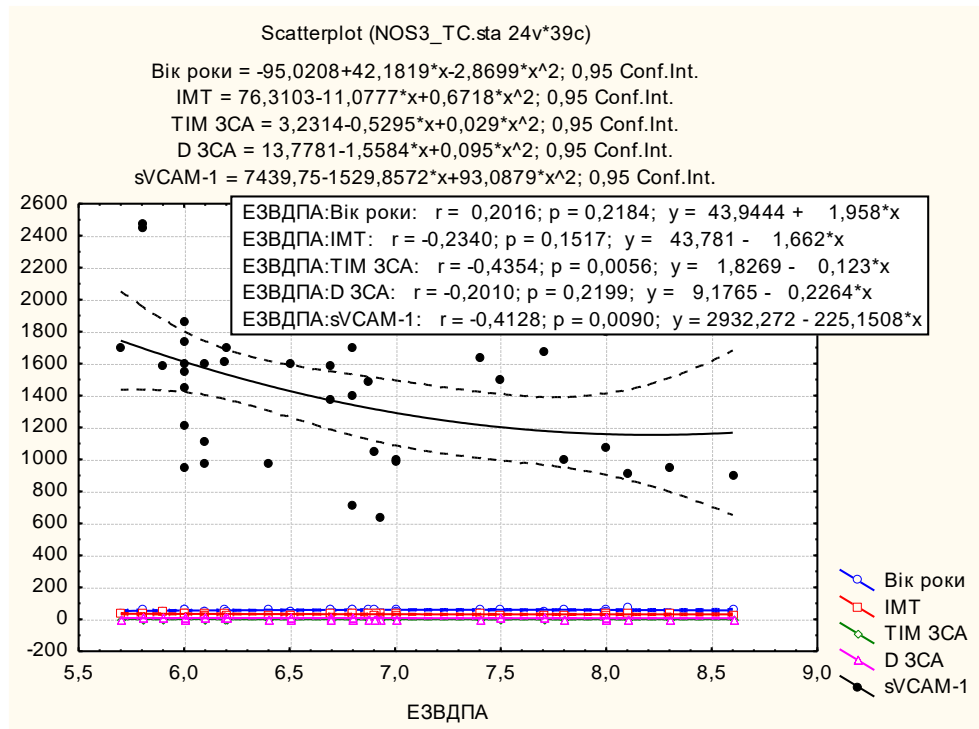


Рисунок 5.6. Окремі зв'язки ЕЗВДПА із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

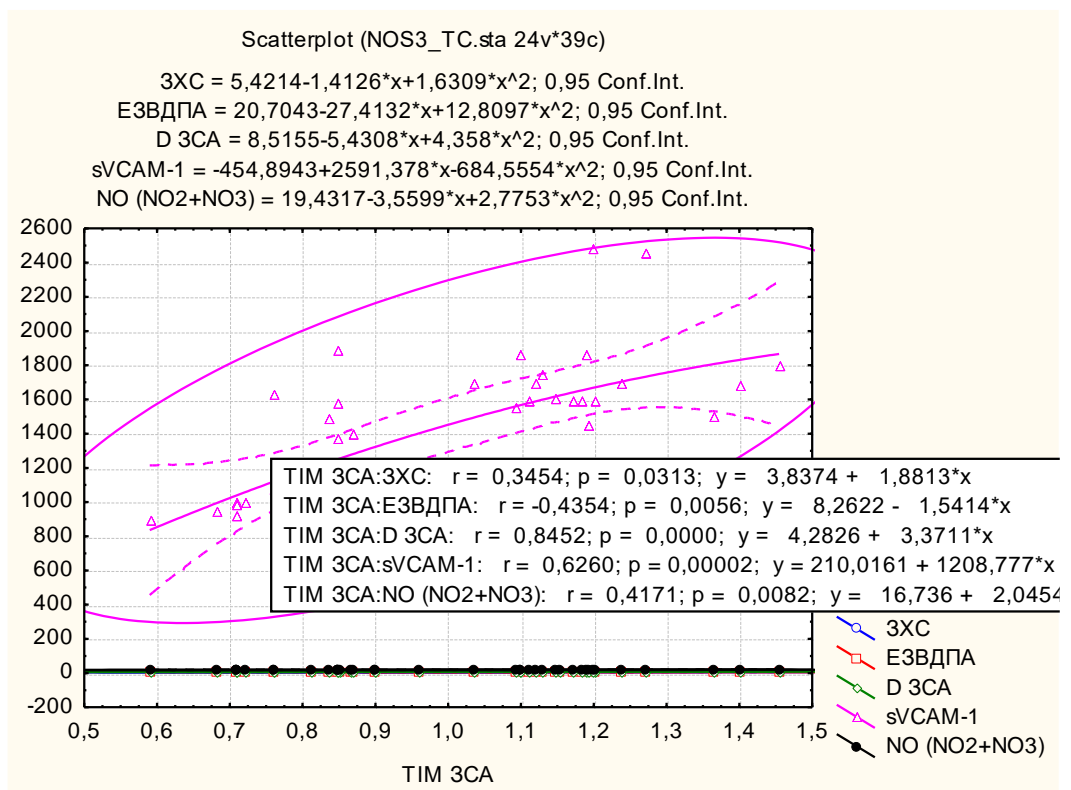


Рисунок 5.7. Окремі зв'язки TIM 3CA із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

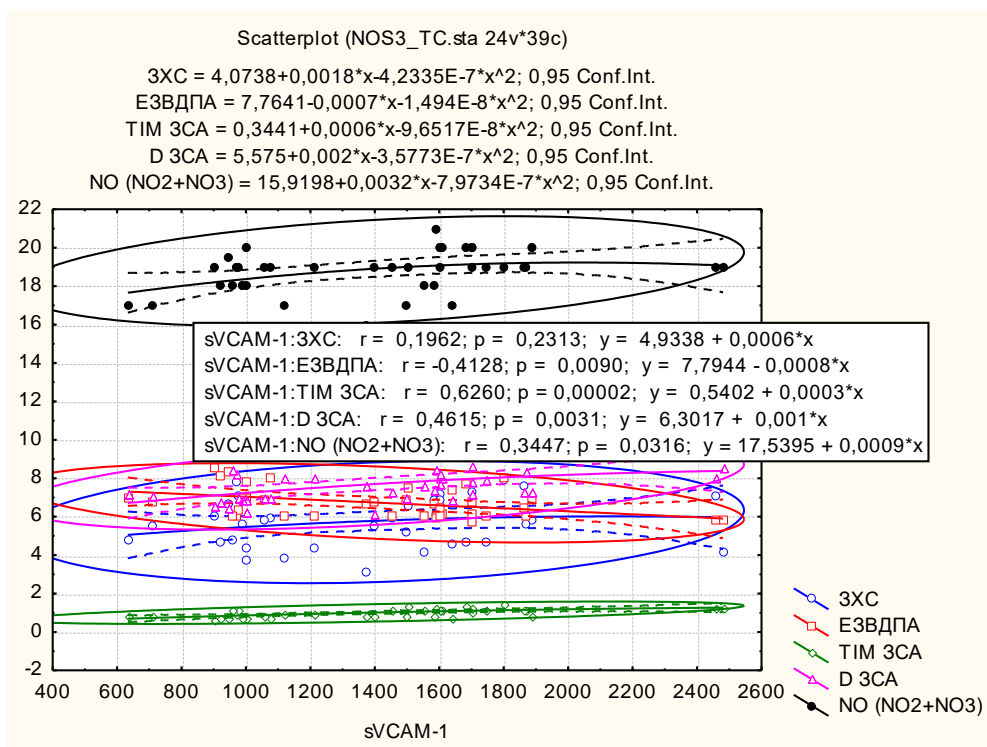


Рисунок 5.8. Окремі зв'язки рівня sVCAM-1 із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв TC-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

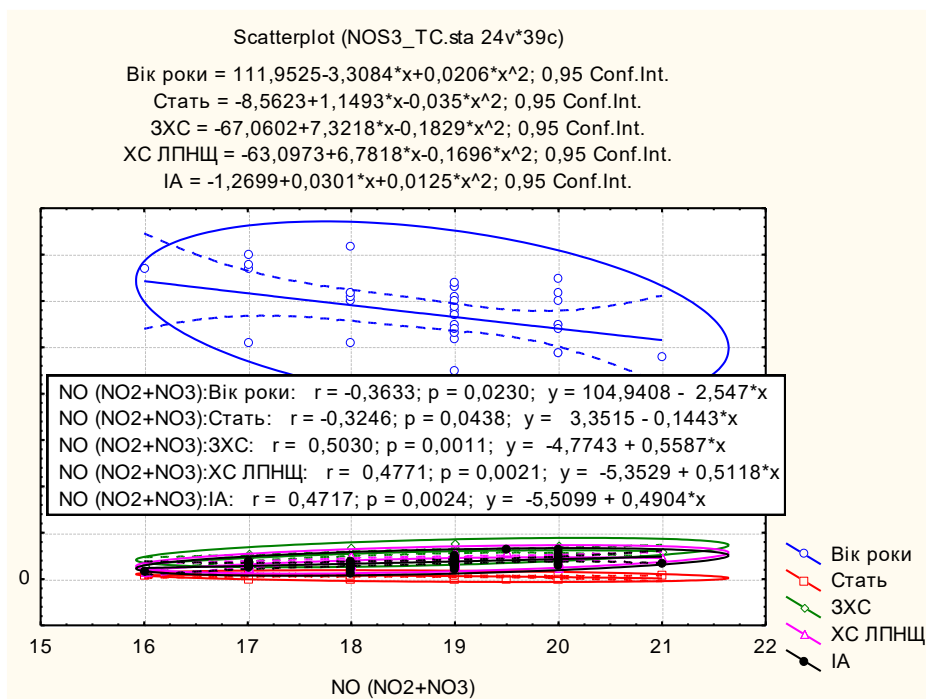


Рисунок 5.9. Окремі зв'язки рівня сумарних метаболітів NO (NO₂+NO₃) із демографічними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв TC-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

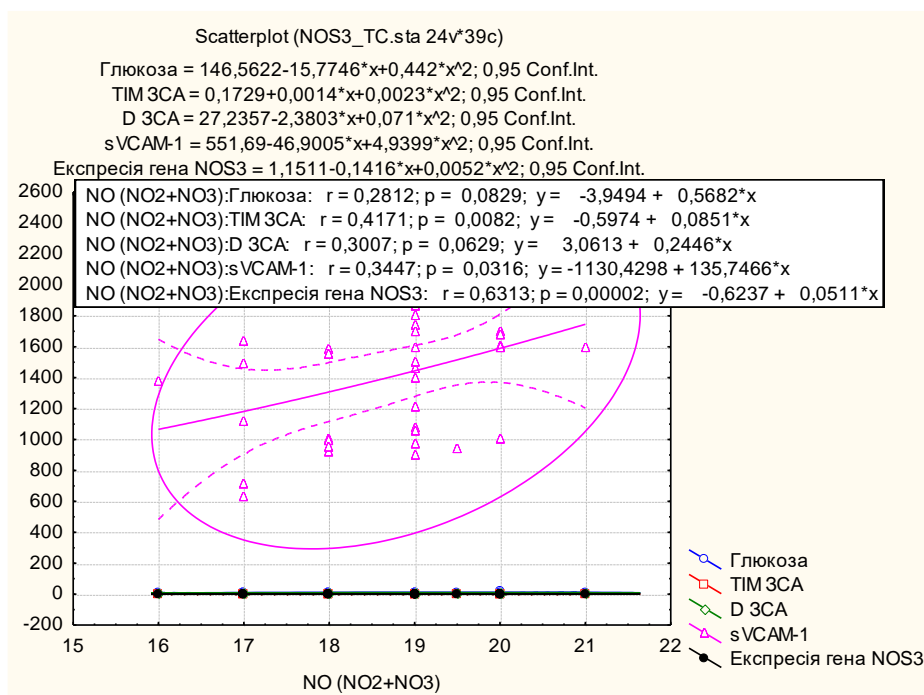


Рисунок 5.10. Додаткові статистично значимі зв'язки рівня сумарних метаболітів NO (NO₂+NO₃) із лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв TC-генотипу гена NOS3 (rs2070744)

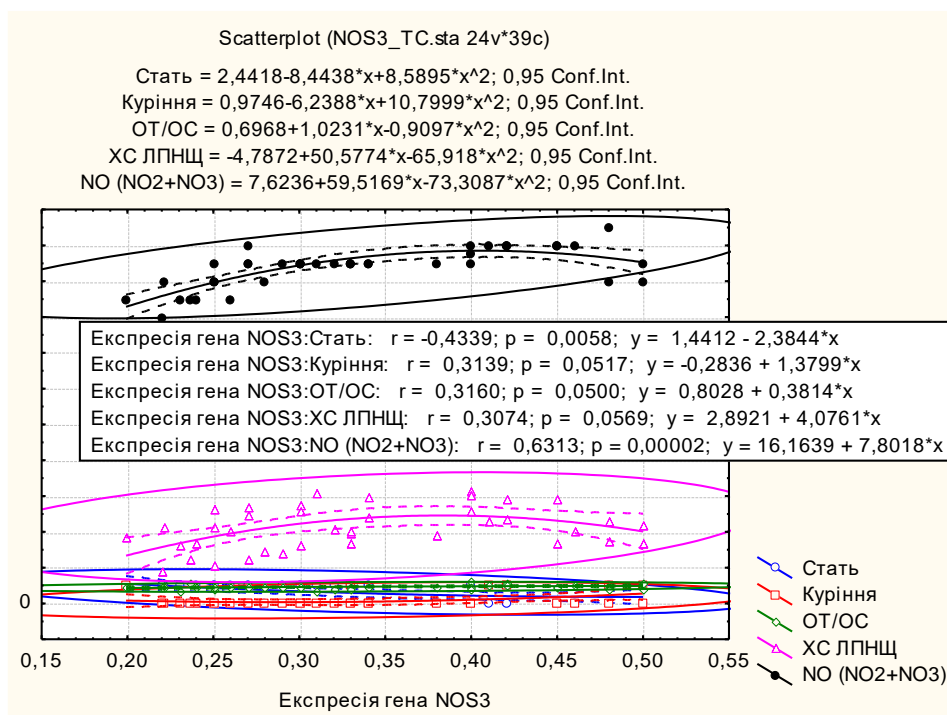


Рисунок 5.11. Окремі зв'язки транскрипційної активності гена NOS3 із демографічними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв TC-генотипу гена NOS3 (rs2070744)

Матриця кореляцій показників ендотеліальної функції, ТІМ ЗСА із лабораторними та клінічно-антропометричними показниками у пацієнтів із ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744) (табл. 5.3, рис. 5.12-5.16) підтвердила зворотний зв'язок ЕЗВДПА з ІА ($r=-0,69$; $p=0,013$) (рис. 5.12). ТІМ ЗСА негативно корелює з рівнем ХС ЛПВЩ ($r=-0,61$; $p=0,036$), курінням ($r=-0,60$; $p=0,04$) і прямо асоціює з D ЗСА ($r=0,91$; $p<0,001$) (рис. 5.13). Вміст sVCAM-1 підвищується з віком ($r=0,65$; $p=0,023$), за збільшення САТ і ДАТ ($r=0,72$; $p=0,008$ і $r=0,68$; $p=0,015$), погранично за зростання ОТ ($r=0,57$; $p=0,055$) і негативно зв'язаний із ХС ЛПНЩ ($r=-0,58$; $p=0,046$) (рис. 5.14). Рівень сумарних метаболітів NO (NO_2+NO_3) прямо залежить від транскрипційної активності гена *NOS3* ($r=0,91$; $p<0,001$) і зворотно корелює з ХС ЛПВЩ ($r=-0,65$; $p=0,022$), погранично – із вмістом глюкози крові ($r=-0,57$; $p=0,052$) та ТГ ($r=0,57$; $p=0,053$) (рис. 5.15). Експресія гена *NOS3* прямо впливає на рівень метаболітів NO ($r=0,91$; $p<0,001$) та ІА ($r=0,59$; $p=0,046$) і зворотно асоціює з ХС ЛПВЩ ($r=-0,68$; $p=0,015$) (рис. 5.16). У даних пацієнтів вік на пряму корелює з ХС ЛПВЩ ($r=0,60$; $p=0,039$) і sVCAM-1 ($r=0,65$; $p=0,023$), а ІМТ – із ОТ ($r=0,74$; $p=0,006$) і ОС ($r=0,63$; $p=0,027$). Тяжкість ЕАГ на пряму залежить від САТ і ДАТ ($r=0,67$; $p=0,018$ і $r=0,61$; $p=0,035$), рівня глюкози ($r=0,74$; $p=0,006$) і наявності ЦД2 ($r=0,77$; $p=0,003$).

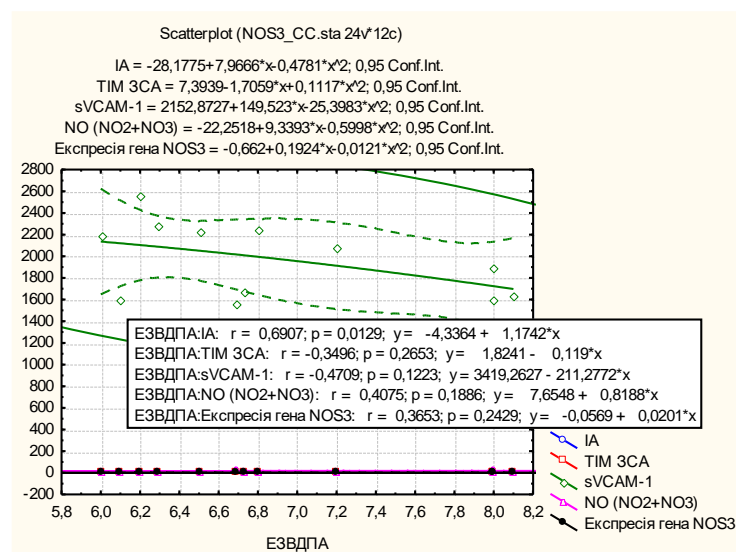


Рисунок 5.12. Зв'язки ЕЗВДПА із окремими лабораторними показниками у хворих носіїв *CC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

Таблиця 5.3

Кореляції (r) показників ендотеліальної функції і товщини "інтіма-медіа" з окремими клінічними, антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію із СС-генотипом гена NOS3 (rs2070744)

Показники	ЕЗВДПА	ТІМ ЗСА	sVCAM-1	NO NO ₂ +NO ₃	Експресія гена NOS3
Вік	-0,08	0,13	0,65 P=0,023	-0,18	0,01
Стать	-0,16	0,10	-0,18	-0,21	-0,49
Тяжкість ЕАГ	0,16	-0,25	-0,17	0,24	0,33
САТ	-0,50	0,40	0,72 P=0,008	-0,41	-0,45
ДАТ	-0,49	0,50	0,68 P=0,015	-0,42	-0,44
ІМТ	-0,14	0,36	0,17	0,22	0,23
ЦД 2	-0,09	0,15	0,28	-0,18	-0,29
Куріння	0,36	-0,60 P=0,04	-0,29	0,28	0,46
ОТ	-0,29	-0,17	0,57 P=0,055	0,31	0,35
ОС	-0,37	-0,01	0,39	0,38	0,30
ОТ/ОС	0,05	-0,40	0,53	-0,02	0,24
Сімейний анамнез ССЗ	0,27	-0,30	0,06	0,09	0,07
Глюкоза	-0,25	0,11	0,31	-0,57 P=0,052	-0,56 P=0,060
ЗХС	0,35	0,19	-0,34	0,19	0,13
ТГ	0,49	0,27	-0,02	0,57 P=0,053	0,48
ХС ЛПВЩ	-0,47	-0,61 P=0,036	0,13	-0,65 P=0,022	-0,68 P=0,015
ХС ЛПНЩ	0,44	-0,06	-0,58 P=0,046	0,22	0,22
ІА	-0,69 P=0,013	0,36	-0,45	0,56 P=0,056	0,59 P=0,046
ЕЗВДПА	1,0	-0,35	-0,47	0,41	0,36
ТІМ ЗСА	-0,35	1,0	0,27	-0,51	-0,52
D ЗСА	-0,06	0,91 P<0,001	0,19	-0,43	-0,49
sVCAM-1	-0,47	0,27	1,0	-0,26	-0,15
NO(NO ₂ +NO ₃)	0,41	-0,51	-0,27	1,0	0,91 P<0,001
Експресія гена NOS3	0,36	-0,52	-0,15	0,91 P<0,001	1,0

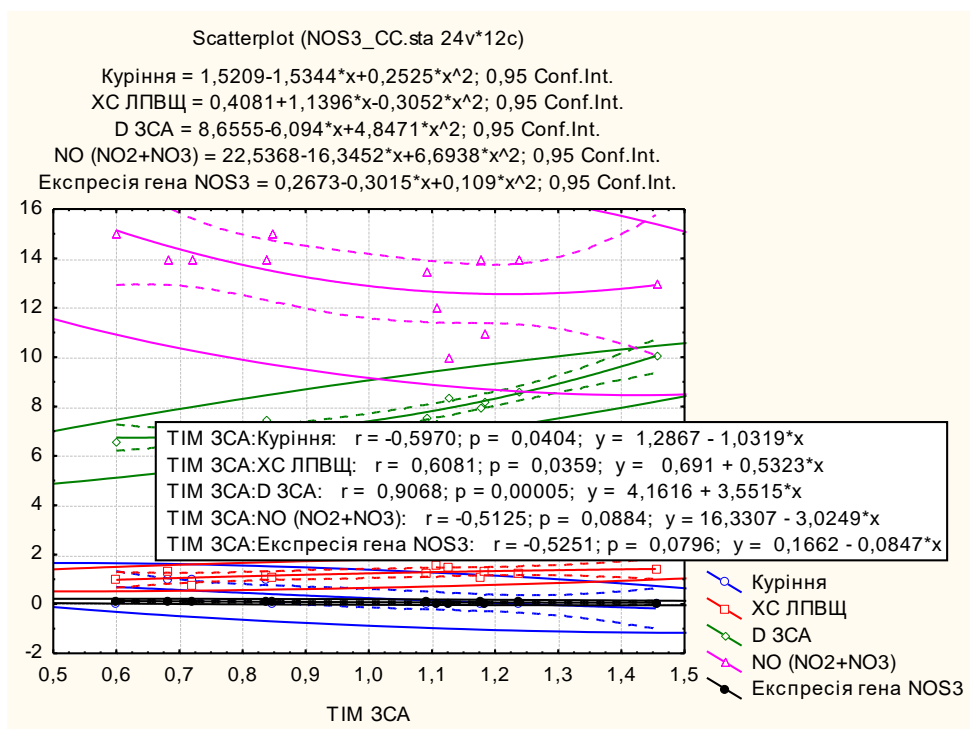


Рисунок 5.13. Зв'язки ТІМ ЗСА із курінням та окремими лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *СС*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

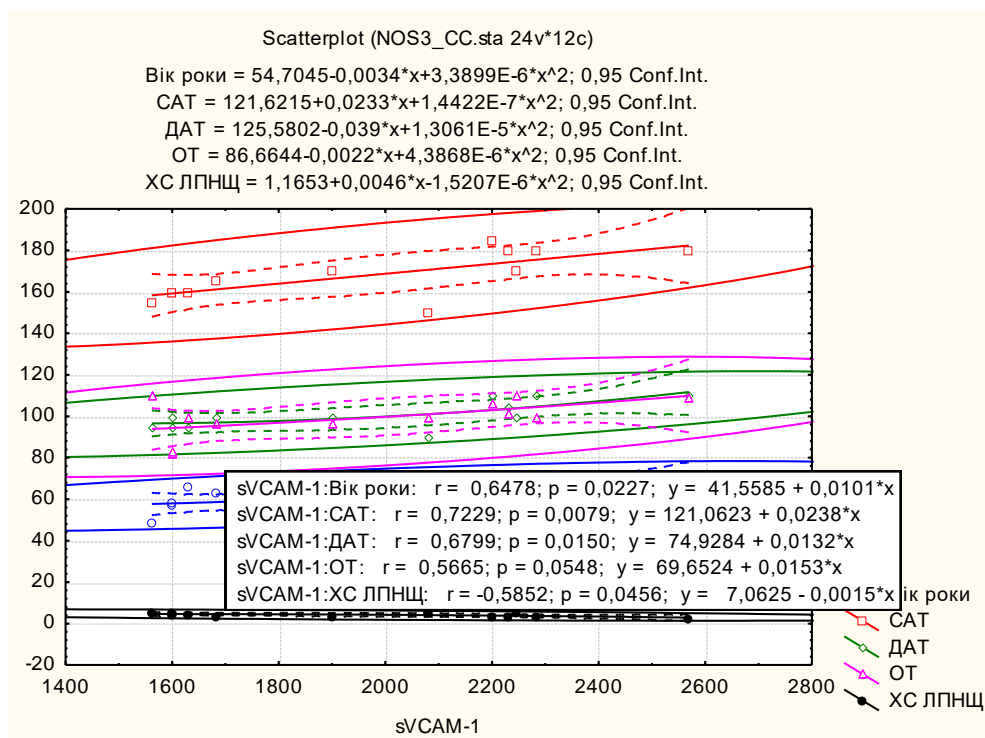


Рисунок 5.14. Зв'язки sVCAM-1 із окремими клінічно-антропометричними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *СС*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744)

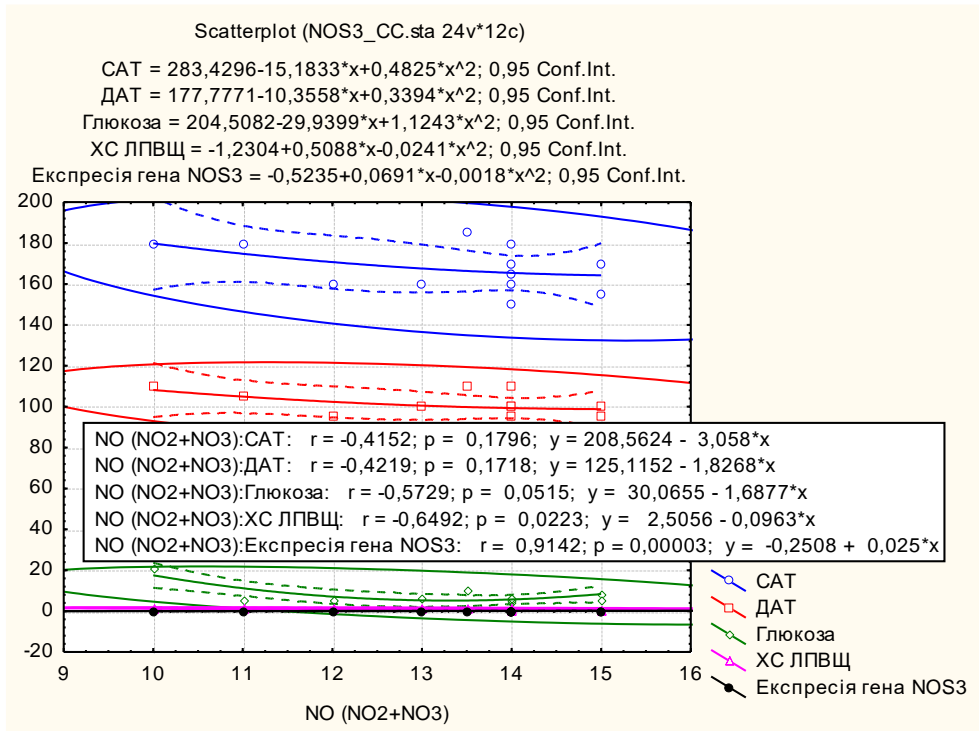


Рисунок 5.15. Зв'язки NO(NO₂+NO₃) із окремими клінічними і лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв СС-генотипу гена NOS3 (rs2070744)

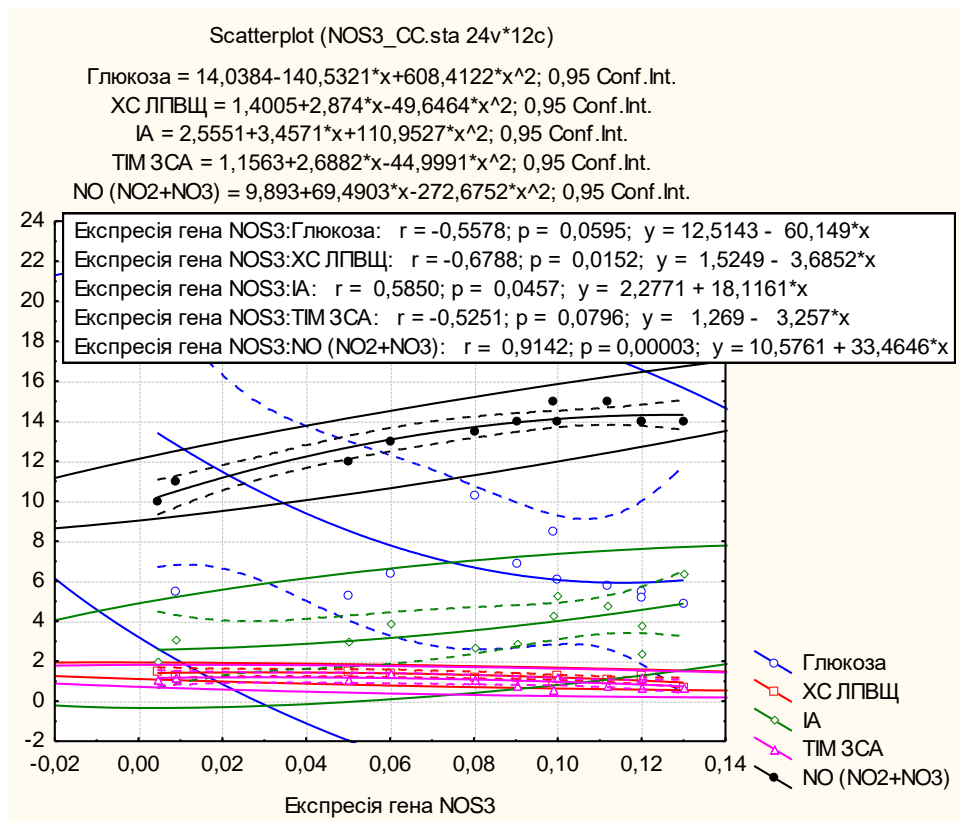


Рисунок 5.16. Зв'язки мРНК NOS3 із окремими клінічно-антропометричними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв СС-генотипу гена NOS3 (rs2070744)

Кореляції клінічних, антропометричних та лабораторних показників у пацієнтів із ЕАГ носіїв *СС*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) (табл. 5.4, рис. 5.17-5.21) засвідчили зворотний зв'язок ЕЗВДПА із ТІМ ЗСА ($r=-0,50$; $p=0,002$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,36$; $p=0,035$), прямий – з ІА ($r=0,50$; $p=0,002$) (рис. 5.17).

