

### РАННИЕ СТОЙКИЕ РЕЦИДИВЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Панченко Ю. А.

**Резюме.** В когортном проспективном исследовании (n=313) у больных с диабетической макулопатией при сахарном диабете 2 типа было показано патогенетическое значение высокого содержания в крови до начала хирургического лечения эндотелина-1 для возникновения ранних устойчивых рецидивов ДМП после хирургического лечения. Построена регрессионная модель влияния содержания эндотелина-1 на развитие таких рецидивов (площадь под ROC-диаграммой  $AUC=0,580\pm 0,037$ ;  $p=0,032$ ). Критический уровень содержания ЭТ1 в крови до хирургического лечения, при котором становится возможным развитие ранних устойчивых рецидивов диабетической макулопатии, составляет 2,417 фмоль/мл.

**Ключевые слова:** диабетическая макулопатия, сахарный диабет 2 типа, хирургическое лечение, рецидивы, эндотелин-1.

### EARLY PERSISTENT RELAPSES OF DIABETIC MACULOPATHY AFTER SURGICAL TREATMENT AND ENDOTELIN-1 LEVEL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Panchenko Yu. O.

**Abstract.** In type 2 diabetes mellitus (T2DM), a cascade of pathological reactions unfolds in the vascular endothelium, which, in turn, is included in the pathogenesis mechanisms and causes the development of complications. The main marker of endothelial function is its hormone – endothelin-1 (ET1).

*The purpose of study* was to investigate the impact of endothelin-1 blood level on development of early persistent relapses of diabetic maculopathy after surgical treatment in patients with type 2 diabetes mellitus.

We observed 313 patients T2DM (313 eyes) with DMP and initial (group 1; n=40), moderate or severe non-proliferative (NPDR; group 2; n=92) and proliferative diabetic retinopathy (PDR; group 3; n=181). The severity of retinopathy and DMP was determined in accordance with the recommendations of the American Academy of Ophthalmology (2002). In this study, patients underwent four types of surgical interventions: 78 patients underwent a three-port closed subtotal vitrectomy; 85 patients underwent additional peeling of the inner border membrane; in addition to these methods, 81 patients received panretinal laser coagulation of the retina, and cataract phacoemulsification was performed in 69 patients. The frequency of early of persistent relapses of diabetic maculopathy occurrence after surgical treatment and the impact of endothelin-1 blood level were investigated.

In a cohort prospective study (n = 313) in patients with diabetic maculopathy with type 2 diabetes mellites, the pathogenetic significance of high blood level of endothelin-1 before surgical treatment for the occurrence of early persistent relapses of diabetic maculopathy after surgical treatment was shown. A regression model of the effect of endothelin-1 level on the development of such relapses was constructed (area under the ROC diagram  $AUC = 0.580 \pm 0.037$ ;  $p = 0.032$ ). The critical level of endothelin-1 before surgical treatment, when it becomes possible to develop early persistent relapses of diabetic maculopathy, is 2.417 fmol/ml.

**Key words:** diabetic maculopathy, type 2 diabetes mellites, surgical treatment, relapse, endothelin-1.

*Рецензент – проф. Безкоровайна І. М.*

*Стаття надійшла 10.12.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-181-188

УДК 616.12-008.46-085:575.174.015.3:616.441-006.5

*Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Гальчинська В. Ю., Бондар Т. М.*

### ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНІВ СИСТЕМИ $\beta$ -АДРЕНОРЕЦЕПЦІЇ ТА ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків)

sn\_p@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження є фрагментом НДР відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань: «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації: 0116U003038).

**Вступ.** Серцева недостатність (СН) важлива медична, соціальна та економічна проблема [1]. Захворюваність, поширеність та смертність від цієї патології на сьогоднішній день зберігаються високими, а прогноз як і раніше залишається несприятливим [1]. Оптимізація існуючих та розробка нових стратегій лікування є важливим при СН.

Інтерес до ролі гормонів щитоподібної залози (ГЩЗ) при СН збільшився за останнє десятиліття.

Експериментальні та ряд клінічних досліджень продемонстрували, що ГЩЗ протидіють прогресуванню СН, ймовірно, за рахунок геномних та негеномних ефектів у міокарді, судинах серця та всього організму [2]. У сучасних стандартах лікування СН, застосування ГЩЗ, за відсутності гіпотиреозу, не є рекомендованим [3]. Поряд з цим, при нетоксичному зобові (НЗ), найбільш поширеній патології ЩЗ, левотироксин (ЛТ) – визнана стратегія лікування, навіть за відсутності гіпофункції органу. Це дає змогу вивчити ефекти ЛТ при СН.

Кілька десятиліть тому було помічено, що серцево-судинні симптоми, виявлені при тиреотоксикозі, нагадують такі, як при гіперкатехолемії. Поряд з цим, було виявлено, що концентрація катехоламінів у крові зазвичай була нормальною чи навіть зниженою [4]. Щоб пояснити ці спостереження, було вису-



тико-епідеміологічний аналіз здійснювався за допомогою on-line калькулятора SNPStats [11].

