

Буковинський державний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на *правах рукопису*

Джуриак Валентина Степанівна

УДК 616.61-036.12-06:616.12-008.331.1]-036.1-07

ДИСЕРТАЦІЯ

**Механізми розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної
гіпертензії з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу**

091 – Біологія

09 - Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ В.С. Джуриак

Науковий керівник Сидорчук Лариса Петрівна, доктор медичних
наук, професор

Чернівці – 2020

АНОТАЦІЯ

Джуряк В.С. Механізми розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 "Біологія", за спеціальністю 091 "Біологія" (14.03.04 – "патологічна фізіологія") – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021

Дисертація присвячена встановленню молекулярно-імунологічних механізмів розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) залежно від поліморфізму гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтази (*CYP11B2*, -344C/T, rs1799998), статі, з урахуванням метаболічних порушень, дезінтеграції адаптаційних механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту, імунологічної реактивності та супутніх чинників ризику. Вперше апроксимовано розвиток ХХН у хворих на ЕАГ всіх трьох генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) за допомогою регресійного багатофакторного кореляційного аналізу із математичними моделями логіт-регресії.

У дослідженні прийняло участь 110 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття артеріального тиску (АТ), помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику. Критерієм включення (за клінічно-анамнестично-інструментальним скринінгом) відповідало 100 хворих на ЕАГ, які склали дослідну групу із підписанням інформованої згоди на участь у дослідженні. Серед них 25,0% чоловіків та 75,0% жінок, середнього віку $59,87 \pm 8,02$ років. Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб, які не відрізнялись вірогідно із групою хворих за віком і статевим розподілом. Особи контрольної та дослідної груп у родинних стосунках не перебували. Дослідження

проведено з дотриманням вимог біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини, а також GLP і GCP.

Із методів дослідження використали: антропометричні, загальноклінічні, біохімічні аналізи (глюкоза венозної крові, ферменти печінки – аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, загальний білок, креатинін, сечовина); аналіз клітинної та загальної імунологічної реактивності, неспецифічної резистентності, адаптаційного напруження проводили за імуно-гематологічними показниками та індексами, розрахованими на підставі розширеного загального клінічного аналізу крові; інструментальні методи (офісне вимірювання АТ, електрокардіографія у 12-ти відведеннях, ехокардіографія, сонографія нирок, за потреби – КТ нирок), спектрофотометричні (ліпіди крові – загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди (ТГ) / триацилгліцероли, холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із розрахунком індексу атерогенності (ІА)); імуноферментні (альдостерон сироватки), імунохемілюмінесцентний (цистатин-С сироватки); генетичні – якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR) для визначення поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998); епідеміологічні (оцінка чинників ризику); статистично-аналітичні. Всі хворі проконсультовані неврологом і офтальмологом.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Електронний реєстр даних створювали в програмі Excel® 2010 (Microsoft).

Отримані нами результати засвідчують, що розвиток ХХН у хворих на ЕАГ асоціює із 344C/T поліморфізмом гена *CYP11B2* (rs1799998) і відбувається через окремі ланки активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, які кодують активність ферменту альдостерон-синтази, що каталізує ключові реакції синтезу альдостерону, впливає на активність метаболічних реакцій, викликає дисрегуляцію імунної відповіді зі зміною неспецифі-

чної резистентності, імунологічної реактивності, специфічного імунного протиінфекційного захисту, а також взаємодії із чинниками довкілля.

Вперше встановили, що у хворих на ЕАГ мешканців Північної Буковини мутація гена *CYP11B2* (rs1799998) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 30,56%, що не відрізняється від такої у практично здорових 29,17%. Генотипи та алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ, чи цукрового діабету типу 2 (ЦД 2) у обстеженій популяції загалом. Наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (344C>T) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази (OR=1,90; p=0,029).

Доповнили наукові дані про механізми розвитку ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням метаболічних та дисциркуляторних розладів: за появи ХХН виявили вищі рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), зростання у крові вмісту креатиніну та цистатину-С – на 28,76% і 28,41% (p<0,001), сечовини і альдостерону – на 27,82% (p=0,048) і 29,43 (p=0,043), особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998). Встановили, що зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²) асоціює з дисліпідемічними змінами: зростанням вмісту ТГ (F=11,75; p=0,001), ІА (F=47,20; p<0,001) та зменшенням ХС ЛПВЩ (F=13,36; p<0,001). Зміни показників ЗХС, ХС ЛПНЩ не мали чіткої залежності від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998). Лабораторні ознаки дисліпідемії сильніше проявлялись у чоловіків-носіїв *T*-алеля за вищим ІА на 22,61-22,93% і нижчим вмістом ХС ЛПВЩ 25,84-35,76% (p<0,05).

Вперше виявили, що поліморфний сайт гена *CYP11B2* (rs1799998) асоціює, за даними дисперсійного аналізу, зі зменшенням ШКФ за креатиніном та цистатином-С (F=10,79 і F=14,45; p<0,001), зростанням вмісту альдостерону (F=55,84; p<0,001), сильніше у жінок, ніж у чоловіків (F=49,65 і F=13,61; p<0,001, відповідно), особливо за наявності цукрового діабету типу 2 (ЦД 2) (F=47,52; p<0,001); зростанням САТ і ДАТ (F=5,81 і F=4,78; p<0,02)

у жінок, та нижчими рівнями АЛТ і АСТ ($F=15,02$; $i F=3,48$; $p<0,05$) особливо у носіїв *TT*-генотипу, а у чоловіків тільки зі збільшенням співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) ($F=12,74$; $p<0,001$).

Уточнили наукові дані про те, що дезадаптація механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту у хворих на ЕАГ характеризується компенсаторним зростанням клітинної реактивності, особливо у носіїв *T*-алеля, на 40,53-50,94% ($p_{CC}<0,05$), що за вищого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 29,27-31,71% ($p<0,05$) свідчить про переважання активності механізмів макрофагальної захисної системи над мікрофагальною, відсутність маніфестації бактеріальної інфекції, специфічну імунну відповідь переважно клітинного типу. За розвитку ХХН зменшується інтегральний показник клітинної реактивності у 1,72 разу, що супроводжується зниженням лейкоцитарних індексів інтоксикації на 8,39-43,18% на тлі зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 42,86% і підтверджує ендогенну інтоксикацію зумовлену автоімунними процесами.

Вперше встановили, що перебіг ЕАГ, особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* ($344C>T$), супроводжується змінами імунно-запальної відповіді організму: нижчою імунореактивністю та меншим індексом її зростання, зумовлених макрофагами, Т-і В-лімфоцитами за збереженої імунологічної резистентності і підвищеної неспецифічної реактивності, що свідчить про переважання афекторних специфічних імунологічних процесів над ефекторними за відсутності гострозапального бактеріального процесу. Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію $344C>T$ поліморфізму в промоторному регіоні гена *CYP11B2* зі зростанням індексу клітинної реактивності ($F=3,17$; $p=0,048$), зменшенням показника співвідношення нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів ($F=5,85$; $p=0,005$) та індексу підвищення імунологічної реактивності ($F=14,5$; $p<0,001$), особливо у носіїв *T*-алеля.

Доповнили наукові дані про те, що ризик ХХН у хворого на ЕАГ зростає за наявності ЦД2 типу у 2,4 разу, за появи ожиріння – у 2,08-2,32 разів,

за 3-го ступеня елевації артеріального тиску – майже утричі. Вперше виявили, що ризик генетично детермінованого зниження ШКФ за цистатином-С крові у хворих на ЕАГ зростає у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) майже у 1,5 рази (OR=1,86; p=0,049), особливо у жінок (OR=2,23); шанси на ХХН за зниженням ШКФ за креатиніном крові збільшуються у жінок-носіїв мутаційного *T*-алеля у 6,5 разів (p=0,007) за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків (OR=0,15; p=0,009). Гіперальдостеронемія підвищує ризик ХХН у хворих на ЕАГ у 1,3 разу (p=0,02).

Вперше виявили, що у хворих на ЕАГ поява ХХН за зниженням ШКФ розрахованої за креатиніном і цистатином-С незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) зворотно сильно залежить від концентрації креатиніну і цистатину-С крові (r=-0,96-0,98; p<0,001), рівня глюкози крові у носіїв *CC*-генотипу (r=-0,53; p=0,042), а також віку (r=-0,51-0,54; p<0,05) і статі: у жінок із *TC*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків (r=-0,38; p=0,02). У пацієнтів із *TT*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення ОТ/ОС (r=-0,52; p<0,011).

Уперше схематично узагальнили генетично-асоційовані механізми розвитку і прогресування ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням виявлених порушень метаболічно-імунологічного дисбалансу, конкомітантних чинників ризику. Вперше апроксимували розвиток ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням кожного генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) за допомогою регресійного мультваріантного лог-регресійного аналізу із побудовою математичних моделей на підставі вивчених клінічно-лабораторних біомаркерів, як індивідуальних чинників ризику.

Вперше розробили, патогенетично обґрунтували та впровадили в практичну охорону здоров'я нові способи діагностики і прогнозування ХХН у хворих на АГ залежно від генетичних та метаболічно-гормональних предриспозитивів із виділенням груп високого ризику (Патенти України на корисну модель №142109 та №142110).

Ключові слова: есенційна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, поліморфізм гена *CYP11B2* (rs1799998), імунологія, механізми, прогнози, ризики.

ANNOTATION

Dzhuryak V.S. Mechanisms of chronic kidney disease development in arterial hypertensive patients, depending on their adverse course's predictors. – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for obtaining of Philosophy Doctor scientific degree in the field of knowledge 09 "Biology", in specialty 091 – "Biology" (14.03.04 – "pathological physiology"). – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2020.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The thesis is devoted to the establishment of molecular immunological mechanisms of chronic kidney disease (CKD) in patients with essential arterial hypertension (EAH) depending on the polymorphism of the cytochrome 11b2 aldosterone synthetase gene (*CYP11B2*, -344C/T, rs1799998), gender, taking into account metabolic disorders, disintegration of adaptive mechanisms of nonspecific anti-infective protection, immunological reactivity and concomitant risk factors. For the first time, the development of CKD in patients with EAH depending on *CYP11B2* gene (rs1799998) genotypes was approximated by regression multifactor correlation analysis with mathematical models of logit regression.

The study involved 110 patients with EAH stage II, 1-3 degrees of blood pressure (BP) elevation, moderate, high or very high cardiovascular risk. 100 patients with EAH corresponded to the inclusion criteria (according to clinical-anamnestic-instrumental screening) and formed a study group with the signing of an informed consent to participate in the study. There were 25.0% men and 75.0% women, with a mean age of 59.87 ± 8.02 years. The control group consisted of 48 healthy individuals who did not differ significantly from the study group with age

and sex. The control and study groups had no family relationship. The study was conducted in compliance with the requirements of biomedical ethics for scientific medical research with human participation, as well as GLP and GCP.

Among the research methods used: anthropometric, general clinical, biochemical analyzes (venous blood glucose, liver enzymes - alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin and its fractions, thymol serum, total protein, Creatinine, urine acid); analysis of cellular and general immunological reactivity, nonspecific resistance, adaptive stress was performed according to immuno-hematological parameters and indices calculated on the basis of extended general clinical blood analysis; instrumental methods (office blood pressure measurement, electrocardiography in 12 leads, echocardiography, renal sonography, if necessary – CT scan of the kidneys), spectrophotometric (blood lipids - total cholesterol (TC), triglycerides (TG) / triacylglycerols, high and low density cholesterol (HDL cholesterol, LDL cholesterol) with the calculation of the atherogenicity index (AI)); enzyme-linked immunosorbent assays (serum aldosterone), immunochemiluminescent (serum cystatin-C); genetic - qualitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR) to determine the polymorphism of the CYP11B2 gene (rs1799998); epidemiological (assessment of risk factors); statistical and analytical. All patients were consulted by a neurologist and ophthalmologist.

Statistical data processing was performed using MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 and Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., USA) applications. The electronic database register was created in Excel® 2010 (Microsoft).

Our results indicate that the CKD development in EAH patients is associated with *344C / T* polymorphism of the *CYP11B2* gene (rs1799998) and occurs through separate links of the renin-angiotensin-aldosterone system activity, which encode the enzyme aldosterone synthetase activity, aldosterone synthesis, affects the activity of metabolic reactions, causes dysregulation of the immune response with changes in nonspecific resistance, immunological reactivity, specific immune anti-infective protection, as well as interaction with environmental factors.

For the first time, it was found that in EAH patients' residents of Northern

Bukovina mutation of the *CYP11B2* gene (rs1799998) in the homozygous state occurs with a frequency of 30.56%, which does not differ from that in control group 29.17%. Genotypes and alleles of the *CYP11B2* gene (rs1799998) are not additional risk factors for EAH or type 2 diabetes mellitus (DM 2) in the observed population. The presence of the *T*-allele of the *CYP11B2* gene ($344C > T$) in women increases the probability of EAH almost 1.5 times (OR=1.90; p=0.029).

Supplemented the scientific data devoted to the CKD mechanisms development in patients with EAH, taking into account metabolic and dyscirculatory disorders: the appearance of CKD associated with higher levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), an increase in blood creatinine and Cystatin-C levels – by 28.76% and 28.41% (p<0.001), urea and aldosterone - by 27.82% (p=0.048) and 29.43 (p=0.043), especially in *T*-allele carriers of the *CYP11B2* gene (rs1799998). It was found that the decrease in glomerular filtration rate (GFR ≤ 60 ml / min / 1.73m²) is associated with dyslipidemic changes: an increase in TG (F=11.75; p=0.001), AI (F=47.20; p<0.001) and a decrease in HDL cholesterol (F=13.36; p<0.001). Changes in TC, LDL cholesterol were not clearly dependent on polymorphic variants of the *CYP11B2* gene (rs1799998). Laboratory signs of dyslipidaemia were more pronounced in *T*-allele male carriers with higher AI by 22.61-22.93% and lower HDL cholesterol 25.84-35.76% (p<0.05).

For the first time it was found that the polymorphic site of the *CYP11B2* gene (rs1799998) is associated, according to ANOVA analysis, with a decrease in GFR for creatinine and Cystatin-C (F=10.79 and F=14.45; p<0.001), an increase in aldosterone (F=55.84; p<0.001), stronger in women than in men (F=49.65 and F=13.61; p<0.001, respectively), especially in the presence of DM type 2 (F=47.52; p<0.001); increase in SBP and DBP (F=5.81 and F=4.78; p<0.02) in women, and lower levels of ALT and AST (F=15.02; and F=3.48; p<0.05) especially in *TT*-genotype carriers, and in men only with an increase in the ratio of waist circumference to hip circumference (W/H) (F=12.74; p<0.001).

For the first time it was established that the EAH course, especially in *T*-allele carriers of the *CYP11B2* gene ($344C > T$), is accompanied by changes in the

immune-inflammatory response: lower immunoreactivity and lower reactivity growth index coursed by macrophages, T- and B-lymphocytes with preserved immunology resistance and increased nonspecific reactivity, which indicates the predominance of effectors' specific immunological processes over effectors in the absence of acute bacterial process. One-way ANOVA analysis of variance confirmed the association of $344C>T$ polymorphism in the promoter region of the *CYP11B2* gene with a cellular reactivity index increase ($F=3.17$; $p=0.048$), a decrease of the neutrophilic granulocytes and monocytes ratio ($F=5.85$; $p=0.005$) and the index of immunological reactivity ($F=14.5$; $p<0.001$), especially in *T*-allele carriers.

We have supplemented scientific data that the risk of CKD in a EAH patient increases in the presence of DM type 2 - 2.4 times, in the case of obesity – 2.08-2.32 times, in case of the 3rd degree of blood pressure elevation – almost three times increase as much. For the first time, it was found that the risk of genetically determined decrease in GFR calculated after Cystatin-C blood level in EAH patients increases in *T*-allele carriers of the *CYP11B2* gene (rs1799998) almost 1.5 times ($OR=1.86$; $p=0.049$), especially in women ($OR=2.23$); the chances of CKD (calculated after GFR decrease according to the creatinine blood level) increase in women with mutational *T*-allele 6.5 times ($p=0.007$) with the lowest probability of such changes in men ($OR=0.15$; $p=0.009$). Hyperaldosteronemia increases the risk of CKD in patients with EAH 1.3 times ($p=0.02$).

For the first time, it was found that in patients with EAH the CKD appearance with a GFR decrease calculated on creatinine and cystatin-C, regardless of the genotypes of the gene *CYP11B2* (rs1799998) inversely depends on the concentration of creatinine and cystatin-C blood levels ($r=-0.96-0.98$; $p<0.001$), on blood glucose levels in *CC*-genotype carriers ($r=-0.53$; $p=0.042$), as well as age ($r=-0.51-0.54$; $p<0.05$) and sex: $GFR_{Creatinine}$ is lower in women with *TC*-genotype than in men ($r=-0.38$; $p=0.02$). $GFR_{Cystatin-C}$ is moderately inversely dependent on the W/H ratio ($r=-0.52$; $p<0.011$) in patients with *TT*-genotype.

For the first time, genetically associated mechanisms of CKD development and progression in EAH patients were schematically generalized, depending on the identified metabolic violations, immunological imbalance and concomitant risk factors. For the first time, the CKD development in EAH patients was approximated depending on each genotype of the *CYP11B2* gene (rs1799998) using regression multivariate log-regression analysis with the construction of mathematical models based on the studied clinical and laboratory biomarkers as individual risk factors.

We have invented and implemented into practice new methods of CKD diagnosis and prognosis in hypertensive patients depending on genetic and metabolic-hormonal predispositions; high-risk groups were identified (Patents of Ukraine utility model №142109 and №142110).

Key words essential arterial hypertension, chronic kidney disease, CYP11B2 gene polymorphism (rs1799998), immunology, mechanisms, prognosis, risks.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Джуряк ВС. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. *Буковинський медичний вісник*. 2020; Т.24,1(93):67-73. doi:10.24061/2413-0737.

2. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на ішемічну хворобу серця. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016; Т.XV,2(56):151-156.

3. Dzhuryak V, Sydorчук L, Sydorчук A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, Knut R, Sheremet M, Ivashchuk S, Petrynych O, Kazantseva T, Nikyfor L, Melnychuk L, Sokolenko A, Yarynych Yu, Semianiv M, Repchuk Yu, Vroniuk K, Sydorчук R, Sokolenko L, Iftoda O, Kushnir O. 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

4. 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

5. Sydorчук LP, *Dzhuryak VS*, Sydorчук AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, Iftoda OM, Kushnir OV, Popovych AI, Sydorчук RI. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *PharmacologyOnLine.* 2020;2:230-242.

6. Сидорчук ЛП, *Джуряк ВС*, Іфтода ОМ, Коровенкова ОМ. Апроксимація ураження нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена СYP11B2 (rs1799998). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2020; 2:172-177. doi:10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11338

7. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП, Іфтода ОМ. Прогнози розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням алельного стану гена СYP11B2 (rs1799998). *Сімейна медицина. Науково-практичний журнал.* 2020; 4:52-55.

8. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП. Спосіб прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних маркерів: патент на корисну модель №142110 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12172; патентовласник Джуряк ВС, Сидорчук ЛП (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.

9. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Спосіб діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від генетичних та метаболічно-гормональних предиспозицій: патент на корисну модель №142109 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12167; патентовласник

Сидорчук ЛП, Джуряк ВС (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.

10. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП. Роль реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на артеріальну гіпертензію. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (13, 15, 20 лютого, 2017, Чернівці). Чернівці: 2017. С.182.

11. Dzhuryak V, Sydorчук L. Chronic kidney disease development in patients with arterial hypertension depending on clinical and laboratory predictors. 8th International Congress of Pathophysiology (5-8 September, Bratislava). *Pathophysiology*. 2018; 25(3):167.

12. Sydorчук A, Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук I, Sydorчук I, Plehutsa O, Sydorчук R, Vakarchuk A, Plehutsa M, Plehutsa N. Pathogenetic associations of kidney impairment, endothelial and intestinal inflammation. Building Bridges in IBD Symposium (13-14 September, 2019, Brussels). Brussels: 2019. P.77.

13. Dzhuryak V, Sydorчук L. Clinical Markers of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension. Мат. Всеукраїнської наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи" (17-18 жовтня, 2019, Чернівці). Чернівці: 2019. С.19-20.

14. Dzhuryak VS. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with chronic kidney disease in patients with arterial hypertension. Мат. 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (10, 12, 17 лютого, 2020, Чернівці). Чернівці: 2020. С.209-210.

15. Джуряк ВС. Клітинна реактивність організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Сучасний вимір медичної науки та практики" (08-09 травня, 2020, Дніпро). Дніпро: 2020. С.49-50.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1 НОВІТНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	30
1.1 Сучасні аспекти розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію: причинно-наслідкові зв'язки	31
1.2 Молекулярно-генетичні чинники появи хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії	41
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	57
2.1 Матеріал дослідження. Дотримання вимог біоетики.	57
2.2 Методи досліджень	64
2.2.1. Верифікація ураження нирок	65
2.2.2. Визначення вмісту альдостерону, цистатину-С, ліпідів	67
2.2.3. Дослідження окремих ланок системи імунного захисту: клітинної та загальної імунологічної реактивності, неспецифічних резистентності і протиінфекційного захисту, адаптаційного напруження	70
2.2.4. Генетичні методи дослідження	71
2.3 Статистичні методи досліджень	75
РОЗДІЛ 3 РОЛЬ ГЕНА ЦИТОХРОМУ 11 β 2 АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗИ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	79

3.1	Асоціація гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтази <i>CYP11B2</i> (rs1799998) із розвитком хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію	80
3.2	Асоціація клінічно-лабораторних показників, ліпідного профілю, альдостерону крові та швидкості клубочкової фільтрації із <i>344C>T</i> поліморфізмом гена <i>CYP11B2</i>	94
РОЗДІЛ 4	НЕСПЕЦИФІЧНІ АДАПТАЦІЙНО-ІМУНОЛОГІЧНІ КОМПЕНСАТОРНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ	112
4.1	Роль неспецифічних імунологічних розладів у механізмах розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію	113
4.2	Поліморфізм гена <i>CYP11B2</i> (<i>344C>T</i>), клітинна та загальна імунологічна реактивність, неспецифічна резистентність у патогенезі артеріальної гіпертензії	122
РОЗДІЛ 5	ПРОГНОЗИ ТА АПРОКСИМАЦІЇ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	134
5.1	Стратифікація ризику появи хронічної хвороби нирок у пацієнтів із артеріальною гіпертензією з урахуванням алельного стану гена <i>CYP11B2</i> (rs1799998)	135
5.2	Кореляції та багатофакторний регресійний аналіз із апроксимаційними моделями розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії	140
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	164

	16
ВИСНОВКИ	184
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	187
ДОДАТКИ	219

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АІ	адаптаційний індекс
АКТГ	адренкортикотропний гормон
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСС	альдостерон-синтаза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
АФК	активні форми кисню
ВР	відношення ризиків
ВШ	відношення шансів
95%ДІ	довірчий інтервал
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЕАГ	есенційна артеріальна гіпертензія
ЕДТА	етилендіамідтетраоцтова кислота
ЕКГ	електрокардіограма
ЗХС	загальний холестерол
ІА	індекс атерогенності
ІКК	імунокомпетентні клітини
ІМТ	індекс маси тіла
КМЦ	кардіоміоцити
КС	кортикостерон
ЛШ	лейкоцитарний індекс інтоксикації
НГ	нейтрофільні гранулоцити
ОЖ	ожиріння
ОС	обвід стегон
ОТ	обвід талії
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція

CAT	систоличний артеріальний тиск
CPI	ступінь імунних порушень
CC3	серцево-судинні захворювання
TG	триацилгліцероли / тригліцериди
УЗД	ультразвукове дослідження
ХС ЛПВЩ	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ХХН	хронічна хвороба нирок
ЦД	цукровий діабет
ШЗЕ	швидкість зсідання еритроцитів
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
CG	Cockcroft-Gault
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CYP11B2	цитохром 11b2 альдостерон-синтаза
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
IL	інтерлейкін
OR	odds ratio (відношення шансів)
qRT-PCR	якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу
RelR	відносний ризик
RR	відношення ризиків
Tir	Translocated Intimin Receptor
95%CI	confidence interval

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними світових експертів міжнародних товариств ESC/ESH (2018), KDIGO (2012), ACC/AHA (2019), CDC (2020) гіпертонічна хвороба (ГХ) є другою ключовою причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) після цукрового діабету (ЦД) і може бути основною ознакою безсимптомного первинного захворювання нирок [41, 52, 59, 129, 244]. За внеском у смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) (4,3 млн/людей/рік) артеріальна гіпертензія (АГ) посідає перше місце в індустріально розвинутих країнах [19, 20, 41, 52]. А комбінація есенційної АГ (ЕАГ) та ЦД – є провідною незалежною причиною ураження нирок, на їх частку припадає 63% всіх випадків ХХН. В американській популяції ХХН реєструють у 23% хворих на АГ, в італійській – у 42% [41, 130, 244]. У США близько 37 мільйонів дорослого населення має ХХН (майже 15% мешканців), у більшості з яких ХХН не діагностована [58, 59]. При цьому 9 із 10 дорослих, взагалі не знають про свою хворобу. За даними світової агенції Center for Disease Control and Prevention (CDC), ХХН є 9-ю лідируючою причиною смерті в США [175], 16-ю провідною причиною втрати життя у світі загалом і вражає загалом від 8% до 16% населення планети [66, 81]. Апроксимовано, що до 2040 року ХХН стане 5-ю основною причиною смерті у розвинених країнах [97].

У людей із 3-5 стадією ХХН гіпертонія присутня у 85-95% випадків [60]. Зміна ниркової функції найчастіше виявляється за підвищенням креатиніну в сироватці крові. Однак, це недостатньо чутливий маркер порушення роботи нирок, оскільки значне зниження ренальної функції може бути і до підвищення вмісту креатиніну в крові. Саме тому, оцінка стану гіпертензивно-опосередкованого пошкодження органів (Hypertension-mediated organ damage - HMOD) у стратифікації ризику пацієнтів із ГХ відіграє важливе значення [52]. В цьому аспекті, ризик виникнення ускладнень та смерті за АГ зростає відповідно до кількості супутніх факторів ризику. За

даними ННЦ "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України" в українській популяції, лише у 1% хворих із підвищеним артеріальним тиском (АТ) не виявлено додаткових факторів ризику [19, 20]. У кожного 8-го хворого ЕАГ поєднується з одним, у кожного 4-го – з двома, у 61% хворих – з трьома і більше факторами ризику. У 46% осіб із елевацією АТ виявляють ожиріння, у 67% - гіперхолестеролемію, у кожного 4-го – низький вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), майже у кожного 5-го – гіпертригліцеридемію; 23% хворих на ЕАГ курять, 83% – вживають алкогольні напої, 48% – ведуть малорухомий спосіб життя. Поєднання ЕАГ, ЦД та ХХН збільшує ризик серцево-судинної смерті у 37 разів. В багатьох дослідженнях встановлено зв'язок зниження частоти появи ССЗ, уповільнення прогресування ХХН зі зменшенням виділення білка з сечею, як у хворих на діабет, так і недіабетиків, особливо за мікроальбумінурії (МАУ) [117], але результати суперечливі [121]. Враховуючи високу смертність від ССЗ та інвалідизуючі ураження органів-мішеней за ЕАГ, виникає потреба покращити ефективність раннього прогнозування НМОД, зокрема ризику появи ХХН, чи ЦД за ЕАГ, несприятливого перебігу недуги, з метою корекції лікування та вторинної профілактики [52, 154, 178]. Все це зумовлює актуальність обраної теми для дослідження.

Також потребує деталізації патогенез розвитку ХХН за ЕАГ з урахуванням метаболічно-месенджерних та імунологічних ланок, а також, молекулярно-генетичних механізмів. Більше того, роль генетичних предриспозитивних залишається *Terra incognita* у розвитку ХХН за ЕАГ, особливо на теренах української науки [86].

Необхідно зауважити, що генетичне підґрунтя нефрологічних розладів у світі загалом почали вивчати упродовж останніх років [86, 147, 153, 192]. Низкою досліджень встановлено ключову роль альдостерону в активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через мінералокортикоїдні рецептори, які розташовані практично у всіх органах і системах, що опосередковано призводить до інфільтрації ендотелію судин макрофагами,

фокальних некротичних змін, у тч склерозу і апоптозу кардіоміоцитів (КМЦ), гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ), вагомих метаболічних розладів, набрякового синдрому [107, 198, 236, 247]. На молекулярному рівні продукція альдостерону залежить від активності мітохондріального ферменту альдостеронсинтази (АСС), який кодується відповідним геном суперсімейства цитохрома Р450 – *CYP11B2* (Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2), локалізованого на 8-й хромосомі [18, 37, 156]. Загалом на сьогодні ідентифіковано 227 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена *CYP11B2* у різних популяціях. Біалельний поліморфізм у промоторі гена *CYP11B2* в позиції -344 (-344С/Т) асоціює із чисельними патологіями, зокрема ЕАГ [34, 126], особливо Т-алель (-344Т), у тч із солезалежною АГ [157], зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих на ХХН [192], проліферацією клітин передсердь міокарда і фібриляцією передсердь і [251], розвитком ГЛШ [254], товщиною стінок сонних артерій у хворих на ЕАГ [124], тощо.

Незважаючи на те, що ген *CYP11B2* відіграє важливе місце в реалізації активності РААС через регуляцію синтезу альдостерону, однак його роль у неспецифічних запальних реакціях, адаптаційних процесах, клітинній та загальній імунологічній реактивності, неспецифічній резистентності за розвитку ХХН у хворих на ЕАГ із урахуванням метаболічних, гормональних, гендерних чинників та супутніх факторів ризику залишається нез'ясованою. Досить дискусійним є питання впливу спадкових чинників на фенотипові прояви ХХН у хворих на ЕАГ, зміни метаболізму ліпідів, імунологічної реактивності, тощо. Окрім того, залишається низка невирішених аспектів молекулярно-генетичної апроксимації виявлених порушень із їх наступним моделюванням у вище зазначених пацієнтів. Потребують деталізації та систематизації власне самі механізми формування ХХН через дезадаптаційні розлади, порушення гомеостазу і дезінтеграцію патогенетичної протекції, у тч залежно від генетичних предиктів, з метою прогнозування і ранньої діагностики ускладнень ЕАГ (ХХН зокрема) та формування груп ризику.

Все зазначене вище зумовлює актуальність теми дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, а дисертант є їх співвиконавцем: "Гемодинамічні, метаболічні, генетичні особливості артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом типу 2: ефективність комбінованої антигіпертензивної, метаболітотропної та вазоактивної терапії на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування" (номер державної реєстрації 0113U004037, 01.2013-12.2017 рр) та "Удосконалення діагностики, прогнозування та профілактики окремих захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу" (номер державної реєстрації 0118U001194, 01.2018-12.2022 рр).

Мета і завдання дослідження.

Мета дослідження: встановити механізми розвитку хронічної хвороби нирок за есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних, імунологічних та молекулярно-генетичних чинників.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Дослідити алельний стан гена *CYP11B2* (rs1799998) в асоціації з ХХН, частотою ЦД 2 типу та статтю у хворих на ЕАГ;
2. Оцінити клінічно-лабораторні показники, рівень альдостерону та ліпідний профіль залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за креатиніном і цистатином-С крові та *344C>T* поліморфізму гена *CYP11B2*;
3. З'ясувати роль клітинної та загальної імунологічної реактивності, неспецифічної резистентності у патогенезі ЕАГ з урахуванням SNP поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998).
4. Стратифікувати предиктори появи ХХН у хворих на ЕАГ, виділити групи ризику;

5. Апроксимувати появу ХХН за ЕАГ із урахуванням молекулярно-метаболических та генетичних предиктив, побудувати моделі, провести кореляційний аналіз;

6. Схематично узагальнити механізми розвитку ХХН за ЕАГ на підставі отриманих метаболічно-гормональних та імунологічних порушень, супутніх чинників ризику та молекулярно-генетичних предиктив.

Об'єкт дослідження: есенційна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок.

Предмет дослідження: механізми розвитку ХХН залежно від клінічно-лабораторних показників, рівня альдостерону, ліпідного та імунологічного дисбалансу з позиції мутації гена *CYP11B2* (rs1799998); прогностичні чинники, апроксимаційні моделі розвитку патології.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, креатинін, інструментальні (офісне вимірювання АТ, електрокардіографія (ЕКГ) у 12-ти відведеннях, ехокардіографія (ЕхоКГ), сонографія нирок, за потреби – КТ нирок), спектрофотометричні (ліпіди крові); імуноферментні (альдостерон сироватки), імунохемилюмінісцентні (цистатин-С сироватки); генетичні (якісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (qRT-PCR, ПЛР)) для визначення поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998); статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в результаті дослідження встановлені нові механізми розвитку ХХН у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998), імунологічного дисбалансу, статі, рівня альдостерону, цистатину-С, ліпідного профілю та супутніх чинників ризику.

Вперше виявлено, що у пацієнтів із ЕАГ мешканців Північної Буковини мутація гена *CYP11B2* (rs1799998) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 30,56%, що не відрізняється від такої у практично здорових осіб 29,17%. У групі хворих домінує мутаційний *T*-алель гена *CYP11B2* (rs1799998) на 11,12%, за паритетного розподілу у контролі, що загалом не

порушує очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*. Генотипи та алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ, чи ЦД 2 типу у обстеженій популяції загалом. Однак, наявність *T*-алеля у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази [OR=1,90; p=0,029]. Тоді як *C*-алель робить шанси на появу в них ЕАГ найнижчими у популяції [OR=0,53; p=0,041]. Окрім цього, серед жінок переважають особи зі зниженою ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м²) на 31,0% (p=0,011), особливо серед носіїв *T*-алеля на 29,63% (p=0,021) і 24,08% (p=0,009) відповідно.

Знайшли подальший розвиток механізми ХХН на тлі ЕАГ (за зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²), що асоціюють із вищими рівнями систолічного та діастолічного АТ (САТ і ДАТ) (p<0,05), зростанням у крові вмісту креатиніну і цистатину-С – на 28,76% і 28,41% (p<0,001), сечовини і альдостерону – на 27,82% і 29,43 (p<0,05), відповідно. Зменшення ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м²) у хворих на ЕАГ супроводжується більш вираженими дисліпідемічними змінами: гіперхолестеремією за рахунок холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та гіпертригліцеридемією (ТГ), що зумовило зростання індексу атерогенності (ІА) на 13,54% (p=0,028).

Вперше уточнено, що лабораторні ознаки дисліпідемії сильніше проявляються у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998): ІА вищий на 22,93% і 22,61% (p<0,01) за нижчого вмісту ХС ЛПВЩ – на 12,23% і 12,95% (p<0,05), сильніше у чоловіків – на 25,84 і 35,76% (p<0,05), відповідно.

Вперше встановлено, що поліморфний сайт гена *CYP11B2* (rs1799998) асоціює зі зменшенням ШКФ (СКД-ЕРІ) за креатиніном та цистатином-С (F=10,79; p<0,001 і F=14,45; p<0,001), зростанням вмісту альдостерону (F=55,84; p<0,001), сильніше у жінок (F=49,65; p<0,001), ніж чоловіків (F=13,61; p<0,001), зростанням САТ (F=4,33; p=0,017), ДАТ (F=6,81; p=0,002), співвідношенням обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) (F=13,09; p=0,003), ТГ та ІА (F=13,98 і F=13,25; p<0,001), сильніше у жінок (F=22,99 і

F=15,21; p<0,001), ніж чоловіків (F=5,09; p=0,018 і F=4,44; p=0,027), а також зниженням вмісту ХС ЛПВЩ (F=5,28; p=0,007), особливо у чоловіків.

Вперше у патогенезі розвитку ХХН за ЕАГ дістала подальшу еволюцію теорія імунних розладів: дезінтеграція адаптаційних механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту характеризується вищою клітинною реактивністю у хворих на ЕАГ, на тлі нижчої загальної імунологічної реактивності та індексу її зростання, зумовлених моноцитами / макрофагами, *T*-*B*-лімфоцитами за належної імунологічної резистентності і підвищеної неспецифічної реактивності, особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (344C>T), і свідчить про переважання захисних механізмів макрофагальної системи над мікрофагальною, відсутність маніфестації бактеріальної інфекції, специфічну імунну відповідь переважно клітинного типу. Вперше встановлено, що імунні механізми розвитку ХХН за ЕАГ реалізуються через асоціацію 344C>T поліморфізму в промоторному регіоні гена *CYP11B2* зі зростанням індексу клітинної реактивності (F=3,17; p=0,048), зменшенням показника співвідношення нейтрофільних гранулоцитів (НГ) і моноцитів (F=5,85; p=0,005) та індексу підвищення імунологічної реактивності (F=14,5; p<0,001), особливо у носіїв *T*-алеля.

Доповнено наукові дані про роль предикторів у розвитку ХХН: наявність ЦД2 типу підвищує ризик ХХН у хворого на ЕАГ у 2,4 разу [OR=3,29; p=0,034], за появи ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) даний ризик зростає у 2,08 і 2,32 разів [OR=3,30; p=0,009 і OR=3,58; p=0,048, відповідно], за АТ 3-го ступеня ймовірність ХХН зростає майже утричі [OR=5,06; p<0,001], гіперальдостеронемія підвищує ризик ХХН у 1,3 разу [OR=5,29; p=0,02].

Вперше підтверджено, що у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) зростає ймовірність ХХН за зниженням ШКФ (СКД-ЕРІ за цистатином-С крові) майже у 1,5 рази [OR=1,86; p=0,049], особливо у жінок [OR=2,23; p=0,05]. Окрім того, зростають шанси на ХХН (СКД-ЕРІ за креатиніном крові) у жінок-носіїв *T*-алеля у 6,5 разів [OR=6,51; p=0,007] за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків-носіїв даного алеля [OR=0,15; p=0,009].

Вперше виконано кореляційний аналіз для встановлення зв'язку ХХН з клінічно-лабораторними змінними залежно від алельного стану гена *CYP11B2*: ШКФ_{Креатинін} тісно прямо корелює із показником ШКФ_{Цистатин-С} ($r=0,82$; $p<0,001$), незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), та зворотно із концентрацією цистатину-С крові (у носіїв *СС-*, *ТС-*, *ТТ*-генотипів $r=-0,67$, $r=-0,75$, $r=-0,70$ ($p<0,01$), відповідно), глюкозою крові (у осіб із *СС*-генотипом $r=-0,53$; $p=0,042$), а також віком (у носіїв *СС-*, *ТС-*, *ТТ*-генотипів $r=-0,54$, $r=-0,32$, $r=-0,51$ ($p<0,05$), відповідно), та статтю: у жінок із *ТС*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків ($r=-0,38$; $p=0,02$). У пацієнтів із *ТТ*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення ОТ/ОС ($r=-0,52$; $p<0,011$).

Вперше апроксимовано розвиток ХХН у хворих на ЕАГ всіх трьох генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) за допомогою регресійного багатофакторного кореляційного аналізу із математичними моделями логіт-регресії.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено нові ланки патогенезу та доповнено і уточнено існуючі механізми розвитку ХХН за ЕАГ з урахуванням метаболічних, молекулярно-генетичних, біохімічних, окремих клінічних та супутніх чинників, а також імунологічних розладів.

Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи діагностики і прогнозування ХХН у хворих на АГ залежно від генетичних та метаболічно-гормональних предиспозицій (патенти України на корисну модель №142109 та №142110), які упроваджено у навчальний процес кафедр патологічної фізіології і сімейної медицини та у практичну роботу закладів охорони здоров'я. Вдосконалено спосіб діагностики ХХН у хворих на ЕАГ шляхом визначення ШКФ за креатиніном (СКД-ЕРІ), який відрізняється тим, що додатково визначається ШКФ за цистатином-С (СКД-ЕРІ), вимірюється рівень альдостерону крові і аналізується *-344С/Т* поліморфізм гена *CYP11B2*. При цьому, у хворих на ЕАГ за збільшення в крові цистатину-С $>1,15$ мг/л, альдостерону >150 пг/мл та наявності *Т*-алеля

гена *CYP11B2* у генотипі зростає ймовірність появи ХХН майже удвічі ($p < 0,05$).

У прогнозуванні появи ХХН серед хворих на ЕАГ до груп високого ризику слід відносити носіїв мутаційного *T*-алеля гена *CYP11B2* (344C>T), особливо жінок, за збільшення в крові цистатину-С $> 1,15$ мг/л [OR=2,23; $p=0,05$], чи/та креатиніну > 90 мкмоль/л [OR=6,51; $p=0,007$]. За даними епідеміологічного аналізу встановили, що цистатин-С крові, як маркер пошкодження нирок, володіє вищою чутливістю та специфічністю, ніж рівень креатиніну ($Se=0,55$; $p=0,013$ проти $Se=0,50$; $p < 0,001$). Що асоціює з більш, ніж удвічі нижчим коефіцієнтом ймовірності ризику пошкодження ренальної функції (LR) (2,04 проти 5,5), що має важливе прогностичне значення для рекомендації в клінічній практиці, як більш чутливого маркера і можливого предикта раннього ураження нирок.

Вперше розроблено апроксимаційні математичні моделі розвитку ХХН за ЕАГ на підставі вивчених клінічно-лабораторних біомаркерів, як індивідуальних чинників ризику за даними мультваріантного лог-регресійного аналізу, з урахуванням кожного генотипу окремо.

Вперше встановлено, на підставі отриманих даних, найбільш вагомі ланки адаптаційних механізмів з урахуванням метаболічних, біохімічних та імунологічних порушень у розвитку ХХН через призму молекулярно-генетичних чинників у пацієнтів із ЕАГ. Це дозволить прогнозувати появу уражень органів-мішеней, попередити розвиток ускладнень, виконати корекцію лікування, провести вторинну профілактику.

Впровадження результатів дослідження. Наукові розробки впроваджено у клінічну практику лікувально-профілактичних установ міст Чернівці, Верховина, Харків, Рівне, Березне Рівненської області, про що засвідчують відповідні акти впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах: фізіології ім. Я.Д. Кіршенблата, патологічної фізіології, сімейної медицини Вищого державного нав-

чального закладу України "Буковинський державний медичний університет"; сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти; первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського Національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів є *основним*: самостійно обрано науковий напрямок дослідження, теоретичні і практичні положення роботи, методи дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук, підбрано когорту пацієнтів, проведено скринінг та поділ на групи, виконано набір матеріалу для клінічно-анамнестичних та лабораторних досліджень, сформовано електронну базу даних, статистично опрацьовано матеріал, проаналізовано та узагальнено отримані результати, написано розділи роботи; ведення первинної документації. Окремі етапи дослідження здобувач проводила спільно зі співавторами, що відображено у наукових працях із дотримання правил академічної доброчесності. Створення концепту роботи, постановку мети і наукових завдань дослідження, формулювання висновків автор виконала разом із науковим керівником.

Автором особисто та за співавторства підготовлено наукові публікації, результати оприлюднено на наукових форумах. У спільних наукових працях здобувачу належить основний творчий наробок і фактичний матеріал. Ідеї та розробки співавторів дисертант не використовувала.

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

– *міжнародному*: 8th International Congress of Pathophysiology (Bratislava, Slovakia; September 05-08, 2018); Symposium "Building Bridges in IBD" (Brussels, Belgium; September 13-14, 2019);

– *загальнодержавному (національному)*: Всеукраїнській науково-практичній конференції (НПК) з міжнародною участю: "Міждисциплінарні під-

ходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи" (Чернівці; 17-18 жовтня, 2019); НПК з міжнародною участю: "Превентивна медицина: реалії та перспектива" (Чернівці; 18-19 жовтня, 2018); НПК за участю міжнародних експертів: "Сучасний вимір медичної науки та практики" (08-09 травня, 2020; Дніпро);

- міжрегіональному і місцевому: 98, 101 підсумкових НПК професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (Чернівці; лютий, 2017, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 7 статей у фахових виданнях (3 – у закордонних виданнях держав-членів Європейського Союзу (Румунія, Словачія, Італія), які включені до бібліографічних баз Scopus, Web of Science; 4 – у вітчизняних журналах, рекомендованих МОН України, серед них одна – одноосібно); 6 тез доповідей – у матеріалах наукових конференцій (у тч 2 – за кордоном); отримано 2 патенти України на корисну модель. Одна наукова робота за темою дисертації нагороджена грантом від фахової Європейської фундації (Брюссель, Бельгія, 2019).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 234 сторінках машинопису, обсяг основного тексту – 152 сторінок. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, списку джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 53 рисунками, 48 таблицями та 13 додатками. Список першоджерел налічує 256 найменувань, з яких 33 – кирилицею та 223 латиницею.

РОЗДІЛ 1
НОВІТНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ
ХВОРОБИ НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
(огляд літератури)

За даними світових експертів близько 8-10% населення світу мають різні форми ураження нирок і страждають на ХХН, а понад мільйон помирають щороку, оскільки не мають доступу до ефективного лікування [176, 249]. ХХН є не тільки медичною проблемою, але також і значним соціально-економічним тягарем. Зокрема, тільки у США витрати на лікування пацієнтів із ХХН сягають 50 млрд доларів США на рік, а економіка Китаю у зв'язку зі смертністю та інвалідністю, пов'язаними із серцевою та нирковою недостатністю згідно прогнозу втрачатиме понад 550 млрд доларів упродовж наступних 10 років [125]. У Великобританії витрати на лікування пацієнтів із ХХН перевищують витрати на лікування раку молочної залози, легень, товстого кишечника та шкіри разом узятих. В Україні хворих на ХХН у шестеро-семеро більше, ніж хворих на ЦД. Подібна тенденція спостерігається і в інших країнах світу [8, 130, 148].

ХХН є типовим ураженням нирок, що загалом визначається патологічними змінами у структурі та функціонального стану, що зазвичай проявляється клінічно в змінах показників сечі та крові, зокрема, зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м², що спостерігається упродовж не менше 3 місяців поспіль. На тлі АГ ХХН характеризується появою змін у сечі (найчастіше альбумінурії) та ішемічною хворобою нирок, як наслідок генералізованого атеросклерозу [131].

Серед відомих чинників ризику ХХН, основними (найкраще дослідженими) є цукровий діабет (ЦД) 2 типу, АГ, інші захворювання нирок, хвороби серця, вік понад 60 років, етнічна належність (африканські, азійські, аборигенні американські етноси та іспаномовні американці). В

останніх дослідження прослідковується виразна тенденція до визнання сімейного/генетичного чинника в якості фактору ризику ХХН [50, 176, 177].

ХХН є поширеним захворюванням у контингенті дорослих осіб. За даними масштабного дослідження [89], проведеного у 12 різних країнах (Бангладеш, Болівія, Боснія та Герцоговина, Китай, Єгипет, Грузія, Індія, Іран, Молдова, Монголія, Непал та Нігерія) із загальною когортою учасників понад 75 тисяч, поширеність ХХН становила 14,3% у загальній популяції та 36,1% у групах з чинниками високого ризику ХХН (АГ, ЦД, серцево-судинна патологія, тощо). При цьому, осіб віком понад 60 років відносять до групи високого ризику ХХН, навіть за відсутності маніфестації інших захворювань.

Тому, першим етапом дослідження є встановлення сучасного стану досліджень про патогенетичні механізми розвитку ХХН за АГ.

1.1. Сучасні аспекти розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію: причинно-наслідкові зв'язки

ХХН, за визначенням KDIGO 2012, це захворювання нирок із порушенням анатомічної будови, або функції нирок значиме для здоров'я тривалістю ≥ 3 -х місяців [129, 130, 131, 226]. Критерії ХХН за KDIGO 2012 наступні: тривалість ≥ 3 -х місяців; ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²; альбумінурія (втрата з сечею ≥ 30 мг/добу, або індекс альбумін/креатинін ≥ 30 мг/год); патологія осаду сечі (ізольована мікрогематурія із зміненими еритроцитами; еритроцитарні, лейкоцитарні, жирові, зернисті циліндри, або епітеліальні клітини); порушення функції ниркових каналців (нирковий нецукровий діабет, нирковий тубулярний ацидоз, втрата нирками калію або магнію, цистинурія, синдром Фанконі, відмінна від альбумінурії протеїнурія); анатомічні (структурні) порушення, що виявляються візуалізаційними дослідженнями (гідронефроз як наслідок перешкоди відтоку сечі, полікістоз нирок, дисплазія нирок, рубцювання кори нирок як наслідок інфарктів,

пієлонефриту або міхурово-сечовідного рефлюксу, пухлини нирок, або інфільтративні захворювання, стеноз ниркової артерії, малі нирки із підвищеною ехогенністю (УЗД картина прогресуючої ХХН при атеросклеротичних захворюваннях)); відомі гістопатологічні зміни (біопсія нирки), або обґрунтована підозра на них (гломерулопатії (гломерулонефрит, амілоїдоз, автоімунні захворювання, ЦД, лікарські засоби, системна інфекція, пухлини), судинні захворювання (васкуліт, атеросклероз, АГ, анемія, холестеринова емболія, тромботична мікроангіопатія), тубулоінтерстиційні захворювання (інфекції сечовивідних шляхів, нефролітаз, непрохідність сечовидільних шляхів, саркоїдоз, токсична дія лікарських засобів, екзогенні токсини), захворювання, що супроводжуються кістозом та спадкові (хвороба Альпорта, хвороба Фабрі); стан після трансплантації нирки (у більшості випадків при біопсії трансплантованої нирки виявляються патологічні зміни, навіть якщо ШКФ >60 мл/хв/1,73м² і відсутня альбумінурія). Прогресування ХХН визначається на підставі значення ШКФ [129, 149, 226].

Розвиток і прогресування АГ зумовлені складною взаємодією нейроендокринних, метаболічних, вазоактивних, гемодинамічних і генетичних факторів. Ураження нирок за АГ в англійській літературі описується терміном "*нефропатія, пов'язана з гіпертонічною хворобою*" (Hypertension-attributed Nephropathy – HN); або рідше застосовуються терміни "артеріолярний нефросклероз", або "гіпертонічний нефросклероз"), діагностується доволі часто, як показано вище, цей термін іноді застосовуються без достатнього обґрунтування, що вносить певну плутанину та непорозуміння справжнього патогенезу ушкодження нирки [187]. Тривала АГ призводить до високого внутрішньогломерулярного тиску, що згодом погіршує клубочкову фільтрацію. Таким чином, вважається, що зниження артеріального тиску (АТ) є важливим та широко застосовуваним підходом до уповільнення прогресування ХХН [226].

Класичні європейські та північноамериканські дослідження виявлення гіпертензії та спостереження множинних факторів ризику – Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) та Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) показали, що адекватний контроль системного АТ сповільнює, або затримує прогресування нефропатії у осіб із АГ європейського походження, у яких знижена ШКФ та присутня субнефротична протеїнурія. Таким чином, очевидний зв'язок між підвищеним АТ та розвитком ХХН був доведений десятки років тому [210, 245].

Водночас, ці дані не отримали свого повного підтвердження при дослідженнях інших етнічних груп. Національний інститут медицини США (National Institute of Health – NIH) здійснив дослідження захворювань нирок та гіпертонічної хвороби нирок афро-американського населення (African American Study of Kidney Disease and Hypertension – AASK Trial), яке продемонструвало незначну користь у сповільненні темпів зниження рівня ШКФ серед афро-американських пацієнтів, в яких утримували цільовий АТ, використовуючи блокатори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), інгібітори кальцієвих каналів, або бета-блокатори. Майже 60% пацієнтів у когорті AASK досягли первинної кінцевої точки дослідження (подвійне збільшення концентрації креатиніну в сироватці крові, необхідності ниркової замісної терапії, або летальність), незважаючи на агресивне зниження АТ при застосуванні блокаторів АПФ [40, 250].

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між розвитком АГ, ХХН та підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові [166]. Зокрема, серед нормотензивних осіб чоловічої статі в Osaka Health Survey, підвищення сечової кислоти в сироватці крові було пов'язано з більш високим ризиком розвитку вперше виявленої АГ (визначена, як АТ >160/95 мм рт.ст.). Гіперурикемія також асоціювала з підвищеним ризиком інцидентної гіпертензії (АТ >140/90 мм рт.ст.) у обстеженій когорті з 4400 пацієнтів обидвох статей з Окінави [146, 169].

У рамках виконання відомого дослідження Framingham Heart Study, у 3300 чоловіків і жінок, без АГ, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, ХХН, або подагри, збільшення концентрації сечової кислоти у сироватці крові було пов'язана з підвищеним ризиком виникнення гіпертонічної хвороби, при чому виявилась пряма та сильна корелятивна залежність [140].

Незважаючи на порівняно невеликий рівень збільшення ризику АГ та ХХН при гіперурикемії, ці великі епідеміологічні дослідження підтримують роль підвищення уратів в ініціації гіпертензії та ХХН. Оскільки гіперурикемія часто асоціюється не тільки з АГ, але й з ожирінням, дисліпідемією, непереносимістю глюкози та зниженням ШКФ, іншими метаболічними чинниками залишаються питання чи є цей вплив безпосереднім чи опосередкованим [207, 237].

У дослідженні "Модифікація дієти при нирковій хворобі" (The Modification of Diet in Renal Disease – MDRD) обстежено дві групи учасників: із середнім ступенем тяжкості ХХН (ШКФ 25-55 мл/хв/1,73м²; n=585) та важкою ХХН (ШКФ 13-24 мл/хв/1,73м²; n=255). Групи були рандомізовані на два рівні споживання білка з їжею, а також за рівнем середнього АТ <93 мм рт.ст. (низький), або середнього АТ <107 мм рт.ст. (звичайний рівень АТ). Первинною кінцевою точкою була величина зниження ШКФ. Базові середні показники АТ становили 131/81 мм рт.ст., а досягнуті показники середнього АТ становили 90 мм рт.ст. (~126/77 мм рт.ст.) та 94 мм рт.ст. (~133/80 мм рт.ст.) відповідно. Через три роки не було різниці в первинному результаті між звичайними та низькими показниками АТ в жодній групі з ХХН [237].

Аналіз проведений post-hoc показав, що у пацієнтів обох груп із вихідною протеїнурією >1 г/добу спостерігався суттєво менший рівень зниження ШКФ при лікуванні з нижчим рівнем АТ. Це було найбільш вираженим у учасників із протеїнурією >3 г/добу. Аналіз учасників дослідження MDRD після закінчення спостереження виявив зменшення прогресування нефропатії у цільовій групі з низьким АТ (HR для ниркової недостатності –

0,68, $p=0,001$, ЧСС для композитної ниркової недостатності або загальної смертності від усіх причин – 0,77, $p=0,0024$) [201].

Доведено, що у осіб із термінальною стадією ХХН ризик серцево-судинної смерті зростає у 15-30 разів. Це було підтверджено у дослідженні NOT, де встановили, що зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73м² у хворих на ЕАГ супроводжується зростанням частоти серцево-судинних подій майже удвічі, ніж у таких зі збереженою ШКФ. Anavekar N. et al. [38] встановили, що зниження ШКФ підвищує ризик інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності. Додатковим маркером пошкодження нирок є протеїнурія. У дослідженні LIFE мікроальбумінурія (МАУ) була незалежним чинником ризику серцево-судинних ускладнень та смерті [160]. МАУ за даними низки досліджень асоціює із захворюваністю та смертністю як у загальній популяції, так і за коморбідної ХХН [134, 138, 162]. Найбільш значимий зв'язок МАУ встановлено зі зростанням АТ. Так, за даними реєстру NHANES, вже за високого нормального АТ (130-139/85-89 мм рт.ст.) спостерігається збільшення МАУ більш, ніж у два рази. А підвищення середнього АТ на 10 мм рт.ст. збільшує частоту МАУ у 1,5 рази. Найбільш негативний вплив на нирки спостерігали при підвищенні систолічного АТ, особливо в нічний період.

У масштабному GUBBIO Population Study, яке тривало понад 20 років, за участю 5376 осіб, встановили у обстежених із систолічною АГ збільшення ризику появи МАУ майже у 5 разів, навіть за відсутності діастолічної АГ [70, 75]. Також, поширеність МАУ у популяції обстежених без діабету, частіше асоціювала із гіпертензією у чоловіків, гіперхолестеролемією, ожирінням та курінням, незалежно від інших чинників ризику і зростала майже до 15% за поєднання 3-х вище зазначених факторів ризику [73]. Подальший перехресний (cross-sectional) аналіз GUBBIO Study встановив, що МАУ асоціює сильніше, ніж ШКФ, із коронарною хворобою серця [70, 71]. А повздовжній аналіз (longitudinal) виявив, що ризик (Hazard Ratio) нелетальних і летальних серцево-судинних захворювань був майже на 50%

вище у осіб із МАУ, ніж за низьких показників ШКФ, незалежно від інших класифікованих кардіоваскулярних чинників ризику [72]. Отже, підвищення АТ та поява МАУ виявились вкрай важливими предикторами ураження нирок та ризику серцево-судинних подій.

Однак, на сьогодні залишається великий прошарок хворих на ХХН без ознак протеїнурії та МАУ, як прояву механістичних ланок патогенезу пошкодження нирок, зокрема діабетична нефропатія, системні метаболічні розлади, полікістоз нирок, кістозна хвороба, генетичні мутації (аутосомно-домінантні), ендovasкулярна дисфункція, тощо, що безумовно потребує подальших досліджень [77]. Реабсорбція альбуміну, що вийшов із клубочкового фільтра через кубілін-мегаліновий комплекс у канальцевих клітинах нирок, приводить в рух нефротоксичний шлях розвитку ХХН, завдяки якому комплекс кубілін-мегалін-альбумін активує синтез активних форм кисню (АФК), та посилює синтез контрольованого ядерним фактором $k\beta$ цитокінового каскаду, ендотеліну-1 та трансформуючого фактора росту $-\beta$ (TGF- β), що в кінцевому підсумку призводить до тубуло-інтерстиційної атрофії, фіброзу та втрати функції нирок [197]. Хоча патогенна роль протеїнурії у захворюваннях нирок є безсумнівною, існують альтернативні, неальбумінуричні шляхи, що сприяють втраті функції нирок. Фактори ризику, які можуть спричинити прогресивне зниження ШКФ за відсутності протеїнурії / альбумінурії, включають АГ, ожиріння, високий рівень тригліцеридів у сироватці крові та гіперфільтрацію клубочків, пошкодження нирок, які не обмежується діабетом і також часто спостерігаються на ранніх стадіях гіпертонії [109, 188, 206]. Ці механізми часто залучені при нефросклерозі – захворюванні, що характеризується відсутністю протеїнурії та незначним осадом сечі, і на сьогоднішній день є найпоширенішою формою прогресуючого захворювання нирок, що призводить до кінцевої стадії хвороби нирок (ESKD).

Механізми, за допомогою яких стійка протеїнурія та небілкові шляхи можуть призвести до хронічного пошкодження тубуло-інтерстиційої тканини наступні:

- Протеїнурія нефротоксична: альбумін, що вийшов із клубочкового фільтра, поглинається комплексом кубілін-мегалін у канальцевих клітинах. Комплекс кубілін-мегалін-альбумін ініціює локальне вироблення АФК та активує регульовані DAMP комплекси, експресію та секрецію Т-клітин (RANTES), основний хемо-таксичний цитокін. Монохемотаксичний білок 1 (MCP-1), ще один хемо-атрактант запальних клітин, також активується і ці фактори викликають накопичення макрофагів на канальцевому рівні та в інтерстиції. Ядерний фактор κВ (NF-κB) і цитокіновий каскад, залучений цим фактором, також активуються паралельно TGF-β фактору, який стимулює проліферацію фіброцитів і накопичення колагену. Комплекс кубілін-мегалін-альбумін також активує синтез ендотеліну-1, що зрештою призводить до вазоконстрикції і паралельної ендотеліальної дисфункції.

- Небілкові шляхи, які можуть сприяти пошкодженню нирок, включають гіпертонію, ожиріння / надмірну вагу, високий рівень тригліцеридів у сироватці крові із наступною гіперфільтрацією на рівні одиничного нефрону, що відтак супроводжується зниженням ШКФ загалом [109, 188].

У патогенезі розвитку АГ та ХХН мають місце поєднання різних генетичних, біохімічних і фізіологічних механізмів, незважаючи на глибоке вивчення яких, по сьогоднішній день вони залишаються недостатньо дослідженими, або суперечливими. За останні роки істотно змінились уявлення про механізми регуляції метаболічних процесів на молекулярно-генетичному рівні, тому дослідження ланок патогенезу АГ зберігає свою пріоритетність у сучасній патології. АГ сприяє прогресуванню ХХН, але навзаєм при цьому ХХН є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У декількох нещодавніх дослідженнях було поставлено мету визначити цільові рівні АТ при діабетичній, та не пов'язаній з діабетом захворюваннях нирок, для зниження летальності, ризику серцево-судинних

захворювань та швидкості прогресування нефропатії. Хоча зниження АТ до <140-150 мм рт.ст. мало переваги у більшості контингентів хворих на ХХН, відповідь на лікування була менш виразною при зниженні цільового АТ <120-130 мм рт.ст. [143, 233].