ТІМ ЗСА прямо корелює з рівнем ТГ ($r=0,46$; $p=0,005$), D ЗСА ($r=0,85$; $p<0,001$) і sVCAM-1 ($r=0,49$; $p=0,003$), зворотно з ХС ЛПВЩ ($r=-0,35$; $p=0,038$) та ЕЗВДПА ($r=-0,50$; $p=0,002$) (рис. 5.18). Вміст sVCAM-1 окрім ТІМ ЗСА, як вказано вище, залежить прямо від D ЗСА ($r=0,36$; $p=0,032$) та зворотно асоціює з рівнем метаболітів NO крові та експресією гена NOS3 ($r=-0,41$; $p=0,014$) (рис. 5.19).

Сумарні метаболіти NO (NO_2+NO_3) негативно корелюють із віком та концентрацією sVCAM-1 ($r=-0,35$; $p=0,039$ і $r=-0,41$; $p=0,014$) і позитивно – з транскрипційною активністю гена NOS3 та ІМТ ($r=0,92$; $p<0,001$ і $r=0,36$; $p=0,032$), відповідно (рис. 5.20).

Експресія гена NOS3 позитивно корелює з рівнем метаболітів NO і негативно з sVCAM-1, як зазначено вище, а також прямо залежить від вмісту глюкози крові ($r=0,35$; $p=0,039$) (рис. 5.21).

У *СС*-носіїв гена *GNB3* (rs5443) вік прямо корелює з тяжкістю ЕАГ ($r=0,55$; $p=0,001$), САТ ($r=0,60$; $p<0,001$) і ДАТ ($r=0,39$; $p=0,019$), а також зворотно з рівнем сумарних метаболітів NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,35$; $p=0,039$). Тяжкість ЕАГ напряму залежить від віку ($r=0,55$; $p=0,001$), САТ і ДАТ ($r=0,90$ і $r=0,79$; $p<0,001$), ОТ ($r=0,41$; $p=0,014$), ОТ/ОС ($r=0,39$; $p=0,021$) і рівня ТГ ($r=0,48$; $p=0,003$). ІМТ – із ОТ і ОС ($r=0,69$ і $r=0,75$; $p<0,001$) та метаболітами NO (NO_2+NO_3) ($r=0,36$; $p=0,032$).

Таблиця 5.4

Кореляції (r) ендотеліальної функції і товщини "інтима-медіа" з клінічними, антропометричними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу із СС-генотипом гена *GNB3* (rs5443)

Показники	ЕЗВДПА	ТІМ ЗСА	sVCAM-1	NO NO ₂ +NO ₃	Експресія гена NOS3
Вік	0,15	-0,03	0,19	-0,35 P=0,039	-0,26
Стать	-0,11	0,23	0,02	0,04	-0,05
Тяжкість ЕАГ	-0,04	-0,05	0,01	0,06	-0,01
САТ	-0,01	0,01	-0,03	0,15	0,08
ДАТ	-0,06	0,01	0,02	0,14	0,11
ІМТ	-0,23	0,10	-0,14	0,36 P=0,032	0,30
ЦД 2	0,09	0,21	0,03	0,19	0,18
Куріння	0,06	-0,17	-0,11	0,04	0,16
ОТ	-0,06	-0,24	-0,08	0,11	0,10
ОС	-0,27	-0,05	0,02	0,12	0,10
ОТ/ОС	0,20	-0,30	0,14	0,03	0,03
Сімейний анамнез ССЗ	0,19	-0,16	0,03	0,01	0,11
Глюкоза	0,13	-0,13	-0,02	0,33 P=0,055	0,35 P=0,039
ЗХС	0,15	0,30	0,05	0,18	0,16
ТГ	0,24	0,46 P=0,005	-0,08	-0,01	-0,04
ХС ЛПВЩ	-0,36 P=0,035	-0,35 P=0,038	0,12	0,06	0,01
ХС ЛПНЩ	0,25	0,21	0,03	0,16	0,17
ІА	0,50 P=0,002	0,14	-0,05	0,06	0,11
ЕЗВДПА	1,0	-0,50 P=0,002	-0,28	-0,05	-0,01
ТІМ ЗСА	-0,50 P=0,002	1,0	0,49 P=0,003	0,03	-0,03
D ЗСА	-0,26	0,85 P<0,001	0,36 P=0,032	0,12	0,07
sVCAM-1	-0,28	0,49 P=0,003	1,0	-0,41 P=0,014	-0,41 P=0,014
NO(NO ₂ +NO ₃)	0,29	0,03	-0,41 P=0,014	1,0	0,92 P<0,001
Експресія гена NOS3	0,01	-0,03	-0,41 P=0,014	0,92 P<0,001	1,0

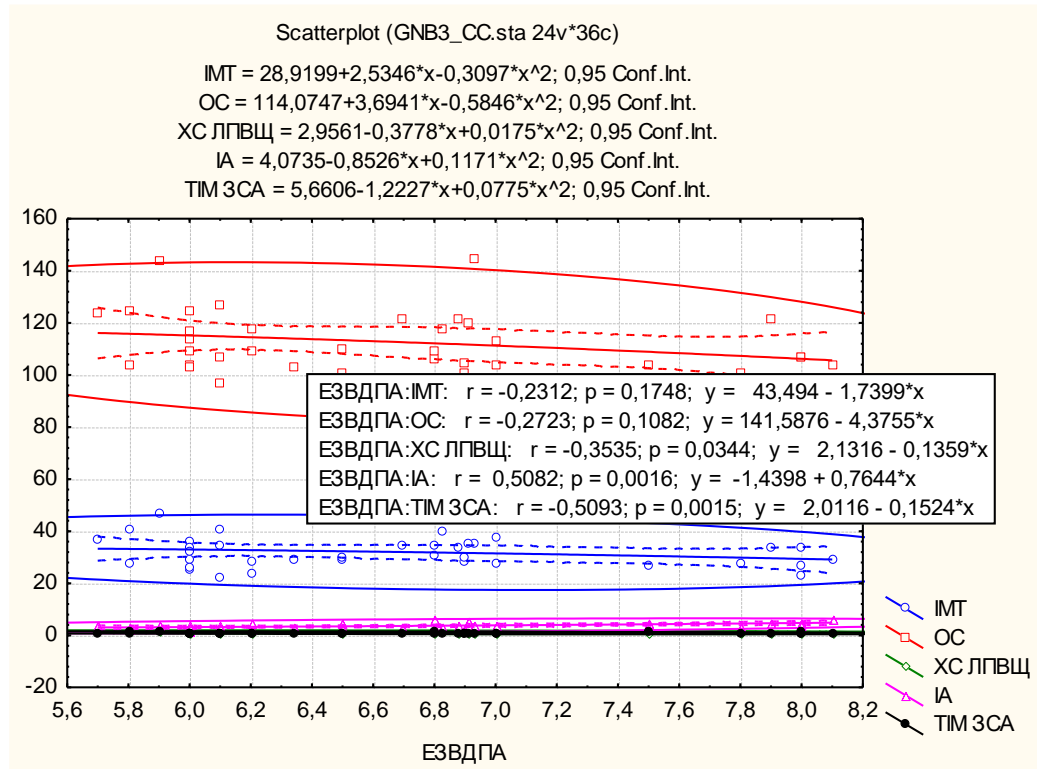


Рисунок 5.17. Зв'язки ЕЗВДПА із окремими лабораторними показниками у хворих носіїв *СС*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

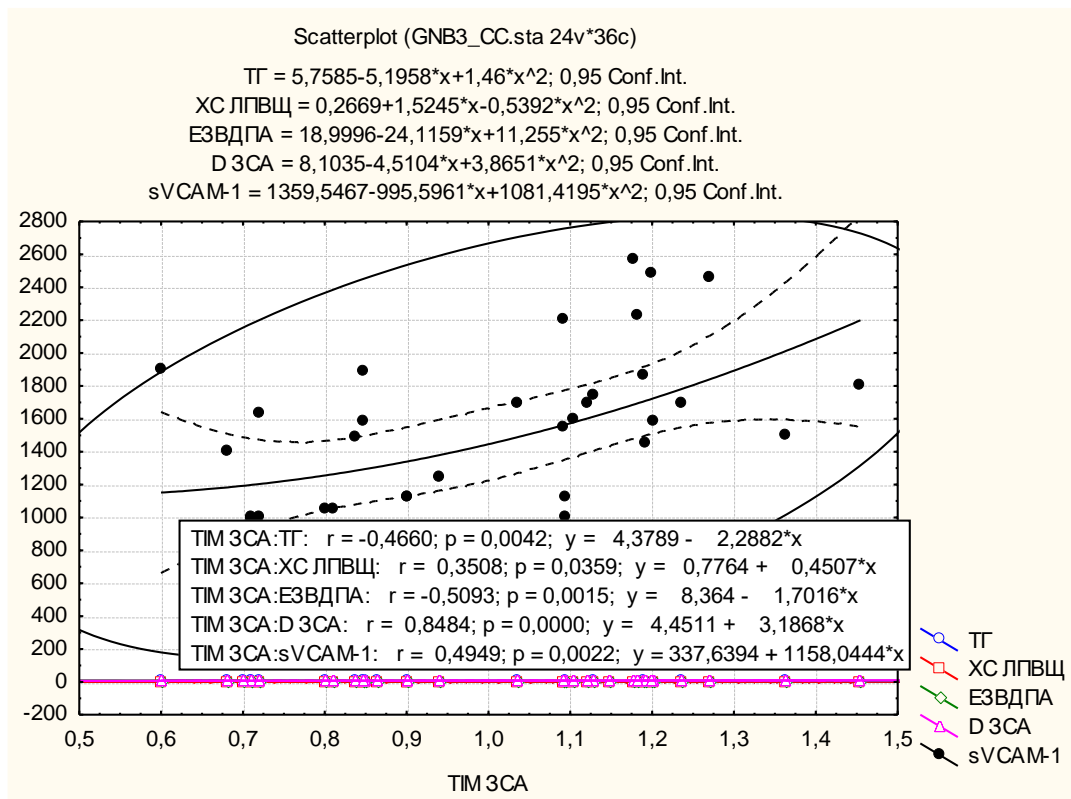


Рисунок 5.18. Зв'язки TIM ЗСА із окремими лабораторно-інструментальними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *СС*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

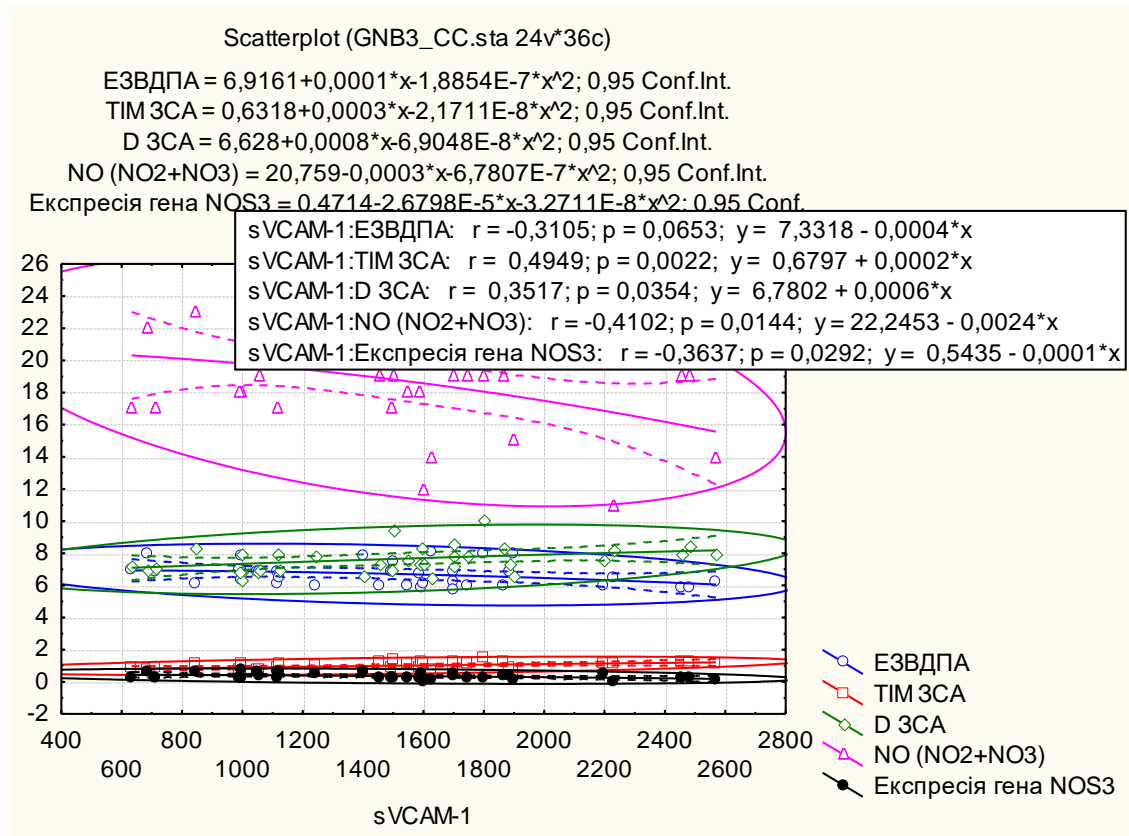


Рисунок 5.19. Зв'язки sVCAM-1 із окремими лабораторно-інструментальними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв СС-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

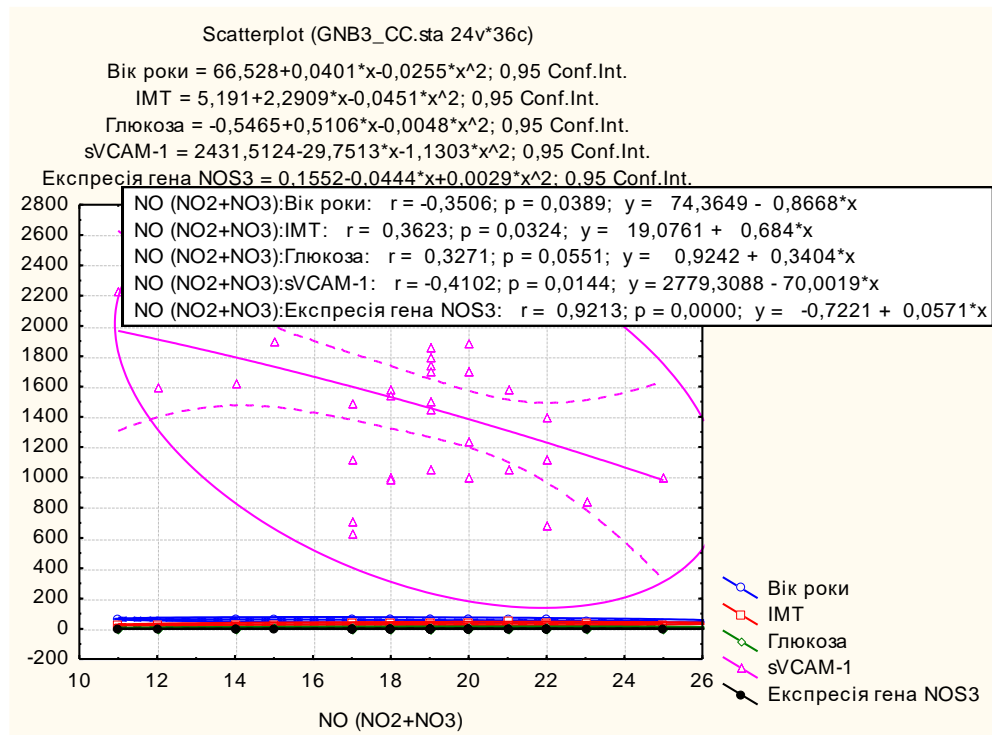


Рисунок 5.20. Зв'язки сумарних метаболітів NO із окремими лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв СС-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

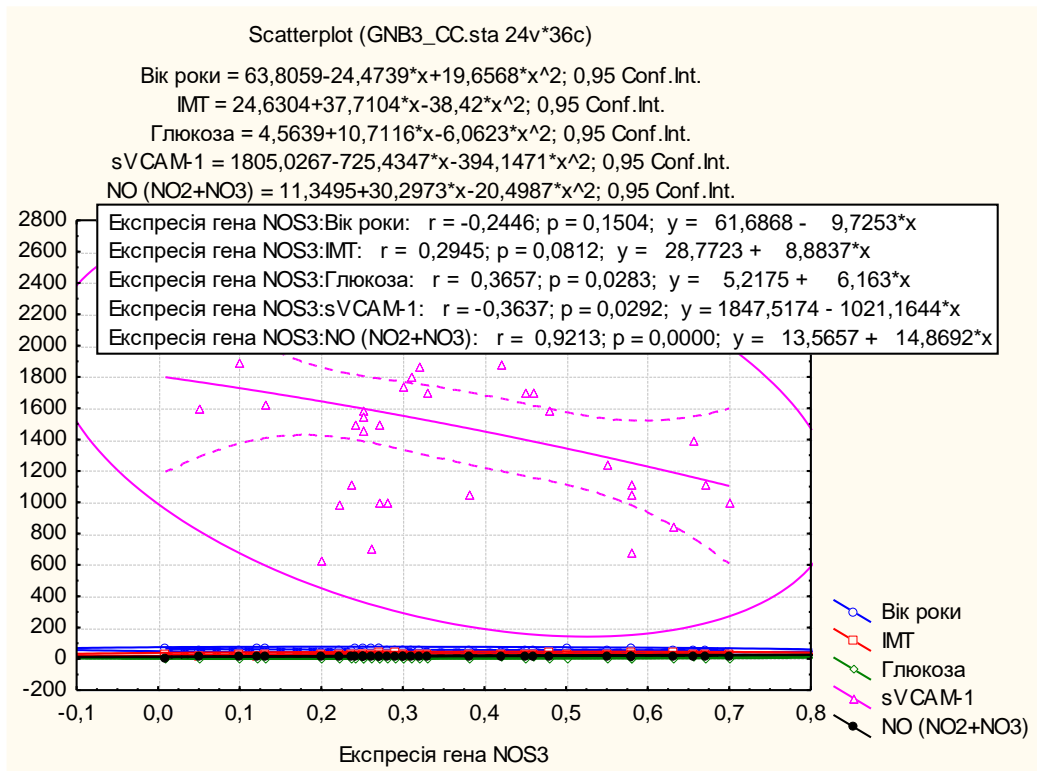


Рисунок 5.21. Зв'язки транскрипційної активності гена NOS3 із окремими лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

Кореляційна матриця показників ендотеліальної функції, ТІМ, антропометричних та клінічно-лабораторних параметрів у хворих на ЕАГ із *CT*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) (табл. 5.5, рис. 5.22-5.26) підтвердила негативний зв'язок ЕЗВДПА із ТІМ ЗСА ($r = -0,49$; $p = 0,006$). ТІМ ЗСА при цьому прямо корелювала з D ЗСА та sVCAM-1 ($r = 0,85$; $p < 0,001$ і $r = 0,43$; $p = 0,016$). Показник sVCAM-1 – із глюкозою ($r = 0,47$; $p = 0,009$), ТІМ ЗСА і D ЗСА ($r = 0,43$; $p = 0,016$ і $r = 0,39$; $p = 0,032$), зворотно – з NO та експресією гена NOS3 ($r = -0,60$ і $r = -0,56$; $p = 0,001$). Метаболіти NO негативно залежали від рівня глюкози ($r = -0,38$; $p = 0,037$) і sVCAM-1, зате прямо – від експресії гена NOS3 ($r = 0,94$; $p < 0,001$). Транскрипційна активність гена NOS3 прямо впливає на рівень метаболітів монооксиду нітрогену і зворотно на вміст sVCAM-1.

У *CT*-носіїв гена *GNB3* (rs5443) вік прямо корелює з наявністю ЦДЗ ($r = 0,46$; $p = 0,01$), рівнів ЗХС ($r = 0,40$; $p = 0,028$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,48$; $p = 0,008$), ІА ($r = 0,46$; $p = 0,01$). Тяжкість ЕАГ залежить від САТ і ДАТ ($r = 0,87$ і $r = 0,82$;

$p < 0,001$). ЦД 2 у даних хворих пов'язаний напряму з віком ($r=0,46$; $p=0,01$), рівнем глюкози крові ($r=0,54$; $p=0,002$), ЗХС ($r=0,36$; $p=0,048$), ХС ЛПНЩ ($r=0,36$; $p=0,048$) та ІА ($r=0,47$; $p=0,009$).

Таблиця 5.5

Кореляції (r) ендотеліальної функції і товщини "інтима-медіа" з клінічними, антропометричними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу із СТ-генотипом гена *GNB3* (rs5443)

Показники	ЕЗВДПА	ТІМ ЗСА	sVCAM-1	NO NO ₂ +NO ₃	Експресія гена NOS3
Вік	0,11	-0,08	0,06	-0,30	-0,28
Стать	-0,03	0,05	0,13	-0,10	-0,06
Тяжкість ЕАГ	-0,11	0,16	0,09	-0,24	-0,29
САТ	-0,19	0,22	0,05	-0,05	-0,13
ДАТ	-0,08	0,11	0,05	-0,12	-0,23
ІМТ	-0,18	-0,10	0,001	0,18	0,13
ЦД 2	-0,03	-0,26	0,05	-0,15	0,04
Куріння	-0,15	-0,01	-0,17	0,26	0,19
ОТ	-0,07	-0,14	-0,10	0,07	0,03
ОС	-0,19	-0,18	-0,04	0,11	0,05
ОТ/ОС	0,10	-0,04	-0,09	-0,01	-0,01
Сімейний анамнез ССЗ	-0,17	0,07	-0,14	-0,14	-0,01
Глюкоза	-0,20	0,09	0,47 P=0,009	-0,38 P=0,037	-0,22
ЗХС	-0,01	0,11	-0,15	0,17	0,16
ТГ	0,16	0,33	0,20	0,10	0,08
ХС ЛПВЩ	-0,19	0,13	-0,07	0,01	0,03
ХС ЛПНЩ	0,03	0,03	-0,13	0,16	0,15
ІА	0,16	0,01	-0,10	0,16	0,14
ЕЗВДПА	1,0	-0,49 P=0,006	-0,12	-0,12	-0,10
ТІМ ЗСА	-0,49 P=0,006	1,0	0,43 P=0,016	-0,18	-0,21
D ЗСА	-0,31	0,85 P<0,001	0,39 P=0,032	-0,25	-0,21
sVCAM-1	-0,11	0,43 P=0,016	1,0	-0,60 P=0,001	-0,56 P=0,001
NO(NO ₂ +NO ₃)	-0,12	-0,18	-0,60 P=0,001	1,0	0,94 P<0,001
Експресія гена NOS3	-0,10	-0,21	-0,56 P=0,001	0,94 P<0,001	1,0

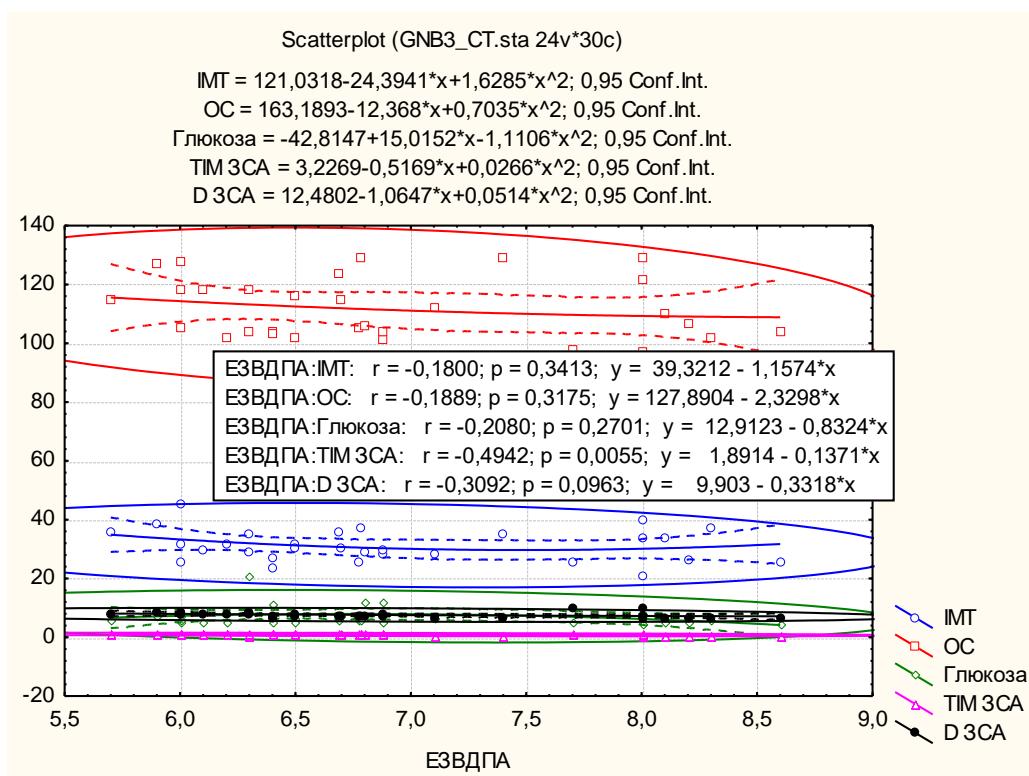


Рисунок 5.22. Зв'язки ЕЗВДПА із окремими антропометричними, лабораторними та інструментальними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *CT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