**Результати дослідження.** Хворі обох груп не відрізнялися поміж собою за віком та статтю (табл. 2). Спостереження за пацієнтами протягом 2 років продемонструвало, що застосування ЛТ з приводу НЗ зменшує ризик ПГ у кардіологічне відділення (ВШ = 0,490 (0,281-0,857),  $p = 0,018$ ). Виявлено тенденційне зниження ризику досягнення ККТ (на 27,9 %,  $p = 0,074$ ).

Аналіз не виявив вірогідних асоціацій впливу застосування ЛТ на частоту ПГ з поліморфізмами генів системи  $\beta$ -АРі (табл. 3).

**Таблиця 2 – Характеристика груп хворих (n = 218)**

Показник, одиниці вимірювання	Терапія		$\chi^2$ ; p
	З ЛТ (n = 109)	Без ЛТ (n = 109)	
Вік, роки	58,0 [55,0 ; 67,0]	58,0 [54,0 ; 67,0]	> 0,05
Стать: – жінки, n (%) – чоловіки, n (%)	31 (28,4) 78 (71,6)	29 (26,6) 80 (73,4)	0,092; > 0,05
ПГ, n (%)	32 (29,4)	50 (45,9)	6,334; 0,012
Смерть, n (%)	9 (8,3)	6 (5,5)	0,644; > 0,05
ККТ, n (%)	39 (35,8)	52 (47,7)	3,188; 0,074

**Таблиця 3 – Залежність частоти ПГ від поліморфізмів генів  $\beta$ -АРі та застосування ЛТ**

Поліморфізм Gly389Arg (с.1165G>C) гену $\beta_1$ -АР (n = 153)						
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 72)			З ЛТ (n = 81)		
	Без ПГ	З ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	З ПГ	ВШ (95 % ДІ)
G / G	21	20	1,00	34	7	0,20 (0,07-0,57)
G / C	13	13	1,11 (0,41-3,00)	25	10	0,4 (0,15-1,07)
C / C	2	3	1,33 (0,19-9,17)	4	1	0,19 (0,02-2,06)
p = 0,67						
Поліморфізм Ser49Gly (с.145A>G) гена $\beta_1$ -АР (n=157)						
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 74)			З ЛТ (n = 76)		
	Без ККТ	З ККТ	ВШ (95 % ДІ)	Без ККТ	З ККТ	ВШ (95 % ДІ)
G / G	29	32	1,00	41	17	0,34 (0,16-0,74)
G / A	8	5	0,49 (0,14-1,75)	22	3	0,11 (0,03-0,41)
p = 0,66						
Поліморфізм Gln27Glu (с.79C>G) гена $\beta_2$ -АР (n = 157)						
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 74)			З ЛТ (n = 83)		
	Без ПГ	З ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	З ПГ	ВШ (95 % ДІ)
C / C	22	13	1,00	32	3	0,12 (0,03-0,50)
C / G	9	18	3,78 (1,28-11,15)	24	10	0,69 (0,25-1,96)
G / G	6	6	1,58 (0,40-6,23)	7	7	1,86 (0,51-6,78)
p = 0,091						
Поліморфізм Ser275 (с.825C>T) гена GNB						
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 74)			З ЛТ (n = 83)		
	Без ПГ	З ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	З ПГ	ВШ (95 % ДІ)
C/C	20	24	1,00	31	9	0,21 (0,08-0,55)
C/T	15	12	0,67 (0,25-1,77)	27	11	0,33 (0,13-0,84)
T/T	2	1	0,34 (0,03-4,29)	5	0	0,00
p = 0,32						

Під час проведення ROC-аналізу встановили, що ризик ПГ хворих на СН, зменшується при застосуванні ЛТ в дозі > 0,53 мкг/кг (чутливість – 56,62 %, специфічність – 60,98 %,  $p = 0,016$ ). За цими даними, хворих на СН з НЗ поділили на 3 групи. До I групи увійшли пацієнти, які не застосовували ЛТ.

У II групу увійшли хворі, які продовжили приймати ЛТ після включення до дослідження у дозі (0,1-0,53) мкг/кг. До III групи – хворі, що приймали ЛТ в дозі > 0,53 мкг/кг.

Пацієнти, що приймали ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг протягом 2 років мали найнижчу частоту ПГ (27,8 %), порівнюючи до такої при застосуванні ЛТ в дозі 0,1-0,53 мкг/кг (32,4 %) та при відсутності призначення даного препарату (45,9 %) ( $\chi^2 = 6,559$ , при  $p = 0,038$ ).

Подальший аналіз, з використанням on-line калькулятора SNPStats, продемонстрував, що застосування ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг у гомозиготних носіїв С алелля (Gln27Gln) поліморфізма (с.79C>G) гена  $\beta_2$ -АР веде до зниження ризику ПГ протягом двох років (ВШ = 0,09 (0,02-0,48)) (табл. 4). У той же час, у під-

групі хворих з гетерозиготним (C/G) генотипом виявлено підвищення ризику несприятливого перебігу СН (збільшення частоти ПГ, ВШ = 3,82 (1,29-11,31),  $p = 0,0087$ ) за відсутності застосування ЛТ.