У дослідженні Miranda VPN, Dos Santos Amorim PR, Bastos RR, et al. (2020), автори показали, що неактивний та малорухливий спосіб життя жінок, поряд із надлишком жиру в організмі, інсулінорезистентністю та вищими концентраціями високочутливого С-реактивного протеїну (hs-CRP) пов'язані з вищою концентрацією TNF- α , IL-6 та лептину. Жінки, класифіковані як неактивні та малорухливі, демонстрували вищий рівень АТ, нижчі концентрації ЛПВЩ та вищу концентрацію TNF- α . Надмірна вагою та ожиріння з високим відсотковим вмістом жирової тканини демонстрували більшу кількість змінених біохімічних показників, на додаток до вищих значень сечової кислоти та hs-CRP [166].

Згадані метаболічні процеси сприяють активації вивільнення прозапальних цитокінів, таких як IL-6, TNF- α тощо. Своєю чергою IL-6 і TNF- α стимулюють синтез печінкою С-реактивного білка і разом запускають процес субклінічного запалення, що може призвести до розвитку серцево-судинних захворювань та ХХН [36, 88].

Дослідження Тао Yang et al. (2018) показали чіткий патогенетичний взаємозв'язок між кишковою мікрофлорою, нейроендокринною регуляцією та розвитком АГ та ХХН [253]. Доведено, що зміни мікробіоти кишечника призводить до порушення системи імунітету. В експериментальних гнотобіонтних тварин, що не містять мікроорганізмів у кишечнику, спостерігали значне зниження рівня Т-хелперів 17 (Th17) ⁺, В-клітин, імуноглобуліну А (IgA) та плазматичних клітин, дисбаланс Th1 та Th2 та порушення функції регуляторних клітин Treg. Кишкова інфільтрація прозапальних клітин Th17 індукується сегментованими філаментними бактеріями, а розмаїття мікробіоти кишечника, особливо колонізація Bacteroidetes, є критичним для збалансування відповідей Th1 і Th2. Клітини Treg індукуються

різними бактеріальними таксономічними одиницями та бутиратом SCFA, який є результатом бактеріального бродіння у кишечнику. Вроджений імунітет також регулюється мікробіотою кишечника, що підтверджується зменшенням кількості та порушеними функціями антиген презентативних клітин та мікроглії у гнотобіонтних тварин. Ці дані вказують на те, що мікробіота кишечника має глобальний вплив на імунітет господаря [91, 229].

Важлива роль у патогенезі артеріальної гіпертензії та розвитку ХХН надається активації прозапальних цитокінів. Серед тих, що найчастіше згадують у наукових публікаціях – С-реактивний білок (СРБ) та фактор некрозу пухлин- α [35]. СРБ виступає надійним маркером запалення, відіграє важливу роль у патогенезі та прогресуванні процесів альтерації ендотелію судин, виникнення та дестабілізації атеросклеротичних бляшок і тромботичної/тромбоемболічної оклюзії судин. Концентрація СРБ в атероматозних утвореннях практично у десятиро перевищував його рівень в печінці, Високий вміст СРБ виявлено і в тканинах аневризми аорти [241]. Це підтверджує, що безпосередньою причиною тромбозу та мікроемболізму артерій та артеріол в нирках є гостре запалення інтими судин. Таким чином, зрозуміло що СРБ приймає участь у патогенезі різноманітних патологічних станів, пов'язаних із внутрішньосудинним запаленням та ендотеліальною дисфункцією, включно з АГ та ХХН.

Запалення, як системне явище розглядається в якості пов'язуючого чинника, що з'єднує традиційні фактори ризику дисфункції судинного ендотелію, такі як збільшений індекс маси тіла, вік, стать, тютюнопаління тощо та інсулінорезистентності. Окрім цього встановлено, що для активації ендотеліальних клітин необхідним є перехід пентамерного СРБ у його мономерні форми (м-СРБ) який складається з вільних мономерів. Мономерна форма прискорює агрегацію тромбоцитів і секрецію серотоніну, модулює метаболізм арахідонової кислоти, стимулює вихід інтерлейкінів. У культурі ендотеліальних клітин артерій людини саме м-СРБ забезпечує підвищення

концентрації компонентів відповіді на запалення [108]. На патогенетичному рівні зв'язок між початковими процесами внутрішньосудинного запалення та ендотеліальною дисфункцією вивчений недостатньо, проте роль СРБ в ушкодженні судинної стінки і маркера вказаних змін очевидна. Наявні дані засвідчують участь СРБ у патогенезі ураження органів-мішеней (нирки) вже на ранній стадії АГ та про опосередковані механізми, що підтверджують зв'язок процесів внутрішньосудинного запалення та ендотеліальної дисфункції [35, 149].

Окиснені форми фосфоліпідів, аполіпопротеїнів-В ЛПНЩ, ефірів холестеринових, окрім безпосередньої ушкоджуючої дії на ендотелій та ініціації запалення судинної стінки, виступають аутоантигенами, провокуючи продукцію імуноглобулінів. Зв'язані з макрофагами через Fc-рецептори ЛПНЩ-Ig комплекси, сприяють їх перезбагаченню ліпідами та перетворенню у пінисті клітини [95].

Поєднання АГ, ХХН та дисліпідемій пояснюють безпосереднім впливом дисліпопротеїнемії та гіперхолестеролемії на тонус периферійних судин. Важливу роль у розвитку метаболічних ефектів відіграє гіперпродукція ангіотензину II, яка супроводжується посиленою продукцією ЛПДНЩ у печінці, активацією ліполізу у жировій тканині, порушенням окиснення ліпідів і розвитком їх токсичної дії. Накопичення ангіотензину II зокрема зареєстровано в очищеній фракції макрофагів, виділених із атеросклеротичних бляшок людини [110].

В кількох дослідженнях, виконаних в Африці, виявили зв'язок ХХН не тільки із АГ та діабетом, які були основними причинами недуги, але і окремими клінічними випадками ВІЛ інфекції у хворих на АГ, антиретровірусною терапією ВІЛ інфекції, туберкульозом, синдромом "маленької" нірки, обструкцією сечовивідних шляхів, шистосомозом, малярією, малігнізацією та АГ, навіть отруєння африканською рослинною сумішшю при передозуванні [44, 76, 94, 179].

Таким чином, незважаючи на чисельні дослідження розвитку і прогресування ХХН за АГ, поява нових даних стосовно механізмів впливу та мультисистемної взаємодії за ХХН, а також багатовекторність патогенетичних ланок розвитку патології, вимагає додаткової уваги та поглибленого вивчення даної проблеми.

1.2. Молекулярно-генетичні чинники появи хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії.

Зв'язки між есенційною АГ та ХХН останнім часом підтверджуються молекулярно-генетичними аналізами. Чотири однонуклеотидні поліморфізми (SNP) гена *CYP11B2* були генотиповані у 558 китайських пацієнтів із кінцевою стадією ХХН (ESRD – End Stage of Renal Disease) та 557 контрольних груп. Інша реплікація була проведена в незалежній вибірці з 525 випадків ESRD та 694 контрольних груп. Крім того, було проведено мета-аналіз для оцінки зв'язку між поліморфізмом *CYP11B2* rs1799998 (-344C/T) та ESRD. Лише один SNP rs1799998 (-344C/T) показав зв'язок із ESRD у першому дослідженні ($P_{\text{домінантний}}=0,003$, $P_{\text{мінорний}}=0,003$ відповідно), але це не було підтверджено у другій когорті). У обох дослідженнях не виявлено асоціацій для решти SNP. Метааналізи показали, що -344C/T *CYP11B2* асоціював з ESRD, як за домінуючим ефектом (коефіцієнт шансів=1,51, 95% ДІ: 1,06-2,16, $P=0,023$), так і рецесивним ефектом (коефіцієнт шансів=1,57, 95% ДІ: 1,14-2,16). Перш за все, результати свідчать про те, що генетична варіація rs1799998 (-344C/T) гена *CYP11B2* може сприяти ризику виникнення ESRD із помірним ефектом у популяції Хан Китаю [216].

Серед генетичних чинників, залучених у розвиток ХХН, у тч ESRD, важливе місце займають гени, експресія яких асоціює з активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [51]. РААС є основним регулятором АТ, ренальної гемодинаміки і водного балансу. Тому, гени, що ко-

дують компоненти РААС є кандидатами розвитку та прогресування захворювання нирок також [200]. Найбільш релевантними до ХХН кандидатними генами є гени ангіотензиногену (*AGT*), ангіотензину II рецептору 1-го типу (*AGTR1*), ангіотензин-перетворювального ферменту (*ACE*), альдостерону синтази (*CYP11B2*) [141].

У низці досліджень встановлено сприйнятливність організму людини до певних захворювань за наявної мутації генів РААС, включаючи гіпертонію [212], ЦД 2 типу [189], інфаркт міокарда [252], ХХН [141, 215] та ESRD [53]. Окрім того, участь однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) генів РААС у патогенезі захворювання нирок широко вивчалась у різних популяціях [39, 53, 215, 230]. Однак, вплив взаємодії між генами РААС на сприйнятливність до ESRD залишається невідомою. Деякі гени РААС можуть мати сильний ефект як "локуси сприйнятливості" для розвитку та прогресування ХХН, тоді як інші можуть помірно впливати як "модифікуючі гени" ендотипової експресії. Тому в перспективі комплексний аналіз варіацій експресії багатьох генів-кандидатів та їх взаємодії може стати потужним підходом для вивчення мультифакторіальних захворювань, у тч гіпертензії, ЦД, ХХН, тощо.

Su SL et al. [216, 217] у своїх дослідженнях, виконаних у Китаї в провінції Хань, встановили що поліморфізми генів *AGT* (M235T), *ACE* (I/D, G2350A) та *CYP11B2* (C-344T) пов'язані з ESRD. Зокрема, після стратифікації пацієнтів за причиною захворювання нирок, було встановлено асоціацію M235T поліморфізму гена *AGT* із гломерулонефритом (adjusted OR=0,51; 95% CI: 0,31-0,85), але не встановлено такого зв'язку із діабетичною і гіпертензивною нефропатіями, нефропатією при системних захворюваннях сполучної тканини, чи нефропатією невстановленого генезу. Жодних асоціацій із захворюваннями нирок не встановили для поліморфізму гена *AGT* (T174M). При цьому *CYP11B2* (C-344T) поліморфізм гена вірогідно асоціював із діабетичною нефропатією (adjusted OR=0,50; 95% CI: 0,25-0,99). *ACE* (I/D та G2350A) асоціював із діабетичною

нефропатією та гіпертонічною нефропатією. Вищий ризик ESRD було виявлено у хворих при одночасному поєднанні генотипів гена *ACE DD- (I/D)* та *AA- (G2350A)* ($p=0,028$).

Zhou T.B. *et al.* [256] та Huang H-D *et al.* [116] у двох незалежних дослідженнях виявили кореляцію *M235T* поліморфізму гена *AGT* із циркулюючою та клітинною концентраціями *AGT* і розвитком ESRD. Ген *AGTR1* був незалежно пов'язаний із прогресуванням ХХН та серцево-судинними захворюваннями [54, 243]. Кілька досліджень повідомляли, що на рівень ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) у сироватці крові та плазмі впливали поліморфізм генів *ACE I/D* [187] та *G2350A* [132], а підвищений рівень АПФ асоціював із розвитком ХХН.

Науковці Barbato A. *et al.* [47] встановили зв'язок *C-344T* поліморфізму гена альдостерон-синтази *CYP11B2* із рівнем альдостерону сироватки крові, екскрецією альдостерону з сечею, АТ, розмірами та масою лівого шлуночка. Це дало можливість авторам провести паралель між генетичним поліморфізмом гена *CYP11B2*, як ключового компонента РААС, та розвитком ураження нирок у окремих суб'єктів спостереження. Однак ці висновки залишились суперечливими, що потребує подальшого вивчення та пояснень.

Reis K.A. *et al.* [194] показали, що *TT*-генотип гена *AGT (M235T)* пов'язаний із ризиком розвитку діабетичної нефропатії у населення Турції. Зв'язок діабетичною нефропатією виявили із *I/D* поліморфізмом гена *ACE* у мешканців Північно-Східної Азії [227]. Song J *et al.* [213] виявили, що *C-344T* поліморфізм гена *CYP11B2* пов'язаний із прогресуванням ниркової дисфункції, але лише у пацієнтів жіночої статі з IgA-нефропатією. Поліморфізм *C-344T* був фактором ризику прискореного прогресування ниркової дисфункції у польській популяції за первинного хронічного гломерулонефриту [186].

Аналізуючи генетичні чинники, що пов'язують ХХН та гіпертензію, показана сильна асоціація розвитку ХХН з геном *MYH9* (myosin heavy chain

9 gene), який локалізується у хромосомі 22q. Ця асоціація виявлена у хворих з АГ та ХХР, але не виявляється у хворих з АГ без ХХН [99, 136]. Мутації гена *MYH9* також асоціюють зі збільшенням ризику вогнищового сегментарного гломерулосклерозу та гіпертонічного нефросклерозу у афроамериканців [211].

У роботах G. Genovese *et al.* (2010) та S.Tzur *et al* показано, що два варіанти кодування в сусідньому гені аполіпопротеїну L1 (*APO11*) є більш сильно пов'язаним з нефропатією, ніж *MYH9*. Можливо, пов'язані з нефропатією варіанти *MYH9*, оскільки вони перебувають у сильній нерівновазі зв'язку з варіантами кодування *APO11 G1* та *G2* [104, 234].

На можливе генетичне підґрунтя ролі метаболізму ліпідів у розвитку хронічного запального процесу судин при АГ та ХХН вказується у дослідженні W. Liang *et al.* (2013) [144]. Атерогенні ліпопротеїди (хіломікрони, ЛПДНЩ, особливо ЛПНЩ) є потенційними прозапальними факторами – підфракції ЛПНЩ вільно проникають через неушкоджений ендотеліальний бар'єр та нагромаджуються у субендотеліальному просторі, при цьому внаслідок активації процесів вільно-радикального окиснення відбувається їх оксидантна модифікація з наступним захопленням макрофагами. Накопичуючи у цитоплазмі модифіковані ЛПНЩ, макрофаги перетворюються у пінисті клітини, які разом з ліпідними включеннями формують ядро атеросклеротичної бляшки [181].

У цьому аспекті цікавим видається генетично детермінований зв'язок порушення мікробіоти шлунково-кишкового тракту та викидом ендотоксину у системний кровообіг, який навіть у дуже низькій концентрації при відсутності клінічних даних запального процесу, різко прискорює розвиток атеросклерозу. Універсальність цього патогенетичного механізму підтверджується останніми дослідженнями системного запалення при COVID-19 [165].

Науковці Afshin Parsa et al. [182] виконали проспективне обсерваційне когортне дослідження Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC) з метою встановлення асоціації геному людини із прогресуванням ХХН за участю 1331 афроамериканців (49%) та 1476 європеїдів із ХХН. 46% хворих мали ЦД. Було ідентифіковано 12 SNPs генів, які асоціювали з протеїнурією та ESRD у афроамериканців та 6 SNPs у людей білої раси. Реплікація дослідження у подібних когортах дала змогу провести подальший аналіз трьох кандидатів SNP та загалом восьми кандидатів SNP у когортах, пов'язаних із фенотипом (валідація). Реплікацію впливу гена *LINC00923* (rs653747) виконали в дослідженні "African American Study of Kidney Disease and Hypertension" у чорношкірих осіб без діабету (discovery $P=5,42 \times 10^{-7}$; реплікація $P=0,039$; комбіноване $P=7,42 \times 10^{-9}$). Даний SNP також асоціював із ESRD (кінцевої стадією захворювання нирок): hazard ratio=2,0; 95% CI:1,5-2,7; $P=4,90 \times 10^{-6}$. Схожі результати для іншого SNP даного гена *LINC00923* (rs931891) встановили і за зниженням ШКФ ($P=1,44 \times 10^{-4}$) у білошкірих пацієнтів без ЦД. Дослідники дійшли висновку, що SNPs гена *LINC00923* та РНК, експресована у нирках, вірогідно пов'язані із прогресуванням ХХН у осіб із недіабетичною ХХН. Однак відсутність еквівалентних когорт перешкоджала реплікації дослідження для більшості відкритих локусів, що потребувало, на думку авторів, відтворення отриманих результатів в порівнюваних популяціях [182].

Широке коло науковців припускають наявність генетичної основи прогресування ХХН, яка передбачає загальний шлях патогенезу розвитку патології, однак також спостерігають часткові відмінності між генетичними детермінантами початку ХХН та його прогресування [78, 183, 193, 202, 203, 214, 235]. Встановлено, що успадковані варіації гена аполіпопротеїну L1 (*APOL1*) пояснюють значну частку расових відмінностей у прогресуванні ХХН серед чорношкірих у порівнянні з людьми білої раси, незалежно від початкової етіології ХХН [183]. Однак, вичерпних даних щодо генетичних

асоціацій геному людини із ХХН все ще бракує. Кілька великих популяційних досліджень геному (GWASs) виявили варіанти, пов'язані з показниками розрахованої ШКФ (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate), що наштовхує до визнання нових біологічних маркерів та патогенетичних шляхів, пов'язаних із рівнем порушення функції нирок [64, 137, 152, 185, 230]. Однак, при цьому, ланки патогенезу прогресування ХХН у зв'язку з генетичними чинниками залишаються все ще нез'ясованими [184].

Parsa A *et al.* [182, 184] у своїх дослідженнях виявили молекулярний зв'язок 18-ти незалежних маркерів SNPs у 16-ти близько розташованих генах. Серед них 11 досліджених генів-кандидатів, як потенційні маркери ушкодження нирок, функційно взаємодіяли з 268 біологічними молекулами, серед яких 206 є залученими до розвитку ниркових/урологічних, серцево-судинних, чи імунологічних захворювань, метаболічних розладів, чи харчових дисфункцій.

Аналіз джерел літератури засвідчує наявність низки генів-кандидатів, які експресуються в нирковій тканині і відіграють певну роль у розвитку ХХН у різних популяціях. Орієнтовний перелік найбільш досліджених генів за ХХН наведено в таблицях 1.1, 1.2. Ресурсами для узагальнення пошуку стали офіційні сторінки GeneCards®: The Human Gene Database, також National Center for Biotechnology Information (NCBI): US National Library of Medicine, з спорідненим лінком до Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [103, 174].

Таблиця 1.1. – Гени-кандидати ушкодження нирок та їх функцій у регіонах із найбільшим ураженням у афро-американській популяції [103, 174]

SNP гена (його місцезнаходження, або відстань до гена)	Назва гена, його функції та асоціації
1	2
rs12057968 <i>C1orf100</i> Intronic (ADSS-23kb)	Хромосома 1, відкрита рамка зчитування 100: кодування білка з невідомою функцією, який експресується в нирках. Аденілосукцинат синтетаза (ADSS): ген поруч

1	2
	із перекриваючими SNP в локусі LD з C1orf100. ADSS каталізує перший етап перетворення інозину монофосфату в аденозин монофосфат. Може впливати на енергетичний обмін. Асоціює з шизофренією. Експресується в нирках.
rs73690944 <i>BBS9</i> Intronic	Синдром Барде-Бідля 9 (<i>BBS9</i>): ген, що кодує білок, асоційований із синдромом Барде-Бідля, який включає вади розвитку нирок та ХХН. Точна функція цього гена ще не визначена. Є думки, що він функціонує як комплекс оболонки, необхідний для сортування специфічних мембранних білків до первинних війок. Також бере участь у дії паратиреоїдного гормону в кістках. Експресується в нирках
rs198257 <i>TMEM260</i> (58kb) <i>OTX2</i> (93kb)	Трансмембранний білок 260: незрозуміла функція, потенційна асоціація з В-клітинною лімфою. Експресується в нирках. <i>Orthodoxenticle Homeobox 2</i> : кодує члена бікоїдного підсімейства гомеодоменів, що містить фактори транскрипції. Кодований білок діє як фактор транскрипції, виконуючи роль передачі сигналів у головному мозку та розвитку сенсорних органів. Мутації цього гена викликають синдромну мікрофтальмію 5 (<i>MCOPS5</i>) та комбінований дефіцит гормону гіпофіза 6 (<i>CPHD6</i>). Експресується в нирках.
rs79239111 <i>ALDH7A1</i> (8kb) <i>GRAMD3</i> (40kb)	Член родини альдегід дегідрогенази 7: ферменти сімейства гена A1 (<i>ALDH7A1</i>). Відіграють важливу роль у детоксикації альдегідів, що утворюються в результаті метаболізму алкоголю, та захищають клітини від окисного стресу, метаболізуючи низку альдегідів, отриманих з перекисним окисленням ліпідів. Експресується в нирках. Домен-утримуючий <i>GRAM 3</i> ген: містить збережену область - домен <i>GRAM</i> , який знаходять у різних білках, пов'язаних з мембранно-зв'язаними процесами та передачею сигналу. Точна функція не з'ясована. Експресується в нирках
rs12540238 <i>SEMA3A</i> Intronic	Семафорин III: цей ген є членом сімейства семафоринів і кодує білок з Ig-подібним C2-типом (імуноглобуліноподібним) доменом, PSI-доменом та Sema-доменом. Цей секретований білок може функціонувати як хеморепульсивний засіб, інгібуючи ріст аксонів, або як хемоаттрактивний засіб, стимулюючи ріст верхівок дендритів. Може мати інгібуючу роль у рості пухлин та ангіогенезі. Взаємодіє з VEGF. Експресується в нирках

1	2
rs9290337 <i>EGFEM1P</i> Intronic	EGF-подібний ген, що містить домен ЕМІ 1: псевдоген із незрозумілою функцією, який експресується в нирках. За даними каталогу GWAS встановлено, що ген пов'язаний зі спорадичними артеріовенозними вадами розвитку мозку.
rs4492355 <i>ADCY8</i> (116kb)	Аденілатциклаза 8 (<i>ADCY8</i>): пов'язаний з мембраною фермент, який каталізує утворення циклічного АМФ із АТФ. Ферментативна активність знаходиться під контролем гормонів, і різні поліпептиди беруть участь у передачі сигналу від рецептора до каталітичної частини. Захищає кардіоміоцити від перевантаження Ca^{2+} . Експресується в нирках.
rs12770303 <i>MIR378C</i> (34kb) <i>TCERG1L</i> - (163kb)	MicroRNA 378c: miRNA - це короткі некодуючі РНК, які беруть участь у посттранскрипційній регуляції експресії генів у багатоклітинних організмах, впливаючи як на стабільність, так і на трансляцію мРНК. Конкретна функція <i>MIR378C</i> невідома. Мінімумально експресується в нирках. Регулятор подовження транскрипції 1-подібний: асоціює з рівнем інсуліну та сайтом мікроРНК адипонектину, посттранскрипційні регулятори. Експресується в ниркових каналцях і клубочках. Також сильно пов'язаний з резистентністю до інсуліну та слабко з ризиком розвитку ЦД2 та запальними захворюваннями товстої кишки. Експресується в нирках.
rs653747 <i>LINC00923</i> Intronic	Довга міжгенна небілкова кодуюча РНК 923: небілкова кодуюча РНК. Клас регуляції генів. Може брати участь у процесах відновлення нирок, опосередкованих шляхами HCaRG. Прогнозується, що rs653747 змінить фактори транскрипції, що зв'язують домени в Pou2f2 та Pou6f1. Експресується в ниркових клубочках та ендотеліальних клітинах.
rs116356141 <i>RPA2P2</i> (23kb)	Реплікаційний білок А2 псевдоген 2: функція невідома. Мінімумальна ренальна експресія.
rs62231385 <i>LINC01441</i> (63kb)	Довга міжгенна небілкова кодуюча РНК 1441: небілковий кодуючий РНК ген регуляторного класу. Потенційна регуляція генів. Невідома функція. Від мінімумальної до відсутньої експресії в нирках.
rs1220081 <i>LINC01241</i> In- tronic (TUSC1- 114kb)	Довга міжгенна небілкова кодуюча РНК 1241: небілкова кодуюча РНК. Клас регуляції генів. Потенційна регуляція генів. Невідома функція. Низька експресія в нирках. Супресор пухлини кандидат 1: знижений рівень регулювання при недрібноклітинному та дрібноклітинному раку легенів. Експресується в нирках.

Таблиця 1.2. – Гени-кандидати ушкодження нирок та їх функції у регіонах із найбільшим ураженням у популяції європеоїдів [103, 174]

SNP гена (його місцезнаходження, або відстань до гена)	Назва гена, його функції та асоціації
1	2
rs1182475 <i>PHACTR3</i> Intronic	Регулятор фосфатази та актину 3 (<i>PHACTR3</i>): закодований білок скапінін пов'язаний з ядерним фактором у проліферуючих клітинах, зв'язується з актином та каталітичною субодиницею білка фосфатаза-1, що передбачає функцію регуляторної субодиниці білка фосфатази-1. Регуляторна роль у експресії генів та експресується в ембріональних клітинах нирок.
rs10501939 <i>CNTN5</i> Intronic	Контактін 5: член суперродини імуноглобулінів та сімейства контактинів, які опосередковують взаємодію клітинної поверхні під час розвитку нервової системи. Це білок глікозилфосфатидилінозиту (GPI) - прикріплений нейронний мембранний білок, який функціонує як молекула клітинної адгезії. Пов'язане з фібриляцією передсердь за даними GWAS. Експресується в в нирках
rs710956 <i>KDM4B</i> Intronic	Лізін (K)-специфічна Деметилаза 4B: ген, що кодує білок, епігенетично регулює експресію гена, деметилюючи гістон-3 та диметильований <i>lys9</i> та розслаблюючи структуру хроматину та дозволяючи доступ факторам транскрипції. Пов'язано з відновленням ДНК та активністю оксидоредуктази. Експресується в нирках.
rs73133086 <i>BBS10</i> (45kb) (<i>OSBPL8</i> -53kb)	Синдром Барде-Бідля 10: Аутомно-рецесивний розлад, що характеризується прогресуючою дегенерацією сітківки, ожирінням, полідактилією, розумовою відсталістю та вадами розвитку нирок при ХХН. Експресується в нирках. <i>OSBPL8</i> кодує представника сімейства оксистеролзв'язуючих білків (<i>OSBP</i>), групу внутрішньоклітинних ліпідних рецепторів. Експресується в нирках.
rs17012778 <i>LTBP1</i> Intronic	Бета-зв'язуючий білок 1 латентного трансформуючого фактору росту (TGF-β): належить до сімейства латентних білків, що зв'язують TGF-бета. Секреція та активація TGF-бета регулюється їх зв'язком з білками, пов'язаними з латентно-асоційованими білками (<i>LTBP1</i>), і латентними TGF-бета зв'язаними білками. <i>LTBP1</i> може зв'язувати та регулювати TGF-β1 та мати структурну

1	2
	роль у позаклітинному матриксі. При трансплантації нирок: доведено, що це пов'язано з підвищеною експресією TGF-бета і <i>LTBP1</i> , і найсильніше збільшенн експресії в алотрансплантатах відбулося в інтерстиції, за яким слідує клубочки та судини
rs10926598 <i>EXO1</i> (23kb) (<i>MAP1LC3C</i> - 64kb)	Екзонуклеаза 1 – білок-1 легкого ланцюга 3 гамма, асоційований з мікротрубочками: частина сімейства нуклеаз RAD2 та приймає участь у реплікації, репарації та рекомбінації ДНК. Також асоціює з червоним вовчком та пігментною ксеродермою, група g. Відзначається підвищена експресія Ехо-1 у вистилаючих кісти епітеліальних клітинах за аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок. <i>MAP1LC3C</i> : ген, що кодує білок, зі спорідненими механізмами клітинного старіння та аутофагії. Функція нез'ясована повністю. Експресується в ембріональних клітинах нирок.

За результатами пошуку в базах даних GWAS, NCBI, OMIM та інші виявлено низку виконаних досліджень, в яких вивчались вище наведені гени у зв'язці із захворюваннями нирок (через зниження ШКФ, протеїнурію, альбумінурію, збільшений рівень креатиніну, співвідношення альбумін-креатиніну в сечі, чи розвиток ESRD). Серед них найбільш відомими є дослідження: FIND (AA) Study і Wake Forest T2D-ESKD Study (дослідження випадок-контроль: діабетична нефропатія (n=979 і n=920) проти діабетиків без нефропатії (n=314 і n=821), у афроамериканців), Wake Forest non-diabetic ESKD Study (спільне випадок-контроль дослідження: недіабетична ESKD (гіпертензивна переважно, чи іншого невідомого генезу, n=500 осіб) проти контролю, де були особи без нефропатії і діабету (n=500 осіб), афроамериканці); CKDGen (когортно-популяційне дослідження у європеїдів (n=45530 осіб) з визначенням ШКФ мінімум двічі через 2 роки окремо: meta-GWAS визначення змін ШКФ кілька разів упродовж певного періоду); FinnDiane (загальнонаціональне проспективне багатоцентрове дослідження (n=881 осіб), повздовжнє, з визначенням змін ШКФ, за участю хворих на ЦД 1-го типу віком понад 40 років за базової ШКФ ≤ 120 мл/хв, тривалість

дослідження понад 3 роки); AASK (повздожнє дослідження, з визначенням змін ШКФ, за участю афроамериканців із АГ, n=696 осіб; виключенням для участі були хворі на ЦД чи інші (негіпертензивні) причини ХХН, ШКФ >20 і <65 мл/хв, співвідношення протеїн/креатинін у сечі >2,5 г/г).

У даних дослідженнях було отримано нові ланки патогенезу і описано низку фізіологічних шляхів реалізації ХХН через участь генів: кальцій-залежний сигнальний механізм та активність кальцієвих каналів; *KEGG* аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка; через підвищену активність трансмембранного рецептора білка фосфатази; реактомний шлях клітин-клітинного зв'язку, PID *RAC1-REG* шлях, *KEGG AXON* провідний шлях, *KEGG ECM*-рецепторна взаємодія, активність трансмембранного рецептора тирозин-кіназного протеїну, реактомний шлях *NETRIN1* сигналінгу, активність трансмембранного рецептора протеїн-кінази, реактомний шлях формування колагену, активність трансмембранного транспортера іонів металу, активність катіонних каналів, активність закритих каналів, реактомний шлях трансмісії через хімічні синапси, активність іонних каналів, активність субстрат-специфічних каналів, реактомний шлях нейротрансмітер-зв'язаного рецептора і передача потоку в постсинаптичній клітині, *KEGG* дилатаційна кардіоміопатія, *KEGG* фокальна адгезія, *KEGG* гіпертонічна кардіоміопатія, *KEGG* довгострокова потенціація, *KEGG GNRH* сигнальний шлях, реактомний шлях транспорту через іонні канали, реактомний шлях РААС (RAS) активності *UOPN CA2 INFU X* через NMDA рецептор, активність протеїну тирозин-кінази, тощо [103, 174]. Ген-генні зв'язки вище зазначених генів, визначені методом MDR, у хворих на ХХН наведено на рисунку 1.1.

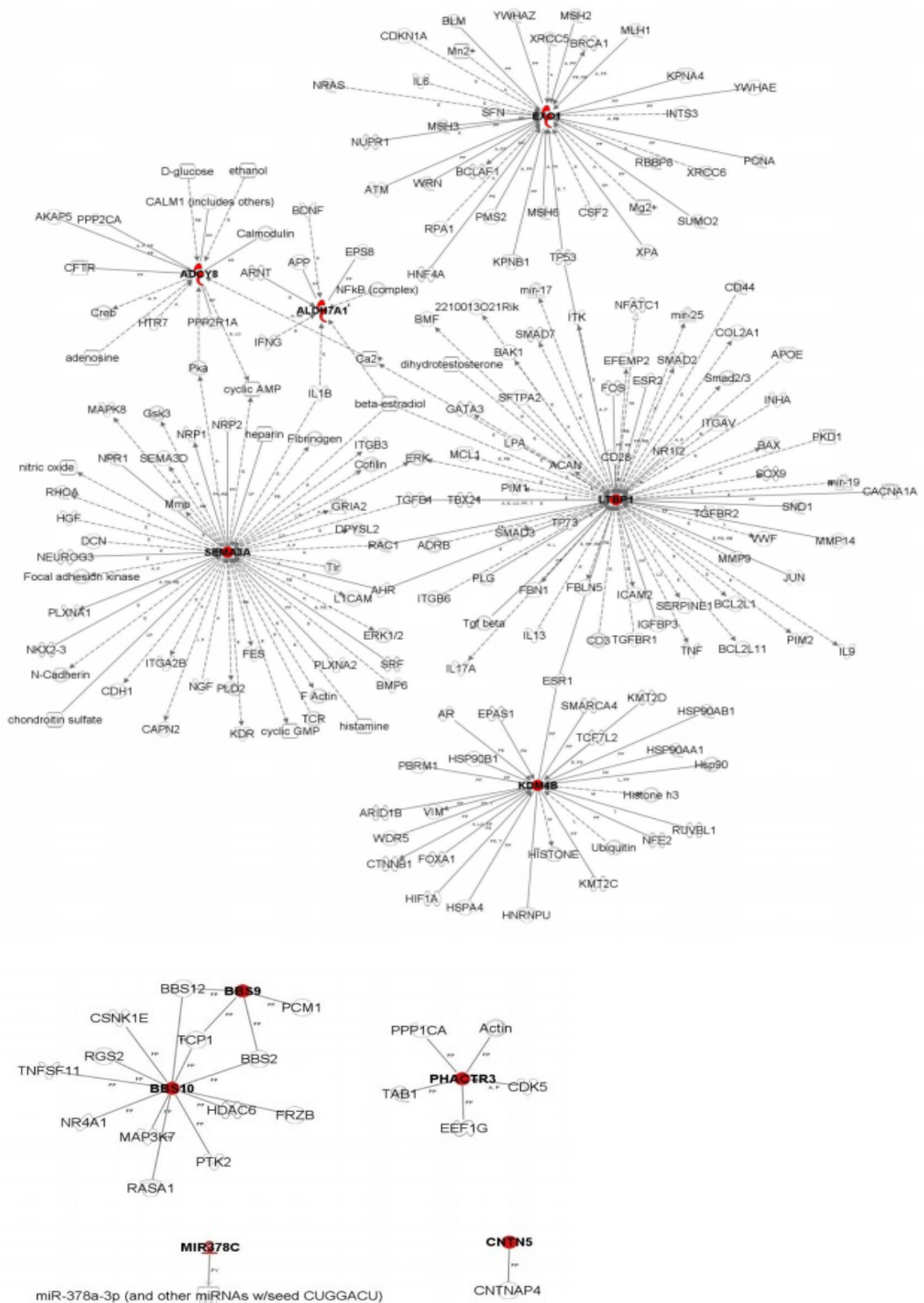


Рис. 1.1. Ген-генні зв'язки у хворих на хронічну хворобу нирок

Серед 268 взаємодіючих молекул у 90-ти була експериментально підтверджена роль у функціях нирок / чи урологічних, або захворюваннях нирок, згідно джерел літератури [103, 174]. Типові категорії молекул представлені різними формами, лінії яких вказують на різновиди взаємодій між пов'язаними молекулами, такі як: А (активація), Е (Експресія), РD (зв'язування білка з ДНК), РР (зв'язування білка з білками), Р (Фосфорилювання / Дефосфорилювання) (рис. 1.2).

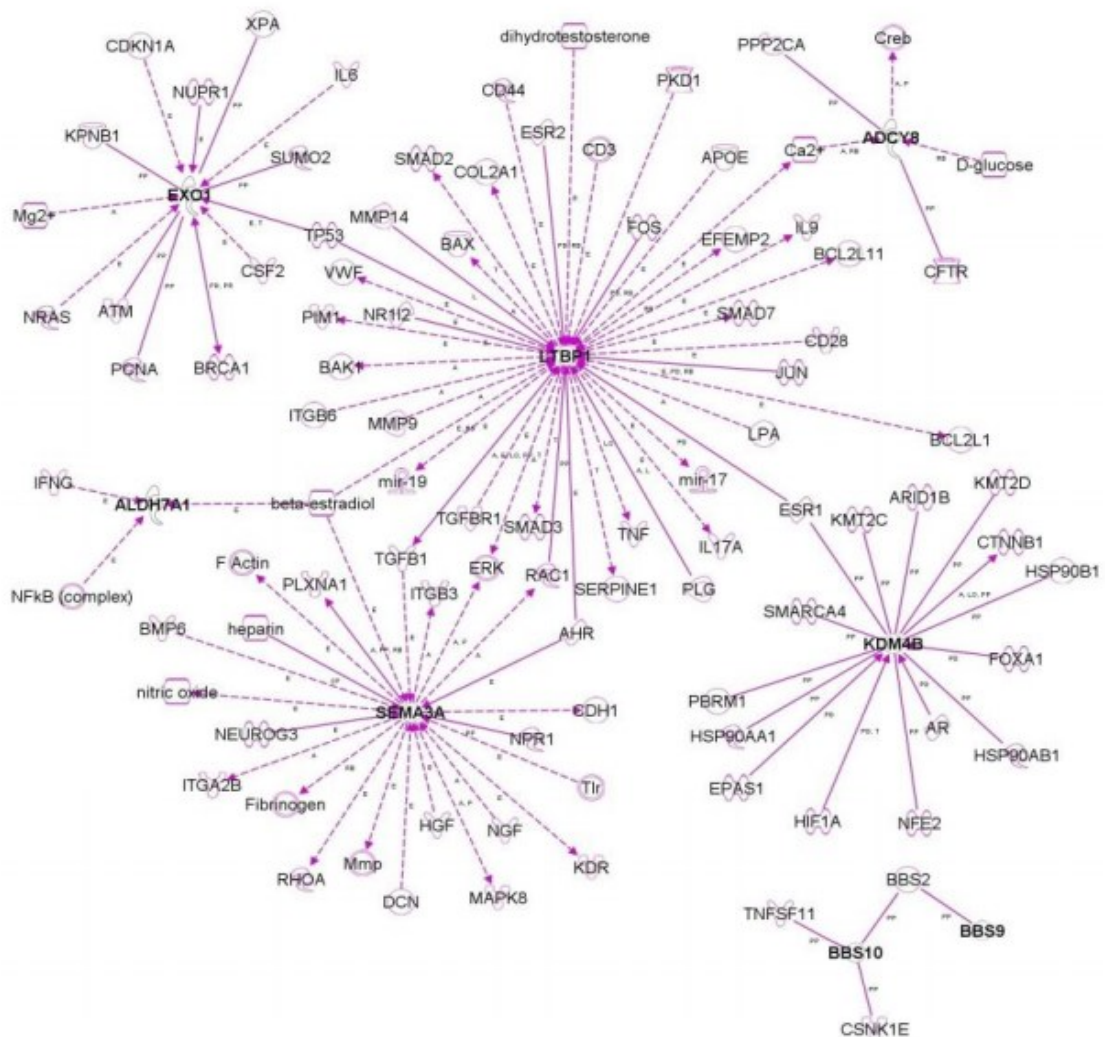


Рис. 1.2. Ген-генні зв'язки у хворих на хронічну хворобу нирок

У низці досліджень доведено патогенні ефекти збудження мінералокортикоїдних рецепторів відповідним гормоном, які локалізуються у різних тканинах нирок, серцево-судинної системи (кардіоміоцитах, фібробластах,

ендотеліоцитах судинах, гладеньком'язових клітинах), клітинах імунної системи (моноцитах) і, особливо, макрофагах у стані активного фагоцитозу, у клітинах головного мозку (астроцити), тощо [198]. Альдостерон призводить до інфільтрації інтими ендотелію макрофагами із наступною посиленою експресією генів циклооксигенази-2, остеопонтину, з фокальними некротичними змінами, стимулює ГЛШ, склеротичні зміни і апоптоз кардіоміоцитів (КМЦ). Окрім того альдостерон опосередковує значні метаболічні розлади: його рівні корелюють прямо із концентрацією глюкози крові, інсуліну, С-пептиду, дисліпідеміями, розвитком інсулінорезистентності [107, 236, 247]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених патогенетичним ефектам альдостерону, відомості щодо механізмів розвитку ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням молекулярно-імунологічних чинників, обмежені. Тому, встановлення ролі генетичних predisпозицій розвитку ХХН потребує уточнень та подальшого вивчення.

Необхідно зауважити, що на молекулярному рівні синтез альдостерону напряду залежить від активності ферменту альдостерон-синтази (АСС). Останній кодується геном *CYP11B2*, який розташований на довгому плечі 8 хромосоми в позиції 24.3 (8q24.3). Молекулярна локація гена: пар нуклеотидів на 8 хромосомі від 142,910,559 до 142,917,843 (GRCh37.p13, NCBI) (рис. 1.3) [174].

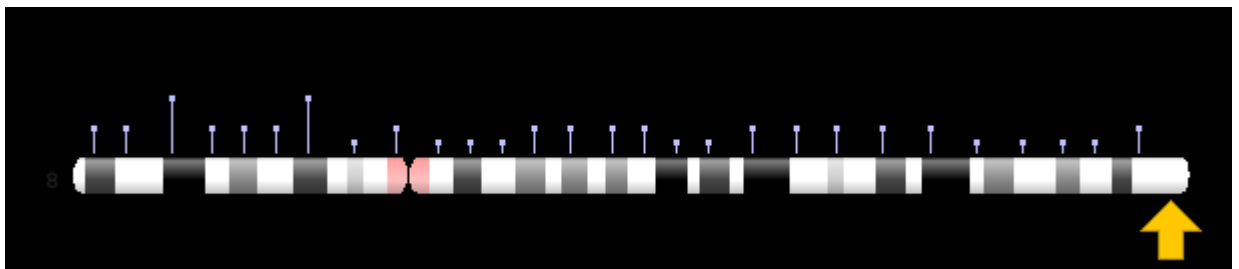


Рис. 1.3. Локація мутації гена *CYP11B2* на 8 хромосомі.

АСС належить до суперсімейства цитохрому Р450 і регулює синтез гормону альдостерону. АСС, як фермент, каталізує ключові реакції в синтезі

альдостерону із прекурсорів: перетворення 11-дезоксикортикостерону в кортикостерон (КС), конверсія кортикостерону в 18-гідроксикортикостерон та перетворення 18-гідроксикортикостерону в альдостерон. Перший етап проходить шляхом 11-бета-гідроксилювання 11-дезоксіКС до КС, другий - 18-гідроксилювання КС до 18-гідроксіКС і, нарешті, окислення 18-гідроксіКС до альдостерону. Ген *CYP11B2* кодує ключовий фермент синтезу альдостерону останньої фази – 18-гідроксилазу, яка приєднує гідроксильну групу (ОН-) до С18 залишку і перетворює дезоксіКС в альдостерон [18, 37, 156].

Встановлено, що біалельний поліморфізм гена *CYP11B2* (-344С/Т) асоціює із ЕАГ [34, 126], особливо Т-алель (-344Т) [157], чи солезалежною гіпертензією [153], розвитком альдостерон-продукуючої аденоми [113, 170, 172], зменшенням ШКФ у хворих на ХХН [192], ідіопатичним гіперальдостеронізмом [106, 180], фібриляцією передсердь, тоді як зворотня супресія гена *CYP11B2* призводить до зменшення експресії мікроРНК (mRNA) -138-5р і проліферації клітин передсердь міокарда [149], із преекламписією та її регуляцією [43, 100], об'ємом каротидних артерій у хворих на ЕАГ за даними комп'ютерної томографії і ангиографії [124], розвитком ГЛШ [254], тощо. У дослідженні S. Maharajan, et al. встановили, що поліморфізм гена альдостерон-синтази представлений відповідною мРНК, яка і регулює його експресію [157]: підвищена експресія *CYP11B2* збільшує рівні АТ і викликає ГЛШ у трансгенних мишей; А735G поліморфізм гена *CYP11B2* (rs28491316) знаходиться в нерівноважному зчепленні з SNP -344ТС поліморфізмом (rs1799998). На думку дослідників microRNA (miR)-766 зв'язується з 735G-аллелем, а не з 735А-аллелем гена *CYP11B2*; трансфекція miR-766 зменшує мРНК людської альдостерон-синтази і, відповідно, рівень протеїну (альдостерону) в клітинах кори наднирників H295R; miR-766 може пригнічувати експресію гена *CYP11B2* людини і знижувати артеріальний тиск у людей, що містять -344Т-алель [157].

Незважаючи на велику кількість генетичних досліджень у різних популяціях та етнічних групах, окремі механізми розвитку ХХН у хворих на ЕАГ не можна пояснити тільки гіпертензивною нефропатією, гемодинамічними, чи метаболічними розладами, оскільки є більш глибокі причини появи ренальної дисфункції, чи розвитку патології нирок. Окрім того, на сьогодні недостатньо, на нашу думку, вивчено участь гена суперсімейства цитохрому P450 *CYP11B2* у механізмах розвитку ХХН, а також зв'язок генетично-молекулярних та метаболічних, імунологічних і гормональних аспектів у розладах роботи сечовидільної системи.

Не має на даний момент чіткого пояснення теорія більшої сприйнятливості у окремих людей до появи ХХН, чи швидкості її прогресування через певні індивідуальні особливості з урахуванням генетичних маркерів, що потребує також додаткових досліджень. Також залишаються досі незрозумілими гендерні залежності розвитку ХХН за наявного, чи відсутнього ЦД та генетичних чинників. Все вище зазначене і зумовило необхідність подальших наукових пошуків у даному напрямку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження. Дотримання вимог біоетики.

У дослідженні прийняло участь 110 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття артеріального тиску (АТ), помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику (ССР) та 48 практично здорових осіб. Критеріям включення (за клінічно-анамнестично-інструментальним скринінгом) відповідало 100 хворих на ЕАГ, які склали дослідну групу. Серед пацієнтів, що пройшли скринінг було 25,0% чоловіків та 75,0% жінок, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Вік хворих коливався від 41 до 74 років, у середньому $59,87 \pm 8,02$ років. Контрольну групу склали 48 практично здорових людей: чоловіків 18 (37,5%), жінок – 30 (62,5%), середній вік $47,21 \pm 7,22$ років, що не відрізнялось вірогідно із групою хворих як за віком, так і за статевим розподілом. Окрім того, особи контрольної та дослідної груп не перебували у родинних стосунках.

Дослідження носило проспективний характер, одномоментне, на кшталт "case-control", виконано в галузі знань 09 – Біологія, спеціалізація – патологічна фізіологія. Набір клінічного матеріалу для дослідження проводили на базі Комунального некомерційного підприємства (КНП) "Міська поліклініка №3" м. Чернівці, з вересня 2016 року по грудень 2018 року.

У постановці клінічного діагнозу ЕАГ керувалися діючим наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, рекомендаціями Європейських товариств кардіології і гіпертензії (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension – ESC/ESH) 2018 року та Національного інституту з питань охорони здоров'я та догляду (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) 2019 року [20, 52, 177], з урахуванням типових скарг, анамнезу хвороби, життя та результатів лабораторно-інструментальних досліджень.

Дотримання вимог біоетики. Дослідження проводили із дотриманням Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (1964-2000 р.), основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 року "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісії з питань етики" та змінами до нього, внесеними Наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014.

Дослідження на етапі планування пройшло схвалення Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень при Буковинському державному медичному університеті МОЗ України (Протокол №9 від 13 червня 2016 року) і затвердження на засіданні Вченої ради БДМУ (Протокол №10 від 17 червня 2016). На засіданні Комісії з біоетики схвалено і рекомендовано до використання формуляр інформованої згоди пацієнта та карту його обстеження. Після етапу скринінгу всі обстежені дослідної та контрольної груп підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії залучення пацієнтів:

1. наявність у хворих ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття АТ, відповідно до національних вимог та рекомендацій ESH/ESC (2018) і NICE (2019) [20, 52, 177], за стабільного підвищення САТ ≥ 140 мм рт. ст., і/або ДАТ ≥ 90 мм рт.ст., яке підтверджувалось при повторних вимірюваннях АТ (не менше, ніж 2-3 рази у різні дні упродовж місяця) і об'єктивних ознак органічних гіпертензій-опосередкованих пошкоджень органів (Hypertension-mediated organ damage - HMOD) без симптомів з їх боку чи порушення функції (у всіх реєстрували гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) за даними ЕКГ і / чи ЕхоКГ);
2. вік від 30 до 75 років;
3. добровільна згода на участь у дослідженні.

Критерії вилучення з дослідження:

1. ЕАГ I і III стадій; симптоматичні (вторинна) АГ; злаякісна, чи резистентна АГ; серцева недостатність II-A – III стадії, чи вище II ФК (NYHA);
2. Перенесені в анамнезі гострі судинні катастрофи (гострий коронарний синдром: гострий інфаркт міокарда, мозковий інсульт, транзиторна ішемічна атака, тощо), гостра гіпертензивна енцефалопатія, судинна деменція, крововиливи в сітківку та ексудати в ній; концентрація креатиніну в плазмі у чоловіків >133 мкмоль/л, у жінок >124 мкмоль/л; фібриляція передсердь;
3. гострий перебіг, чи загострення хронічного запального процесу будь-якої локалізації упродовж останніх 3-х місяців;
4. активна фаза перебігу, чи нестійкої ремісії будь-яких автоімунних захворювань;
5. гіпотиреоз; ЦД першого типу, суб- і декомпенсований ЦД типу 2;
6. верифікована онкопатологія;
7. психічні та важкі психіатричні розлади, що робили неможливим контакт із обстежуваним;
8. захворювання в стадії суб-, декомпенсації незалежно від локалізації.

Дизайн / етапи дослідження:

- скринінг пацієнтів (відповідність критеріям залучення і вилучення);
- виконання базових клінічно-анамнестичних, антропометричних обстежень, лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, у тч креатинін сироватки; ліпідний профіль; імунологічних із розрахунком імуно-гематологічних індексів клітинної реактивності, неспецифічної резистентності, тощо; імуноферментних для визначення рівня альдостерону сироватки, імуно-хемилюмінісцентних для детекції вмісту у крові Цистатину-С), інструментальних (ЕКГ, ЕхоКГ) досліджень, а також SNP аналіз поліморфізму гена *CYP11B2 (C-344T)* методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (qRT-PCR); статистичний аналіз отриманих даних загалом у дослідній та контрольній групах;

- розподіл хворих на групи за змінами ШКФ (>60 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$, ≤ 60 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$), за поліморфними варіантами гена *CYP11B2* (rs1799998), з урахуванням статі та наявності супутнього ЦД 2 типу, тощо; повторне статистичне оцінювання даних;

- комплексний аналіз та узагальнення отриманих результатів; розробка нових механізмів розвитку ХХН за ЕАГ, з урахуванням отриманих даних.

Серед пацієнтів превалювали особи соціально активні, працездатного віку (рис. 2.1). Середній вік у дослідній та контрольній групах статистично значимо не відрізнявся, незважаючи на те, що поміж хворих переважали більш старші люди, аніж у контролі. Загалом серед обстежених домінували жінки над чоловіками: у дослідній групі у 3 рази, у контрольній – у 1,67 разу ($p < 0,05$) без вірогідної відмінності за статтю між групами (рис. 2.1).

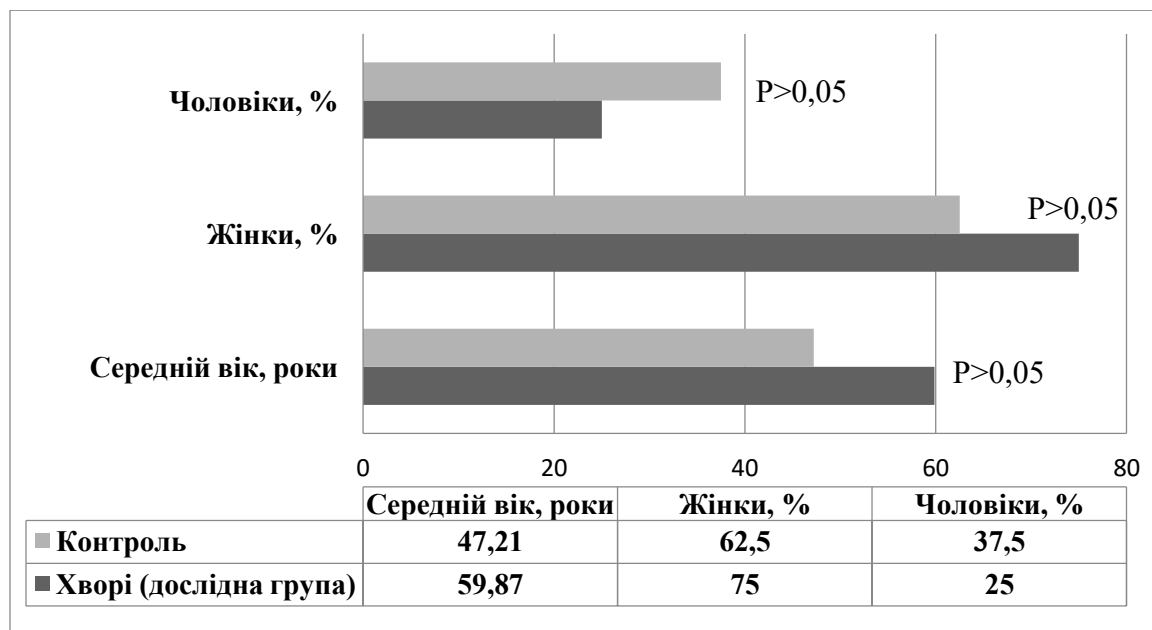


Рис. 2.1 Розподіл обстежених за статтю і віком

Сімейний анамнез по серцево-судинній патології (наявність ССЗ у батьків, чи родичів по прямій лінії у чоловіків до 55 років, у жінок – до 65 років) обтяжений у 68% ($n=68$) хворих на ЕАГ, що було у 4 рази частіше, ніж у контролі (16,67% ($n=8$); $p < 0,001$), відповідно (рис. 2.2). 18% ($n=18$)

хворих активно курили, тоді як серед практично здорових тільки 8,33% (n=4) ($p>0,05$).

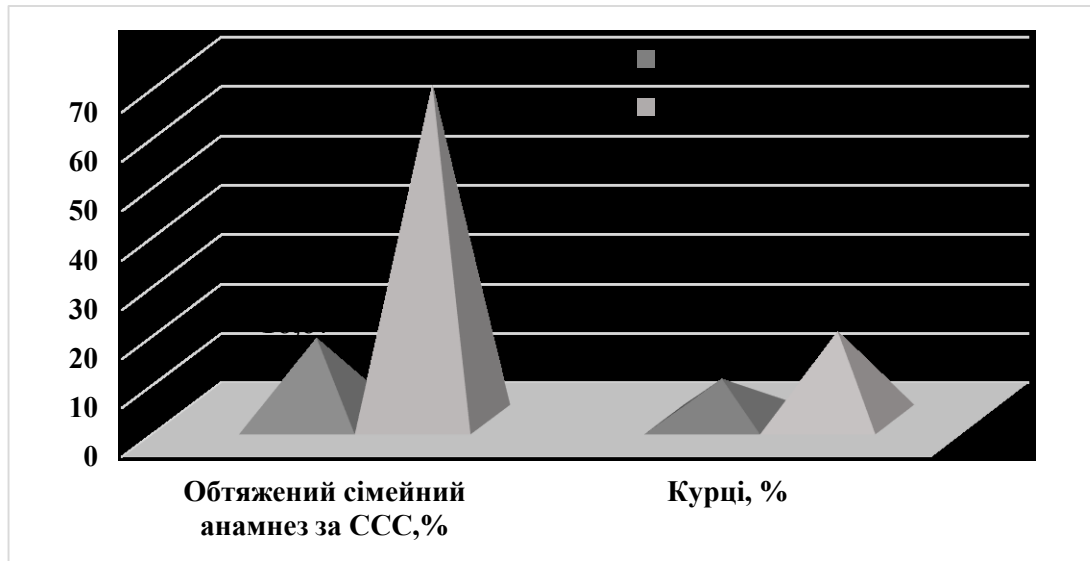


Рис. 2.2 Окремі чинники ризику серед обстежених

Середні значення антропометричних показників обв'язу талії (ОТ) та стегон (ОС), а також маси тіла у хворих вірогідно переважали над такими у групі практично здорових на 16,27%, 8,99% і 10,26% ($p<0,05$), що становило: $101,68 \pm 3,37$ проти $85,14 \pm 5,38$ см, $111,91 \pm 4,37$ проти $101,85 \pm 2,53$ см і $86,53 \pm 3,88$ проти $77,65 \pm 4,84$ кг, відповідно (рис. 2.3).

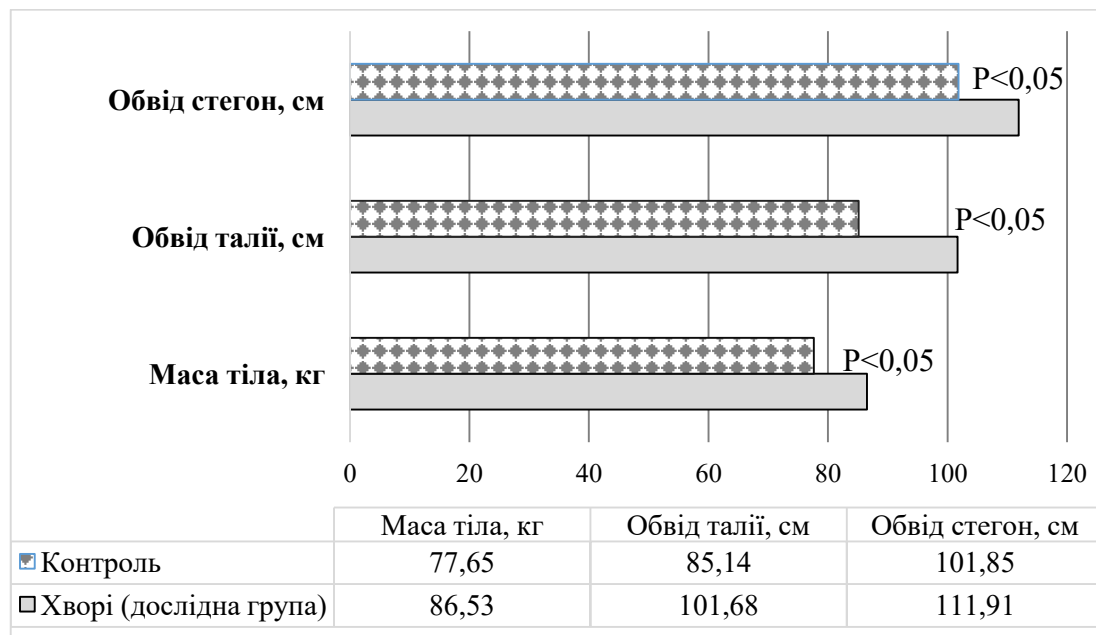


Рис. 2.3 Окремі антропометричні показники обстежених

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ, ДАТ) у осіб дослідної групи вищий за такий у контролі на 23,18% і 18,80% ($p < 0,001$) (табл. 2.1). Індекс маси тіла (ІМТ) та співвідношення ОТ/ОС також переважали у хворих на 17,35% ($p < 0,05$) і 8,79% ($p = 0,01$) відповідно. За підвищене співвідношення ОТ/ОС для жінок приймали $>0,85$ уо, для чоловіків - $>0,95$ уо.

Таблиця 2.1

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

Показники	Дослідна група, n=100 (%)	Контрольна група, n=48 (%)	p
САТ, мм рт.ст.	151,43±5,94	116,33±4,73	<0,001
ДАТ, мм рт.ст.	93,60±3,04	76,0±5,16	<0,001
ІМТ, кг/м ²	31,29±4,13	25,86±2,14	<0,05
ОТ/ОС, уо	0,91±0,03	0,83±0,04	0,01

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

У 7% пацієнтів ІМТ встановили в межах нормального значення ($<24,9$ кг/м²), у 37% (n=37) осіб виявили підвищену масу тіла (ІМТ = 25-29,9 кг/м²), майже у кожного третього (32%) ІМТ був на рівні ожиріння (ОЖ) I ступеня (ІМТ = 30,0-34,9 кг/м²), у кожного четвертого хворого (24%) діагностували ОЖ II і III ступенів (18% і 6% відповідно) – ІМТ $>35,0$ кг/м² (рис. 2.4).