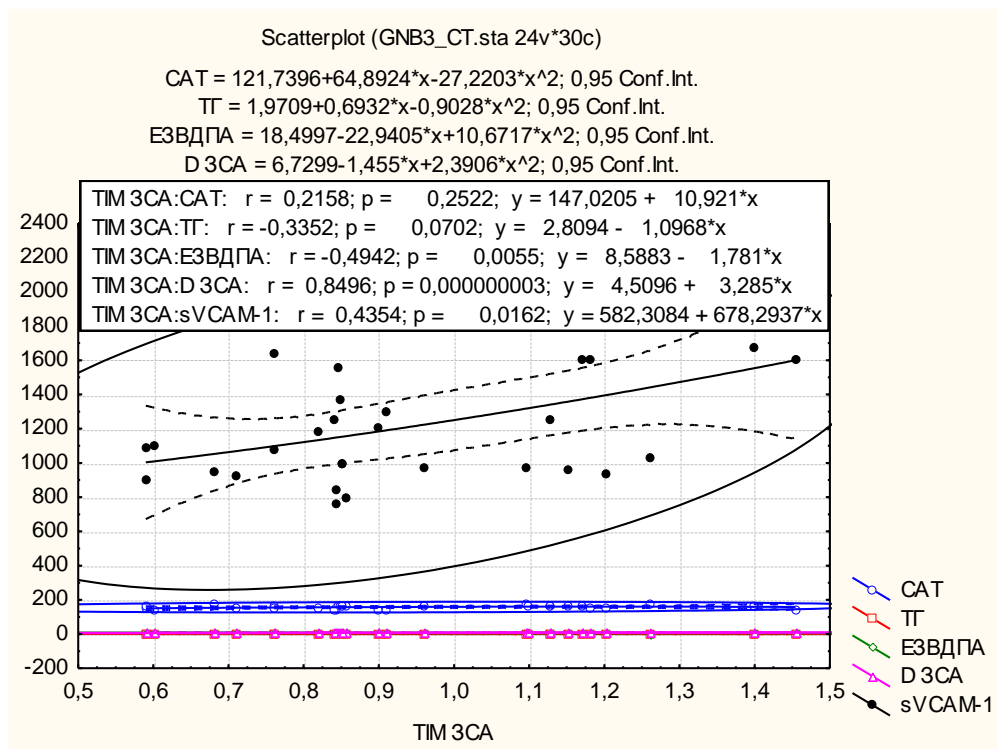


Рисунок 5.23. Зв'язки ТІМ ЗСА із окремими клінічними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *CT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

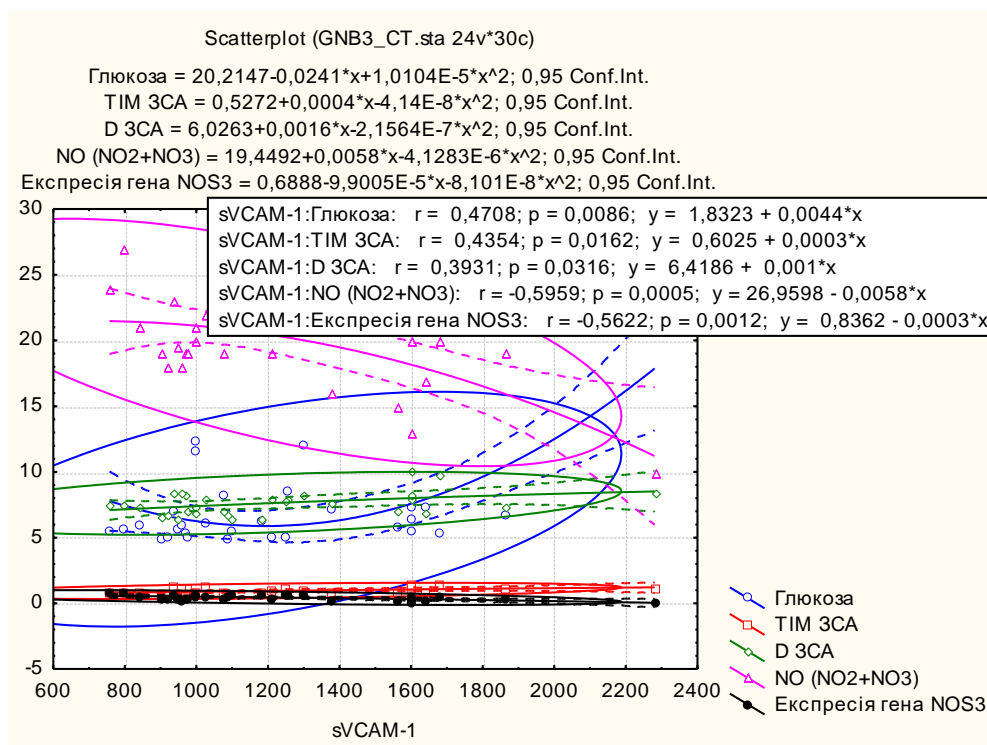


Рисунок 5.24. Зв'язки sVCAM-1 із окремими клінічними, лабораторними та інструментальними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв CT-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

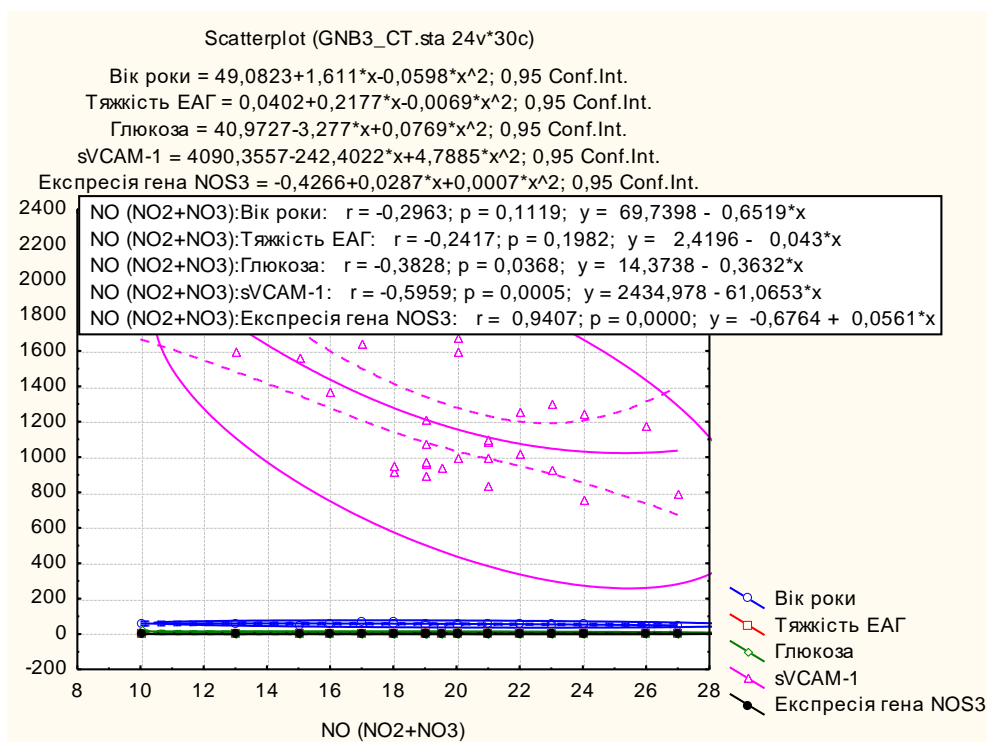


Рисунок 5.25. Зв'язки сумарних монооксиду нітрогену із окремими клінічними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв CT-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

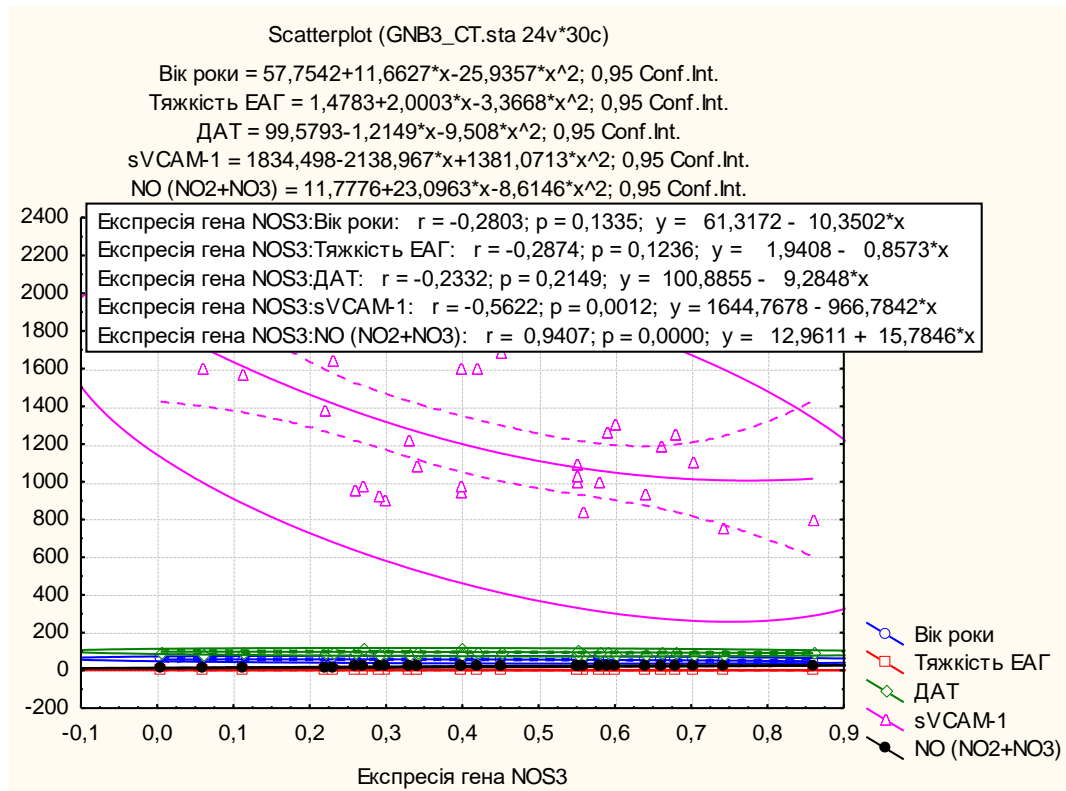


Рисунок 5.26. Зв'язки транскрипційної активності гена NOS3 із окремими клінічними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *CT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

Кореляції окремих антропометричних, клінічних, іструментальних і лабораторних показників у хворих на ЕАГ із *TT*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) (табл. 5.6, рис. 5.27-5.31) засвідчили, що ЕЗВДПА зворотно залежить від ДАТ ($r = -0,84$; $p = 0,036$); рівень сумарних метаболітів монооксиду нітрогену зменшується з віком ($r = -0,82$; $p = 0,047$), а також прямо сильно пов'язаний із транскрипційною активністю гена ($r = 0,99$; $p < 0,001$).

У *TT*-носіїв гена *GNB3* (rs5443) тяжкість ЕАГ напряду залежить від САТ ($r = 0,80$; $p = 0,048$) і ДАТ ($r = 0,89$; $p = 0,016$). ІМТ прямо корелює зі статтю – більший у чоловіків ($r = 0,82$; $p = 0,047$), наявності ЦД2 ($r = 0,82$; $p = 0,047$), із ОТ ($r = 0,88$; $p = 0,021$), ОТ/ОС ($r = 0,90$; $p = 0,015$). ЦД2 пов'язаний із чоловічою статтю ($r = 0,95$; $p = 0,007$), ІМТ ($r = 0,82$; $p = 0,047$), ОТ ($r = 0,85$; $p = 0,031$), ОТ/ОС ($r = 0,91$; $p = 0,012$), рівнем глюкози крові ($r = 0,89$; $p = 0,017$).

Таблиця 5.6

Кореляції (r) ендотеліальної функції і товщини "інтима-медіа" з окремими клінічними, антропометричними, інструментальними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу із *TT*-генотипом гена *GNB3* (rs5443)

Показники	ЕЗВДПА	ТІМ ЗСА	sVCAM-1	NO NO ₂ +NO ₃	Експресія гена NOS3
Вік	0,43	-0,01	0,70	-0,82 P=0,047	-0,76
Стать	0,52	-0,38	0,24	-0,55	-0,65
Тяжкість ЕАГ	-0,78	0,26	-0,47	0,37	0,33
САТ	-0,77	0,32	-0,37	0,44	0,33
ДАТ	-0,84 P=0,036	0,32	-0,44	0,44	0,35
ІМТ	-0,25	0,41	0,06	0,48	0,60
ЦД 2	-0,52	0,38	-0,24	0,55	0,65
Куріння	0,18	-0,47	0,07	-0,25	-0,14
ОТ	-0,38	0,47	-0,26	0,63	0,73
ОС	-0,42	0,65	-0,32	0,63	0,66
ОТ/ОС	-0,17	0,10	-0,09	0,42	0,56
Сімейний анамнез ССЗ	0,35	-0,69	-0,37	0,04	0,14
Глюкоза	-0,32	0,29	-0,11	0,22	0,33
ЗХС	0,01	0,60	0,72	-0,16	-0,15
ТГ	0,18	0,61	0,71	-0,36	-0,34
ХС ЛПВЩ	0,26	-0,08	0,01	0,30	0,43
ХС ЛПНЩ	-0,07	0,25	0,50	0,04	0,05
ІА	-0,10	0,64	0,70	-0,23	-0,26
ЕЗВДПА	1,0	-0,67	0,52	-0,74	-0,68
ТІМ ЗСА	-0,67	1,0	0,10	0,35	0,32
D ЗСА	-0,40	0,79	0,51	-0,18	-0,18
sVCAM-1	0,52	0,10	1,0	-0,77	-0,72
NO(NO ₂ +NO ₃)	-0,74	0,34	-0,77	1,0	0,99 P<0,001
Експресія гена NOS3	-0,68	0,32	-0,72	0,99 P<0,001	1,0

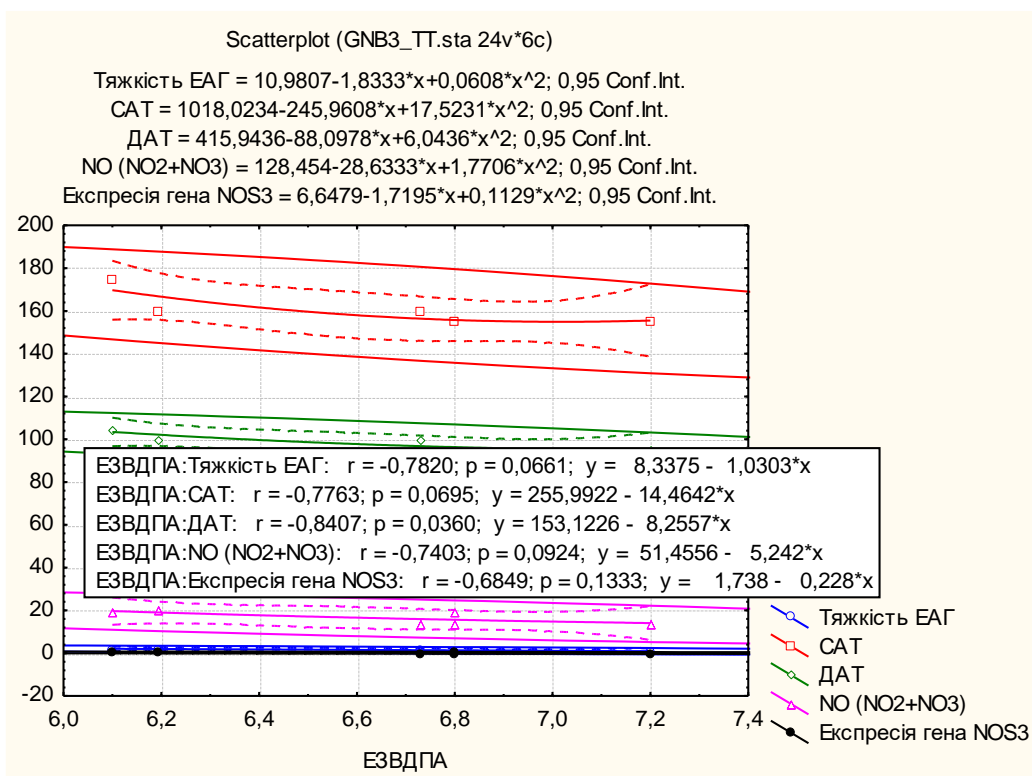


Рисунок 5.27. Зв'язки ЕЗВДПА із окремими клінічними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

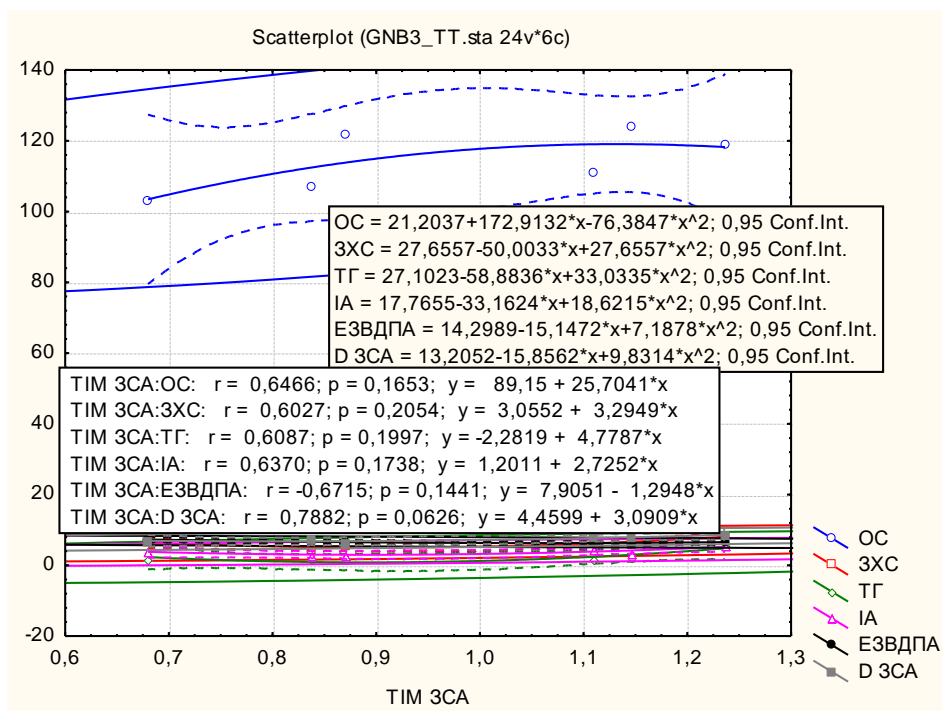


Рисунок 5.28. Зв'язки ТІМ ЗСА із окремими лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

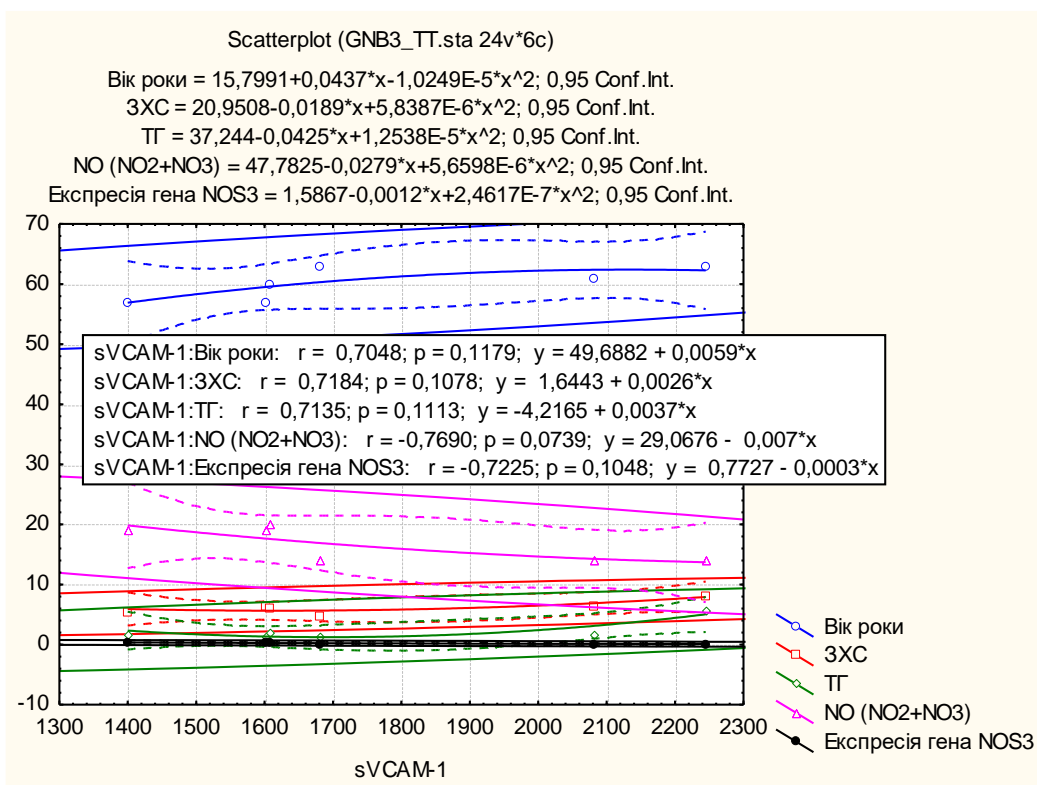


Рисунок 5.29. Зв'язки sVCAM-1 із віком та окремими лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію із *TT*-генотипом гена *GNB3*

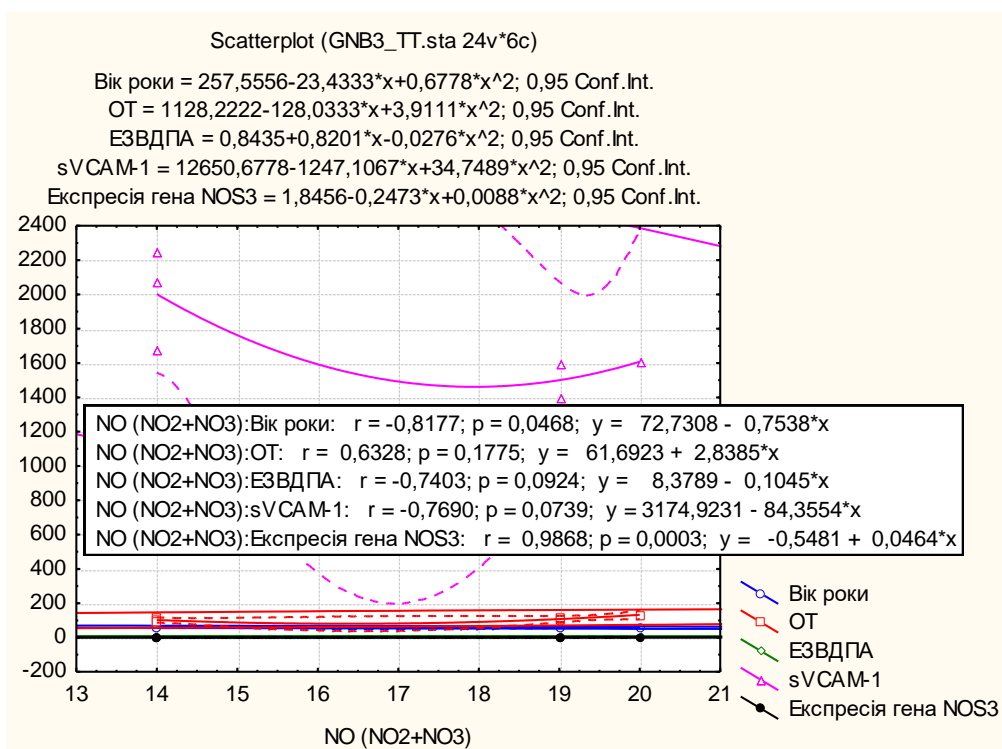


Рисунок 5.30. Зв'язки рівня сумарних метаболітів монооксиду нітрогену із віком та окремими лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

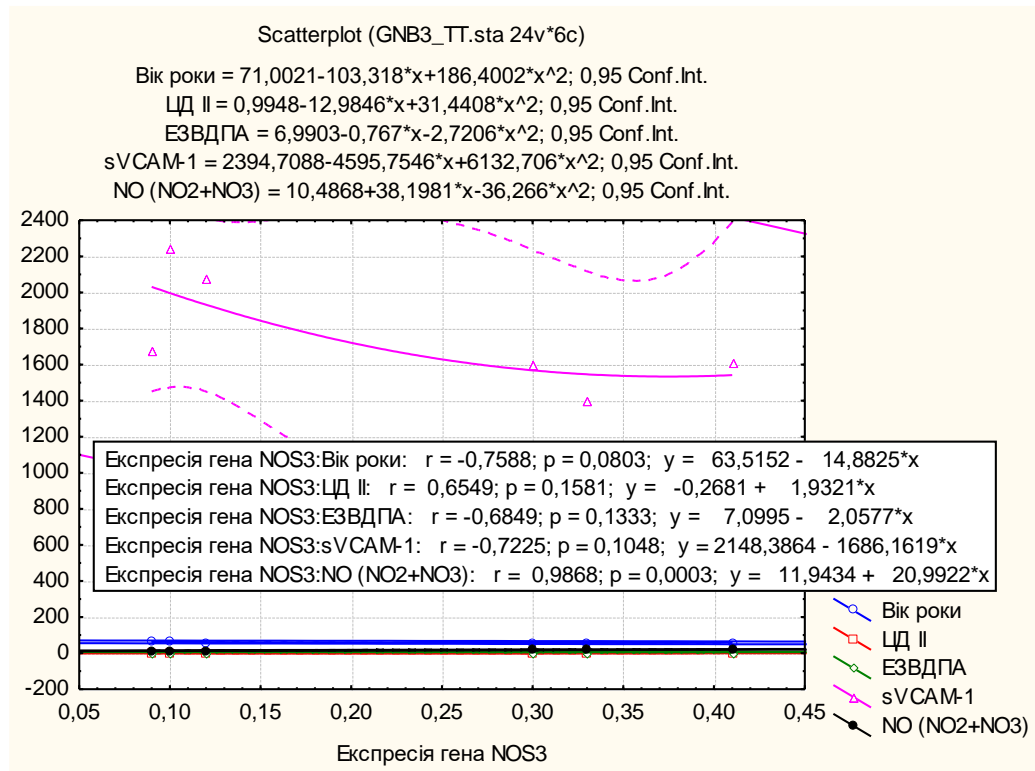


Рисунок 5.31. Зв'язки транскрипційної активності гена NOS3 із окремими клінічними та лабораторними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443)

Висновки. Кореляційний аналіз показників ендотеліальної функції, ТІМ, антропометричних, демографічних, клінічних та метаболічних параметрів у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) засвідчив, що:

➤ на тяжкість ЕАГ прямо впливає рівень САТ і ДАТ ($r=0,67-0,90$; і $r=0,61-0,89$; $p \leq 0,035-0,001$) незалежно від поліморфних варіантів аналізованих генів, а також вік ($r=0,55$; $p=0,001$), ОТ ($r=0,41$; $p=0,014$), ОТ/ОС ($r=0,39-0,44$; $p \leq 0,046-0,021$) у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744) і *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443), окремі показники обміну ліпідів – ТГ ($r=0,36-0,48$; $p \leq 0,026-0,003$), ХС ЛПНЩ ($r=0,32$; $p=0,045$), чи ІА ($r=0,46$; $p=0,003$) у власників *TC*-генотипу гена *NOS3* та *C*-алеля гена *GNB3*; рівня глюкози ($r=0,74$; $p=0,006$) і наявності ЦД2 ($r=0,77$; $p=0,003$) у осіб із *CC*-генотипом гена *NOS3*;

➤ ЕЗВДПА зворотно корелює з рівнем ТГ ($r=-0,45$; $p=0,042$), ТІМ ЗСА ($r=-0,88$ / $-0,44$; $P\leq 0,006-0,001$) і D ЗСА ($r=-0,73$; $P<0,001$) у носіїв *T*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) та *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); із sVCAM-1 ($r=-0,41$; $p=0,009$), показником ІА ($r=-0,69$; $p=0,013$) – у власників *C*-алеля гена *NOS3* та зворотно залежить від ДАТ ($r=-0,84$; $p=0,036$) – у хворих із *TT*-генотипом гена *GNB3*;

➤ ТІМ ЗСА прямо з помірною силою пов'язана із показниками ліпідного профілю: ТГ, ЗХС ($r=0,35-0,46$; $p\leq 0,05-0,005$), чи ХС ЛПВЩ ($r=-0,61$ / $-0,35$; $p\leq 0,038-0,036$), сильно – із D ЗСА ($r=0,74-0,91$; $p<0,001$) незалежно від алельного стану гена *NOS3* (rs2070744) та у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); зворотний зв'язок виявили із ЕЗВДПА ($r=-0,88$ / $-0,44$; $P\leq 0,006-0,001$) у носіїв *T*-алеля гена *NOS3* та *C*-алеля гена *GNB3*; окрім того, із рівнем sVCAM-1 ($r=0,43-0,63$; $p\leq 0,016-0,001$) та метаболітами NO (NO_2+NO_3) ($r=0,42$; $p=0,008$) – у хворих із гетерозиготним *TC*-варіантом гена *NOS3* і *CT*-генотипом гена *GNB3*; а також із курінням ($r=-0,60$; $p=0,04$) – у *CC*-носіїв гена *NOS3*;

➤ Вміст sVCAM-1 підвищується з віком ($r=0,44-0,65$; $p\leq 0,045-0,023$), напряду залежить від ЗХС ($r=0,43$; $p=0,052$), чи ХС ЛПНЩ ($r=0,58$; $p=0,046$) і зворотно від ХС ЛПВЩ ($r=-0,49$; $p=0,024$) незалежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744); sVCAM-1 прямо помірно корелює з ТІМ ЗСА ($r=0,43-0,63$; $p\leq 0,016-0,001$), D ЗСА ($r=0,36-0,46$; $p\leq 0,032-0,003$), зворотно – з вмістом сумарних метаболітів NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,60$ / $-0,41$; $p\leq 0,014-0,001$), ЕЗВДПА ($r=-0,41$; $p=0,009$) у носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3* та *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); зворотно залежить від експресії гена *NOS3* ($r=-0,56$ / $-0,41$; $p\leq 0,014-0,001$) у власників *C*-алеля гена *GNB3*; пов'язаний напряду із показниками САТ і ДАТ ($r=0,72$; $p=0,008$ і $r=0,68$; $p=0,015$) та погранично зі зростанням ОТ ($r=0,57$; $p=0,055$) у *CC*-носіїв гена *NOS3*, глюкозою ($r=0,47$; $p=0,009$) – у носіїв *CT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443).