Аналіз не продемонстрував вірогідних залежностей ефекту ЛТ у різних дозах на плин СН з іншими поліморфізмами генів системи  $\beta$ -АРі.

**Обговорення.** Вплив дії ГЦЗ на функцію серцево-судинної системи є складною «сумішшою» корисних пристосувальних та дезадаптивних ефектів. Одним з багатьох геномних та негеномних ефектів їх дії є вплив на систему  $\beta$ -АРі кардіоміоцитів [12].

$\beta$ -АР – парні трансмембранні протеїни знаходяться на клітинах всього організму, включаючи кардіоміоцити, гладенькі міоцити судин. Існує три підкласи АР ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) [13].  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -АР реалізують стимуляцію катехоламінів на внутрішньоклітинні процеси через цитозольний G-протеїн – гетеротример, що складається з трьох субодниць:  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$  [14].

G-протеїн в свою чергу впливає на класичний шлях цАМФ / протеїнкіназа [14]. Активна форма

## КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

**Таблиця 4 – Залежність частоти ПГ від поліморфізмів генів системи  $\beta$ -АРі та дози ЛТ**

Поліморфізм Gly389Arg (с.1165G>C) гену $\beta_1$ -АР (n = 153)									
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 72)			ЛТ (0,1-0,53 мкг/кг) (n = 23)			ЛТ (> 0,53 мкг/кг) (n = 58)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
G / G	21	20	1,00	8	3	0,38 (0,09-1,69)	26	4	0,15 (0,04-0,51)
G / C	13	13	1,11 (0,41-3,00)	8	3	0,40 (0,09-1,78)	17	7	0,40 (0,13-1,21)
C / C	2	3	1,33 (0,19-9,17)	1	0	0,00	3	1	0,24 (0,02-2,76)
p = 0,77									
Поліморфізм Ser49Gly (с.145A>G) гена $\beta_1$ -АР (n=158)									
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 74)			ЛТ (0,1-0,53 мкг/кг) (n = 23)			ЛТ (> 0,53 мкг/кг) (n = 60)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
G / G	29	32	1,00	12	6	0,46 (0,15-1,41)	29	11	0,29 (0,12-0,71)
G / A	8	5	0,48 (0,13-1,71)	5	0	0,00	17	3	0,14 (0,04-0,55)
p = 0,36									
Поліморфізм Gln27Glu (с.79C>G) гена $\beta_2$ -АР (n = 157)									
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 72)			ЛТ (0,1-0,53 мкг/кг) (n = 23)			ЛТ (> 0,53 мкг/кг) (n = 58)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
C / C	22	13	1,00	5	1	0,26 (0,03-2,72)	27	2	0,09 (0,02-0,48)
C / G	9	18	3,82 (1,29-11,31)	12	2	0,27 (0,05-1,46)	12	8	1,12 (0,35-3,61)
G / G	6	6	1,54 (0,39-6,13)	0	3	---	7	4	0,99 (0,23-4,28)
p = 0,0087									
Поліморфізм Ser275 (с.825C>T) гена GNB									
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 74)			ЛТ (0,1-0,53 мкг/кг) (n = 23)			ЛТ (> 0,53 мкг/кг) (n = 60)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
C/C	20	24	1,00	9	1	0,08 (0,01-0,71)	22	8	0,25 (0,09-0,72)
C/T	15	12	0,67 (0,25-1,77)	5	5	0,86 (0,21-3,47)	22	6	0,21 (0,07-0,64)
T/T	2	1	0,34 (0,03-4,25)	3	0	0,00	2	0	0,00
p = 0,18									

G-протеїну (Gs), що, зв'язуючись з аллостеричним центром аденілатциклази, активує утворення цАМФ. цАМФ служить регулятором активності багатьох ферментів.

Згідно до даних літератури, більшість досліджень, щодо впливу ГЦЗ на  $\beta$ -АР, зосередженні на вивченні їх впливу на кількість рецепторів [15]. Тоді як у лівій частині робіт продемонстровано, що ГЦЗ збільшують число  $\beta$ -АР, у деяких з них також повідомлялося про підвищення активності аденілатциклази [16,17]. У іншому дослідженні було виявлено тимчасове збільшення афінності  $\beta$ -АР до адреналіну на мембранні кардіоміоцитів щурів при застосуванні ЛТ з подальшою нормалізацією такої через місяць застосування препарату [18]. Лише у малому числі досліджень не було продемонстровано зміни кількості та чутливості  $\beta$ -АР при застосуванні ГЦЗ [19]. Т<sub>3</sub> підвищує експресію  $\beta_1$ -АР [20] та рівень транскрипції їх гену [21]. Поки ці та інші класичні дослідження, що часто цитуються, припускають адренергічну гіперреактивність міокарда при гіпертиреозі за рахунок збільшення кількості  $\beta$ -АР, інші роботи [22,23] з трансгенними мишами з надмірною експресією  $\beta$ -АР, показали, що не зважаючи на 400 кратну оверекспресію рецепторів, не має пропорційного збільшення сайтів зв'язування чи рецептор стимульованого підвищення продукції цАМФ. Це дозволяє припустити, що при гіпертиреозі розвиваються зміни в інших компонентах каскаду системи  $\beta$ -адренорецепції [15].

