

# Стратифікація ризиків розвитку метаболічних розладів та артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану генів NOS3 (RS2070744) та GNB3 (RS5443)

А.Р. Сидорчук

Сумський державний університет

Рання діагностика есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ), пошук чинників ризику її появи та тяжкості перебігу, що визначають активність метаболому та епігеномних структур, є актуальним завданням сучасної медицини.

**Мета дослідження:** аналіз ризиків розвитку метаболічних розладів та появи ЕАГ з урахуванням алельного стану генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443).

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 100 хворих на ЕАГ і 48 практично здорових осіб, які увійшли до групи контролю. Усім обстеженим було виконано комплекс клінічно-лабораторних обстежень. Метаболічні зміни досліджували за вмістом у крові глюкози, загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), індексу атерогенності (ІА).

Гени NOS3 (rs2070744) і GNB3 (rs5443) вивчали методом ПЛР у режимі реального часу. Ризики та прогнози визначали методом клінічної епідеміології.

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

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

**Висновки.** Ризик розвитку метаболічних розладів зростає у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію із T-алелем гена GNB3 (825C>T) у 8,5 раза за найнижчої ймовірності таких змін у носіїв CC-генотипу [OR=0,12; p=0,048].

**Ключові слова:** метаболічні зміни, артеріальна гіпертензія, ризики, прогноз, гени NOS3 (rs2070744), GNB3 (rs5443).

## Risks' stratification of metabolic disorders and arterial hypertension depending on the NOS3 (RS2070744) and GNB3 (RS5443) genes' allelic state

A.R. Sydorчук

Early diagnosis of essential arterial hypertension (EAH), the search for risk factors for its occurrence and severity, which determine the metabolome and epigenetic structures activity, is an urgent task of modern medicine.

**The objective:** to assess the risks of metabolic disorders and the EAH occurrence, depending on the NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' allelic state.

**Materials and methods.** 100 patients with EAH and 48 practically healthy (control group) were enrolled in the study. All participant underwent clinical and laboratory examinations. Metabolic changes were examined by blood glucose, total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high and low density lipoprotein cholesterol (HDL-C, LDL-C), Atherogenicity index (AI). The NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes were studied by real-time PCR. Risks, prognoses were determined by the clinical epidemiology method.

**Results.** The risk of metabolic disorders (dyslipidemia and hyperglycemia) in EAH patients does not depend on NOS3 gene polymorphism (rs2070744). However, the mutational T-allele of the GNB3 gene (825C>T) presence in the patients' genotype increases the risk of hyperlipidemia due to atherogenic LDL-C 8.5 times [OR=8.45; OR 95%CI:0.99–72.70; p=0.05], with the CC-genotype protective role [OR=0.12; OR 95%CI:0.01–1.0; p=0.048].

The overall risk of EAH in the examined population increases with fasting hyperglycemia 9 times [OR 95%CI:2.86–27.08; p<0.001], with hypertriglyceridemia (>1.70 mmol/l) – 3 times [OR 95%CI:1.23–5.56; p=0.009] and with a decrease in HDL-C (<1.2 mmol/l) – more than 3.5 times [OR 95%CI:1.46–8.71; p=0.003], respectively.

**Conclusion.** The risk of metabolic disorders increases in EAH patients with the T-allele of the GNB3 gene (825C>T) 8.5 times with the lowest probability of such changes in the CC-genotype carriers [OR=0.12; p=0.048].

**Keywords:** metabolism changes, arterial hypertension, risks, prognosis, NOS3 (rs2070744), GNB3 (rs5443) genes.

**Стратифікація ризиків розвитку метаболічних расстройств и артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану генів NOS3 (rs2070744) и GNB3 (rs5443)****А.Р. Сидорчук**

Рання діагностика есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ), пошук факторів ризику її появи та тяжкості течії, що визначають активність метаболізму та епігенетичних структур, є актуальною задачею сучасної медицини.

**Цель дослідження:** аналіз ризиків розвитку метаболічних расстройств и появи ЕАГ з урахуванням алельного стану генів NOS3 (rs2070744) и GNB3 (rs5443).