➤ Рівень метаболітів монооксиду нітрогену (NO_2+NO_3) зворотно корелює з віком ($r=-0,82$ / $-0,36$; $p\leq 0,044-0,001$) і прямо – з транскрипційною

активністю гена *NOS3* ($r=0,54-0,99$; $p\leq 0,012-0,001$) незалежно від генотипів гена *NOS3* (rs2070744) та гена *GNB3* (rs5443); із показниками ліпідно-вуглеводного обміну: ЗХС ($r=0,50$; $p=0,001$), ХС ЛПНЩ ($r=0,48$; $p=0,002$), ІА ($r=0,47$; $p=0,002$), чи ХС ЛПВЩ ($r=-0,65$; $p=0,022$), погранично ТГ ($r=0,57$; $p=0,053$), зворотно – із глюкозою крові ($r=-0,57/-0,38$; $p\leq 0,052-0,037$) у носіїв *C*-алеля гена *NOS3* і *T*-алеля гена *GNB3*; а також із sVCAM-1 ($r=-0,41/-0,34$; $p\leq 0,039-0,014$), ТІМ ЗСА ($r=0,36-0,42$; $p\leq 0,032-0,008$) у *TC*-носіїв гена *NOS3* і власників *CC*-генотипу гена *GNB3*; зі статтю ($r=-0,32$; $p=0,044$) – вищий рівень метаболітів NO у чоловіків-носіїв *C*-алеля гена *NOS3*.

➤ Транскрипційна активність гена *NOS3* прямо корелює з рівнем NO (NO_2+NO_3) ($0,54-0,99$; $p\leq 0,012-0,001$) незалежно від алельного стану аналізованих генів; вища у чоловіків ($r=-0,43$; $p=0,006$), погранично зв'язана з курінням ($r=0,31$; $p=0,052$), збільшенням ОТ/ОС ($r=0,32$; $p=0,05$) у носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3*, а також із ІА ($r=0,59$; $p=0,046$) і зворотно асоціює з ХС ЛПВЩ ($r=-0,68$; $p=0,015$) у *CC*-носіїв гена *NOS3* та рівнем sVCAM-1 ($r=-0,56/-0,41$; $p\leq 0,014-0,001$) у власників *C*-алеля гена *GNB3*; прямо корелює із рівнем глюкози ($r=0,35$; $p=0,039$) у осіб із *CC*-генотипом гена *GNB3*;

➤ ІМТ корелює з жіночою статтю ($r=0,58$; $p=0,006$) у носіїв *T*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) та із чоловічою ($r=0,82$; $p=0,047$) у власників *TT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443), а також із ОТ і ОС ($r=0,69-0,75$ і $r=0,63-0,77$; $p\leq 0,027-0,001$), чи ОТ/ОС ($r=0,90$; $p=0,015$) незалежно від поліморфних варіантів аналізованих генів; із рівнем метаболітів NO (NO_2+NO_3) ($r=0,36$; $p=0,032$) у носіїв *CC*-генотипу гена *GNB3* та появою ЦД2 ($r=0,82$; $p=0,047$) у осіб із *TT*-генотипом гена *GNB3* (rs5443);

➤ Вік у обстежених прямо впливає на САТ ($r=0,36-0,60$; $p\leq 0,024-0,001$) і ДАТ ($r=0,39$; $p=0,019$), тяжкість ЕАГ ($r=0,55$; $p=0,001$), рівень ЗХС ($r=0,40$; $p=0,028$), ХС ЛПНЩ ($r=0,35-0,48$; $p\leq 0,029-0,008$), ІА ($r=0,39-0,046$; $p\leq 0,015-0,01$) і ТГ ($r=0,44$; $p=0,048$) та зворотно асоціює із концентрацією у крові NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,71/-0,35$; $p\leq 0,039-0,001$) і експресією гена *NOS3* ($r=-0,49$; $p=0,025$) у носіїв *T*-алеля гена *NOS3*

(rs2070744) та С-алеля гена *GNB3* (rs5443). Тоді як у хворих із С-алелем гена *NOS3* вік корелює із sVCAM-1 ($r=0,44-0,65$; $p\leq 0,045-0,023$); а також вік прямо асоціює із ЦД2 ($r=0,46-0,55$; $p\leq 0,01-0,009$), вмістом глюкози крові ($r=0,52$; $p=0,017$), але тільки у власників *TT*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744) та С-алеля гена *GNB3* (rs5443);

➤ Куріння асоціює зі чоловічою статтю ($r=-0,35$; $p=0,031$), більшим ІМТ, ОТ ($r=0,62$; $p<0,001$), ОС ($r=0,46$; $p=0,004$) та ОТ/ОС ($r=0,34$; $p=0,033$) у носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744);

➤ Рівень ЗХС зв'язаний прямо із ХС ЛПНЩ та ІА ($r=0,96$ і $r=0,55$; $p<0,001$), ТІМ ЗСА ($r=0,35$; $p=0,031$) і зворотно із ХС ЛПВЩ ($r=-0,36$; $p=0,024$) та NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,50$; $p=0,001$) у носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744); наявністю ЦД 2 ($r=0,36$; $p=0,048$) у носіїв *CT*-генотипу гена *GNB3* (rs5443).

➤ ЦД 2 у хворих на ЕАГ пов'язаний напряму помірною силою з віком ($r=0,46$; $p=0,01$), ЗХС ($r=0,36$; $p=0,048$), ХС ЛПНЩ ($r=0,36$; $p=0,048$) та ІА ($r=0,47$; $p=0,009$), із рівнем глюкози крові ($r=0,54-0,89$; $p\leq 0,017-0,002$), а також сильно із ІМТ ($r=0,82$; $p=0,047$) у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* та із чоловічою статтю ($r=0,95$; $p=0,007$), ОТ ($r=0,85$; $p=0,031$), ОТ/ОС ($r=0,91$; $p=0,012$) у осіб із *TT*-генотипом гена *GNB3* (rs5443).

Матеріали розділу 5 викладено в наступних публікаціях:

1. Сидорчук АР. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів. *Буковинський медичний вісник*. 2021; Т.25, №4(100):95-99. DOI:10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16

2. Sydorчук А, Sydorчук L, Gutnitska А, Margaryan А, Dzhuryak V, Sydorчук R, Iftoda O. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunc-

tion and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry Open-Access Journal*. 2023; 13(2):1-12. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.123>

3. Sydorчук А, Sydorчук L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Yu, Kyfiak P, Sydorчук R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology and Biophysics* 2023;42:179-190. Doi: 10.4149/gpb_2022060

4. Сидорчук АР. Асоціація тяжкості перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з поліморфними сайтами генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443). Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики" (24-25 грудня, 2021, Львів):38-40.

5. Сидорчук АР. Матриця кореляцій показників функції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію із антропометричними та клінічно-лабораторними показниками залежно від генетичних чинників. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності" (14-15 січня, 2022, Дніпро):48-50.

6. Sydorчук A, Vroniuk K, Sydorчук L, Semianiv M, Sydorчук R. Linkage between NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphism, carotid arteries structural changes and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e221-e222. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837728.29701.8d

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними ВООЗ високий АТ є основною модифікованою причиною передчасної смерті у світі та однією з глобальних цілей щодо профілактики неінфекційних захворювань [270, 294]. Моніторинг високого кров'яного тиску в усьому світі важливий для визначення відчутних та індивідуальних рішень для місцевої, національної та глобальної політики боротьби з високим АТ [78]. В аналізі NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) [43, 270] наведено дані, що кількість людей з гіпертонією у всьому світі у 2019 році перевищила 1 мільярд, і це число подвоїлося з 1990 року. У 2019 році поширеність гіпертонії серед дорослих віком 30-79 років становила 32% у жінок і 34% у чоловіків, що дуже подібно до рівня 1990 року – 32% (30-34%) і 32% (32-37%) серед жінок і чоловіків, відповідно. При цьому вдається контролювати високий АТ менш, ніж у п'ятої частини пацієнтів, що, зрештою, призводить до гіпертензивно-опосередкованого пошкодження органів-мішеней, першим з яких уражається ендотелій судин. З огляду на зазначене вище, вкрай важливими стають питання ранньої діагностики АТ, пошук інноваційних маркерів уражень органів-мішеней, розрахунку ризиків ускладнень і прогнозу тяжкості перебігу АТ у популяції [261].

Також недостатньо вивченими є патогенетичні ланки розвитку НМОД через системні (РААС), центральні, нейроендокринні, локальні впливи, молекулярно-генетичні механізми, метаболічний та імунологічний дисбаланс із формуванням ДЕ [172, 254, 255, 298]. Адже саме ендотелій судин один із перших пошкоджується за ССЗ, а розвиток ДЕ є предиктором атеросклерозу, ГІМ та інших судинних катастроф [66, 130, 213, 262]. При цьому спадкова схильність і генетична детермінація ДЕ та активності РААС залишається мало дослідженою темою, особливо в популяції мешканців України.

Метааналізи GWAS (Genome-Wide Association Studies) присвячені АТ, виконані за участі сотні тисяч суб'єктів, засвідчили, що АТ є полігенним захворюванням і реалізує себе у взаємодії із чинниками довкілля та

індивідуальними факторами ризику [202, 271, 291]. У Framingham Heart Study 100K Project "Genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness" виявили, що майже у 50% випадків варіації АТ успадковуються і визначаються генетичними чинниками [161]. GWAS на сьогодні ідентифіковано та відтворено понад 200 локусів генів, що помірно, чи слабо впливають на АТ. Однак цього недостатньо, щоб обґрунтувати багатовекторну спрямованість патогенезу дисфункції РААС і ураження органів-мішеней за ЕАГ. Також АГ підвищує ризик ускладнень: ІХС, фібриляції передсердь та серцевої недостатності. І тяжко відповісти в однозначно даному контексті, що є первинним – ДЕ, чи АГ. Тому встановлення можливих генетичних предиктів та метаболічних особливостей розвитку ДЕ дасть можливість запобігти прогресуванню АГ і навпаки.

Тому нашу увагу привернули гени, залучені в регуляцію функції ендотелію судин через продукцію та реліз монооксиду нітрогену відповідною синтазою (eNOS) та роботу гладенько-м'язового апарату як серцевого м'язу, так і судинної стінки - гуанін нуклеотид-зв'язувальний протеїн бета-3 (*GNB3*). Згідно бази даних GWAS та NCBI ген *NOS3* (*eNOS*) знаходиться на довгому плечі 7-ї хромосоми (7q35-36) і на сьогодні в ньому налічують 15 алельних варіантів, відомо близько 100 поліморфізмів [8], більша частина з яких розташовані в інтронах, які при сплайсингу вирізаються і не несуть інформації, 15 – в промоторних ділянках, частина в екзонах, більшість інформації кумулюється в епігеномі. Найбільш функціонально активним є промотор гена *NOS3*, який містить кілька поліморфних сайтів у тч -786Т/С (rs2070744). Встановлено, що нокаут гена eNOS асоціює зі зростанням середнього АТ на 15-20 мм рт.ст., мутація в промоторних ділянках – із еректильною дисфункцією, полікістозом нирок, розвитком ДЕ і ЕАГ за ЦД2, КХС, тощо [103, 153, 203, 233, 236]. -786Т/С поліморфізм гена *NOS3* впливає на транскрипційну активність і асоціює зі спазмом коронарних артерій [186]. Однак вплив поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744) на ТІМ, тяжкість ДЕ і перебігу ЕАГ та зміни метаболізму в українській популяції досі не досліджено.

Ген *GNB3* локалізований на короткому плечі 12-ї хромосоми (12p13), поліморфна ділянка якого охоплює 7,5 kb геномної ДНК і складається з 10 інтронів і 11 екзонів. Мутаційний 825T-алель гена *GNB3* (rs5443) в окремих дослідженнях асоціює з ДЕ у жінок із акушерським HELLP-синдромом [141], збільшенням маркерів пошкодження судинного ендотелію sE-селектину сироватки і ССЗ, відповідно [81, 97]. Однак у низці інших робіт подібної залежності не встановили [199].

У зв'язку з вище зазначеним, подальшого вивчення потребують метаболічні та молекулярно-генетичні механізми розвитку і прогресування ДЕ (за клінічними та діагностично-інструментальними показниками, гуморальними маркерами) у хворих на ЕАГ з урахуванням гендерних особливостей, наявності ожиріння, обміну ліпідів, глікемічного статусу у контексті адаптаційних механізмів патогенетичного захисту. Також, потребують деталізації і подальшого дослідження генетичні маркери *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) за ЕАГ з метою предикції розвитку ДЕ, ранньої діагностики та прогнозування можливого тяжчого клінічного перебігу недуги, появи ускладнень та виокремлення груп високого ризику.

Мета роботи: встановити механізми розвитку ендотеліальної дисфункції за есенційної АГ з урахуванням гуморальних і метаболічних маркерів, гендерних та молекулярно-генетичних предикторів.

У відборі хворих для дослідження керувались клінічною настановою з виявлення, діагностики і лікування АГ, затвердженою Державним експертним центром МОЗ України 2017 року [13], Наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 року [11] та рекомендаціями Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2018, 2021) [282, 297]. У дослідженні взяло участь 120 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів АТ та 48 практично здорових осіб-волонтерів (без серцево-судинної патології та захворювань з боку інших органів і систем у період загострення). Скринінговий відбір на відповідність критеріям включення / виключення пройшли 100 хворих на ЕАГ II ст із ураженням органів-мішеней (ГЛШ, атеросклеротичні бляшки на

ЗСА, потовщення ТІМ) без ускладнень, із помірним, високим, чи дуже високим ССР. Особи дослідної та контрольної груп не перебували у родинних стосунках.

Робота виконана з дотриманням основних вимог GCP і GLP, а також біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини. Протокол виконання дослідження схвалено Комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту СумДУ МОН України (Протокол №3/11 від 08.11.2021 року). Дослідження носило проспективний, одномоментний характер, було когортним, за зразком "контроль-випадок". Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у ньому.

Дизайн дослідження включав наступні етапи: 1) скринінг пацієнтів на відповідність критеріям включення і виключення; 2) комплексне обстеження залучених у дослідження осіб із виконанням загальноклінічних, антропометричних, інструментальних досліджень, лабораторних аналізів, а також, за потреби, консультації офтальмолога і невролога. Етап 3: поділ на групи; статистичне опрацювання отриманих даних. Етап 4: комплексний аналіз та узагальнення результатів дослідження; формулювання висновків і рекомендацій.

Розподіл на групи спостереження проводили за тяжкістю ДЕ, ЕАГ (за рівне АТ), показником ІМТ, поліморфними варіантами генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443), величиною ТІМ ЗСА (<0,9 мм, ≥0,9 мм), ОТ, співвідношення ОТ/ОС та з урахуванням статі.

Для виконання поставленої мети і реалізації завдань роботи застосували наступні *методи дослідження*: збір та аналіз анамнезу і скарг, антропометричний (вимірювання маси тіла, зросту, обводу талії, стегон), лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи у тч аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), креатинін, сечовина, сечова кислота, ліпіди); імуноферментний аналіз – для визначення рівня розчинної молекули адгезії судинних клітин

1 (sVCAM-1) крові; колориметричний метод – для встановлення рівня сумарних метаболітів NO крові – NO/нітрити/нітрати); генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для визначення поліморфізму генів *NOS3* (786T>C), *GNB3* (825C>T) та з'ясування транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК методом qRT-PCR зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу; інструментальні (ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ, УЗО нирок, ТІМ сонних артерій, ЕЗВД ПА); методи аналітичної статистики. За потреби хворі пройшли офтальмологічне та неврологічне обстеження. Генетичний аналіз виконали для 120 осіб (72 хворих і 48 практично здорових).

Середній вік хворих становив $57,85 \pm 8,02$ років, у групі контролю – $49,13 \pm 6,28$ років. Гендерний розподіл між групами спостереження вірогідно не відрізнявся: чоловіків та жінок було 25,0% та 75,0% серед хворих і 37,5% та 62,5% у контрольній групі, відповідно ($p > 0,05$). 68% хворих на ЕАГ мали обтяжений сімейний анамнез за серцево-судинною патологією, що було у 2,5 рази частіше, ніж у контролі – 27,08% ($p < 0,001$). 18% пацієнтів активно курили, тоді як у контролі таких було майже вдвічі менше – 8,33% ($\chi^2 = 2,39$; $p > 0,05$). У кожного третього (34%) встановили супутню ІХС (стабільну стенокардію напруги I-II ФК), у 32% – компенсований ЦД 2 типу, 15% осіб мали хронічну дисциркуляторну енцефалопатію I-II ст, у половини (52%) – хронічні захворювання системи травлення у фазі ремісії, у кожного четвертого (23%) – захворювання периферійних судин.

Отримані нами результати засвідчують, що розвиток і прогресування ДЕ у хворих на ЕАГ асоціюють із поліморфізмом генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443), які реалізують свою транскрипційну активність через експресію білкових структур / ферментів залучених до механізмів діяльності окремих ланок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), каталізують широкий спектр метаболічних реакцій, опосередковано впливають на вазоактивні та нейрогуморальні процеси, а також визначають активність відповідних епігеномних структур.

Нами вперше встановлено, що у обстежених хворих на ЕАГ мешканців Північної Буковини мутація гена *NOS3* (786T>C, rs2070744) у гомозиготному стані зустрічається з частотою 16,67%, а гена *GNB3* (825C>T, rs5443) – 8,33% випадків, що не відрізняється статистично значимо від групи контролю. В обох групах домінує *T*-алель гена *NOS3* та *C*-алель гена *GNB3*: у хворих на 12,5% ($\chi^2=4,50$; $p=0,034$) і 41,66% ($\chi^2=50,0$; $p<0,001$), у контролі – на 25,0% ($\chi^2=12,0$; $p<0,001$) і 40,0% ($\chi^2=33,33$; $p<0,001$), відповідно. Алельний розподіл за обома генами повністю узгоджується із законом популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*. У обстежених з урахуванням гена *NOS3* (rs2070744) гіпертонічна хвороба успадковується за аутосомно-домінантним типом, з інформаційним критерієм Акайке 16,28. Тоді як успадкування ЕАГ залежно від гена *GNB3* (rs5443) відбувається за аутосомно-рецесивним типом із критерієм Акайке 15,72.

Результати епідеміологічного аналізу не підтвердили предикцію появи ЕАГ поліморфними варіантами генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) у обстежених. Однак, *TT*-генотип гена *GNB3* (rs5443) невірогідно підвищує ризик ГХ майже удвічі [OR=2,0; OR 95% CI: 0,40-10,82; $p>0,05$]. Окрім того, епідеміологічний аналіз засвідчив, що генотипи гена *NOS3* (rs2070744) не асоціюють із тяжкістю перебігу ЕАГ за рівнем АТ. Але у носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) зростає ймовірність високого нормального АТ майже у 5 разів [OR=4,86; OR 95% CI: 0,99-24,75; $p=0,042$].

Нами виявлено, що відносна частота осіб із ожирінням переважає серед хворих на ЕАГ носіїв мутаційного *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) на 31,94% ($\chi^2=13,58$; $p<0,001$) та у пацієнтів із мутаційним *T*-алелем гена *GNB3* (30,56%) за відсутності таких серед практично здорових.

Епідеміологічний аналіз підтвердив, що ризик ожиріння зростає у хворих на ЕАГ носіїв *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) майже у 6 разів [OR=5,60; OR 95% CI: 2,11-14,82; $p<0,001$] та у пацієнтів із *T*-алелем гена *GNB3* (rs5443) – у понад 10 разів [OR=10,12; OR 95% CI: 2,25-45,44; $p<0,001$], за низьких шансів відсутності опасистості за ІМТ <30кг/м² [OR=0,20-0,42;

OR 95%CI: 0,09-0,92; $p \leq 0,023$ -0,001]. При цьому *TT*-генотип гена *NOS3* та *CC*-генотип гена *GNB3* відіграють протективну роль щодо появи ожиріння зі зростанням ймовірності нормальної, чи підвищеної маси тіла майже у 3 та 5 разів [OR=2,77; OR95%CI:1,15-6,68; $p=0,019$ та OR=4,60; OR 95%CI:1,15-18,34; $p=0,023$], відповідно.

Отримані нами результати частково підтверджуються окремими дослідженнями, де вивчалась асоціація генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) із метаболічними розладами і ожирінням. Т.Т. Hsiao et al. [134] виявили, що в загальній популяції Тайваню ($n=983$) поліморфна ділянка SNP *GNB3* (rs5443) не виявила статистично значимого зв'язку з ожирінням, надмірною вагою, чи пов'язаними з ожирінням метаболічними ознаками, але значення тригліцеридів (ТГ) і загального холестеролу (ЗХС) були вищими у носіїв *CC*-генотипу, ніж у пацієнтів із *T*-алелем ($P < 0,05$). Натомість, у мета-аналізі 15 досліджень на кшталт "контроль-випадок" за участю 10396 суб'єктів (3171 особа з надмірною вагою/ожирінням та 7225 осіб групи контролю) було доведено зв'язок між поліморфізмом *GNB3* 825C>T і ризиком надмірної ваги та ожиріння: наявність *TT*-генотипу стало одним із генетичних факторів, сприйнятливих до надмірної ваги/ожиріння, особливо у чоловіків віком до 30 років [162]. В іншому систематичному огляді та мета-аналізі також було встановлено вірогідний зв'язок між *TT*-поліморфним варіантом гена *GNB3* та ризиком ожиріння [OR=1,237, 95%CI: 1,040-1,472, $P=0,016$] [85]. Ці дані відповідають отриманим нами результатам: у хворих на ЕАГ із *TT*-генотипом (*GNB3*, rs5443) ми спостерігали вищий вміст ЗХС у крові на 13,97% ($P=0,035$) та вищий ризик ожиріння у суб'єктів із *T*-алелем [OR=10,12; OR95%CI: 2,25-45,44; $P < 0,001$].

N. Fattakhov et al. [86] виявили підвищення ЗХС у носіїв *CC*-генотипу гена *NOS3* (*T*-786C) та зв'язок із метаболічним синдромом. В іншому дослідженні також встановлено вірогідно вищий рівень ЗХС і більшу ТІМ сонних артерій у 786CC гомозигот [176]. Хоча в низці інших робіт не було продемонстровано асоціації поліморфізму гена *NOS3* (*T*-786C) із метаболізмом

глюкози та ліпідів, але деякі з них підтвердили зв'язок із ожирінням [96, 201], що ми і отримали в нашому дослідженні: *C*-алель гена *NOS3* (rs2070744) збільшує ймовірність ожиріння в 6 разів порівняно з контролем, що, на нашу думку, засвідчує його участь в метаболічних процесах за ЕАГ.

Для аналізу ген-генної взаємодії побудували мережу функційних зв'язків, послуговуючись базою даних "GeneCard: The Human Gene Database", із топ 25 генами: для гена *NOS3* – із такими, що залучені до NO-залежних механізмів функції ендотеліоцитів, регуляції активності NO-синтази, тромбогенезу, системного АТ, ремоделювання судин і клітинного гомеостазу; для гена *GNB3* – із топ 25 генами, які кодують сигнальний шлях G білка-зв'язаного рецептора, розташованого на більшості клітин РААС, де G-протеїн виступає модулятором сигналіngu і транскрипційної активності, залучених до ремоделювання гладеньких м'язів, активності аденілат-циклази, АДФ, регулюють потік іонів кальцію в клітинах міокарда, роботи рецепторів ліганда типу глюкагону; сигнальний шлях кортикотропін-рилізинг-гормону, тощо.

Порівняльний аналіз алельного стану досліджуваних генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) з іншими популяціями засвідчив, що отриманий нами розподіл відповідав такому для переважної більшості популяцій європеїдної раси і кавказіанців американського походження за геном *NOS3* (rs2070744) ($P_T=0,56-0,63$ та $P_C=0,37-0,44$). При цьому, частота мутаційного *C*-алеля гена *NOS3* значно вища, ніж у популяціях азіатської і екваторіальної рас ($p<0,05$), із незначною різницею, аніж серед латино-американців. А частота дикого *T*-алеля навпаки менша, ніж у зазначених вище популяціях: $P_T=0,56-0,63$ проти $P_T=0,75-0,91$ ($p<0,05$) [188]. Щодо гена *GNB3* (rs5443), то вірогідної різниці у розподілі дикого та мутаційного алелей у мешканців Буковини та у осіб європеїдної раси, Південної Азії і латиноамериканців європейського походження не встановили. Однак, широкий розкид показників в Азіатському регіоні, на нашу думку, може бути результатом генетичної неоднорідності популяцій та високих міграційних процесів. При

цьому частота мінорного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) у жителів Північної Буковини була вірогідно нижчою, а дикого *C*-алеля навпаки більшою за такі у представників екваторіальної раси, решти популяцій азійської раси та латиноамериканців некавказіанців: $P_T=0,29$ проти $P_T=0,70-0,91$ та $P_C=0,71$ проти $P_C=0,09-0,53$, відповідно ($p<0,001$) [187].

Знайшли подальшу еволюцію механізми розвитку ДЕ за ЕАГ, які характеризуються вищими рівнями САТ і ДАТ – на 6,90% і 4,69% ($p\leq 0,024$), зростанням у крові рівня креатиніну – на 10,08% ($p=0,037$), і зменшенням розрахункового показника ШКФ за креатиніном (СКД-EPI) як у чоловіків – на 8,41% ($p=0,004$), так і у жінок – на 11,03% ($p=0,027$), відповідно. Ендотеліальна дисфункція 2-3-го ступенів супроводжується більш вираженими дисметаболічними змінами, але тільки у чоловіків: зростанням рівня глюкози на 46,46% ($p=0,004$), що на тлі гіперхолестеролемії та нижчого вмісту ХС ЛПВЩ на 15,79% ($p=0,024$) зумовило зростання індексу атерогенності на 33,93% ($p=0,029$). Сумарний ризик ДЕ не асоціює з тяжкістю ЕАГ за рівнем АТ. Однак, помірна та виражена ДЕ (2, 3-й ступені) підвищують ризик тяжчого перебігу ЕАГ у понад 3 та 5,5 рази [OR=3,24; OR95% CI: 1,13-9,34; $p=0,025$ і OR=5,50; OR95% CI: 1,96-14,45; $p<0,001$], відповідно.