Ген  $\beta_1$ -АР локалізований в хромосомі 10q24-26. Відомо два клінічно-значущих поліморфізми,

пов'язані з односторонніми замінами: в позиції 49 (позаклітинний N-термінальний сайт), асоційований з заміною амінокислоти серина (Ser) на гліцин (Gly) та в позиції 389 (внутрішньоклітинний карбоксилтермінальний сайт) – з заміною аргініну (Arg) на гліцин. Частота алелі Gly в європейській популяції становить 0,23 [24]. Передбачається, що ці варіанти  $\beta_1$ -АР відіграють важливу роль у клінічному перебігу СН. Існують дані про більшу тривалість перебування у стаціонарі пацієнтів-носіїв алеля Gly389 поліморфізму Arg389Gly, яким було проведено кардіохірургічне втручання. Були очікування, що носії генотипу Arg389Arg (CC) матимуть нижчий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), ніж люди з «диким» генотипом (GG). Тим часом оцінка його впливу на перебіг серцевої патології дала набагато скромніші результати.

Ми не отримали вірогідних даних про асоціацію поліморфізму Gly389Arg гена  $\beta_1$ -АР з впливом ЛТ щодо перебігу СН.

Іншим частим поліморфізмом гена  $\beta_1$ -АР – є заміна амінокислоти серина (алель А) на гліцин (алель G) в 49-му положенні (Ser49Gly). Частота алелі Gly становить 0,14 в європейській популяції [25]. Дослідження *in vitro* показали, що гомозиготи по Ser (генотип AA) мають нижчу функціональну активність аденілатциклази в порівнянні з носіями алелі G, але більш чутливі до стимуляції адреналіном [26].

Нам не вдалося отримати вірогідних даних про асоціацію поліморфізму Gly49Ser гена  $\beta_1$ -АР з впливом ЛТ на перебіг СН.

Ген  $\beta_2$ -АР локалізується в хромосомі 5q31\_32. У той час, як  $\beta_1$ -АР тільки активують G-протеїн (Gs),  $\beta_2$ -АР також можуть його пригнічувати (Gi), зменшуючи продукцію цАМФ [14]. Наслідки перехресних взаємодій, що виникають між білками Gs і Gi, активованими  $\beta_2$ -АР залишаються не повністю зрозумілими [14]. Їх фізіологічне значення, ймовірно, полягає у налаштуванні  $\beta$ -адренергічної чуйності [15]. Крім того, така одночасна активація  $\beta_2$ -адренорецепторами цих протилежних шляхів породжує незалежні сигнали, що підвищують специфічність рецепторів. Наприклад, у культивованих клітинних моделях «чистих»  $\beta_1$ - або  $\beta_2$ -АР, активація  $\beta_1$ -АР індукує апоптоз. Тоді як стимуляція «чистого»  $\beta_2$ -АР активує одночасно проапоптотичні та антиапоптотичні сигнали, що призводять до клітинного виживання, а не загибелі, як у моделі  $\beta_1$ -АР [27]. Цю велику складність у біології системи адренергічного каскаду передачі сигналів системи  $\beta$ -АРі потрібно мати на увазі, аналізуючи дані, щодо впливу ГЦЗ на  $\beta$ -адренергічну чутливість у серці [15]. Значущими мутаціями гена  $\beta_2$ -АР є Gly16Arg, Gln27Glu, Val34Met і Thr164Ile. Gly16Arg та Gln27Glu знаходяться в позаклітинній частині рецептора, в той час як Thr164Ile – на трансмембранному домені, а Val34Met є рідкісною мутацією в першому трансмембранному порталі домені. Пропорція малих  $\beta_2$ -АР поліморфізмів в популяції виглядає наступним чином: Arg16, Glu27, Ile164 – 39%, 43% і менше 5% відповідно, з рідкісною пропорцією Met34 [14]. Для деяких поліморфізмів показана міжгенетична варіабельність в частоті алелей: Gln27Glu у європейців зустрічається з частотою 35%, у афроамериканців – 21%, у китайців – 7%. Однонуклеотидна заміна цитозину (C) на гуанін (G) в положенні 79 гена  $\beta_2$ -АР призводить до заміни глютаміна (Gln) на глютамінову кислоту (Glu) в 27 кодоні (rs1042714). Алель C називають «дикий типом», оскільки найчастіше зустрічається в популяції, а алель глютамінової кислоти, зустрічається рідше, тому називається «мутантним». Алельні частоти C та G в загальній популяції складають 0,55/0,45 відповідно. За даними літератури, асоціація поліморфізму Gln27Glu  $\beta_2$ -АР з клінічним перебігом СН досить неоднозначна. В 2002 році була досліджена толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з компенсованою СН та виявлено, що хворі з Arg16/Glu27 мали більшу витривалість, порівнюючи до групи з Gli16/Gln27 поліморфізмом. У ході аналізу було виявлено, що поліморфізм  $\beta_2$ -АР Arg16 та Gln27 можуть бути пов'язані з нижчим ризиком СН. У той же час, інші вчені в 2004 році дослідили 256 випадків СН, звертаючи увагу на поліморфізми  $\beta_1$ -АР Arg389Gly,  $\beta_2$ -АР Arg16Gly і Gln27Glu, але не знайшли значної кореляції з СН [24]. У двох дослідженнях вивчався вплив поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР на ризик розвитку та прогресування СН. В Італійському дослідженні було включено 236 хворих з СН і 230 здорових добровольців. Не було виявлено асоціацій між поліморфізмами Arg16Gly, Gln27Glu та перебігом СН [24]. Інша група дослідників повідомила про результати рандомізованого дослідження з включенням великої кількості хворих з ішемічною та ідіопатичною кардіоміопатією. Не було виявлено впливу поліморфізму 16 і 27 гена  $\beta_2$ -АР на ризик розвитку та особливості перебігу СН [28].