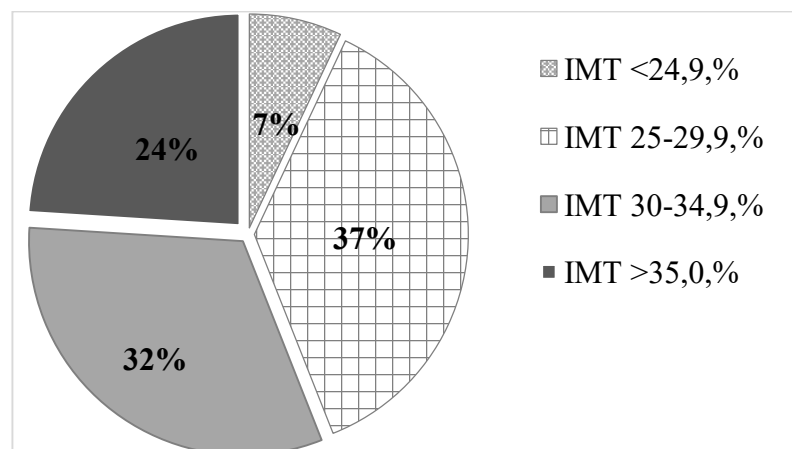


Рис. 2.4 Розподіл хворих за індексом маси тіла (%).

У 2/3 пацієнтів виявили 1-й ступінь підняття АТ (61%), майже удвічі менше було таких із 2-м ступенем АТ (32%), що становило третину від усіх хворих, і тільки у 7% спостерігали 3-й ступінь елевації АТ (рис. 2.5).

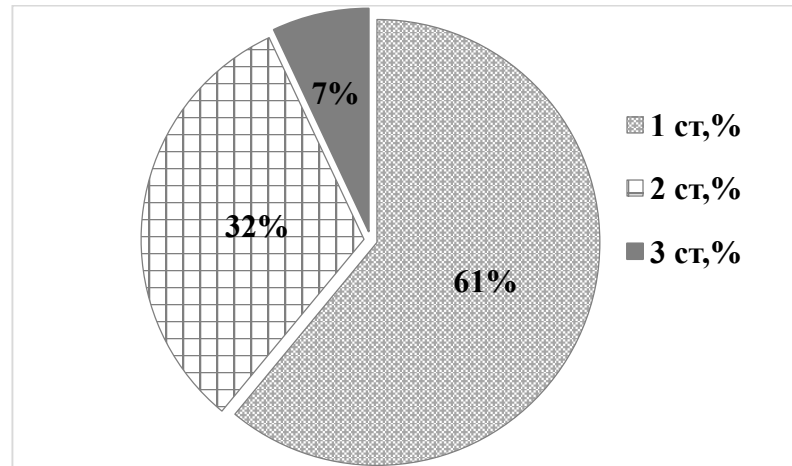


Рис. 2.5 Розподіл хворих за ступенем підйому артеріального тиску (%).

У 96 хворих на ЕАГ ШКФ (за цистатином-С) становила ≤ 90 мл/хв/1,73 м² (рис. 2.6). Серед них у 59 осіб діагностували ХХН за ШКФ (за цистатином-С) I-II стадій, і тільки у 37 пацієнтів – лабораторно підтверджена ХХН III стадії (ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м²), у яких ШКФ за цистатином-С коливалась від 60 до 49 мл/хв/1,73 м², становлячи у середньому $54,19 \pm 3,52$ мл/хв/1,73 м². Необхідно зауважити, що ШКФ за креатиніном (за формулою СКД-ЕРІ – див. підрозділ методи досліджень 2.2) була зниженою (≤ 60 мл/хв/1,73 м²) у 26 хворих на ЕАГ, а за формулою Cockcroft-Gault тільки у 18 осіб, тоді як ШКФ розрахованої за СКД-ЕРІ за цистатином-С виявили зниженою у 37 пацієнтів. Вище зазначене засвідчує, що цистатин-С є більш чутливим і раннім маркером пошкодження нирок.

У 31 (31,0%) хворого на ЕАГ діагностовано ЦД 2 типу відповідно до останніх спільних рекомендацій ESC та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes (EASD)) 2019 року (ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases 2019) [151] (рис. 2.6).

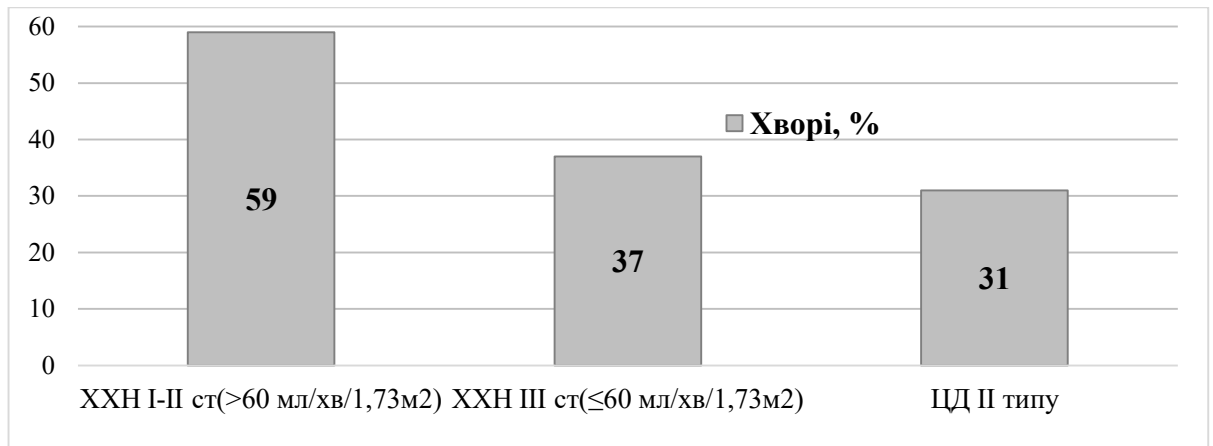


Рис. 2.6 Розподіл хворих залежно від стадії хронічної хвороби нирок за швидкістю клубочкової фільтрації та наявністю цукрового діабету типу 2

Із коморбідної патології майже у 1/3 пацієнтів спостерігали ІХС (стабільну стенокардію напруги I-II ФК) – 34% (n=34), у 12% (n=12) осіб – хронічну дисциркуляторну енцефалопатію I-II ст, у 49% (n=49) – хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у фазі ремісії, у 14% (n=14) пацієнтів – залізо- і/чи вітамін В₁₂-фолієво дефіцитну анемію, у 31% (n=31) – ЦД 2 типу. У всіх хворих діагностовано ГЛШ за даними ЕКГ і/чи ЕхоКГ.

Розподіл на групи спостереження проводили за рівнем ШКФ (>60мл/хв/1,73м², чи ≤60мл/хв/1,73м²), залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), з урахуванням статі та наявності супутнього ЦД 2 типу.

2.2. Методи досліджень

Відповідно до мети і завдань дослідження у роботі застосовано наступні методи: антропометричні, загальноклінічні (ЗАК, ЗАС, білок сечі) і біохімічні аналізи (глюкоза венозної крові, ферменти печінки – аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, загальний білок, креатинін, сечовина); імунологічних із розрахунком імуно-гематологічних індексів клітинної реактивності, неспецифічної резистентності, тощо; інструментальні дослідження

(офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, сонографія нирок, за потреби – КТ нирок); спектрофотометричні (загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди (ТГ) / триацилгліцероли, холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із розрахунком індексу атерогенності (ІА)); імунохемилюмінесцентний (цистатин-С сироватки) та імуноферментний методи (альдостерон сироватки); генетичне дослідження (qRT-PCR (ПЛР) для визначення поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998)); статистично-аналітичні. Всіх хворих проконсультовано неврологом і офтальмологом.

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

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

2.2.1. Верифікація ураження нирок

ХХН верифікували за рекомендаціями Національної нефрологічної спілки США (National Kidney Foundation (NKF) "Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO, 2012) [123] та на підставі рекомендацій групи

експертів Державної установи "Інститут нефрології НАМН України" затверджених на IV національному з'їзді нефрологів України (2013): наявність ознак ураження нирок та/або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73м² упродовж 3-х і більше місяців, незалежно від їх причини.

ШКФ розраховували за формулою СКД-EPI з урахуванням концентрації креатиніну і цистатину-С (залежно від статі), а також формулою Cockcroft-Gault. За знижений приймали показник ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м² (клінічно значима III стадія ХХН, за відсутності інших ознак ураження нирок) [129].

Маркери ураження нирок ідентифікували за наступними структурними, або функціональними порушеннями нирок, із або без зниження ШКФ тривалістю ≥ 3 міс, відповідно до рекомендацій KDIGO [129]:

- альбумінурія >30 мг/добу (або протеїнурія >150 мг/добу); або співвідношення альбумін/креатинін сечі >3 мг/ммоль або > 30 мг/г);
- зміни осаду сечі (гематурія, еритроцитарні циліндри, зернисті циліндри, лейкоцитарні циліндри, жирові тіла);
- електролітні та інші зміни, пов'язані з порушеннями функції ниркових каналців (при нирковому тубулярному ацидозі, нефрогенному нецукровому діабеті, синдромі Фанконі, цистинурії);
- порушення виявлені при гістологічному обстеженні ниркової тканини;
- структурні порушення, виявлені при інструментальному обстеженні (сонографія нирок, чи, за потреби, КТ нирок), такі як: полікістоз, дисплазія нирок, гідронефроз внаслідок обструкції, кортикальні інфаркти нирок як результат міхурно-сечовивідних рефлюксів, стеноз ниркових артерій, тощо;
- перенесена трансплантація нирки в анамнезі.

Для встановлення стадії ХХН за ШКФ (eGFR) скористались формулами Cockcroft-Gault та СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [120, 129, 167]. Розрахунок ШКФ за формулою Cockcroft-Gault для чоловіків і жінок (формули 2.1, 2.2):

$$\text{рШКФ жінки} = 1,05 \times ((140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / \text{креатинін крові}) \quad (2.1)$$

$$\text{рШКФ чоловіки} = 1,23 \times ((140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла(кг)} / \text{креатинін крові}), \quad (2.2)$$

де маса тіла – в кг;

креатинін крові – в $\mu\text{моль/л}$.

Розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕРІ з урахуванням статі за рівнів креатиніну крові (формули 2.3, 2.4):

- ШКФ чоловіки = $141 \times ((S_{\text{Креатинін}} / 0,9)^{-a}) \times 0,993^{\text{вік}} \times (1,159 \text{ для афроамериканців}), \quad (2.3)$

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 = $144 \times ((S_{\text{Креатинін}} / 0,7)^{-a}) \times 0,993^{\text{вік}} \times (1,159 \text{ для афроамериканців}), \quad (2.4)$

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 $> 0,7$, $a = -1,209$.

Розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕРІ з урахуванням статі за рівнів цистатину-С крові (формули 2.5, 2.6):

- ШКФ чоловіки = $133 \times ((C_{\text{Цис-С}} / 0,8)^{-a}) \times 0,996^{\text{вік}} \quad (2.5)$

- ШКФ жінки = $124 \times ((C_{\text{Цис-С}} / 0,8)^{-a}) \times 0,996^{\text{вік}}, \quad (2.6)$

де $C_{\text{Цис-С}}$ - концентрація Цистатину-С в сироватці крові (в мг/л);

a – коефіцієнт за Цистатину-С $\leq 0,8$, $a = -0,499$; $C_{\text{Цис-С}} > 0,8$, $a = -1,328$.

2.2.2. Визначення вмісту альдостерону, цистатину-С, ліпідів.

Дослідження вмісту альдостерону сироватки

Рівень альдостерону в сироватці крові визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу (ELISA) згідно з інструкціями виробника (Aldosterone®, DRG, Німеччина) на пристрої "StatFax 303" (США). Для цього використали титрувальну планшетку на 96 лунок, покритих полікло-

нальними антитілами (кролика), специфічними до антигенного сайту альдостерону людини. Стандарти та зразки крові піпетували в лунки, а ендогенний альдостерон, присутній у зразку пацієнта, конкурував із кон'югатом стрептавідин + пероксидаза хрому і зв'язувався з лунками з іммобілізованим антитілом. Після інкубації лунки промивали і незв'язаний кон'югат вимивали. Потім в лунки додавали субстратний розчин тетраметилбензидину (ТМБ) і колір змінювався пропорційно до кількості зв'язаного альдостерону. Стоп-розчин, що містив 0,5М H_2SO_4 , змінив колір із синього на жовтий. Інтенсивність забарвлення була зворотна концентрації альдостерону і вимірювалася в оптичних одиницях (450 нм) із наступною конверсією в пг/мл.

Оцінка сироваткового цистатину С

Вміст цистатину-С у сироватці крові визначали за допомогою аналізу імунної хемілюмінесценції на пристрої "Maglumi 1000 Plus" ("Snibe", Китай) відповідно до інструкції виробника набору реагентів (CysC® "Dialab", Австрія). Для побудови калібрувальної кривої використовували калібратор "Cystatin C Caribrator Set" ("Dialab", Австрія) та набір контролів "Cystatin C Control Set" ("Dialab", Австрія) на основі сироватки людини в якості еталонного зразка. Принцип методу ґрунтувався на вимірюванні концентрації нерозчинних імунних комплексів антиген-антитіло, що утворюються при додаванні зразка сироватки на CysC латекс поверхні мікротитруючих лунок, сенсibilізованих козячими антитілами. Інтенсивність фарбування (помутніння) з утворенням нерозчинних імунних комплексів антиген-антитіло реєстрували за допомогою аналізатора. Оскільки цистатин С, як інгібітор цистеїнової протеїнази, має невелику молекулярну масу (близько 13,250 дальтон), утворюється при постійній швидкості і вільно фільтрується здоровою ниркою, тому є чутливим маркером її функції. Концентрація цистатину С повністю залежить від ШКФ: зниження ШКФ призводить до його зростання в крові. Рівень цистатину С не залежить від м'язової маси та харчування, на відміну від креатиніну, де вище вказані фактори визначають його рівень у

крові. Окрім того, підвищення рівня креатиніну не виявляється допоки ШКФ не зменшиться приблизно на 50%.

Визначення ліпідних фракцій

Профіль ліпідів крові включав оцінку загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів / тригліцеридів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів високої та низької щільностей (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) у зразках сироватки крові за допомогою реагентів "BioSystem" S.A. (Іспанія) та "Triglycerides SL Mono" і "Cholesterol PAP SL Mono" ("Біофарма", Франція-Україна), на спектрофотометрі "FP" (Фінляндія) з довжиною хвилі 500 ± 20 нм [11, 39, 89,151]. Індекс атерогенності (ІА) в уо розраховували за формулою 2.7:

$$\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.7)$$

ТГ отримували шляхом розщеплення гліцеролів ліпопротеїніліпазою з утворенням вільних жирних кислот (ВЖК) і гліцеролу. Після додавання реагентів із вмістом гліцеролкінази і наступним окисненням гліцерол-3-фосфат-оксидазою отримували хінонімін, інтенсивність забарвлення якого була прямо пропорційна концентрації ТГ у дослідному зразку.

ХС ЛПВЩ визначали методом преципітації складових ХС ЛПНЩ вольтфраму фосфору та іонами магnezії з наступним центрифугуванням зі швидкістю 4000 об/хв, 10 хвилин, за кімнатної температури. У супернатанті визначали ХС ЛПВЩ вище описаним методом.

ХС ЛПНЩ розраховували за формулою 2.8:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС в супернатанті} \text{ (ммоль/л)}. \quad (2.8)$$

Відповідно до національних та рекомендацій ESC і Європейського товариства атеросклерозу (EAS) з менеджменту дисліпідемії [17, 19, 41, 93, 159] за таргетні (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 [39, 151].

Рівень "цільового" рівня ІА для осіб молодше 30 років становить <2,5 умовних одиниці (уо), ≥30 років ІА <3,5 уо.

2.2.3. Дослідження окремих ланок системи імунного захисту: клітинної та загальної імунологічної реактивності, неспецифічних резистентності і протиінфекційного захисту, адаптаційного напруження.

Аналіз клітинної та загальної імунологічної реактивності, неспецифічної резистентності, неспецифічного протиінфекційного захисту та адаптаційного напруження проводили за імуно-гематологічними показниками та індексами, розрахованими на підставі розширеного загального клінічного аналізу крові, який виконали на автоматичному гематологічному аналізаторі CELL-DYN 3700 SL ("Abbott Laboratories", США). Розраховували лейкоцитарні індекси інтоксикації (ЛІІ) за Я.Я. Кальф-Каліфа, за Б.А. Рейсом, гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим, гематологічний індекс за Химичем, модифікований ЛІІ, показник інтоксикації, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), індекс клітинної реактивності, індекс зсуву лейкоцитів, нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт, індекс неспецифічної реактивності організму, адаптаційний індекс, лімфоцитарний індекс, лейкоцитарний індекс, індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, індекс зсуву лейкоцитів, індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ, індекс імунологічної реактивності організму, індекс алергізації [1, 2, 24, 31, 220].

Для визначення інформативності змін показників системи імунітету, як можливих прогностичних чинників, визначали ступінь імунологічних порушень (СПП) кожного показника за формулою 2.9:

$$\text{СПП} = (\text{Показник хворого} / \text{референтний показник} - 1) \times 100\%. \quad (2.9)$$

За наявності імунодефіциту показник був негативним (-), знак "+" свідчив про гіперфункцію імунної системи. Значення результату в межах 1-

33% трактували як I ступінь імунологічних порушень (СПП), 34-66,7% - II ступінь, більше 66,7% - III ступінь.

Адаптаційний індекс (АІ) (синоніми - лімфоцитарний коефіцієнт, коефіцієнт резистентності, сумарний показник неспецифічної реактивності Л.Х. Гаркаві, індекс стресу) визначає рівень реактивності та адаптаційного потенціалу організму людини [1, 2]. АІ вираховують, як індекс співвідношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів. За величиною даного показника визначали типи адаптаційних реакцій організму:

- *фізіологічні реакції*: реакція тренування (АІ = 0,3-0,47 ум.од.; лімфоцити – 21-27%); реакція спокійної активації (АІ = 0,48-0,68; лімфоцити – 28-33%), підвищеної активації (АІ = 0,69-0,90; лімфоцити – 34-42%);
- *патологічні реакції*: стресу (АІ = 0,07-0,29 ум. од.; лімфоцити <20%); переактивації (АІ >0,90; лімфоцити >43%); реакція неповноцінної адаптації (лейкоцити периферійної крові – $\leq 4,0 \times 10^9/\text{л}$).

2.2.4. Генетичні методи дослідження.

Для вивчення поліморфізму гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтази (*CYP11B2*, rs1799998) у обстежених брали цільну венозну кров вранці, натще з ліктьової вени, у вакутайнери об'ємом 2,7 мл, із напильненням ЕДТА в якості антикоагулянту ("Erpendorf" Німеччина). Оскільки дослідження носило одномоментний характер, промоторну ділянку вище зазначеного гена вивчали один раз, після проходження скринінгу і підписання інформованої згоди. Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з цільної крові за допомогою комерційної тест-системи "Проба-Рапид-Генетика" (ООО "НПО ДНК-Технология", РФ) із використанням центрифужних фільтрів.

Промоторну ділянку ДНК генотипували за допомогою TaqMan зондів на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems ("Bio-Rad Laboratories, Inc.", США). Якісну ПЛР в режимі реального часу (qPCR-

RT) для TaqMan генотипування виконали відповідно до інструкції виробника ("Applied Biosystems", США) із комплектом реагентів для ампліфікації "КардиоГенетика Гипертония" ("НПО ДНК-Технология", РФ).

Згідно каталогу GaPPlus-NHGRI, GWAS та dbGap (U.S. National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information) досліджуваний промотор гена *CYP11B2* розташований на 8 хромосомі, довге плече, 24.3 (8q24.3) (рис. 2.7). Локація SNP мутації гена *CYP11B2* (-344C/T) на 8-й хромосомі: від 142,910,559 до 142,917,843 пар нуклеотидів (NCBI).



Рис. 2.7 Локація гена *CYP11B2* (-344C/T) на 8-й хромосомі

Готували робочу суміш для постановки реакції ампліфікації фрагмента гена *CYP11B2* (344C>T), відповідно до інструкції виробника реагентів "КардиоГенетика Гипертония" ("НПО ДНК-Технология", РФ), розносили її по окремих пробірках, потім додавали ДНК пацієнта. В суміш для ампліфікації вводили сигнальні зонди, які містили флуоресцентні мітки Fam (зразки, гомозиготні по каналу Fam за C-алелем гена *CYP11B2* (344C>T)) і Hex (зразки гомозиготні по каналу Hex за T-алелем даного гена) з метою детекції дуплексів, утворених ампліконами та сигнальними зондами під час температурного плавлення після ПЛР. Пробірки з готовою ампліфікаційною су-

мішню переносили в термоциклер. Результати фіксації програмним забезпеченням ампліфікатора температури плавлення сигнальних зондів, що зумовлено частковою (нижча температура), чи повною (вища температура) комплементарністю зонда до ДНК-мішені амплікона і результує різним рівнем флюоресценції і відповідними температурними графіками наведеними на рисунку 2.8.

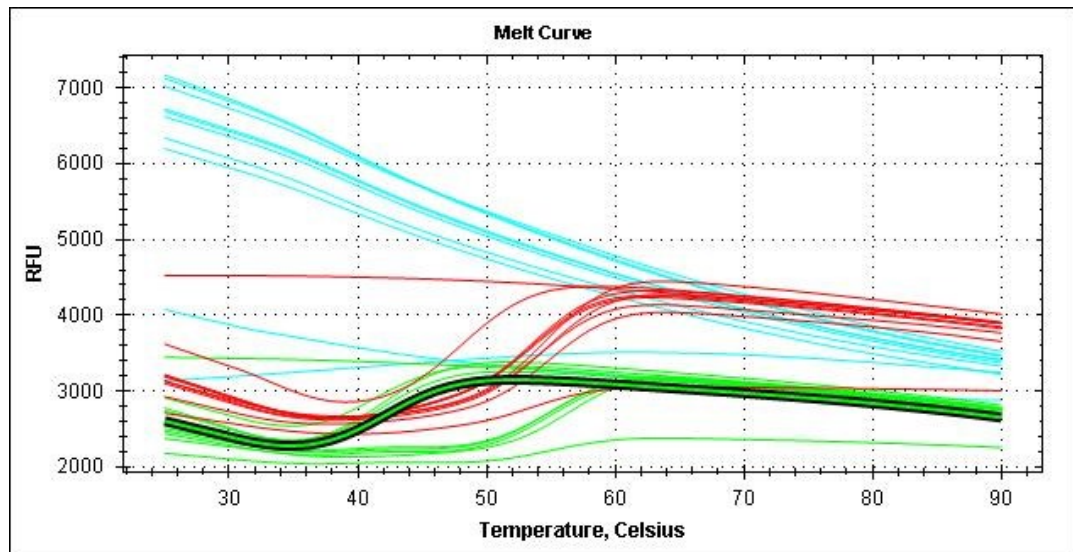


Рис. 2.8 Температурні бари в детекції поліморфізму гена *CYP11B2* (344C>T) у обстежених. Примітка. Синім позначено зразки, гомозиготні за *C*-алелем (визначаються каналом Fam); зелені – зразки гомозиготні за *T*-алелем (канал Hex); червоні – зразки гетерозиготи (*TC*); жовтий колір – сумнівні, чи недостовірні результати.

Температури плавлення продуктів ампліфікації гена *CYP11B2* залежно від генотипів наведено в таблиці 2.2.

Аналіз ампліфікації фрагментів ДНК (ампліконів) гена *CYP11B2* (344C> T) виконано ліцензованим програмним забезпеченням CFX96 RT-PCR Detection System (Microsoft, США). Отримані зображення циклів ампліфікації та повного протоколу qRT-PCR дослідження поліморфізму гена *CYP11B2* 344C>T із вказанням температури і тривалості кожного циклу (hot-start, передплавлення, плавлення, відпал, синтез, елонгація) наведено на рисунках 2.9 і 2.10.

Таблиця 2.2

Температури плавлення продуктів ампліфікації гена *CYP11B2* (344C>T)

Генотипи гена <i>CYP11B2</i>	Температури плавлення ампліконів	
	Фам-канал, °C	Нех-канал, °C
СС-генотип	56,5	48,0
ТТ-генотип	42,0	54,3
СТ-генотип	55,0	53,0

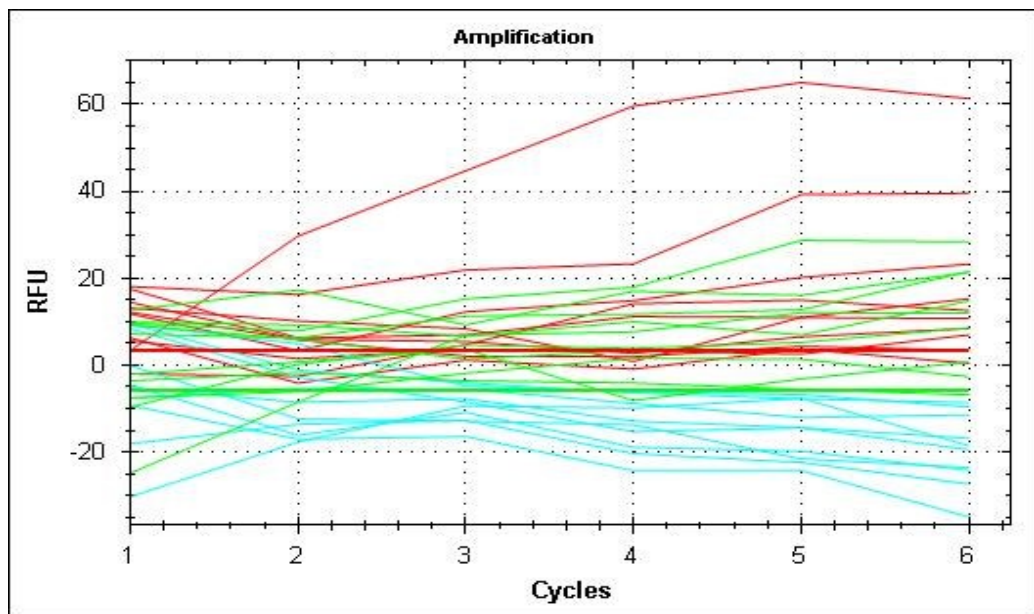


Рис. 2.9 Результати ампліфікації 344C>T поліморфізму гена *CYP11B2*. Примітка. Синій колір – носії СС-генотипу; зелений – носії ТТ-генотипу; червоні – зразки ТС-гетерозигот.

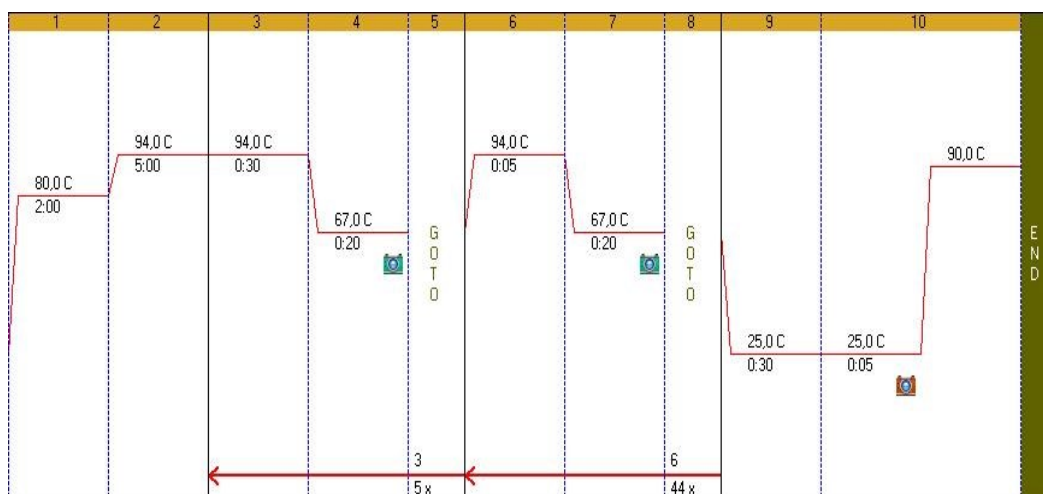


Рис. 2.10 Повний qRT-PCR-протокол дослідження поліморфізму гена *CYP11B2* (344C>T).

Результати продуктів ампліфікації фрагментів ДНК (ампліконів) гена *CYP11B2* наведено на рисунку 2.11. Отримані зображення аналізували за допомогою ліцензійної комп'ютерної програми Bio-Rad RealTime Software (Microsoft, USA).

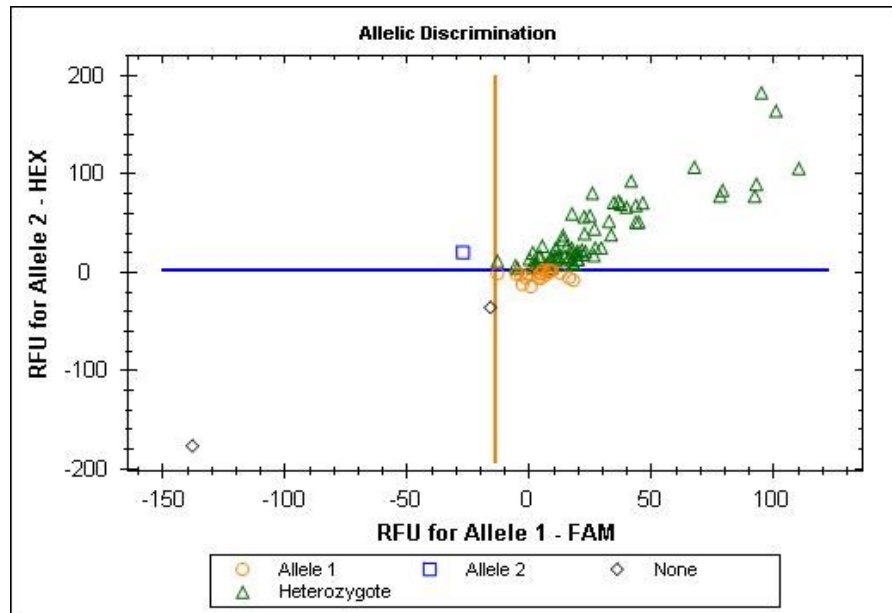


Рис. 2.11 Дискримінація алелей і генотипів $344C>T$ поліморфізму гена *CYP11B2* загалом. Примітка. о Allele 1 – носії CC генотипу; □ Allele 2 – носії TT генотипу; Δ Heterozygote – носії CT генотипу; ◇ None - недетерміновано.

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

Для вивчення відмінностей між середніми показниками у трьох і більше групах (у т.ч. за генотипами гена *CYP11B2*) використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA – analysis of variance) із критерієм *Fisher*. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

Для аналізу комплексного впливу потенційних предиктів на розвиток ХХН у хворих на ЕАГ залежно від генотипів гена *CYP11B2* ($344C > T$), а також апроксимації та інтерполяції можливих причинних зв'язків такого впливу застосували багатофакторний покроковий лінійний регресійний аналіз. Для побудови дискретної математичної моделі обрано бінарні, порядкові, чи кількісні відклики, залежно від показників, із поліноміальною лінією тренда (ступінь полінома 3). Отримані залежності моделювали рівняннями логіт регресії, чи пробіт регресії. Моделі вважали інформативними за коефіцієнта множинної кореляції (R) і детермінації (R^2) $> 0,7$ і $> 0,5$, відповідно, а також дієвими і спроможними за $p < 0,05$. Окрім того, зв'язок показників вивчали за допомогою рангової біваріантної кореляції (r) за *Spearman*, та параметричної за *Pearson*.

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* [23, 25].

Досліджувані показники, як маркери ризику, ідентифікували методами клінічної епідеміологічної статистики [23]. Оцінювали відносний ризик (*RelR*), відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*) і 95% довірчі інтервали [*95% CI*] відношення ризиків та шансів. Фактор ризику вважали клінічно значимим за $OR > 1,2$. Протективним ефектом стосовно появи ознаки в популяції володів показник $OR < 0,8$ [23, 25]. Фактори ризику /протекції вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Матеріали розділу 2 викладено в наступних публікаціях:

1. *Dzhuryak V, Sydorchuk L, Sydorchuk A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, Knut R, Sheremet M, Ivashchuk S, Petrynych O, Kazantseva T, Nikyfor L, Melnychuk L, Sokolenko A, Yarynych Yu, Semianiv M, Repchuk Yu, Voroniuk K, Sydorchuk R, Sokolenko L, Iftoda O, Kushnir O. 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*
2. Sydorchuk L, *Dzhuryak V, Sydorchuk A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, Kshanovska A, Iftoda O, Tkachuk O, Kyfiak P, Popovich, Khomko O, Sydorchuk 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*
3. Sydorchuk LP, *Dzhuryak VS, Sydorchuk AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, Iftoda OM, Kushnir OV, Popovych AI, Sydorchuk RI. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *PharmacologyOnLine*. 2020;2:230-242.*
4. Джуряк ВС. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. *Буковинський медичний вісник*. 2020; Т.24,№1(93):67-73.
5. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП. Спосіб прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних маркерів: патент на корисну модель №142110 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12172; патентовласник Джуряк ВС, Сидорчук ЛП (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.

6. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Спосіб діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від генетичних та метаболічно-гормональних передиспозицій: патент на корисну модель №142109 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12167; патентовласник Сидорчук ЛП, Джуряк ВС (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.

7. Dzhuryak V, Sydorчук L. Chronic kidney disease development in patients with arterial hypertension depending on clinical and laboratory predictors. 8th International Congress of Pathophysiology (5-8 September, Bratislava). *Pathophysiology*. 2018; 25(3):167.

8. Sydorчук A, Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук I, Sydorчук I, Plehutsa O, Sydorчук R, Vakarchuk A, Plehutsa M, Plehutsa N. Pathogenetic associations of kidney impairment, endothelial and intestinal inflammation. Building Bridges in IBD Symposium (13-14 September, 2019, Brussels). Brussels: 2019. P.77.

9. Dzhuryak V, Sydorчук L. Clinical Markers of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension. Мат. Всеукраїнської наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи" (17-18 жовтня, 2019, Чернівці). Чернівці: 2019. С.19-20.

10. Dzhuryak VS. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with chronic kidney disease in patients with arterial hypertension. Мат. 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (10, 12, 17 лютого, 2020, Чернівці). Чернівці: 2020. С.209-210.

11. Джуряк ВС. Клітинна реактивність організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. Мат. міжнародної наук-практ. конф. "Сучасний вимір медичної науки та практики" (08-09 травня, 2020, Дніпро). Дніпро: 2020. С.49-50.

РОЗДІЛ 3

РОЛЬ ГЕНА ЦИТОХРОМУ 11 β 2 АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗИ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Синтез та активність альдостерону, що виробляється в клубочковій зоні кори надниркових залоз кодується низкою генів, у тч геном цитохрому 11 β 2 альдостерон-синтази (*CYP11B2*). Гіперпродукція альдостерону може бути як за умов нормальної ренін-ангіотензинової стимуляції (первинний гіперальдостеронізм), так і за підвищеної активації РААС, внаслідок збільшеного синтезу і активності реніну, що призводить до порушень водно-електролітного обміну (вторинний гіперальдостеронізм). Окрім активності РААС, процес секреції гормону залежить від гіпоталамо-гіпофізарних факторів - адренокортикотропного гормону (АКТГ) і дофаміна, рівня іонів натрію (Na^+) і магнію в крові (Mg^{2+}); впливу зовнішніх чинників: стрес знижує контррегулюючі фактори активності реніну і рецепторів ангіотензину I; тяжке фізичне навантаження; тривалий прийом гепарину, β -блокаторів, кортикостероїдів, сечогінних; високо сольова дієта, тощо. Активація загальної та локальної РААС результує синтезом потужного вазоконстриктора ангіотензину II, який, своєю чергою, стимулює вироблення альдостерону ауто-, чи паракринним шляхами, розвиток набрякового синдрому, індукує гіпертрофію кардіоміоцитів (КМЦ) та клітин гладеньких м'язів судин, гіперплазію фібробластів міокарда, синтез матрикса сполучної тканини [128, 208]. Зрештою, підвищується ризик АГ, аритмій (фібриляції передсердь у осіб із серцевою недостатністю), мозкового ішемічного інсульту та раптової серцевої смерті у 10-12 разів [101, 239, 247], а також ураження нирок [186].

Незважаючи на чисельні дослідження механізмів розвитку АГ, на сьогодні недостатньо даних за участь гена суперсімейства цитохрому P450 *CYP11B2* у механізмах розвитку ХХН, а генетично-молекулярні аспекти фо-

рмування "гіпертензивної нефропатії" з урахуванням метаболічних і гормональних розладів, а також імунологічної відповіді макроорганізму залишаються мало вивченими, що потребує подальших досліджень.

3.1. Асоціація гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтази *CYP11B2* (rs1799998) із розвитком хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію

Метою даного підрозділу роботи є встановлення ролі поліморфізму гена *CYP11B2* (-344C/T) у патогенезі ХХН у хворих на ЕАГ.

Розподіл генотипів та алелей 344C>T поліморфізму гена *CYP11B2* у хворих на первинну АГ та групі контролю вірогідно не відрізнявся (табл. 3.1). Зі 144 виділених алелей дослідної групи домінував мутаційний Т-алель над С-алелем на 11,12% ($\chi^2=3,56$; $p=0,038$), тоді як у контрольній групі розподіл був паритетним ($p>0,05$).

Таблиця 3.1

Розподіл генотипів та алелей 344C>T поліморфізму гена *CYP11B2* у хворих на первинну артеріальну гіпертензію

Поліморфні варіанти гена <i>CYP11B2</i>		Дослідна група, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)	ВШ [95% CI]	χ^2 p
<i>CYP11B2</i> (344C>T), n (%)	CC	14 (19,44)	14 (29,17)	0,59 [0,25-1,38]	$\chi^2=1,52$ $p>0,05$
	TC	36 (50,0)	20 (41,67)	1,40 [0,67-2,92]	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
	TT	22 (30,56)	14 (29,17)	0,93 [0,42-2,10]	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
χ^2 ; p		$\chi^2=1,61$; $p>0,05$		-	-
<i>CYP11B2</i> (344C>T), n (%)	С-алель	64 (44,44)	48 (50,0)	0,80 [0,48-1,34]	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
	Т-алель	80 (55,56)	48 (50,0)	1,25 [0,74-2,10]	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
χ^2 ; p		$\chi^2<1,0$; $p>0,05$		-	-

Примітка. ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість

Аналіз гетерозиготності $344C>T$ поліморфізму гена *CYP11B2* у хворих на первинну АГ засвідчив незначний надлишок ($F=-0,01$), натомість із дефіцитом інбридингу у контролі ($F=0,17$), що загалом не порушувало очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ($p>0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Аналіз гетерозиготності $344C>T$ поліморфізму гена *CYP11B2* у хворих на первинну артеріальну гіпертензію

Групи, n	Генотипи гена, n (%)			P_C	P_T	H_0	H_E	F	χ^2	P
	CC	TC	TT							
Хворі, n=72 (%)	14 (19,44)	36 (50,0)	22 (30,56)	0,44	0,56	0,50	0,49	-0,01	<1,0	>0,05
Контроль, n=48 (%)	14 (29,17)	20 (41,67)	14 (29,17)	0,50	0,50	0,42	0,50	0,17	<1,0	>0,05
Всього, n=120 (%)	28 (23,33)	56 (46,67)	36 (30,0)	0,47	0,53	0,47	0,50	0,06	<1,0	>0,05

- Примітки: 1. P_C – відносна частота *C* алеля; P_T – відносна частота *T* алеля.
 2. H_0 – фактична гетерозиготність; H_E – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу.
 3. χ^2_p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.
 4. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Результати алельної дискримінації гена *CYP11B2* наведено на рисунках 3.1, 3.2. Отримані зображення аналізували за допомогою ліцензійної комп'ютерної програми Bio-Rad RealTime Software (Microsoft, USA).

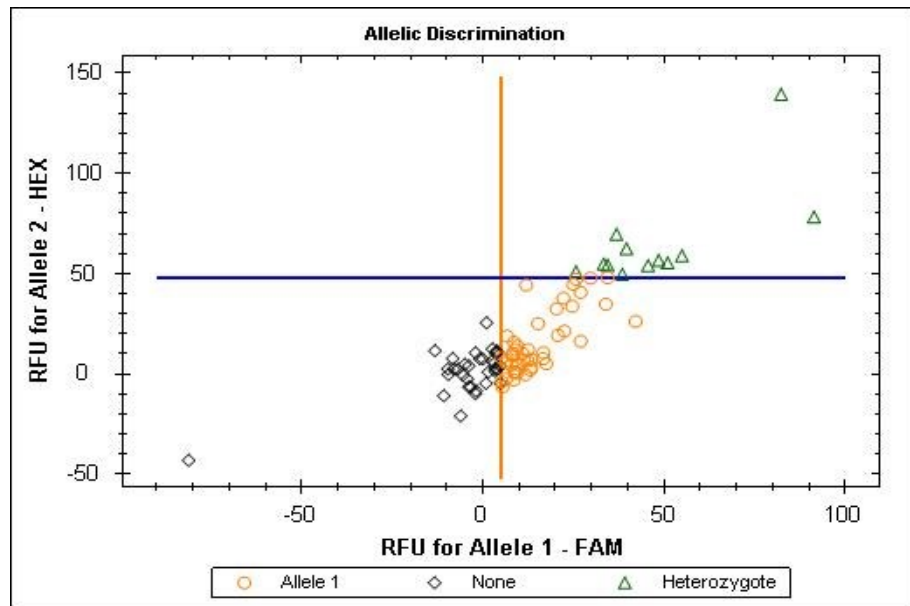


Рис. 3.1 Дискримінація алелів і генотипів $344C>T$ поліморфізму гена *CYP11B2*. Примітка. \circ Allele 1 – носії CC генотипу; \diamond None - недетерміновано; Δ Heterozygote – носії CT генотипу.

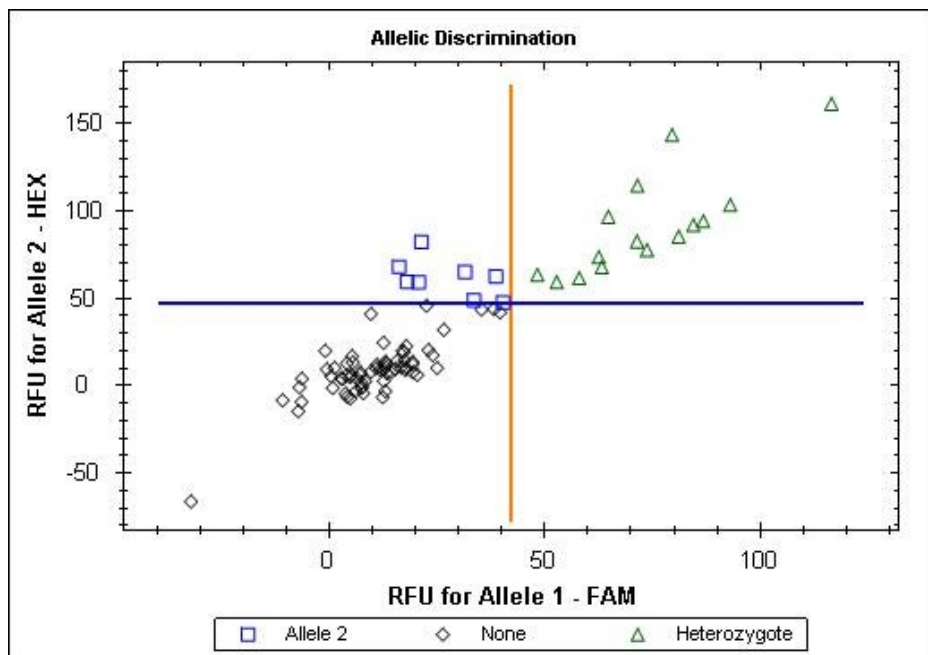


Рис. 3.2 Дискримінація алелів і генотипів $344C>T$ поліморфізму гена *CYP11B2* загалом. Примітка. \square Allele 2 – носії TT генотипу; \diamond None - недетерміновано; Δ Heterozygote – носії CT генотипу.

Температурні криві плавлення сигнальних зондів за мітками флуоресценції для каналів Fam і Hex (Fam/Fam гомозигота – *CC*-генотип гена *CYP11B2* ($344C>T$); Hex/Hex гомозигота – *TT*-генотип; Fam/Hex гетерозигота – *CT*-генотип) зафіксовані програмним забезпеченням термоциклера наведено на рисунку 3.3.

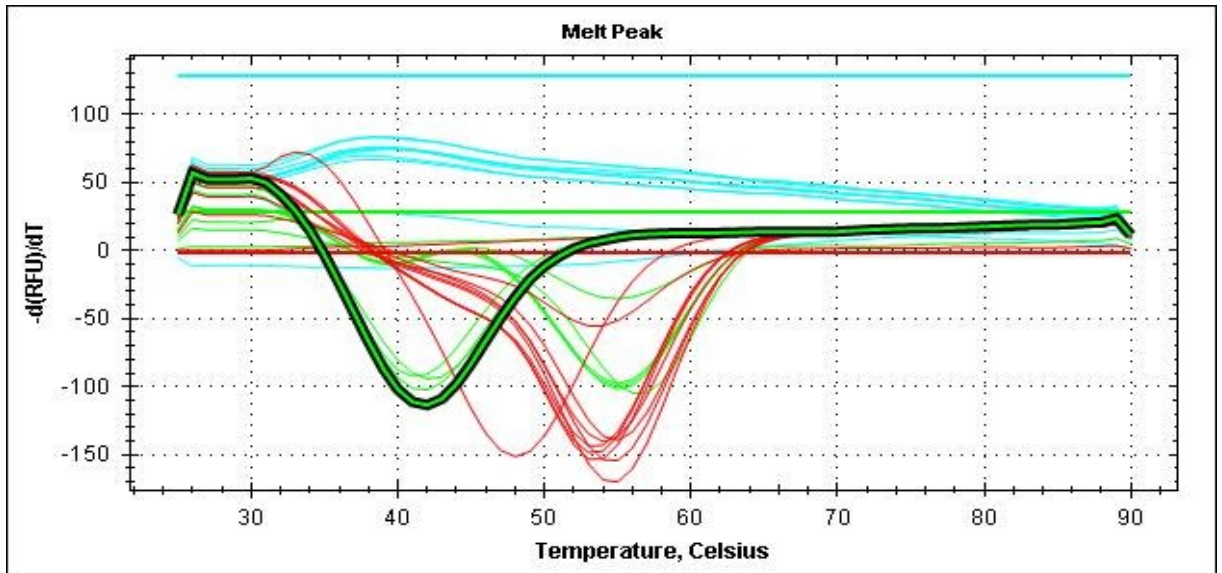


Рис. 3.3 Температурні бари в аналізі $344C>T$ поліморфізму гена *CYP11B2* у хворих на первинну артеріальну гіпертензію та контролі.

Примітка. Синім позначено зразки, гомозиготні за *C*-алелем гена *CYP11B2* ($344C>T$), визначаються каналом Fam; зелені – зразки гомозиготні по каналу Hex (*T*-алель); червоні – зразки гетерозиготи (*TC*); жовтий колір – сумнівні та недостовірні результати.

Моделі успадкування схильності до первинної АГ з урахуванням $344C>T$ поліморфізму гена *CYP11B2* наведено в таблиці 3.3. Найдієвішою є домінантна модель за найнижчого критерія Акайке (AIC) 16,30 ($p>0,05$). Відповідно до даної моделі, у носіїв *T*-алеля ризик генетичної реалізації схильності до ЕАГ зростає 1,7 разу.

Розподіл поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C>T$) у хворих на первинну АГ та у контролі з урахуванням статі наведено в таблиці 3.4. Алейний розподіл засвідчив, що у групі практично здорових відносна частота жінок носіїв дикого *C*-алеля на 12,5% більша, аніж у жінок хворих на ЕАГ

($\chi^2=3,81$; $p=0,035$). Натомість, серед носіїв *T*-алеля відносна частота жінок із ЕАГ превалювала над такою у групі контролю на 10,42% ($p=0,061$).

Таблиця 3.3

Моделі успадкування схильності до первинної артеріальної гіпертензії з урахуванням 344C>T поліморфізму гена *CYP11B2*

Генотипи	Контроль, n=48	Хворі, n=72	ВШ (95% ДІ)	p	AIC
<i>Кодомінантна модель, df=1</i>					
CC	14 (29,2%)	14 (19,4%)	1,0	0,45	18,2
TC	20 (41,7%)	36 (50,0%)	1,8 (0,72-4,57)		
TT	14 (29,2%)	22 (30,6%)	1,57 (0,58-4,32)		
<i>Домінантна модель, df=1</i>					
CC	14 (29,2%)	14 (19,4%)	1,00	0,22	16,3
TC + TT	34 (70,8%)	58 (80,6%)	1,71 (0,72 – 4,04)		
<i>Рецесивна модель, df=1</i>					
CC + TC	34 (70,8%)	50 (69,4%)	1,0	0,87	17,77
TT	14 (29,2%)	22 (30,6%)	1,07 (0,48-2,41)		
<i>Наддомінантна модель, df=2</i>					
CC + TT	28 (58,3%)	36 (50%)	1,0	0,37	16,99
TC	20 (41,7%)	36 (50%)	1,40 (0,67 – 2,95)		
<i>Аддитивна модель (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів), df=1</i>					
CC	14 (29,2%)	14 (19,4%)	1,0	0,41	17,13
2TT + TC	48	80	1,23 (0,75 – 2,06)		

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; *df* – ступені свободи.

Загалом серед хворих та здорових гендерний розподіл з урахуванням генотипів аналізованого гена не відрізнявся: чоловіків і жінок було 29,87% (21) і 70,83% (51), проти 37,50% (18) і 62,5% (30) у контролі, відповідно, ($p<0,05$).

Таблиця 3.4

Розподіл поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T) поліморфізму у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням статі

Генотипи, алелі, n (%)		Дослідна група, n=72 (%)	Контроль, n=48 (%)	χ^2	p	
CYP11B2 (344C>T), n (%)	CC	Ч	2 (2,78)	2 (4,17)	<1,0	>0,05
		Ж	12 (16,67)	12 (25,0)	1,25	>0,05
	TC	Ч	12 (16,67)	10 (20,83)	<1,0	>0,05
		Ж	24 (33,33)	10 (20,83)	2,22	>0,05
	TT	Ч	7 (9,72)	6 (12,5)	<1,0	>0,05
		Ж	15 (20,83)	8 (16,67)	<1,0	>0,05
<i>Алельний розподіл: дослідна група, n=144; контроль, n=96</i>						
CYP11B2 (344C>T), n (%)	C-алель	Ч	16 (11,11)	14 (14,58)	<1,0	>0,05
		Ж	48 (33,33)	44 (45,83)	3,81	0,035
	T-алель	Ч	26 (18,06)	22 (22,92)	1,13	>0,05
		Ж	54 (37,50)	26 (27,08)	2,81	0,061

Примітка. Ч – чоловіки; Ж – жінки; n – абсолютна кількість

Серед обстежених, які пройшли генотипування, ЦД 2 типу мали 31,94% (n=23) хворих, що було у 2,13 разу менше, ніж таких без ЦД2 ($\chi^2=18,79$; $p<0,001$). Жінок із на ЕАГ та ЦД2 було більше, ніж чоловіків у понад 3 рази над (78,26% vs 21,74%; $p<0,001$), як і за відсутності ЦД2 жінки домінували в 2,1 разу (67,34% vs 32,65%; $p<0,001$) (рис. 3.4).

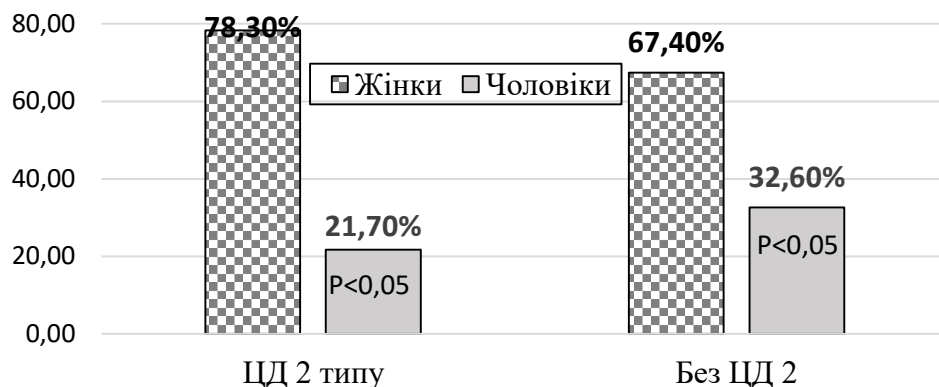


Рис. 3.4 Розподіл хворих за статтю з урахуванням наявності цукрового діабету типу 2. Примітка. P – вірогідність відмінностей у частоті між чоловіками та жінками.

Розподіл поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ з урахуванням статі і наявності ЦД 2-го типу наведено в таблиці 3.5, рисунку 3.5. Розподіл ЦД 2 з урахуванням статті вірогідно не відрізнявся. Не встановили статистично значимої різниці у частоті ЦД2 за гендерною ознакою залежно від алельного стану гена *CYP11B2* (rs1799998). Однак, серед хворих на ЕАГ із ТС-генотипом загалом відносна частота осіб без ЦД 2 переважала над такими із ЦД 2 на 23,55% ($\chi^2=14,81$; $p<0,001$).

Таблиця 3.5

Розподіл поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням статі, наявності цукрового діабету 2-го типу

Генотипи, алелі, n (%)			Хворі, n=72 (%)		χ^2	p
			ЦД2, n=23	Без ЦД2, n=49		
CYP11B2 (344C>T), n (%)	CC	Ч	0	2 (4,08)	-	-
		Ж	5 (21,74)	7 (14,29)	<1,0	>0,05
	χ^2 ; p		$\chi^2<1,0$; $p>0,05$			
	TC	Ч	2 (8,70)	10 (20,41)	<1,0	>0,05
		Ж	6 (26,09)	18 (36,73)	<1,0	>0,05
	χ^2 ; p		$\chi^2=3,13$; $p=0,064$			
	TT	Ч	3 (13,04)	4 (8,16)	<1,0	>0,05
		Ж	7 (30,43)	8 (16,33)	<1,0	>0,05
χ^2 ; p		$\chi^2=2,66$; $p>0,05$				
<i>Алельний розподіл: ЦД2, n=46, без ЦД2, n=98</i>						
CYP11B2 (344C>T), n (%)	C- алель	Ч	2 (4,35)	14 (14,29)	3,13	0,062
		Ж	16 (34,78)	32 (32,65)	<1,0	>0,05
	χ^2 ; p		$\chi^2<1,0$; $p>0,05$			
	T- алель	Ч	8 (17,39)	18 (18,37)	<1,0	>0,05
		Ж	20 (43,48)	34 (34,69)	1,03	>0,05
χ^2 ; p		$\chi^2<1,0$; $p>0,05$				

Примітка. Ч – чоловіки; Ж – жінки; n – абсолютна кількість

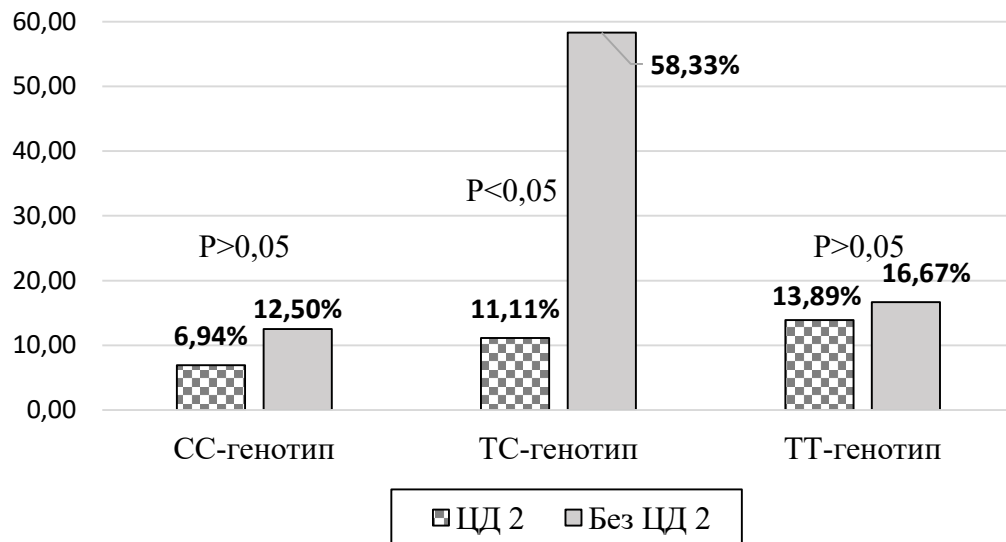


Рис. 3.5 Розподіл поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C>T$) з урахуванням наявності у хворих цукрового діабету типу 2

ШКФ за креатиніном (СКД-ЕРІ) були зниженою (≤ 60 мл/хв/1,73м²) у 18 хворих на ЕАГ (25,0%), тоді як за формулою Cockcroft-Gault тільки у 8 осіб (11,11%). Розподіл хворих за статтю з урахуванням стану ШКФ за креатиніном (СКД-ЕРІ) засвідчив, що серед хворих на ЕАГ із ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м² вагомо переважали жінки над чоловіками (рис. 3.6) і майже удвічі їх було більше у когорті з нормальною ШКФ. Окрім того, відносна частота жінок із ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м² перевищувала таку у групі зі збереженою ШКФ на 31,0% ($p=0,011$). Натомість, серед чоловіків навпаки відносна частота таких зі збереженою ШКФ переважала над особами зі зниженою ШКФ на 31,0% ($p=0,025$).

Розподіл хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C>T$) з урахуванням статі та ШКФ за креатиніном (СКД-ЕРІ) наведено в таблиці 3.6, рисунку 3.7. Відносна частота жінок із ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м² носіїв *ТС*-генотипу та *T*-алеля переважала над такими із ШКФ > 60 мл/хв/1,73м² на 29,63% ($\chi^2=5,33$; $p=0,021$) і 24,08% ($\chi^2=6,68$; $p=0,009$) відповідно.

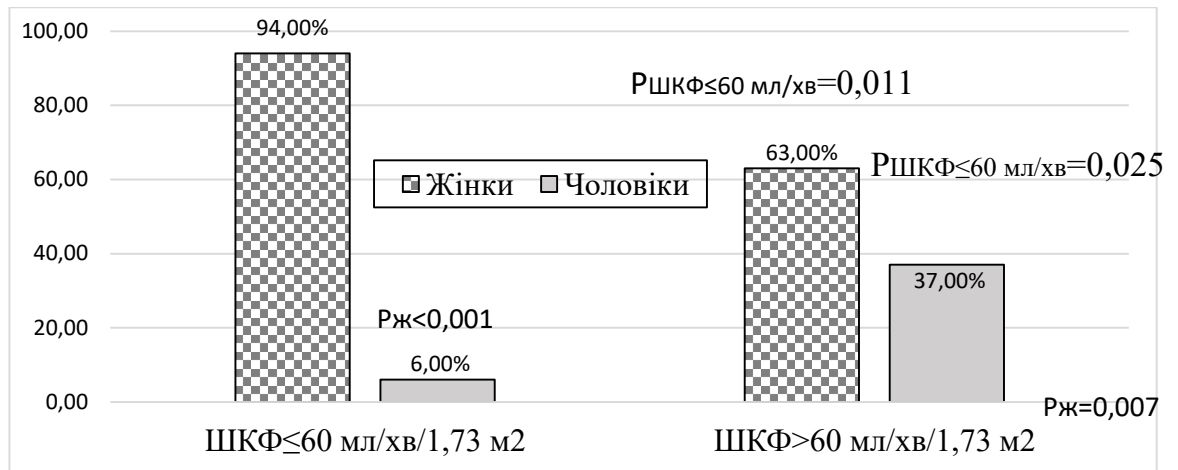


Рис. 3.6 Розподіл хворих за статтю з урахуванням стану швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном (СКД-ЕРІ). Примітка. $P_{\text{ШКФ} \leq 60 \text{ мл/хв}}$ – вірогідність відмінностей із частотою хворих із швидкістю клубочкової фільтрації за креатиніном $\leq 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (СКД-ЕРІ); $P_{\text{ж}}$ – вірогідність відмінностей між чоловіками та жінками.