Отримала подальший розвиток теорія формування ДЕ та структурних змін артеріальної стінки судин у патогенезі тяжчого перебігу ЕАГ (за САТ/ДАТ $\geq 160 / \geq 100$ мм рт.ст.), що супроводжується збільшенням ТІМ ЗСА і ВСА – на 50,0% ($p<0,001$) і 57,14% ($p=0,007$) та D ЗСА і ВСА – на 17,36% ($p=0,012$) і 21,79% ($p=0,004$), зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,54% ($p=0,003$). Також у даних хворих відносно частіше реєструються атеросклеротичні бляшки незалежно від їх локалізації: однобічна – на 24,77% ($\chi^2=5,35$; $p=0,021$), двобічна – на 27,62% ($\chi^2=5,79$; $p=0,016$), відповідно. При цьому величина АТ не впливає вірогідно на розмір бляшок, рівень у крові сумарних метаболітів NO (із тенденцією до наявності зворотного зв'язку) та вміст sVCAM-1. Необхідно зауважити, що атеросклеротичні бляшки на ВСА зустрічались частіше, ніж на ЗСА, на

10,0% ($p>0,05$) і дещо більших розмірів ($p>0,05$).

Необхідно зауважити, що тяжчий перебіг ЕАГ (за САТ/ДАТ $\geq 160/ \geq 100$ мм рт.ст.) асоціює з частішою зміною структури стінки артеріальних судин за збільшеною ТІМ ЗСА ($>0,9$ мм) на 29,05% ($\chi^2=6,14$; $p=0,013$), більш частим виявленням атеросклеротичних бляшок з одно-, чи двобічною локалізацією – на 24,77% ($\chi^2=5,35$; $p=0,021$) і 27,62% ($\chi^2=5,79$; $p=0,016$), а також зі зниженою експресією гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 21,42% ($\chi^2=3,89$; $p=0,049$). Окрім того, перебіг ЕАГ за структурних змін сонних артерій (збільшення товщини "інтима-медіа" ЗСА $\geq 0,9$ мм) характеризується вищим АТ – за САТ і ДАТ на 8,54% і 5,85% ($p<0,001$) відповідно, а також погіршенням показників функції ендотелію: зменшенням ЕЗВДПА – на 11,80% ($p<0,001$), компенсаторним зростанням D ЗСА і ВСА – на 17,38% і 21,99% ($p<0,001$) та збільшенням синтезу розчинної судинної молекули адгезії sVCAM-1 – на 20,49% ($p=0,005$), що свідчить про ймовірне субклінічне хронічне судинне запалення.

Результати епідеміологічного аналізу підтвердили, що ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає за ТІМ ЗСА $>0,9$ мм – у понад 3,5 рази [OR=3,61; OR95%CI:1,28-10,23; $p=0,012$], за появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА з одного боку у 4 рази [OR=4,0; OR95%CI:1,18-13,59; $p=0,018$], з обох боків – у понад 3,5 рази [OR=3,64; OR95%CI:1,23-10,71; $p=0,014$], а також за зниження транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК $<0,5$ уо у 3 рази [OR=3,08; OR95%CI:1,0-9,66; $p=0,042$], відповідно.

За даними окремих досліджень ендотеліальні клітини судин у фізіологічних умовах під дією факторів компресії призводять до компенсаторної вазодилатації (ЕЗВД), зберігаючи необхідний рівень синтезу NO, і не експресують молекул адгезії [53, 205, 279]. Це було підтверджено нашими результатами вмісту сумарних метаболітів NO та концентрації sVCAM-1 у контрольній групі. У разі ЕАГ ендотеліальна дисфункція призводить до зниження біодоступності оксиду азоту, порушуючи ендотелій-залежну вазодилатацію, яка може передувати клінічній судинній дисфункції, як і було доведено

нашими дослідженнями.

Вперше деталізовано роль генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443) у реалізації їх патогенетичного впливу на розвиток і прогресування ДЕ через спектр судинних, гуморальних та рецепторних сигнальних шляхів. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ЕАГ носіїв С-алеля гена NOS3 (rs2070744) характеризується частішим зустрічанням осіб зі зниженням сумарних метаболітів NO (<25 мкмоль/л) у крові на 17,09% (p=0,023), зростанням sVCAM-1 (>1050 нг/мл) – на 28,01% ($\chi^2=5,82$; p=0,016), низькою експресією власне гена NOS3 за рівнем мРНК (<0,5 yo) – на 79,87% ($\chi^2=45,89$; p<0,001), а також наявністю атеросклеротичних бляшок: із одnobічною локалізацією – на 28,01% ($\chi^2=5,82$; p=0,016), двобічною – на 29,69% ($\chi^2=5,68$; p=0,017), відповідно. Наявність С-алеля гена NOS3 (rs2070744) у генотипі хворих на ЕАГ підвищує ризики появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА одно-, двобічних у понад 3,5 рази [OR=3,73; OR95%CI:1,24-11,20; p=0,019 і OR=3,52; OR95%CI:1,22-10,18; p=0,018], ендотеліальної дисфункції – за зниженням сумарних метаболітів NO (<25 мкмоль/л) і зростанням sVCAM-1 (>1050нг/мл) майже у 12 і 4 рази [OR=11,77; OR95%CI:1,23-112,7; p=0,023 і OR=3,73; OR95%CI:1,24-11,20; p=0,019], відповідно. Також у власників С-алеля гена NOS3 підвищується ймовірність низької експресії власне самого гена NOS3 у 69 разів [OR=69,0; OR95%CI:17,72-520,0; p<0,001]. При цьому TT-генотип гена NOS3 (rs2070744) навпаки виявляє протективні властивості щодо появи атеросклерозу, формування ДЕ та зниження експресії гена NOS3 [OR=0,01-0,28; OR95%CI:0,002-0,82; p≤0,023-0,001].

Нами вперше встановлено, що у хворих-носіїв Т-алеля гена GNB3 (rs5443) вірогідно частіше зустрічається збільшеним маркер системної ендотеліальної дисфункції sVCAM-1 (>1050 нг/мл) на 22,22% ($\chi^2=4,43$; p=0,035), ТІМ ЗСА (>0,9мм) – на 25,0% ($\chi^2=4,68$; p=0,03) та атеросклеротичні бляшки – на 38,89% ($\chi^2=13,57$; p<0,001) і 33,34% ($\chi^2=8,67$; p=0,003), відповідно. Решта показників ДЕ (ЕЗВДПА, сумарні метаболіти NO), як і

експресія гена *NOS3* за рівнем мРНК, не мають чіткої залежності від алельного стану гена *GNB3*. Окрім того, наявність у пацієнта з ГХ у генотипі мінорного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) підвищує ризик структурних змін стінок артеріальних судин: за ТІМ ЗСА (>0,9 мм) майже у 3 рази [OR=2,91; OR95%CI:1,09-7,74; p=0,027], атеросклеротичних бляшок ЗСА з одного, чи двох боків – у майже 10 і 5 разів [OR=9,84; OR95%CI:2,55-38,0; p<0,001 і OR=4,63; OR95%CI:1,61-13,27; p=0,003]. Також зростають шанси високих рівнів у крові судинного маркера ДЕ, запалення і атеросклерозу sVCAM-1 (>1050нг/мл) у понад 3 рази [OR=3,18; OR95%CI:1,06-9,59; p=0,032].

Натомість, гомозиготне носійство домінантного *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) є протективним і робить шанси на появу змін структурних елементів судинної стінки (за ТІМ ЗСА), атеросклеротичних бляшок та зростання sVCAM-1 найнижчими у обстеженій популяції [OR=0,10-0,34; OR95%CI:0,03-0,95; p≤0,035-0,001].

Незважаючи на чисельні дослідження ДЕ, регуляторні механізми підтримки балансу між вивільненням ендотелієм NO та контрзалежних факторів констрикції ще належить визначити. ДЕ також може бути предиктором передчасного розвитку атеросклерозу, оскільки хронічний стрес, тривала надмірна активація РААС, утворення АФК, вивільнення медіаторів запалення (IL-1 β та IL-6, ліпополісахаридів, TNF- α , IFN- γ , тощо) інтенсифікують експресію sVCAM-1 лейкоцитами (за винятком нейтрофілів) та адгезію НК-клітин на поверхні ендотелію судин, внаслідок взаємодії з дуже пізнім лейкоцитарним антигеном (VLA-4) [53, 279]. Крім того, sVCAM-1 бере участь у адгезії лейкоцитів та їх попередників поза судинами до стромальних клітин кісткового мозку, В-клітин, дендритних клітин фолікулів лімфатичних вузлів, викликаючи запалення. У такому стані ендотелій перетворюється із захисного органу на джерело прозапальних і промітогенних медіаторів, проагрегаційних молекул і вазоконстрикторів [53, 279], створюючи всі умови для атеросклерозу і атеротромбозу. Таким чином, маркери ендотеліальної дисфункції, такі як метаболіти NO та sVCAM-1, ЕЗВДПА, експресія гена *NOS3* та ТІМ ЗСА можуть

мати важливу діагностичну та прогностичну цінність у передбаченні важких судинних дисфункцій. Це отримало підтвердження у нашому дослідженні: у носіїв *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) та *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443), особливо у гомозиготному стані, виявили тяжчі порушення функції ендотелію, ніж у решти пацієнтів.

Вперше доповнено та деталізовано асоціацію поліморфного сайту гена NOS3 (rs2070744) у хворих на ЕАГ за даними однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA зі збільшенням САТ (F=4,43; p=0,015) і ДАТ (F=3,14; p=0,048), зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO (F=71,11; p<0,001), зниженням транскрипційної активності гена NOS3 (F=8,71; p<0,001) та зростанням sVCAM-1 (F=6,96; p=0,002). Особливо у носіїв мінорного C-алеля (сильніше за CC-генотипу), в яких САТ і ДАТ перевищують аналогічні показники у таких із TT-генотипом – на 6,14-13,39% (P≤0,007) та 5,53-10,57% (P≤0,004) відповідно, з нижчим рівнем у крові сумарних метаболітів NO – на 16,46% і 40,88% (P<0,001) та меншою транскрипційною активністю гена NOS3 за рівнем мРНК – на 46,03% і у 7 разів (P<0,001), за вищого вмісту sVCAM-1 – на 35,48% і 89,48% (P<0,001), відповідно. Вище зазначені показники вірогідно погіршувались за гомозиготного носійства мутаційного C-алеля, у тч у порівнянні з гетерозиготними TC носіями – на 13,78-38,44% (P_{TC}<0,001). При цьому, у хворих із CC-генотипом реєстрували нижчий ІМТ на 9,45% (p=0,036).

У групі здорових ген *NOS3* (rs2070744) зв'язаний зі зростанням ОТ/ОС (F=4,82; p=0,013), АЛТ (F=8,0; p=0,001), АСТ (F=4,85; p=0,012) і загальним білірубіном крові (F=4,35; p=0,019), а також погранично зі зменшенням ЕЗВДПА (F=3,06; p=0,052), зниженням сумарних метаболітів NO крові (F=50,42; p<0,001), експресії гена *NOS3* за рівнем мРНК (F=21,98; p<0,001) та збільшенням sVCAM-1 (F=5,67; p=0,006).

Не мають аналогів встановлені нами результати, що у хворих на ЕАГ із TT-генотипом гена GNB3 (rs5443) ЕАГ протікає клінічно тяжче, ніж у гомозиготних носіїв C-алеля за рівнем АТ із більш вагогим підвищенням

САТ і ДАТ на 4,25% і 4,73% ($p < 0,05$), вищим вмістом ЗХС крові на 13,97% ($P = 0,035$), меншим рівнем сумарних метаболітів NO крові – на 10,90% ($P = 0,046$) і 16,02% ($P = 0,014$), нижчою транскрипційною активністю гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,29% ($P = 0,035$) і 47,73% ($P = 0,007$) та вищим вмістом sVCAM-1 – на 18,76% ($P = 0,035$) і 44,67% ($P < 0,001$), відповідно. При цьому дисперсійний аналіз ANOVA не довів асоціації гена *GNB3* (rs5443) із наведеними вище клінічними параметрами і показниками функції ендотелію у хворих на ЕАГ.

Натомість, у групі практично здорових дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок поліморфного сайту гена *GNB3* (rs5443) зі зростанням активності печінкових ферментів – АЛТ ($F = 3,24$; $p = 0,049$), АСТ ($F = 3,36$; $p = 0,044$) і рівнем загального білірубіну крові ($F = 9,35$; $p < 0,001$). Також у здорових носіїв *CC*-генотипу креатинін крові вищий, а ШКФ навпаки нижча, ніж у власників *TT*-генотипу – на 15,79% ($P = 0,024$) і 18,28% ($P = 0,048$). Окрім того, у осіб контрольної групи із *TT*-генотипом активність АЛТ та АСТ вища за такі у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) – на 66,67% і 70,73% ($P = 0,021$) та 60,0% ($P = 0,018$) і у 2,1 разу ($P < 0,001$) відповідно, із вищим рівнем сумарних метаболітів NO, ніж у власників *CC*-генотипу – на 22,24% ($P = 0,007$) та переважанням показника ОТ/ОС – на 9,76% ($P = 0,051$) і 11,11% ($P = 0,017$), відповідно.

У чисельних дослідженнях встановлено, що здоровий ендотелій інтегрує багатогранні патофізіологічні процеси, включаючи ендокринну функцію, метаболічну, ремоделювання тканин, відновлення, коагуляцію, запалення, апоптоз, тощо. З іншого боку, ДЕ є початковим кроком у патогенезі гострої і хронічної судинної недостатності, розвитку атеросклерозу [84, 132, 138]. Однак існує обмежена кількість доказів щодо ДЕ і генетичної схильності, або епігенетичних особливостей при гіпертонії, КХС, ХХН, чи атеросклерозі, а окремі результати є суперечливі [102, 130, 299, 309]. Brand E. et al. не виявили зв'язку 825C/T поліморфізму гена *GNB3* із раннім початком ЕАГ, обтяженим

сімейним анамнезом за гіпертензією та рівнем АТ [45]. Також автори не встановили впливу *GNB3* (825C/T) на ризик ЕАГ, ГІМ у попередніх дослідженнях "Projet d'Etude des Gènes de l'hypertension Sévère à modérée Essentielle" (PEGASE) (за участю 681 хворого на помірну і тяжку ЕАГ та 308 осіб контрольної групи) і "Etude Cas-Témoins de l'Infarctus du Myocarde" (ЕСТІМ) (564 хворих на ГІМ проти 633 осіб контролю). В іншому дослідженні навпаки виявили етнічну залежність: у носіїв *T*-алеля афроамериканців ризик гіпертонії зростає майже удвічі [76]. Наші результати свідчать про те, що *T*-алель гена *GNB3* (rs5443) істотно підвищує ризик структурних змін стінок сонних артерій, включаючи розвиток атеросклеротичних бляшок і зростання каротидної ГІМ. Хоча цей факт прямо не вказує на можливий зростаючий ризик гіпертонії, ХСН, чи ГІМ, він створює підґрунтя для пояснень можливих механізмів асоціації поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) із серцево-судинною патологією. Окрім того, наше дослідження надає докази того, що *T*-алель гена *GNB3* (rs5443) та *C*-алель гена *NOS3* (rs2070744) підвищує ризик атеросклеротичних бляшок на сонних артеріях і ймовірність низької експресії гена *NOS3*, посилюючи ЕД як за рахунок зниження метаболітів NO, так і зростання рівня sVCAM-1, який сприяє адгезії запальних клітин до ендотелію судин і полегшує їх міграцію через ендотеліальну мембрану [260]. Ці відкриття значно розширюють існуюче розуміння ролі генетичних факторів у ЕД, розвитку ЕАГ і атеросклерозу. А наявність *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) і *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) можна розглядати як незалежні і надійні фактори ризику ДЕ за ЕАГ.

Отримали нове підтвердження дані про те, що ризик ЕАГ загалом зростає за обтяженої спадковості за серцево-судинними захворюваннями незалежно від генотипів генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) майже у 3-4,5 рази, сильніше у носіїв мутаційного *C*-алеля гена *NOS3* і *T*-алеля гена *GNB3* [OR=3,10-4,29; OR 95%CI:1,03-13,77; $p \leq 0,041-0,005$], за ЦД 2 типу – у 7-14 разів [OR=7,14-14,25; OR 95%CI:1,0-127,2; $p \leq 0,043-0,006$], за збільшення обводу талії (Ч>102 см, Ж>88 см) – у 3,5-17 разів [OR=3,45-16,67; OR

95%CI:1,06-66,09; $p \leq 0,035-0,0001$], гендерний аналіз підтвердив вірогідність впливу на ризик ЕАГ підвищеного ОТ/ОС, але тільки у жінок ($>0,85$ уо) – у 4,5-51 рази [OR=4,44-51,33; OR 95%CI:1,10-346,9; $p \leq 0,036-0,0001$], сильніше у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3*. Збільшений ІМТ ($>25,0$ кг/м²) теж підвищує ризик ЕАГ у понад 6-9 разів [OR=6,29-9,0; OR 95%CI:1,0-83,07; $p \leq 0,034-0,011$], але тільки у жінок-носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 5 разів [OR=4,80; OR 95%CI:1,25-18,42; $p=0,019$] і 11,5 разів [OR=11,50; OR 95%CI:2,01-65,91; $p=0,004$], відповідно.

Вперше у патогенезі розвитку тяжчого перебігу ДЕ за ЕАГ дістала подальшу еволюцію теорія метаболічних розладів: дезінтеграція метаболічних процесів характеризується зростанням рівня глюкози на 46,46% ($p=0,004$), що на тлі гіперхолестеролемії та нижчого вмісту ХС ЛПВЩ на 15,79% ($p=0,024$) зумовлює елевацію ІА на 33,93% ($p=0,029$), вірогідно тільки у чоловіків. Окрім того, тяжчий перебіг ДЕ супроводжується збільшенням рівня креатиніну крові на 10,08% ($p=0,037$), що зумовлює зниження розрахункового показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за креатиніном (СКД-ЕРІ) як у чоловіків, так і у жінок – на 8,41% ($p=0,004$) і 11,03% ($p=0,027$), відповідно. Загальний ризик ЕАГ у обстеженій популяції зростає за гіперглікемії натще ($>6,1$ ммоль/л) – у 9 разів [OR=8,80; OR 95%CI:2,86-27,08; $p < 0,001$], за гіпертригліцеридемії ($>1,70$ ммоль/л) – у 3 рази [OR=2,62; OR 95%CI:1,23-5,56; $p=0,009$] та за зниження ХС ЛПВЩ ($<1,2$ ммоль/л) – у понад 3,5 рази [OR=3,57; OR 95%CI:1,46-8,71; $p=0,003$], відповідно. Ризик метаболічних розладів (дисліпідемії та гіперглікемії) у хворих на ЕАГ не залежить від поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744). Однак, наявність у генотипі хворих мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (825C>T) підвищує погранично ризик гіперліпідемії за рахунок атерогенного ХС ЛПНЩ ($>3,0$ ммоль/л) у 8,5 разів [OR=8,45; OR 95%CI: 0,99-72,70; $p=0,05$], за проєктивної ролі *CC*-генотипу [OR=0,12; OR 95%CI: 0,01-1,0; $p=0,048$].

На момент виконання дослідження отримані нами дані не мали світових аналогів за світовими базами даними доступних джерел інформації (MEDLINE®/PubMed Central, Cochrane Library, Scopus, SciELO, EBSCO, GWAS, Bioline International, BioMed Central, NCBI, LILACS, JAMA, тощо).

Нами вперше виконано кореляційний аналіз показників ендотеліальної функції, ТІМ, антропометричних, демографічних, клінічних та метаболічних параметрів у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443). Нами доповнено і розширено дані, що на тяжкість ЕАГ прямо впливає рівень САТ і ДАТ ($r=0,61-0,90$; $p\leq 0,035-0,001$) незалежно від поліморфних варіантів аналізованих генів, а також вік ($r=0,55$; $p=0,001$), ОТ ($r=0,41$; $p=0,014$), ОТ/ОС ($r=0,39-0,44$; $p\leq 0,046-0,021$) у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744) і *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443), окремі показники обміну ліпідів – ТГ ($r=0,36-0,48$; $p\leq 0,026-0,003$), ХС ЛПНЩ ($r=0,32$; $p=0,045$), чи ІА ($r=0,46$; $p=0,003$) у власників *TC*-генотипу гена *NOS3* та *C*-алеля гена *GNB3*; рівня глюкози ($r=0,74$; $p=0,006$) і наявності ЦД2 ($r=0,77$; $p=0,003$) у осіб із *CC*-генотипом гена *NOS3*.

Вперше підтверджено зв'язок показників ДЕ, ТІМ із клінічно-лабораторними змінними залежно від поліморфних варіантів аналізованих генів: ЕЗВДПА зворотно корелює з рівнем ТГ ($r=-0,45$; $p=0,042$), ТІМ ЗСА ($r=-0,88/-0,44$; $p\leq 0,006-0,001$) і D ЗСА ($r=-0,73$; $p<0,001$) у носіїв *T*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) та *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); а також зворотно залежить від sVCAM-1 ($r=-0,41$; $p=0,009$), ІА ($r=-0,69$; $p=0,013$) та ДАТ ($r=-0,84$; $p=0,036$). ТІМ ЗСА прямо з помірною силою пов'язана із показниками ліпідного профілю: ТГ, ЗХС ($r=0,35-0,46$; $p\leq 0,05-0,005$), чи ХС ЛПВЩ ($r=-0,61/-0,35$; $p\leq 0,038-0,036$), сильно – із D ЗСА ($r=0,74-0,91$; $p<0,001$) незалежно від алельного стану гена *NOS3* (rs2070744) та у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); окрім того, із рівнем sVCAM-1 ($r=0,43-0,63$; $p\leq 0,016-0,001$), метаболітами NO (NO_2+NO_3) ($r=-0,42$; $p=0,008$), а також із курінням ($r=0,60$; $p=0,04$) у *CC*-носіїв гена *NOS3*.

Вміст sVCAM-1 у хворих на ЕАГ підвищується з віком ($r=0,44-0,65$;

$p \leq 0,045-0,023$), напряму залежить від ЗХС ($r=0,43$; $p=0,052$), чи ХС ЛПНЩ ($r=0,58$; $p=0,046$), ТІМ ЗСА і D ЗСА ($r=0,43-0,63$; $p \leq 0,016-0,001$), і зворотно від ХС ЛПВЩ ($r=-0,49$; $p=0,024$) та вмісту сумарних метаболітів NO ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) ($r=-0,60/-0,41$; $p \leq 0,014-0,001$) незалежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744); у власників С-алеля гена *GNB3* зворотно залежить від експресії гена *NOS3* ($r=-0,56/-0,41$; $p \leq 0,014-0,001$); у СС-носіїв гена *NOS3* пов'язаний напряму з показниками САТ і ДАТ ($r=0,72$; $p=0,008$ і $r=0,68$; $p=0,015$) та погранично зі зростанням ОТ ($r=0,57$; $p=0,055$), а у носіїв СТ-генотипу гена *GNB3* (rs5443) із рівнем глюкози крові ($r=0,47$; $p=0,009$).

Рівень метаболітів монооксиду нітрогену ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) зворотно корелює з віком ($r=-0,82/-0,36$; $p \leq 0,044-0,001$) і прямо – з транскрипційною активністю гена *NOS3* ($r=0,54-0,99$; $p \leq 0,012-0,001$) незалежно від генотипів гена *NOS3* (rs2070744) та гена *GNB3* (rs5443); із показниками ліпідно-вуглеводного обміну: ЗХС ($r=0,50$; $p=0,001$), ХС ЛПНЩ ($r=0,48$; $p=0,002$), ІА ($r=0,47$; $p=0,002$), чи ХС ЛПВЩ ($r=-0,65$; $p=0,022$), погранично ТГ ($r=0,57$; $p=0,053$), зворотно – із глюкозою крові ($r=-0,57/-0,38$; $p \leq 0,052-0,037$) у носіїв С-алеля гена *NOS3* і Т-алеля гена *GNB3*; а також із sVCAM-1 ($r=-0,41/-0,34$; $p \leq 0,039-0,014$), ТІМ ЗСА ($r=0,36-0,42$; $p \leq 0,032-0,008$) у ТС-носіїв гена *NOS3* і власників СС-генотипу гена *GNB3*; зі статтю ($r=-0,32$; $p=0,044$) – вищий рівень метаболітів NO у чоловіків-носіїв С-алеля гена *NOS3*.

Вперше встановили, що транскрипційна активність гена *NOS3* прямо корелює з рівнем NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) ($r=0,54-0,99$; $p \leq 0,012-0,001$) незалежно від алельного стану аналізованих генів; вища у чоловіків ($r=-0,43$; $p=0,006$), погранично зв'язана з курінням ($r=0,31$; $p=0,052$), збільшенням ОТ/ОС ($r=0,32$; $p=0,05$) у носіїв ТС-генотипу гена *NOS3*, а також із ІА ($r=0,59$; $p=0,046$) і зворотно асоціює з ХС ЛПВЩ ($r=-0,68$; $p=0,015$) у СС-носіїв гена *NOS3* та рівнем sVCAM-1 ($r=-0,56/-0,41$; $p \leq 0,014-0,001$) у власників С-алеля гена *GNB3*; прямо корелює із рівнем глюкози ($r=0,35$; $p=0,039$) у осіб із СС-генотипом гена *GNB3*

Вперше розроблено та обґрунтовано нові способи прогнозування ДЕ і діагностики її тяжкості у хворих на ЕАГ залежно від молекулярно-генетичних та гуморально-метаболических предиспозицій, шляхом визначення ЕЗВДПА та рівня сумарних метаболітів NO крові, який відрізняється тим, що додатково визначається вміст sVCAM-1: за зниження ЕЗВДПА та метаболітів NO менше верхнього квартиля дослідної групи (ЕЗВДПА < 10,0-8,0%; $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- < 25-21$ мкмоль/л), з нормальним рівнем sVCAM-1 (< 1050 нг/мл) – встановлювали легку ДЕ (1-й ступінь); помірна ДЕ (2-й ступінь) – за зниження показників в межах середнього квартиля (ЕЗВДПА < 7,9-7,0%, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- < 20,9-18,0$ мкмоль/л) та підвищення sVCAM-1 > 1050-1390 нг/мл; виражена ДЕ (3-й ступінь) – за зменшення показників в межах нижнього квартиля (ЕЗВДПА < 7,0%, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- < 18,0$ мкмоль/л) та sVCAM-1 вище середнього квартиля > 1390 нг/мл.

Таким чином, нами досліджено нові механізми розвитку ДЕ за есенційної АГ з урахуванням гуморально-метаболических, гендерних та молекулярно-генетичних чинників (*NOS3*, rs2070744 та *GNB3*, rs5443). Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і ранньої діагностики ДЕ за ЕАГ, стратифіковано групи ризику.

Нами доповнено та розширено наукові дані складних, багаторівневих механізмів розвитку ДЕ за ЕАГ із урахуванням чисельних контрзалежних ланок формування патології та тяжчого перебігу власне самої гіпертензії, що є результатом комплексної взаємодії індивідуальних чинників ризику, епігеномних структур, геному і метаболізму із факторами довкілля, стилем життя індивіда, тощо. *Проведено системний аналіз окремих ланок патогенезу ДЕ через гуморальні чинники (сумарні метаболіти $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ крові, sVCAM-1), генетичні предикти (*NOS3*, rs2070744 та *GNB3*, rs5443), епігеномну активність (експресія гена *NOS3*), структурні зміни стінок сонних артерій (ТІМ ЗСА, ВСА, наявність атеросклеротичних бляшок) та реактивну відповідь ендотелію (ЕЗВДПА), ліпідний дисбаланс і глікемічний статус, клінічні, гемодинамічні і антропометричні особливості, стать та обтяжений анамнез, тощо*

(рис. 6.1). Вище зазначене дозволило встановити невідомі раніше зв'язки показників за розвитку ДЕ у гіпертензивних пацієнтів.