Нам вдалося встановити дозозалежну асоціацію застосування ЛТ з поліморфізмом гена Gln27Glu (с.79C>G) гена  $\beta_2$ -АР, щодо впливу на перебіг СН. Так,

призначення ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг у гомозиготних (за С алелем (Gln27Gln) поліморфізма (с.79C>G) гена  $\beta_2$ -АР) хворих веде до зниження ризику ПГ протягом двох років (ВШ = 0,09 (0,02-0,48)). У той же час, у підгрупі хворих з гетерозиготним (С / G) генотипом виявлено підвищення ризику несприятливого перебігу СН (збільшення частоти ПГ, ВШ = 3,82 (1,29-11,31), p = 0,0087) за відсутності застосування ЛТ. На нашу думку, поясненням даного феномену може бути те, що у хворих з СН, які мають «дикий» генотип Gln27Gln розвивається більш швидке зменшення чутливості за умови гіперкатехолемії, притаманній серцевій недостатності [6], порівнюючи до хворих з генотипом Glu27. Застосування ЛТ, ймовірно, призводить до блокування цього ефекту поліморфізму.

$\beta$ -АР реалізують стимуляцію катехоламінів на внутрішньоклітинні процеси через цитозольний G-протеїн – гетеротример, що складається з трьох субодиниць: альфа, бета та гамма [13]. Активна форма G-протеїну (Gs), що, зв'язуючись з аллостеричним центром аденілатциклази, активує утворення цАМФ. цАМФ служить регулятором активності багатьох ферментів. G-протеїни експресуються в усіх клітинах людини. Найбільш частий С825Т поліморфізм гена  $\beta_3$ -субодиниці (GNB3) [29]. Не зважаючи на те, що Т поліморфізм є функціонально неактивним, він призводить до альтернативного сплайсингу екзону 9 (GNB3) і в решті-решт до „усіченої”  $\beta_3$ -субодиниці G-протеїну. Така змінена субодиниця підвищує  $\alpha$ -адренергічну активацію та пов'язана з підвищенням активності сигнальних шляхів [29]. Даний поліморфізм первинно впливає на реактивність судин та ріст кардіоміоцитів [29]. Є поодинокі та досить суперечливі результати досліджень впливу генотипу GNB3 ТТ на перебіг СН у європейців.

Нам не вдалося отримати вірогідних даних про асоціацію поліморфізму С825Т гена GNB3 з впливом ЛТ на перебіг СН.

Дане дослідження має сильні та й слабкі сторони. Переваги – характер протоколу дослідження та суворі критерії включення. Такий підхід дозволив створити відносно гомогенну групу з виключенням хворих з клінічними порушеннями функції ЩЗ, з іншою, крім НЗ, супутньою патологією, що могла б впливати на рівень гормонів та на відповідь на лікування. З іншого боку, такі критерії не дозволили сформувати велику групу хворих з НЗ, що приймали ЛТ за таким показом, як гіпотиреоз. Дослідження також обмежено 2 роками спостереження.

**Висновки.** Вроджені генетичні відмінності в шляхах  $\beta$ -адренорецепції можуть впливати на ефекти левотироксину. Так, застосування даного препарату в дозі > 0,53 мкг/кг у гомозиготних носіїв С алеля поліморфізма Gln27Glu (с.79C>G) гена  $\beta_2$ -адренорецепторів веде до зниження ризику повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності протягом двох років (ВШ = 0,09 (0,02-0,48)).

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлення чинників, що моделюють відповідь на призначення лікарських засобів у хворих з серцевою недостатністю, з урахуванням коморбідної патології та їх фармакогенетичного профілю є актуальним завданням сучасної медичної науки. Досягнення даної мети дає змогу підвищити ефективність медикаментозної терапії.