Таблиця 3.6

Розподіл поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням статі та швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном (СКД-ЕРІ)

Генотипи, алелі, n (%)			Хворі, n=72 (%)		χ^2	p
			ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м ² , n=18	ШКФ > 60 мл/хв/1,73м ² , n=54		
CYP11B2 (344C>T) n (%)	CC	Ч	0	2 (3,70)	-	-
		Ж	2 (11,11)	10 (18,52)	<1,0	>0,05
	χ^2 ; p		$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05			
	TC	Ч	0	12 (22,22)	-	-
		Ж	10 (55,56)	14 (25,93)	5,57	0,018
	χ^2 ; p		P=0,008			
TT	Ч	1 (5,55)	6 (11,11)	<1,0	>0,05	
	Ж	5 (27,28)	10 (18,52)	<1,0	>0,05	
χ^2 ; p		$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05				
CYP11B2 (344C>T), n (%)	C- алель	Ч	0	16 (14,81)	-	-
		Ж	14 (38,39)	34 (31,48)	<1,0	>0,05
	χ^2 ; p		P=0,01			
	T- алель	Ч	2 (5,55)	24 (22,22)	<1,0	>0,05
Ж		20 (55,56)	34 (31,48)	6,68	0,01	
χ^2 ; p		$\chi^2 = 7,58$; p = 0,006				

Примітка. Ч – чоловіки; Ж – жінки; n – абсолютна кількість

Серед носіїв СС-генотипу гена *CYP11B2* ($344C>T$) удвічі переважали особи зі збереженою ШКФ (рис. 3.7). За рештою генотипів суттєвих відмінностей у частоті розподілу хворих за ШКФ не встановили.

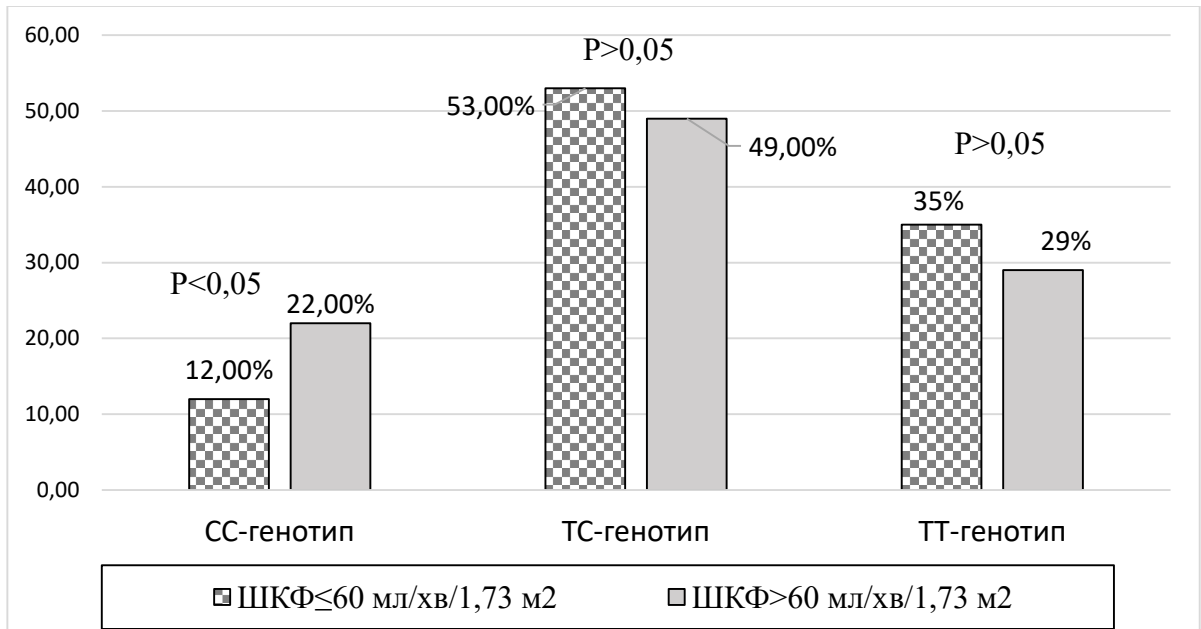


Рис. 3.7 Розподіл хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C>T$) та швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном (СКД-ЕРІ). Примітка. P – вірогідність відмінностей частоти хворих із швидкістю клубочкової фільтрації за креатиніном ≤ 60 мл/хв/1,73 м² (СКД-ЕРІ) за кожним генотипом окремо.

При аналізі ШКФ за цистатином-С виявили його зниження < 60 мл/хв/1,73 м² у 40,28% хворих на ЕАГ (n=29). Серед них жінок удвічі більше, ніж чоловіків: 26,39% проти 13,89% (p=0,018) (рис. 3.8). У когорті хворих зі збереженою ШКФ (59,72% осіб) також домінували жінки майже утричі: 44,44% жінок проти 15,28% чоловіків (p<0,001). Однак, відносна частота осіб зі збереженою та зниженою ШКФ за гендерною ознакою між групами вірогідно не відрізнялась.

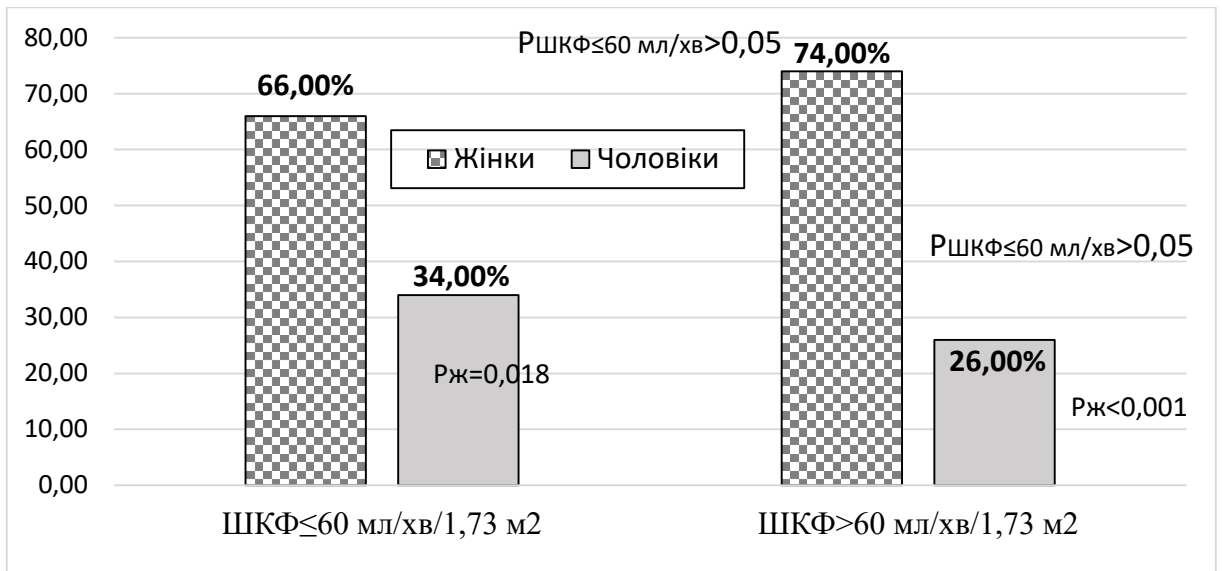


Рис. 3.8 Розподіл хворих за статтю з урахуванням стану швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С (СКД-ЕРІ). Примітка. $P_{\text{ШКФ} \leq 60 \text{ мл/хв}}$ – вірогідність відмінностей із частотою хворих із швидкістю клубочкової фільтрації за цистатином-С $\leq 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (СКД-ЕРІ); $P_{\text{ж}}$ – вірогідність відмінностей між чоловіками та жінками.

Розподіл поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C > T$) з урахуванням статі та ШКФ за цистатином-С (СКД-ЕРІ) засвідчив відсутність статистично значимої різниці у відносній частоті хворих на ЕАГ за даними ознаками (табл. 3.7).

Однак, серед носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* ($344C > T$) загалом відносна кількість хворих на ЕАГ зі збереженою функцією нирок ШКФ ($> 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) за цистатином-С у понад 2,5 рази більше, ніж таких зі зниженою ШКФ: 25,58% проти 10,34% ($p < 0,01$) (рис. 3.9). Вірогідних відмінностей за відотною частотою осіб з урахуванням ШКФ серед носіїв *TC*- та *TT*-генотипів не встановили.

Таблиця 3.7

Розподіл поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням статі та швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С (СКД-ЕРІ)

Генотипи, алелі, n (%)			Хворі, n=72 (%)		χ^2	p
			ШКФ \leq 60 мл/хв/1,73м ² ,n=29	ШКФ >60 мл/хв/1,73м ² ,n=43		
CYP11B2 (344C>T) n (%)	CC	Ч	1 (3,45)	1 (2,33)	<1,0	>0,05
		Ж	2 (6,90)	10 (23,26)	-	0,06
	χ^2 ; p		$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05			
	TC	Ч	5 (17,24)	7 (16,28)	<1,0	>0,05
		Ж	11 (37,93)	13 (30,23)	<1,0	>0,05
	χ^2 ; p		$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05			
TT	Ч	4 (13,79)	3 (6,98)	<1,0	>0,05	
	Ж	6 (20,69)	9 (20,93)	<1,0	>0,05	
χ^2 ; p		$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05				
CYP11B2 (344C>T), n (%)	C- алель	Ч	7 (12,07)	9 (10,46)	<1,0	>0,05
		Ж	15 (25,86)	33 (38,37)	2,44	>0,05
	χ^2 ; p		$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05			
	T- алель	Ч	13 (22,41)	13 (15,12)	1,25	>0,05
Ж		23 (39,66)	31 (36,05)	<1,0	>0,05	
χ^2 ; p		$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05				

Примітка. Ч – чоловіки; Ж – жінки; n – абсолютна кількість

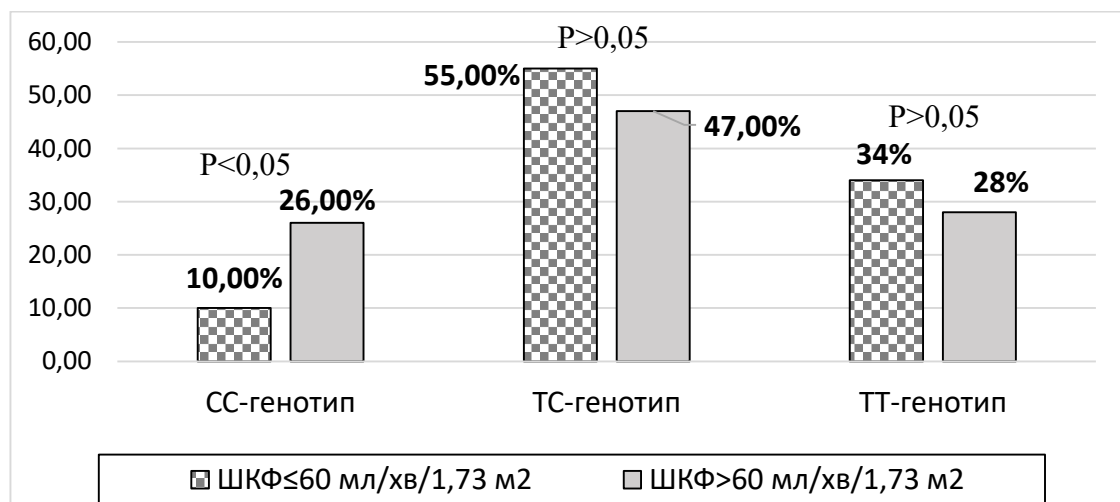


Рис. 3.9 Розподіл хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T) та швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С (СКД-ЕРІ). Примітка. P – вірогідність відмінностей частоти хворих із швидкістю клубочкової фільтрації за цистатином-С ≤ 60 мл/хв/1,73м² (СКД-ЕРІ) за кожним генотипом окремо.

Порівняльний аналіз отриманих у нашому дослідженні частот алелей та генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) з іншими популяціями та расами наведено в таблиці 3.8. Отримана нами частота дикого та мутаційного алелей відповідала такій для переважної більшості популяцій кавказіанців (європеоїдної раси та американців): $P_C=0,44-0,50$ проти $P_C=0,44-0,49$ та $P_T=0,50-0,56$ проти $P_T=0,51-0,56$, відповідно ($p>0,05$). При цьому, частота *C*-алеля вагомоща, ніж у представників екваторіальної і азіатської рас, а також афроамериканців ($p<0,05$), за меншої частоти *T*-алеля, відповідно: $P_C=0,19-0,39$, $P_T=0,61-0,81$ ($p<0,05$) [173].

Таблиця 3.8

Відмінності частот генотипів, алелей 344C>T поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) за популяційною та расовою ознаками [173, 174]

Раси, популяції		P_C -алель	P_T -алель	<i>CC</i> -генотип	<i>CT</i> -генотип	<i>TT</i> -генотип
Власні результати (мешканці Північної Буковини)		0,44-0,50	0,50-0,56	0,19-0,29	0,42-0,50	0,29-0,31
Європеоїдна раса		0,46-0,49	0,51-0,54	0,22-0,25	0,40-0,48	0,26-0,28
Азіатська раса	Східна Азія	0,29-0,31	0,69-0,71	0,12-0,16	0,18-0,20	0,40-0,42
	Південна Азія	0,39	0,61		0,18	
Екваторіальна раса		0,19-0,23	0,77-0,81	0,07-0,09	0,13-0,15	0,48-0,52
Американці		0,44-0,47	0,53-0,56	0,19-0,21	0,46-0,50	0,29-0,31

За допомогою епідеміологічного аналізу нами встановлено, що генотипи та алелі аналізованого гена не є додатковими чинниками ризику, чи протекції появи ЕАГ у обстежених. Однак, наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази [OR=1,90;

95%OR:1,02-3,54; $p=0,029$]. Тоді як *C*-алель зменшує шанси на появу ЕАГ у жінок обстеженої популяції [OR=0,53; 95%OR: 0,28-0,98; $p=0,041$].

Висновки: 1. У обстеженій популяції хворих на ЕАГ мутація гена *CYP11B2* (rs1799998) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 30,56%, що не відрізняється від такої у практично здорових 29,17%. Відносна частота поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) між хворими та практично здоровими вірогідно не відрізняється та відповідає такій у популяціях європеїдної раси.

У групі хворих домінує *T*-алель гена *CYP11B2* (rs1799998) на 11,12%, за паритетного розподілу у контролі, що загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ($p>0,05$).

2. Серед жінок хворих на ЕАГ відносна частота носіїв дикого *C*-алеля на 12,5% менша, ніж серед практично здорових ($\chi^2=3,81$; $p=0,035$), а *T*-алеля навпаки більша на 10,42%. Загалом серед обстежених жінок відносно частіше переважають особи зі зниженою ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м²) на 31,0% ($p=0,011$), особливо серед носіїв *TC*-генотипу та *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) на 29,63% ($\chi^2=5,33$; $p=0,021$) і 24,08% ($\chi^2=6,68$; $p=0,009$) відповідно. Тоді як серед чоловіків хворих на ЕАГ, навпаки, відносно частіше зустрічаються такі зі збереженою ШКФ (>60 мл/хв/1,73м²) на 31,0% ($p=0,025$).

3. Генотипи та алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ, чи ЦД 2 типу у обстеженій популяції загалом. Наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (*344C>T*) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази [OR=1,90; 95%OR:1,02-3,54; $p=0,029$]. Тоді як *C*-алель робить шанси на появу у них ЕАГ найнижчими у обстеженій популяції [OR=0,53; 95%OR: 0,28-0,98; $p=0,041$].

3.2. Асоціація клінічно-лабораторних показників, ліпідного профілю, альдостерону крові та швидкості клубочкової фільтрації із 344C>T поліморфізмом гена *CYP11B2*

Для вивчення асоціації окремих клінічно-лабораторних показників, ліпідного профілю та альдостерону крові із розвитком ХХН (за зміною ШКФ) у хворих на ЕАГ провели їх аналіз залежно від 344C>T поліморфізму гена *CYP11B2* і статі.

Зміни окремих показників з урахуванням ШКФ наведено в таблиці 3.9. Рівні САТ і ДАТ у хворих на ЕАГ зі зниженою ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м²) вірогідно перевищували такі за збереженою ШКФ на 5,88% ($p=0,025$) і 7,74% ($p=0,003$) відповідно. Креатинін та цистатин-С крові також були вищими у хворих із ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м² на 28,76% і 28,41% ($p<0,001$) відповідно, що, зрештою, стало причиною нижчої ШКФ за креатиніном і цистатином-С (СКД-ЕРІ) на 36,40% і 39,80% ($p<0,001$) відповідно. Окрім того, сечовина крові та альдостерон, синергічно з креатиніном і цистатином-С, були більшими у пацієнтів із показником ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м² – на 27,82% ($p=0,048$) і 29,43 ($p=0,043$) відповідно.

Дисліпідемія у хворих на ЕАГ характеризувалась гіперхолестеремією за рахунок ХС ЛПНЩ, гіпертригліцеролемією, та певним зниженням рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ. Це зумовило зростання індексу атерогенності, сильніше у пацієнтів із ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м², ніж у таких зі збереженою ШКФ – на 13,54% ($P_1=0,028$) (табл. 3.10).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію ШКФ зі зростанням вмісту ТГ ($F=11,75$; $p=0,001$), ІА ($F=47,20$; $p<0,001$) та зменшенням ХС ЛПВЩ ($F=13,36$; $p<0,001$).

Таблиця 3.9

Окремі клінічно-лабораторні показники хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, $M \pm m$

Показники	Контрольна група	Хворі на первинну АГ	
		ШКФ >60 мл/хв/1,73м ²	ШКФ ≤60 мл/хв/1,73м ²
САТ, мм рт.ст	116,33±4,73	150,23±3,94 P _к <0,001	159,07±5,32 P _к <0,001; P ₁ =0,025
ДАТ, мм рт.ст	76,0±5,16	92,27±1,94 P _к <0,001	99,41±2,59 P _к <0,001; P ₁ =0,003
ІМТ, кг/м ²	25,86±2,14	30,86±1,88 P _к <0,001	32,35±2,20 P _к <0,001
Креатинін крові, мкмоль/л	73,13±5,45	68,67±3,43	88,42±2,62 P _к ,P ₁ <0,001
ШКФ за CG, мл/хв	118,56±18,17	116,49±9,27	82,55±10,68 P _к =0,036; P ₁ <0,001
ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	102,93±10,74	89,10±5,60 P _к =0,011	58,67±4,83 P _к ,P ₁ <0,001
Цистатин-С крові, мг/л	0,93±0,07	0,88±0,04	1,13±0,05 P _к ,P ₁ <0,001
ШКФ за цистатином-С СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	94,18±7,98	88,35±5,99	54,19±3,52 P _к ,P ₁ <0,001
Сечовина, ммоль/л	4,81±0,48	5,86±0,97	7,49±0,85 P _к <0,01; P ₁ =0,048
АЛТ, мМ/год/л	0,48±0,14	0,59±0,22	0,56±0,11
АСТ, мМ/год/л	0,34±0,10	0,40±0,15	0,41±0,09
Білірубін загальний, мкМ/л	15,41±3,44	14,28±2,48	15,60±2,68
Альдостерон сироватки, пг/мл	65,48±9,31	135,99±22,05 P _к <0,001	176,01±19,34 P _к <0,001, P ₁ =0,043

Примітки: 1. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; CG – Cockcroft-Gault; СКД-ЕРІ – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; АЛТ, АСТ – аланін-, аспартатамінотрансфераза;

2. P_к – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показників із групою хворих на АГ+ШКФ >60 мл/хв/1,73м²

Таблиця 3.10

Ліпідний профіль у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, $M \pm m$

Показники	Контрольна група	Хворі на первинну АГ	
		ШКФ >60 мл/хв/1,73м ²	ШКФ ≤60 мл/хв/1,73м ²
ЗХС, ммоль/л	5,60±0,37	5,61±0,67	5,72±0,42
ТГ, ммоль/л	1,64±0,24	1,89±0,33	2,19±0,41 P _к =0,014
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,95±0,36	4,13±0,42	4,26±0,59
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,42±0,15	1,28±0,11 P _к =0,029	1,19±0,09 P _к =0,004
ІА, уо	3,18±0,54	3,47±0,25	3,94±0,33 P _к =0,011 P ₁ =0,028

Примітки: 1. ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПВЦ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЦ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності; ІА – індекс атерогенності;

2. P_к – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою; P₁ – вірогідність відмінностей показників із групою хворих на АГ+ШКФ >60 мл/хв/1,73м²

Окремі клінічно-лабораторні показники хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) наведено в таблиці 3.11. Встановили вірогідно вищі показники САТ, ДАТ та ОТ/ОС у хворих на ЕАГ із *TT*-генотипом, ніж у власників *C*-алеля вище означеного гена: за САТ – на 5,52% і 6,17% (p<0,05), за ДАТ – на 7,48% і 5,13% (p<0,05), за ОТ/ОС – на 8,98% і 6,59% (p<0,05), відповідно. Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) зі зростанням САТ (F=4,33; p=0,017), ДАТ (F=6,81; p=0,002), ОТ/ОС (F=13,09; p=0,003), АЛТ (F=9,54; p<0,001) та вмістом білірубину крові (F=6,14; p=0,004).

Таблиця 3.11

Окремі клінічно-лабораторні показники хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), $M \pm m$

Показники	За генотипами гена <i>CYP11B2</i> у контрольній групі		За генотипами гена <i>CYP11B2</i> у хворих		
			<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>
САТ, мм рт.ст	<i>CC</i>	115,71±4,28	151,07±7,81 p<0,001	150,14±12,06 p<0,001	159,41±9,76 p<0,001 P _{CC} =0,03 P _{TC} =0,01
	<i>TC</i>	117,0±3,82			
	<i>TT</i>	117,14±3,57			
ДАТ, мм рт.ст	<i>CC</i>	75,71±4,29	91,43±3,57 p<0,001	93,47±5,27 p<0,001	98,27±5,13 p<0,001 P _{CC} =0,008 P _{TC} =0,04
	<i>TC</i>	76,0±5,09			
	<i>TT</i>	77,14±3,17			
ІМТ, кг/м ²	<i>CC</i>	23,05±1,99	34,01±3,80 p<0,001	31,79±2,08 p=0,006	32,21±4,44 p=0,034
	<i>TC</i>	27,13±1,82 P _{CC} =0,002			
	<i>TT</i>	27,05±2,48 P _{CC} =0,042			
ОТ/ОС, уо	<i>CC</i>	0,74±0,05	0,89±0,04 p<0,001	0,91±0,05 p=0,013	0,97±0,06 P _{CC} =0,03 P _{TC} =0,04
	<i>TC</i>	0,84±0,04 P _{CC} =0,01			
	<i>TT</i>	0,91±0,08 P _{CC} =0,01			
АЛТ, мм/год/л	<i>CC</i>	0,50±0,07	0,72±0,19	0,56±0,11	0,51±0,16
	<i>TC</i>	0,47±0,03			
	<i>TT</i>	0,37±0,06 P _{CC} =0,012 P _{TC} =0,03			
АСТ, мм/год/л	<i>CC</i>	0,35±0,05	0,41±0,16	0,42±0,08	0,38±0,15
	<i>TC</i>	0,31±0,03			
	<i>TT</i>	0,29±0,07			
Білірубін загальний, мкМ/л	<i>CC</i>	10,30±2,44	13,68±1,19 p=0,05	15,60±1,55 P _{CC} =0,02	14,28±2,75
	<i>TC</i>	16,60±1,60 P _{CC} =0,02			
	<i>TT</i>	16,0±2,74 P _{CC} =0,02			

Примітка. p – вірогідність різниць показників із групою контролю за відповідним генотипом; p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями *CC*-генотипу у хворих; p_{TC} – вірогідність різниць показників із носіями *TC*-генотипу у хворих; ОТ/ОС – Обвід Талії / Обвід Стегон.

Окремі показники, що характеризують ШКФ з урахуванням генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), наведені в таблиці 3.12. ШКФ за креатиніном і цистатином-С (СКД-ЕРІ) у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу нижча за таку у власників *C*-алеля на 17,44% і 16,75 ($p < 0,05$) та 20,62% ($p < 0,05$) і 18,12%, відповідно. Натомість, у контролі навпаки, у носіїв *TT*-генотипу вище зазначені показники ШКФ перевищували такі у власників *C*-алеля: ШКФ за креатиніном – на 37,36% ($p < 0,001$) і 24,06% ($p = 0,048$), ШКФ за цистатином-С – на 26,95% ($p = 0,01$) і 15,18%, відповідно. Вміст альдостерону у хворих перевищував такий у групі контролю за кожним генотипом окремо: за *CC*-, *CT*- і *TT*-варіантами у 2,14, 2,45 і 2,72 рази ($p < 0,001$), відповідно. Окрім того, в межах кожної групи у носіїв *T*-алеля концентрація альдостерону перевищувала таку у власників *CC*-генотипу: в контролі – на 11,09% ($p = 0,02$) і 21,46% ($p = 0,009$), у хворих – на 26,90% ($p = 0,015$) і 53,62% ($p < 0,001$), відповідно.

За даними однофакторного дисперсійного аналізу поліморфізм гена *CYP11B2* (rs1799998) асоціює зі зменшенням ШКФ за креатиніном та цистатином-С СКД-ЕРІ ($F = 10,79$; $p < 0,001$ і $F = 14,45$; $p < 0,001$), зростанням вмісту альдостерону ($F = 55,84$; $p < 0,001$) (табл. 3.12).

Чіткої залежності змін показників ЗХС, ХС ЛПНЩ з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) не встановили (табл. 3.13). Однак у носіїв *T*-алеля індекс атерогенності (ІА) вищий за нижчого вмісту ХС ЛПВЩ, ніж у власників *CC*-генотипу: за ІА – на 22,93% ($p = 0,009$) і 22,61% ($p = 0,014$), за ХС ЛПВЩ – на 12,23% ($p = 0,043$) і 12,95% ($p = 0,039$), відповідно. Окрім того у носіїв *TT*-генотипу рівень ТГ перевищує такий у хворих на ЕАГ із *CC*-генотипом – на 56,21% ($p = 0,011$). У групі контролю спостерігали аналогічну тенденцію змін ліпідограми з урахуванням алельного стану гена *CYP11B2* (rs1799998): у носіїв *T*-алеля вища концентрація ТГ на 36,23% ($p = 0,019$) і 31,16% ($p = 0,046$), ХС ЛПНЩ – на 23,23% ($p = 0,011$) і 13,03% ($p = 0,047$) та ІА – на 77,42% ($p < 0,001$) і 62,67% ($p = 0,007$), за нижчого вмісту ХС ЛПВЩ – на 27,22% ($p = 0,002$) і 18,34% ($p = 0,053$), відповідно.

Таблиця 3.12

**Показники, що характеризують швидкість клубочкової фільтрації
хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генотипів гена
CYP11B2 (rs1799998)**

Показники	За генотипами гена <i>CYP11B2</i> у контрольній групі		За генотипами гена <i>CYP11B2</i> у хворих		
			<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>
Креатинін крові, мкмоль/л	<i>CC</i>	80,28±8,11	73,84±7,46	76,14±8,59	80,10±8,19 P=0,044
	<i>TC</i>	75,50±7,67			
	<i>TT</i>	67,61±6,88 P _{CC} =0,02			
ШКФ за CG, мл/хв	<i>CC</i>	84,12±10,75	111,80±19,59	107,75±22,62	106,42±23,28 P=0,012
	<i>TC</i>	104,59±13,87			
	<i>TT</i>	149,93±24,05 P _{CC} =0,003 P _{TC} =0,03			
ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	<i>CC</i>	79,17±10,50	83,12±9,88	82,43±12,98	68,62±10,76 p<0,001 P _{CC,TC} <0,05
	<i>TC</i>	87,66±12,94			
	<i>TT</i>	108,75±7,85 P _{CC} <0,001 P _{TC} =0,048			
Цистатин-С крові, мг/л	<i>CC</i>	1,05±0,11	0,97±0,10	1,0±0,12	1,03±0,13 P=0,048
	<i>TC</i>	0,99±0,10			
	<i>TT</i>	0,89±0,09 P _{CC} =0,02			
ШКФ за цистатином-С СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	<i>CC</i>	74,06±9,08	78,84±8,49	76,43±13,07	62,58±6,64 P<0,001 P _{CC} =0,03
	<i>TC</i>	81,63±10,55			
	<i>TT</i>	94,02±10,56 P _{CC} =0,01			
Альдостерон сироватки, пг/мл	<i>CC</i>	58,07±2,33	124,56±12,85 p<0,001	158,07±17,44 p<0,001 P _{CC} =0,015	191,35±23,28 P, P _{CC} <0,001
	<i>TC</i>	64,51±1,89 P _{CC} =0,02			
	<i>TT</i>	70,53±6,32 P _{CC} =0,009			

Примітки: 1. p – вірогідність різниць показників із групою контролю за відповідним генотипом; p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями *CC*-генотипу у хворих; p_{TC} – вірогідність різниць показників із носіями *TC*-генотипу у хворих;

2. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; CG – Cockcroft-Gault; СКД-ЕРІ – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ із зростанням ТГ ($F=13,98$; $p<0,001$), ІА ($F=13,25$; $p<0,001$) та зниженням вмісту ХС ЛПВЩ ($F=5,28$; $p=0,007$) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Показники ліпідного профілю у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), $M\pm m$

Показники	За генотипами гена <i>CYP11B2</i> у контрольній групі		За генотипами гена <i>CYP11B2</i> у хворих		
			CC	TC	TT
ЗХС, ммоль/л	CC	5,30±0,62	5,62±0,81	5,79±0,53	5,72±0,78
	TC	5,80±0,64			
	TT	5,60±0,52			
ТГ, ммоль/л	CC	1,38±0,27	1,53±0,48	1,92±0,35	2,39±0,66 $P_{CC}=0,011$
	TC	1,88±0,41 $P_{CC}=0,019$			
	TT	1,81±0,38 $P_{CC}=0,046$			
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	CC	1,69±0,15	1,39±0,18 $P=0,029$	1,22±0,20 $P_{CC}=0,043$	1,21±0,14 $P_{CC}=0,039$
	TC	1,23±0,19 $P_{CC}=0,002$			
	TT	1,38±0,22 $P_{CC}=0,053$			
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	CC	3,53±0,36	4,10±0,68	4,36±0,50	4,25±0,36
	TC	4,35±0,62 $P_{CC}=0,011$			
	TT	3,99±0,39 $P_{CC}=0,047$			
ІА, уо	CC	2,17±0,22	3,14±0,50 $P=0,006$	3,86±0,44 $P_{CC}=0,009$	3,85±0,49 $P_{CC}=0,014$
	TC	3,85±0,61 $p_{CC}<0,001$			
	TT	3,53±0,54 $P_{CC}=0,007$			

Примітки: 1. p – вірогідність різниць показників із групою контролю за відповідним генотипом; p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями CC-генотипу у хворих; p_{TC} – вірогідність різниць показників із носіями TC-генотипу у хворих;

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

Нами встановлена асоціація окремих клінічно-лабораторних показників у хворих на ЕАГ із алельним станом гена *CYP11B2* (rs1799998) залежно від статі (табл. 3.14). У жінок із ЕАГ носіїв *TT*-генотипу показники САТ і ДАТ перевищували такі у власників *C*-алеля на 4,53% ($p=0,051$) і 5,70% ($p=0,025$) та 5,57% ($p=0,035$) і 3,67% ($p=0,054$), відповідно. Також виявили у жінок-носіїв *TT*-генотипу найнижчі рівні АЛТ і АСТ на 35,53% ($p=0,052$) і 20,93% ($p=0,008$) відповідно. У чоловіків-носіїв *T*-алеля співвідношення ОТ/ОС більше, аніж у осіб із *CC*-генотипом на 9,89% ($p=0,005$) і 16,48% ($p=0,006$), перевищуючи аналогічний показник у жінок відповідних генотипів – на 13,64% і 17,78% ($p_{ж}<0,001$). Окрім того, чоловіки-носії *C*-алеля мають вищий рівень загального білірубіну, ніж жінки відповідних генотипів: для *CC*-генотипу – на 34,20% ($p_{ж}=0,007$), для *CT*-генотипу – на 25,23% ($p_{ж}=0,002$), відповідно.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ у жінок із зростанням САТ ($F=5,81$; $p=0,005$), ДАТ ($F=4,78$; $p=0,013$), нижчими рівнями АЛТ ($F=15,02$; $p<0,001$) і АСТ ($F=3,48$; $p=0,039$), а у чоловіків тільки зі збільшенням співвідношення ОТ/ОС ($F=12,74$; $p<0,001$) (табл. 3.14).

У жінок-носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) рівень креатиніну та цистатину-С крові перевищував такі у власниць *CC*-генотипу на 11,99% ($p=0,046$) і 11,58% ($p=0,048$), що зумовило у них вірогідну нижчу ШКФ за цистатином-С СКД-ЕРІ на 22,73% ($p=0,02$), відповідно (табл. 3.15). Натомість у чоловіків-носіїв *TT*-генотипу ШКФ за СГ перевищувала показник у жінок, а також у осіб із *CC*-генотипом на 15,57% ($p_{ж}=0,053$) і 16,15% ($p_{CC}=0,046$) відповідно. Окрім того, у носіїв *T*-алеля, незалежно від статі, концентрація альдостерону вища, аніж у осіб із *CC*-генотипом: для жінок на 27,01% ($p<0,05$) і 49,64% ($p<0,001$), для чоловіків – на 20,93% і 43,11% ($p<0,05$). Необхідно зауважити, що вміст альдостерону вірогідно вищий у обстежених жінок, аніж у чоловіків, незалежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), на 12,38%, 18,04% і 17,50% ($p_{ж}<0,05$), відповідно.

Таблиця 3.14

Гендерна залежність окремих клінічно-лабораторних показників у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), М±m

Показники	Стать	Генотипи гена <i>CYP11B2</i>		
		CC	TC	TT
САТ, мм рт.ст	Ж	150,83±7,05	149,17±8,80	157,67±6,12 P _{CC} =0,05 P _{TC} =0,025
	Ч	152,50±8,33	152,08±13,46	160,0±7,50
ДАТ, мм рт.ст	Ж	91,25±4,04	92,92±5,23	96,33±3,17 P _{CC} =0,035 P _{TC} =0,054
	Ч	92,50±5,0	94,58±7,31	99,29±4,64
ІМТ, кг/м ²	Ж	31,44±4,05	32,19±3,47	32,11±4,40
	Ч	28,39±0,14	30,99±4,61	32,42±3,92
ОТ/ОС, yo	Ж	0,89±0,04	0,88±0,03	0,90±0,03
	Ч	0,91±0,01	1,0±0,04 P _{CC} =0,005 P _ж <0,001	1,06±0,04 P _{CC} =0,006 P _ж <0,001
АЛТ, мМ/год/л	Ж	0,76±0,21	0,53±0,08	0,49±0,14 P _{CC} =0,052
	Ч	0,47±0,03	0,63±0,15 P _{CC} =0,04	0,52±0,19
АСТ, мМ/год/л	Ж	0,42±0,18	0,43±0,05	0,34±0,10 P _{TC} =0,008
	Ч	0,36±0,02	0,38±0,10	0,46±0,09 P _{CC} =0,051
Білірубін загальний, мкМ/л	Ж	13,04±1,95	14,39±1,33	13,54±2,32
	Ч	17,50±0,33 P _ж =0,007	18,02±2,15 P _ж =0,002	15,86±2,28

Примітка. p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями CC-генотипу; p_{TC} – вірогідність різниць показників із носіями TC-генотипу; p_ж – вірогідність різниць показників із жінками за відповідним генотипом.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ жінок зі збільшенням креатиніну ($F=5,08$; $p=0,01$), цистатину-С ($F=4,16$; $p=0,022$), зменшенням ШКФ СКД-ЕРІ за цистатином-С ($F=13,85$; $p<0,001$) та зростанням альдостерону, як у жінок ($F=49,65$; $p<0,001$), так і у чоловіків ($F=13,61$; $p<0,001$).

Таблиця 3.15

Показники швидкості клубочкової фільтрації у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням статі та поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), $M\pm m$

Показники	Стать	Генотипи гена <i>CYP11B2</i>		
		CC	TC	TT
Креатинін крові, мкмоль/л	Ж	72,22±5,11	73,94±10,43	80,88±3,21 $P_{CC}=0,046$
	Ч	83,50±1,01 $P_{ж}=0,037$	80,54±8,95	85,0±6,0
ШКФ за CG, мл/хв	Ж	105,56±25,64	102,96±21,96	112,17±16,73
	Ч	111,61±4,71	117,32±19,94	129,63±12,57 $P_{ж}=0,053$ $P_{CC}=0,046$
ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	Ж	81,46±9,61	78,94±7,07	83,31±11,19
	Ч	93,11±1,35 $P_{ж}=0,052$	90,69±5,55 $P_{ж}=0,008$	90,92±6,94 $P_{ж}=0,053$
Цистатин-С крові, мг/л	Ж	0,95±0,08	0,97±0,14	1,06±0,07 $P_{CC}=0,048$
	Ч	1,10±0,01 $P_{ж}=0,046$	1,06±0,12	1,12±0,11
ШКФ за цистатином-С СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	Ж	80,26±9,62	75,68±10,41	62,02±8,50 $P_{CC}=0,02$
	Ч	70,32±1,12 $P_{ж}=0,051$	73,92±8,45	68,43±9,42
Альдостерон сироватки, пг/мл	Ж	130,41±10,24	165,64±16,50 $P_{CC}<0,05$	195,14±20,86 $P_{CC}<0,001$
	Ч	116,04±8,60 $P_{ж}<0,05$	140,33±12,74 $P_{ж}<0,05$ $P_{CC}<0,05$	166,07±15,53 $P_{ж}<0,05$ $P_{CC}<0,001$

Примітка. p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями CC-генотипу; p_{TC} – вірогідність різниць показників із носіями TC-генотипу; $p_{ж}$ – вірогідність різниць показників із жінками за відповідним генотипом.

У жінок-носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) рівень ТГ перевищує такий у власниць *CC*-генотипу на 40,0% ($p_{CC}=0,049$) і 60,71% ($p_{CC}=0,019$) (табл. 3.16). Натомість, у чоловіків-носіїв *T*-алеля ХС ЛПВЩ нижчий, аніж у таких із *CC*-генотипом – на 15,67% ($p_{CC}=0,02$) і 23,88% ($p_{CC}=0,032$). При цьому, ІА у носіїв *T*-алеля більший за такий у осіб із *CC*-генотипом генотипом, незалежно від статі, дещо вище у чоловіків: у жінок – на 21,54% ($p_{CC}=0,02$) і 14,47% ($p_{CC}=0,055$), у чоловіків – на 21,82% ($p_{CC}=0,052$) і 35,76% ($p_{CC}=0,042$) та 25,84% ($p_{ж}=0,031$).

Таблиця 3.16

Показники ліпідного профілю у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням статі та поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), $M \pm m$

Показники	Стать	Генотипи гена <i>CYP11B2</i>		
		<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>
ЗХС, ммоль/л	Ж	5,62±0,85	5,94±0,50	5,82±0,68
	Ч	5,65±0,36	5,50±0,64	5,50±0,87
ТГ, ммоль/л	Ж	1,40±0,33	1,96±0,28 $P_{CC}=0,049$	2,25±0,39 $P_{CC}=0,019$
	Ч	2,36±0,39 $P_{ж}=0,028$	1,85±0,55	2,69±0,60
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Ж	1,40±0,19	1,27±0,18	1,29±0,14
	Ч	1,34±0,09	1,13±0,09 $P_{CC}=0,02$	1,02±0,10 $P_{CC}=0,03$ $P_{ж}=0,008$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Ж	4,10±0,69	4,44±0,43	4,30±0,56
	Ч	4,13±0,40	4,20±0,61	4,15±0,54
ІА, уо	Ж	3,11±0,38	3,78±0,35 $P_{CC}=0,02$	3,56±0,30 $P_{CC}=0,055$
	Ч	3,30±0,57	4,02±0,54 $P_{CC}=0,052$	4,48±0,46 $P_{CC}=0,042$ $P_{ж}=0,031$

Примітка. p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями *CC*-генотипу; p_{TC} – вірогідність різниць показників із носіями *TC*-генотипу; $p_{ж}$ – вірогідність різниць показників із жінками за відповідним генотипом.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ зі зростанням ТГ у жінок ($F=22,99$; $p<0,001$) та чоловіків ($F=5,09$; $p=0,018$), зменшення ХС ЛПВЩ у чоловіків ($F=9,57$; $p=0,001$) та елевацією ІА у жінок ($F=15,21$; $p<0,001$) та чоловіків ($F=4,44$; $p=0,027$) (табл. 3.16).

Аналіз показників ШКФ у хворих з урахуванням їх поділу за генотипами аналізованого гена, статтю та наявністю ЦД 2-го типу засвідчив, що у чоловіків-носіїв *TT*-генотипу із ЦД2 рівень креатиніну крові вищий, ніж у аналогічних жінок на 26,36% ($P_{\text{ЖіЗЦД2}}=0,005$) та у чоловіків без ЦД2 – на 24,25% ($P_{\text{ЦД2}}<0,001$) (табл. 3.17). Окрім того, у чоловіків без ЦД2 носіїв *TT*-генотипу рівень креатиніну крові нижчий, за більшої ШКФ за СГ, СКД-ЕРІ за креатиніном і цистатином-С, ніж у чоловіків із *CC*-генотипом – на 7,78% 22,47% ($p_{\text{CC}}=0,052$), 8,31% ($p_{\text{CC}}=0,03$) і 13,21% ($p_{\text{CC}}=0,015$) відповідно. У чоловіків-носіїв *T*-алеля із ЦД 2 рівень цистатину-С крові перевищував такий у жінок із ЦД2 на 21,98% ($P_{\text{ЖіЗЦД2}}=0,051$) і 27,27% ($P_{\text{ЖіЗЦД2}}=0,005$), що супроводжувалось вірогідно нижчою ШКФ СКД-ЕРІ за цистатином-С, однак тільки у чоловіків із *TT*-генотипом – на 22,89% ($P_{\text{ЖіЗЦД2}}=0,025$). За рештою показників односпрямованих змін не встановили.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ тільки із ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ у чоловіків без ЦД2 ($F=4,04$; $p=0,043$).

Рівень альдостерону крові у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* вищий у жінок, ніж чоловіків, особливо за наявності ЦД 2 типу (табл. 3.18). Окрім того, серед жінок із *T*-алелем вміст альдостерону більший за супутнього ЦД2, ніж без ЦД2: для *TC*-генотипу – на 13,06% ($P_{\text{ЦД2}}=0,002$), для *TT*-генотипу – на 16,77% ($P_{\text{ЦД2}}=0,003$). Також у власниць *T*-алеля (особливо *TT*-генотипу) альдостерон перевищував такий у жінок із *CC*-генотипом: за супутнього ЦД2 – на 24,66% і 50,82% ($P_{\text{CC}}<0,001$), без супутнього ЦД2 – на 19,17% і 39,60% ($P_{\text{CC}}<0,001$) відповідно.

Таблиця 3.17

Показники швидкості клубочкової фільтрації у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням статі, наявності цукрового діабету 2-го типу та поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), M±m

Показники	Стать, ЦД		Генотипи гена <i>CYP11B2</i>		
			CC	TC	TT
Креатинін крові, мкмоль/л	Ж	Із ЦД2	73,34±6,44	69,58±8,27	75,71±9,71
		Без ЦД2	71,42±5,78	75,39±10,21	74,15±7,23
	Ч	Із ЦД2	-	84,50±7,0	95,67±2,33 P _{ЖІзЦД2} =0,005
		Без ЦД2	83,50±1,01 P _{ЖбезЦД2} =0,033	79,75±8,53	77,0±3,20 P _{CC} =0,019 P _{ЦД2} <0,001
ШКФ за СГ, мл/хв	Ж	Із ЦД2	91,14±10,19	109,89±8,08 P _{CC} =0,045	101,57±17,42
		Без ЦД2	115,85±15,07 P _{ЦД2} =0,053	100,65±22,96	105,15±24,11
	Ч	Із ЦД2	-	105,21±8,64	120,22±11,18
		Без ЦД2	111,61±4,71	119,74± 20,78	136,69±19,21 P _{CC} =0,052
ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	Ж	Із ЦД2	77,06±6,90	81,06±7,06	75,75±11,74
		Без ЦД2	84,60±7,26	77,38±8,85	78,89±9,64
	Ч	Із ЦД2	-	85,20±7,66	77,67±4,60
		Без ЦД2	93,11±1,35	91,79±5,82 P _{ЖбезЦД2} =0,005	100,85±5,0 P _{CC} =0,03 P _{TC} =0,025; P _{ЦД2} <0,001 P _{ЖбезЦД2} =0,002
Цистатин-С крові, мг/л	Ж	Із ЦД2	0,96±0,08	0,91±0,11	0,99±0,12
		Без ЦД2	0,94±0,08	0,99±0,13	0,96±0,09
	Ч	Із ЦД2	-	1,11±0,09 P _{ЖІзЦД2} =0,051	1,26±0,03 P _{TC} =0,039 P _{ЖІзЦД2} =0,005
		Без ЦД2	1,10±0,01	1,05±0,11	1,01±0,04 P _{CC} =0,019 P _{ЦД2} <0,001
ШКФ за цистатином-С СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	Ж	Із ЦД2	72,12±8,04	81,84±11,80	75,45±12,47
		Без ЦД2	82,50±7,89	76,30±14,17	77,45±9,65
	Ч	Із ЦД2	-	68,45±6,86	58,18±2,89 P _{TC} =0,048 P _{ЖІзЦД2} =0,025
		Без ЦД2	70,32±1,19 P _{ЖбезЦД2} =0,037	75,01±10,01	79,61±4,37 P _{CC} =0,015 P _{ЦД2} <0,001

Примітка. р_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями CC-генотипу; р_{TC} – вірогідність різниць показників із носіями TC-генотипу; р_{ЖІзЦД2}, р_{ЖбезЦД2} – вірогідність різниць показників між жінками та чоловіками за відповідним генотипом із/без цукрового діабету 2-го типу; р_{ЦД2} – вірогідність різниць показників із хворими за супутнього цукрового діабету 2-го типу за відповідним генотипом та статтю.

Більші рівні альдостерону виявили у чоловіків-носіїв *T*-алеля без ЦД2, ніж у власників *CC*-генотипу – на 16,81% ($P_{CC}=0,037$) і 32,01% ($P_{CC}=0,057$). Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ із альдостероном у жінок хворих на ЕАГ за супутнього ЦД2 ($F=47,52$; $p<0,001$) та без ЦД2 ($F=28,74$; $p<0,001$), а також у чоловіків хворих на ЕАГ без ЦД2 ($F=6,10$; $p=0,014$).

Таблиця 3.18

Рівень альдостерону крові у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням статі, наявності цукрового діабету 2-го типу та поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), $M\pm m$

Показники	Стать, ЦД		Генотипи гена <i>CYP11B2</i>		
			<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>
Альдостерон, пг/мл	Ж	Із ЦД2	136,35±9,64	169,97±10,82 $P_{CC}<0,001$	205,64±14,62 $P_{CC,TC}<0,001$
		Без ЦД2	126,15±7,45	150,33±12,61 $P_{CC}<0,001$ $P_{ЦД2}=0,002$	176,11±16,47 $P_{CC,TC}<0,001$ $P_{ЦД2}=0,003$
	Ч	Із ЦД2	-	149,02±9,45 $P_{Ж\ ЦД2}=0,052$	172,33±12,67 $P_{Ж\ ЦД2}=0,007$
		Без ЦД2	116,04±8,60	135,55±10,67 $P_{CC}=0,037$ $P_{ЖбезЦД2}=0,004$	153,19±18,01 $P_{CC}=0,057; P_{TC}=0,03$ $9 P_{ЖбезЦД2}=0,052$

Примітка. p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями *CC*-генотипу; p_{TC} – вірогідність різниць показників із носіями *TC*-генотипу; $p_{ЖізЦД2}$, $p_{ЖбезЦД2}$ – вірогідність різниць показників між жінками та чоловіками за відповідним генотипом із/без цукрового діабету 2-го типу; $p_{ЦД2}$ – вірогідність різниць показників із хворими за супутнього цукрового діабету 2-го типу за відповідним генотипом та статтю.

Висновки. 1. Розвиток ХХН на тлі ЕАГ (за зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²) характеризується вищими рівнями САТ і ДАТ ($p<0,05$), зростанням у крові вмісту креатиніну та цистатину-С – на 28,76% і 28,41% ($p<0,001$), сечовини і альдостерону – на 27,82% ($p=0,048$) і 29,43 ($p=0,043$),

відповідно. Зменшення ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м²) у хворих на ЕАГ супроводжується більш вираженими дисліпідемічними змінами: гіперхолестеремією за рахунок ХС ЛПНЩ та гіпертригліцеролемією, що зумовило зростання індексу атерогенності на 13,54% ($p=0,028$).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію ШКФ зі зростанням вмісту ТГ ($F=11,75$; $p=0,001$), ІА ($F=47,20$; $p<0,001$) та зменшенням ХС ЛПВЩ ($F=13,36$; $p<0,001$).

Поліморфний сайт гена *CYP11B2* (rs1799998) асоціює зі зростанням САТ ($F=4,33$; $p=0,017$), ДАТ ($F=6,81$; $p=0,002$), співвідношенням ОТ/ОС ($F=13,09$; $p=0,003$), збільшенням АЛТ ($F=9,54$; $p<0,001$) та вмістом білірубіну крові ($F=6,14$; $p=0,004$). Особливо у носіїв *TT*-генотипу, в яких показники САТ, ДАТ і ОТ/ОС перевищують такі у власників *C*-алеля на 5,13-8,98% ($p<0,05$). З урахуванням гендерного розподілу дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у жінок із зростанням САТ і ДАТ ($F=5,81$; $p=0,005$ і $F=4,78$; $p=0,013$), нижчими рівнями АЛТ і АСТ ($F=15,02$; $p<0,001$ і $F=3,48$; $p=0,039$), а у чоловіків тільки зі збільшенням співвідношення ОТ/ОС ($F=12,74$; $p<0,001$).

2. У хворих на ЕАГ із *TT*-генотипом гена *CYP11B2* (rs1799998) лабораторні ознаки ХХН є більш вагомими за зниженням ШКФ за креатиніном і цистатином-С (СКД-ЕРІ) на 16,75-20,62% ($p<0,05$). Перебіг ЕАГ загалом у обстеженій когорті хворих супроводжується зростанням концентрації альдостерону крові, який, хоча і не виходить за межі референтних значень, однак перевищує показник контрольної групи: за *CC*-, *CT*- і *TT*-генотипами у 2,14, 2,45 і 2,72 рази ($p<0,001$), відповідно. Окрім того, у пацієнтів із *T*-алелем вміст альдостерону вищий за такий у власників *CC*-генотипу на 26,90% ($p=0,015$) і 53,62% ($p<0,001$), відповідно. З урахуванням статі, вміст альдостерону крові більший у жінок, ніж у чоловіків, незалежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), на 12,38-18,04% ($p_{ж}<0,05$).

Поліморфний сайт гена *CYP11B2* (rs1799998) асоціює, за даними однофакторного дисперсійного аналізу, зі зменшенням ШКФ за креатиніном

та цистатином-С СКД-ЕРІ ($F=10,79$; $p<0,001$ і $F=14,45$; $p<0,001$), зростанням вмісту альдостерону ($F=55,84$; $p<0,001$), сильніше у жінок ($F=49,65$; $p<0,001$), ніж чоловіків ($F=13,61$; $p<0,001$). У жінок даний поліморфізм також асоціює зі збільшенням креатиніну ($F=5,08$; $p=0,01$), цистатину-С ($F=4,16$; $p=0,022$) та зменшенням ШКФ СКД-ЕРІ за цистатином-С ($F=13,85$; $p<0,001$) відповідно.

З урахуванням наявності супутнього ЦД2 типу встановили зв'язок поліморфного сайту гена *CYP11B2* зі зростанням вмісту альдостерону у жінок хворих на ЕАГ за супутнього ЦД2 ($F=47,52$; $p<0,001$) та без нього ($F=28,74$; $p<0,001$), тоді як у чоловіків хворих на ЕАГ але без ЦД2 ($F=6,10$; $p=0,014$). Зміни вірогідні у носіїв *T*-алеля: у жінок – вміст альдостерону за супутнього ЦД2 вищий на 24,66% і 50,82% ($P_{CC}<0,001$), без ЦД2 – на 19,17% і 39,60% ($P_{CC}<0,001$); у чоловіків-носіїв *T*-алеля без ЦД2 – на 16,81% ($P_{CC}=0,037$) і 32,01% ($P_{CC}=0,057$), відповідно.

3. Зміни показників ЗХС, ХС ЛПНЩ не мають чіткої залежності від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998). Однак лабораторні ознаки дисліпідемії сильніше проявляються у носіїв *T*-алеля: індекс атерогенності (ІА) вищий на 22,93% ($p=0,009$) і 22,61% ($p=0,014$) за нижчого вмісту ХС ЛПВЩ – на 12,23% ($p=0,043$) і 12,95% ($p=0,039$), відповідно, сильніше у чоловіків – на 25,84% ($p=0,031$) і 35,76% ($p=0,042$). Що посилюється у хворих із *T*-алелем та, особливо, *TT*-генотипом більшим рівнем ТГ, який перевищує такий у осіб із *CC*-варіантом – на 56,21% ($p=0,011$), особливо у жінок – на 40,0% ($p_{CC}=0,049$) і 60,71% ($p_{CC}=0,019$).

Вище означені асоціації поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ підтверджені однофакторним дисперсійним аналізом за зростанням ТГ та ІА ($F=13,98$ і $F=13,25$; $p<0,001$), сильніше у жінок ($F=22,99$ і $F=15,21$; $p<0,001$), ніж чоловіків ($F=5,09$; $p=0,018$ і $F=4,44$; $p=0,027$), а також зниженням вмісту ХС ЛПВЩ ($F=5,28$; $p=0,007$), особливо у чоловіків ($F=9,57$, $p=0,001$).

Матеріали розділу 3 викладено в наступних публікаціях:

1. *Dzhuryak V, Sydorchuk L, Sydorchuk A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, Knut R, Sheremet M, Ivashchuk S, Petrynych O, Kazantseva T, Nikyfor L, Melnychuk L, Sokolenko A, Yarynych Yu, Semianiv M, Repchuk Yu, Vroniuk K, Sydorchuk R, Sokolenko L, Iftoda O, Kushnir O. 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*
2. Sydorchuk L, *Dzhuryak V, Sydorchuk A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, Kshanovska A, Iftoda O, Tkachuk O, Kyfiak P, Popovich, Khomko O, Sydorchuk 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*
3. Sydorchuk LP, *Dzhuryak VS, Sydorchuk AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, Iftoda OM, Kushnir OV, Popovych AI, Sydorchuk RI. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *PharmacologyOnLine*. 2020;2:230-242.*
4. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП. Спосіб прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних маркерів: патент на корисну модель №142110 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12172; патентовласник Джуряк ВС, Сидорчук ЛП (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.
5. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Спосіб діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від генетичних та метаболічно-гормональних предиспозицій: патент на корисну модель №142109 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12167; патентовласник

Сидорчук ЛП, Джурыак ВС (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.

6. Dzhuryak V, Sydorчук L. Chronic kidney disease development in patients with arterial hypertension depending on clinical and laboratory predictors. 8th International Congress of Pathophysiology (5-8 September, Bratislava). *Pathophysiology*. 2018; 25(3):167.

7. Sydorчук A, Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук I, Sydorчук I, Plehutsa O, Sydorчук R, Vakarchuk A, Plehutsa M, Plehutsa N. Pathogenetic associations of kidney impairment, endothelial and intestinal inflammation. Building Bridges in IBD Symposium (13-14 September, 2019, Brussels). Brussels: 2019. P.77.

8. Dzhuryak V, Sydorчук L. Clinical Markers of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension. Мат. Всеукраїнської наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи" (17-18 жовтня, 2019, Чернівці). Чернівці: 2019. С.19-20.

9. Dzhuryak VS. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with chronic kidney disease in patients with arterial hypertension. Мат. 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (10, 12, 17 лютого, 2020, Чернівці). Чернівці: 2020. С.209-210.

РОЗДІЛ 4
НЕСПЕЦИФІЧНІ АДАПТАЦІЙНО-ІМУНОЛОГІЧНІ
КОМПЕНСАТОРНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ШВИДКОСТІ
КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ

Провідними чинниками, що визначають перебіг і тяжкість будь-якого захворювання, інфекційного, чи неінфекційного походження, незалежно від локалізації, з гострим, чи хронічним перебігом, є ступінь імунологічних порушень, клітинна реактивність, ступінь ендогенної інтоксикації, загальна імунологічна реактивність, тощо [27, 32, 118, 119, 225]. Одним із патогенетичних процесів розвитку ендотеліальної дисфункції за АГ, ІХС, ЦД, атеросклерозу є порушення імунологічних механізмів – поява аутоантитіл до компонентів судинної стінки, бета-ліпопротеїнів та ін., коли формується реакція на імунні комплекси, що містять холестериновий компонент, із наступним розвитком хронічного запалення [11, 12, 48]. В імунній відповіді беруть участь неспецифічні фактори і механізми протиінфекційного захисту, основу яких представляють нейтрофільні гранулоцити (НГ), дія останніх направлена проти будь-яких інфекційних і неінфекційних антигенів (аутоантигенів) [158]. У системі неспецифічної реактивності організму виділяють провідні процеси, що формують і регулюють фагоцитоз, систему комплементу, продукцію про- і протизапальних цитокінів першого і другого покоління. Провідну роль у неспецифічній реактивності організму відіграють НГ, як найбільша популяція імунокомпетентних клітин (ІКК) периферійної крові [112]. Реактивна відповідь НГ широко вивчалась при інфекційній патології [32, 225], а при неінфекційних захворюваннях дана інформація є обмеженою [9, 10].

Метою даного розділу є встановлення рівня реактивної відповіді та функціональної активності НГ периферійної крові, адаптаційних реакцій у хворих на ЕАГ із урахуванням ШКФ та генетичного чинника.

4.1. Роль неспецифічних імунологічних розладів у механізмах розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію.

Важливе значення у діагностиці, моніторингу та прогнозуванні перебігу захворювання мають значення показники основних популяцій ІКК. Узагальнені результати загального пулу основних популяцій ІКК периферійної крові у хворих на ЕАГ та групі контролю наведені у таблиці 4.1. У хворих на ЕАГ абсолютна кількість лейкоцитів, еритроцитів та ШЗЕ не відрізняється вагомо від практично здорових осіб. Однак, у хворих на ЕАГ виявили вищу абсолютну і відносну кількість паличкоядерних НГ, ніж у групі контролю у 2,36 разів та 2 рази ($p < 0,01$). Відносна кількість еозинофільних гранулоцитів була вищою – на 33,91% ($p < 0,05$), лімфоцитів – на 9,90% ($p < 0,05$). Встановили, що абсолютна кількість агранулоцитів і лімфоцитів більша, ніж у контролі – на 36,60% і на 37,88% ($p < 0,05$) відповідно, а тромбоцитів навпаки менша – на 11,85% ($p < 0,05$).

Результати досліджень абсолютної та відносної кількості основних популяцій ІКК периферійної крові з урахуванням наявності ХХН у хворих на ЕАГ наведені у таблиці 4.2. У периферійній крові хворих на ЕАГ із ХХН зростає абсолютна кількість агранулоцитів на 65,19% за рахунок підвищення абсолютної кількості лімфоцитів на 70,90% і моноцитів – на 54,17% ($p < 0,05$). Також підвищується абсолютна кількість паличкоядерних НГ у 2,4 рази ($p < 0,05$), тромбоцитів – на 6,11% ($p < 0,05$). Підвищення абсолютної кількості лімфоцитів і моноцитів засвідчує формування адаптаційного специфічного імунітету, чи автоімунного процесу у хворих на ЕАГ та ХХН.

Відносна кількість агранулоцитів у хворих на ЕАГ із ХХН зростає на 26,48% за рахунок підвищення відносної кількості лімфоцитів - на 28,36% і моноцитів - на 15,02%, що підтверджує факт формування специфічної імунної відповіді. Разом з тим, відносна кількість гранулоцитарних лейкоцитів зменшується на 18,42%, за рахунок НГ – на 10,67%, а саме зрілої популяції НГ (сегментоядерних нейтрофілів) – на 16,29%, за збільшення вмісту молодих паличкоядерних форм НГ – на 74,52% ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1

Абсолютна і відносна кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові у обстежених загалом, $M \pm m$

Популяції імунокомпетентних клітин	Одиниці виміру	Контроль, n=48	Хворі на ЕАГ, n=100	СІП	P
Лімфоцити	%	28,57±0,38	31,40±1,28	+I	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	1,32±0,13	1,82±0,22	+II	<0,05
Моноцити	%	4,13±0,10	5,22±0,50	+I	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	0,18±0,04	0,31±0,05	+II	<0,05
Агранулоцити	%	32,74±0,42	36,65±1,44	+I	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	1,53±0,10	2,09±0,19	+II	<0,05
Гранулоцити	%	69,98±2,35	61,99±1,85	-I	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	3,26±0,26	3,51±0,37	+I	>0,05
Нейтрофільні гранулоцити	%	68,25±1,41	59,61±1,39	-I	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	3,18±0,26	3,37±0,37	+I	>0,05
Сегментоядерні нейтрофіли	%	66,13±1,53	55,36±2,02	-I	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	3,08±0,24	3,11±0,35	+I	>0,05
Паличкоядерні нейтрофіли	%	2,13±0,18	4,26±0,51	+III	<0,01
	$\times 10^9/\text{л}$	0,11±0,01	0,26±0,03	+III	<0,01
Еозинофільні гранулоцити	%	1,74±0,31	2,33±0,17	+II	<0,05
Базофільні гранулоцити	%	-	у 4 хворих - по 1,0%	-	-
Лейкоцити	$\times 10^9/\text{л}$	4,66±0,21	5,44±0,76	+I	>0,05
Тромбоцити	г/л	236,58±2,94	208,55±2,06	-I	<0,05
Еритроцити	$\times 10^{12}/\text{л}$	4,30±0,61	4,61±0,79	+I	>0,05
ШЗЕ	мм/год	7,10±0,69	6,27±0,32	-I	>0,05
Середній вік	роки	46,37±7,22	59,87±8,02	+I	>0,05

Примітка. СІП – ступінь імунологічних порушень; ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів; p – вірогідність відмінностей між групами.