**Матеріали та методи.** В дослідженні прийняли участь 100 хворих ЕАГ та 48 практично здорових пацієнтів, які увійшли в групу контролю. Всім обстеженим було виконано комплекс клінічних та лабораторних досліджень. Метаболічні зміни досліджували за вмістом глюкози, загального холестерину (ОХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), індексу атерогенності (ІА).

Гени NOS3 (rs2070744) и GNB3 (rs5443) досліджували методом ПЦР в режимі реального часу. Ризики та прогнози визначали методом клінічної епідеміології.

**Результати.** Ризик розвитку метаболічних расстройств (дисліпідемії та гіперглікемії) у хворих ЕАГ не залежить від поліморфізму гену NOS3 (rs2070744). Однак наявність в генотипі хворих мутаційної Т-алелі гену GNB3 (825С>Т) підвищує пограничний ризик розвитку гіперліпідемії за рахунок атерогенного ХС ЛПНП в 8,5 рази [OR=8,45; OR 95%CI:0,99–72,70; p=0,05], при протективній ролі СС-генотипу [OR=0,12; OR 95%CI:0,01–1,0; p=0,048].

Загальний ризик розвитку ЕАГ в обстеженій популяції зростає при гіперглікемії натощак в 9 разів [OR 95%CI:2,86–27,08; p<0,001], при гіпертригліцеридемії (>1,70 ммоль/л) – в 3 рази [OR 95%CI:1,23–5,56; p=0,009] та при зниженні ХС ЛПВП (<1,2 ммоль/л) – більше ніж в 3,5 рази [OR 95%CI:1,46–8,71; p=0,003] відповідно.

**Висновки.** Ризик розвитку метаболічних расстройств зростає у хворих ЕАГ носіїв Т-алелі гену GNB3 (825С>Т) в 8,5 рази при найнижчій ймовірності таких змін у носіїв СС-генотипу [OR=0,12; p=0,048].

**Ключові слова:** метаболічні зміни, артеріальна гіпертензія, ризики, прогноз, гени NOS3 (rs2070744), GNB3 (rs5443).

За даними ВООЗ, станом на 2021 рік на планеті 700 млн людей живуть із нелікованою есенціальною артеріальною гіпертензією (ЕАГ) [1]. Тільки за останні тридцять років (1990–2019 рр.) кількість таких хворих збільшилась удвічі – з 650 млн до 1,28 млрд. Майже 50% із них не знають про наявність у них гіпертензії. ЕАГ підступно вражає органи-мішені (судини, серце, головний мозок, нирки), незалежно від того знає людина про це захворювання чи ні, стаючи однією з головних причин смерті в усьому світі.

Важливо, що переважна більшість населення з гіпертензією (82%) живе на сьогодні в країнах із низьким і середнім рівнями економічного доходу [1–3]. Внаслідок цього в Канаді, Перу та Швейцарії були встановлені найнижчі показники поширеності ЕАГ у світі станом на 2019 рік, тоді як найвищі показники фіксували в Домініканській Республіці, Ямаїці і Парагваї у жінок та в Угорщині, Парагваї і Польщі – у чоловіків.

ВООЗ повідомила про значні прогалини у виявленні та лікуванні ЕАГ незважаючи на легку діагностику і відносно просту терапію неускладненої гіпертензії за допомогою недорогих препаратів. Показники ефективності лікування у низці країн із низьким і середнім рівнем доходів були нижче 25% для жінок і 20% для чоловіків, тоді як в економічно забезпечених країнах (наприклад, у Канаді, Ісландії та Республіці Корея) вони становили понад 70% незалежно від статі [1–3]. Така різниця показників свідчить про величезну глобальну нерівність у лікуванні через проблеми доступності медичної допомоги та ранньому виявленні ЕАГ. Тому важливою є рання клінічна діагностика недуги, пошук чинників ризику розвитку ЕАГ у популяції та маркерів прогнозу тяжкості її перебігу, що визначають активність протеому, метаболізму та епігенетичних структур [4, 5].

З огляду на зазначене вище, вважали за необхідне дослідити предиктори дисметаболічних розладів у зв'язку з окремими генетичними маркерами активності ренін-ан-

гіотензін-альдостеронової (РААС) та NO систем – гену ендотеліальної синтази оксиду азоту (NOS3, rs2070744) та проліферації гладеньких м'язів клітин – гену гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (GNB3, rs5443) у хворих на ЕАГ, з метою прогнозування тяжкості перебігу недуги та її вторинної профілактики.