## Література

1. Garganeyeva AA, Bauer VA, Borel' KN. Pandemiya XXI veka: khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' – bremya sovremennogo obshchestva. Epidemiologicheskoye aspekty. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2014;3(29):8-12. [in Russian].
2. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, NucciPingitore DA, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1351-8.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;8:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
4. Silva JE. Catecholamines and the sympathoadrenal system in thyrotoxicosis. In: Werner & Ingbar's The thyroid. A fundamental and clinical text. Braverman LE, Utiger RD, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 642-51.
5. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. Thyroid. 2002;12:447-52.
6. Hesse C, Eisenach JH. Genetic variation in the  $\beta_2$ -adrenergic receptor: impact on intermediate cardiovascular phenotypes. Curr Pharmacogenomics Person Med. 2008;6(3):160-70.
7. Dayem Ullah AZ, Lemoine NR, Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). Nucleic Acids Res. 2012;40(Web Server issue):65-70. DOI: 10.1093/nar/gks364
8. Xu Z, Taylor JA. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. Nucleic Acids Res. 2009;37(Web Server issue):600-5. DOI: 10.1093/nar/gkp290
9. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2009;19:1167-214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110
10. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and mul-tinodular nontoxic goiters. J Endocrinol Invest. 2016;39:357-73. DOI: 10.1007/s40618-015-0391-7
11. Sole X, Guino E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006;22:1928-9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
12. Dillmann Wolfgang H. Mechanism of Action of Thyroid Hormone on the Cardiac Vascular System. Thyroid and Heart Failure. Springer-Verlag: Italia; 2009. p. 45-54.
13. Naga Prasad SV, Nienaber J, Rockman HA. Beta-adrenergic axis and heart disease. Trends Genet. 2001;17:44-9.
14. Xiao RP. Beta-adrenergic signaling in the heart: dual coupling of the beta2-adrenergic receptor to G(s) and G(i) proteins. Sci STKE. 2001;2001:RE15.
15. Carvalho-Bianco K, Reed Larsen. Thyroid Hormone and Adrenergic Signaling. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48(1):171-5.
16. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on the  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptor system and adrenergic responsiveness. Endocr Rev. 1983;4:378-88.
17. Pracyk JB, Slotkin TA. Thyroid hormone differentially regulates development of beta-adrenergic receptors, adenylate cyclase and ornithine decarboxylase in rat heart and kidney. J Dev Physiol. 1991;16:251-61.
18. Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. Circulation. 1997;96:592-8.
19. Novotny J, Bourova L, Malkova O, Svoboda P, Kolar F. G-proteins, beta-adrenoreceptors and beta-adrenergic responsiveness in immature and adult rat ventricular myocardium: influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism. J Mol Cell Cardiol. 1999;31:761-72.
20. Bahouth SW. Thyroid hormones transcriptionally regulate the beta 1-adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocytes. J Biol Chem. 1991;266:15863-9.
21. Bahouth SW, Cui X, Beauchamp MJ, Park EA. Thyroid hormone induces beta1-adrenergic receptor gene transcription through a direct repeat separated by five nucleotides. J Mol Cell Cardiol. 1997;29:3223-37.
22. Zolk O, Kilter H, Flesch M, Mansier P, Swynghedauw B, Schnabel P, et al. Functional coupling of overexpressed beta 1-adrenoceptors in the myocardium of transgenic mice. Biochem Biophys Res Commun. 1998;248:801-5.
23. Heubach JF, Trebess I, Wettwer E, Himmel HM, Michel MC, Kaumann AJ, et al. L-type calcium current and contractility in ventricular myocytes from mice overexpressing the cardiac beta 2-adrenoceptor. Cardiovasc Res. 1999;42:173-82.
24. Covolo L, Gelatti U, Metra M, Nodari S, Picciché A, Pezzali N, et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. Eur Heart J. 2004;25:1534-41. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.015
25. Aquilante CL, Yarandi NH, Cavallari LH, Andrisin TE, Terra SG, Lewis JF, et al.  $\beta$ -Adrenergic receptor gene polymorphisms and hemodynamic response to dobutamine during dobutamine stress echocardiography. The Pharmacogenomics J. 2008;8:408-15. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500490
26. Levin M, Marullo S, Muntaner O, Andersson B, Magnusson Y. The myocardium pro-protective Gly 49 variant of the beta1 adrenergic receptor exhibits of constitutive activity and increased desensitization and down regulation. J Biol Chemistry. 2002;277:30429-35. DOI: 10.1074/jbc.M200681200
27. Zhu WZ, Zheng M, Koch WJ, Lefkowitz RJ, Kobilka BK, Xiao RP. Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1607-12.
28. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Hinds A, Kang MY, Druley TE, Vallania FL, et al. Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. J Clin Invest. 2010;120:280-9. DOI: 10.1172/jci39085
29. Sheppard R, Hsich E, Damp J, Elkayam U, Kealey A, Ramani G, et al. Investigators GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy. Results of the Multicenter Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy Study. Circulation: Heart Failure. 2016;9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002683

### ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНІВ СИСТЕМИ $\beta$ -АДРЕНОРЕЦЕПЦІЇ ТА ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Гальчинська В. Ю., Бондар Т. М.

**Резюме.** Мета: вивчити асоціації поліморфізмів генів системи  $\beta$ -адренорецепції з впливом левотироксину (ЛТ) щодо перебігу серцевої недостатності (СН) у хворих з нетоксичним зобом (НЗ).