Таблиця 4.2

Абсолютна і відносна кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові хворих на есенційну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок, М±m

Популяції імунокомпетентних клітин	Одиниці виміру	Хворі на ЕАГ та ХХН, n=37	Хворі на ЕАГ без ХХН, n=63	СІП	Р
Лімфоцити	%	35,30±1,65	27,50±0,91	+I	<0,05
	х10 ⁹ /л	2,29±0,27	1,34±0,17	+III	<0,05
Моноцити	%	5,59±0,49	4,86±0,45	+I	>0,05
	х10 ⁹ /л	0,37±0,04	0,24±0,02	+II	<0,05
Агранулоцити	%	40,93±1,47	32,36±1,18	+I	<0,05
	х10 ⁹ /л	2,61±0,26	1,58±0,17	+II	<0,05
Гранулоцити	%	59,11±1,17	64,86±1,81	-I	<0,05
	х10 ⁹ /л	3,85±0,42	3,17±0,32	-I	>0,05
Нейтрофільні гранулоцити	%	56,59±1,16	62,63±1,61	-I	<0,05
	х10 ⁹ /л	3,68±0,41	3,06±0,30	+I	>0,05
Сегментоядерні нейтрофіли	%	51,19±1,14	59,53±2,89	-I	<0,05
	х10 ⁹ /л	3,31±0,39	2,91±0,31	+I	>0,05
Паличкоядерні нейтрофіли	%	5,41±0,49	3,10±0,52	+III	<0,05
	х10 ⁹ /л	0,36±0,04	0,15±0,02	+III	<0,05
Еозинофільні гранулоцити	%	2,44±0,18	2,23±0,17	+I	>0,05
Базофільні гранулоцити	%	у 4 хворих - по 1,0%	-	-	-
Лейкоцити	х10 ⁹ /л	6,01±0,62	4,88±0,97	+I	<0,05
Тромбоцити	г/л	214,74±2,09	202,37±2,02	+I	<0,05
Еритроцити	х10 ¹² /л	4,50±0,57	4,73±1,01	-I	<0,05
ШЗЕ	мм/год	6,46±0,33	6,08±0,31	+I	>0,05
Середній вік	роки	60,93±5,88	59,44±6,28	+I	>0,05

Примітка. СІП – ступінь імунологічних порушень; ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів; р – вірогідність відмінностей між групами.

Ці зміни підтверджують активацію специфічних факторів і механізмів протиінфекційного (автоімунного) захисту організму хворих на ЕАГ, асоційовану з ХХН.

Враховуючи те, що система крові (ІКК та її гуморальна частина) є одним із найважливіших носіїв інформації про процеси, що протікають в організмі на клітинному та тканинному рівнях [24], нами проаналізовано клітинну реактивність організму хворих на ЕАГ із / без ХХН, а також рівень адаптаційного напруження організму цих хворих (табл. 4.3). Встановили, що у хворих на ЕАГ та ХХН клітинна реактивність знижується у 1,72 разу, що знаходить своє підтвердження у зменшенні інших імуно-гематологічних індексів і коефіцієнтів: показник лейкоцитарного індексу інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфом знизився на 43,18% ($p < 0,05$), за Б.А. Рейсом – на 39,23% ($p < 0,05$), гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим – на 8,39% ($p < 0,05$), модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації – на 35,07% ($p < 0,05$), а також тенденцією до зростання на 9,68% гематологічного індексу інтоксикації за Химичем, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу у 2,2 рази ($p < 0,01$), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 42,86% ($p < 0,001$). Останній показник засвідчує про підвищення інтоксикації зумовленої дегенеративними процесами в організмі, що призводить до формування автоінтоксикації та інтоксикації, пов'язаної з інфекційним, чи автоімунним процесом хворих на ЕАГ та ХХН [24]. Така концепція підтверджується підвищенням індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ на 16,25%.

Таким чином, у хворих на ЕАГ та ХХН знижується клітинна реактивність організму, що підтверджується значенням лейкоцитарних індексів інтоксикації, підвищенням ядерного індексу ступеня ендотоксикозу, лімфоцитарно-гранулоцитарним індексом, які характеризують ендоінтоксикацію, зумовлену переважно автоімунними процесами.

Таблиця 4.3

Рівень клітинної реактивності організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок, $M \pm m$

Імуно-гематологічні показники	Одиниці виміру	Хворі на ЕАГ та ХХН	Хворі на ЕАГ без ХХН	СІП	p
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я.Кальф-Каліфом	у.о.	0,88±0,10	1,26±0,15	-I	<0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А.Рейсом	у.о.	1,30±0,09	1,81±0,12	-I	<0,05
Гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим	у.о.	33,02±0,29	35,79±0,33	-I	<0,01
Гематологічний індекс за Химичем	у.о.	0,34±0,4	0,31±0,04	+I	>0,05
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	у.о.	0,11±0,01	0,05±0,01	+III	<0,01
Модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о.	1,34±0,13	1,84±0,18	-I	<0,05
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,93±0,07	0,80±0,06	+I	0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	0,60±0,05	0,42±0,03	+II	<0,001
Показник інтоксикації	у.о.	0,24±0,03	0,27±0,04	-I	>0,05
Індекс клітинної реактивності	у.о.	65,16±4,27	112,08±10,11	-II	<0,001

Примітка. СІП – ступінь імунологічних порушень; ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів; p – вірогідність відмінностей між групами.

Будь-яке захворювання людини супроводжується різними рівнями адаптаційного напруження. Адаптаційний індекс у хворих на ЕАГ та ХХН перевищував такий у пацієнтів без ХХН на 50% ($p < 0,05$): $0,69 \pm 0,08$ уо проти, $0,46 \pm 0,04$ уо у хворих на ЕАГ без ХХН, СІП=+ІІ. Зони адаптаційного напруження у хворих на ЕАГ та ХХН наведено в таблиці 4.4, рисунках 4.1-4.2.

Таблиця 4.4

Зони адаптаційного напруження у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок

Зони адаптаційного напруження	Хворі на ЕАГ та ХХН, n=37		Хворі на ЕАГ без ХХН, n=63		P
	абс.	%	абс.	%	
Зона стресу	8	21,62	0	-	-
Зона тренування	9	24,32	19	30,16	>0,05
Зона спокійної активації	11	29,74	38	60,32	<0,05
Зона підвищеної активації	9	24,32	6	9,52	<0,05
Адаптаційний індекс, уо	$0,69 \pm 0,08$		$0,46 \pm 0,04$		<0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей між групами

За значенням адаптаційного індексу у кожного 4-го хворого на ЕАГ та ХХН рівень пристосувальних процесів знаходяться у зоні підвищеної активації. А майже у кожного 5-го пацієнта із ЕАГ та ХХН (21,62%) адаптаційні реакції знаходяться у стресових показниках (адаптаційний індекс 0,29). У більшості (54,06%) хворих на ЕАГ та ХХН пристосувальна діяльність знаходиться в зоні реакції спокійної і підвищеної активації, що є сприятливим прогностичним показником перебігу захворювання для осіб молодше 60 років (рис. 4.2). За відсутності ХХН у хворих на ЕАГ неспецифічна реактивність у понад 90% пацієнтів знаходилась у фізіологічних межах зон тренування і спокійної активації (рис. 4.1).

Реактивна відповідь нейтрофільних поліморфноядерних лейкоцитів є віддзеркаленням відповіді на можливу екзо- та ендоінтоксикацію в організмі. У хворих на ЕАГ та ХХН встановили нижчу клітинну реактивність:

за нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом на 25,93% ($p < 0,01$), лейкоцитарним індексом інтоксикації - на 27,17% ($p < 0,05$), індексом зсуву лейкоцитів – на 27,5% ($p < 0,05$) та співвідношенням НГ і моноцитів – на 21,49% ($p < 0,05$), відповідно (табл. 4.5). При цьому реактивна відповідь НГ периферійної крові у даних пацієнтів навпаки вища у 1,7 разу, ніж у таких без ХХН ($p < 0,01$), що на тлі вищого співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ – на 16,25% ($p < 0,05$) та більшого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу – на 42,86%, підтверджує компенсовану ендогенну інтоксикацію зумовлену переважно автоімунними процесами, а не інфекційними агентами.

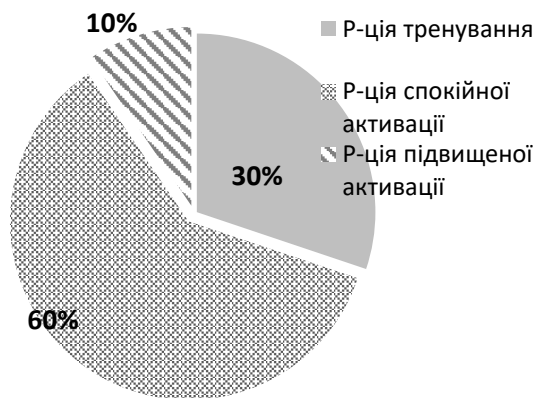


Рис. 4.1 Розподіл зон неспецифічних адаптаційних реакцій у хворих на ЕАГ без ХХН.

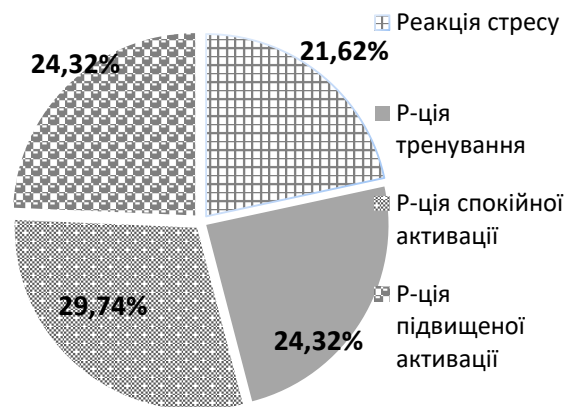


Рис. 4.2 Розподіл зон неспецифічних адаптаційних реакцій у хворих на ЕАГ із ХХН.

Нижче співвідношення НГ і моноцитів у хворих на ЕАГ та ХХН засвідчує меншу активність мікрофагальної системи НГ (сегментоядерних і паличкоядерних) в елімінації з організму пошкоджених та загиблих клітин. Переважання активності макрофагальної ланки (моноцити, макрофаги) у даних пацієнтів вказує на стимуляцію активності фібробластних процесів, ініціацію та формування специфічної імунної відповіді, більшу активність до апоптозу та елімінації загиблих клітин, а також синтезу низки біологічно активних речовин (цитокінів, антимікробних сполук, системи комплементу, тощо). Моноцити / макрофаги ініціюють імунну відповідь: захоплення і мо-

дифікацію антигенів (уламків клітин, чи іншої генетично чужорідної субстанції), їх процесинг і презентацію Т-лімфоцитам (ТCD4+), а також синтезують інтерлейкін-1 β – ключовий активатор Т-лімфоцитів. У хворих на ЕАГ із ХХН переважає активність макрофагальної (моноцити/макрофаги) ланки над мікрофагальною (НГ), що підтверджує напруження факторів і механізмів специфічного імунного захисту.

Таблиця 4.5

Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок

Імуногематологічні показники, у.о.	Хворі на ЕАГ та ХХН	Хворі на ЕАГ без ХХН	P
Реактивна відповідь НГ, у.о.	0,11 \pm 0,02	0,065 \pm 0,016	<0,01
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, у.о.	1,60 \pm 0,15	2,16 \pm 0,17	<0,01
Лейкоцитарний індекс інтоксикації, у.о.	1,34 \pm 0,13	1,84 \pm 0,18	<0,05
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	1,45 \pm 0,15	2,0 \pm 0,26	<0,05
Співвідношення НГ і моноцитів, у.о.	10,12 \pm 0,39	12,89 \pm 0,52	<0,01
Співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, у.о.	0,93 \pm 0,07	0,80 \pm 0,06	0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, у.о.	0,60 \pm 0,05	0,42 \pm 0,03	<0,001

Примітка. НГ – нейтрофільні гранулоцити; p – вірогідність відмінностей між групами.

Висновки щодо неспецифічної резистентності та загальної імунологічної реактивності робили на підставі аналізу математично розрахованих імуногематологічних показників, які опосередковано відображають складні механізми зв'язку гуморальної (ефекторної) та клітинної (афекторної) ланок імунітету (табл. 4.6). Встановили, що у хворих на ЕАГ із ХХН вищі індекси неспецифічної реактивності організму, імунологічної резистентності та імунореактивності на 50,23%, 52,0% і 10,29% (p<0,05) відповідно. Окрім того, у даних пацієнтів більші показники лімфоцитарного індексу – на 40,91%

($p < 0,01$), співвідношення лімфоцитів і моноцитів – на 11,48% ($p < 0,05$), лімфоцитів та еозинофілів – на 17,36% ($p < 0,01$), агранулоцитів і ШЗЕ – на 18,98% ($p < 0,05$). Однак, у хворих на ЕАГ із ХХН встановили нижчі індекси підвищення імунологічної реактивності та співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, ніж у пацієнтів із ЕАГ без ХХН – на 27,98% ($p < 0,001$) і 14,81% ($p > 0,05$) відповідно. Отримані дані свідчать про переважання активності ефекторної, гуморальної імунної відповіді та макрофагальної системи над мікрофагальною (НГ), що супроводжується додатково розвитком гіперчутливості негайного типу із формуванням алергічних механізмів імунної відповіді. Це підтверджується вищим індексом алергізації у хворих на ЕАГ та ХХН – на 25,84% ($p < 0,05$), що опосередковано свідчить про наявність сенсibilізації організму даних пацієнтів.

Таблиця 4.6

Загальна імунологічна реактивність та неспецифічна резистентність організму хворих на артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок

Імуногематологічні показники, у.о.	Хворі на ЕАГ та ХХН	Хворі на ЕАГ без ХХН	Р
Індекс неспецифічної реактивності організму, у.о.	69,18±2,45	46,05±3,77	<0,001
Індекс імунологічної резистентності, у.о.	0,38±0,04	0,25±0,04	<0,01
Індекс імунологічної реактивності організму, у.о.	6,75±0,34	6,12±0,25	<0,05
Індекс підвищення імунологічної реактивності, у.о.	17,63±0,76	24,48±1,15	<0,001
Лімфоцитарний індекс, уо	0,62±0,05	0,44±0,06	<0,01
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів, уо	6,31±0,33	5,66±0,28	<0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, уо	14,47±0,52	12,33±0,31	<0,01
Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, у.о.	0,069±0,006	0,081±0,008	>0,05
Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ, у.о.	6,33±0,29	5,32±0,46	<0,05
Індекс алергізації, у.о.	1,12±0,10	0,89±0,07	<0,05

Примітка. ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів; р – вірогідність відмінностей показників.

Висновки: 1. Наявність ХХН у хворих на ЕАГ супроводжується зменшенням інтегрально показника клітинної реактивності у 1,72 разу, що підтверджується зниженням лейкоцитарних індексів інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфом на 43,18% за Б.А. Рейсом – на 39,23%, гематологічного показника інтоксикації за В.С. Васильєвим – на 8,39%

2. Ендогенна інтоксикація організму у хворих на ЕАГ за коморбідної ХХН зумовлена автоімунними процесами (дегенерація власних клітин) і підтверджується зростанням лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 42,86%, підвищенням індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів на 16,25%.

3. Адаптаційні процеси у хворих на ЕАГ та ХХН знаходяться у переважній більшості (54,06%) у зоні спокійної та підвищеної активації, що є сприятливою прогностичною ознакою перебігу захворювання на тлі ХХН.

4.2. Поліморфізм гена *CYP11B2* (344C>T), клітинна та загальна імунологічна реактивність, неспецифічна резистентність у патогенезі артеріальної гіпертензії.

Для більш прицільної верифікації імунологічних розладів у механізмах розвитку ЕАГ з урахуванням генетичної складової вважали за необхідне проаналізувати імуно-гематологічні індекси клітинної реактивності НГ, інтегральні показники ендогенної інтоксикації, імунорезистентності, адаптаційного напруження, тощо, залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998). Популяції ІКК периферійної крові у обстежених знаходились в межах референтних значень (табл. 4.7). Однак, встановили вірогідно вищий вміст лейкоцитів у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (344C>T), ніж у таких із *CC*-генотипом та у групі контролю: для *TC*-генотипу – на 32,13% ($p_{CC} < 0,05$) і 33,26% ($p < 0,01$), для *TT*-генотипу – на 23,83% ($p_{CC} < 0,05$) і 24,89% ($p < 0,01$), відповідно, переважно за рахунок абсолютної та відносної кількості агранулоцитів (лімфоцитів, моноцитів) (табл.

4.8), а також еозинофільних гранулоцитів (табл. 4.7). Відносний рівень гранулоцитів загалом у хворих на ЕАГ нижчий, ніж у здорових незалежно від алельного стану гена *CYP11B2* (344C>T), за рахунок зрілих форм НГ (сегментоядерних нейтрофілів) – на 13,29-17,01% ($p<0,05$). При цьому спостерігали вищий відносний та абсолютний вміст паличкоядерних НГ – у 1,56-2,14 разу ($p<0,001$) і 1,82-1,91 разу ($p<0,001$) відповідно, особливо у носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (344C>T), аніж у носіїв *T*-алеля – на 36,64% і 29,26% ($p_{CC}<0,05$) відповідно.

Таблиця 4.7 –

Вміст гранулоцитів периферійної крові у обстежених з урахуванням алельного стану гена *CYP11B2* (rs1799998), $M\pm m$

Популяції імуннокомпетентних клітин	Одиниці виміру	Контроль, n=48	Хворі на ЕАГ носії генотипів гена <i>CYP11B2</i> (344C>T), n=72		
			<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>
Лейкоцити	$\times 10^9/\text{л}$	4,66 \pm 0,21	4,70 \pm 0,68	6,21 \pm 0,54 $p<0,01$ $p_{CC}<0,05$	5,82 \pm 0,32 $p<0,01$ $p_{CC}<0,05$
Гранулоцити	%	69,98 \pm 2,35	64,04 \pm 1,91 $p<0,05$	60,71 \pm 3,15 $p<0,05$	61,68 \pm 2,42 $p<0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	3,26 \pm 0,26	3,01 \pm 0,35	3,77 \pm 0,41	3,59 \pm 0,33
Нейтрофільні гранулоцити	%	68,25 \pm 1,41	61,89 \pm 1,38 $p<0,05$	58,21 \pm 1,72 $p<0,01$	59,28 \pm 1,50 $p<0,01$
	$\times 10^9/\text{л}$	3,18 \pm 0,26	2,90 \pm 0,28	3,61 \pm 0,39	3,45 \pm 0,35
Сегментоядерні нейтрофіли	%	66,13 \pm 1,53	57,34 \pm 2,11 $p<0,05$	54,88 \pm 3,34 $p<0,01$	55,76 \pm 1,88 $p<0,01$
	$\times 10^9/\text{л}$	3,08 \pm 0,24	2,69 \pm 0,49	3,41 \pm 0,30	3,25 \pm 0,27
Паличкоядерні нейтрофіли	%	2,13 \pm 0,18	4,55 \pm 0,45 $p<0,001$	3,33 \pm 0,27 $p<0,001$ $p_{CC}<0,05$	3,52 \pm 0,36 $p<0,001$ $p_{CC}<0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,01	0,21 \pm 0,03 $p<0,001$	0,21 \pm 0,01 $p<0,001$	0,20 \pm 0,04 $p<0,01$
Еозинофільні гранулоцити	%	1,74 \pm 0,31	2,15 \pm 0,18	2,50 \pm 0,36 $p<0,05$	2,40 \pm 0,25 $p<0,05$
Базофільні гранулоцити	%	-	-	у 2-х осіб по 1,0%	у 2-х осіб по 1,0%

Примітка. p – вірогідність відмінностей із групою контролю; p_{CC} – вірогідність відмінностей показників із носіями *CC*-генотипу; p_{TC} – вірогідність відмінностей показників із носіями *TC*-генотипу

Абсолютний та відносний вміст агранулоцитів загалом вищий у хворих на ЕАГ, ніж у контролі, особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) на 14,11-54,90% ($p < 0,05$) (табл. 4.8), як за рахунок лімфоцитів, так і моноцитів.

Таблиця 4.8

Вміст агранулоцитів периферійної крові у обстежених з урахуванням алельного стану гена *CYP11B2* (rs1799998), $M \pm m$

Популяції імуннокомпетентних клітин	Одиниці виміру	Контроль, n=48	Хворі на ЕАГ носії генотипів гена <i>CYP11B2</i> (344C>T), n=72		
			CC	TC	TT
Лейкоцити	$\times 10^9/\text{л}$	4,66 \pm 0,21	4,70 \pm 0,68	6,21 \pm 0,54 $p < 0,01$ $p_{CC} < 0,05$	5,82 \pm 0,32 $p < 0,01$ $p_{CC} < 0,05$
Агранулоцити	%	32,74 \pm 0,42	35,01 \pm 1,30	38,15 \pm 1,88 $p < 0,05$	37,36 \pm 1,51 $p < 0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	1,53 \pm 0,10	1,65 \pm 0,18	2,37 \pm 0,25 $p < 0,05$	2,17 \pm 0,33 $p < 0,05$
Лімфоцити	%	28,57 \pm 0,38	30,22 \pm 1,24	33,05 \pm 1,57 $p < 0,05$	32,68 \pm 1,20 $p < 0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	1,32 \pm 0,13	1,52 \pm 0,21	2,05 \pm 0,26 $p < 0,01$ $p_{CC} < 0,05$	1,90 \pm 0,18 $p < 0,01$ $p_{CC} = 0,052$
Моноцити	%	4,13 \pm 0,10	4,71 \pm 0,49 $p < 0,05$	5,69 \pm 0,55 $p < 0,01$	5,45 \pm 0,38 $p < 0,001$
	$\times 10^9/\text{л}$	0,18 \pm 0,04	0,23 \pm 0,03	0,35 \pm 0,06 $p < 0,001$	0,32 \pm 0,05 $p < 0,01$
Тромбоцити	г/л	236,58 \pm 2,94	208,93 \pm 14,42 $p < 0,05$	209,75 \pm 9,16 $p < 0,001$	206,27 \pm 13,67 $p < 0,01$
Еритроцити	$\times 10^{12}/\text{л}$	4,30 \pm 0,61	4,64 \pm 0,55	4,65 \pm 0,70	4,16 \pm 0,38
ШЗЕ	мм/год	7,10 \pm 0,69	5,88 \pm 0,57	6,90 \pm 0,48	7,75 \pm 0,64 $p_{CC} < 0,05$
Середній вік	роки	46,37 \pm 7,22	56,64 \pm 4,91	58,72 \pm 5,31	57,09 \pm 6,33

Примітки: 1. ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів;

2. p – вірогідність відмінностей із групою контролю; p_{CC} – вірогідність відмінностей показників із носіями *CC*-генотипу; p_{TC} – вірогідність відмінностей показників із носіями *TC*-генотипу.

Абсолютна кількість лімфоцитів переважала у пацієнтів із *T*-алелем, над такими із *CC*-генотипом на 55,30% ($p_{CC} < 0,05$) і 43,94% ($p_{CC} = 0,052$). Вірогідно більшим є абсолютний та відносний вміст моноцитів, особливо у хворих із *T*-алелем, в 1,32-1,94 разу ($p < 0,05$). ШЗЕ у осіб із *TT*-генотипом перевищувала таку в осіб із *CC*-генотипом на 9,15% ($p_{CC} < 0,05$). Відносний та абсолютний лімфоцитоз та тлі моноцитозу, нейтропенії (зменшення сегментоядерних НГ на тлі паличкоядерного абсолютного та відносного нейтрофіліозу) за нормальної ШЗЕ із вищим вмістом еозинофільних гранулоцитів у хворих на ЕАГ із *T*-алелем гена *CYP11B2* (rs1799998) вказує на відсутність гострого запалення, переважання активності макрофагальної системи над мікрофагальною, формування адаптаційного специфічного імунітету, що перебігає на тлі зниженої резистентності організму і може мати тенденцію до первинно хронічного перебігу запального процесу, чи автоімунного запалення та розвитку можливих алергічних реакцій.

Імуно-гематологічні індекси клітинної реактивності та ендогенної інтоксикації у хворих на ЕАГ із урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C > T$) наведено в таблиці 4.9. Встановили, що індекс клітинної реактивності у хворих на ЕАГ із *CC*-генотипом є суттєво менший, ніж у таких із *T*-алелем та показник групи контролю – на 33,75% ($p_{TC} < 0,01$), 28,84% ($p_{TT} < 0,05$) і 26,82% ($p < 0,05$), відповідно. За рештою показників суттєвих відмінностей з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C > T$) не встановили. Однак, показник інтоксикації є вищим у всіх хворих на ЕАГ, ніж такий у групі контролю у 4,4-5,6 разу ($p < 0,001$), ядерний індекс ступеня ендотоксикозу переважав у носіїв *CC*-генотипу – у 2 рази ($p < 0,05$), а індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ у пацієнтів із *C*-алелем – на 21,21% і 36,36% відповідно ($p < 0,05$). При цьому лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс був вищим у власників *T*-алеля, ніж у контролі – на 31,71% і 29,27% ($p < 0,05$). Отримані дані засвідчують більш "зрілу" відповідь імунної системи за вищим показником клітинної реактивності, лімфоцитарно-гранулоцитарним індексом у власників *T*-алеля гена *CYP11B2* ($344C > T$). У хворих на ЕАГ носіїв

СС-генотипу навпаки – нижчий індекс клітинної реактивності, за вищих індексів ядерного ступеня ендотоксикозу і співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ вказує на можливу хронічну інтоксикацію, незначно виражену (СІП I-II), зумовлену дегенеративними процесами в організмі, що супроводжується автоінтоксикацією за рахунок, переважно, автоімунного генезу.

Таблиця 4.9

Імуно-гематологічні індекси клітинної реактивності та ендогенної інтоксикації у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T)

Імуно-гематологічні індекси, у.о.	Практично здорові, n=48	Генотипи гена <i>CYP11B2</i> у хворих, n=72		
		СС-генотип	ТС-генотип	ТТ-генотип
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А. Рейсом	1,48±0,14	1,67±0,25	1,41±0,20	1,46±0,26
Показник інтоксикації	0,05±0,01	0,22±0,05 p<0,001	0,26±0,04 p<0,001	0,28±0,02 p<0,001
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,04±0,01	0,08±0,02 p<0,05	0,06±0,02	0,06±0,01
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	0,41±0,03	0,47±0,03	0,54±0,05 p<0,01	0,53±0,04 p<0,01
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	0,66±0,04	0,80±0,07 p<0,05	0,90±0,08 p<0,05	0,75±0,06
Індекс клітинної реактивності	97,78±3,15	71,55±2,76 p<0,05	108,0±8,46 p _{СС} <0,01	100,55±10,95 p _{СС} <0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей із групою контролю; p_{СС} – вірогідність відмінностей показників із носіями СС-генотипу; p_{ТС} – вірогідність відмінностей показників із носіями ТС-генотипу

Адаптаційний індекс у хворих на ЕАГ перевищував такий у групі контролю на 23,26-39,53% (p<0,05), але не залежав від генотипів гена *CYP11B2* (344C>T) (табл. 4.10). Аналогічно не встановили залежності частоти розподілу зон адаптаційного напруження від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T).

Таблиця 4.10

Зони адаптаційного напруження у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T)

Зони адаптаційного напруження		Контроль, n=48 (%)	Хворі на ЕАГ носії генотипів гена <i>CYP11B2</i> (344C>T), n=72 (%)		
			CC, n=14	TC, n=36	TT, n=22
Адаптаційний індекс, уо		0,43±0,05	0,53±0,04 p<0,05	0,60±0,08 p<0,05	0,59±0,06 p<0,05
Кількість осіб у зонах адаптації, n (%)	Зона стресу	0	0	5 (13,89)	3 (13,64)
	Зона тренування	16 (33,33)	6 (42,86)	10 (27,78)	6 (27,27)
	Зона спокійної активації	22 (45,83)	8 (57,14)	19 (52,78)	10 (45,45)
	Зона підвищеної активації	10 (20,83)	0	2 (5,55)	3 (13,64)

Примітка. p – вірогідність відмінностей із групою контролю

Зони розподілу адаптаційних реакції у контролі та серед хворих на ведено в рисунках 4.3-4.6. Необхідно зауважити, що хворі на ЕАГ із *CC*-генотипом перебували у сприятливих зонах фізіологічних реакцій (тренування та спокійної активації). А серед хворих із *T*-алелем 13,79% осіб перебували у зоні стресу, 8,62% - у зоні підвищеної активації, що було на 12,21% менше, ніж у контролі ($\chi^2=5,08$; $p=0,025$).

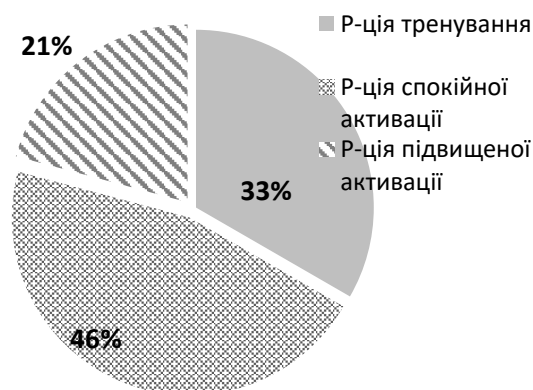


Рис. 4.3 Розподіл зон неспецифічних адаптаційних реакцій у контролі.

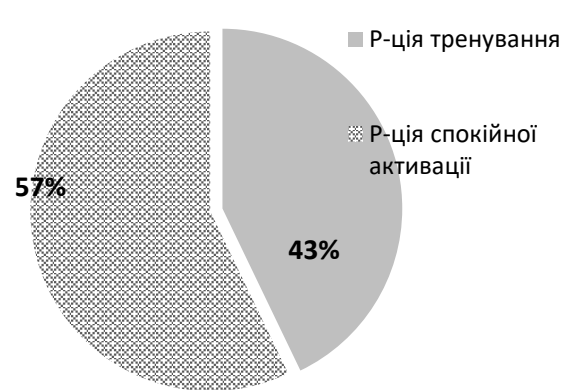


Рис. 4.4 Розподіл зон неспецифічних адаптаційних реакцій у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (344C>T).

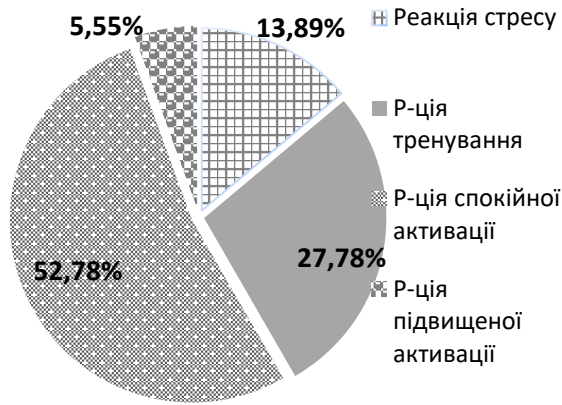


Рис. 4.5. Розподіл зон неспецифічних адаптаційних реакцій у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* ($344C>T$).

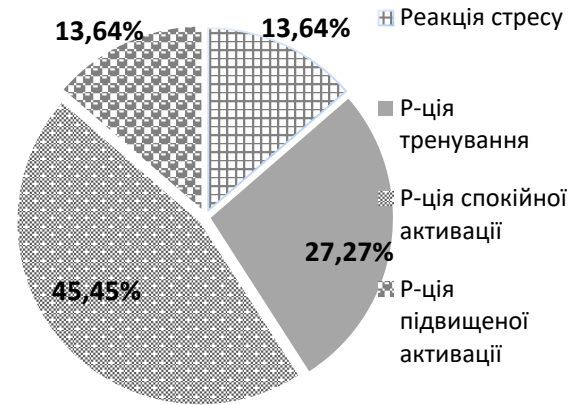


Рис. 4.6 Розподіл зон неспецифічних адаптаційних реакцій у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* ($344C>T$).

Реактивна відповідь НГ периферійної крові з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C>T$) наведено в таблиці 4.11. У носіїв *T*-алеля вірогідно нижчі співвідношення НГ і моноцитів, ніж у таких із *CC*-генотипом та у групі контролю – на 22,15% ($p_{TC}<0,05$), 18,34% ($p_{TT}<0,05$), 18,29% і 14,30% ($p<0,05$) відповідно. Окрім того, у осіб із *T*-алелем нижчий нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, ніж у групі контролю на 26,36% і 24,27% ($p<0,05$), за вищого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу – на 31,71% і 29,27% ($p<0,05$) відповідно. Отримані дані засвідчують переважання захисних механізмів макрофагальної системи над мікрофагальною, відсутність маніфестації бактеріальної інфекції, специфічну імунну відповідь переважно клітинного типу із недостатнім формуванням гуморальної, вагомніше у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* ($344C>T$).

Показники загальної імунологічної реактивності і неспецифічної резистентності організму хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* ($344C>T$) наведено в таблиці 4.12. Незважаючи на вищий індекс неспецифічної реактивності організму (ЛІМ/СЯНГ) у хворих на ЕАГ, ніж у контролі, на 21,99-39,40% ($p<0,05$) і лімфоцитарний індекс – на 35,71% і 30,95% ($p<0,05$), нижчими виявились індекси імунологічної реактивності організму та його підвищення, особливо у носіїв *T*-алеля – на 14,85% і

12,26% ($p < 0,05$) та 12,03% і 14,65% ($p < 0,05$) відповідно, що було вище, ніж у пацієнтів із *CC*-генотипом – на 27,22% і 29,38% ($p < 0,01$), відповідно.

Таблиця 4.11

Рівень реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T)

Імуно-гематологічні індекси, у.о.	Практично здорові, n=48	Генотипи гена <i>CYP11B2</i> у хворих, n=72		
		<i>CC</i> -генотип	<i>TC</i> -генотип	<i>TT</i> -генотип
Реактивна відповідь НГ, у.о.	0,10±0,01	0,08±0,03	0,08±0,02	0,08±0,01
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, у.о.	2,39±0,20	2,05±0,23	1,76±0,17 $p < 0,05$	1,81±0,25 $p < 0,05$
Лейкоцитарний індекс інтоксикації, уо	2,02±0,25	2,19±0,17	1,88±0,12	1,97±0,24
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	1,82±0,15	1,93±0,20	1,86±0,28	1,96±0,19
Співвідношення НГ і моноцитів, у.о.	12,52±0,48	13,14±0,61	10,23±0,54 $p, p_{CC} < 0,05$	10,73±0,41 $p, p_{CC} < 0,05$
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	0,66±0,04	0,80±0,07 $p < 0,05$	0,90±0,08 $p < 0,05$	0,75±0,06
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, уо	0,41±0,03	0,47±0,03	0,54±0,05 $p < 0,01$	0,53±0,04 $p < 0,01$

Примітка. НГ – нейтрофільні гранулоцити; ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів; p – вірогідність відмінностей із групою контролю; p_{CC} – вірогідність відмінностей показників із носіями *CC*-генотипу; p_{TC} – вірогідність відмінностей показників із носіями *TC*-генотипу

Окрім того, індекс алергізації та співвідношення еозинофілів і лімфоцитів вірогідно вищі у хворих, особливо із *T*-алелем, аніж у контролі – на 37,66% і 36,36% ($p < 0,05$) та 16,39-24,59% ($p < 0,05$) відповідно. При цьому нижчі показники співвідношення лімфоцитів і моноцитів у носіїв *T*-алеля на 16,04% і 13,29% ($p < 0,05$), а також співвідношення лімфоцитів і еозинофілів – на 19,49% і 17,05% ($p < 0,01$), вказують на меншу активність (недостатність) гуморальної імунної відповіді (СІП=-I).

Таблиця 4.12

Загальна імунологічна реактивність і неспецифічна резистентність організму хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (344C>T)

Імуно-гематологічні індекси, у.о.	Практично здорові, n=48	Генотипи гена <i>CYP11B2</i> у хворих, n=72		
		СС-генотип	ТС-генотип	ТТ-генотип
Індекс неспецифічної реактивності організму, у.о.	43,20±2,45	52,70±3,38 p<0,05	60,22±4,05 p<0,01	58,61±3,20 p<0,01
Індекс імунологічної резистентності, у.о.	0,31±0,03	0,24±0,04	0,30±0,03	0,29±0,02
Індекс імунологічної реактивності організму, у.о.	7,34±0,25	6,87±0,34	6,25±0,41 p<0,05	6,44±0,29 p<0,05
Індекс підвищення імунологічної реактивності, у.о.	23,68±0,55	28,62±0,77 p<0,05	20,83±1,02 p<0,05 p _{СС} <0,01	20,21±0,49 p<0,05 p _{СС} <0,01
Лімфоцитарний індекс, у.о.	0,42±0,06	0,49±0,05	0,57±0,04 p<0,05	0,55±0,05 p<0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів, у.о.	6,92±0,32	6,42±0,25	5,81±0,29 p<0,05	6,0±0,21 p<0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, у.о.	16,42±0,38	14,05±0,46 p<0,01	13,22±0,52 p<0,01	13,62±0,35 p<0,01
Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, у.о.	0,061±0,003	0,071±0,005 p<0,05	0,076±0,008 p<0,05	0,073±0,006 p<0,05
Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ, у.о.	4,61±0,25	5,94±0,33 p<0,05	5,61±0,48 p<0,05	4,92±0,23 p _{СС} <0,05
Індекс алергізації, у.о.	0,77±0,06	0,93±0,08	1,06±0,09 p<0,05	1,05±0,07 p<0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей із групою контролю; p_{СС} – вірогідність відмінностей показників із носіями СС-генотипу; p_{ТС} – вірогідність відмінностей показників із носіями ТС-генотипу

Таким чином, нижча імунореактивність та індекс її зростання, зумовленої моноцитами (макрофагами), Т-і В-лімфоцитами, у хворих на ЕАГ, переважно у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* ($344C>T$), за належної імунологічної резистентності і підвищеної неспецифічної реактивності свідчать про переважання афекторних (клітинних) специфічних імунологічних процесів над ефекторними (гуморальними) за відсутності гострозапального бактеріального процесу. Окрім того, зростання індексу алергізації та співвідношення еозинофілів і лімфоцитів додатково вказують на утворення сенсibiliзованих лімфоцитів із розвитком алергічної реакції сповільненого типу через клітинно-опосередковані механізми.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму ($344C>T$) в промоторному регіоні гена *CYP11B2* зі зростанням індексу клітинної реактивності ($F=3,17$, $p=0,048$), зменшенням показника співвідношення НГ і моноцитів ($F=5,85$, $p=0,005$) та індексу підвищення імунологічної реактивності ($F=14,5$, $p<0,001$), особливо у носіїв *T*-алеля.

Висновки: 1. Перебіг ЕАГ характеризується відносною гранулоцитопенією за рахунок зменшення зрілих сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів із абсолютним та відносним паличкоядерним нейтрофільозом, лімфоцитозом і моноцитозом, а також легкою відносною еозинофілією, за нормальної ШЗЕ, особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* ($344C>T$), що засвідчує відсутність гострого запального процесу інфекційного походження, формування адаптаційного специфічного клітинного імунітету, на тлі зниженої резистентності організму і може мати тенденцію до первинно хронічного перебігу запального процесу, чи автоімунного запалення та розвитку можливих алергічних реакцій.

2. Активність пристосувальних реакцій у хворих на ЕАГ за адаптаційним індексом не має залежності від генотипів гена *CYP11B2* ($344C>T$), однак 13,79% осіб носіїв *T*-алеля перебувають у зоні стресу.

3. Ступінь ендогенної інтоксикації у хворих на ЕАГ не залежить від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998). Однак клітинна реактивність вірогідно вища у носіїв *T*-алеля на 50,94% ($p_{CC} < 0,01$) і 40,53% ($p_{CC} < 0,05$), що за вищого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 31,71% і 29,27% ($p < 0,05$) свідчить про переважання захисних механізмів макрофагальної системи над мікрофагальною, відсутність маніфестації бактеріальної інфекції, специфічну імунну відповідь переважно клітинного типу. Перебіг ЕАГ, особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* ($344C > T$), характеризується нижчою імунореактивністю та меншим індексом її зростання, зумовлених моноцитами (макрофагами), *T*-і *B*-лімфоцитами за належної імунологічної резистентності і підвищеної неспецифічної реактивності і свідчать про переважання афекторних (клітинних) специфічних імунологічних процесів над ефекторними (гуморальними) за відсутності гострозапального бактеріального процесу. Зростання індексу алергізації та співвідношення еозинофілів і лімфоцитів додатково вказують на утворення сенсibiliзованих лімфоцитів із розвитком алергічної реакції сповільненого типу через клітинно-опосередковані механізми у осіб із *T*-алелем гена *CYP11B2* ($344C > T$).

4. Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію $344C > T$ поліморфізму в промоторному регіоні гена *CYP11B2* зі зростанням індексу клітинної реактивності ($F=3,17$; $p=0,048$), зменшенням показника співвідношення НГ і моноцитів ($F=5,85$; $p=0,005$) та індексу підвищення імунологічної реактивності ($F=14,5$; $p < 0,001$), особливо у носіїв *T*-алеля.

Матеріали розділу 4 викладено в наступних публікаціях:

1. Джуряк ВС. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. *Буковинський медичний вісник*. 2020; Т.24,1(93):67-73.
2. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на ішемічну хворобу серця. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016; Т.XV,2(56):151-156.
3. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП. Роль реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на артеріальну гіпертензію. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (13, 15, 20 лютого, 2017, Чернівці). Чернівці: 2017. С.182.
4. Джуряк ВС. Клітинна реактивність організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Сучасний вимір медичної науки та практики"* (08-09 травня, 2020, Дніпро). Дніпро: 2020. С.49-50.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗИ ТА АПРОКСИМАЦІЇ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Гіпертонія є другою ключовою причиною ХХН після діабету. Окрім того, ЕАГ також може бути основною ознакою безсимптомного первинного захворювання нирок [52]. Зміна ниркової функції найчастіше виявляється за рахунок підвищення креатиніну в сироватці крові. Це нечутливий маркер порушення ниркової функції, оскільки значне зниження ниркової функції може бути і до підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. Крім того, антигіпертензивне лікування ЕАГ, особливо з блокаторами РААС (інгібітори АПФ, сартани), за певних обставин призводить до гострого підвищення креатиніну в сироватці крові на 20-30%, яке, як правило, не відображає справжнього ступеня ураження нирок [42, 65, 228]. Необхідно зауважити, що отримані результати потребують продовження досліджень у цьому напрямку.

У стратифікації ризику пацієнтів з гіпертонічною хворобою оцінка стану гіпертензивно-опосередкованого пошкодження органів (Hypertension-mediated organ damage - НМОД) відіграє важливе значення. У одному з post-hoc-аналізів, лікування АГ індукує регресію деяких (але не всіх) проявів безсимптомного НМОД, і асоціює зі зниженням ризику ССЗ у пацієнтів [46]. В багатьох дослідженнях встановлено зв'язок зниження частоти появи ССЗ, уповільнення прогресування ХХН зі зменшенням виділення білка з сечею, як у хворих на діабет, так і не діабетиків, особливо за мікроальбумінурії [117], але результати суперечливі [114,121]. Окрім того, регресія НМОД може бути неможливою навіть якщо АГ є контрольованим, особливо якщо НМОД запущений, оскільки зміни в органах можуть стати вже незворотними [122, 205].

Враховуючи високу смертність від ССЗ та інвалідизуючі ураження органів-мішеней за ЕАГ (НМОД), виникає потреба покращити ефективність

раннього прогнозування НМОН, несприятливого перебігу недуги, ризику появи ХХН, чи ЦД за ЕАГ, з метою корекції лікування та вторинної профілактики [52, 178].

Метою даного розділу є стратифікація ризику появи ХХН, чи ЦД у хворих на ЕАГ, кореляційний аналіз та побудова апроксимаційних моделей із урахуванням молекулярно-метаболічних та генетичних предиктив.

5.1. Стратифікація ризику появи хронічної хвороби нирок у пацієнтів із артеріальною гіпертензією з урахуванням алельного стану гена *CYP11B2* (rs1799998)

Епідеміологічний аналіз окремих клінічних та демографічних показників, як предикторів зниження ШКФ у хворих на ЕАГ наведено в таблиці 5.1. Отже, наявність у хворого на ЕАГ ЦД2 типу підвищує ризик ХХН у 2,4 разу [OR=3,29; 95%OR:1,06-10,19; p=0,034], за появи ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) даний ризик зростає у 2,08 і 2,32 разів [OR=3,30; 95%OR:1,33-8,16; p=0,009 і OR=3,58; 95%OR:1,02-9,34; p=0,048, відповідно], за підвищення АТ 3-го ступеня (САТ ≥180 мм рт.ст., і чи ДАТ ≥110 мм рт.ст.) ймовірність ХХН зростає майже утричі [RR=2,91; OR=5,06; 95%OR:1,94-13,23; p<0,001].

Для розрахунку ризиків появи ХХН ліпідний профіль оцінювали відповідно до рекомендацій ESC/EAS (Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, 2016): за гіперхолестеролемію приймали показник ЗХС >5,0 ммоль/л, за гіпертригліцеридемію – показник ТГ >1,7 ммоль/л, за зниження ХС ЛПВЩ – <1,2 ммоль/л для жінок і <1,02 ммоль/л для чоловіків; за зростання ІА – ≥3,5 уо (всі обстежені контрольної та дослідної груп були старші 30 років). За підвищену продукцію альдостерону приймали третій / верхній квартиль контрольної групи (концентрація альдостерону – >80,94 пг/мл). Нами встановлено, що гіперхолестеролемія, гіпертригліцеридемія, чи зменшення ХС ЛПВЩ не впливали вагомо на ризик появи ХХН у обстежених нами хворих на ЕАГ. Однак, за підвищення вмісту альдостерону плазми ризик ХХН зростає у 1,3 разу [OR=5,29; 95%OR: 1,15-24,37; p=0,02].

Таблиця 5.1

Окремі предиктори зниження швидкості клубочкової фільтрації у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію

Потенційний фактор ризику	Показники					
	ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p	
ЦД 2	2,40	1,06-5,41	3,29	1,06-10,19	0,034	
Куріння	2,12	0,54-8,29	2,50	0,52-12,0	>0,05	
ОТ/ОС	>0,95чол	1,10	0,84-1,44	1,59	0,40-5,62	>0,05
	>0,85жін					
ІМТ в кг/м ²	≤24,9	1,62	0,32-8,08	1,70	0,28-10,21	>0,05
	25-29,9	0,62	0,31-1,23	0,50	0,19-1,30	>0,05
	30,0-34,9	2,08	1,20-3,61	3,30	1,33-8,16	0,009
	≥35,0	2,32	0,94-6,41	3,58	1,02-9,34	0,048
Ступені підйому АТ	I ст	0,86	0,49-1,51	0,74	0,25-2,20	>0,05
	II ст	1,39	0,87-2,20	1,82	0,77-4,33	>0,05
	III ст	2,91	1,53-5,54	5,06	1,94-13,23	<0,001
Гіперхолестеролемія	1,11	0,85-1,45	1,46	0,54-3,98	>0,05	
Гіпертригліцеридемія	1,09	0,76-1,55	1,23	0,50-3,02	>0,05	
Зниження ХС ЛПВЩ	1,16	0,74-1,82	1,34	0,55-3,23	>0,05	
Зростання ІА	1,15	0,77-1,73	1,34	0,56-3,18	>0,05	
Збільшення альдостерону в крові	1,30	1,09-1,55	5,29	1,15-24,37	0,02	

Примітки: 1. ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ОТ/ОС – обвід талії / обвід стегон; ІМТ – індекс маси тіла; АТ – артеріальний тиск; ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності; ІА – індекс атерогенності; ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів;

2. 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Ризики появи ЕАГ та ЦД 2 типу серед обстежених мешканців Північної Буковини з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) наведено у таблицях 5.2-5.4. Нами встановлено, що генотипи та алелі аналізованого гена не є додатковими чинниками ризику, чи протекції появи ЕАГ, чи ЦД 2 типу у обстеженій популяції загалом.

Таблиця 5.2

Поліморфні варіанти гена *CYP11B2* (rs1799998) як фактори ризику появи есенційної артеріальної гіпертензії в популяції загалом

Потенційний фактор ризику	Показники				
	ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	р
<i>CC</i> -генотип	0,67	0,35-1,27	0,59	0,25-1,38	>0,05
<i>CT</i> -генотип	1,20	0,80-1,80	1,40	0,67-2,92	>0,05
<i>TT</i> -генотип	1,05	0,60-1,84	1,07	0,48-2,38	>0,05
<i>C</i> -алель	0,89	0,68-1,17	0,80	0,48-1,34	>0,05
<i>T</i> -алель	1,11	0,87-1,42	1,25	0,74-2,10	>0,05

Примітки: 1. ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів;
2. 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Таблиця 5.3

Алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) як фактори ризику появи есенційної артеріальної гіпертензії залежно від статі

Потенційний фактор ризику		Показники				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	р
Жінки	<i>C</i> -алель	0,75	0,57-0,98	0,53	0,28-0,98	0,041
	<i>T</i> -алель	1,42	1,0-2,03	1,90	1,02-3,54	0,029
Чоловіки	<i>C</i> -алель	0,98	0,56-1,72	0,97	0,39-2,41	>0,05
	<i>T</i> -алель	1,01	0,71-1,44	1,03	0,41-2,58	>0,05

Примітка. Аналогічна таблиці 5.2

Таблиця 5.4

Алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) як фактори ризику цукрового діабету 2-го типу у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію

Потенційний фактор ризику		Показники				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	р
<i>C</i> -алель		0,83	0,55-1,27	0,73	0,36-1,48	>0,05
<i>T</i> -алель		1,15	0,85-1,54	1,38	0,67-2,81	>0,05
Жінки	<i>C</i> -алель	0,92	0,59-1,43	0,85	0,38-1,92	>0,05
	<i>T</i> -алель	1,08	0,74-1,57	1,18	0,52-2,66	>0,05
Чоловіки	<i>C</i> -алель	0,46	0,12-1,68	0,32	0,06-1,76	>0,05
	<i>T</i> -алель	1,42	0,92-2,20	3,11	0,57-17,02	>0,05

Примітка. Аналогічна таблиці 5.2

Однак, наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази [OR=1,90; 95%OR:1,02-3,54; p=0,029] (табл. 5.3). Тоді як *C*-алель зменшує шанси на появу ЕАГ у жінок обстеженої популяції [OR=0,53; 95%OR: 0,28-0,98; p=0,041].

Епідеміологічний аналіз поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) як факторів ризику зниження ШКФ у хворих на ЕАГ засвідчив (табл. 5.5-5.7), що даний ген не асоціює з предикцією зниження ШКФ за креатиніном (табл. 5.5), однак зростає ймовірність появи ХХН за зниженням ШКФ, розрахованої за вмістом цистатину-С крові, майже у 1,5 рази, але тільки у носіїв *T*-алеля (табл. 5.7) [OR=1,86; 95%OR: 1,01-3,58; p=0,049].

Таблиця 5.5

Поліморфні варіанти гена *CYP11B2* (rs1799998) як фактори ризику зниження швидкості клубочкової фільтрації (за креатиніном) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію в популяції загалом

Потенційний фактор ризику	Показники				
	ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	p
<i>CC</i> -генотип	0,54	0,13-2,17	0,48	0,10-2,39	>0,05
<i>CT</i> -генотип	1,09	0,64-1,82	1,17	0,39-3,47	>0,05
<i>TT</i> -генотип	1,21	0,56-2,61	1,33	0,42-4,21	>0,05
<i>C</i> -алель	0,82	0,51-1,32	0,72	0,33-1,57	>0,05
<i>T</i> -алель	1,15	0,84-1,58	1,39	0,64-3,07	>0,05

Примітки: 1. ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів;
2. 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Мутаційний *T*-алель підвищує шанси на ХХН за креатиніном (СКД-ЕРІ), однак тільки у жінок, у понад 6,5 разів [OR=6,51; 95%OR:1,39-30,60; p=0,007] за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків-носіїв даного алеля [OR=0,15; 95%OR:1,39-30,60; p=0,009] (табл. 5.6). З урахуванням гендерного розподілу зниження ШКФ за цистатином-С погранично також асоціює зі зростанням ризику ХХН у жінок-носіїв *T*-алеля [OR=2,23; 95%OR:0,99-5,90; p=0,052].

Таблиця 5.6

Алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) як фактори ризику зниження швидкості клубочкової фільтрації (за креатиніном) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням статі

Потенційний фактор ризику		Показники				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	р
С-алель	Чоловіки	-	-	-	-	-
	Жінки	1,46	1,21-1,75	-	-	0,015
Т-алель	Чоловіки	0,23	0,06-0,91	0,15	0,03-0,72	0,009
	Жінки	1,53	1,18-1,96	6,51	1,39-30,60	0,007

Примітки: 1. ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів;
2. 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Таблиця 5.7

Поліморфні варіанти гена *CYP11B2* (rs1799998) як фактори ризику зниження швидкості клубочкової фільтрації (за цистатином-С) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію в популяції загалом

Потенційний фактор ризику	Показники				
	ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	р
СС-генотип	0,40	0,12-1,32	0,34	0,08-1,33	>0,05
СТ-генотип	1,19	0,75-1,88	1,42	0,65-3,64	>0,05
ТТ-генотип	1,24	0,92-2,47	1,36	0,89-3,75	>0,05
С-алель	0,78	0,52-1,15	0,64	0,32-1,26	>0,05
Т-алель	1,48	1,09-2,92	1,86	1,01-3,58	0,049

Примітки: 1. ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів;
2. 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Висновки: 1. Наявність у хворого на ЕАГ ЦД2 типу підвищує ризик ХХН у 2,4 разу [OR=3,29; 95%OR:1,06-10,19; p=0,034], за появи ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) даний ризик зростає у 2,08 і 2,32 разів [OR=3,30; 95%OR:1,33-8,16; p=0,009 і OR=3,58; 95%OR:1,02-9,34; p=0,048, відповідно], за АТ 3-го ступеня (САТ ≥180 мм рт.ст., і чи ДАТ ≥110 мм рт.ст.) ймовірність ХХН зростає майже утричі [RR=2,91; OR=5,06;

95%OR:1,94-13,23; $p < 0,001$]. Гіперальдостеронемія підвищує ризик ХХН у хворих на ЕАГ у 1,3 разу [OR=5,29; 95%OR: 1,15-24,37; $p=0,02$].

2. Генотипи та алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ, чи ЦД 2 типу у обстеженій популяції загалом. Наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (344C>T) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази [OR=1,90; 95%OR:1,02-3,54; $p=0,029$]. Тоді як *C*-алель робить шанси на появу у них ЕАГ найнижчими у обстеженій популяції [OR=0,53; 95%OR: 0,28-0,98; $p=0,041$].

У носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) зростає ймовірність появи ХХН за зниженням ШКФ (СКД-ЕРІ за цистатином-С крові) майже у 1,5 рази [OR=1,86; 95%OR: 1,01-3,58; $p=0,049$], особливо у жінок [OR=2,23; 95%OR:0,99-5,90; $p=0,052$]. Окрім того, встановили зростання шансів на ХХН (СКД-ЕРІ за креатиніном крові) у жінок-носіїв мутаційного *T*-алеля у 6,5 разів [OR=6,51; 95%OR:1,39-30,60; $p=0,007$] за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків-носіїв даного алеля [OR=0,15; 95%OR:1,39-30,60; $p=0,009$].

5.2. Кореляції та багатофакторний регресійний аналіз із апроксимаційними моделями розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії

Для встановлення залежності появи ХХН (за зниженням ШКФ) від досліджуваних клінічно-лабораторних параметрів, як потенційних чинників ризику, у обстежених пацієнтів виконали кореляційний аналіз (рис. 5.1-5.23). Зв'язку ШКФ_{креатинін} СКД-ЕРІ із показниками ліпідного профілю, альдостерону та ІМТ у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) не встановили (рис. 5.1). Однак, виявили зворотну залежність ШКФ за креатиніном від рівня глюкози крові ($r=-0,53$; $p=0,042$) (рис. 5.2), креатиніну і цистатину-С крові ($r=-0,67$; $p=0,006$), віку ($r=-0,54$; $p=0,039$) і встановили прямий синергічний зв'язок зі ШКФ за цистатином-С ($r=0,82$; $p < 0,001$) (рис. 5.3).

У хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) зв'язку ШКФ за цистатином-С із показниками ліпідного профілю та вмістом альдостерону у крові не виявили (рис. 5.4). Аналогічно не встановили кореляцій ШКФ за цистатином-С із ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, ЦД 2 типу, курінням і статтю (рис. 5.5). Синергічно показник ШКФ за цистатином-С не корелював із САТ, ДАТ, віком, рівнем білірубіну, активністю ферментів АЛТ, АСТ у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (рис. 5.6). Однак, негативно корелював із креатиніном та цистатином-С крові ($r=-0,96$; $p<0,001$) (рис. 5.7).