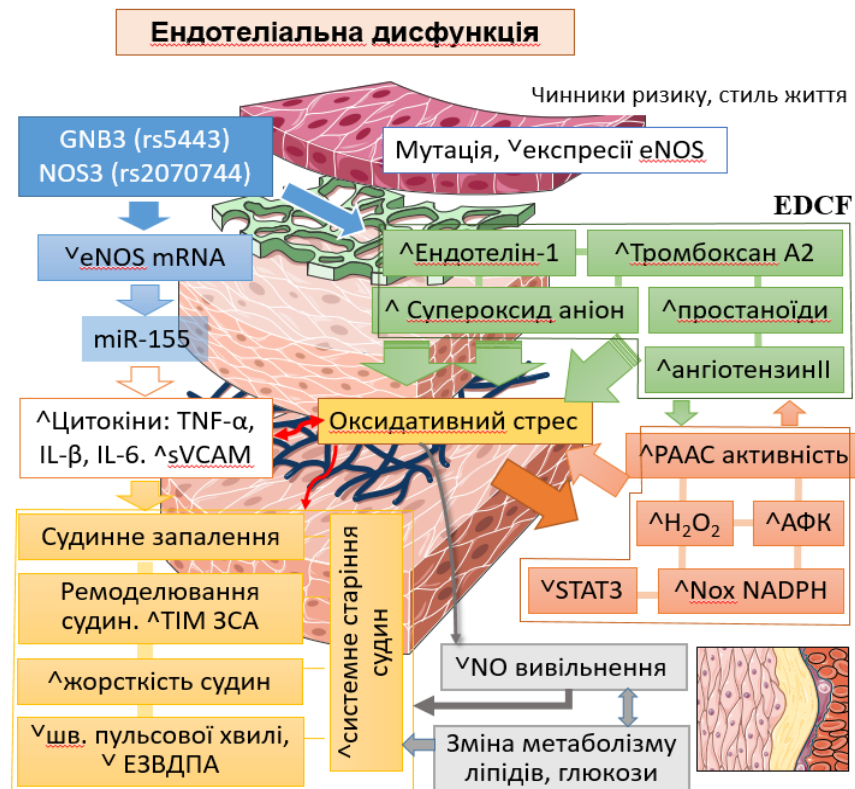


Рисунок 6.1. Схема окремих патогенетичних ланок розвитку дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію, отриманих у нашому дослідженні.

Примітка. EDCF - endothelium-derived contracting factors; АФК – активні форми кисню; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; ТІМ ЗСА – товщина "інтима-медіа" загальної сонної артерії; ЕЗВДПА – ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії; TNF- α – фактор некрозу пухлини альфа; IL-1 β , IL-6 – інтерлейкіни; Nox NADPH – сімейство аксидаз нікотинаміндинуклеотидфосфату; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3 system; sVCAM – розчинна молекула адгезії судинних клітин.

На підставі отриманих даних удосконалено діагностику та прогнозування ДЕ за ЕАГ, що може стати підґрунтям для персоніфікованого лікування, чи корекції наявного, заснованого на сучасних рекомендаціях та протоколах надання медичної допомоги. Також наші результати дають підстави прогнозувати можливі ускладнення за тяжкістю перебігу недуги і запропонувати індивідуалізовані профілактичні заходи.

ВИСНОВКИ

У дисертації вперше узагальнено і теоретично обґрунтовано результати дослідження, а також нове вирішення актуального науково-практичного завдання в галузі 22 "Охорона здоров'я", за спеціальністю 222 "Медицина", патологічна фізіологія – з'ясування ролі гуморально-метаболических, гендерних та молекулярно-генетичних чинників у механізмах розвитку дисфункції ендотелію за артеріальної гіпертензії.

1. Розвиток ендотеліальної дисфункції (ДЕ) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) супроводжується вазоактивними, нейрогуморальними та метаболическими змінами і характеризується вищими рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ) – на 5,0-9,0% ($p \leq 0,024$), частішою зміною структури стінки артеріальних судин за збільшеною товщиною "інтима-медіа" загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА) ($\geq 0,9$ мм) на 29,05% ($p = 0,013$), появою атеросклеротичних бляшок із одно-, чи двобічною локалізацією – на 24,77-27,62% ($p \leq 0,021$), а також зниженою транскрипційною активністю гена *NOS3* за рівнем мРНК ($< 0,5$ уо) – на 21,42% ($p = 0,049$). Ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає за ТІМ ЗСА $\geq 0,9$ мм – у понад 3,5 рази [OR=3,61; $p = 0,012$], за появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА – у 3,5-4 рази [OR=3,64-4,0; $p \leq 0,018$], а також за зниження експресії гена *NOS3* (мРНК $< 0,5$ уо) – у 3 рази [OR=3,08; $p = 0,042$], відповідно. Помірна та виражена ДЕ підвищують ризик тяжчого перебігу ЕАГ у 3,2 і 5,5 разів [OR=3,24; OR=5,50; $p \leq 0,025$], відповідно.

2. У популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 16,67% і 8,33%, відповідно, що статистично значимо не відрізняється від практично здорових. Алельний розподіл відповідає такому для європеїдів і не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*. Генотипи та алелі генів *NOS3* (rs2070744) та

GNB3 (rs5443) не є предикторами появи ЕАГ та тяжкості її перебігу за рівнем АТ у обстежених. Натомість, наявність у генотипі хворих на ЕАГ *C*-алеля гена *NOS3*, чи *T*-алеля гена *GNB3* підвищує ризик ожиріння майже у 6 і 10 разів [OR=5,60; OR=10,12; $p<0,001$], за протективної ролі *TT*- та *CC*-генотипів генів *NOS3* і *GNB3*, відповідно.

3. Гени *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) реалізують свій патогенетичний вплив на розвиток і прогресування ДЕ через спектр судинних, гуморальних та рецепторних сигнальних шляхів: наявність *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) у генотипі хворих на ЕАГ, чи мінорного *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443) підвищують ризики появи атеросклеротичних бляшок на ЗСА у понад 3,5-10 разів [OR=4,63-9,84; $p\leq 0,019$], ДЕ за зниженням сумарних метаболітів монооксиду нітрогену крові ($\text{NO} < 25$ мкмоль/л) і зростанням судинного маркера запалення і атеросклерозу – розчинної молекули адгезії судинних клітин 1 (sVCAM-1 > 1050 нг/мл) майже у 12 і 4 рази [OR=11,77 і OR=3,73; $p\leq 0,023$], відповідно; у хворих із *C*-алелем гена *NOS3* зростає ймовірність низької експресії гена *NOS3* (за рівнем мРНК $< 0,5$ уо) у 69 разів ($p<0,001$), а у пацієнтів із *T*-алелем гена *GNB3* підвищується ризик структурних змін стінок артеріальних судин за ТІМ ЗСА ($\geq 0,9$ мм) майже у 3 рази [OR=2,91; $p=0,027$].

4. Тяжчий перебіг ендотеліальної дисфункції (2-3-го ступенів) супроводжується більш вираженими дисметаболічними розладами, але вірогідно тільки у чоловіків: зростає рівень глюкози на 46,46% ($p=0,004$), що на тлі гіперхолестеролемії та нижчого вмісту ХС ЛПВЩ на 15,79% ($p=0,024$) зумовлює елевацію індексу атерогенності (ІА) на 33,93% ($p=0,029$); збільшується концентрація креатиніну крові на 10,08% ($p=0,037$), що вплинуло на зниження розрахункового показника ШКФ за креатиніном (СКД-ЕРІ) як у чоловіків, так і у жінок – на 8,41% ($p=0,004$) і 11,03% ($p=0,027$), відповідно. Ризик метаболічних розладів (дисліпідемії та гіперглікемії) у хворих на ЕАГ не залежить від поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744). Однак, наявність у генотипі хворих мутаційного *T*-алеля гена

GNB3 (825C>T) підвищує погранично ризик гіперліпідемії за рахунок атерогенного ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) у 8,5 разів ($p=0,05$), за протективної ролі *CC*-генотипу [$OR=0,12$; $p=0,048$].

5. Поліморфний сайт гена *NOS3* (rs2070744) за даними дисперсійного аналізу ANOVA асоціює у хворих на ЕАГ зі збільшенням САТ ($F=4,43$; $p=0,015$) і ДАТ ($F=3,14$; $p=0,048$), зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO ($F=71,11$; $p<0,001$), зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* ($F=8,71$; $p<0,001$) та зростанням sVCAM-1 ($F=6,96$; $p=0,002$), особливо у носіїв мінорного *C*-алеля (сильніше за *CC*-генотипу). При цьому дисперсійний аналіз ANOVA не довів асоціації гена *GNB3* (rs5443) із показниками гемодинаміки і параметрами функції ендотелію у обстежених пацієнтів.

6. За структурних змін сонних артерій (ТІМ ЗСА $\geq 0,9$ мм) перебіг ЕАГ характеризується вищими рівнями САТ і ДАТ на 8,54% і 5,85% ($p<0,001$), а також погіршенням показників функції ендотелію: зменшенням ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВДПА) – на 11,80% ($p<0,001$), компенсаторним зростанням діаметру загальної і внутрішньої сонних артерій (D ЗСА, ВСА) – на 17,38% і 21,99% ($p<0,001$) та збільшенням вмісту sVCAM-1 у крові – на 20,49% ($p=0,005$), що свідчить про хронічне судинне запалення на тлі ремоделювання стінки артерій.

7. Загальний ризик ЕАГ у обстеженій популяції зростає за метаболічних розладів: гіперглікемії натще (>6,1 ммоль/л) – у 9 разів ($p<0,001$), гіпертригліцеролемії (ТГ) (>1,70 ммоль/л) – у 3 рази ($p=0,009$), за зниження ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л) – у понад 3,5 рази ($p=0,003$), відповідно. За ЦД 2 типу ризик ЕАГ підвищується – у 7-14 разів ($p\leq 0,043-0,006$), за збільшення обводу талії (ОТ) (Ч>102 см, Ж>88 см) – у 3,5-17 разів ($p\leq 0,035-0,001$), за обтяженої серцево-судинними захворюваннями спадковості – майже у 3-4,5 рази ($p\leq 0,041-0,005$), незалежно від генотипів аналізованих генів, сильніше у носіїв мутаційних *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) і *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443). Гендерний аналіз підтвердив вірогідність впливу на ризик ЕАГ у

жінок підвищеного співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) ($>0,85$ уо) та збільшеного ІМТ ($>25,0$ кг/м²) – у 4,5-51 рази ($p \leq 0,036-0,001$), сильніше у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3*.

8. Кореляційний аналіз показників ендотеліальної функції, ТІМ, засвідчив, що ЕЗВДПА зворотно корелює з рівнем триацилгліцеролів (ТГ) ($r = -0,45$; $p = 0,042$), ТІМ ЗСА ($r = -0,88$ / $-0,44$; $P \leq 0,006-0,001$) і D ЗСА ($r = -0,73$; $P < 0,001$) у носіїв *T*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) та *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); із sVCAM-1 ($r = -0,41$; $p = 0,009$), показником ІА ($r = -0,69$; $p = 0,013$) та зворотно залежить від ДАТ ($r = -0,84$; $p = 0,036$). ТІМ ЗСА прямо з помірною силою пов'язана із показниками ліпідного профілю: ТГ, ЗХС ($r = 0,35-0,46$; $p \leq 0,05-0,005$), чи ХС ЛПВЩ ($r = -0,61$ / $-0,35$; $p \leq 0,038-0,036$), сильно – із D ЗСА ($r = 0,74-0,91$; $p < 0,001$) незалежно від алельного стану гена *NOS3* (rs2070744) та у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443); окрім того, із рівнем sVCAM-1 ($r = 0,43-0,63$; $p \leq 0,016-0,001$), метаболітами NO (NO₂+NO₃) ($r = -0,42$; $p = 0,008$), а також із курінням ($r = 0,60$; $p = 0,04$) у *CC*-носіїв гена *NOS3*. Вміст sVCAM-1 підвищується з віком ($r = 0,44-0,65$; $p \leq 0,045-0,023$), напряду залежить від ЗХС ($r = 0,43$; $p = 0,052$), чи ХС ЛПНЩ ($r = 0,58$; $p = 0,046$), ТІМ ЗСА і D ЗСА ($r = 0,43-0,63$; $p \leq 0,016-0,001$), і зворотно від ХС ЛПВЩ ($r = -0,49$; $p = 0,024$) та вмісту сумарних метаболітів NO (NO₂⁻+NO₃⁻) ($r = -0,60$ / $-0,41$; $p \leq 0,014-0,001$) незалежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращання ранньої діагностики дисфункції ендотелію у хворих на ЕАГ та прогнозування тяжчого перебігу захворювання рекомендується визначати додатково вміст у крові сумарних метаболітів NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$), sVCAM-1, діагностувати ЕЗВДПА, ТІМ ЗСА, наявність атеросклеротичних бляшок на сонних артеріях, алельний стан генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) та транскрипційну активність гена *NOS3*.

2. У прогнозуванні тяжчого перебігу ДЕ до груп високого ризику слід відносити носіїв мутаційних С-алеля гена *NOS3* (rs2070744) і Т-алеля гена *GNB3* (rs5443).

3. З метою встановлення ступенів тяжкості ДЕ у хворих на ЕАГ необхідно визначати рівні сумарних метаболітів NO крові і sVCAM-1 та вимірювати порушення ЕЗВДПА:

- за зниження ЕЗВДПА (<10,0-8,0%) та метаболітів NO менше верхнього квартиля дослідної групи ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- < 25-21$ мкмоль/л), з нормальним рівнем sVCAM-1 (<1050 нг/мл) – встановлювати легкий ступінь ДЕ;

- помірний ступінь ДЕ – за зниження показників в межах середнього квартиля (ЕЗВДПА <7,9-7,0%, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- < 20,9-18,0$ мкмоль/л) та підвищення sVCAM-1 >1050-1390 нг/мл;

- виражений/тяжкий ступінь ДЕ – за зменшення показників в межах нижнього квартиля (ЕЗВДПА <7,0%, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- < 18,0$ мкмоль/л) та збільшення sVCAM-1 вище середнього квартиля >1390 нг/мл.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович ОО, Файник АФ, Нечай ОВ та ін. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця. *Укр кардіол журн.* 2007; 4:81-87.
2. Гарбузова ВЮ. Роль системи матриксного Gla-протеїну в патогенезі склеротичних уражень артерій та їх ускладнень: монографія. Суми: Сумський державний університет; 2020. 358 с.
3. Гарбузова ВЮ, Атаман ОВ. Матриксний Gla-протеїн (MGP) та його роль в кальцифікації судинної стінки. *Фізіол журн.* 2011;57(4):96-112.
4. Демиденко ГВ, Ковальова ОМ. Дисфункція ендотелію як чинник формування макросудинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням. *Проблеми старения и долголетия.* 2012;3(21):382–387.
5. Коваль СМ, Снігурська ІО. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року. *Раціональна фармакотерапія.* 2019; 1-2(50-51):11-18.
6. Лапшина ЛА, Молодан ВІ, Шевченко ОС и др. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции. *Укр терапевт журн.* 2001; 3(4):39-42.
7. Мармоза АТ. Практикум з математичної статистики. Київ:Кондор; 2004. 264 с.
8. Мойбенко ОО, Досенко ВЄ, Лутай ЯМ та ін. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази при серцево-судинних захворюваннях. *Доповіді національної академії наук України.* 2005;12:173-176.
9. Мойбенко ОО, Юзьків МЯ, Тумановська ЛВ, Коцюрuba АВ. Гостра ішемія-реперфузія міокарда: роль системи оксиду азоту. *Фізіол журн.* 2004; 50(2):34-42.

10. Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань." Київ:МОЗ; 2016. 54с.

11. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ:МОЗ; 2012. 108[1].

12. Нетяженко ВЗ, Загородний МІ, Свінціцький ІА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. *Практикуючий лікар*. 2013;2:17-27.

13. Нетяженко ВЗ, Божко ЛІ, Гідзинська ІМ, Волобуєва ЗВ, Клименко ЛВ, Корж ОМ, та ін. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова. Київ: Державний експертний центр МОЗ України; 2017. 185с.
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf

14. Петринич ОА. Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2009; 8(3):74-78.

15. Раманқулова АА, Аймаханова АШ, Исмаилова ММ. Биостатистика ілімі-студенттердің ғылымға қызығушылығын қалыптастырудың бірден-бір жолы. *Қазақ ұлттық медицина университетінің хабаршысы*. 2015;2:552-557.

16. Серета ЮВ. Суспільне здоров'я та біостатистика для соціологів: досвід міжнародної програми досліджень та тренінгів у штаті Нью-Йорк, США (The New York State International Training Program). *Український соціум*. 2013;3:172-174.

17. Сидорчук АР. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів. *Буковинський медичний вісник*. 2021;Т.25,№4(100):95-99.

DOI:10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16

18. Сидорчук АР. Генетична детермінація ендотеліальної функції та товщини "інтима-медіа" сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022;Т.21,№1(79):70-75. DOI:10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.13

19. Сидорчук АР. Стратифікація ризиків метаболічних розладів та артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443). *Журнал Family Medicine / Сімейна Медицина*. 2022;№1-2 (99-100):31-35. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2022.260501>

20. Сидорчук АР, Гарбузова ВЮ, Гутніцька АФ. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2021;24(4):81-86. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10

21. Сидорчук АР. Формування дисфункції ендотелію і системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда з урахуванням молекулярно-генетичних чинників. ВІМСО-2017. *Хист. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2017;19:225.

22. Сидорчук АР. Генетичні предиктори ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. The 6th International scientific and practical conference "Topical issues of modern science, society and education" (December 26-28, 2021, Kharkiv):219-221.

23. Сидорчук АР. Асоціація тяжкості перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з поліморфними сайтами генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443). Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики" (24-25 грудня, 2021, Львів):38-40.

24. Сидорчук АР. Матриця кореляцій показників функції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію із антропометричними та клінічно-лабораторними показниками залежно від генетичних чинників. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності" (14-15 січня, 2022, Дніпро):48-50.

25. Сидорчук ЛП, Джурак ВС, Іфтода ОМ, Коровенкова ОМ. Апроксимація ураження нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена CYP11B2 (rs1799998). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* 2020;2:172-177. doi:10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11338
26. Фуштей ІМ, Голдовський БМ, Сідь ЄВ та ін. Ендотеліальна дисфункція у хворих на персистувальну форму фібриляції передсердь. *Вісник СумДУ. Серія "Медицина"* 2012;2:110-116.
27. Шевчук СВ, Сегеда ЮС, Галютіна ОЮ. Дисліпідемія у хворих на ревматоїдний артрит: діагностика, профілактика та особливості лікування. Методичні рекомендації. ВНМУ ім М.І. Пирогова, НДІ реабілітації інвалідів: Діло, 2016. 24 с.
28. Abdurakhmanov Z, Umarov BY, Abdurakhmanov MM. Novel Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):612-618. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-08
29. Abe J, Berk BC. Novel mechanisms of endothelial mechanotransduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2378-86. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303428
30. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, *et al.* Ability of Nontraditional Risk Factors and Inflammatory Biomarkers for Cardiovascular Disease to Identify High Cardiometabolic Risk in Adolescents: Results From the LabMed Physical Activity Study. *J Adolesc Health* 2018;62(3):320-326.
31. Agouni A, Lagrue-Lak-Hal AH, Ducluzeau PH, Mostefai HA, Draunet-Busson C, Leftheriotis G, *et al.* Endothelial dysfunction caused by circulating microparticles from patients with metabolic syndrome. *Am J Pathol.* 2008;173:1210-9. doi: 10.2353/ajpath.2008.080228
32. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, *et al.* Endothelial function in cardiovascular medicine: A consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary

Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021; 117:29-42. doi:10.1093/cvr/cvaa085

33. Alexandru N, Badila E, Weiss E, et al. Vascular complications in diabetes: microparticles and microparticle associated microRNAs as active players. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;472(1):1-10. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.02.038.

34. Allende-Vigo MZ. Pathophysiologic mechanisms linking adipose tissue and cardiometabolic risk. *Endocr Pract* 2010;16:692-698. doi: 10.4158/EP09340.RA

35. Alp NJ, Channon KM. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):413-20. doi: 10.1161/01.ATV.0000110785.96039.f6.

36. Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun D.C, et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. *Angiology.* 2016;67(4):364-74. DOI:10.1177/0003319715590558.

37. Amabile N, Cheng S, Renard JM, Larson MG, Ghorbani A, McCabe E, et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2014;35:2972–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu153

38. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(10):e177-e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.

39. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Hafner S, Schule C, Eser D, et al. Classical risk factors and inflammatory biomarkers: one of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder. *Int J Mol Sci* 2018;19:E1740. doi: 10.3390/ijms19061740

40. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis* 2015;243:339–343. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030>

41. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A *et al.* American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
42. Bernatova I, Conde MV, Kopincova J *et al.* Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: focus on methodological aspects. *J Hypertens Suppl* 2009;27:S27-31.
43. Bin Zhou, Rodrigo M Carrillo-Larco, Goodarz Danaei, Leanne M Riley, *et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet* 2021;398(10304):957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
44. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2137-41. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062.
45. Brand E, Herrmann SM, Nicaud V, Ruidavets JB, Evans A, Arveiler D, *et al.* The 825C/T polymorphism of the G-protein subunit beta3 is not related to hypertension. *Hypertension* 1999;33(5):1175-1178. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.5.1175>
46. Brandes RP. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension* 2014;64:924-928. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575>
47. Brodsky SV, Zhang F, Nasjletti A, Goligorsky MS. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol Heart Circul Physiol.* 2004;286:H1910-5. doi: 10.1152/ajpheart.01172.2003
48. Burger D, Turner M, Munkonda MN, Touyz RM. Endothelial microparticle-derived reactive oxygen species: role in endothelial signaling and vascular function. *Oxidative Med Cell Longev.* 2016;2016:5047954. doi: 10.1155/2016/5047954

49. Cahilly C, Ballantyne CM, Lim DS, Gotto A, Marian AJ. A variant of p22(phox), involved in generation of reactive oxygen species in the vessel wall, is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Circ Res* 2000;86(4):391-5. doi: 10.1161/01.res.86.4.391.
50. Cai H, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. NADH/NADPH oxidase p22 phox C242T polymorphism and coronary artery disease in the Australian population. *Eur J Clin Invest* 1999;29(9):744-8. doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00531.x.
51. Canpolat U, Kocyigit D, Yildirim A. Role of endothelial dysfunction and endocan in atherosclerosis: point of origin or end point? *Angiology* 2020;71(5):477. DOI:10.1177/0003319716654627.
52. Carey RM, Park J. Role of angiotensin type 2 receptors in vasodilation of resistance and capacitance vessels. *Hypertension* 2006;48:824-5. doi: 10.1161/01.HYP.0000244109.55948.bc
53. Carrizzo A, Moltedo O, Damato A, Martinello K, Di Pietro P, Oliveti M, et al. New nutraceutical combination reduces blood pressure and improves exercise capacity in hypertensive patients via a nitric oxide-dependent mechanism. *J Am Heart Assoc* 2020;9(5):e014923. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014923>
54. Carter AM. Complement activation: an emerging player in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Scientifica (Cairo)* 2012;2012:402783. doi: 10.6064/2012/402783.
55. Casas JP, Hingorani AD, Humphries SE, et al. Do meta-analyses of association studies of endothelial nitric oxide synthase variants and ischemic heart disease provide conclusive answers? *Circulation* 2004;110:e305–6.
56. Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation* 2004;109(11):1359-65. doi: 10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3.
57. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg* 2018;46:380-393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131

58. Cattaruzza M, Guzik TJ, Słodowski W, Pelvan A, Becker J, Halle M, Buchwald AB, Channon KM, Hecker M. Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease. *Circ Res* 2004;95(8):841-7. doi: 10.1161/01.RES.0000145359.47708.2f.

59. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.

60. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, Robinson J, Thomas O, Leonard JV, Deanfield JE. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(3):854-8. doi: 10.1016/0735-1097(93)90203-d.

61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hypertension Cascade: Hypertension Prevalence, Treatment and Control Estimates Among US Adults Aged 18 Years and Older Applying the Criteria From the American College of Cardiology and American Heart Association's 2017 Hypertension Guideline – NHANES 2013-2016. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2019. https://nccd.cdc.gov/CKD/AreYouAware.aspx?emailDate=May_2020. Updated 2020. Accessed August 10, 2022.

62. Channon KM, Qian H, George SE. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(8):1873-1881.

63. Chatterjee S. Endothelial mechanotransduction, redox signaling and the regulation of vascular inflammatory pathways. *Front Physiol* 2018;9:524. doi: 10.3389/fphys.2018.00524

64. Chen Y, Feng B, Li X, Ni Y, Luo Y. Plasma endothelial microparticles and their correlation with the presence of hypertension and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens* 2012;14:455–60. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00631.x

65. Cimen T, Efe TH, Akyel A, et al. Human endothelial cellspecific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina. *Angiology* 2016;67(3):846-53. DOI:10.1177/0003319715625827.
66. Citi V, Martelli A, Gorica E, Brogi S, Testai L, Calderone V et al. Role of hydrogen sulfide in endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic approaches. *Journal of Advanced Research* 2021; 27:99-113. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300989#b0275>
67. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997;96(10):3378-83. doi: 10.1161/01.cir.96.10.3378.
68. Coon BG, Baeyens N, Han J, Budatha M, Ross TD, Fang JS, et al. Intramembrane binding of VE-cadherin to VEGFR2 and VEGFR3 assembles the endothelial mechanosensory complex. *J Cell Biol* 2015;208:975-86. doi: 10.1083/jcb.201408103
69. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-265. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01746-6).
70. Cosentino F, Savoia C, De Paolis P, Francia P, Russo A, Maffei A, et al. Angiotensin II type 2 receptors contribute to vascular responses in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2005;18:493-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.007
71. Davies PF, Civelek M, Fang Y, Fleming I. The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions in vivo. *Cardiovasc Res* 2013;99:315–27. doi: 10.1093/cvr/cvt101

72. De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, et al. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2018;22(1):280. DOI:10.1186/s13054-018-2222-7.
73. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkmans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:796-803.
74. Diep QN, Amiri F, Touyz RM, Cohn JS, Endemann D, Neves MF, et al. PPARalpha activator effects on Ang II-induced vascular oxidative stress and inflammation. *Hypertension* 2002;40:866-71. doi: 10.1161/01.HYP.0000037969.41360.CC
75. Dimitropoulos S, Mystakidi VC, Oikonomou E, Siasos G, Tsigkou V, Athanasiou D, et al. Association of Soluble Suppression of Tumorigenesis-2 (ST2) with Endothelial Function in Patients with Ischemic Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2020;21:9385. <https://doi.org/10.3390/ijms21249385>
76. Dong Y, Zhu H, Sagnella GA, Carter ND, Cook DG, Cappuccio FP. Association between the C825T polymorphism of the G protein beta3-subunit gene and hypertension in blacks. *Hypertension* 1999;34(6):1193-1196. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.34.6.1193>
77. Duprez DA, Hearst MO, Lutsey PL, Herrington DM, Ouyang P, Barr RG, Bluemke DA, McAllister D, Carr JJ, Jacobs DR. Associations among lung function, arterial elasticity, and circulating endothelial and inflammation markers: the multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2013; 61:542-548.
78. Dzau VJ, Balatbat CA. Future of Hypertension. *Hypertension*. 2019;74(3):450-457. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13437.
79. Dzhuryak V, Sydorchuk L, Sydorchuk A, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry* 2020;10(3):5406-5411. doi:10.33263/BRIAC103.406411.
80. Dzhuryak V, Sydorchuk A, Sydorchuk L, Sydorchuk I, Sydorchuk R, Iftoda O. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (894G>T,

786T>C) contribute to hypertension risk and lipids profile disorders. *J Hypertension*. 2022; 40(Suppl.1):e221. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837716.82570.d0

81. El Din Hemimi NS, Mansour AA, Abdelsalam MM. Prediction of the Risk for Essential Hypertension among Carriers of C825T Genetic Polymorphism of G Protein $\beta 3$ (GNB3) Gene. *Biomark Insights* 2016;11:69-75. doi: 10.4137/BMI.S38321.

82. Elaine Ku, Benjamin J. Lee, Jenny Wei, Matthew R. Weir. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;74(1):120-131.

83. Emeksiz HC, Bideci A, Damar C, et al. Soluble endoglin level increase occurs prior to development of subclinical structural vascular alterations in diabetic adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(3):313-20. DOI:10.4274/jcrpe.2906.

84. Evans CE, Cober ND, Dai Z, Stewart DJ, Zhao YY. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2021;58: 2003957. <https://doi.org/10.1183/13993003.03957-2020>

85. Faramarziyan N, Rahmati M, Mirnasouri R, Bahrami M. The Association between GNB3 Gene Polymorphism and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJDO* 2017;9(1 and 2):69-81. <http://ijdo.ssu.ac.ir/article-1-343-en.html>.