**Об'єкт і методи дослідження.** Включено 218 хворих з СН на фоні післяінфарктного кардіосклерозу. У всіх хворих було діагностовано НЗ. Виконувалося генотипування за 4 поліморфізмами (Gly389Arg гена  $\beta_1$ -адренорецепторів ( $\beta_1$ -AP), Ser49Gly гена  $\beta_1$ -AP, Gln27Glu гена  $\beta_2$ -AP та Ser275 гена  $\beta_3$ -субодиниці G-протеїна (GN $\beta_3$ )) за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції. Проводили ехокардіоскопію та ультразвукове дослідження щитоподібної залози. 109 хворих отримували ЛТ з приводу НЗ. Вивчали перебіг СН протягом 2 років.

**Результати дослідження.** Застосування ЛТ з приводу НЗ зменшує ризик повторної госпіталізації (ПГ) хворих з СН (ВШ = 0,490 (0,281-0,857),  $p = 0,018$ ). Виявлено тенденційне зниження ризику досягнення

комбінованої кінцевої точки (на 27,9 %,  $p = 0,074$ ). Аналіз не виявив вірогідних асоціацій впливу застосування ЛТ на частоту ПГ з поліморфізмами генів системи  $\beta$ -адренорецепції. Поділ пацієнтів на групи за дозою ЛТ (згідно до ROC-аналізу) дозволив виявити, що застосування препарату в дозі  $> 0,53$  мкг/кг у гомозиготних носіїв С алелля поліморфізма Gln27Glu (с.79C>G) гена  $\beta_2$ -АР веде до зниження ризику ПГ протягом двох років (ВШ = 0,09 (0,02-0,48)). У підгрупі хворих з гетерозиготним (С / G) генотипом виявлено підвищення ризику несприятливого перебігу СН (збільшення частоти ПГ, ВШ = 3,82 (1,29-11,31),  $p = 0,0087$ ) за відсутності застосування ЛТ. Не виявлено вірогідних залежностей ефекту ЛТ на плин СН з іншими поліморфізмами генів системи  $\beta$ -адренорецепції.

**Висновки.** Вроджені генетичні відмінності в шляхах  $\beta$ -адренорецепції можуть впливати на ефекти левотироксину. Так, застосування даного препарату в дозі  $> 0,53$  мкг/кг у гомозиготних носіїв С алелля поліморфізма Gln27Glu (с.79C>G) гена  $\beta_2$ -адренорецепторів веде до зниження ризику повторної госпіталізації у зв'язку із декомпенсацією серцевої недостатності протягом двох років.

**Ключові слова:** серцева недостатність, нетоксичний зоб, ген, поліморфізм,  $\beta$ -адренорецептор, левотироксин.

### ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ СИСТЕМЫ $\beta$ -АДРЕНОРЕЦЕПЦИИ И ВЛИЯНИЕ ЛЕВОТИРОКСИНА НА ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Пивовар С. Н., Рудык Ю. С., Лозык Т. В., Гальчинская В. Ю., Бондарь Т. Н.

**Резюме.** Цель: изучить ассоциации полиморфизмов генов системы  $\beta$ -адренорецепции с влиянием левотироксина (ЛТ) на течение сердечной недостаточности (СН) у больных с нетоксическим зобом (НЗ).

**Объект и методы исследования.** Включено 218 больных с СН на фоне постинфарктного кардиосклероза. У всех больных был диагностирован НЗ. Выполнялось генотипирование по 4 полиморфизмам (Gly389Arg гена  $\beta_1$ -адренорецепторов  $\beta_1$ -АР), Ser49Gly гена  $\beta_1$ -АР, Gln27Glu гена  $\beta_2$ -АР и Ser275 гена  $\beta_3$ -субъединицы G-протеина (GN $\beta_3$ ) при помощи полимеразной цепной реакции. Проводили эхокардиоскопию и ультразвуковое исследование щитовидной железы. 109 больных получали ЛТ в связи с НЗ. Изучали течение СН на протяжении 2 лет.

**Результаты исследования.** Применение ЛТ в связи с НЗ уменьшает риск повторной госпитализации (ПГ) больных с СН (ОШ = 0,490 (0,281-0,857),  $p = 0,018$ ). Выявлено тенденциозное снижение риска достижения комбинированной конечной точки (ККТ) (на 27,9%,  $p = 0,074$ ). Анализ не выявил достоверных ассоциаций влияния применения ЛТ на частоту ПГ с полиморфизмом генов системы  $\beta$ -адренорецепции. Разделение пациентов на группы с дозой ЛТ (согласно данным ROC-анализа) позволило выявить, что применение препарата в дозе  $> 0,53$  мкг/кг у гомозиготных носителей С-аллели полиморфізма Gln27Glu (с.79C> G) гена  $\beta_2$ -АР ведет к снижению риска ПГ на протяжении двух лет (ОШ = 0,09 (0,02-0,48)). В подгруппе больных с гетерозиготным (С / G) генотипом выявлено повышение риска неблагоприятного течения СН (увеличение частоты ПГ, ОШ = 3,82 (1,29-11,31),  $p = 0,0087$ ) при отсутствии применения ЛТ. Не выявлено достоверных зависимостей эффекта ЛТ на течение СН с другими полиморфизмами генов системы  $\beta$ -адренорецепции.