**Мета дослідження:** оцінювання ризиків метаболічних розладів та появи ЕАГ з урахуванням алельного стану генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443).

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Відбір хворих на ЕАГ здійснювали відповідно до протоколів і рекомендацій вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. № 384; ESC, ESH 2018, 2021; ISH 2020) [6–8]. Етап скринінгу пройшли 100 пацієнтів з ЕАГ II стадії, 1–3-го ступенів підвищення артеріального тиску (АТ), помірного, високого чи дуже високого серцево-судинного ризику, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення і виключення наведені у наших попередніх публікаціях [9–15]. Вік хворих коливався від 45 до 70 років (у середньому – 59,87±7,98 року), серед них чоловіків – 25,0%, жінок – 75,0%. До контрольної групи увійшли 48 практично здорових осіб (37,5% чоловіків та 62,5% жінок) віком 49,13±6,28 року, які не відрізнялись вірогідно за віком та статевим розподілом від групи хворих.

Комплексне обстеження включало: загальноклінічні, антропометричні, лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, білок сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи, зокрема креатинін, сечова кислота, ліпіди), інструментальні (ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ, УЗО нирок), а також, за потреби, консультації офтальмолога і невролога.

Усі обстежені мали об'єктивні ознаки пошкодження органів-мішеней опосередковані гіпертензією (Hypertension-mediated organ damage) – II стадія ЕАГ

[6–8]. У 28% хворих на ЕАГ виявили компенсований цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2).

Метаболічні розлади вивчали за вмістом глюкози та ліпідним профілем венозної крові (концентрацією триацилгліцеролів (ТГ), загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), індексу атерогенності (ІА), розрахованого за формулою: (ЗХС-ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ, в у.о.).

За збільшення показників норми вважали рекомендовані ESC (2018, 2021) та Європейським товариством атеросклерозу (EAS, 2019) значення для загальної популяції [6, 7, 16]:

- ЗХС >5,0 ммоль/л,
- ТГ >1,7 ммоль/л,
- ХС ЛПВЩ <1,02 ммоль/л для чоловіків,
- <1,2 ммоль/л – для жінок,
- ІА (для осіб старше 30 років) >3,5 у.о.

Для дослідження SNP поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у режимі реального часу (Real Time PCR). Генетичне дослідження провели для 72 хворих на ЕАГ та 48 осіб групи контролю. Матеріалом слугували лімфоцити периферійної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відповідно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam та Hex.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики програми StatSoft Statistica v.7.0 software (StatSoft Inc., USA). Аналіз якісних ознак проводили за критерієм  $\chi^2$  (при частотах менше 5 – точний тест Фішера). Потенційні фактори ризику визначали за допомогою методів клінічної епідеміології в моделі багатофакторної логістичної регресії: оцінювали відношення ризиків (RR), шансів (OR) із 95% довірчим інтервалом [95% CI] з урахуванням критерію  $\chi^2$ . Різницю вважали достовірною за  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ЕАГ відносно частіше зустрічали гіперглікемію (>6,1 ммоль/л), гіпертригліцеридемію (ТГ >1,7 ммоль/л) та зниження ХС ЛПВЩ

(<1,2 ммоль/л), ніж у групі контролю, на 36,11% ( $\chi^2=17,88$ ;  $p < 0,001$ ), 23,61% ( $\chi^2=6,43$ ;  $p=0,011$ ) і на 25,0% ( $\chi^2=8,32$ ;  $p=0,004$ ) відповідно.

Частота змін показників панелі ліпідів та глюкози у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744) не відрізняються (табл. 1).

За результатами епідеміологічного аналізу, саме гіперглікемія натще (>6,1 ммоль/л), гіпертригліцеридемія (>1,70 ммоль/л) та зниження ХС ЛПВЩ (<1,2 ммоль/л) підвищують ризик розвитку ЕАГ у пацієнтів у майже 9 разів [OR=8,80; OR 95%CI: 2,86–27,08;  $p < 0,001$ ], у 3 рази [OR=2,62; OR 95%CI: 1,23–5,56;  $p=0,009$ ] та понад 3,5 раза [OR=3,57; OR 95%CI: 1,46–8,71;  $p=0,003$ ] відповідно. Натомість модель логістичної регресії не підтвердила впливу поліморфних варіантів гена *NOS3* (786T>C) на ризик розвитку дисліпідемії та гіперглікемії в обстежених хворих на ЕАГ (табл. 2).