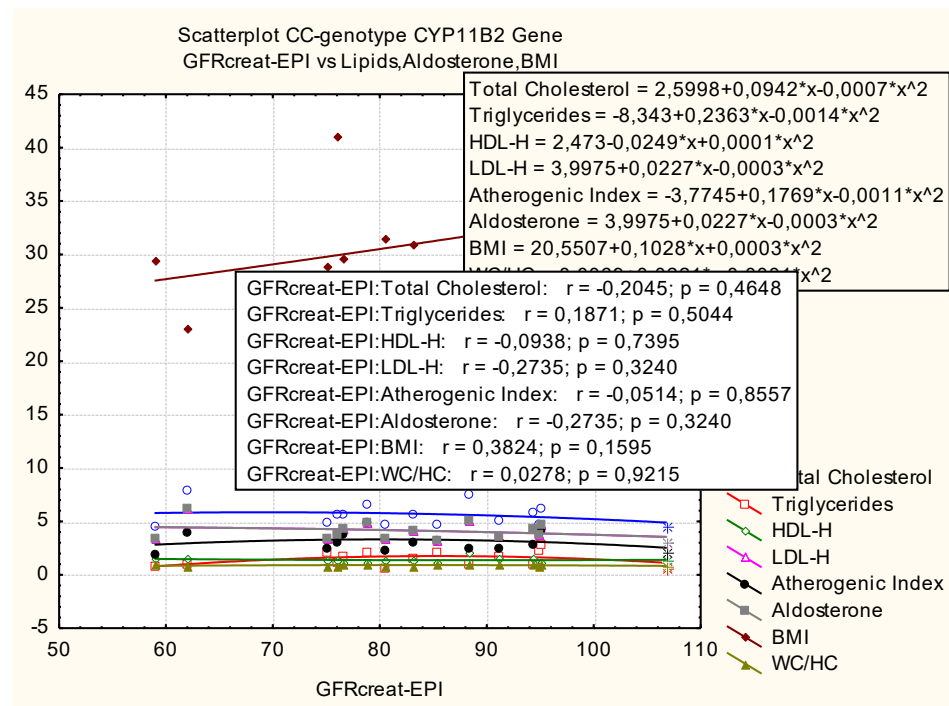


Рис. 5.1 Кореляції ШКФ_{креатинін} із показниками ліпідного профілю, альдостерону, ІМТ та ОТ/ОС у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

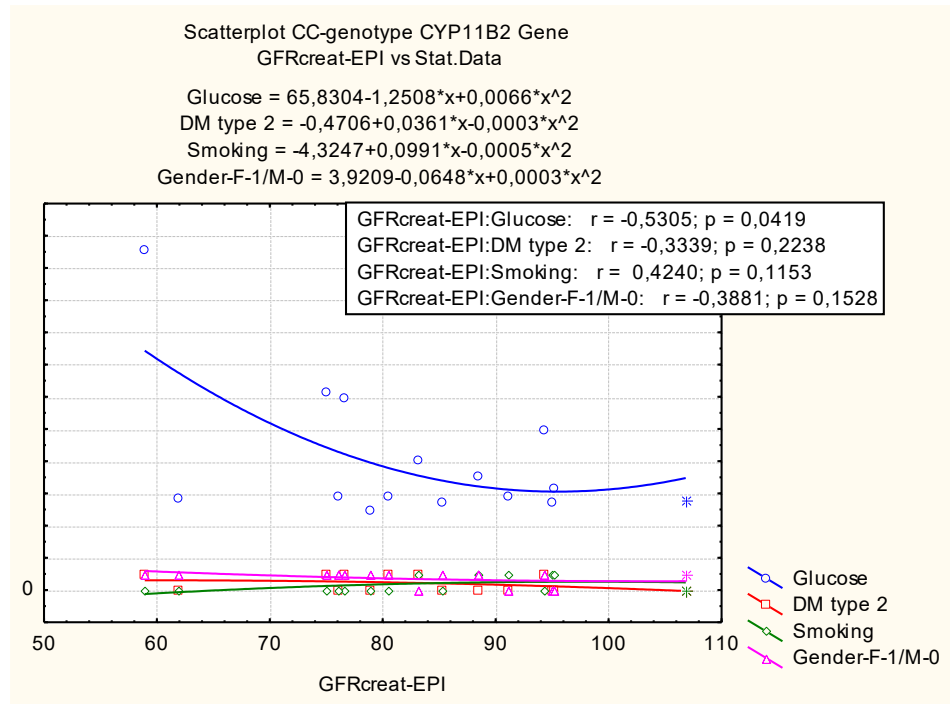


Рис. 5.2 Кореляції ШКФ_{креатинін} із глюкозою крові, ЦД 2 типу, курінням, статтю у хворих на ЕАГ носіїв *СС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

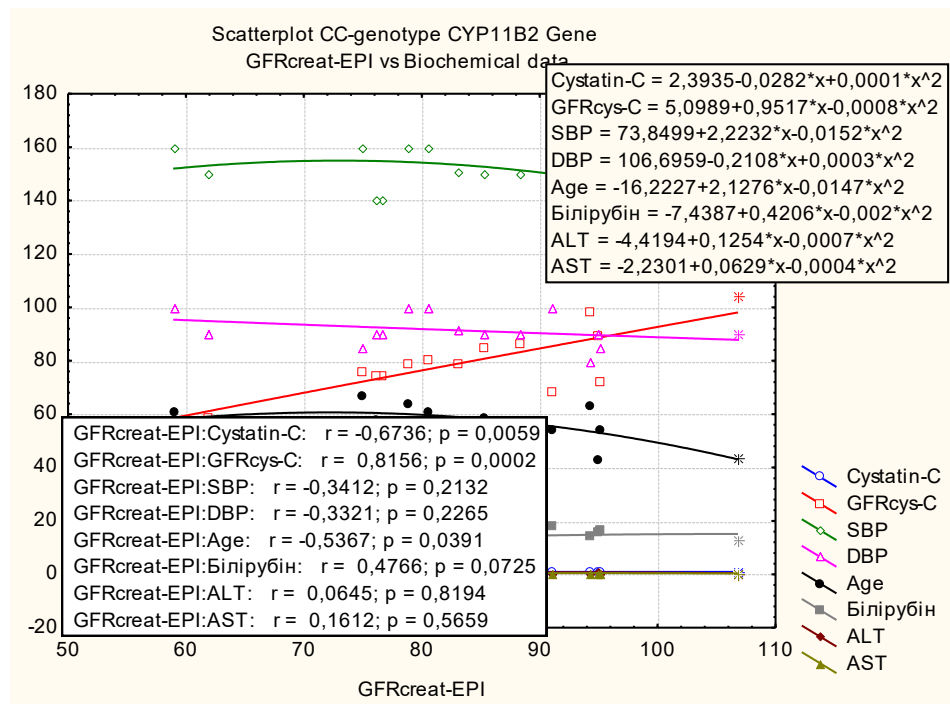


Рис. 5.3 Кореляції ШКФ_{креатинін} із цистатином-С, ШКФ_{цистатин-С}, САТ, ДАТ, віком, рівнем загального білірубіну, активністю ферментів АЛТ, АСТ у хворих на ЕАГ носіїв *СС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

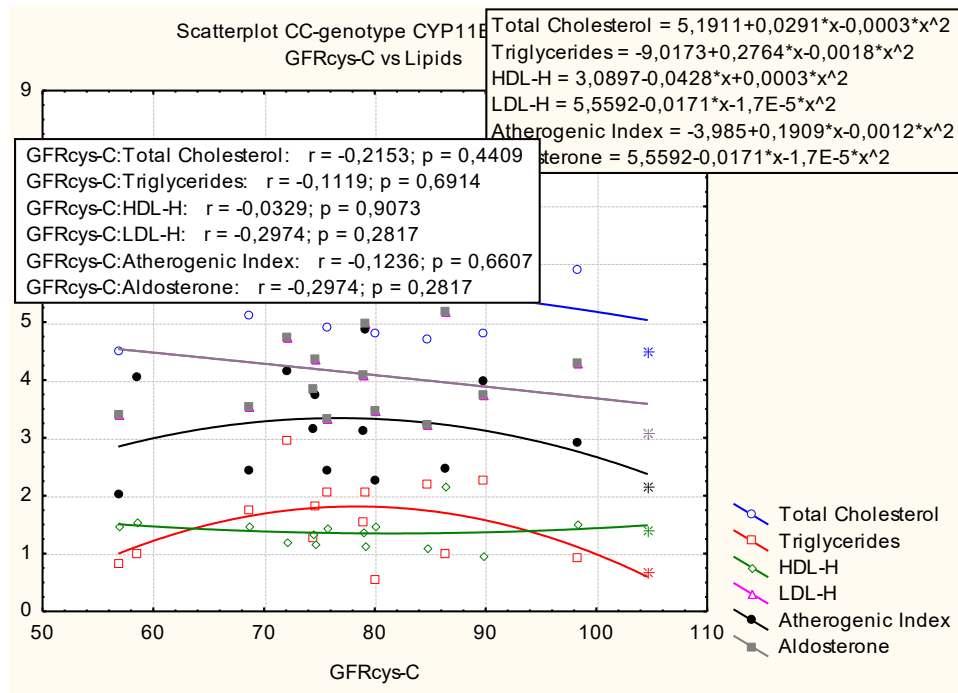


Рис. 5.4. Кореляції ШКФ_{Дистатин-С} із показниками ліпідного профілю, альдостерону у носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

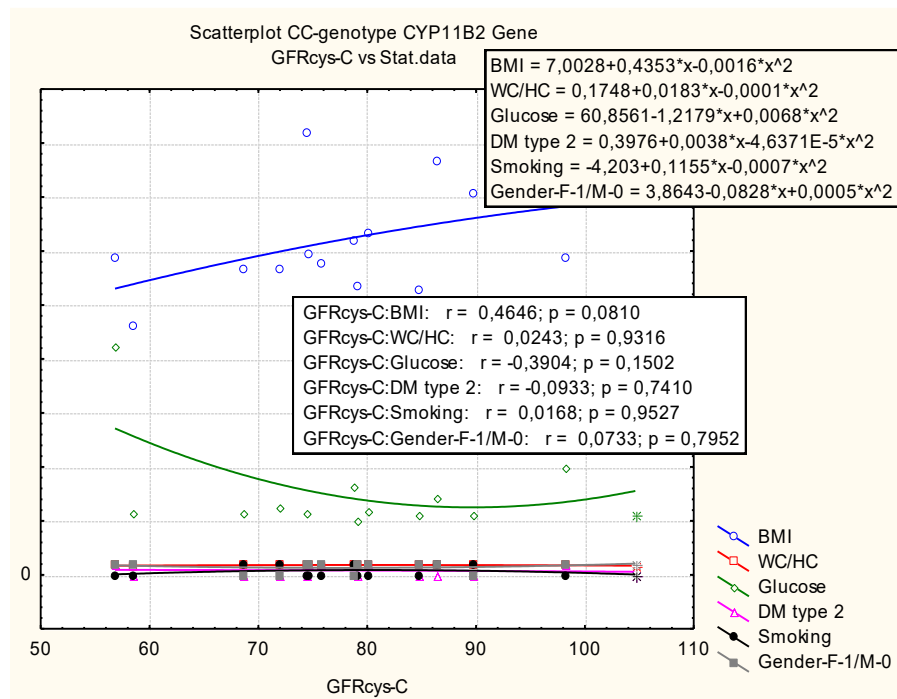


Рис. 5.5 Кореляції ШКФ_{Дистатин-С} із ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, ЦД 2 типу, курінням і статтю у носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

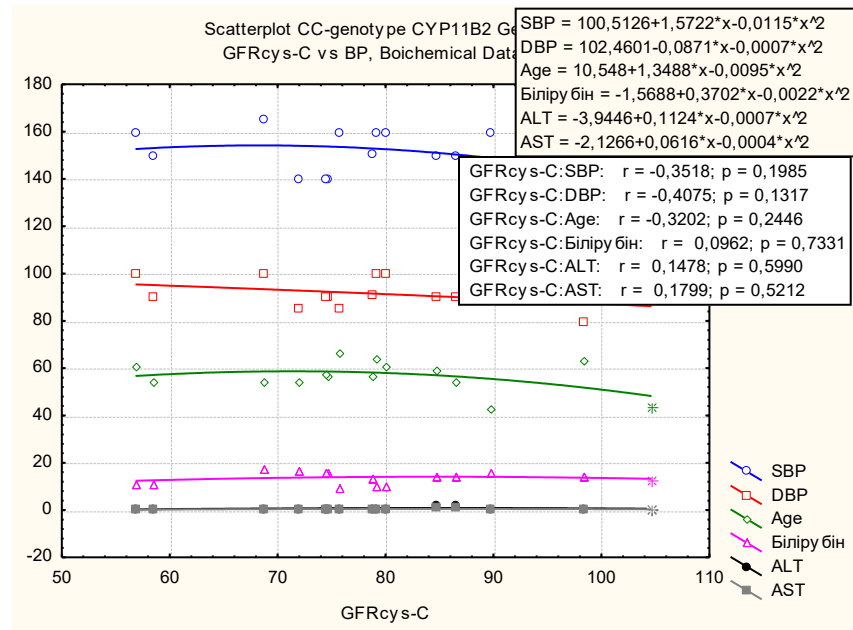


Рис. 5.6 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із САТ, ДАТ, віком, рівнем білірубину, активністю ферментів АЛТ, АСТ у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

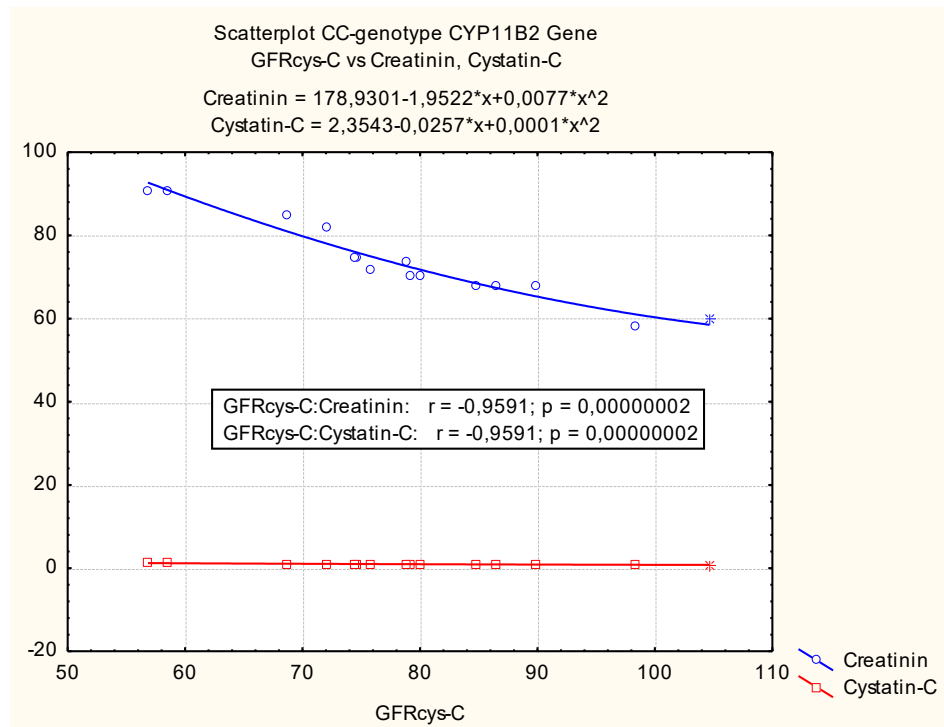


Рис. 5.7 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із креатиніном та цистатином-С крові у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

У пацієнтів із ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) зв'язку ШКФ_{креатинін} із САТ і ДАТ не спостерігали (рис. 5.8), як і з показниками ліпідного профілю та альдостероном (рис. 5.9). Однак, показник ШКФ_{креатинін} корелював негативно із креатиніном і цистатином-С крові ($r=-0,75$; $p<0,001$) (рис. 5.8), а також погранично з віком ($r=-0,32$; $p=0,052$) (рис. 5.10). Окрім того, не встановили залежності ШКФ_{креатинін} від ІМТ, ОТ/ОС, вмісту глюкози крові, наявності ЦД2, статусу курця, хоча показник негативно корелює зі статтю (у жінок ШКФ_{креатинін} гірший – $r=-0,38$; $p=0,02$) (рис. 5.11).

Зв'язку ШКФ_{цистатину-С} у пацієнтів із ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) із САТ, ДАТ та віком не виявили (рис. 5.12), як і з білірубіном крові, активністю АЛТ, АСТ та альдостероном (рис. 5.13), так і з показниками ліпідного профілю (рис. 5.14), ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, наявністю ЦД 2 типу, статусом курця (рис. 5.15). Однак, показник негативно корелює з креатиніном і цистатином-С крові ($r=-0,98$; $p<0,001$) (рис. 5.12).

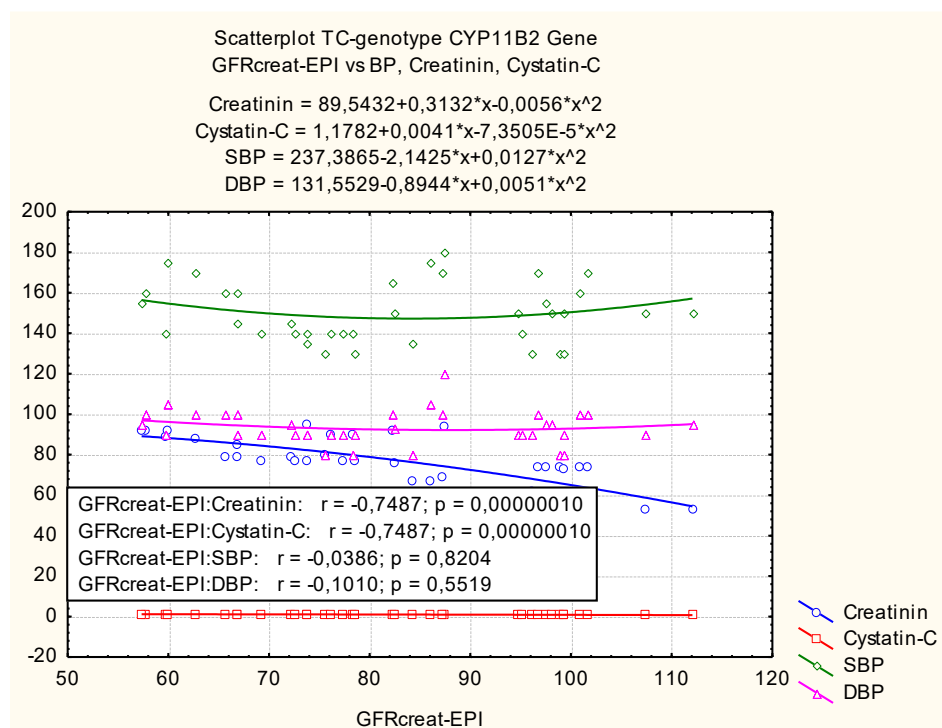


Рис. 5.8 Кореляції ШКФ_{креатинін} із креатиніном, цистатином-С, САТ, ДАТ крові у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

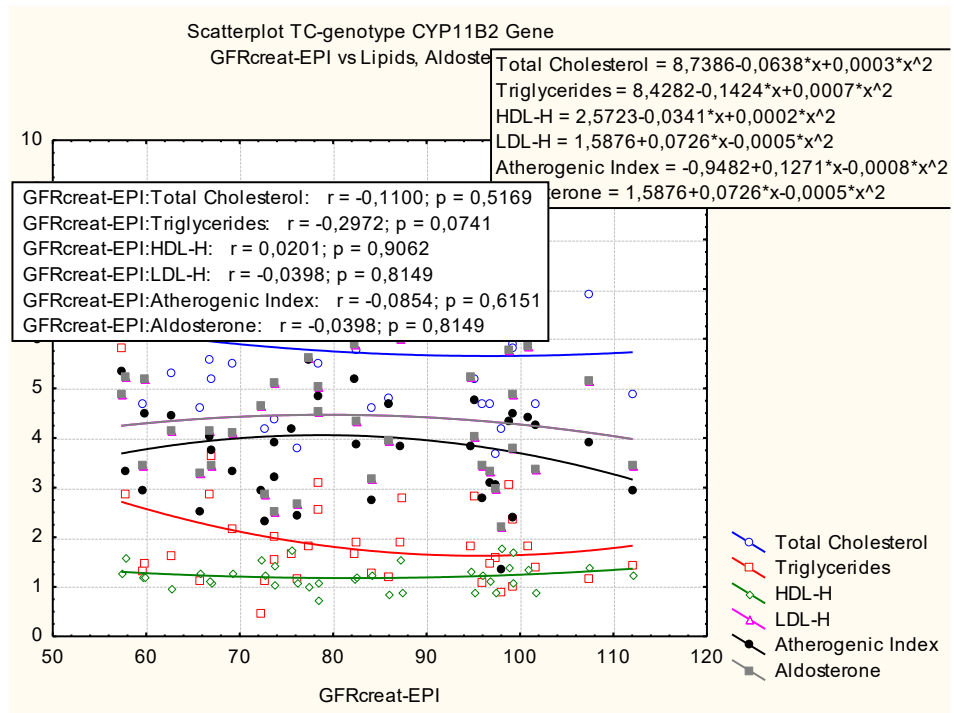


Рис. 5.9 Кореляції ШКФ_{креатинін} із показниками ліпідного профілю та альдостероном у носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

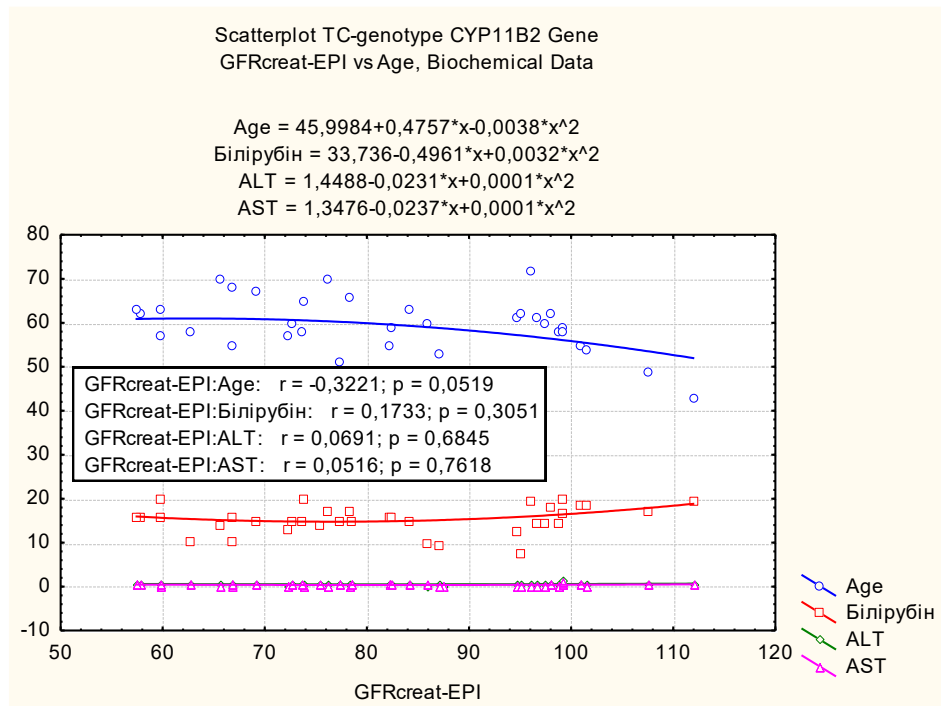


Рис. 5.10 Кореляції ШКФ_{креатинін} із віком, рівнем білірубіну, активністю АЛТ, АСТ у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

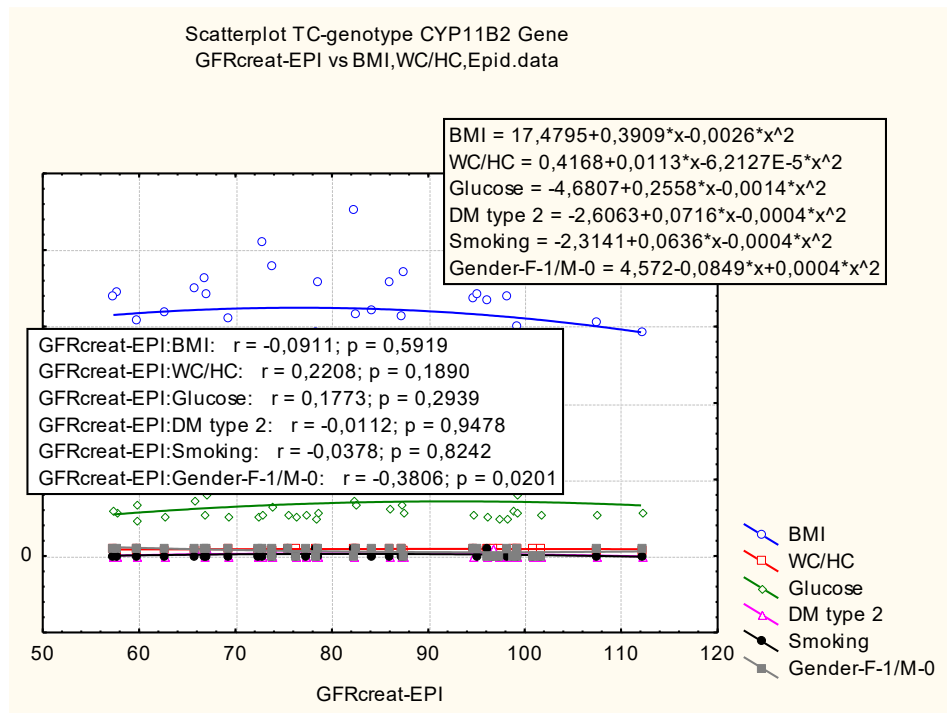


Рис. 5.11 Кореляції ШКФ_{креатинін} із ІМТ, ОТ/ОС, вмістом глюкози крові, ЦД2, курінням, статтю у носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

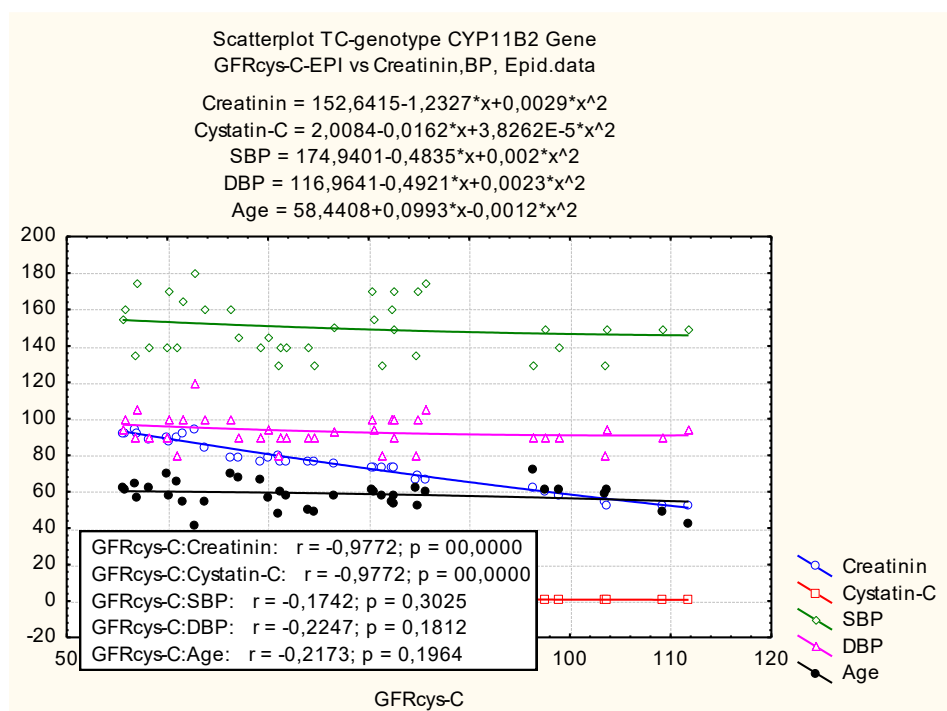


Рис. 5.12 Кореляції ШКФ_{цистатин-С} із креатиніном і цистатином-С крові, САТ, ДАТ та віком у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

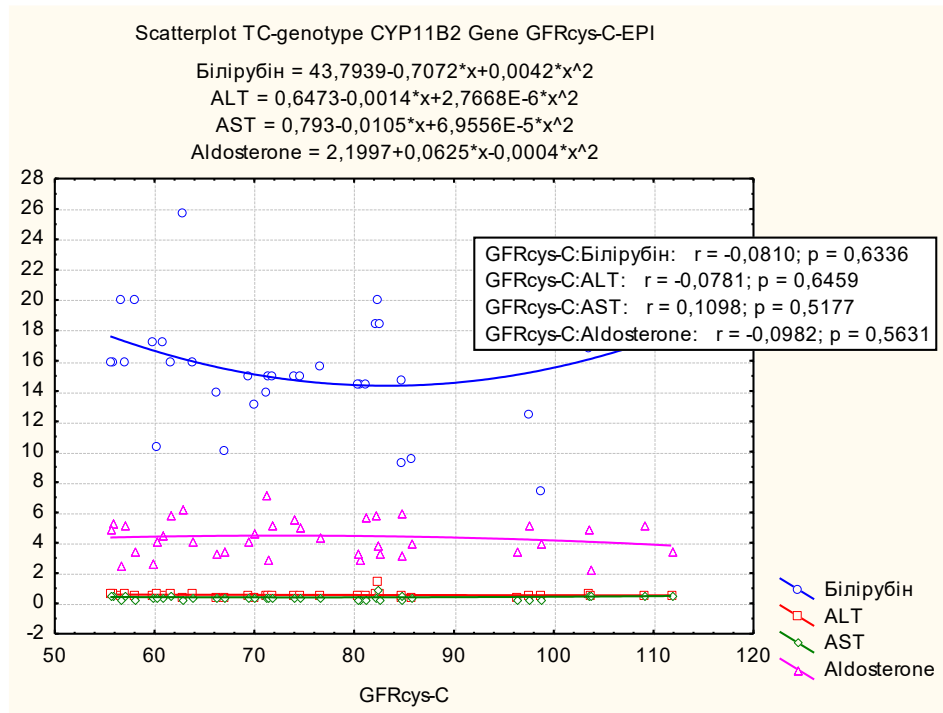


Рис. 5.13 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із білірубіном крові, активністю АЛТ, АСТ та альдостероном у носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

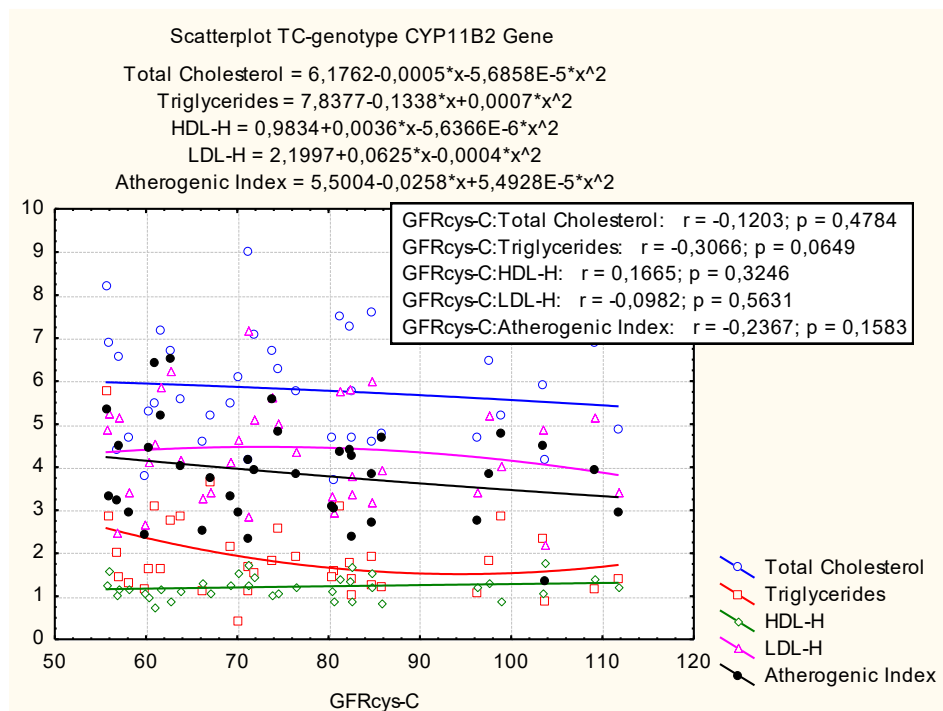


Рис. 5.14 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із показниками ліпідного профілю у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

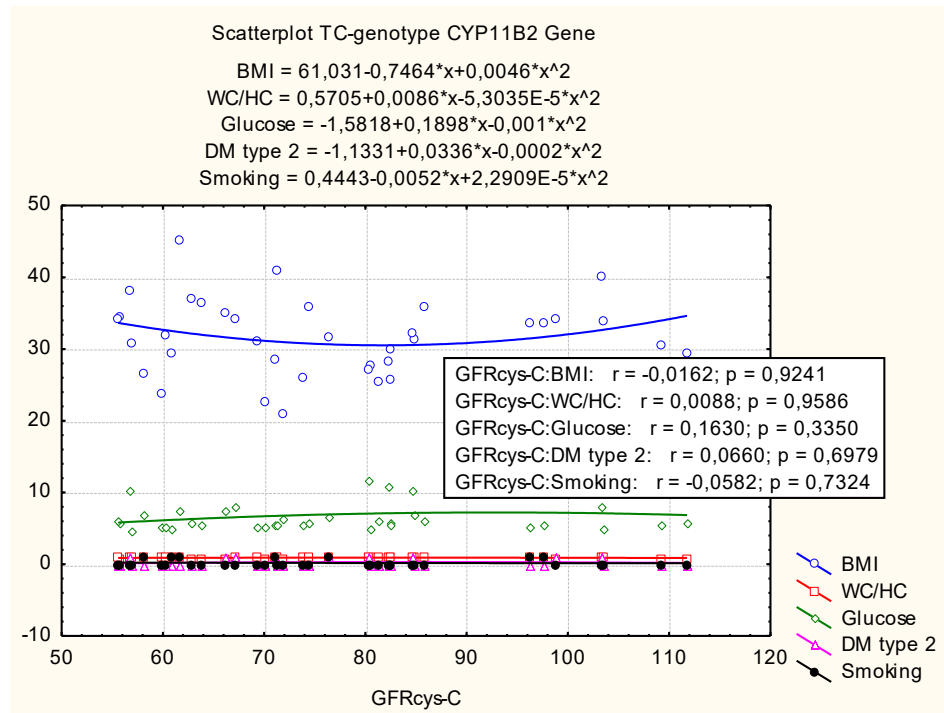


Рис. 5.15 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, ЦД 2 типу, курінням у носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

Кореляції ШКФ_{Креатинін} у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* із САТ, ДАТ не встановили (рис. 5.16). Також не виявили зв'язку ШКФ за креатиніном із білірубінном крові, активністю АЛТ, АСТ, альдостероном (рис. 5.17), ліпідним профілем (рис. 5.18) та із ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, наявністю ЦД 2 типу і курінням (рис. 5.19). Однак, показник тісно негативно корелює з креатиніном і цистатином-С крові ($r=-0,70$; $p<0,001$), а також віком ($r=-0,51$; $p=0,012$) (рис. 5.16).

Нами не встановлено зв'язку ШКФ розрахованої за цистатином-С у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* із САТ, ДАТ і віком (рис. 5.20). Окрім того, не виявили кореляцій ШКФ_{Цистатин-С} із білірубінном крові, активністю АЛТ, АСТ, альдостероном (рис. 5.21), показниками ліпідів (рис. 5.22), із ІМТ, глюкозою крові, наявністю ЦД 2 типу і курінням (рис. 5.23). Однак, показник тісно негативно корелює з креатиніном і цистатином-С крові ($r=-0,97$; $p<0,001$) (рис. 5.20), ОТ/ОС ($r=-0,52$; $p<0,011$) (рис. 5.23).

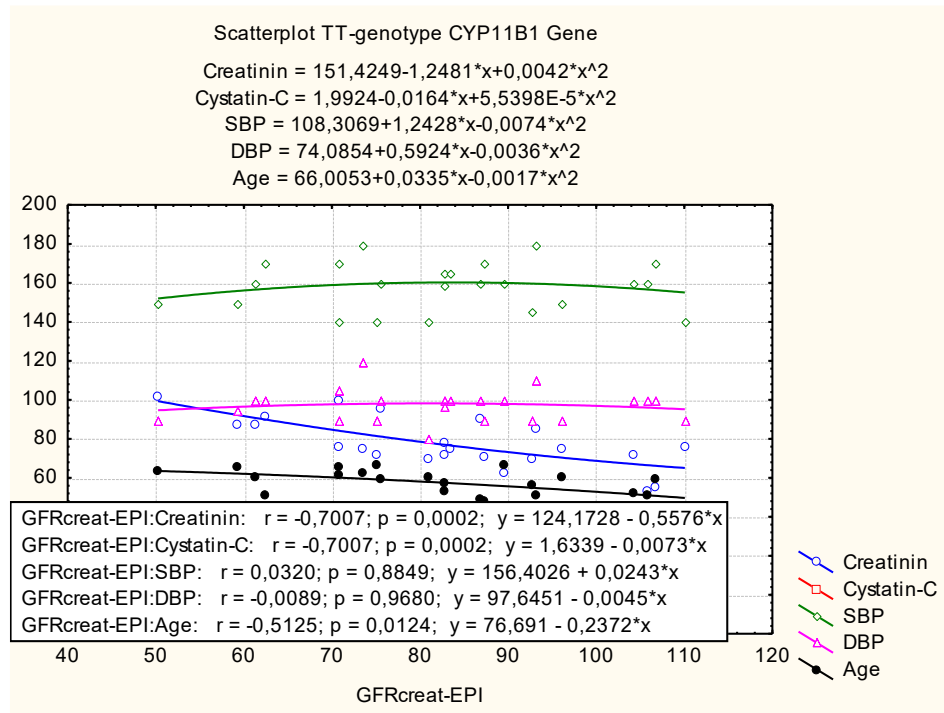


Рис. 5.16 Кореляції ШКФ_{Креатинін} із креатиніном і цистатином-С крові, САТ, ДАТ, віком у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

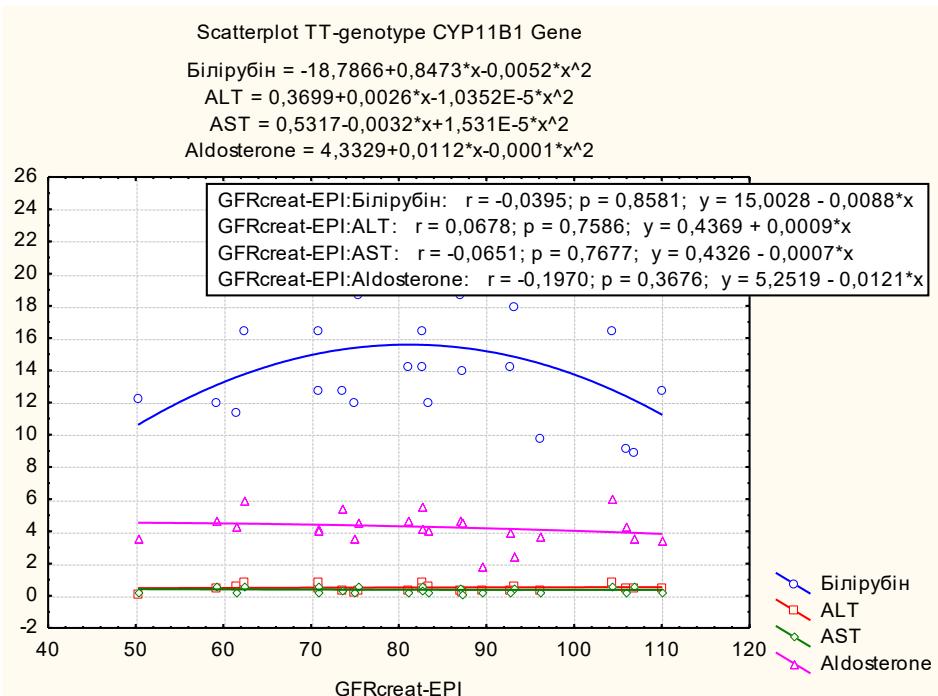


Рис. 5.17 Кореляції ШКФ_{Креатинін} із білірубіном крові, активністю АЛТ, АСТ, альдостероном у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

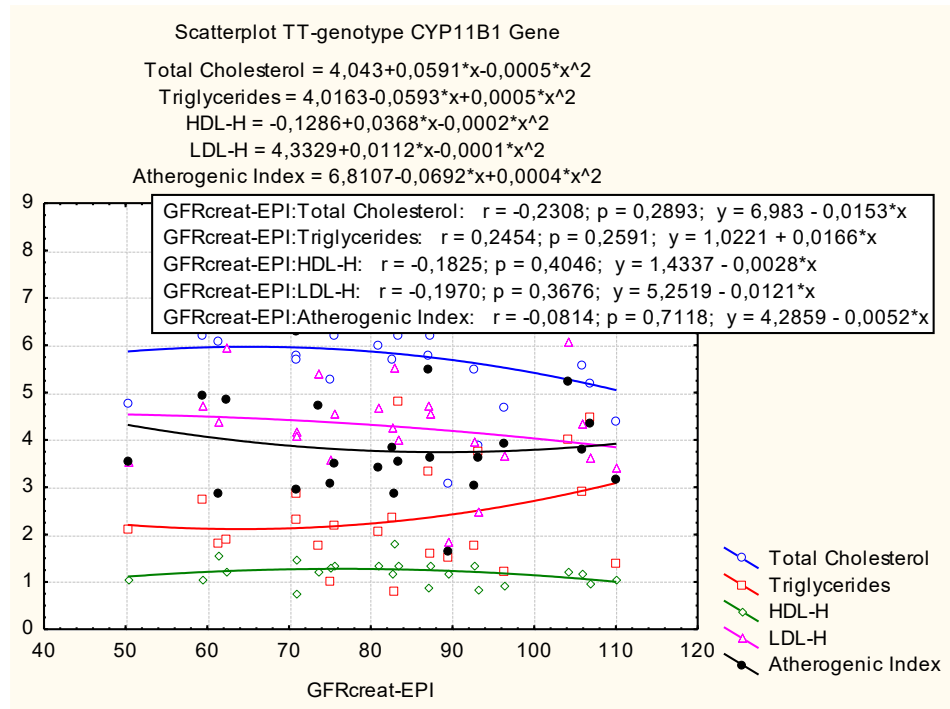


Рис. 5.18 Кореляції ШКФ_{Креатинін} із ліпідним профілем у хворих на БАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

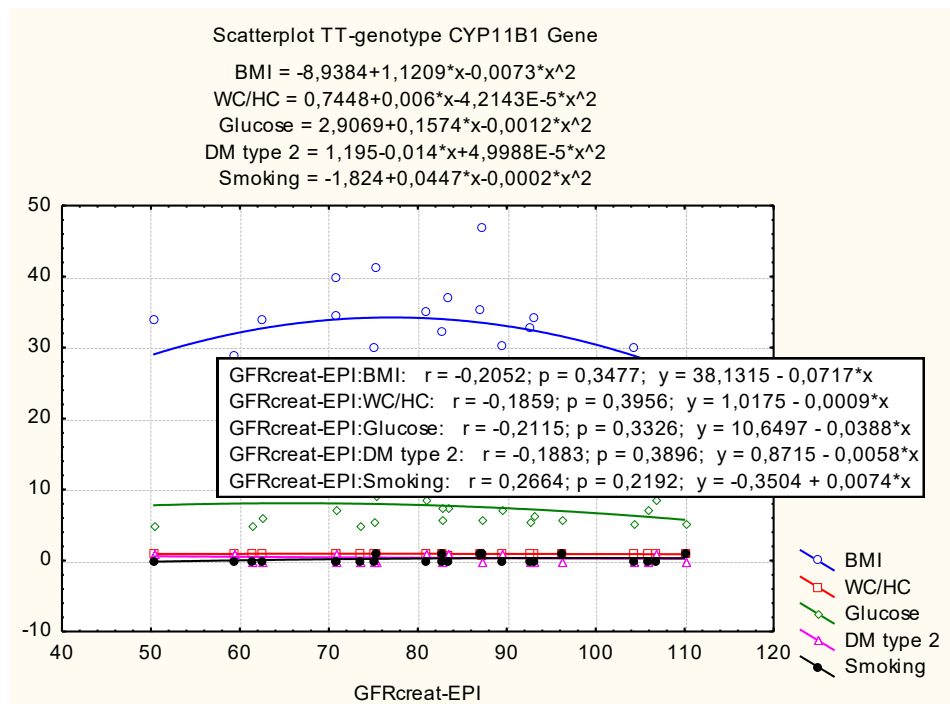


Рис. 5.19 Кореляції ШКФ_{Креатинін} із ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, ЦД 2 типу, куріння у носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

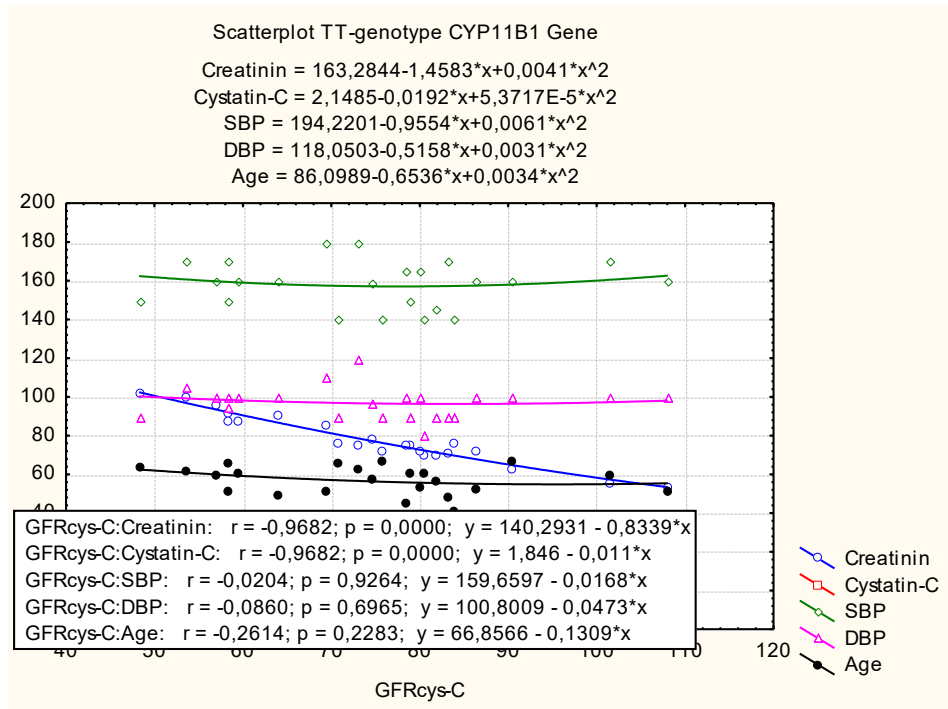


Рис. 5.20 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із креатиніном і цистатином-С, САТ, ДАТ і віком у носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

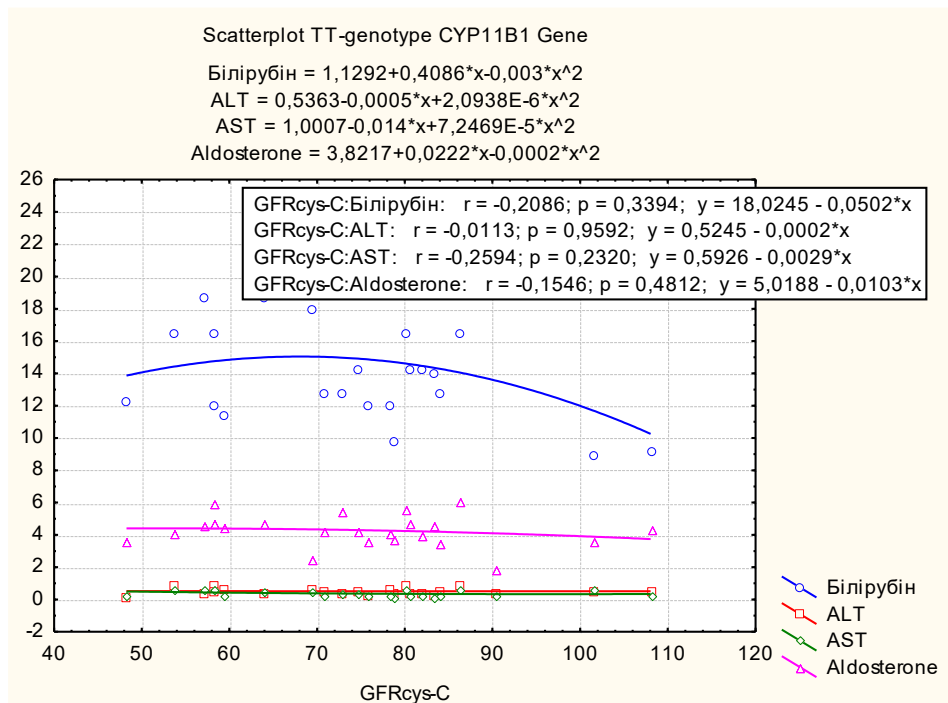


Рис. 5.21 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із білірубіном крові, активністю АЛТ, АСТ і альдостероном у носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

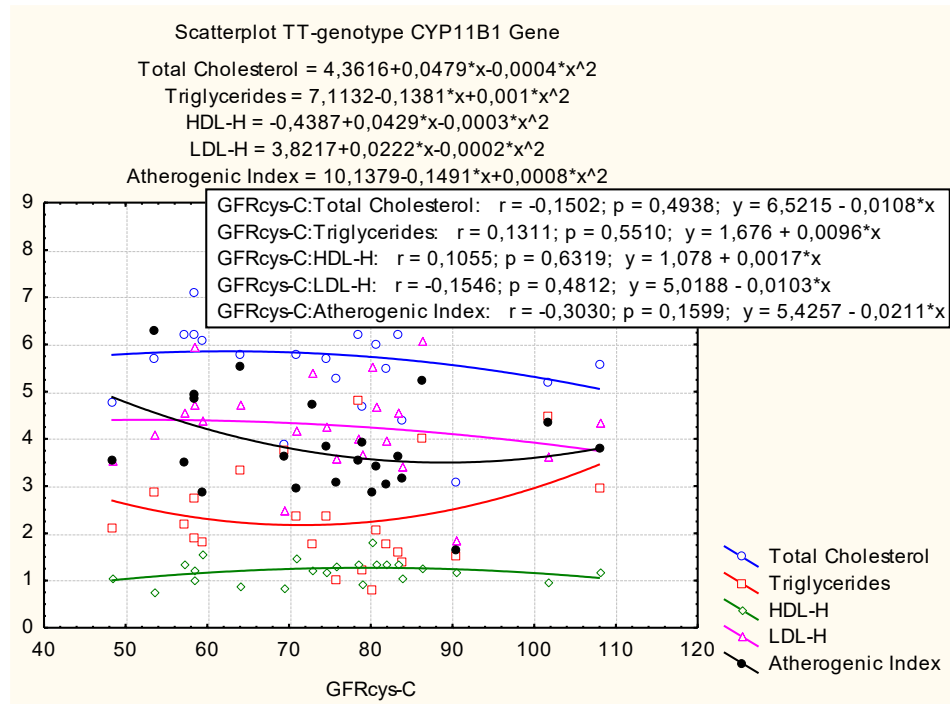


Рис. 5.22 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із ліпідним профілем у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

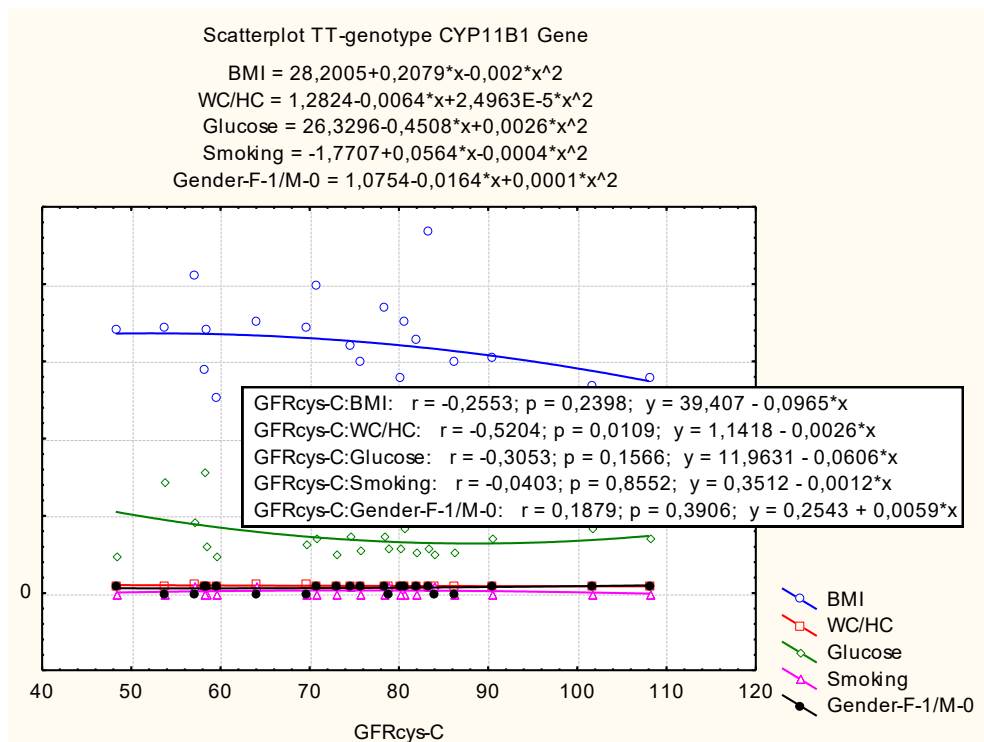


Рис. 5.23 Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, курінням і статтю у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

Для аналізу комплексного впливу потенційних маркерів та предиктив на розвиток ХХН (за рівнем креатиніну та цистатину-С окремо) у хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) виконали багатофакторний покроковий регресійний аналіз (табл. 5.8-5.13). Дискретну математичну модель будували з урахуванням показників: бінарних, порядкових, чи кількісних відкликів, із застосуванням поліноміальної лінії тренда (ступінь полінома рівна 3). Отримані прогнози інтерполювали рівняннями логіт-регресії, чи пробіт-регресії.

Регресійний багатофакторний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{креатинін} СКD-EP1 у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) засвідчив дуже високу достовірність апроксимації лінії тренда за коефіцієнтом множинної кореляції $R^2=0,9999$; стандартна помилка оцінки моделі низька $\epsilon=0,0067$; критерій зв'язку $F=3918E3$; ступенів свободи $df=13,1$; $P=0,0004$ (табл. 5.8). Модель адекватна, оскільки гістограма залишків наближена до нормального розподілу.

Отриману залежність розвитку ХХН за ШКФ_{креатинін} СКD-EP1 для носіїв *CC*-генотипу можна апроксимувати наступним рівнянням логіт регресії:

$$Y_{\text{ШКФ}} = -414,28 - 53,31 \cdot X_{\text{жінки}} - 2,64 \cdot X_{\text{креатинін}} + 162,82 \cdot X_{\text{Цистатин-С}} + 16,45 \cdot X_{\text{ТГ}} + 71,05 \cdot X_{\text{ХСЛПВЦ}} + 0,26 \cdot X_{\text{ХСЛПНЦ}} + 0,13 \cdot X_{\text{САТ}} + 0,13 \cdot X_{\text{ДАТ}} - 58,64 \cdot X_{\text{Куріння}} + 32,20 \cdot X_{\text{ОТ/ОС}} - 60,59 \cdot X_{\text{АЛТ}} + 168,41 \cdot X_{\text{АСТ}} - 1,54 \cdot X_{\text{Білірубін}}, \quad (5.1)$$

де X – факторна ознака.

Покроковий логістичний регресійний аналіз підтверджує спроможність моделі розрахунку ХХН за ШКФ_{креатинін} СКD-EP1 для *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) ($p < 0,001$).

Таблиця 5.8

Регресійний багатofакторний аналіз розвитку хронічної хвороби нирок за швидкістю клубочкової фільтрації за креатиніном СКД-ЕРІ у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *СС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

Змінні	β	B	Std. err. of B	t	p
Intercept		-414,277	0,2934	-1414,14	<0,001
Стать	-1,9091	-53,306	0,0436	-1221,96	0,0005
Креатинін	2,6813	2,643	0,0013	2004,57	0,0003
Цистатин-С	1,6442	162,816	0,1297	1255,13	0,0005
Тригліцериди	0,8966	16,448	0,0085	1934,05	0,0003
ХС ЛПВЩ	1,5683	71,051	0,0489	1454,08	0,0004
ХС ЛПНЩ	0,0176	0,261	0,0031	85,00	0,0075
САГ	0,0992	0,126	0,0004	340,93	0,0019
ДАГ	0,0617	0,129	0,0006	198,30	0,0032
Куріння	2,2386	-58,637	0,0493	-1189,09	0,0005
ОТ/ОС	0,1528	32,197	0,0586	549,45	0,0012
АЛТ	-2,9067	-60,595	0,0612	-989,77	0,0006
АСТ	3,1283	168,408	0,1745	965,15	0,0007
Білірубін загальний	-0,3225	-1,536	0,0029	-537,85	0,0012
$R^2=0,9999$; $\varepsilon=0,0067$; $F(13,1)=3918E3$; $df=13,1$; $P=0,0004$					

Примітки: 1. β – коефіцієнт стандарту; B – стандартний коефіцієнт регресії; Std. err. of B – стандартна похибка B; R^2 – коефіцієнт множинної кореляції; ε – стандартна помилка оцінки моделі; F – критерій зв'язку; t – парний критерій Стьюдента; df – ступені свободи.

2. p – вірогідність моделі.

Результати багатofакторного аналізу розвитку ХХН за ШКФ_{цистатин-С} СКД-ЕРІ у хворих на ЕАГ носіїв *СС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) наведено в таблиці 5.9. Отримана математична модель виявилась неспроможною ($p=0,0616$), незважаючи на достатньо високий коефіцієнт множинної кореляції ($R^2=0,7495$), високою ε стандартна помилка оцінки моделі ($\varepsilon=10,16$), слабкий зв'язок ($F=3,2046$), за ступенів свободи $df=4,10$:

$$Y_{\text{ХХН}} = 170,85 + 64,05 \cdot X_{\text{Цистатин-С}} + 0,69 \cdot X_{\text{ІМТ}} - 0,88 \cdot X_{\text{ДАТ}} - 1,23 \cdot X_{\text{Глюкоза}} - 5,66 \cdot X_{\text{ХС ЛПНЦ}}, \quad (5.2)$$

де X – факторна ознака.

Таблиця 5.9

Регресійний багатофакторний аналіз розвитку хронічної хвороби нирок за швидкістю клубочкової фільтрації за цистатином-С у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *СС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

Змінні	β	B	Std. err. of B	t	p
Intercept		170,847	54,7509	3,1204	0,0109
Цистатин-С	1,2461	64,051	0,1414	4,5408	0,0124
ІМТ	0,2608	0,6882	0,5966	1,1535	0,2755
ДАТ	-0,4126	-0,8764	0,4546	-1,9280	0,0827
Глюкоза	-0,4108	-1,2300	0,6593	-1,8656	0,0917
ХС ЛПНЦ	-0,3770	-5,6614	3,4714	-1,6309	0,1340
$R^2=0,7495$; $\varepsilon=10,16$; $F=3,2046$; $df=4,10$; $P=0,0616$					

Примітка. Аналогічна таблиці 5.8.

Отримані дані регресійного багатофакторного аналізу розвитку ХХН за ШКФ_{креатинін} СКД-ЕРІ у хворих на ЕАГ носіїв *ТС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) наведено в таблиці 5.10. Достовірність апроксимації лінії тренда дуже висока $R^2=0,9999$. Модель спроможна ($p<0,001$). Залежність розвитку ХХН залежно від залучених до аналізу чинників ризику у хворих на ЕАГ із *ТС*-генотипом можна апроксимувати наступним рівнянням логіт регресії:

$$Y_{\text{ХХН}} = 110,85 + 0,52 \cdot X_{\text{Креатинін}} - 17,49 \cdot X_{\text{Жінки}} - 0,49 \cdot X_{\text{Вік}} + 0,11 \cdot X_{\text{САТ}} - 0,17 \cdot X_{\text{ДАТ}}, \quad (5.3)$$

де X – факторна ознака.

Таблиця 5.10

Регресійний багатofакторний аналіз розвитку хронічної хвороби нирок за швидкістю клубочкової фільтрації за креатиніном у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2*

Змінні	β	B	Std. err. of B	t	p
Intercept		110,8505	32,8306	3,3764	0,0021
Креатинін	0,5480	0,5228	0,1707	3,0623	0,0047
Цистатин-С	-0,3180	-29,6151	16,9160	-1,7507	0,0906
Стать	-0,5444	-17,4871	1,0793	-16,2026	0,00000
Вік	-0,2256	-0,4897	0,0639	-7,6638	0,00000
САГ	0,1098	0,1143	0,0446	2,5629	0,0158
ДАГ	-0,0902	-0,1670	0,0832	-2,0084	0,0540
ЦД 2	0,0373	1,3076	0,7346	1,7799	0,0856
$R^2=0,9999$; $\varepsilon=1,7899$; $F(7,29)=368,95$; $df=7,29$; $P<0,0000$					

Примітка. Аналогічна таблиці 5.8.

Результати регресійного аналізу розвитку ХХН за ШКФ_{Цистатин-С} СКД-ЕРІ у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) наведено в таблиці 5.11. Коефіцієнт множинної кореляції середній ($R^2=0,5645$). Модель достовірна ($p=0,029$). Залежність розвитку ХХН у носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* у даній моделі, з урахуванням аналізованих чинників ризику, можна апроксимувати наступним рівнянням пробіт-регресії:

$$Y_{\text{ХХН}} = 214,62 - 75,86 \cdot X_{\text{Цистатин}} - 0,66 \cdot X_{\text{ДАТ}} - 1,09 \cdot X_{\text{Вік}} \quad (5.4)$$

Покроковий регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{креатинін} СКД-ЕРІ у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) (табл. 5.12) засвідчив дуже високу достовірність апроксимації лінії тренда, за коефіцієнтом множинної кореляції ($R^2=0,9867$); стандартна помилка оцінки моделі – $\varepsilon=2,9084$; зв'язок сильний ($F=165,44$); ступенів свободи $df=4,18$; модель спроможна ($p<0,001$). Залежність розвитку ХХН за ШКФ_{креатинін} СКД-ЕРІ для носіїв *TT*-генотипу можна апроксимувати наступним рівнянням логіт регресії:

$$Y_{\text{ХХН}} = 47,62 - 0,88 \cdot X_{\text{Креатинін}} + 0,94 \cdot X_{\text{Цистатин}} - 15,71 \cdot X_{\text{Стать}} - 0,34 \cdot X_{\text{Вік}} \quad (5.5)$$

Таблиця 5.11

Регресійний багатofакторний аналіз розвитку хронічної хвороби нирок за швидкістю клубочкової фільтрації за цистатином-С у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *ТС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

Змінні	β	B	Std. err. of B	t	p
Intercept		214,6154	49,4169	4,3430	0,00014
Цистатин-С	-0,7769	-75,8582	2,640785	-28,7256	0,00000
Тригліцериди	-0,2578	-4,1964	2,6322	-1,5943	0,1210
ДАТ	-0,3396	-0,6591	0,3030	-2,1750	0,0374
Вік	-0,4792	-1,0906	0,4452	-2,4497	0,0201
Глюкоза	0,2153	1,4800	1,0435	1,4183	0,1661
ХС ЛПНЦ	-0,2447	-3,2980	2,6443	-1,2472	0,2217
$R^2=0,5645$; $\varepsilon=14,22$; $F=2,8993$; $df=5,31$; $P=0,02923$					

Примітка. Аналогічна таблиці 5.8.