86. Fattakhov N, Smirnova L, Atochin D, Parshukova D, Skuratovskaia D, Painter Q, et al. Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and metabolic syndrome in healthy subjects and schizophrenia patients. *Int J Obes (Lond)* 2018;42(12):2036-2046. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0124-z>.

87. Fernández-Real JM, Peñarroja G, Richart C, Castro A, Vendrell J, Broch M, et al. G Protein $\beta 3$ Gene Variant, Vascular Function, and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *Hypertension* 2003;41:124-129 <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000042428.24031.73>

88. Fiedler J, Breckwoldt K, Remmele CW, Hartmann D, Dittrich M, Pfanne A, et al. Development of long noncoding RNA-based strategies to modulate tissue

vascularization. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2005-2015. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.081

89. Fisslthaler B, Fleming I. Activation and signaling by the AMP-activated protein kinase in endothelial cells. *Circ Res* 2009;105:114-27. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.201590

90. Flammer AJ, Lüscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 2010;459:1005-1013. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0822-4>

91. Flammer A, Anderson T, Celermajer D, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The Assessment of Endothelial Function. *Circulation* 2012;126:753-767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>

92. Forstermann U, Munzel U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006;113:1708-1714.

93. Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020;41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

94. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, Trevisan M. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343(12):840-6. doi: 10.1056/NEJM200009213431203.

95. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med* 2022;8:798958. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>

96. Gaunt TR, Smith GD. eNOS and coronary artery disease: Publication bias and the eclipse of hypothesis-driven meta-analysis in genetic association studies. *Gene* 2015;556(2):257-258. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.11.052>.

97. Gbadoe KM, Berdouzi N, Aguiñano AAA, et al. Cardiovascular diseases-related GNB3 C825T polymorphism has a significant sex-specific effect on serum soluble E-selectin levels. *J Inflamm* 2016;13(39). <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0146-z>
98. GeneCard: The Human Gene Database. Gene function primary reference sources: <http://www.genecards.org>. Updated April 21, 2020. Accessed October 10, 2022.
99. GeneCard: The Human Gene Database. NOS3 gene (protein coding). Updated April 21, 2020. Accessed October 10, 2022. https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NOS3#pathways_interactions.
100. GeneCard: The Human Gene Database. GNB3 gene (protein coding). Updated April 21, 2020. Accessed October 10, 2022. https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GNB3#pathways_interaction.
101. Gerrits T, Zandbergen M, Wolterbeek R, et al. Endoglin promotes myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7713. DOI:10.3390/ijms21207713.
102. Ghafouri-Fard S, Gholipour M, Taheri M. The Emerging Role of Long Non-coding RNAs and Circular RNAs in Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:632393. doi: 10.3389/fcvm.2021.632393.
103. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:42–60. doi: 10.2174/157016112798829823
104. Gifford JR, Richardson RS. CORP: ultrasound assessment of vascular function with the passive leg movement technique. *J Appl Physiol* 2017;123(6):1708-20. DOI:10.1152/japplphysiol.00557.2017.
105. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1923-1994.

106. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Rad Biol Med* 2017;109:4–10. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.019
107. Good ME, Musante L, La Salvia S, Howell NL, Carey RM, Le TH, et al. Circulating extracellular vesicles in normotension restrain vasodilation in resistance arteries. *Hypertension* 2020;75:218–28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13363
108. Gray WD, French KM, Ghosh-Choudhary S, Maxwell JT, Brown ME, Platt MO, et al. Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology. *Circ Res* 2015;116:255–63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304360
109. Greyling A, Van Mil AC, Zock PL, Green DJ, Ghiadoni L, Thijssen DH. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis* 2016;248:196–202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.011>
110. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86(5):494–501. doi: 10.1161/01.res.86.5.494.
111. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury, Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912–1916.
112. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 137:111334. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111334>.
113. Gungor A, Palabiyik S.S, Bayraktutan Z, et al. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism. *Endocr Res* 2016;41(4):275–80. DOI:10.3109/07435800.2015.1135443.

114. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. *Circ Res* 2016;118:157-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364
115. Guzik TJ, Black E, West NE, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM. Relationship between the G894T polymorphism (Glu298Asp variant) in endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated endothelial function in human atherosclerosis. *Am J Med Genet* 2001;100(2):130-7. doi: 10.1002/ajmg.1229.
116. Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM. Functional effect of the C242T polymorphism in the NAD(P)H oxidase p22phox gene on vascular superoxide production in atherosclerosis. *Circulation* 2000;102(15):1744-7. doi: 10.1161/01.cir.102.15.1744.
117. Hajra L, Evans AI, Chen M, Hyduk SJ, Collins T, Cybulsky MI. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9052-7. doi: 10.1073/pnas.97.16.9052
118. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief, no 360. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2020. Accessed December 03, 2022. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db360.htm>.
119. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall GE, Lavie CJ et al. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2021;78:e38-e50. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000202>
120. Hamburg NM, Palmisano J, Larson M, Sullivan L, Lehman BT, Vasan RS, et al. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the Community: The Framingham heart study. *Hypertension* 2011;57:390-396. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160812>
121. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche A-K, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid

arthritis and gout. *Lancet Rheumatol* 2020. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30221-6. Accessed December 03, 2022.

122. Hauser W, Sassman A, Qadri F. et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in hypothalamo-pituitary-adrenal axis during the development of spontaneous hypertension in rats. *Molecular Brain Research* 2005;138:198-204.

123. Haybar H, Shokuhian M, Bagheri M, Davari N, Saki N. Involvement of circulating inflammatory factors in prognosis and risk of cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 2019;132:110-119. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.010

124. He M, Martin M, Marin T, Chen Z, Gongol B. Endothelial mechanobiology. *APL Bioeng* 2020;4:010904. doi: 10.1063/1.5129563

125. Heo KS, Lee H, Nigro P, Thomas T, Le NT, Chang E, et al. PKC ζ mediates disturbed flow-induced endothelial apoptosis via p53 SUMOylation. *J Cell Biol* 2011;193:867–84. doi: 10.1083/jcb.201010051

126. Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, Boettger T, Horrevoets AJ, Zeiher, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol* 2012;14:249–56. doi: 10.1038/ncb2441

127. Hingorani AD. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and atherogenesis: John French Lecture 2000. *Atherosclerosis* 2001;154(3):521-7. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00699-7.

128. Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003;5(1):19-25. doi: 10.1007/s11906-003-0006-0.

129. Hingorani A. Resolving inconsistency in the results of genetic association studies of cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;107(3):251-3. doi: 10.1042/CS20040211.

130. Hosen MR, Li Q, Liu Y, Zietzer A, Maus K, Goody P, Uchida S, Latz E, Werner N, Nickenig G, Jansen F. CAD increases the long noncoding RNA *PUNISHER* in small extracellular vesicles and regulates endothelial cell

function via vesicular shuttling. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021;25:388-405. doi: 10.1016/j.omtn.2021.05.023.

131. Holder SM, Bruno RM, Shkredova DA, Dawson EA, Jones H, Hopkins ND, et al. Reference Intervals for Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and the Relation with Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension* 2021;77(5):1469-1480. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15754>

132. Hudson J, Farkas L. Epigenetic Regulation of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci* 2021;22:12098. <https://doi.org/10.3390/ijms222212098>. Accessed December 10, 2021.

133. Hsiao SY, Kung CT, Tsai NW, et al. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis. *Clin Chim Acta* 2018;483:275-80. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.007.

134. Hsiao TJ, Hwang Y, Liu CH, Chang HM, Lin E. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Genes Nutr* 2013;8:137–144, <https://doi.org/10.1007/s12263-012-0304-8>.

135. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. Published August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>. Accessed December 10, 2021.

136. Icli A, Cure E, Cure MC, et al. Endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Angiology* 2016;67(8):749-55. DOI:10.1177/0003319715616240.

137. Ikemoto T, Hojo Y, Kondo H, et al. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. *Heart Vessels* 2012;27(4):344-51. DOI:10.1007/s00380-011-0163-z.

138. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul. Pharmacol* 2018;100:1-19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>

139. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367(1):20-9.

140. Inoue N, Kawashima S, Kanazawa K, Yamada S, Akita H, Yokoyama M. Polymorphism of the NADH/NADPH oxidase p22 phox gene in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1998;97(2):135-7. doi: 10.1161/01.cir.97.2.135.

141. Jansen MW, Bertina RM, Vos HL, et al. C825T polymorphism in the human G protein beta 3 subunit gene and preeclampsia; a case control study. *Hypertension in Pregnancy* 2004;23(2):211-218. DOI: 10.1081/prg-120028482.

142. Jansen F, Li Q, Pfeifer A, Werner N. Endothelial- and immune cell-derived extracellular vesicles in the regulation of cardiovascular health and disease. *JACC Basic Transl Sci* 2017;2:790-807. doi: 10.1016/j.jacbts.2017.08.004

143. Jang YS, Choi IH. Contrasting roles of different endoglin forms in atherosclerosis. *Immune Netw* 2014;14(5):237-40. DOI:10.4110/in.2014.14.5.237.

144. Jezkova K, Rathouska J, Nemeckova I, et al. High levels of soluble endoglin induce a proinflammatory and oxidative stress phenotype associated with preserved no-dependent vasodilatation in aortas from mice fed a high-fat diet. *J Vasc Res* 2016;53(3-4):149-62. DOI:10.1159/000448996.

145. Joffe HV, Adler GK. Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart Fail Rev* 2005;10:31-7. doi: 10.1007/s10741-005-2346-0

146. Jones DW, Whelton PK, Allen N, Clark D, Gidding SS, Muntner P, Nesbitt S, Mitchell NS, Townsend R, Falkner B; on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Stroke Council. Management of stage 1 hypertension in adults with a low 10-year risk for cardiovascular disease: filling a guidance gap: a scientific statement from the American Heart

Association. *Hypertension* 2021;77:e58-e67. doi: 10.1161/HYP.000000000000195

147. Jones LC, Tran CT, Leiper JM, Hingorani AD, Vallance P. Common genetic variation in a basal promoter element alters DDAH2 expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310(3):836-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.09.097.

148. Jones LC, Hingorani AD. Genetic regulation of endothelial function. *Heart* 2005;91(10):1275-7. doi: 10.1136/hrt.2005.061325.

149. Kabłak-Ziembicka A, Przewłocki T. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med* 2021;10(20):4628.

150. Kario K, Wang JG. Could 130/80 mm Hg Be Adopted as the diagnostic threshold and management goal of hypertension in consideration of the characteristics of Asian populations? *Hypertension* 2018;71:979-984.

151. Kaschina E, Namsolleck P, Unger T. AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Res* 2017;125:39-47. doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.008

152. Kass DA, Champion HC, Beavo JA. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation. *Circ Res* 2007;101:1084-1095. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.162511

153. Khedher Ben MR, Abid M, Jamoussi K, Hammami M. Comprehensive insight into functional interaction between GNB3 C825T and eNOS T-786C, G894T gene polymorphisms and association with susceptibility to diabetic erectile dysfunction. *Andrology* 2018;6(6):865-873. <https://doi.org/10.1111/andr.12543>

154. Kitta Y, Obata J-E, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent Impairment of Endothelial Vasomotor Function Has a Negative Impact on Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:323-330. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.074>

155. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, et al. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2017;68(1):46-51. DOI:10.1177/0003319716646932.
156. Kurakula K, Smolders VFED, Tura-Ceide O, Jukema JW, Quax PHA, Goumans M-J. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension: Cause or Consequence? *Biomedicines* 2021;9(1):57. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010057>
157. Kuvin JT, Patel A, Sliney K, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003;146:168-174. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00094-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00094-2)
158. Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients* 2018;10(8):1011. doi: 10.3390/nu10081011.
159. Lee W, Ku S.K, Kim SW, et al. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *J Cell Physiol* 2014;229(5):620-30. DOI:10.1002/jcp.24485.
160. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology* 2020;71(5):397-410. doi: 10.1177/0003319720903586.
161. Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, Newton-Cheh C, Wang TJ, Hwang SJ, Vasani RS, Mitchell GF. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. *BMC Med Genet* 2007;8 Suppl 1(Suppl 1):S3. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S3.
162. Li HL, Zhang YJ, Chen XP, Luo JQ, Liu SY, Zhang ZL. Association between GNB3 c.825C > T polymorphism and the risk of overweight and obesity: A meta-analysis. *Meta Gen* 2016;9:18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.03.002>.

163. Liu L, Quang ND, Banu R, et al. Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study. *PLoS ONE* 2020; 15(3): e0229665. doi:10.1371/journal.pone.0229665.
164. Lv Y, Zhang Y, Shi W, et al. The association between endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2017;353(5):433-8. DOI:10.1016/j.amjms.2017.02.004.
165. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart J* 2020; 41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
166. Machalińska A, Pius-Sadowska E, Babiak K, Sałacka A, Safranow K, Kawa Miłosz P, Machaliński B. Correlation between Flicker-Induced Retinal Vessel Vasodilatation and Plasma Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients. *Current Eye Research* 2018;43(1):128-134. DOI: 10.1080/02713683.2017.1358372
167. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994;330(15):1041-6. doi: 10.1056/NEJM199404143301503.
168. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012;92:131-155. doi: 10.1152/physrev.00002.2011
169. Martin S, Tesse A, Hugel B, Martínez MC, Morel O, Freyssinet JM, et al. Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 2004;109:1653-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000124065.31211.6E
170. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal

Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(2):e013915. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013915>.

171. McDonald DM, Alp NJ, Channon KM. Functional comparison of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphic variants in human endothelial cells. *Pharmacogenetics* 2004;14(12):831-9. doi: 10.1097/00008571-200412000-00006.

172. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(20) 2529-2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>

173. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016;134(6):441-450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>

174. Minami T, Muramatsu M, Kume T. Organ/tissue-specific vascular endothelial cell heterogeneity in health and disease. *Biol Pharmaceut Bull* 2019;42:1609-19. doi: 10.1248/bpb.b19-00531

175. Miranda VPN, Dos Santos Amorim PR, Bastos RR, et al. Association of Lifestyle and Body Composition on Risk Factors of Cardiometabolic Diseases and Biomarkers in Female Adolescents. *Mediators Inflamm* 2020;2020:9170640. doi:10.1155/2020/9170640.

176. Misiak B, Krolik M, Kukowka A, et al. The Role of -786T/C Polymorphism in the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Males with Clinical and Biochemical Features of the Metabolic Syndrome. *Inter J Endocrinology* 2011;2011:Article ID 458750, <https://doi.org/10.1155/2011/458750>.

177. Montezano AC, Nguyen Dinh Cat A, Rios FJ, Touyz RM. Angiotensin II and vascular injury. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:431. doi: 10.1007/s11906-014-0431-2

178. Morris AP, Le TH, Wu H, et al. Trans-ethnic kidney function association study reveals putative causal genes and effects on kidney-specific disease aetiologies. *Nat Commun* 2019;10(1):29. doi:10.1038/s41467-018-07867-7.

179. Mourouzis K, Siasos G, Oikonomou E, Zaromitidou M, Tsigkou V, Antonopoulos A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 levels, endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with stable coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2021;20:1-9. DOI: 10.1186/s12944-021-01438-4

180. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, Ichihara S, Kanda H, Watarai M, et al. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J* 2004;25(11):970-7. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.020.

181. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223-49.

182. Murray EC, Nosalski R, MacRitchie N, Tomaszewski M, Maffia P, Harrison DG, et al. Therapeutic targeting of inflammation in hypertension: from novel mechanisms to translational perspective. *Cardiovasc Res* 2021;117:2589-609. doi: 10.1093/cvr/cvab330

183. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, Nolan S, Sörstadius E, Pecoits-Filho R, Tuttle K. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther* 2021;38(1):180-200. doi: 10.1007/s12325-020-01568-8.

184. Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, et al. Endocan concentration in patients with primary hypertension. *Angiology* 2018;69(6):483-9. DOI:10.1177/0003319717736158.

185. Nakagawa N, Hasebe N. Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines on the next blood pressure guidelines in Asia. *Curr Hypertens Rep* 2019;21:2

186. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, Motoyama T, Saito Y, Ogawa Y, Miyamoto Y, Nakao K. T-786->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999;99(22):2864-70. doi: 10.1161/01.cir.99.22.2864.

187. National Center for Biotechnology Information. US National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variation. Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation). *NCBI*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5443#frequency_tab. Updated April 21, 2020. Accessed August 10, 2022.

188. National Center for Biotechnology Information. US National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variation. Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation). *NCBI*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2070744#frequency_tab. Updated April 21, 2020. Accessed August 10, 2022.

189. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, Cantatore S, von Eckardstein A, Enseleit F, et al. Retinal microvascular dysfunction in heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(1):47-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehx565.

190. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389(10064):37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.

191. Ng HH, Leo CH, Parry LJ, Ritchie RH. Relaxin as a therapeutic target for the cardiovascular complications of diabetes. *Front Pharmacol* 2018;9:501. doi: 10.3389/fphar.2018.00501

192. Nguyen TT, Kawasaki R, Wang JJ, Kreis AJ, Shaw J, Vilser W, Wong TY. Flicker Light-Induced Retinal Vasodilation in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2009;32:2075-2080. <https://doi.org/10.2337/dc09-0075>.

193. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in

humans. *J Appl Physiol* (1985) 2006;101(2):545-8. doi: 10.1152/jappphysiol.01285.2005.

194. Ohtsu H, Dempsey PJ, Frank GD, Brailoiu E, Higuchi S, Suzuki H, et al. ADAM17 mediates epidermal growth factor receptor transactivation and vascular smooth muscle cell hypertrophy induced by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:e133-7. doi: 10.1161/atvb.26.9.1976

195. Ooi BK, Chan KG, Goh BH, Yap WH. The role of natural products in targeting cardiovascular diseases via Nrf2 pathway: novel molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Front Pharmacol* 2018;9:1308. doi: 10.3389/fphar.2018.01308

196. Orr AW, Stockton R, Simmers MB, Sanders JM, Sarembock IJ, Blackman BR, et al. Matrix-specific p21-activated kinase activation regulates vascular permeability in atherogenesis. *J Cell Biol* 2007;176:719-27. doi: 10.1083/jcb.200609008

197. Park-Windhol C, D'amore PA. Disorders of Vascular Permeability. *Annu Rev Pathol* 2016; 11:251-281. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044506

198. Parker B, Al-Husain A, Pemberton P, et al. Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):1144-50. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203028.

199. Panoulas VF, Douglas KMJ, Smith JP, et al. Lack of an Association of GNB3 C825T Polymorphism and Blood Pressure in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Hypertension* 2009;31:428-439. <https://doi.org/10.1080/10641960802668748>

200. Patel SR, Bellary S, Karimzad S, Gherghel D. Overweight status is associated with extensive signs of microvascular dysfunction and cardiovascular risk. *Sci Rep* 2016;6:32282. doi: 10.1038/srep32282.

201. Pawlik A, Błaszczuk H, Rać M, Maciejewska-Skrendo A, Safranow K, Dziedziczko V. NOS3 Gene rs1799983 and rs2070744 Polymorphisms in Patients

with Unstable Angina. *J Vasc Res* 2020;57(3):136-142. <https://doi.org/10.1159/000506160>.

202. Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA* 2008;299(11):1335-44. doi: 10.1001/jama.299.11.1335.

203. Persu A, Stoenoiu MS, Messiaen T, Davila S, Robino C, El-Khattabi O, et al. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002;11(3):229-41. doi: 10.1093/hmg/11.3.229.

204. Petrie JR, Ueda S, Morris AD, Murray LS, Elliott HL, Connell JMC. How reproducible is bilateral forearm plethysmography? *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:131-139.

205. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000;55:221-232. DOI: 10.2143/AC.55.4.2005744

206. Rahimi N. Defenders and challengers of endothelial barrier function. *Front Immunol* 2017;8:1847. doi: 10.3389/fimmu.2017.01847

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

208. Ravani A, Werba JP, Frigerio B, Sansaro D, Amato M, Tremoli E, Baldassarre D. Assessment and relevance of carotid intima-media thickness (C-IMT) in primary and secondary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des* 2015; 21(9):1164-71.

209. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012;24:981-90. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008

210. Redgrave RE, Tual-Chalot S, Davison BJ, et al. Cardiosphere-derived cells require endoglin for paracrine-mediated angiogenesis. *Stem cell reports* 2017;8(5):1287-98. DOI:10.1016/j.stemcr.2017.04.015.

211. Repchuk Y, Sydorchuk L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorchuk A, Iftoda O. Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in

Essential Hypertensive Patients. *Open Access Maced J Med Sci* 2021;9(A):1052-6. <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/6975>

212. Repchuk Y, Sydoruk LP, Sydoruk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, Plehutsa IM, Dzhuryak VS, Myshkovskii YM, Iftoda OM, Sydoruk RI. Blood pressure, obesity and di-abetes mellitus linkage with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratislava Medical Journal* 2021;122(10):715-720. DOI 10.4149/BLL_2021_114

213. Rickard AJ, Morgan J, Chrissobolis S, Miller AA, Sobey CG, Young MJ. Endothelial cell mineralocorticoid receptors regulate deoxycorticosterone/salt-mediated cardiac remodeling and vascular reactivity but not blood pressure. *Hypertension* 2014;63:1033-1040. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01803

214. Robert R, Norez C, Becq F. Disruption of CFTR chloride channel alters mechanical properties and cAMP-dependent Cl⁻ transport of mouse aortic smooth muscle cells. *J Physiol* 2005;568(Pt2):483–495. doi: 10.1113/jphysiol.2005.085019

215. Rocha SF, Schiller M, Jing D, et al. Esm1 modulates endothelial tip cell behavior and vascular permeability by enhancing VEGF bioavailability. *Circ Res* 2014;115(6):581-90. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.304718.

216. Roth GA, Mensah GA, Johnson CA, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982-3021. doi: 10.1016/J.JACC.2020.11.010.

217. Rubach MP, Mukemba J, Florence S, Lopansri BK, Hyland K, Volkheimer AD, et al. Impaired Systemic Tetrahydrobiopterin Bioavailability and Increased Oxidized Biopterins in Pediatric Falciparum Malaria: Association with Disease Severity. *PLoS Pathog* 2015;11(3):e1004655. doi:10.1371/journal.ppat.1004655

218. Salim S. Virani, Alvaro Alonso, Emelia J. Benjamin, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141(9):e139-e596.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>

219. Santilli F, Marchisio M, Lanuti P, et al. Microparticles as new markers of cardiovascular risk in diabetes and beyond. *Thromb Haemost* 2016;116(2):220-34. DOI:10.1160/TH16-03-0176.

220. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 2013;216:R1–17. doi: 10.1530/JOE-12-0341

221. Sartori C, Leporib M, Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans. *Pharmacology & Therapeutics* 2005;106:209-220.

222. Savoia C, D'Agostino M, Lauri F, Volpe M. Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:125-32. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283437fcd

223. Savoia C, Touyz RM, Volpe M, Schiffrin EL. Angiotensin type 2 receptor in resistance arteries of type 2 diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2007;49:341-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000253968.95136.b8

224. Savoia C, Arrabito E, Parente R, Nicoletti C, Madaro L, Battistoni A, et al. Mas receptor activation contributes to the improvement of nitric oxide bioavailability and vascular remodeling during chronic AT1R (angiotensin type-1 receptor) blockade in experimental hypertension. *Hypertension* 2020;76:1753-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15527

225. Schächinger V, Britten MB, Dimmeler S, Zeiher AM. NADH/NADPH oxidase p22 phox gene polymorphism is associated with improved coronary endothelial vasodilator function. *Eur Heart J* 2001;22(1):96-101. doi: 10.1053/euhj.2000.2123.

226. Schmidt DE, Manca M, Hofer IE. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25(7):578-87. DOI:10.1016/j.tcm.2015.01.013.

227. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, et al. Noninvasive Vascular Function Measurement in the Community. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:371-380. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961557

228. Schneider MP, Hilgers KF, Huang Y, Delles C, John S, Oehmer S, Schmieder RE. The C242T p22phox polymorphism and endothelium-dependent vasodilation in subjects with hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003;105(1):97-103. doi: 10.1042/CS20030003.

229. Sharifizad M, Witkowska KJ, Aschinger GC, Sapeta S, Rauch A, Schmidl D, et al. Factors Determining Flicker-Induced Retinal Vasodilation in Healthy Subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:3306-3312. doi:<https://doi.org/10.1167/iovs.16-19261>

230. Semianiv M, Sydoruk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydoruk A, Vasiuk V, Dzhuryak V, Semianiv I, Sydoruk R. Metabolic and Hormonal Prognostic Markers of Essential Arterial Hypertension Considering the Genes Polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* 2021;28(3):284-91. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>.

231. Semianiv MM, Sydoruk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Palamar AO, Muzyka NY, Korovenkova OM, Blazhiievska OM, Sydor VV, Sydoruk AR, Semianiv IO, Sydoruk RI. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential hypertension in Ukrainian population. *J Medicine and Life* 2021;14(6):782-789. DOI: 10.25122/jml-2021-0018.

232. Shentu TP, He M, Sun X, Zhang J, Zhang F, Gongol B, et al. AMP-activated protein kinase and sirtuin 1 coregulation of cortactin contributes to

endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2358-68. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307871

233. Siragusa M, Oliveira Justo AF, Malacarne PF, Strano A, Buch A, Withers B, et al. VE-PTP inhibition elicits eNOS phosphorylation to blunt endothelial dysfunction and hypertension in diabetes. *Cardiovascular Research* 2021;117(6):1546-1556. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa213>

234. Siragy HM. The role of the AT2 receptor in hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:62S-7S. doi: 10.1016/S0895-7061(00)00274-0

235. Soltész B, Pikó P, Sándor J, Kósa Z, Ádány R, Fialat S. The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. *PLoS ONE* 2020;15(6):e0234547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234547>

236. Song R, Chou YI, Kong J, et al. Association of endothelial microparticle with NO, eNOS, ET-1, and fractional flow reserve in patients with coronary intermediate lesions. *Biomarkers* 2015;20(67):429-35. DOI:10.3109/1354750X.2015.1094140.

237. Strisciuglio T, De Luca S, Capuano E, et al. Endothelial dysfunction: its clinical value and methods of assessment. *Current Atherosclerosis Reports* 2014;16(6):417. DOI:10.1007/s11883-0140417-1.

238. Sun H-J, Wu Z-Y, Nie X-W, Bian J-S. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol* 2020;10:1568. doi: 10.3389/fphar.2019.01568

239. Sun HJ, Hou B, Wang X, Zhu XX, Li KX, Qiu LY. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs. *Life Sci* 2016;167:6-11. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.005

240. Sun HJ, Zhu XX, Cai WW, Qiu LY. Functional roles of exosomes in cardiovascular disorders: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:5197-5206. doi: 10.26355/eurrev_201711_13840

241. Sun H, Zhang H, Li K, et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia. *J Cell Physiol* 2019;234(2):1512-21. DOI:10.1002/jcp.27016.

242. Sydoruk A, Sydoruk L. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. *Journal of Education, Health and Sport* 2021;11(10):332-341. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.032>

243. Sydoruk AR, Sydoruk LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydoruk RI, Ursuliak YuV, Iftoda OM. Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. *Endocrine Regulations* 2022;56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012

244. Sydoruk AR, Harbuzova VYu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. *EUMJ* 2022;10(1):33-41. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41)

245. Sydoruk A, Sydoruk L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydoruk R, Iftoda O. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry Open-Access Journal* 2023; 13(2):1-12. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.123>

246. Sydoruk A, Sydoruk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Yu, Kyfiak P, Sydoruk R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology and Biophysics* 2023;42:179-190. Doi: 10.4149/gpb_2022060

247. Sydorчук A, Sydorчук R, Sydorчук L, Amosova K, Sydorчук I, Ursuliak Y. Endothelial dysfunction and system inflammatory response markers in hypertensive patients with acute myocardial infarction depending on polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894G>T). *J Hypertension* 2014;32, e-Supplement 1:e412. URL: <http://www.hypertension2014.org/wordpress/wp-content/uploads/2014/06/ESH-ISH-2014-Abstract-Book-Poster-June-15.pdf>

248. Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Molecular mechanisms of endothelium dysfunction severity depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphism in hypertensive patients. The 5th International scientific and practical conference "Science, innovations and education: problems and prospects" (December 8-10, 2021, Tokyo, Japan): 131-135.

249. Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Gene-gene interactions and combinations of genes genotypes of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) as a risk factor of essential hypertension. 7th International scientific and practical conference "Modern directions of scientific research development" (December 22-24, 2021, Chicago, USA):90-94.

250. Sydorчук AR, Harbuzova VYu, Gutnitska AF. Prognostic markers of metabolic alterations and arterial hypertension development depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphism. The 4th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects" (January 10-12, 2022, Stockholm, Sweden):106-109.

251. Sydorчук AR, Harbuzova VYu, Gutnitska AF. *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443) genes predict obesity appearance in hypertensive patients especially in women. The 6th International scientific and practical conference "Innovations and prospects of world science" (February 2-4, 2022, Vancouver, Canada):97-100.

252. Sydorчук A, Vroniuk K, Sydorчук L, Semianiv M, Sydorчук R. Linkage between NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphism, carotid arteries structural changes and endothelial dysfunction in

essential hypertension. *J Hypertension* 2022; 40(Suppl.1):e221-e222. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837728.29701.8d

253. Sydorчук A, Voroniuk K, Sydorчук L, Repchuk Yu, Sydorчук R. Endothelium dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients: role of NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphisms. *J Hypertension* 2022;40(Suppl.1):e205. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837528.47991.6d

254. Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, Kshanovska A, Iftoda O, Tkachuk O, Kyfiak P, Popovich, Khomko O, Sydorчук R. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocrine Regulations* 2020;54(3):217-226. doi:10.2478/enr-2020-0024

255. Sydorчук L, Yarynych Y, Sydorчук A, et al. Hepatocytes function and adipokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the ACE (rs4646994) and PPAR-g2 (rs1801282) genes polymorphisms. *Rev Med Chir Soc Med Nat, Iași* 2018;122(2): 358-364.

256. Tabet F, Schiffrin EL, Callera GE, He Y, Yao G, Ostman A, et al. Redox-sensitive signaling by angiotensin II involves oxidative inactivation and blunted phosphorylation of protein tyrosine phosphatase SHP-2 in vascular smooth muscle cells from SHR. *Circ Res* 2008;103:149-58. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.178608

257. Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Takaya T, Nakajima K, et al. Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio: a possible marker of endothelial dysfunction. *Circ J* 2009;73(5):955-62. doi: 10.1253/circj.cj-08-0850.

258. Takishima I, Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Kobayashi T, Fujioka D, et al. Predictive value of serial assessment of endothelial function in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;158:417–422. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.059>

259. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep* 2019;21(8):63. doi:10.1007/s11906-019-0964-5.

260. Tchalla A, Wellenius GA, Boyer S, Trivison TG, Habtemariam D, Gagnon M, et al. High levels of an endothelial dysfunction marker (sVCAM-1) are associated with injurious and recurrent falls and mortality over a 5-year interval in an older population. *Exp Gerontol* 2018;106:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.02.020>

261. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Asefa NG, Riese H, Nolte I, Snieder H. Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29 000 Families: The Lifelines Cohort Study. *Hypertension* 2020;76(4):1256-1262. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15227.

262. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines* 2021;9(7):781. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>

263. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1998/summary> Accessed 23 Dec 2022.

264. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Faita F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J* 2019;40(30):2534-2547. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350>.

265. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290-6.

266. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension. *Can J Cardiol* 2020;36:659–70. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.081
267. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004;122:339-52. doi: 10.1007/s00418-004-0696-7
268. Touyz RM, Tabet F, Schiffrin EL. Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:860–6. doi: 10.1046/j.1440-1681.2003.03930.x
269. Touyz RM, Yao G, Schiffrin EL. c-Src induces phosphorylation and translocation of p47phox: role in superoxide generation by angiotensin II in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:981-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000069236.27911.68
270. Tu N Nguyen, Clara K Chow. Global and national high blood pressure burden and control. *The Lancet* 2021;398(10304):932-933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01688-3).
271. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS. *et al.* Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 2021;1:59. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
272. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 2019;42:1235-1481.
273. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
274. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007;9:654-9. doi: 10.1038/ncb1596

275. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(6):1023-30. doi: 10.1161/01.ATV.0000128897.54893.26.

276. Vapaatalo H, Mervaala E, Nurminen ML. Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension. *Physiol Res* 2000;49:1-10.

277. Varejckova M, Gallardo-Vara E, Vicen M, et al. Soluble endoglin modulates the pro-inflammatory mediators NF-kappaB and IL-6 in cultured human endothelial cells. *Life Sci* 2017;175:52-60. DOI:10.1016/j.lfs.2017.03.014.

278. Vasan RS, Larson MG, Aragam J, Wang TJ, Mitchell GF, Kathiresan S, et al. Genome-wide association of echocardiographic dimensions, brachial artery endothelial function and treadmill exercise responses in the Framingham Heart Study. *BMC Med. Genet* 2007;8:1. doi: 10.1186/1471-2156-8-1

279. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol* 2009;157(4):527-536. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x

280. Vidal-Petiot E. Thresholds for Hypertension Definition, Treatment Initiation, and Treatment Targets: Recent Guidelines at a Glance. *Circulation* 2022; 146(11):805-807. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055177>.

281. Viridis A, Neves MF, Amiri F, Viel E, Touyz RM, Schiffrin EL. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002;40:504-10. doi: 10.1161/01.HYP.0000034738.79310.06

282. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

283. Vita JA. Endothelial function. *Circulation* 2011;124:e906-912.

284. Vitverova B, Blazickova K, Najmanova I, et al. Soluble endoglin and hypercholesterolemia aggravate endothelial and vessel wall dysfunction in mouse aorta. *Atherosclerosis* 2018;271:15-25.

DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.008.

285. Voellenkle C, Garcia-Manteiga JM, Pedrotti S, Perfetti A, De Toma I, Da Silva D, et al. Implication of long noncoding RNAs in the endothelial cell response to hypoxia revealed by RNA-sequencing. *Sci Rep* 2016;6:24141. doi: 10.1038/srep24141

286. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204–22.

287. Wang JM, Su C, Wang Y, Huang YJ, Yang Z, Chen L, et al. Elevated circulating endothelial microparticles and brachial-ankle pulse wave velocity in well-controlled hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2009;23:307–15. doi: 10.1038/jhh.2008.137

288. Wang KC, Garmire LX, Young A, Nguyen P, Trinh A, Subramaniam S, et al. Role of microRNA-23b in flow-regulation of Rb phosphorylation and endothelial cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:3234–9. doi: 10.1073/pnas.0914825107

289. Wang X, Fang X, Zhou J, Chen Z, Zhao B, Xiao L, et al. Shear stress activation of nuclear receptor PXR in endothelial detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:13174-9. doi: 10.1073/pnas.1312065110

290. Wang X, Huang W, Liu G, Cai W, Millard RW, Wang Y, et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2014;74:139–50. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.05.001

291. Wang Y, Wang J-G. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse* 2018;6:169-186. doi: 10.1159/000496150

292. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Hypertens* 2018;12:e571-579.

293. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: comparisons, reflections, and recommendations. *Circulation* 2022;146:868-877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602

294. WHO.int. More than 700 million people with untreated hypertension. [online]. 2021. <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>. Accessed 22 January 2022.

295. WHO. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>.

296. WHO. Fact sheet: obesity and overweight. [online]. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 22 January 2022.

297. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

298. Wolf VL, Ryan MJ. Autoimmune Disease-Associated Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019;21(1):10. doi:10.1007/s11906-019-0914-2.
299. Wu Y, Wharton J, Walters R, Vasilaki E, Aman J, Zhao L, Wilkins MR, Rhodes CJ. The pathophysiological role of novel pulmonary arterial hypertension gene SOX17. *European Respiratory Journal* 2021;58:2004172. DOI: 10.1183/13993003.04172-2020
300. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86(6):1213-20. DOI:10.1038/ki.2014.227.
301. Yoshino S, Cilluffo R, Prasad M, Best PJ, Atkinson EJ, Aoki T, et al. Sex-specific genetic variants are associated with coronary endothelial dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002544. doi: 10.1161/JAHA.115.002544
302. Zhang D, Cheng C, Wang Y, Sun H, Yu S, Xue Y, et al. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev Chronic Dis* 2020;17:190307. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd17.190307external icon>
303. Zhang X, Sessa WC, Fernandez-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:130. doi: 10.3389/fcvm.2018.00130
304. Zhang H, Huang Y, Chen S, Tange C, Wang G, Du J, Jin H. Hydrogen sulfide regulates insulin secretion and insulin resistance in diabetes mellitus, a new promising target for diabetes mellitus treatment? A review. *Journal of Advanced Research* 2021; 27:19-30. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.02.013>
305. Zhang W, Huang Q, Zeng Z, Wu J, Zhang Y, Chen Z. Sirt1 inhibits oxidative stress in vascular endothelial cells. *Oxidative Med Cell Longev* 2017;2017:7543973. doi: 10.1155/2017/7543973

306. Zhao Z, Gong C, Gao Y, Liu X, et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Cardiovascular Developmental Critical Genes and Hypertension: A Propensity Score Matching Analysis. *International Journal of Hypertension* 2020;2020(Article ID 9185697):8 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/9185697>.

307. Zhao T, Kecheng Y, Zhao X, et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Med (Baltimore)* 2018;97(49):e13407. DOI:10.1097/MD.00000000000013407.

308. Zhong S, Li L, Shen X, Li Q, Xu W, Wang X, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2019;144:266-278. doi: 10.1016/j.freeradbiomed

309. Zietzer A, Steffen E, Niepmann S, Düsing P, Hosen MR, Liu W, et al. MicroRNA-mediated vascular intercellular communication is altered in chronic kidney disease. *Cardiovasc Res* 2022;118(1):316-333. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa322>

310. Zmijewski P, Ciężarczyk P, Ahmetov II, Gronek P, Lulińska-Kuklik E, Dornowski M, et al. The NOS3 G894T (rs1799983) and -786T/C (rs2070744) polymorphisms are associated with elite swimmer status. *Biol Sport* 2018;35(4):313-319. doi: 10.5114/biol sport.2018.76528.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

22. Сидорчук АР. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтіма-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів. *Буковинський медичний вісник* 2021;Т.25,№4(100):95-99.

DOI:10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16

23. Сидорчук АР. Генетична детермінація ендотеліальної функції та товщини "інтіма-медіа" сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія* 2022;Т.21,№1(79):70-75.

DOI:10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.13

24. Сидорчук АР. Стратифікація ризиків метаболічних розладів та артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443). *Журнал Family Medicine / Сімейна Медицина* 2022;№1-2(99-100):31-35. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2022.260501>

25. Sydorchuk A, Sydorchuk L. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. *Journal of Education, Health and Sport* 2021;11(10):332-341. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.032> (Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював матеріал, проаналізував і узагальнив результати, підготував статтю до друку).

26. Сидорчук АР, Гарбузова ВЮ, Гутніцька АФ. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. *Клінічна та експериментальна патологія* 2021;24(4):81-86. DOI: 10.24061/1727-

4338.XX.4.78.2021.10 (Здобувач провів дослідження, статистичну обробку, аналітично опрацював матеріал, узагальнив результати та підготував статтю до друку).

27. Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. *EUMJ* 2022;10(1):33-41. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41) (Здобувач набрав клінічний матеріал, статистично опрацював та проаналізував його, узагальнив результати, підготував статтю до друку)

28. Sydorчук AR, Sydorчук LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydorчук RI, Ursuliak YuV, Iftoda OM. Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. *Endocrine Regulations* 2022;56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012 (Scopus, H-Index 33 (2021), SJR 0,38(2021), Q3) (Здобувач набрав клінічний матеріал, статистично опрацював та проаналізував результати, узагальнив їх, підготував статтю до друку).

29. Sydorчук A, Sydorчук L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydorчук R, Iftoda O. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry Open-Access Journal* 2023;13(2):1-12. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.123> (Scopus, H-Index 15 (2022), SJR 0,25(2021), Q3) (Дисертант набрав клінічний матеріал, статистично опрацював та проаналізував результати, узагальнив їх, зробив висновки, підготував статтю до друку).

30. Sydorчук A, Sydorчук L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Yu, Kyfiak P, Sydorчук R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology and Biophysics* 2023;42:179-190. Doi:

10.4149/gpb_2022060 (Scopus, H-Index 41 (2022), SJR 0,34(2021), Q3) (Здобувач набрав клінічний матеріал, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

31. Sydorchuk A, Sydorchuk R, Sydorchuk L, Amosova K, Sydorchuk I, Ursuliak Y. Endothelial dysfunction and system inflammatory response markers in hypertensive patients with acute myocardial infarction depending on polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894G>T). *J Hypertension* 2014;32, e-Supplement 1:e412. URL: <http://www.hypertension2014.org/wordpress/wp-content/uploads/2014/06/ESH-ISH-2014-Abstract-Book-Poster-June-15.pdf>

(Дисертант виконав збір даних, проаналізував їх, оформив тези, підготував доповідь, отримав нагороду від ESH-ISH Award за наукову роботу).

32. Сидорчук АР. Формування дисфункції ендотелію і системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда з урахуванням молекулярно-генетичних чинників. ВІМСО-2017. *Хист. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2017; 19:225.

33. Сидорчук АР. Генетичні предиктори ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. The 6th International scientific and practical conference "Topical issues of modern science, society and education" (December 26-28, 2021, Kharkiv):219-221.

34. Сидорчук АР. Асоціація тяжкості перебігу есенційної артеріальної гіпертензії з поліморфними сайтами генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443). Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики" (24-25 грудня, 2021, Львів):38-40.

35. Сидорчук АР. Матриця кореляцій показників функції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію із антропометричними та клінічно-лабо-

раторними показниками залежно від генетичних чинників. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності" (14-15 січня, 2022, Дніпро):48-50.

36. Sydorchuk AR, Harbuzova VYu. Molecular mechanisms of endothelium dysfunction severity depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphism in hypertensive patients. The 5th International scientific and practical conference "Science, innovations and education: problems and prospects" (December 8-10, 2021, Tokyo, Japan): 131-135. *(Дисертант провів дослідження, узагальнив результати, підготував матеріали до публікації та доповідь).*

37. Sydorchuk AR, Harbuzova VYu. Gene-gene interactions and combinations of genes genotypes of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) as a risk factor of essential hypertension. 7th International scientific and practical conference "Modern directions of scientific research development" (December 22-24, 2021, Chicago, USA):90-94. *(Дисертант виконав збір даних, проаналізував їх, підготував статтю для публікації).*

38. Sydorchuk AR, Harbuzova VYu, Gutnitska AF. Prognostic markers of metabolic alterations and arterial hypertension development depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphism. The 4th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects" (January 10-12, 2022, Stockholm, Sweden):106-109. *(Дисертант провів дослідження, узагальнив результати, підготував статтю до публікації).*

39. Sydorchuk AR, Harbuzova VYu, Gutnitska AF. NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes predict obesity appearance in hypertensive patients especially in women. The 6th International scientific and practical conference "Innovations and prospects of world science" (February 2-4, 2022, Vancouver, Canada):97-100. *(Дисертант виконав дослідження, узагальнив результати, підготував статтю до публікації).*

40. Sydorchuk A, Vroniuk K, Sydorchuk L, Semianiv M, Sydorchuk R. Linkage between NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes'

polymorphism, carotid arteries structural changes and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertension* 2022;40(Suppl.1):e221-e222. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837728.29701.8d (Здобувач виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував тези та доповідь).

41. Sydorchuk A, Voroniuk K, Sydorchuk L, Repchuk Yu, Sydorchuk R. Endothelium dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients: role of NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' polymorphisms. *J Hypertension* 2022;40(Suppl.1):e205. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837528.47991.6d (Здобувач виконав дослідження, проаналізував і узагальнив результати, підготував тези та доповідь).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

42. Dzhuryak V, Sydorchuk A, Sydorchuk L, Sydorchuk I, Sydorchuk R, Iftoda O. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (894G>T, 786T>C) contribute to hypertension risk and lipids profile disorders. *J Hypertension* 2022;40(Suppl.1):e221. DOI: 10.1097/01.hjh.0000837716.82570.d0 (Здобувач виконав дослідження, узагальнив результати, підготував тези та презентацію доповіді).

ДОДАДОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні наукові положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різних рівнів:

1. Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH) 13-16 June, 2014, Athens, Greece) *(доповідь, публікація тез, отримано нагороду)*.

2. IV Міжнародний медико-фармацевтичний Конгрес студентів і молодих учених "Інновації та перспективи сучасної медицини", ВІМСО 2017 (5-7 квітня, 2017, Чернівці) *(доповідь, публікація тез)*.

3. 5th International scientific and practical conference "Science, innovations and education: problems and prospects" (8-10 December, 2021, Tokyo, Japan) *(доповідь, публікація тез)*.

4. 7th International scientific and practical conference "Modern directions of scientific research development" (22-24 December, 2021, Chicago, USA) *(публікація тез)*.

5. Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики" (24-25 грудня, 2021, Львів) *(публікація тез)*.

6. 6th International scientific and practical conference "Topical issues of modern science, society and education" (26-28 грудня, 2021, Харків) *(публікація тез)*.

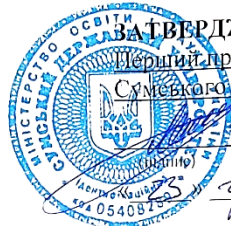
7. 4th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects" (10-12 January, 2022 Stockholm, Sweden) *(доповідь, публікація тез)*.

8. Міжнародна науково-практична конференція "Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності" (14-15 січня, 2022, Дніпро) *(публікація тез)*.

9. 6th International scientific and practical conference "Innovations and prospects of world science" (2-4 February, 2022, Vancouver, Canada) (*публікація тез*).

10. 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection "Focus on hypertension and heart failure phenotypes" (17-20 June, 2022, Athens, Greece) (*доповідь, публікація тез*).

ДОДАТОК В.1



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

Сумського державного університету

(посада)

Сергій ЛЕОНОВ

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

23 грудня 2022 р.

АКТ

впровадження (використання) результатів
науково-дослідної роботи (етапу НДР) / дисертаційної роботи у навчальний процес

Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням
предикторів їх розвитку

(номер держреєстрації НДР, назва темп. етапу; назва теми дисертації)

яка виконана в період з листопада 2020 р. по листопад 2022 р.

розроблено Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з
урахуванням предикторів їх розвитку

(назва результату НДР/дисертаційної роботи)

Керівник теми – Гарбузова Вікторія Юріївна

Здобувач – Сидорчук Андрій Русланович

Керівник теми/Здобувач наукового ступеня (доктора філософії/доктора наук) (прізвище, ім'я та по батькові)

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії: гарант освітньої програми
222 «Медицина» (магістр)

Людмила ПРИСТУПА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

директор ННМІ

Андрій ЛОБОДА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

завідувачка кафедри фізіології і патофізіології

Вікторія ГАРБУЗОВА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

з курсом медичної біології

(назва програми)

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовується в навчальному процесі за
освітньою програмою Медицина

освітнього ступеня: магістр спеціальності 222 «Медицина»

(бакалавр, магістр, доктор філософії)

(назва спеціальності)

шляхом реалізації наступного: При викладанні дисципліни «Патофізіологія», модуль 5
«Патофізіологія серцево-судинної системи» для розширення знань студентів щодо механізмів
розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням
їх метаболічних, антропометричних, гемодинамічних та генетичних предикторів

“23” грудня 2022 р.

Голова комісії:

(підпис)

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії:

(підпис)

Людмила ПРИСТУПА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

(підпис)

Андрій ЛОБОДА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

(підпис)

Вікторія ГАРБУЗОВА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету
доцент Ігор ГЕРУН

« 01 » 07 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку».
2. **Установа-розробник, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, Навчально-науковий Медичний інститут, м. Суми, вул. Санаторна, 31; аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сидорчук А.Р.
3. **Джерело інформації:**
 - Сидорчук А.Р. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтіма-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктив. Буковинський медичний вісник. 2021; Т. 25, № 4 (100):95-99. DOI: 10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16
 - Sydorчук AR, Sydorчук L, Gutnitska A, et al. Linkage of Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012.
 - Сидорчук А.Р., Гарбузова В.Ю., Гутницька А.Ф. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2021; 24(4):81-86. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10.
 - Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. EUMJ. 2022;10(1):33-41. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата.
5. **Терміни впровадження:** січень 2022 року по червень 2022 року
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, аспірантів, здобувачів стосовно механізмів формування ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням їх метаболічних, гемодинамічних та генетичних предикторів.

Завідувачка кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата
Буковинського державного медичного університету
д.мед.н., професорка ЗВО

Світлана ТКАЧУК

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного
 університету
 доцент Ігор ГЕРУЧІ
 « 26 » серпня 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку».
2. **Установа-розробник, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, Навчально-науковий Медичний інститут, м. Суми, вул. Санаторна, 31; аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сидорчук А.Р.
3. **Джерело інформації:**
 - Сидорчук АР. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтіма-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів. Буковинський медичний вісник. 2021; Т. 25, № 4 (100):95-99. DOI: 10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16
 - Sydorчук AR, Sydorчук L, Gutnitska A, et al. Linkage of Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012.
 - Сидорчук АР, Гарбузова ВЮ, Гутніцька АФ. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2021; 24(4):81-86. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10.
 - Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. EUMJ. 2022;10(1):33-41. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.
5. **Терміни впровадження:** січень 2022 року по червень 2022 року
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять кафедри патологічної фізіології.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, аспірантів, здобувачів стосовно механізмів формування ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням їх метаболічних, гемодинамічних та генетичних предикторів.

Завідувач кафедри патологічної фізіології
 Буковинського державного медичного університету
 д.мед.н., професор ЗВО

Юрій РОГОВИЙ

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Декан медичного факультету №2
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 д.м.н., проф. В. В. Калій

..26.. 08..... 2022

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку».
2. **Установа-розробник, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, Навчально-науковий Медичний інститут, м. Суми, вул. Санаторна, 31; аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сидорчук А.Р.
3. **Джерело інформації:**
 - Сидорчук АР. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтіма-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктив. Буковинський медичний вісник. 2021; Т. 25, № 4 (100):95-99. DOI: 10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16
 - Sydorчук AR, Sydorчук L, Gutnitska A, et al. Linkage of Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012.
 - Сидорчук АР, Гарбузова ВЮ, Гутніцька АФ. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2021; 24(4):81-86. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10.
 - Sydorчук AR, Harbuzova VYu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. EUMJ. 2022;10(1):33-41. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41)
4. **Впроваджено в роботу** кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2, ДВНЗ «УжНУ».
5. **Терміни впровадження:** січень 2022 року по червень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, аспірантів, здобувачів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів стосовно механізмів формування ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням їх метаболічних, гемодинамічних та генетичних предикторів.

Відповідальний за впровадження: зав. кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2
 «26» 08 2022 р.



Колесник П.О.

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
професорка кафедри терапії

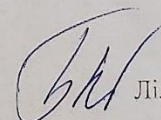
« 26 » 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку».
2. Установа-розробник, адреса, виконавець: Сумський державний університет, Навчально-науковий Медичний інститут, м. Суми, вул. Санаторна, 31; аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сидорчук А.Р.
3. Джерело інформації:
 - Сидорчук А.Р. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтіма-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктив. Буковинський медичний вісник. 2021; Т. 25, № 4 (100):95-99. DOI: 10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16
 - Sydorochuk A.R., Sydorochuk L., Gutnitska A, et al. Linkage of Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012.
 - Сидорчук А.Р., Гарбузова В.Ю., Гутницька А.Ф. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2021; 24(4):81-86. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10.
 - Sydorochuk A.R., Harbuszova V.Yu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. EUMJ. 2022;10(1):33-41. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41)
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Тернопільський національний медичний університет, кафедра терапії та сімейної медицини медичного факультету.
5. Терміни впровадження: січень 2022 року по червень 2022 року
6. Форма впровадження: впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету.
7. Ефективність впровадження: поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно механізмів формування ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням їх метаболічних, гемодинамічних та генетичних предикторів.

Завідувачка кафедри терапії та сімейної медицини
медичного факультету
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського, д-р.мед.наук, професорка ЗВО

 Лілія БАБІНЕЦЬ

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Міська поліклініка №1"

Чернівецької міської ради

Марія МЕЛЬНИЧУК



«50» червня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики та прогнозування ендотеліальної дисфункції у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443).
- Ким запропонована, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, Навчально-науковий Медичний інститут, м. Суми, вул. Санаторна, 31; аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сидорчук А.Р.
- Джерело інформації:** Сидорчук А.Р. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів. Буковинський медичний вісник. 2021; Т. 25, № 4 (100):95-99. DOI: 10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16
Sydorchuk AR, Sydorchuk L, Gutnitska A, et al. Linkage of Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012
- Назва лікувально закладу:** терапевтичне відділення №1 КНП "Міська поліклініка №1" Чернівецької міської ради.
- Термін впровадження:** березень 2022 року по червень 2022 року.
- Загальна кількість спостережень:** 30.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Ефективність діагностики	86,67%	80%
Ефективність прогнозування	93,33 %	90%

- Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка терапевтичним відділенням №1
КНП "Міська поліклініка №1"
Чернівецької міської ради



Елла ЗАМФІР

«30» червня 2022 р.

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Міська поліклініка №3"

Чернівецької міської ради

Юрій ЛИСЮК

«05» липня 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики та прогнозування ендотеліальної дисфункції у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443).
- Ким запропонована, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, Навчально-науковий Медичний інститут, м. Суми, вул. Санаторна, 31; аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сидорчук А.Р.
- Джерело інформації:** Сидорчук А.Р. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктив. Буковинський медичний вісник. 2021; Т. 25, № 4 (100):95-99. DOI: 10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16
Sydorчук AR, Sydorчук L, Gutnitska A, et al. Linkage of Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012
- Назва лікувально закладу:** відділення сімейної медицини КНП "Міська поліклініка №3" Чернівецької міської ради.
- Термін впровадження:** березень 2022 року по червень 2022 року.
- Загальна кількість спостережень:** 35.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Ефективність діагностики	85,71 %	82,86 %
Ефективність прогнозування	94,29 %	91,43%

- Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення
сімейної медицини
КНП «Міська поліклініка №3»
Чернівецької міської ради



Василь БОЙКО

«05» липня 2022 р.

ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Тернопільська комунальна міська

лікарня №2»

Тернопільської міської ради

Ростислав Рудик

«01» 07

2022р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація діагностики та прогнозування ендотеліальної дисфункції у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443).
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Сумський державний університет, Навчально-науковий Медичний інститут, м. Суми, вул. Санаторна, 31; аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сидорчук А.Р.
3. Джерело інформації: Сидорчук А.Р. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктив. Буковинський медичний вісник. 2021; Т. 25, № 4 (100):95-99. DOI: 10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16
Sydorchuk AR, Sydorchuk L, Gutnitska A, et al. Linkage of Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012
4. Назва лікувально закладу: відділення терапії №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» Тернопільської міської ради.
5. Термін впровадження: березень 2022 року по червень 2022 року.
6. Загальна кількість спостережень: 38.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Ефективність діагностики	86,84 %	81,58 %
Ефективність прогнозування	94,74 %	92,11 %

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка відділення терапії №2
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

Лілія СКЛЯДАНЮК

«01» липня 2022р

ДОДАТОК В.9



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики та прогнозування ендотеліальної дисфункції у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443).
- Ким запропонована, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, Навчально-науковий Медичний інститут, м. Суми, вул. Санаторна, 31; аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сидорчук А.Р.
- Джерело інформації:** Сидорчук А.Р. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктивів. Буковинський медичний вісник. 2021; Т. 25, № 4 (100):95-99. DOI: 10.24061/24130737.XXV.4.100.2021.16
Sydorchuk AR, Sydorchuk L, Gutnitska A, et al. Linkage of Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations 2022; 56(2):104-114. DOI: 10.2478/enr-2022-0012
- Назва лікувально закладу:** ТОВ "Гемо Медика Україна", м.Ужгород.
- Термін впровадження:** березень 2022 року по червень 2022 року.
- Загальна кількість спостережень:** 20.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Ефективність діагностики	87%	85%
Ефективність прогнозування	93%	90%

- Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

«30» 06 2022 р.

медичний директор
ТОВ "Гемо Медика Україна"

Тимченко А.І.