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

Ризик підвищення у крові атерогенного ХС ЛПНЩ зростає погранично у хворих на ЕАГ носіїв *T*-алеля гена *GNB3* (825C>T) у 8,5 раза [OR=8,45; OR 95%CI: 0,99–72,70;  $p=0,05$ ], за протективної ролі *CC*-генотипу [OR=0,12; OR 95%CI: 0,01–1,0;  $p=0,048$ ] (табл. 4).

Аналіз досліджень, присвячених асоціації метаболічних параметрів із поліморфними сайтами генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443), засвідчив їхню суперечливість у різних популяціях. T.J. Hsiao et al. [17] встановили, що в популяції Тайваню ( $n=983$ ) поліморфний сайт гена *GNB3* (rs5443) не пов'язаний суттєво з ожирінням, надмірною масою тіла чи іншими метаболічними змінами, однак рівень ТГ і ЗХС були вищими у носіїв *CC*-генотипу ( $p < 0,05$ ).

Водночас у мета-аналізі 15 досліджень «case-control» за участю 10 396 суб'єктів (3171 осіб з надмірною масою тіла або ожирінням та 7225 з нормальною масою тіла) виявили зв'язок між поліморфізмом гена *GNB3* 825C>T та ризиком надмірної маси тіла і ожиріння: *TT*-генотип став генетичним чинником схильності до надмірної маси тіла або ожиріння, дисметаболических розладів, особливо у чоловіків до 30 років [18].

В іншому мета-аналізі також було встановлено зв'язок між *TT*-генотипом гена *GNB3* та ризиком розвитку ожиріння [OR=1,237, 95%CI: 1,040–1,472;  $p=0,016$ ] [19].

Таблиця 1

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

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

Таблиця 2

**Поліморфні варіанти гена NOS3 (rs2070744) як чинники ризику розвитку дисліпідемії та гіперглікемії у хворих на артеріальну гіпертензію**

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

Таблиця 3

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

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

Таблиця 4

**Поліморфні варіанти гена GNB3 (rs5443) як чинники ризику розвитку метаболічних розладів у хворих на артеріальну гіпертензію**

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

Наведені вище окремі дані відповідають отриманим нами результатам щодо дисметаболічних змін у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму гена GNB3 (rs5443).

Дослідники N. Fattakhov et al. [20] довели асоціацію підвищеного ЗХС із CC-генотипом гена NOS3 (T-786C). B. Misiak et al. [21] також встановили вищий рівень ЗХС та більшу товщину «інтими-медіа» сонних артерій у

786CC гомозигот. Тоді як у роботах T.R. Gaunt et al. [22] та A. Pawlik et al. [23] не було продемонстровано зв'язку поліморфізму гена NOS3 (T-786C) з метаболізмом глюкози та ліпідів, але деякі автори підтвердили зв'язок з ожирінням [22, 23], як ми і встановили у цьому дослідженні.

Суперечливість результатів підтверджує необхідність продовження досліджень у даному напрямку.



## ВИСНОВКИ

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

2. Ризик розвитку метаболічних розладів (дисліпідемії та гіперглікемії) у хворих на ЕАГ не залежить

від поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744). Однак наявність у генотипі хворих мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (825C>T) підвищує погранично ризик розвитку гіперліпідемії за рахунок атерогенного ХС ЛПНЩ ( $>3,0$  ммоль/л) у 8,5 рази [OR=8,45; OR 95%CI: 0,99–72,70;  $p=0,05$ ] за протективної ролі *CC*-генотипу [OR=0,12; OR 95%CI: 0,01–1,0;  $p=0,048$ ].

**Перспективи подальших досліджень** полягають у опрацюванні кореляцій клінічних і лабораторних показників у хворих на ЕАГ залежно від генетичних чинників.