Таблиця 5.12

Регресійний багатofакторний аналіз розвитку хронічної хвороби нирок за швидкістю клубочкової фільтрації за креатиніном СКД-ЕРІ у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *ТТ*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

Змінні	β	B	Std. err. of B	t	p
Intercept		47,6243	8,6308	5,5179	0,00003
Креатинін	-0,7007	-0,8804	0,1956	-4,5006	0,0002
Цистатин-С	0,8664	0,9377	0,0467	20,0797	0,00000
Стать	-0,4572	-15,7101	1,4806	-10,6106	0,00000
Вік	-0,1589	-0,3434	0,0973	-3,5297	0,0024
ХС ЛПНЦ	-0,0636	-1,0352	0,6676	-1,5506	0,1384
$R^2=0,9867$; $\varepsilon=2,9084$; $F=165,44$; $df=4,18$; $P<0,0000$					

Примітка. Аналогічна таблиці 5.8.

Багатофакторний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{цистатин-С} СКД-ЕРІ у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) засвідчив спроможність моделі ($p=0,027$) за середнього коефіцієнту множинної кореляції ($R^2=0,6123$) (табл. 5.13). Модель можна описати наступним рівнянням пробіт-регресії:

$$Y_{\text{ХХН}} = 220,62 - 0,88 \cdot X_{\text{Креатинін}} - 103,12 \cdot X_{\text{ОТ/ОС}}, \quad (5.6)$$

де X – факторна ознака.

Таблиця 5.13

Регресійний багатофакторний аналіз розвитку хронічної хвороби нирок за швидкістю клубочкової фільтрації за цистатином-С СКД-ЕРІ у хворих на артеріальну гіпертензію носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998)

Змінні	β	B	Std. err. of B	t	p
Intercept		220,620	43,6777	5,0511	0,00007
Креатинін	-0,7569	-0,8789	0,0464	-18,9528	0,00000
ОТ/ОС	-0,5205	-103,120	36,0271	-2,8623	0,0099
Вік	-0,2699	-0,539	0,3667	-1,4693	0,1581
ЗХС	-0,2230	-3,102	2,5567	-1,2134	0,2398
$R^2=0,6123$; $\varepsilon=12,709$; $F=3,7993$; $df=3,19$; $P=0,02737$					

Примітка. Аналогічна таблиці 5.8.

Епідеміологічна оцінка підвищення вмісту креатиніну та цистатину-С крові, як маркерів пошкодження нирок, загалом у обстежених хворих на ЕАГ наведена в таблиці 5.14. Показник концентрації цистатину-С крові володіє більшою поширеністю і чутливістю та специфічністю, ніж показник креатиніну крові. Це супроводжувалось порівнянно нижчим коефіцієнтом ймовірності (Likelihood Ratio - LR) ризику пошкодження нирок за вищої чутливості вже за незначного підвищення цистатину-С, ніж у креатиніну ($LR=2,04$ vs $5,5$), із лабораторно значимим та швидшим зниженням показника ШКФ розрахованого за цистатином-С. Це має важливе прогностичне

значення для рекомендації в клінічній практиці, як більш чутливого маркера і можливого предикта раннього пошкодження нирок.

Таблиця 5.14

Епідеміологічна оцінка маркерів пошкодження нирок у хворих на первинну артеріальну гіпертензію загалом

Ознака	Підвищення вмісту креатиніну крові (0,75Q)	Підвищення вмісту цистатину-С крові (0,75Q)
Prevalence	0,39	0,46
95%CI Prevalence	0,29-0,51	0,34-0,58
Sensitivity	0,50	0,55
95%CI Se	0,31-0,69	0,37-0,71
Specificity	0,72	0,91
95%CI Sp	0,55-0,84	0,77-0,98
PPV (95%CI)	0,62 (0,42-0,79)	0,77 (0,52-0,93)
NPV (95%CI)	0,65 (0,49-0,78)	0,74 (0,60-0,85)
Likelihood Ratio (95%CI)	5,5 (2,01-15,03)	2,04 (1,13-3,68)
p	<0,001	0,013

Примітка. 0,75Q – верхній квантиль/квартиль сукупності показника; 95%CI – 95% довірчі інтервали; Pr – Prevalence, поширеність; Se – Sensitivity, чутливість; Sp – Specificity, специфічність; PPV - Positive Predictive Value (позитивне прогностичне значення); NPV - Negative Predictive Value (негативне прогностичне значення); Likelihood Ratio (conventional positive results) – коефіцієнт ймовірності.

Таким чином, вивчені нами предиктори розвитку патології є індивідуальними незалежними чинниками ризику появи ХХН за ЕАГ, котрі відрізняються за свою чутливістю, їх можна апроксимувати і, на нашу думку, вони реалізують себе у комплексній взаємодії зі спадковими генетичними та модифікуючими факторами довкілля, що потребує більш прицільних подальших досліджень.

Висновки: 1. Кореляційний аналіз за парним лінійним параметричним коефіцієнтом Пірсона (r) та непараметричним ранговим коефіцієнтом

Спірмена (r) засвідчив наявність тісного прямого зв'язку ШКФ розрахованої за креатиніном (СКД-ЕРІ) незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) із показником ШКФ_{Цистатин-С} ($r=0,82$; $p<0,001$) та встановили зворотну сильну залежність від концентрації креатиніну і цистатину-С крові: у носіїв *СС*-генотипу $r=-0,67$ ($p=0,006$), *ТС*-генотипу – $r=-0,75$ ($p<0,001$) і *ТТ*-генотипу – $r=-0,70$ ($p<0,001$), відповідно. Помірної сили негативний зв'язок виявили між ШКФ, розрахованої за креатиніном, і рівнем глюкози крові для носіїв *СС*-генотипу ($r=-0,53$; $p=0,042$), а також віком, незалежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998): для осіб із *СС*-генотипом – $r=-0,54$ ($p=0,039$), для носіїв *ТС*- і *ТТ*-генотипів – $r=-0,32$ ($p=0,052$) і $r=-0,51$ ($p=0,012$), відповідно. Окрім того, встановили негативну кореляцію ШКФ_{Креатинін} зі статтю: у жінок із *ТС*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків ($r=-0,38$; $p=0,02$).

2. У хворих на ЕАГ ШКФ за цистатином-С, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), негативно сильно корелює із креатиніном та цистатином-С крові: у носіїв *СС*-генотипу – $r=-0,96$ ($p<0,001$), у пацієнтів із *ТС*- і *ТТ*-генотипами – $r=-0,98$ ($p<0,001$) і $r=-0,97$ ($p<0,001$), відповідно. У пацієнтів із *ТТ*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення ОТ/ОС ($r=-0,52$; $p<0,011$).

3. Регресійний багатофакторний кореляційний аналіз засвідчив зв'язок і залежність показників, яку найкраще описує модель логіт-регресії із вираховуванням коефіцієнту множинної кореляції. У хворих на ЕАГ носіїв *СС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) множинний регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} (СКД-ЕРІ) виявив дуже високу достовірність апроксимації поліноміальної лінії тренда (ступінь полінома 3) за коефіцієнтом множинної кореляції $R^2=0,99$, низьку стандартну помилку оцінки моделі $\varepsilon=0,0067$, високий критерій зв'язку ($F=3918E3$; $p<0,001$). Для носіїв *СС*-, *ТС*- та *ТТ*-генотипів залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} можна апроксимувати наступними рівняннями логіт-регресії:

$$\text{➤ } Y_{\text{ШКФ-CC-генотип}} = -414,28 - 53,31 \cdot X_{\text{Жінки}} - 2,64 \cdot X_{\text{креатинін}} + 162,82 \cdot X_{\text{Цистатин-С}} + 16,45 \cdot X_{\text{ТГ}} + 71,05 \cdot X_{\text{ХСЛПВЩ}} + 0,26 \cdot X_{\text{ХСЛПНЩ}} + 0,13 \cdot X_{\text{САТ}} + 0,13 \cdot X_{\text{ДАТ}} - 58,64 \cdot X_{\text{Куріння}} + 32,20 \cdot X_{\text{ОТ/ОС}} - 60,59 \cdot X_{\text{АЛТ}} + 168,41 \cdot X_{\text{АСТ}} - 1,54 \cdot X_{\text{Білірубін}};$$

$$\text{➤ } Y_{\text{ХХН-ТС-генотип}} = 110,85 + 0,52 \cdot X_{\text{Креатинін}} - 17,49 \cdot X_{\text{Жінки}} - 0,49 \cdot X_{\text{Вік}} + 0,11 \cdot X_{\text{САТ}} - 0,17 \cdot X_{\text{ДАТ}};$$

$$\text{➤ } Y_{\text{ХХН-ТТ-генотип}} = 47,62 - 0,88 \cdot X_{\text{Креатинін}} + 0,94 \cdot X_{\text{Цистатин}} - 15,71 \cdot X_{\text{Стать}} - 0,34 \cdot X_{\text{Вік}},$$

де X – факторна ознака.

Покроковий регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{Цистатин-С} (СКД-ЕРІ) засвідчив достовірну апроксимацію лінії тренда тільки для носіїв T -алеля (TC - та TT -генотипів) гена $CYP11B2$ (rs1799998): $R^2=0,56$ ($p=0,029$) та $R^2=0,61$ ($p=0,027$) відповідно. Отримані моделі для носіїв TC - та TT -генотипів за цистатином-С можна апроксимувати наступними рівняннями логіт-регресії:

$$\text{➤ } Y_{\text{ХХН-ТС-генотип}} = 214,62 - 75,86 \cdot X_{\text{Цистатин-С}} - 0,66 \cdot X_{\text{ДАТ}} - 1,09 \cdot X_{\text{Вік}};$$

$$\text{➤ } Y_{\text{ХХН-ТТ-генотип}} = 220,62 - 0,88 \cdot X_{\text{Креатинін}} - 103,12 \cdot X_{\text{ОТ/ОС}}$$

За даними епідеміологічного аналізу цистатин-С крові, як маркер пошкодження нирок, володіє вищою чутливістю та специфічністю, ніж рівень креатиніну крові ($Se=0,55$; $95\%CI$ Se : 0,37-0,71; $p=0,013$ проти $Se=0,50$; $95\%CI$ Se : 0,31-0,69; $p<0,001$). Що асоціює з більш, ніж удвічі нижчим коефіцієнтом ймовірності (LR) пошкодження нирок (LR =2,04 проти 5,5) і засвідчує, що цистатин-С крові є більш чутливим маркером і раніше реагує на ураження нирок, аніж креатинін.

Матеріали розділу 5 викладено в наступних публікаціях:

10. 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

5. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП, Іфтода ОМ. Прогнози розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням алельного стану гена СУР11В2 (rs1799998). *Сімейна медицина. Науково-практичний журнал*. 2020; 4:52-55.

6. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП. Спосіб прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних маркерів: патент на корисну модель №142110 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12172; патентовласник Джуряк ВС, Сидорчук ЛП (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.

7. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Спосіб діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від генетичних та метаболічно-гормональних предиспозицій: патент на корисну модель №142109 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12167; патентовласник Сидорчук ЛП, Джуряк ВС (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.

8. Dzhuryak V, Sydorчук L. Chronic kidney disease development in patients with arterial hypertension depending on clinical and laboratory predictors. 8th International Congress of Pathophysiology (5-8 September, Bratislava). *Pathophysiology*. 2018; 25(3):167.

9. Dzhuryak V, Sydorчук L. Clinical Markers of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension. *Мат. Всеукраїнської наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи"* (17-18 жовтня, 2019, Чернівці). Чернівці: 2019. С.19-20.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Есенційна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) та цукровий діабет (ЦД) є провідними незалежними причинами ураження нирок, на їх частку припадає 63% всіх випадків хронічної хвороби нирок (ХХН) [14, 21, 22]. Серед американців хворих на АГ у 23% реєструють ХХН, а серед італійців – у 42% [41, 130, 147, 244]. Загалом кожен 7-й дорослий американець має ХХН, це близько 37 мільйонів дорослого населення, у більшості з яких ХХН не діагностована [59]. Окрім того, за даними Центру з контролю хвороб і профілактики (Center for Disease Control and Prevention – CDC), ХХН є 9-ю лідируючою причиною смерті в США. 48% людей із сильно зниженою функцією нирок, які ще не перебувають на діалізі, навіть не знають про наявність у них ХХН, а причиною $\frac{3}{4}$ нових випадків ниркової недостатності є поєднання АГ та ЦД [58]. Кожні 24 години близько 340 людей у США починають лікування ниркової недостатності на діалізі. При цьому вартість такого лікування для понад 84 мільярди доларів на рік із виплат Medicare (США), а на кінцевій стадії ХХН (end-stage renal disease – ESRD) – додатково 36 мільярдів доларів [59, 175].

Пацієнти з ХХН мають дуже високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ). У осіб із термінальною стадією ниркової недостатності (ESRD) ризик серцево-судинної смерті у 15-30 разів вищий, ніж у загальній популяції. У дослідженні HOT у хворих на ЕАГ зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (≤ 60 мл/хв/1,73м²) зареєстровано майже удвічі більше серцево-судинних подій, ніж у пацієнтів із ШКФ >60 мл/хв/1,73м². У дослідженні LIFE мікроальбумінурія (МАУ) була незалежним предиктором виникнення ССУ [52]. Однак механізми розвитку ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням клінічно-демографічних, імунологічних, метаболічно-гормональних та генетичних чинників на сьогодні вивчено недостатньо.

Незважаючи на те, що ключові патогенетичні ланки появи ХХН за ЕАГ є універсальними, включаючи активацію РААС, тканинні та системні впливи ангіотензину II та альдостерону, розвиток дисфункції ендотелію, зміни тромбоцитарно-судинного гемостазу, окремі метаболічні розлади та імунологічні механізми [102, 105, 147, 247], роль генетичних predisпозицій у патогенезі ХХН із розвитком ниркової недостатності у хворих на ЕАГ вивчена недостатньо, а в Україні подібних досліджень проводиться мало.

Спадковість ХХН у світі оцінюється як "висока" (30-75%) [97]. Дослідження асоціації генома (GWAS) та метааналізи GWAS виявили декілька генетичних локусів, асоційованих із ХХН, включаючи варіанти UMOD, SHROOM3, носії розчинених речовин та лігази убіквітіну E3 [55, 190]. Однак ці генетичні маркери не враховують усю сприйнятливність до ХХН, при цьому причинно-наслідкові шляхи залишаються не повністю зрозумілими; а інші фактори взагалі повинні сприяти відсутності спадковості. Менш досліджені біологічні фактори, такі як довжина теломерів; мітохондріальні білки, кодовані ядерними генами або специфічними кодованими генами мітохондріальної ДНК (mtDNA); структурні варіанти, такі як варіанти кількості копій (CNV), вставки, делеції, інверсії та транслокації, погано висвітлюються і можуть пояснити деякі відсутності спадковості [56, 57]. Статеві хромосоми, які часто виключаються з досліджень GWAS, можуть також допомогти пояснити гендерні дисбаланси ХХН [155]. Встановлено, що мутація A3243G в гені MT-TL1, в основному пов'язана з осередковим сегментарним гломерулосклерозом. В обмежених дослідженнях (GWAS) знайдено зв'язки між X-хромосомою та функцією нирок (rs12845465 та rs5987107) [135, 155, 171]. Жоден локус у Y-хромосомі не набув значущого для генома результату [63, 171, 255]. Незважаючи на зусилля з пошуку генетичної основи ХХН, залишається складним пояснити весь спектр ураження ниркової функції наявними на даний момент методами та наборами даних, у тч світового каталогу GWAS [55].

Тому, нашу увагу привернув ген, залучений в роботу РААС через активність рецепторів мінералокортикоїдів до альдостерону, розташованих у всіх органах і системах. Їх надмірна та тривала активація призводить до інфільтрації макрофагами ендотелію, фокальних некротичних змін в органах, ГЛШ, апоптозу КМЦ, метаболічних розладів, затримці рідини і збільшенню об'єму циркулюючої крові, злоякісному перебігу ЕАГ, тощо [107, 198, 236, 247,]. Продукція альдостерону зумовлена активністю ферменту мітохондрій – альдостеронсинтази. Активність останнього кодується геном цитохрома суперсімейством P450, сімейством 11, підсімейством В, поліпептидом 2 (*CYP11B2*) [18, 37, 156]. На даний момент у різних популяціях налічується 227 SNPs гена *CYP11B2*. Одним із найкраще вивчених на сьогодні є біалельний поліморфізм у промоторній ділянці гена *CYP11B2* в позиції -344 (-344C/T), який асоціює із чисельними захворюваннями [34, 124, 126, 157, 192, 251].

У зв'язку з означеним вище, потребують деталізації молекулярно-генетичні та імунологічні механізми розвитку ХХН у хворих на ЕАГ. Окрім того, відсутня систематизація впливу гендерних особливостей, метаболічного статусу та рівня альдостерону крові на появу ураження нирок у контексті дисрегуляції адаптаційних процесів та дезадаптації патогенетичного захисту залежно від генетичних предиспозицій з метою прогнозування та ранньої діагностики ренальної дисфункції на початкових етапах недуги та виділення груп ризику пацієнтів.

Мета роботи: встановити механізми розвитку хронічної хвороби нирок за есенційної артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних, імунологічних та молекулярно-генетичних чинників.

Відбір хворих на АГ проводили відповідно до вітчизняного протоколу і рекомендації Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ від 24.05.2012 р. № 384; ESC, ESH 2018) [Наказ 384, ESC 2018]. Етап скринінгу пройшло 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття АТ, помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику, які

підписали інформовану згоду на участь у дослідженні [3]. Вік хворих коливався від 41 до 74 років (у середньому $59,87 \pm 8,02$ років), серед них чоловіків – 25,0%, жінок – 75,0%.

Дослідження проведено одномоментно, проспективно, з дотриманням основних вимог кращих клінічних та лабораторних практик (GCP, GLP), біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини із підписанням інформованої згоди на участь у дослідженні.

Етапи дослідження включали: виконання скринінгу пацієнтів із наступним проведенням базових клінічно-анамнестичних, антропометричних обстежень, лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, у тч креатинін і Цистатин-С сироватки; ліпідний профіль; розрахунок імуно-гематологічних індексів; визначення рівня альдостерону крові), інструментальних (ЕКГ, ЕхоКГ) досліджень, а також SNP аналіз поліморфізму гена *CYP11B2* (C-344T) методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (qRT-PCR); статистичний аналіз отриманих даних. Відтак розподілили хворих на групи за змінами ШКФ (>60 мл/хв/1,73м², ≤ 60 мл/хв/1,73м²), за поліморфними варіантами гена *CYP11B2* (rs1799998), з урахуванням статі та наявності супутнього ЦД 2 типу, тощо; повторно статистично опрацювали дані. На завершальному етапі комплексно проаналізували та узагальнили отримані результати з наступною розробкою схем нових, невідомих раніше ланок, чи з доповненням існуючих, механізмів розвитку ХХН за ЕАГ, на підставі виявлених метаболічно-гормональних та імунологічних порушень, супутніх чинників ризику та молекулярно-генетичних предиктів.

Контрольну групу склали 48 практично здорових людей: чоловіків 18 (37,5%), жінок – 30 (62,5%), середній вік $47,21 \pm 7,22$ років, що не відрізнялось вірогідно із групою хворих як за віком, так і за статевим розподілом. Окрім того, особи контрольної та дослідної груп не були кровними родичами.

Серед обстежених домінували жінки над чоловіками: у дослідній групі у 3 рази, у контрольній – у 1,67 разу ($p < 0,05$) без вірогідної відмінності за статтю між групами. Сімейний анамнез на серцево-судинні захворювання (у чоловіків до 55 років, у жінок – до 65 років) обтяжений у 68% ($n=68$) хворих на ЕАГ, що було у 4 рази частіше, ніж у контролі (16,67% ($n=8$); $p < 0,001$), відповідно. 18% пацієнтів активно курили проти 8,33% серед практично здорових ($p > 0,05$). Із супутньої патології майже у 1/3 пацієнтів (34%) спостерігали ІХС (стабільну стенокардію напруги I-II ФК), у 12% осіб – I-II ст хронічної дисциркуляторної енцефалопатії, у 49% ($n=49$) – хронічні захворювання ШКТ у фазі ремісії, у 14% пацієнтів – залізо- і/чи вітамін B₁₂-фолієво дефіцитну анемію. У всіх хворих діагностовано ГЛШ за даними ЕКГ і/чи ЕхоКГ. У 31% пацієнта діагностували ЦД 2 типу відповідно до останніх рекомендацій ESC та Європейської асоціації з вивчення діабету (ESC/EASD Guidelines, 2019) [151].

САТ і ДАТ у осіб дослідної групи вищий за такий у контролі на 23,18% і 18,80% ($p < 0,001$). ІМТ та співвідношення ОТ/ОС також переважали у хворих на 17,35% ($p < 0,05$) і 8,79% ($p = 0,01$) відповідно. У 37% пацієнтів виявили підвищену масу тіла (ІМТ = 25-29,9 кг/м²), майже у кожного третього (32%) ІМТ був на рівні ожиріння (ОЖ) I ступеня, у кожного четвертого хворого (24%) діагностували ОЖ II і III ступенів (18% і 6%, відповідно). У 2/3 пацієнтів виявили 1-й ступінь підняття АТ (61%), майже удвічі менше було таких із 2-м ступенем АТ (32%), що становило третину від усіх хворих, і тільки у 7% спостерігали 3-й ступінь елевації АТ.

У 88 хворих на ЕАГ ШКФ (за цистатином-С) становила ≤ 90 мл/хв/1,73 м²: у 59 осіб – ХХН I-II стадій, у 37 пацієнтів – клінічно значима ХХН III стадії (ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м², у середньому $54,19 \pm 3,52$ мл/хв/1,73 м²). Необхідно зауважити, що ШКФ за креатиніном (СКД-ЕРІ) була зниженою (≤ 60 мл/хв/1,73 м²) у 26 хворих на ЕАГ, а за цистатином-С – у 37

пацієнтів, тоді як за формулою Cockcroft-Gault - тільки у 18 осіб. Вище зазначене підтверджує, що цистатин-С є більш чутливим і раннім маркером пошкодження нирок.

Відповідно до мети і завдань у роботі застосовано наступні *методи дослідження*: антропометричні, загальноклінічні (ЗАС, розширений ЗАК, білок сечі) і біохімічні аналізи (глюкоза венозної крові, ферменти печінки – АЛТ, АСТ, загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, загальний білок, креатинін, сечовина); на підставі розширеного ЗАК розраховували імуно-гематологічні індекси клітинної реактивності, неспецифічної резистентності, тощо; спектрофотометричні (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ із розрахунком ІА); імунохемілюмінісцентний (цистатин-С сироватки) та імуноферментний методи (альдостерон сироватки); інструментальні дослідження (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, сонографія нирок, за потреби – КТ нирок); генетичне дослідження (qRT-PCR) для визначення поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998); статистично-аналітичні. Всіх хворих проконсультовано неврологом і офтальмологом.

Нами встановлено, що у обстеженій популяції хворих на ЕАГ мешканців Північної Буковини мутація гена *CYP11B2* (rs1799998) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 30,56%, що не відрізняється від такої у практично здорових 29,17%. Відносна частота поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) між хворими та практично здоровими вірогідно не відрізняється та відповідає такій у популяціях європеїдної раси. У групі хворих домінує *T*-алель гена *CYP11B2* (rs1799998) на 11,12%, за паритетного розподілу у контролі, що загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ($p > 0,05$). Моделі успадкування схильності до первинної АГ з урахуванням *344C>T* поліморфізму гена *CYP11B2* засвідчили, що найдієвішою, хоча і невірогідною, є домінантна модель за найнижчого критерія Акайке (AIC) 16,30 ($p > 0,05$). Відповідно до даної моделі, у носіїв *T*-алеля ризик генетичної реалізації схильності до ЕАГ зростає 1,7 разу.

Серед жінок хворих на ЕАГ відносна частота носіїв дикого *C*-алеля на 12,5% менша, ніж серед практично здорових ($\chi^2=3,81$; $p=0,035$), а *T*-алеля навпаки більша на 10,42%. Загалом серед обстежених жінок відносно частіше переважають особи зі зниженою ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м²) на 31,0% ($p=0,011$), особливо серед носіїв *TC*-генотипу та *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) на 29,63% ($\chi^2=5,33$; $p=0,021$) і 24,08% ($\chi^2=6,68$; $p=0,009$) відповідно. Тоді як серед чоловіків хворих на ЕАГ, навпаки, відносно частіше зустрічаються такі зі збереженою ШКФ (>60 мл/хв/1,73м²) на 31,0% ($p=0,025$).

Отримані нами результати засвідчили, що генотипи та алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ, чи ЦД 2 типу у обстеженій популяції загалом. Наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (*344C>T*) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази [OR=1,90; 95%OR:1,02-3,54; $p=0,029$]. Тоді як *C*-алель робить шанси на появу у них ЕАГ найнижчими у обстеженій популяції [OR=0,53; 95%OR: 0,28-0,98; $p=0,041$].

Порівняльний аналіз отриманих у нашому дослідженні частот поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) з іншими популяціями та расами наведено засвідчила, що частота дикого та мутаційного алелей у мешканців Північної Буковини відповідала такій для переважної більшості популяцій кавказіанців (європеїдної раси та американців): $P_C=0,44-0,50$ проти $P_C=0,44-0,49$ та $P_T=0,50-0,56$ проти $P_T=0,51-0,56$, відповідно ($p>0,05$). При цьому, частота *C*-алеля вагомо вища, ніж у представників екваторіальної і азійської рас, а також афроамериканців ($p<0,05$), за меншої частоти *T*-алеля, відповідно: $P_C=0,19-0,39$, $P_T=0,61-0,81$ ($p<0,05$) [173].

За даними низки досліджень встановлено, що поліморфізм гена альдостерон-синтази представлений відповідною мРНК, яка регулює його експресію [157]. Однак не у всіх дослідження доведено, що підвищена експресія *CYP11B2* збільшує рівні АТ, провокує ГЛШ чи інші патогенні

ефекти. Так у роботах окремих дослідників поліморфізм гена *CYP11B2* (-344C/T), особливо T-алель, асоціює із ЕАГ [34, 126, 157], чи солезалежною гіпертензією [153]. Однак, ці дані не співпадають із отриманими нами результатами, в яких поліморфізм гена *CYP11B2* (rs1799998) не є чинником ризику появи ні ЕАГ, ні ЦД 2 типу у обстеженій популяції жителів Буковини, а також не асоціює вірогідно з жодною моделлю успадкування патології. Хоча за статевого розподілу виявили, що наявність T-алеля гена *CYP11B2* (344C>T) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази ($p=0,029$). Схожі концепційно з нашими результати отримано дослідниками Jian-Fei Chen et al. [127], які виконали метааналіз даних 8532 хворих на ЕАГ та контрольної групи (NEWCASTLE-OTTAWA case-control study) і не виявили зв'язку гена *CYP11B2* (-344C/T) із есенційною АГ в жодній з досліджуваних моделей успадкування (домінантній, рецесивній, аддитивній). В інших роботах також не отримано подібних залежностей [67, 115].

Нами підтверджено, що розвиток ХХН на тлі ЕАГ (за зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м²) характеризується вищими рівнями САТ і ДАТ ($p<0,05$), зростанням у крові вмісту креатиніну та цистатину-С – на 28,76% і 28,41% ($p<0,001$), сечовини і альдостерону – на 27,82% ($p=0,048$) і 29,43% ($p=0,043$), відповідно. Зменшення ШКФ (≤ 60 мл/хв/1,73м²) у хворих на ЕАГ супроводжується більш вираженими дисліпідемічними змінами: гіперхолестеремією за рахунок ХС ЛПНЩ та гіпертригліцеролемією, що зумовило зростання індексу атерогенності на 13,54% ($p=0,028$).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію ШКФ зі зростанням вмісту ТГ ($F=11,75$; $p=0,001$), ІА ($F=47,20$; $p<0,001$) та зменшенням ХС ЛПВЩ ($F=13,36$; $p<0,001$).

Нами вперше виявлено, що поліморфний сайт гена *CYP11B2* (rs1799998) асоціює зі зростанням САТ ($F=4,33$; $p=0,017$), ДАТ ($F=6,81$; $p=0,002$), співвідношенням ОТ/ОС ($F=13,09$; $p=0,003$), збільшенням АЛТ ($F=9,54$; $p<0,001$) та вмістом білірубіну крові ($F=6,14$; $p=0,004$). Особ-

ливо у носіїв *TT*-генотипу, в яких показники САТ, ДАТ і ОТ/ОС перевищують такі у власників *C*-алеля на 5,13-8,98% ($p < 0,05$). З урахуванням гендерного розподілу дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у жінок із зростанням САТ і ДАТ ($F=5,81$; $p=0,005$ і $F=4,78$; $p=0,013$), нижчими рівнями АЛТ і АСТ ($F=15,02$; $p < 0,001$ і $F=3,48$; $p=0,039$), а у чоловіків тільки зі збільшенням співвідношення ОТ/ОС ($F=12,74$; $p < 0,001$).

Серед розмаїття поліморфізмів гена *CYP11B2*, кілька досліджень показали, що 4344T>C поліморфізм асоціює з хронічною коронарною хворобою серця (ХКХ) у різних етнічних групах, із доволі суперечливими результатами [209]. Так, в італійській популяції у хворих на ХКХ ($n=201$) виявили, що *CC* генотип (4344T>C) гена *CYP11B2* підвищує (погранично) ризик гострого інфаркту міокарда (ГІМ), але з урахуванням додаткових чинників таких як куріння та обтяжений сімейний анамнез [98]. За даними мета-аналізу, виконаному Liu Y et al., було висунуто припущення, що 344T>C поліморфізм гена *CYP11B2* може бути пов'язаний із сприйнятливістю до ХКХ у європеїдів та азіатів [145]. Nautanen et al. виявили, що поліморфізм -344C/T гена *CYP11B2* асоціює з ризиком нефатального ГІМ у чоловіків курців із дисліпідемією [111].

Не мають аналогів встановлені нами дані, що у хворих на ЕАГ із *TT*-генотипом гена *CYP11B2* (rs1799998) лабораторні ознаки ХХН є більш вагомими за зниженням ШКФ за креатиніном і цистатином-С (СКД-ЕРІ) на 16,75-20,62% ($p < 0,05$). Перебіг ЕАГ загалом у обстеженій когорті хворих супроводжується зростанням концентрації альдостерону крові, який, хоча і не виходить за межі референтних значень, однак перевищує показник контрольної групи: за *CC*-, *CT*- і *TT*-генотипами у 2,14, 2,45 і 2,72 рази ($p < 0,001$), відповідно. Окрім того, у пацієнтів із *T*-алелем вміст альдостерону вищий за такий у власників *CC*-генотипу на 26,90% ($p=0,015$) і 53,62% ($p < 0,001$), відповідно. З урахуванням статі, вміст альдостерону крові більший у жінок,

ніж у чоловіків, незалежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), на 12,38-18,04% ($p_{ж} < 0,05$).

У обстежених нами хворих поліморфний сайт гена *CYP11B2* (rs1799998) асоціює, за даними однофакторного дисперсійного аналізу, зі зменшенням ШКФ за креатиніном та цистатином-С СКД-ЕРІ ($F=10,79$; $p < 0,001$ і $F=14,45$; $p < 0,001$), зростанням вмісту альдостерону ($F=55,84$; $p < 0,001$), сильніше у жінок ($F=49,65$; $p < 0,001$), ніж чоловіків ($F=13,61$; $p < 0,001$). У жінок даний поліморфізм також асоціює зі збільшенням креатиніну ($F=5,08$; $p=0,01$), цистатину-С ($F=4,16$; $p=0,022$) та зменшенням ШКФ СКД-ЕРІ за цистатином-С ($F=13,85$; $p < 0,001$) відповідно.

З урахуванням наявності супутнього ЦД2 типу встановили зв'язок поліморфного сайту гена *CYP11B2* зі зростанням вмісту альдостерону у жінок хворих на ЕАГ за супутнього ЦД2 ($F=47,52$; $p < 0,001$) та без нього ($F=28,74$; $p < 0,001$), тоді як у чоловіків хворих на ЕАГ але без ЦД2 ($F=6,10$; $p=0,014$). Зміни вірогідні у носіїв *T*-алеля: у жінок – вміст альдостерону за супутнього ЦД2 вищий на 24,66% і 50,82% ($P_{CC} < 0,001$), без ЦД2 – на 19,17% і 39,60% ($P_{CC} < 0,001$); у чоловіків-носіїв *T*-алеля без ЦД2 – на 16,81% ($P_{CC}=0,037$) і 32,01% ($P_{CC}=0,057$), відповідно.

Подібно нашим результатам дослідники W. Chai et al. [62] встановили асоціацію поліморфного сайту гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію ($n=79$) із розвитком ГЛШ через підвищену продукцію альдостерону в плазмі крові, особливо у носіїв *T*-алеля. Натомість, призначення інгібіторів мінеролокортикоїдних рецепторів призводило до зменшення ознак склерозування міокарду ЛШ, знижувало дезорієнтацію кардіоміоцитів і покращувало діастолічну функцію серця у цієї категорії хворих. Подібні дані було отримано низкою інших дослідників. В окремих роботах доведено, що поліморфізми (*T*-344C; Lys-173/Arg; Intron 2 conversion) гена *CYP11B2* можуть "впливати" на рівні АТ [142], цукру плазми крові і гомеостаз глюкози у мешканців Японії та Китаю ($n=1368$) при порушенні

у них толерантності до глюкози [67, 126], що частково узгоджується із нашими даними.

Отримані нами результати засвідчили, що зміни показників ЗХС, ХС ЛПНЩ не мають чіткої залежності від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998). Однак лабораторні ознаки дисліпідемії сильніше проявляються у носіїв *T*-алеля: індекс атерогенності (ІА) вищий на 22,93% ($p=0,009$) і 22,61% ($p=0,014$) за нижчого вмісту ХС ЛПВЩ – на 12,23% ($p=0,043$) і 12,95% ($p=0,039$), відповідно, сильніше у чоловіків – на 25,84 ($p=0,031$) і 35,76% ($p=0,042$). Що посилюється у хворих із *T*-алелем та, особливо, *TT*-генотипом більшим рівнем ТГ, який перевищує такий у осіб із *CC*-варіантом – на 56,21% ($p=0,011$), особливо у жінок – на 40,0% ($p_{CC}=0,049$) і 60,71% ($p_{CC}=0,019$).

Вище означені асоціації поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) у хворих на ЕАГ підтверджені однофакторним дисперсійним аналізом за зростанням ТГ та ІА ($F=13,98$ і $F=13,25$; $p<0,001$), сильніше у жінок ($F=22,99$ і $F=15,21$; $p<0,001$), ніж чоловіків ($F=5,09$; $p=0,018$ і $F=4,44$; $p=0,027$), а також зниженням вмісту ХС ЛПВЩ ($F=5,28$; $p=0,007$), особливо у чоловіків ($F=9,57$, $p=0,001$).

За даними низки досліджень встановлено, що глюкоза крові натще, ТГ, ЗХС, ліпопротеїди низької та високої щільностей, рівень сечової кислоти, креатинін, аланін-амінотрансфераза крові асоціюють із поліморфним сайтом гена *CYP11B2* (rs1799998) [126], що частково узгоджувалось із отриманими нами результатами. Young Ree Kim et al. [133] виявили асоціацію поліморфізмів гена *CYP11B2* (-344T>C, K173R, intron 2 conversion) із появою ознак метаболічного синдрому в корейській популяції ($n=620$ осіб), при чому як самостійно за -344T>C поліморфізму, так і в потрійному гаплотипі.

Ще однією можливою ланкою механізму розвитку ХХН за ЕАГ, що визначає ступінь імунних порушень, зміни реактивної відповіді організму та особливості адаптаційних реакцій є клітинна реактивність та адаптаційне

напруження, які визначаються за реактивною відповіддю ІКК периферійної крові, першочергово – поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитів (НГ), моноцитів (макрофагів), а також імунологічна реактивність [54, 112, 158, 238].

Реактивна відповідь НГ у патогенезі як інфекційного, так і неінфекційного запалення будь-яких рівнів градацій є надзвичайно важливою, оскільки НГ одними з перших зустрічають антигенні структури незалежно від їх походження, здатні активно їх атакувати шляхом фагоцитозу, а за потреби швидко покидати кровоносне русло, реагуючи на найменші зміни гомеостазу, і виконувати свою "місію" по забезпеченню ефективного неспецифічного протиінфекційного захисту незалежно від місця і часу та активності специфічної імунної відповіді [7, 9]. Гострозапальні реакції, що супроводжуються оксидантним стресом із продукцією НГ активних форм кисню, прозапальних хемокінів та цитокінів, збільшенням викиду вільних радикалів, вивільненням лізосомальних ферментів, зумовлюють пошкодження власних молекулярних структур і здатні розвинути системні запальні реакції. За зниження активності антиоксидантної системи захисту, елімінація продуктів розпаду та оксидації погіршується, що зумовлює запуск реакції респіраторного вибуху із руйнуванням самих НГ переважно шляхом апоптозу [12, 26]. Необхідно зауважити, що продукція НГ окремих медіаторів запалення впливає на активацію клітинної імунної відповіді (Th1 системи) [79]. Рецептори НГ розпізнають не тільки патоген-асоційовані молекули (CD13, CD14, TLR до ліпополісахаридів стінки бактерій), але і медіатори запалення (TNF α / β R) та хемоатрактанти, які продукуються ендотеліальними, чи стромальними клітинами в ділянках запалення навіть низьких градацій, чи рецептори до Fc-фрагментів антитіл, системи комплементу, тощо. Окрім того, на макрофагах є окремі рецептори, які розпізнають патоген-асоційовані молекули (*PAMPs* – Pathogen-associated molecular patterns) та рецептори розпізнавання пошкодження молекулярних структур (*DAMPs* -

damage-associated molecular patterns), тощо, які вже опосередковано включаються в комплексний каскад імунної відповіді. Саме останні, на нашу думку, можуть бути залучені в імунологічних механізмах ушкодження нирок.

Враховуючи зазначене вище, вважали за необхідне дослідити роль реактивної відповіді сегментоядерних та поліморфноядерних НГ периферійної крові в патогенезі неспецифічної імунної відповіді за ХХН і ЕАГ. Нами встановлено, що наявність ХХН у хворих на ЕАГ супроводжується зменшенням інтегрально показника клітинної реактивності у 1,72 разу, що підтверджується зниженням лейкоцитарних індексів інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфом на 43,18% за Б.А. Рейсом – на 39,23%, гематологічного показника інтоксикації за В.С. Васильєвим – на 8,39%

Уточнено наукові дані про те, що ендогенна інтоксикація організму у хворих на ЕАГ за коморбідної ХХН зумовлена не тільки можливими метаболічними розладами, але і автоімунними процесами (дегенерація власних клітин), що підтверджується зростанням лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 42,86%, підвищенням індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів на 16,25%. Адаптаційні процеси у хворих на ЕАГ та ХХН знаходяться у переважної більшості (54,06%) у зоні спокійної та підвищеної активації, що є сприятливою прогностичною ознакою перебігу захворювання на тлі ХХН.

Вперше, з метою виявлення генетичних предиспозицій у патогенезі розвитку імунних порушень і встановлення їх ролі у появі ХХН у хворих на ЕАГ, вивчили асоціацію промоторної ділянки гена *CYP11B2* (rs1799998) зі станом неспецифічної імунної відповіді та протиінфекційного захисту. Нами встановлено, що перебіг ЕАГ характеризується відносною гранулоцитопенією за рахунок зменшення зрілих сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів із абсолютним та відносним паличкоядерним нейтрофіліозом, лімфоцитозом і моноцитозом, а також легкою відносною еозинофілією, за нормальної ШЗЕ, особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (344C>T), що засвідчує відсутність гострого запального процесу інфекційного походження,

формування адаптаційного специфічного клітинного імунітету, на тлі зниженої резистентності організму і може мати тенденцію до первинно хронічного перебігу запального процесу, чи автоімунного запалення та розвитку можливих алергічних реакцій.

Отримані нами результати засвідчили, що активність пристосувальних реакцій у хворих на ЕАГ за адаптаційним індексом не мала залежності від генотипів гена *CYP11B2* ($344C>T$), однак 13,79% осіб носіїв *T*-алеля перебували у зоні стресу. При цьому ступінь ендогенної інтоксикації у хворих на ЕАГ не залежить від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998). Однак клітинна реактивність вірогідно вища у носіїв *T*-алеля на 50,94% ($p_{CC}<0,01$) і 40,53% ($p_{CC}<0,05$), що за вищого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 31,71% і 29,27% ($p<0,05$) свідчить про переважання захисних механізмів макрофагальної системи над мікрофагальною, відсутність маніфестації бактеріальної інфекції, специфічну імунну відповідь переважно клітинного типу. Перебіг ЕАГ, особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* ($344C>T$), характеризується нижчою імунореактивністю та меншим індексом її зростання, зумовлених моноцитами (макрофагами), Т-і В-лімфоцитами за належної імунологічної резистентності і підвищеної неспецифічної реактивності і свідчать про переважання афекторних (клітинних) специфічних імунологічних процесів над ефекторними (гуморальними) за відсутності гострозапального бактеріального процесу. Зростання індексу алергізації та співвідношення еозинофілів і лімфоцитів додатково вказують на утворення сенсibilізованих лімфоцитів із розвитком алергічної реакції сповільненого типу через клітинно-опосередковані механізми у осіб із *T*-алелем гена *CYP11B2* ($344C>T$).

Виконаний нами однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію $344C>T$ поліморфізму в промоторному регіоні гена *CYP11B2* зі зростанням індексу клітинної реактивності ($F=3,17$; $p=0,048$), зменшенням показника співвідношення НГ і моноцитів ($F=5,85$; $p=0,005$) та індексу

підвищення імунологічної реактивності ($F=14,5$; $p<0,001$), особливо у носіїв *T*-алеля.

Не менш важливим, на нашу думку, є встановлення ще одного механізму розвитку ХХН через вплив чинників ризику із мікросоціального оточення, демографічних показників, стилю життя та клінічно-лабораторних даних із урахуванням генетичної складової. Епідеміологічний аналіз засвідчив, що наявність у хворого на ЕАГ ЦД2 типу підвищує ризик ХХН у 2,4 разу [OR=3,29; 95%OR:1,06-10,19; $p=0,034$], за появи ожиріння ($IMT >30$ кг/м²) даний ризик зростає у 2,08 і 2,32 разів [OR=3,30; 95%OR:1,33-8,16; $p=0,009$ і OR=3,58; 95%OR:1,02-9,34; $p=0,048$, відповідно], за АТ 3-го ступеня (САТ ≥ 180 мм рт.ст., і чи ДАТ ≥ 110 мм рт.ст.) ймовірність ХХН зростає майже утричі [RR=2,91; OR=5,06; 95%OR:1,94-13,23; $p<0,001$]. Гіперальдостеронемія підвищує ризик ХХН у хворих на ЕАГ у 1,3 разу [OR=5,29; 95%OR:1,15-24,37; $p=0,02$].

Нами вперше виявлено, що генотипи та алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ, чи ЦД 2 типу у обстеженій популяції загалом. Наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (344C>T) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази [OR=1,90; 95%OR:1,02-3,54; $p=0,029$]. Тоді як *C*-алель робить шанси на появу у них ЕАГ найнижчими у обстеженій популяції [OR=0,53; 95%OR:0,28-0,98; $p=0,041$].

У носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) зростає ймовірність появи ХХН за зниженням ШКФ (СКД-ЕРІ за цистатином-С крові) майже у 1,5 рази [OR=1,86; 95%OR:1,01-3,58; $p=0,049$], особливо у жінок [OR=2,23; 95%OR:0,99-5,90; $p=0,052$]. Окрім того, встановили зростання шансів на ХХН (СКД-ЕРІ за креатиніном крові) у жінок-носіїв мутаційного *T*-алеля у 6,5 разів [OR=6,51; 95%OR:1,39-30,60; $p=0,007$] за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків-носіїв даного алеля [OR=0,15; 95%OR:1,39-30,60; $p=0,009$].

Таким чином, вивчені нами предиктори розвитку патології є індивідуальними незалежними чинниками ризику появи ХХН за ЕАГ, котрі

відрізняються за своєю чутливістю, їх можна апроксимувати і, на нашу думку, вони реалізують себе у комплексній взаємодії зі спадковими генетичними та модифікуючими факторами довкілля, що потребує більш прицільних подальших досліджень.

За даними офіційної статистики CDC (2020) ХХН є 16-та провідна причина смерті у всьому світі [61]. Для запобігання несприятливих наслідків серцево-судинних захворювань, важливими є рання діагностика та прогнозування перебігу ХХН із урахуванням чинників ризику, у тч генетичних [216, 230]. Так у чисельних дослідженнях було встановлено, що ризик ХХН зростає за наявності мутації у окремих РААС генах-кандидатах [39, 53], зокрема ангіотензиногені (*AGT*), ангіотензині II рецепторі 1-го типу (*AGTR1*), ангіотензин-перетворювального ферменту (*ACE*) [215], гені альдостерон синтази (*CYP11B2*), тощо, за наявності АГ [212], ЦД типу 2 [189], чи перенесеного ГІМ [252].

Тому, для встановлення зв'язку показників, що вивчались, та їх ролі у патогенезі розвитку ХХН, а також апроксимації впливу чинників ризику на ураження нирок за ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998) виконали кореляційний та лог-регресійний аналіз. Кореляційний аналіз за парним лінійним параметричним коефіцієнтом Пірсона та непараметричним ранговим коефіцієнтом Спірмена засвідчив наявність тісного прямого зв'язку ШКФ розрахованої за креатиніном (СКД-ЕРІ) незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) із показником ШКФ_{Цистатин-С} ($r=0,82$; $p<0,001$) та встановили зворотну сильну залежність від концентрації креатиніну і цистатину-С крові: у носіїв *CC*-генотипу $r=-0,67$ ($p=0,006$), *TC*-генотипу – $r=-0,75$ ($p<0,001$) і *TT*-генотипу – $r=-0,70$ ($p<0,001$), відповідно. Помірної сили негативний зв'язок виявили між ШКФ, розрахованої за креатиніном, і рівнем глюкози крові для носіїв *CC*-генотипу ($r=-0,53$; $p=0,042$), а також віком, незалежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998): для осіб із *CC*-генотипом – $r=-0,54$ ($p=0,039$), для носіїв *TC*- і *TT*-генотипів – $r=-0,32$ ($p=0,052$) і $r=-0,51$ ($p=0,012$), відповідно.

Окрім того, встановили негативну кореляцію ШКФ_{Креатинін} зі статтю: у жінок із *ТС*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків ($r=-0,38$; $p=0,02$).

Нами виявлено, що у хворих на ЕАГ ШКФ за цистатином-С, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), негативно сильно корелює із креатиніном та цистатином-С крові: у носіїв *СС*-генотипу – $r=-0,96$ ($p<0,001$), у пацієнтів із *ТС*- і *ТТ*-генотипами – $r=-0,98$ ($p<0,001$) і $r=-0,97$ ($p<0,001$), відповідно. У пацієнтів із *ТТ*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення ОТ/ОС ($r=-0,52$; $p<0,011$).

Виконаний нами регресійний багатофакторний кореляційний аналіз засвідчив зв'язок і залежність показників, яку найкраще описує модель логіт-/пробіт-регресії із вираховуванням коефіцієнту множинної кореляції. У хворих на ЕАГ носіїв *СС*-генотипу гена *CYP11B2* (rs1799998) множинний регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} (СКД-ЕРІ) виявив дуже високу достовірність апроксимації поліноміальної лінії тренда (ступінь полінома 3) за коефіцієнтом множинної кореляції $R^2=0,99$, низьку стандартну помилку оцінки моделі $\varepsilon=0,0067$, високий критерій зв'язку ($F=3918E3$; $p<0,001$). Для носіїв *СС*-, *ТС*- та *ТТ*-генотипів залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} можна апроксимувати наступними рівняннями логіт-регресії:

$$\begin{aligned} \blacktriangleright Y_{\text{ШКФ-СС-генотип}} = & -414,28 - 53,31 * X_{\text{Жінки}} - 2,64 * X_{\text{Креатинін}} + 162,82 * X_{\text{Циста-}} \\ & \text{тин-С} + 16,45 * X_{\text{ТГ}} + 71,05 * X_{\text{ХСЛПВЩ}} + 0,26 * X_{\text{ХСЛПНЩ}} + 0,13 * X_{\text{САТ}} + 0,13 * X_{\text{ДАТ}} - \\ & 58,64 * X_{\text{Куріння}} + 32,20 * X_{\text{ОТ/ОС}} - 60,59 * X_{\text{АЛТ}} + 168,41 * X_{\text{АСТ}} - 1,54 * X_{\text{Білірубін}}; \end{aligned}$$

$$\blacktriangleright Y_{\text{ХХН-ТС-генотип}} = 110,85 + 0,52 * X_{\text{Креатинін}} - 17,49 * X_{\text{Жінки}} - 0,49 * X_{\text{Вік}} + 0,11 * X_{\text{САТ}} - 0,17 * X_{\text{ДАТ}};$$

$$\blacktriangleright Y_{\text{ХХН-ТТ-генотип}} = 47,62 - 0,88 * X_{\text{Креатинін}} + 0,94 * X_{\text{Цистатин}} - 15,71 * X_{\text{Стать}} - 0,34 * X_{\text{Вік}},$$

де X – факторна ознака.

Покроковий регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{Цистатин-С} (СКД-ЕРІ) засвідчив достовірну апроксимацію лінії тренда тільки для носіїв *Т*-алеля (*ТС*- та *ТТ*-генотипів) гена *CYP11B2* (rs1799998): $R^2=0,56$ ($p=0,029$) та

$R^2=0,61$ ($p=0,027$) відповідно. Отримані моделі для носіїв *ТС*- та *ТТ*-генотипів за цистатином-С можна апроксимувати наступними рівняннями логіт-регресії:

$$\text{➤ } Y_{\text{ХХН-ТС-генотип}} = 214,62 - 75,86 \cdot X_{\text{Цистатин-С}} - 0,66 \cdot X_{\text{ДАТ}} - 1,09 \cdot X_{\text{Вік}};$$

$$\text{➤ } Y_{\text{ХХН-ТТ-генотип}} = 220,62 - 0,88 \cdot X_{\text{Креатинін}} - 103,12 \cdot X_{\text{ОТ/ОС}}$$

Необхідно зауважити, що за даними епідеміологічного аналізу цистатин-С крові, як маркер пошкодження нирок, володіє вищою чутливістю та специфічністю, ніж рівень креатиніну крові ($Se=0,55$; $95\%CI Se: 0,37-0,71$; $p=0,013$ проти $Se=0,50$; $95\%CI Se: 0,31-0,69$; $p<0,001$). Що асоціює з більш, ніж удвічі нижчим коефіцієнтом ймовірності (LR) пошкодження нирок (LR =2,04 проти 5,5) і засвідчує, що цистатин-С крові є більш чутливим маркером і раніше реагує на ураження нирок, аніж креатинін.

Отримані нами дані доповнюють результати низки досліджень [216, 230], в яких встановлено, що *T*-алель гена *CYP11B2* (-344C/T) асоціює із есенційною гіпертензією [34, 126, 157], особливо *Na*-залежною [153], із гіперальдостеронізмом як ідіопатичним [106, 180], так і вторинним [113, 170, 172], зниженням ШКФ у пацієнтів із ХХН [192], порушенням ритму серця [251], товщиною стінок сонних артерій за ЕАГ [124], прееклампсією [43, 100], гіпертрофією міокарда ЛШ [254], тощо.

Загалом наші результати засвідчують особливості реалізації впливу епігеномних структур, генетичних мутацій на імунологічні механізми розвитку ХХН, як патологічного процесу за ЕАГ.

Виконане нами наукове дослідження вказує на складний багаторівневий та мультифакторний патогенез розвитку ХХН, що є результатом комплексної взаємодії геному і метаболізму макроорганізму із чинниками довкілля, шкідливими звичками, іншими індивідуальними факторами ризику, особливостями неспецифічної імунної відповіді, тощо. Системний підхід та поглиблений аналіз окремих механізмів з урахуванням отриманих нами результатів наведено в узагальненій схемі патогенезу (рис. 6.1)

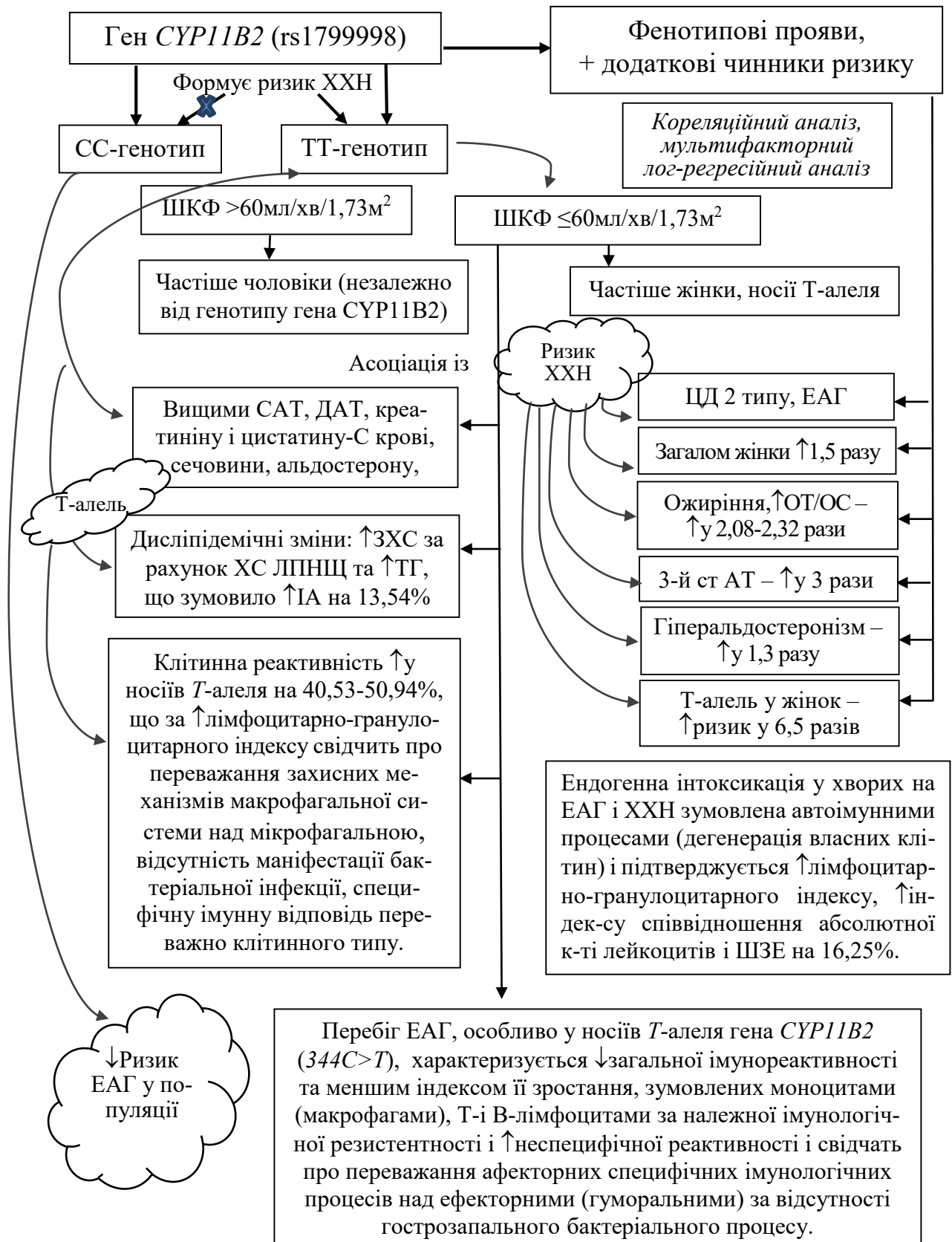


Рис. 6.1 Узагальнена схема генетично-асоційованих механізмів розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.

Нами вперше встановлено нові ланки патогенезу з урахуванням алельного стану гена CYP11B2 (-344C/T), стану ШКФ, гендерного розподілу, наявності ЦД 2 типу та змін маси тіла, клінічно-лабораторних показників периферійної гемодинаміки, біохімічних параметрів, вмісту креатиніну, цистатину-С та альдостерону крові, ліпідного дисбалансу, неспецифічного імунного захисту та загальної і клітинної імунологічної реактивності, низки чинників ризику, які дозволили побудувати апроксимаційні моделі розвитку патології залежно генотипів.

Таким чином, нами встановлені раніше невідомі, нові, механізми розвитку ХХН за ЕАГ (рис. 6.1), які реалізуються через імунологічні генетично-молекулярні ланки, гормональні месенджери, зміни протеому та метаболізму, що створює передумови для виділення груп високого ризику ускладнень ЕАГ, зокрема появи ХХН у популяції, спрогнозувати тяжчий перебіг патології. Отримані нами результати створюють передумови для удосконалення діагностики як функціональних, так і органічних порушень нирок, імунологічного дисбалансу, ускладнень перебігу ЕАГ, появи дисліпідемій та гіперальдостеронізму. Окрім того, вище зазначене може стати підґрунтям для корекції лікування з урахуванням сучасних протоколів та стандартів наданням медичної допомоги, а також розробки індивідуалізованих генетично детермінованих профілактичних заходів. Озвучене вище, засвідчує додатково не тільки теоретичне, але і практичне значення виконаної НДР.

В перспективі плануємо пошук нових молекулярно-генетичних детермінант та індивідуалізованих чинників ризику тяжчого перебігу ЕАГ та розвитку її ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та узагальнення результатів вперше виконаного дослідження, а також нове вирішення актуального науково-практичного завдання патологічної фізіології – з'ясування ролі метаболічних порушень, імунологічних змін та молекулярно-генетичних чинників у механізмах розвитку хронічної хвороби нирок за есенційної артеріальної гіпертензії.

1. Розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) характеризується метаболічними та дисциркуляторними розладами: вищими рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), зростанням у крові вмісту креатиніну та цистатину-С – на 28,76% і 28,41% ($p < 0,001$), сечовини і альдостерону – на 27,82% ($p = 0,048$) і 29,43 ($p = 0,043$), особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998). Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м²) асоціює з дисліпідемічними змінами: зростанням вмісту триацилгліцеролів (ТГ) ($F = 11,75$; $p = 0,001$), індексу атерогенності (ІА) ($F = 47,20$; $p < 0,001$) та зменшенням холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($F = 13,36$; $p < 0,001$). Зміни показників загального холестеролу (ЗХС), ХС ЛПНЩ не мають чіткої залежності від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998). Лабораторні ознаки дисліпідемії сильніше проявляються у чоловіків-носіїв *T*-алеля за вищим ІА на 22,61-22,93% і нижчим вмістом ХС ЛПВЩ 25,84-35,76% ($p < 0,05$).

2. У хворих на ЕАГ мешканців Північної Буковини мутація гена *CYP11B2* (rs1799998) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 30,56%, що не відрізняється від такої у практично здорових 29,17%. Генотипи та алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ, чи цукрового діабету типу 2 (ЦД 2) у обстеженій популяції загалом. Наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (344C>T) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже 1,5 рази (OR=1,90; $p = 0,029$).

3. Поліморфний сайт гена *CYP11B2* (rs1799998) асоціює, за даними дисперсійного аналізу, зі зменшенням ШКФ за креатиніном та цистатином-С ($F=10,79$ і $F=14,45$; $p<0,001$), зростанням вмісту альдостерону ($F=55,84$; $p<0,001$), сильніше у жінок, ніж у чоловіків ($F=49,65$ і $F=13,61$; $p<0,001$, відповідно), особливо за наявності ЦД 2 типу ($F=47,52$; $p<0,001$); зростанням САТ і ДАТ ($F=5,81$ і $F=4,78$; $p<0,02$) у жінок, та нижчими рівнями аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) ($F=15,02$; і $F=3,48$; $p<0,05$) особливо у носіїв *TT*-генотипу, а у чоловіків тільки зі збільшенням співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) ($F=12,74$; $p<0,001$).

4. Деадаптація механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту у хворих на ЕАГ характеризується компенсаторним зростанням клітинної реактивності, особливо у носіїв *T*-алеля, на 40,53-50,94% ($p_{CC}<0,05$), що за вищого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 29,27-31,71% ($p<0,05$) свідчить про переважання активності механізмів макрофагальної захисної системи над мікрофагальною, відсутність маніфестації бактеріальної інфекції, специфічну імунну відповідь переважно клітинного типу. За розвитку ХХН зменшується інтегральний показник клітинної реактивності у 1,72 разу, що супроводжується зниженням лейкоцитарних індексів інтоксикації на 8,39-43,18% на тлі зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 42,86% і підтверджує ендогенну інтоксикацію зумовлену автоімунними процесами.

5. Перебіг ЕАГ, особливо у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* ($344C>T$), супроводжується змінами імунно-запальної відповіді організму: нижчою імунореактивністю та меншим індексом її зростання, зумовлених макрофагами, *T*-і *B*-лімфоцитами за збереженої імунологічної резистентності і підвищеної неспецифічної реактивності, що свідчить про переважання афекторних специфічних імунологічних процесів над ефекторними за відсутності гострозапального бактеріального процесу. Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію $344C>T$ поліморфізму в промоторному регіоні гена

CYP11B2 зі зростанням індексу клітинної реактивності ($F=3,17$; $p=0,048$), зменшенням показника співвідношення нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів ($F=5,85$; $p=0,005$) та індексу підвищення імунологічної реактивності ($F=14,5$; $p<0,001$), особливо у носіїв *T*-алеля.

6. Ризик генетично детермінованого зниження ШКФ за цистатином-С крові у хворих на ЕАГ зростає у носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) майже у 1,5 рази ($OR=1,86$; $p=0,049$), особливо у жінок ($OR=2,23$); шанси на ХХН за зниженням ШКФ за креатиніном крові збільшуються у жінок-носіїв мутаційного *T*-алеля у 6,5 разів ($p=0,007$) за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків ($OR=0,15$; $p=0,009$). Ризик ХХН у хворого на ЕАГ зростає за наявності ЦД2 типу у 2,4 разу, за появи ожиріння – у 2,08-2,32 разів, за 3-го ступеня елевації артеріального тиску – майже утричі. Гіперальдостеронемія підвищує ризик ХХН у хворих на ЕАГ у 1,3 разу ($p=0,02$).

7. У хворих на ЕАГ поява ХХН за зниженням ШКФ розрахованої за креатиніном і цистатином-С незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) зворотно сильно залежить від концентрації креатиніну і цистатину-С крові ($r=-0,96-0,98$; $p<0,001$), рівня глюкози крові у носіїв *CC*-генотипу ($r=-0,53$; $p=0,042$), а також віку ($r=-0,51-0,54$; $p<0,05$) і статі: у жінок із *TC*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків ($r=-0,38$; $p=0,02$). У пацієнтів із *TT*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення ОТ/ОС ($r=-0,52$; $p<0,011$). Залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} у обстеженій популяції хворих на ЕАГ для носіїв всіх поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), а за ШКФ_{Цистатин-С} для носіїв *T*-алеля можна апроксимувати рівняннями логіт-регресії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гаркави ЛХ, Квакина ЯБ, Уколова МА. Адаптационные реакции и резистентность организма. Издание 2-е, допол. Ростов-на-Дону: *Изд-во Ростовского университета*; 1997. 119 с.
2. Джурык ВС. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. *Буковинський медичний вісник*. 2020; Т.24, №1(93):67-73
3. Джурык ВС, Сидорчук ЛП, Іфтода ОМ. Прогнози розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням алельного стану гена СYP11B2 (rs1799998). *Сімейна медицина. Науково-практичний журнал*. 2020; 4:52-55.
4. Джурык ВС, Сидорчук ЛП. Спосіб прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних маркерів: патент на корисну модель №142110 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № и 2019 12172; патентовласник Джурык ВС, Сидорчук ЛП (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.
5. Джурык ВС, Сидорчук ЛП. Роль реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на артеріальну гіпертензію. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (13, 15, 20 лютого, 2017, Чернівці). Чернівці: 2017. С.182.
6. Джурык ВС. Клітинна реактивність організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Сучасний вимір медичної науки та практики" (08-09 травня, 2020, Дніпро). Дніпро: 2020. С.49-50.
7. Золотарёва ТА, Змиевский АВ, Насибуллин БА, и др. Современные представления о механизме стресс-обусловленной дисфункции клеток иммунного ответа. *Світ медицини та біології*. 2011; 4: 132-134.

8. Іванов ДД. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції. *Український мед часопис*. 2018;2(1):63-67.
9. Іващук СІ, Сидорчук ЛП, Коровенкова ОМ. Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий і загострення хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 і TNF- α . *Вестник клубу панкреатологов*. 2017; 1(34): 21-27.
10. Іфтода ОМ, Сидорчук ЛП, Кушнір ОВ. Асоціація глухоти та приглухуватості у дітей із С-590Т поліморфізмом гена інтерлейкіну-4 та 35delG гена коннексину-26. *Українські Медичні Вісті (Наук.практ.часопис Всеукраїнського лікарського товариства)*. XV Конгрес СФУЛТ (16-18 жовтня, 2014, Чернівці-Київ-Чикаго). Чернівці: 2014. С.399.
11. Іфтода ОМ, Сидорчук ЛП. Цитокинові механізми імунологічних порушень у дітей Буковини із глухотою залежно від поліморфізму генів коннексину-26 CJB2 (rs80338939) та інтерлейкіну-4 (rs2243250). *J Clin Exp Med Res*. 2016; 4 (1): 27-35.
12. Казмірчук ВЄ, Ковальчук ЛВ. Клінічна імунологія і алергологія. Вінниця:Нова книга; 2006. 528 с.
13. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х томах. Том II. Минск:Высшая школа; 2000. С.114-143.
14. Колесник МО. Хронічна хвороба нирок: нове поняття в нефрології. Інфомедіа Здоров'я України. 27 березня, 2015. <http://health-ua.com/articles/1242>. Доступ отримано 22 червня, 2020.
15. Кушнір ОВ, Сидорчук ЛП. Спосіб діагностики дисбіозу кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генотипу: патент на корисну модель №57128 Україна, МПК G01N 33/50, G01N 33/569, A61B 8/00. № u201009323; заявник і патентовласник Сидорчук ЛП, Кушнір ОВ; заявл. 26.07.10; опубл. 10.02. 2011, Бюл. № 3.
16. Мармоза АТ. Практикум з математичної статистики. Київ:Кондор; 2004. 264 с.

17. Мітченко ОІ, Лутай МІ, Свіщенко ЄП. та ін. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. *Новости медицины и фармации* 2011;19(391):11-15.

18. Милославский ДК, Коваль СН, Снегурская ИА, Божко ВВ, Щенявская ЕН. Альдостеронсинтаза, полиморфизм ее гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею кардиоваскулярных заболеваниях (обзор литературы). *Артериальная гипертензия*. 2017; 4(54):18-28

19. 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.

20. 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].

21. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 "Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги - Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією". Державна установа "Інститут нефрології Національної академії медичних наук України". http://inephrology.kiev.ua/?page_id=1236. Опубліковано 11 лютого, 2016. Доступн отримано 22 червня, 2020.

22. Наказ МОЗ України від 11.05.2011 № 280/44 "Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "нефрологія". Державна установа "Інститут нефрології Національної академії медичних наук України"

http://inephrology.kiev.ua/?page_id=981. Опубліковано 11 травня, 2011. Доступ отримано 22 червня, 2020.

23. Плавинский СЛ. Биостатистика. Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб: Издательский дом СПб МАПО; 2005. 511 с.

24. Радченко ОМ. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб. Львів:Ліга-прес; 2004. 231с.

25. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. М: Медиа Сфера, 2006. 312 с.

26. Сидорчук ІЙ, Сидорчук ЛП, Левицька СА, та ін. Фагоцитарна і секреторна активність нейтрофілів і моноцитів периферійної крові пацієнтів із синдромом хронічної втоми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014; XIII(1/47): 126-128.

27. Сидорчук ІЙ, Сидорчук ЛП, Каспрук НА та ін. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на гострий бронхіт. *Буковинський медичний вісник*. 2015; Том 19, № 2 (74): 172-176.

28. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на ішемічну хворобу серця. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016; Том XV, №2 (56), Ч.1:151-156. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XV.2.56.2016.34>

29. Сидорчук ЛП, Джуряк 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

30. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Спосіб діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від генетичних та метаболічно-гормональних predisposицій: патент на корисну модель №142109 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № u 2019 12167; патентовласник Сидорчук ЛП, Джуряк ВС (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.

31. Сипливый ВА, Конь ЕВ, Евтушенко ДВ. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита. *Клінічна хірургія*. 2009;9:21-26.
32. Сирота БВ. Імуно-гематологічні індекси ендогенної інтоксикації та клітинної реактивності за гострих діарейних ешерихіозів. *Буковинський медичний вісник*. 2019; Т.23, №1 (89):74-80.
33. Фролов О.К. Скринінговий імуногенезний спосіб оцінки стану імунітету. Website VIRGO.org.ua Медичний онлайн довідник. <https://virgo.org.ua/index.php/medstatistika/32-koefitsient-rezistentnosti-kr-abo-limfotsitarnij-koe-fitsient-lk-abo-sumarnij-pokaznik-nespetsifichnoji-reaktivnosti-sprnr>. Оpubліковано жовтень, 2006. Доступ отримано 18 вересня, 2020.
34. Abdel Ghafar MT. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Egyptian population. *Clin Exp Hypertens*. 2018; 18:779-786. doi: 10.1080/10641963.2018.1557679.
35. Adejumo OA, Okaka EI, Okwuonu CG, Iyawe IO, Odujoko OO. Serum C-reactive protein levels in pre-dialysis chronic kidney disease patients in southern Nigeria. *Ghana Med J*. 2016;50(1):31-38. doi:10.4314/gmj.v50i1.5.
36. 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.
37. Alvarez-Madrado S, Mackenzie SM, Davies E, *et al*. Common polymorphisms in the CYP11B1 and CYP11B2 genes: evidence for a digenic influence on hypertension. *Hypertension*. 2013; 61(1):232-9.
38. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, *et al*. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-95.
39. Anbazhagan K, Sampathkumar K, Ramakrishnan M, Gomathi P, Gomathi S, Selvam GS. Analysis of polymorphism in Renin Angiotensin System and

other related genes in South Indian chronic kidney disease patients. *Clinica Chimica Acta*. 2009;406(1-2):108-112.

40. Appel LJ, Wright JT Jr, *et al.* AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918-29.

41. 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

42. Arora N, Katz R, Bansal N. ACE Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Use Patterns in Advanced CKD and Risk of Kidney Failure and Death. *Kidney Medicine*. 2020; 2(3):248-257. doi: 10.1016/j.xkme.2019.12.007

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

44. Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. *Semin Nephrol*. 2003;23:34-41.

45. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, *et al.* Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018; 378:1509-1520.

46. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol* 2014;47:630-635.

47. Barbato A, Russo P, Siani A, *et al.* Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population. *J Hypertension*. 2004;22(10):1895-1901.

48. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12):e67-e492.
49. 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>.
50. Boger CA, Chen MH, Tin A *et al.* CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:555-570.
51. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *American Journal of Medicine*. 2004;116(4):263–272.
52. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39(33):3021-3104.
53. Buraczynska M, Ksiazek P, Drop A, Zaluska W, Spasiewicz D, Ksiazek A. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(4):979-983.
54. Campbell CY, Fang BF, Guo X, *et al.* Associations between Genetic Variants in the ACE, AGT, AGTR1 and AGTR2 Genes and Renal Function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Nephrology*. 2010;32(2):156–162.
55. Cañadas-Garre M, Anderson K, Cappa R, Skelly R, Smyth LJ, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetic Susceptibility to Chronic Kidney Disease – Some More Pieces for the Heritability Puzzle. *Front. Genet*. 2019;10:453. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00453>

56. Cañadas-Garre M, Anderson K, McGoldrick J, Maxwell AP and McKnight AJ. Proteomic and metabolomic approaches in the search for biomarkers in chronic kidney disease. *J Proteom*. 2018;193:93-122. doi: 10.1016/j.jprot.2018.09.020

57. Cañadas-Garre M, Anderson K, McGoldrick J, Maxwell AP and McKnight AJ. Genomic approaches in the search for molecular biomarkers in chronic kidney disease. *J Transl Med*. 2018;16:292. doi: 10.1186/s12967-018-1664-7

58. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System – United States. <https://nccd.cdc.gov/CKD>. Updated March 20, 2020. Accessed July 21, 2020.

59. Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving Lives, Protecting people™. Chronic Kidney Disease Initiative. Chronic Kidney Disease Basics. <https://www.cdc.gov/kidneydisease/basics.html>. Reviewed February 7, 2020. Accessed July 21, 2020.

60. 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 July 21, 2020.

61. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death, 1999-2017. CDC WONDER Online Database. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. <https://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>. Updated 2020. Accessed July 21, 2020.

62. Chai W, Hoedemaekers Y, van Schaik RH, van Fessen M, Garrelds IM, Saris JJ, et al. Cardiac aldosterone in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2006; 7(4): 225-230.

63. Charchar FJ, Bloomer LDS, Barnes TA, Cowley MJ, Nelson CP, Wang Y, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet*. 2012;379:915-922. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61453-0
64. Chasman DI, Fuchsberger C, Pattaro C, et al. CARDIoGRAM Consortium; ICBP Consortium; CARE Consortium; WTCCC2: Integration of genome-wide association studies with biological knowledge identifies six novel genes related to kidney function. *Hum Mol Genet*. 2012;21:5329–5343. pmid:22962313
65. Chaumont M, Pourcelet A, van Nuffelen M, Racapé J, Leeman M, Hougardy JM. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Carry a Risk? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(6):514-521. doi:10.1111/jch.12795
66. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-1304.
67. Chen D, Wang L, Xue Y. Association between a polymorphism of aldosterone synthase gene and essential hypertension. *Da Lian Yi Xue Yuan Xue Bao* 2006; 28: 446-449.
68. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28:2812-2823.
69. Chin'ombe N, Msengezi O, Matarira H. Microalbuminuria in patients with chronic kidney disease at Parirenyatwa Hospital in Zimbabwe. *Pan Afr Med J*. 2013;14:39. doi:10.11604/pamj.2013.14.39.1747
70. Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli P, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG. Relation of urinary albumin excretion to coronary heart disease and low renal function: role of blood pressure. *Kidney Int*. 2004;65:2290-97.
71. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int*. 2006;70:800-06.

72. Cirillo M, Lanti M, Menotti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration. *Arch Intern Med.* 2008;168:617-24.
73. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med.* 1998; 158(17):1933-9.
74. Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M. Cohort profile: The Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):713-720. doi:10.1093/ije/dyt025
75. Cirillo M, Stellato D, Laurenzi M, Panarelli W, Zanchetti A, De Santo NG. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. The GUBBIO Study Collaborative Research Group. *Kidney Int.* 2000; 58(3):1211-8.
76. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis.* 2008;45:83-97.
77. Davide Bolignano, Carmine Zoccali, Non-proteinuric rather than proteinuric renal diseases are the leading cause of end-stage kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;32(2):ii194-ii199. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw440>
78. Devlin LA, Sayer JA. Renal ciliopathies. *Curr Opin Genet Dev.* 2019;56:49-60. doi: 10.1016/j.gde.2019.07.005.
79. Di Carlo E, Forni G, Lollini PL, Colomobo MP, Modesti A and Musiani P. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophil in antitumor reactions. *Blood.* 2001; 97: 339-345.
80. Disease 2015 Eastern Mediterranean Region Adolescent Health Collaborators, Global Burden, and S. I. Hay. Adolescent Health in the Eastern Mediterranean Region: Findings from the Global Burden of Disease 2015 Study. *Int J Public Health.* 2018;63(Suppl 1):79-96.

81. Drawz PE, Beddhu S, Kramer HJ, Rakotz M, Rocco MV, Whelton PK. Blood Pressure Measurement: A KDOQI Perspective. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(3):426-434. doi:10.1053/j.ajkd.2019.08.030.

82. Duru OK, Li S, Jurkovitz C, et al. Race and sex differences in hypertension control in CKD: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2008;51:192-198.

83. Dzhuryak V, Sydorчук L, Sydorчук A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, Knut R, Sheremet M, Ivashchuk S, Petrynych O, Kazantseva T, Nikyfor L, Melnychuk L, Sokolenko A, Yarynych Yu, Semianiv M, Repchuk Yu, Voroniuk K, Sydorчук R, Sokolenko L, Iftoda O, Kushnir O. 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

84. Dzhuryak V, Sydorчук L. Chronic kidney disease development in patients with arterial hypertension depending on clinical and laboratory predictors. 8th International Congress of Pathophysiology (5-8 September, Bratislava). *Pathophysiology.* 2018; 25(3):167.

85. Dzhuryak V, Sydorчук L. Clinical Markers of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension. Мат. Всеукраїнської наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи" (17-18 жовтня, 2019, Чернівці). Чернівці: 2019. С.19-20.

86. Dzhuryak VS. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with chronic kidney disease in patients with arterial hypertension. Мат. 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (10, 12, 17 лютого, 2020, Чернівці). Чернівці: 2020. С.209-210.

87. 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.

88. Elizondo-Montemayor L, Gonzalez-Gil AM, Tamez-Rivera O, Toledo-Salinas C, Peschard-Franco M, Rodríguez-Gutiérrez NA, Silva-Platas C, Garcia-Rivas G. Association between Irisin, hs-CRP, and Metabolic Status in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019:6737318.
89. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health.* 2016;4(5):e307–e319.
90. Erdbrügger U, Le TH. Extracellular vesicles as a novel diagnostic and research tool for patients with HTN and kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;317(3):F641-F647. doi:10.1152/ajprenal.00071.2019.
91. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):965-77.
92. ESCAPE Trial Group; Wuhl E, Trivelli A, Picca S, *et al.* Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 361:1639-1650.
93. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *Circulation* 2002;106(25): 3143-3421.
94. Fabian J, Naicker S. HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:591-598.
95. Faria, A.V.S., Andrade, S.S., Peppelenbosch, M.P. *et al.* Platelets in aging and cancer - "double-edged sword". *Cancer Metastasis Rev.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09926-2>. Accessed September 15, 2020.
96. Felizardo RJF, Watanabe IKM, Dardi P, Rossoni LV, Câmara NOS. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacol Res.* 2019;141:366-377. doi:10.1016/j.phrs.2019.01.019.

97. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392:2052–2090. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
98. Franko E, Palumbo L, Crobu F, Anselmino M, Frea S, Matullo G, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms: A role or a hole in occurrence and long term prognosis of acute myocardial infarction at young age. *BMC Medical Genetics*. 2007; 8:27.
99. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int*. 2009;75(7):736-745.
100. Gao X, Li H, Wei JX. MiR-4421 regulates the progression of preeclampsia by regulating CYP11B2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(6):1533-1540. doi:10.26355/eurev_201803_14557.
101. Garg R, Adler GK. Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor: Risk Factors for Cardiometabolic Disorders. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(7):52. doi:10.1007/s11906-015-0567-8.
102. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl* 2016;388:1659-1724.
103. GeneCard: The Human Gene Database. Gene function and renal expression data primary reference sources. <http://www.genecards.org>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>. Updated 2018. Accessed October 03, 2020.
104. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science*. 2010; 329(5993):841-845.

105. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259.
106. Gomez-Sanchez CE, Kuppusamy M, Reincke M, Williams TA. Disordered CYP11B2 Expression in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2017;49(12):957-962. doi:10.1055/s-0043-122238.
107. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neuro-humoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116(6): 991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.305697.
108. Hai-Hua Chuang, Rong-Ho Lin, Wen-Cheng Li, Wei-Chung Yeh, *et al*. High-Sensitivity C-Reactive Protein Elevation Is Independently Associated with Subclinical Renal Impairment in the Middle-Aged and Elderly Population – A Community-Based Study in Northern Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5878. doi:10.3390/ijerph17165878
109. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2012;38(4):291-7. doi: 10.1016/j.diabet.2012.04.001.
110. 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 September 19, 2020.
111. Hautanen A, Toivanen P, Manttari M, Tenkanen L, Kupari M, Manninen V *et al*. Joint effects of an aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and classic risk factors on risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1999; 100 (22): 2213-2218.
112. Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka, K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol therapeutics*. 2013;137(3):283-297.

113. Hellman P, Björklund P, Åkerström T. Aldosterone-Producing Adenomas. *Vitam Horm.* 2019;109:407-431. doi: 10.1016/bs.vh.2018.10.007.
114. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 2011;32:1493–1499.
115. Hu BC, Chu SL, Wang JG, Wang ZH, Wang GL, Gao PJ, Zhu DL. Association of aldosterone synthase gene -344T/C polymorphism with plasma aldosterone and angiotensin II concentration in hypertensive patients. *Natl Med J China.* 2006;86:1144-1147.
116. Huang H-D, Lin F-J, Li X-J, Wang L-R, Jiang G-R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in Chinese patients with end-stage renal disease secondary to IgA nephropathy. *Chinese Medical Journal.* 2010;123(22):3238–3242.
117. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202.
118. Iftoda OM, Sydorchuk LP. Cytokine mechanisms of immunological disorders in children of Bukovina with deafness depending on polymorphisms of connexin-26 CJB2 (rs80338939) and interleukin-4 (rs2243250) genes. *J Clin Exp Med Res.* 2016;4 (1):27-35.
119. Iftoda OM, Sydorchuk LP, Kushnir OV, Repchuk YuV. Immunological Reactivity and Nonspecific Resistance in Children with Hearing Loss Depending on Genes' Polymorphic Variants CJB2 (C.35DelG) and IL-4 (C-590T). *European Journal of Medicine. Series B.* 2016;5(1):4-11.
120. 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.

121. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;64:74–85.
122. Izzo R, Losi MA, Stabile E, Lonnebakk MT, Canciello G, Esposito G, et al. Development of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive outpatients: the Campania Salute Network. *Hypertension*. 2017;69:136-142.
123. Jafarlou M, Baradaran B, Saedi TA, et al. An overview of the history, applications, advantages, disadvantages and prospects of gene therapy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30:315-321.
124. Jaźwiec P, Gać P, Chaszczewska-Markowska M, Bogunia-Kubik K, Mazur G, Poręba R. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiotomography. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018; 254:10-15. doi:10.1016/j.resp.2018.04.001.
125. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382(9888):260-72.
126. Ji LD, Li JY, Yao BB, Cai XB, Shen QJ, Xu J. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31(11):695-698. doi:10.1038/jhh.2017.29.
127. Jian-Fei Chen, Jun Jing, Hu Tan, Min-Bao Song, Shi-Yong Yu, Lan Huang. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9162-9167.
128. Kawarazaki W, Fujita T. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension. Review. *Am J Hypertens*. 2016;29(4):415-23. doi:10.1093/ajh/hpw003.
129. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.

130. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;2(5):334-396.

131. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):201-213.

132. Keavney B, McKenzie CA, Connell JMC, et al. Measured haplotype analysis of the angiotensin-I converting enzyme gene. *Human Molecular Genetics.* 1998;7(11):1745-1751.

133. Kim YR, Kim SG, Kang SH, Kim HJ, Kong MH, Hong SH. Association of CYP11B2 polymorphisms with metabolic syndrome patients. *Biomed Rep* 2014;2(5):749-754. doi:10.3892/br.2014.316.

134. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation.* 2004;110:32-35.

135. König IR, Loley C, Erdmann J and Ziegler A. How to include chromosome X in your genome-wide association study. *Genet. Epidemiol.* 2014;38:97–103. doi: 10.1002/gepi.21782

136. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2008;40(10):1175-1184.

137. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2010;42(5):376-84. doi: 10.1038/ng.568.

138. Kovesdy CP, Lott EH, LingLu Jun, et al. Outcomes Associated With Microalbuminuria: Effect Modification by Chronic Kidney Disease. *JACC.* 2013;16:1626-1633. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.071

139. Krammer HJ, Townsend RR, Griffin K, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(4):437-458.

140. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;49(2):298-303.
141. Kujawa-Szewieczek A, Kocierz M, Piecha G, Kolonko A, Chudek J, Więcek A. Gene polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system components and the progression of chronic kidney diseases. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 2010;64:423-438.
142. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, Koskinen P, Virolainen J, Nikkila H, et al. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass and function. *Circulation*. 1998; 97 (6): 569-575.
143. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-1518.
144. Liang W, Tonini G, Mulder P, et al. Coordinated and Interactive Expression of Genes of Lipid Metabolism and Inflammation in Adipose Tissue and Liver during Metabolic Overload. *PLoS One*. 2013;8(9):e75290. doi: 10.1371/journal.pone.0075290
145. Liu Y, Liu HL, Han W, Yu SJ, Zhang J. Association between the CYP11B2 gene -344C>C polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis *Genetics and Molecular Research*. 2015;14 (2): 3121-3128.
146. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*. 2012;59(4):811-817. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244
147. Leoncini G, Viazzi F, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in high-risk Italian hypertensive patients: the I-DEMAND study. *Journal of Nephrology*. 2012;25(1):63-74.
148. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:S4-16.

149. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013;3:1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.
150. Lin L, Peng K, Du R, et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(3):634-641. doi:10.1002/oby.21768.
151. Liu L, Quang ND, Banu R, Kumar H, Tham Y-C, Cheng C-Y, et al. Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0229665. doi:10.1371/journal.pone.0229665
152. Liu CT, Garnaas MK, Tin A, Kottgen A, Franceschini N, Peralta CA, et al. Genetic association for renal traits among participants of African ancestry reveals new loci for renal function. *PLoS Genet*. 2011;7(9):e1002264. doi:10.1371/journal.pgen.1002264.
153. Liu Z, Qi H, Liu B, Liu K, Wu J, Cao H, et al. Genetic susceptibility to salt-sensitive hypertension in a Han Chinese population: a validation study of candidate genes. *Hypertens Res*. 2017;40(10):876-884. doi:10.1038/hr.2017.57.
154. Luyckx AV, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018;96(6):414-422D. doi.org/10.2471/BLT.17.206441.
155. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, Gil L, Hall P, Hastings E, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res*. 2017;45:D896-D901. doi: 10.1093/nar/gkw1133
156. MacKenzie SM, Davies E, Alvarez-Madrazo S. Analysis of the Aldosterone Synthase (CYP11B2) and 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) Genes. *Methods Mol Biol*. 2017;1527:139-150 doi:10.1007/978-1-4939-6625-7-11
157. Maharjan S, Mopidevi B, Kaw MK, et al. Human aldosterone synthase gene polymorphism promotes miRNA binding and regulates gene

expression. *Physiol Genomics*. 2014;46(24):860-865. doi:10.1152/physiol-genomics.00084.2014.

158. Maheshwari A. Immunological and Hematological Abnormalities in Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in perinatology*. 2015;42(3):567.

159. 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

160. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

161. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000 Research* 2019; 8(F1000 Faculty Rev):1659. doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.17212.1

162. Matsushita K, Ballew SH, Astor BC, et al. Chronic kidney disease prognosis consortium. Cohort profile: the chronic kidney disease prognosis consortium. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1660-1668.

163. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-2081

164. Meijers B, Jouret F, Evenepoel P. Linking gut microbiota to cardiovascular disease and hypertension: Lessons from chronic kidney disease. *Pharmacol Res*. 2018;133:101-107. doi:10.1016/j.phrs.2018.04.023.

165. Meyers K, López M, Ho J, Wills S, Rayalam S, Taval S. Lipocalin-2 deficiency may predispose to the progression of spontaneous age-related adiposity in mice. *Sci Rep.* 2020;10:14589. doi: 10.1038/s41598-020-71249-7.
166. 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.
167. 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.
168. _Muhammad Tarek AG. Aldosterone Synthase Gene (CYP11B2) Polymorphisms and Enhanced Cardiovascular Risk. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/online-first/aldosterone-synthase-gene-cyp11b2-polymorphisms-and-enhanced-cardiovascular-risk>. doi:10.5772/intechopen.89133. Published 2019. Accessed April 22, 2020.
169. Nagahama K, Iseki K, Inoue T, Touma T, Ikemiya Y, Takishita S. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res.* 2004; 27(4):227-233.
170. Nakano Y, Yoshimoto T, Watanabe R, Murakami M, Fukuda T, Saito K, *et al.* MiRNA299 involvement in CYP11B2 expression in aldosterone-producing adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(1):69-78. doi:10.1530/EJE-18-0882.
171. Nanayakkara S, Senevirathna ST, Abeysekera T, Chandrajith R, Ratnatunga N, Gunarathne ED, *et al.* An Integrative Study of the Genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J. Occup. Health.* 2014;56:28-38. doi: 10.1539/joh.13-0172-oa
172. Nanba K, Omata K, Else T, Beck PCC, Nanba AT, Turcu AF, *et al.* Targeted Molecular Characterization of Aldosterone-Producing Adenomas in

White Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3869-3876. doi: 10.1210/jc.2018-01004.

173. National Center for Biotechnology Information. US National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variation. Population Diversity. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs1799998. Updated March, 2018. Accessed July 01.2020.

174. National Center for Biotechnology Information. Genetics & Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genetics-medicine/>. Updated March, 2018. Accessed October 03.2020.

175. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Health Information: Chronic Kidney Disease. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd>. Updated March, 2020. Accessed July 21, 2020.

176. National Kidney Foundation Global Facts: About Kidney Disease. <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease>. Published 2020. Accessed September 14, 2020.

177. NICE. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-Recommendations#classification-of-chronic-kidney-disease-2>. Published 2014. Updated 2015. Accessed September 14, 2020.

178. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1813-1821.

179. Nyazema NZ. Herbal toxicity in Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80:448-450.

180. Omata K, Satoh F, Morimoto R, Ito S, Yamazaki Y, Nakamura Y, et al. Cellular and Genetic Causes of Idiopathic Hyperaldosteronism. *Hypertension.* 2018;72(4):874-880. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11086.

181. Parker BL, Calkin AC, Seldin MM, *et al.* An integrative systems genetic analysis of mammalian lipid metabolism. *Nature*. 2019; 567(7747):187-193. doi: 10.1038/s41586-019-0984-y.
182. Parsa A, Kanetsky PA, Xiao R, *et al.* Genome-Wide Association of CKD Progression: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(3):923-934. doi:10.1681/ASN.2015101152
183. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY, *et al.* AASK Study Investigators; CRIC Study Investigators. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2183-96. doi: 10.1056/NEJMoa1310345.
184. Parsa A, Freedman BI. Generalizability of genetic findings related to kidney function and albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:8-11. pmid:24311707
185. Pattaro C, Köttgen A, Teumer A, Garnaas M, Böger CA, Fuchsberger C, *et al.* Genome-wide association and functional follow-up reveals new loci for kidney function. *PLoS Genet*. 2012;8(3):e1002584. doi: 10.1371/journal.pgen.1002584.
186. Pawlik M, Mostowska A, Lianeri M, Oko A, Jagodziński PP. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene -344T/C polymorphism with the risk of primary chronic glomerulonephritis in the Polish population. *JRAAS*. 2014;15(4):553-558. doi:10.1177/1470320313489588
187. Pirkle JL, Freedman BI. Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment. *Minerva Urol Nefrol*. 2013;65(1):37-50.
188. Porrini E, Ruggenti P, Mogensen CE, *et al.* Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382-391. doi:10.1016/S2213-8587(15)00094-7
189. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KM, *et al.* Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms. *BMC Med Genet*. 2006;7:42. doi:10.1186/1471-2350-7-42

190. Prokop JW, Yeo NC, Ottmann C, Chhetri SB, Florus KL, Ross EJ, et al. Characterization of coding/noncoding variants for SHROOM3 in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1525–1535. doi: 10.1681/ASN.2017080856
191. Purkait P, Raychodhury P, Bandhyopadhyaya S, Naidu JM, Sarkar BN Analysis of Aldosterone Synthase Gene Promoter (-344 C >T) Polymorphism in Indian Diabetic Nephropathy Patients. *J Diabetes Metab*. 2013;4:271. doi: 10.4172/2155-6156.1000271
192. Qian J, Zhong J, Yan M, Shi H, Hao C, Gu Y, Lai L. Modulation of aldosterone levels by aldosterone synthase promoter polymorphism and association with eGFR decline in patients with chronic kidney disease. *Discov Med*. 2018;26(145):251-260.
193. Rao J, Liu X, Mao J, Tang X, Shen Q, Li G, et al. for “Internet Plus” Nephrology Alliance of National Center for Children's Care. Genetic spectrum of renal disease for 1001 Chinese children based on a multicenter registration system. *Clin Genet*. 2019;96(5):402-410. doi: 10.1111/cge.13606.
194. Reis KA, Ebinç FA, Koç E, et al. Association of the angiotensinogen M235T and APO e gene polymorphisms in turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Renal Failure*. 2011;33(5):469-474.
195. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(4):1343–1346.
196. Rodriguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50:655-672.
197. Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Microalbuminuria: target for renoprotective therapy PRO [published correction appears in *Kidney Int*. 2015 Jan;87(1):243-4]. *Kidney Int*. 2014;86(1):40-49. doi:10.1038/ki.2013.490

198. Ruhs S, Nolze A, Hübschmann R, Grossmann C. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2017;234(1):107-124. doi:10.1530/JOE-16-0659.
199. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Microvascular injury and the kidney in hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018;35(1):24-29. doi:10.1016/j.hipert.2017.03.002.
200. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;17(11):2985-2991.
201. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 2005;142(5):342-351.
202. Satko SG, Freedman BI, Moossavi S. Genetic factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;94:S46-S49. pmid:15752239
203. Schelling JR, Zarif L, Sehgal A, Iyengar S, Sedor JR. Genetic susceptibility to end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999;8(4):465-72. doi: 10.1097/00041552-199907000-00011.
204. Scheppach JB, Raff U, Toncar S, et al. Blood Pressure Pattern and Target Organ Damage in Patients with Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2018;72(4):929-936. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11608.
205. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Yusuf SONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1353-1364.
206. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia G, Nunez B. Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension. *JAMA.* 1990;264(21):2775-2780.

207. Schrier RW, Lumlertgul N. Blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):207-208. doi:10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00028.
208. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin- Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda).* 2017;32(3):97-209. doi:10.1152/physiol.00037.2016.
209. Securi C, Cam FS, Ercan E, Tengiz I, Sagcan A, Eser E, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphism and premature coronary heart disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2005, 6(1):38-42.
210. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blafox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension.* 1989;13(5 Suppl):180-193.
211. Singh N, Nainani N, Arora P, Venuto RC. CKD in MYH9-related disorders. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):732-740. doi:10.1053/j.ajkd.2009.06.023
212. Song SB, Jin HS, Hong KW, et al. Association between renin-angiotensin-aldosterone system-related genes and blood pressure in a Korean population. *Blood Press.* 2011;20(4):204-210.
213. Song J, Narita I, Goto S, et al. Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA nephropathy. *Journal of Medical Genetics.* 2003;40(5):372-376.
214. Spray BJ, Atassi NG, Tuttle AB, Freedman BI. Familial risk, age at onset, and cause of end-stage renal disease in white Americans. *JASN.* 1995;5(10):1806-1810.
215. Su S-L, Lu K-C, Lin Y-F, et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II Type I receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2012;13(1):148-154.

216. Su SL, Yang HY, Wu CC, et al. Gene-gene interactions in renin-angiotensin-aldosterone system contributes to end-stage renal disease susceptibility in a Han Chinese population. *Scientific World J.* 2014;2014:169798. doi:10.1155/2014/169798.

217. Su SL, Chen WT, Hsiao PJ, et al. Angiotensin II receptor type 1 A1166C modifies the association between angiotensinogen M235T and chronic kidney disease. *Oncotarget.* 2017;8(64):107833-107843. doi:10.18632/oncotarget.22121

218. Sydoruk LP, Sokolenko AA, Sydoruk AR, et al. Insulin resistance in patients with arterial hypertension and abdominal obesity depending on ACE and PPAR- γ 2 genes polymorphism: a new opinion concerning an old problem. *New Armenian Med J.* 2015;9(2):43-51.

219. Sydoruk L, Syrota B, Sydoruk A, Iftoda O, Korovenkova O, Kushnir O. Interleukins' 10 (RS1800872) and heat shock protein 70-2 (RS1061581) genes as risk markers of enterocolitis depending on cytokines production. *The Pharma Innovation Journal.* 2018;7(9):178-192.

220. Sydoruk LP, Syrota BV, Sydoruk AR, Gerush OV, Muzyka NY, Sheremet MI, Korovenkova OM, Bohdan NS, Nikyfor LV, Skrynychuk OY, Iftoda OM, Ivashchuk SI, Kushnir OV. Clinical markers of immune disorders in pathogenesis of Colienteritis. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2019; 54(1):89-96.

221. Sydoruk L, Yarynych Y, Sydoruk 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, Iasi.* 2018;122(2): 358-364.

222. Sydoruk L, Dzhuryak V, Sydoruk A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, Kshanovska A, Iftoda O, Tkachuk O, Kyfiak P, Popovich, Khomko O, Sydoruk 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

223. Sydorчук LP, Dzhuryak VS, Sydorчук AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, Iftoda OM, Kushnir OV, Popovych AI, Sydorчук RI. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *PharmacologyOnLine*. 2020;2:230-242.

224. Sydorчук A, Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук I, Sydorчук I, Plehutsa O, Sydorчук R, Vakarchuk A, Plehutsa M, Plehutsa N. Pathogenetic associations of kidney impairment, endothelial and intestinal inflammation. Building Bridges in IBD Symposium (13-14 September, 2019, Brussels). Brussels: 2019. P.77.

225. Syrota BV, Sydorчук LP. Are genes of interleukins' 10 (RS1800872) and heat shock protein 70-2 (RS1061581) predictive markers of cytokines production in patients with enterocolitis. *J Education Health Sport*. 2018;8(7):615-622. doi:ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5888

226. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):201-13.

227. Tarnow L, Gluud C, Parving H-H. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998;13(5):1125-1130.

228. Terano C, Ishikura K, Miura M, Hamada R, *et al.* Incidence of and risk factors for severe acute kidney injury in children with heart failure treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Eur J Pediatr*. 2016;175(5):631-7. doi:10.1007/s00431-015-2680-8.

229. Thaïss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016; 535(7610):65-74.

230. Thameem F, Voruganti VS, He X, *et al.* Genetic variants in the renin-angiotensin system genes are associated with cardiovascular-renal-related risk factors in Mexican Americans. *Human Genetics*. 2008;124(5):557-559.

231. Thameem F, Igo RP Jr, Freedman BI, Langefeld C, Hanson RL, Schelling JR, et al. Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. A genome-wide search for linkage of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND). *PLoS One*. 2013;8(12):e81888. doi:10.1371/journal.pone.0081888.

232. Ting-Ting Wu, Dilare Adi, Yun Zhou, Yong-Tao Wang, Yi-Ning Yang, Xiao-Mei Li, *et al.* Relationships between CYP11B2 -344C/T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(7):13844-13851.

233. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *BMJ*. 2008;336(7653):1121-1123.

234. Tzur S, Rosset S, Shemer R, *et al.* Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet*. 2010;128(3):345-350.

235. Umeukeje EM, Young BA. Genetics and ESKD Disparities in African Americans. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):811-821. doi:10.1053/j.ajkd.2019.06.006.

236. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):59-70. doi:10.1007/s11906-012-0323-2.

237. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):541-548. doi:10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00335.

238. Urban CF, Ermert D, Schmidt M, Abu-Abed U, Goosman G., Nacken W., Brinkmann V, Zyhlinsky A. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog* 2009; 5 (10): e1000639.

239. US National Library of Medicine. CYP11B2 gene cytochrome P450 family 11 subfamily B member 2. *Genetics Home Reference*. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP11B2#conditions>. Published July 7, 2020. Accessed July 20, 2020.
240. US National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. dbSNP Short Genetic Variation. Population Diversity (A1-leles in RefSNP orientation). *NCBI*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1799998>. Updated April 21, 2020. Accessed July 20, 2020.
241. Valnas T, Zubbers N. Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurism size and may be produced by aneurismal tissue. *Circulation*. 2003;107:1103-1105.
242. van Zuydam NR, Ahlqvist E, Sandholm N, et al. A Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2018;67(7):1414-1427. doi:10.2337/db17-0914.
243. Vašků A, Souček M, Tschöplová S, Stejskalová A. An association of BMI with A (-6) G, M235T and T174M polymorphisms in angiotensinogen gene in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2002;16(6):427-430.
244. Vettoretti S, Caldiroli L, Zanoni F, Azzini V, Villarini A, Meazza R, Messa P. Patients with Hypertensive Nephropathy and Chronic Kidney Disease Might Not Benefit from Strict Blood Pressure Control. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43:1706-1715.
245. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA*. 1992; 268(21):3085-3091.
246. 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.

247. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52:401-409.

248. Wolf VL, Ryan MJ. Autoimmune Disease-Associated Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(1):10. doi:10.1007/s11906-019-0914-2.

249. World Kidney Day: Chronic Kidney Disease. <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/>. Published 2015. Accessed September 19, 2020.

250. Wright JT, Bakris G, Greene T, *et al*. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. *JAMA*. 2002;288(19):2421-31.

251. Xie H, Fu JL, Xie C. MiR-138-5p is downregulated in patients with atrial fibrillation and reverses cardiac fibrotic remodeling via repressing CYP11B2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(14):4642-4647. doi: 10.26355/eurrev_201807_15523.

252. Yaël Nossent A, Hansen JL, Doggen C, Quax PHA, Sheikh SP, Rosendaal FR. SNPs in microRNA binding sites in 3'-UTRs of RAAS genes influence arterial blood pressure and risk of myocardial infarction. *American Journal of Hypertension*. 2011;24(9):999-1006.

253. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7):442-456. doi:10.1038/s41581-018-0018-2.

254. Yin C, Gu W, Gao Y, Li Z, Chen X, Li Z, Wen S. Association of the -344T/C polymorphism in aldosterone synthase gene promoter with left ventricular structure in Chinese Han: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 39(6):562-569. doi: 10.1080/10641963.2017.1291660.

255. Zhang F, Chen R, Liu D, Yao X, Li G and Jin Y. YHap: a population model for probabilistic assignment of y haplogroups from re-sequencing data. *BMC Bioinformatics*. 2013;14:331. doi: 10.1186/1471-2105-14-331

256. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association of angiotensinogen M235T gene polymorphism with end-stage renal disease risk: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2013;40(2):765-772.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Джуряк ВС. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. *Буковинський медичний вісник*. 2020; Т.24,1(93):67-73. doi:10.24061/2413-0737.

2. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на ішемічну хворобу серця. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016; Т.XV,2(56):151-156. (Здобувач виконала дослідження, провела статистичну роботу, проаналізувала матеріал, узагальнила результати, підготувала статтю до друку).

3. Dzhuryak V, Sydorчук L, Sydorчук A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, Knut R, Sheremet M, Ivashchuk S, Petrynych O, Kazantseva T, Nikyfor L, Melnychuk L, Sokolenko A, Yarynych Yu, Semianiv M, Repchuk Yu, Voroniuk K, Sydorчук R, Sokolenko L, Iftoda O, Kushnir O. 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. (Дисертант збрала клінічний матеріал, виконала дослідження, описала результати, підготувала статтю).

4. 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. (Здобувач виконала комплекс досліджень, опрацювала і проаналізувала отримані результати, описала їх у вигляді статті).

5. Sydorчук LP, *Dzhuryak VS*, Sydorчук AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, Iftoda OM, Kushnir OV, Popovych AI, Sydorчук RI. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *PharmacologyOnLine*. 2020;2:230-242 (Дисертант виконала комплекс досліджень, опрацювала і проаналізувала результати, підготувала статтю).

6. Сидорчук ЛП, *Джуряк 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 (Здобувач збрала матеріал і провела дослідження, статистично опрацювала і проаналізувала результати, підготувала статтю до друку).

7. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП, Іфтода ОМ. Прогнози розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням алельного стану гена CYP11B2 (rs1799998). *Сімейна медицина. Науково-практичний журнал*. 2020; 4:52-55. (Дисертант забезпечила і провела комплекс досліджень, проаналізувала дані, підготувала статтю).

8. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП. Спосіб прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних маркерів: патент на корисну модель №142110 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12172; патентовласник Джуряк ВС, Сидорчук ЛП (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9. (Дисертант провела дослідження, узагальнила результати, підготувала патент).

9. Сидорчук ЛП, Джуряк ВС. Спосіб діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від генетичних та метаболічно-гормональних предиспозицій: патент на корисну модель №142109 Україна, МПК (51) G01N 33/49 (2006.01). № у 2019 12167; патентовласник Сидорчук ЛП, Джуряк ВС (UA); заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл.

№9. (Здобувач провела дослідження, узагальнила результати, підготувала патент).

10. Джуряк ВС, Сидорчук ЛП. Роль реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на артеріальну гіпертензію. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (13, 15, 20 лютого, 2017, Чернівці). Чернівці: 2017. С.182. (Дисертант виконала збір даних, проаналізувала їх, підготувала тези та доповідь).

11. Dzhuryak V, Sydorchuk L. Chronic kidney disease development in patients with arterial hypertension depending on clinical and laboratory predictors. 8th International Congress of Pathophysiology (5-8 September, Bratislava). *Pathophysiology*. 2018; 25(3):167. (Дисертант виконала збір даних, проаналізувала їх, підготувала тези).

12. Sydorchuk A, Sydorchuk L, Dzhuryak V, Sydorchuk I, Sydorchuk I, Plehutsa O, Sydorchuk R, Vakarchuk A, Plehutsa M, Plehutsa N. Pathogenetic associations of kidney impairment, endothelial and intestinal inflammation. Building Bridges in IBD Symposium (13-14 September, 2019, Brussels). Brussels: 2019. P.77. (Здобувач виконала дослідження, проаналізувала результати, підготувала тези та доповідь).

13. Dzhuryak V, Sydorchuk L. Clinical Markers of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension. Мат. Всеукраїнської наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи" (17-18 жовтня, 2019, Чернівці). Чернівці: 2019. С.19-20. (Дисертант провела дослідження, узагальнила результати, підготувала матеріал до публікації та доповідь).

14. Dzhuryak VS. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with chronic kidney disease in patients with arterial hypertension. Мат. 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (10, 12, 17 лютого, 2020, Чернівці). Чернівці: 2020. С.209-210.

15. Джуряк ВС. Клітинна реактивність організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю "Сучасний вимір медичної науки та практики" (08-09 травня, 2020, Дніпро). Дніпро: 2020. С.49-50.

Додадок Б

Апробація результатів дисертації

Основні наукові положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різних рівнів:

1. 98-а підсумкова науково-практична конференції професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (13, 15, 20 лютого, 2017, Чернівці) (*доповідь, публікація тез*).
2. 8th International Congress of Pathophysiology (5-8 September, 2018, Bratislava) (*публікація тез*).
3. Symposium "Building Bridges in IBD" (13-14 September, 2019, Brussels) (*доповідь, публікація тез*).
4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи" (17-18 жовтня, 2019, Чернівці) (*доповідь, публікація тез*).
5. 101-а підсумкова науково-практична конференція професорсько-викладацького складу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (10, 12, 17 лютого, 2020, Чернівці) (*доповідь, публікація тез*).
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Сучасний вимір медичної науки та практики" (08-09 травня, 2020, Дніпро) (*публікація тез*).

Додаток В
Акти впровадження результатів дисертаційного дослідження
Додаток В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Вищого державного навчального закладу
 України "Буковинський державний
 медичний університет"
 к.мед.н., доцент Т.В. Геруш
 " 20 " листопада 2020 р.

А К Т

впровадження результатів дисертаційної роботи В.С. Джурак на тему:
**"МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ЗА
 АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З УРАХУВАННЯМ ПРЕДИКТОРІВ ЇХ
 НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ"**

Ми, що нижче підписані, зав. каф. сімейної медицини професор, д.мед.н. Л.П. Сидорчук (голова) та члени комісії: д.мед.н., професор Білецький С.В., к.мед.н., доцент Казанцева Т.В. склали цей акт про те, що на кафедрі сімейної медицини ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" з вересня 2019 року впроваджено у навчальний процес наукові положення, висновки, практичні рекомендації та одержані результати дисертаційної роботи В.С. Джурак на тему " Механізми розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу ".

У навчальний процес впроваджені наступні дані:

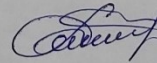
1. Способи діагностики і прогнозування ХХН у хворих на АГ залежно від генетичних та метаболічно-гормональних диспозицій із виділенням груп високого ризику.
2. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок.
3. Імунологічні та генетичні механізми розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.

Голова: д.мед.н., професор



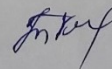
Л.П. Сидорчук

Члени комісії: д.мед.н., професор




С.В. Білецький

к.мед.н., доцент



Т.В. Казанцева

Додаток В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Вищого державного навчального
 закладу України "Буковинський державний
 медичний університет",
 к.мед.н., доцент І.В. Геруш
 „ 22”  2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- **Пропозиції для впровадження:** «Механізми розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу».
 - **Установа-розробник:** ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кафедра сімейної медицини, здобувач Джуряк В.С.
 - **Джерело інформації:**
 - Сидорчук Л.П., Джуряк В.С. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на ішемічну хворобу серця. Клінічна та експериментальна патологія. 2016; TXV, 2(56):151-156.
 - Джуряк В.С. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. Буковинський медичний вісник. 2020, Т. 24, 1 (93) : 67-73.
 - Dzhuryak V., Sydorochuk L., Sydorochuk A., Kamyshnyi O., Kshanoska A., Levytska S, Knut R, Sheremet M, Ivashchuk S, Petrynych O, Kazantseva T, Nikyfor L, Melnychuk L, Sokolenko A, Yarynych Yu, Semianiv M, Repchuk Yu, Voroniuk K, Sydorochuk R, Sokolenko L, Iftoda O, Kushnir O. The cytochrome 11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. Biointerface Research in Applied Chemistry. 2020; 10(3): 5406-5411. doi: 10.33263/BRIAC 103.406411.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кафедра фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата.
5. **Терміни впровадження:** січень 2020 – червень 2020 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять на кафедрі фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата.

Завідувач кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата
 ВДНЗ України "Буковинський державний
 медичний університет"
 д.мед.н., професор



С.С. Ткачук

Додаток В.3

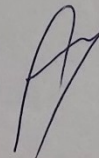
«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Вищого державного навчального
 закладу України "Буковинський державний
 медичний університет",
 к.мед.н., доцент І.В. Геруш
 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- **Пропозиції для впровадження:** «Механізми розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу».
 - **Установа-розробник:** ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кафедра сімейної медицини, здобувач Джуряк В.С.
 - **Джерело інформації:**
 - Сидорчук Л.П., Джуряк В.С. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на ішемічну хворобу серця. Клінічна та експериментальна патологія. 2016; ТХV, 2(56):151-156.
 - Джуряк В.С. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. Буковинський медичний вісник. 2020, Т. 24, 1 (93) : 67-73.
 - Dzhuryak V., Sydorochuk L., Sydorochuk A., Kamyshnyi O., Kshanoska A., Levytka S., Knut R., Sheremet M., Ivashchuk S., Petrynych O., Kazantseva T., Nikyfor L., Melnychuk L., Sokolenko A., Yarynych Yu., Semianiv M., Repchuk Yu., Vroniuk K., Sydorochuk R., Sokolenko L., Iftoda O., Kushnir O. The cytochrome 11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. Biointerface Research in Applied Chemistry. 2020; 10(3): 5406-5411. doi: 10.33263/BRIAC 103.406411.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кафедра патологічної фізіології.
5. **Терміни впровадження:** січень 2020 р. – червень 2020 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять кафедри патологічної фізіології.

Завідувач кафедри патологічної фізіології
 ВДНЗ України "Буковинський державний
 медичний університет"
 д.мед.н., професор



Ю.С. Роговий

Додаток В.4

Додаток № 3
до наказу МОЗ України
"З А Т В Е Р Д Ж У Ю"
Директор КНП "Міська
поліклініка №1" Чернівецької міської ради
В.М. Багрій

15 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. "Спосіб прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів"
найменування пропозиції для впровадження

2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, площа Театральна, 2, автори: Дзуряк В.С., Сидорчук Л.П.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Патент України №14110 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: u 201912172 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9. Патент України №14109 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: u 201912167 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту., тощо.

4. Термін впровадження: з 15.05 по 14.10.2020

5. Загальна кількість спостережень: 50 хворих

6. Ефективність впровадження:

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Ефективність діагностики	70%	70,0 %

7. Зауваження, пропозиції немає

"15" 10. 2020 р.

Відповідальний за впровадження: Олександр Мовбед
посада, підпис, П.І.П.

Додаток В.5

Додаток № 3
до наказу МОЗ України
"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП "Міська
поліклініка №3" Чернівецької міської ради
Ю.О. Лисюк
"15" 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. "Спосіб прогнозування і ранньої діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів"
найменування пропозиції для впровадження

2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, площа Театральна, 2, автори: Джуряк В.С., Сидорчук Л.П.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Патент України №14110 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: у 201912172 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9. Патент України №14109 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: у 201912167 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту., тощо.

4. Термін впровадження: з 18.05 по 14.10.2020

5. Загальна кількість спостережень: 35 хворих

6. Ефективність впровадження:

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Ефективність діагностики	70%	68,57%
Ефективність прогнозування	85%	82,86%

7. Зауваження, пропозиції _____ немає _____

"15" 10. 2020 р.

Відповідальний за впровадження: завідувач відділення сімейної медицини КНП "Міська поліклініка №3" Чернівецької міської ради, к.мед.н. **В.В. Бойко**

посада, підпис, П.І.П.

Додаток В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету імені І. Я. Горбачевського
 МОЗ України
 д-р мед. наук, професор А. Г. Шульгай
 „14” _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Механізми розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу».
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра сімейної медицини, здобувач Джуряк В.С.
3. **Джерело інформації:**
 - Сидорчук Л. П., Джуряк В. С. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на ішемічну хворобу серця. Клінічна та експериментальна патологія. 2016; ТХV, 2(56):151-156.
 - Джуряк В.С. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. Буковинський медичний вісник. 2020, Т. 24, 1 (93) : 67-73.
 - Dzhuryak V., Sydorrehuk L., Sydorrehuk A., Kamyshnyi O., Kshanovska A., Levytska S, Knut R, Sheremet M, Ivashchuk S, Petrynych O, Kazantseva T, Nikyfor L, Melnychuk L, Sokolenko A, Yarynych Yu, Semianiv M, Repchuk Yu, Voroniuk K, Sydorrehuk R, Sokolenko L, Iftoda O, Kushnir O. The cytochrome 11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. Biointerface Research in Applied Chemistry. 2020; 10(3): 5406-5411. doi: 10.33263/BRIAC 103.406411.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини
5. **Терміни впровадження:** січень 2020 – червень 2020 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із сімейної медицини.

Завідувач кафедри первинної медико-санітарної
 допомоги та загальної практики-сімейної медицини
 Тернопільського національного медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського, д-р мед. наук, професор Л.С. Бабінець

Додаток В.7

Додаток № 3
до наказу МОЗ України
“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП «Верховинська
районна лікарня Верховинської районної ради»
М.Д. Люк



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. "Спосіб прогнозування і ранньої діагностики хронічної хвороби нирок у
хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів"
найменування пропозиції для впровадження

2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці,
площа Театральна, 2, автори: Джуряк В.С., Сидорчук Л.П.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Патент України №14110 МПК (2006.01) GO1N 33/49 №
заявки: у 201912172 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.; Патент України
№14109 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: у 201912167 заявл. 23.12.2019; опубл.
12.05.2020, Бюл. №9.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту., тощо.

4. Термін впровадження: з 18.05. по 20.10.2020

5. Загальна кількість спостережень: 15 хворих

6. Ефективність впровадження:

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Ефективність діагностики	70%	66,67 %
Ефективність прогнозування	85%	80,0 %

7. Зауваження, пропозиції немає

"20" листопада 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Заб. терапевтичного відділення В.Б.
посада, підпис, П.І.П.



Додаток В.8

Додаток № 3
до наказу МОЗ України
ЗАТВЕРДЖЕНО
Головний лікар КНП «Березнівський
районний центр ПМД»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. "Спосіб прогнозування і ранньої діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів"
найменування пропозиції для впровадження

2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, площа Театральна, 2, автори: Джуряк В.С., Сидорчук Л.П.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Патент України №14110 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: у 201912172 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.; Патент України №14109 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: у 201912167 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту., тощо.

4. Термін впровадження: з 18.05 по 20.10.2020

5. Загальна кількість спостережень: 10 хворих

6. Ефективність впровадження:

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Ефективність діагностики	70%	70%
Ефективність прогнозування	85%	80%

7. Зауваження, пропозиції немає

"20" жовтня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Сімейний лікар



Уварова Ю.М.
посада, підпис, П.І.Т.

Додаток В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

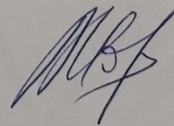
Проректор з наукової роботи
Харківської медичної академії
післядипломної освіти,
професор М.А. Георгіянц

„13” К В Т К 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- **Пропозиції для впровадження:** «Механізми розвитку хронічної хвороби нирок за артеріальної гіпертензії з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу».
 - **Установа-розробник:** ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кафедра сімейної медицини, здобувач Джурак В.С.
 - **Джерело інформації:**
 - Сидорчук Л.П., Джурак В.С. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на ішемічну хворобу серця. Клінічна та експериментальна патологія. 2016; TXV, 2(56):151-156.
 - Джурак В.С. Адаптаційно-компенсаторні реакції організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію за хронічної хвороби нирок. Буковинський медичний вісник. 2020, Т. 24, 1 (93) : 67-73.
 - Dzhuryak V., Sydorrrchuk L., Sydorrrchuk A., Kamyshnyi O., Kshanoska A., Levytska S, Knut R, Sheremet M, Ivashchuk S, Petrynych O, Kazantseva T, Nikyfor L, Melnychuk L, Sokolenko A, Yarynych Yu, Semianiv M, Repchuk Yu, Voroniuk K, Sydorrrchuk R, Sokolenko L, Iftoda O, Kushnir O. The cytochrome 11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. Biohterface Research in Applied Chemistry. 2020; 10(3): 5406-5411. doi: 10.33263/BRIAC 103.406411.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра загальної практики- сімейної медицини.
- 5. Терміни впровадження:** січень 2020 – червень 2020 р.
- 6. Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із сімейної медицини.

Завідувач кафедри
загальної практики - сімейної медицини
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
д.мед.н., професор



О.М. Корж

Додаток В.10

З. А. Р. В. Е. Р. Д. Ж. У. Ю
Головний лікар Медико-санітарної частини
ПАТ «Харківський тракторний завод ім. С. Орджонікідзе»
Л.К. Кожанова



“ _____ ” 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. "Спосіб діагностики і прогнозування хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктив"
найменування пропозиції для впровадження

2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, площа Театральна, 2, автори: Джуряк В.С., Сидорчук Л.П.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. **Джерело інформації:** Патент України №14110 МПК (2006.01) GOIN 33/49 № заявки: u 201912172 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9. Патент України №14109 МПК (2006.01) GOIN 33/49 № заявки: u 201912167 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту., тощо.

4. Термін впровадження: з 18.05 по 09.10.2020

5. Загальна кількість спостережень: 20 хворих

6. Ефективність впровадження:

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Ефективність діагностики	70%	70,0%
Ефективність прогнозування	85%	80,0%

7. Зауваження, пропозиції _____ немає

“ 12 ” 10. 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри
загальної практики – сімейної медицини
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
д.мед.н., професор

О.М.Корж

Додаток В.11

Додаток № 3
до наказу МОЗ України
ЗАТВЕРДЖЕНО
Головний лікар КП «Рівненський
обласний лікувально-діагностичний
центр ім. В.М. Поліщука»
Р.П. Шустик
“05” жовтня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. "Спосіб прогнозування і ранньої діагностики хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктивів"
найменування пропозиції для впровадження

2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, площа Театральна, 2, автори: Джуряк В.С., Сидорчук Л.П.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Патент України №14110 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: у 201912172 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.; Патент України №14109 МПК (2006.01) GO1N 33/49 № заявки: у 201912167 заявл. 23.12.2019; опубл. 12.05.2020, Бюл. №9.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту., тощо.

4. Термін впровадження: з 20.05 по 05.10.2020
5. Загальна кількість спостережень: 24 хворих
6. Ефективність впровадження:

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Ефективність діагностики	70%	66,67%
Ефективність прогнозування	85%	83,33%

7. Зауваження, пропозиції немає

“05” жовтня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

лікар-терапевт

посада, підпис, ПІП.

Бижовичева І.В.

І.В.