## Відомості про автора

**Сидорчук Андрій Русланович** – Медичний інститут Сумського державного університету, 40000, м. Суми, вул. Санаторна, 31; тел.: (0542) 66-09-50.  
ORCID: 0000-0003-4268-9304

## Information about author

**Sydorchuk Andriy R.** – Medical Institute of Sumy State University, 40000, Sumy, 31 Sanatorna Str.; tel.: (0542) 66-09-50.  
ORCID: 0000-0003-4268-9304

## ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. More than 700 million people with untreated hypertension [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>.
- Nguyen Tu N, Chow Clara K. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932-3. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01688-3.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Tegegne BS, Man T, Van Roon AM, Asefa NG, Riese H, Nolte I, et al. Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29000 Families: The Lifelines Cohort Study. *Hyperten*. 2020;76(4):1256-62. doi: 10.1161/HYPERTENSION.120.15227.
- Sydorchuk LP. Farmakohetyka arterialnoy hipertenzii. *Chernivtsi: Vyd-vo BDMU*; 2011. 532 s.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hyperten*. 2020;75(6):1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSION.120.15026.
- Repchuk Y, Sydorchuk L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorchuk A, et al. Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in Essential Hypertensive Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(A):1052-6.
- Sydorchuk L, Dzhuryak V, Sydorchuk A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, et al. 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. *Endocrin Regulat*. 2020;54(3):217-26. doi: 10.2478/enr-2020-0024.
- Repchuk Y, Sydorchuk LP, Sydorchuk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al. Blood pressure, obesity and di-abetes mellitus linkage with an-giotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratislava Med J*. 2021;122(10):715-20. doi: 10.4149/BLL\_2021\_114.
- Semianiv M, Sydorchuk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorchuk A, et al. Metabolic and Hormonal Prognostic Markers of Essential Arterial Hypertension Considering the Genes Polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Roman J Diabetes Nutr Metabol Dis*. 2021;28(3):284-91.
- Sydorchuk A, Sydorchuk L. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. *J Educ Health Sport*. 2021;11(10):332-41.
- Dzhuryak V, Sydorchuk L, Sydorchuk A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Res Appl Chem*. 2020;10(3):5406-11. doi: 10.33263/BRIAC103.406411.
- Sydorchuk LP, Dzhuryak VS, Sydorchuk AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, et al. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *Pharmacol Online*. 2020;2:230-42.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 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). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Hsiao TJ, Hwang Y, Liu CH, Chang HM, Lin E. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Genes Nutr*. 2013;8:37-144. doi: 10.1007/s12263-012-0304-8.
- Li HL, Zhang YJ, Chen XP, Luo JQ, Liu SY, Zhang ZL. Association between GNB3 c.825C > T polymorphism and the risk of overweight and obesity: A meta-analysis. *Meta Gen*. 2016;9:18-25. doi: 10.1016/j.mgene.2016.03.002.
- Faramarziyan N, Rahmati M, Mirnasouri R, Bahrami M. The Association between GNB3 Gene Polymorphism and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJDO*. 2017;9(1 and 2):69-81.
- Fattakhov N, Smirnova L, Atochin D, Parshukova D, Skuratovskaia D, Painter Q, et al. Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and metabolic syndrome in healthy subjects and schizophrenia patients. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(12):2036-46. doi: 10.1038/s41366-018-0124-z.
- Misiak B, Krolik M, Kukowka A, Lewera A, Leszczynski P, Stankiewicz-Olczyk J, et al. The Role of 786T/C Polymorphism in the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Males with Clinical and Biochemical Features of the Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:Article ID 458750. doi: 10.1155/2011/458750.
- Gaunt TR, Smith GD. eNOS and coronary artery disease: Publication bias and the eclipse of hypothesis-driven meta-analysis in genetic association studies. *Gene*. 2015;556(2):257-8. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.052.
- Pawlik A, Waszczyk H, Ra M, Maciejewska-Skrendo A, Safranow K, Dziedzic V. NOS3 Gene rs1799983 and rs2070744 Polymorphisms in Patients with Unstable Angina. *J Vasc Res*. 2020;57(3):136-42. doi: 10.1159/000506160.

Стаття надійшла до редакції 23.12.2021. – Дата першого рішення 29.12.2021. – Стаття подана до друку 28.01.2022