**Выводы.** Врожденные генетические различия в путях  $\beta$ -адренорецепции могут влиять на эффекты левотироксина. Применение данного препарата в дозе  $> 0,53$  мкг/кг у гомозиготных носителей С аллели полиморфізма Gln27Glu (с.79C> G) гена  $\beta_2$ -адренорецепторов ведет к снижению риска повторной госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности на протяжении двух лет.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, нетоксический зоб, ген, полиморфизм,  $\beta$ -адренорецепторы, левотироксин.

### POLYMORPHISM OF GENES OF THE $\beta$ -ADRENORECEPTION SYSTEM AND THE EFFECT OF LEVOTYROXINE ON THE COURSE OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH NON-TOXIC GOITER

Pyvovar S. M., Rudyk Yu. S., Lozyk T. V., Galchinska V. Yu., Bondar T. M.

**Abstract.** Heart failure (HF) is an important medical, social and economic problem. The incidence, occurrence and mortality from this pathology are still high today, and the prognosis remains unfavorable. Optimizing existing and developing new treatment strategies is important for HF. The interest in the role of thyroid hormones in HF has increased over the last decade. Experimental and clinical studies have shown that thyroid hormones counteract the progression of HF, probably due to genomic and non-genomic effects in the myocardium, heart vessels and the whole body. In modern standards of HF treatment, the use of thyroid hormones, in the absence of hypothyroidism, is not recommended. In addition, at non-toxic goiter (NG), the most common thyroid pathology, levothyroxine (LT) is a recognized treatment strategy, even in the absence of organ hypofunction. This makes it possible to study the effects of LT in HF.

**Aim:** to study the associations of gene polymorphisms of the  $\beta$ -adrenoreception system with the effect of levothyroxine on the course of heart failure in patients with non-toxic goiter.

**Object and research methods.** In the study 218 patients with heart failure on the background of post-infarction cardiosclerosis were included. All patients were diagnosed with NG. 109 patients received LT in connection with NG. Genotyping was performed for 4 polymorphisms (Gly389Arg of the  $\beta_1$ -receptor gene ( $\beta_1$ -AR), Ser49Gly of the  $\beta_1$ -AR gene, Gln27Glu of the  $\beta_2$ -AR gene and Ser275 of the  $\beta_3$ -subunit of G-protein (GN $\beta_3$ )) using polymerase chain reaction. Echocardiography and ultrasound of the thyroid gland were performed. We studied the course of heart failure for 2 years.

**Results.** Use of LT in connection with NG reduces the risk of re-hospitalization (RH) of patients with heart failure (Odds ratio (OR) = 0.490 (0.281-0.857),  $p = 0.018$ ). A tendentious decrease in the risk of achieving a combined

endpoint was revealed (by 27.9%,  $p = 0.074$ ). The analysis did not reveal any reliable associations of the effect of the use of LT on the frequency of RH with the polymorphism of genes of the  $\beta$ -adrenoreception system. The division of patients into groups by LT dose (according to the ROC analysis) revealed that the use of the drug at a dose of  $> 0.53 \mu\text{g}/\text{kg}$  in homozygous carriers of the C-allele of Gln27Glu polymorphism (c.79C> G) of the  $\beta 2$ -AR gene leads to reduce the risk of RH over two years (OR = 0.09 (0.02-0.48)). In the subgroup of patients with a heterozygous (C / G) genotype, an increase in the risk of an adverse course of heart failure (an increase in the incidence of RH, OR = 3.82 (1.29-11.31),  $p = 0.0087$ ) was detected in the absence of LT treatment. No reliable association of LT effect on the course of heart failure with other polymorphisms of the  $\beta$ -adrenoreceptor system genes were revealed.

**Conclusions.** Congenital genetic differences in the pathways of  $\beta$ -adrenoreception may modulate effects of levothyroxine. The use of this drug at a dose of  $> 0.53 \mu\text{g}/\text{kg}$  in homozygous carriers of the C allele of the Gln27Glu polymorphism (c.79C> G) of the  $\beta 2$ -adrenoreceptor gene reduces the risk of re-hospitalization due to decompensation of the heart failure for two years.

**Key words:** heart failure, non-toxic goiter, gene, polymorphism,  $\beta$ -adrenoreceptors, levothyroxine.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 08.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-188-192

УДК 616.12-008.33:[616.379-008.64+613.25]

Псарьова В. Г.

### ДЕТЕРМІНАНТИ ФОРМУВАННЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПИ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Сумський державний університет (м. Суми)

valentinapsareva27@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фізіотерапії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно-молекулярні і нейрогуморальні механізми ремоделювання організмів-мішеней, їх взаємозв'язки і корекція у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням», № державної реєстрації 0117U006894.

**Вступ.** У більшості публікацій, присвячених гіпертонічній хворобі, можна зустріти сформульоване з різним ступенем категоричності, але незмінне за своєю суттю твердження про те, що етіологія гіпертонічної хвороби (есенціальної гіпертонії) до цих пір залишається нерозкритою. У кращому випадку наводяться відомості про багатофакторне походження захворювання з подальшим більш-менш повним перерахуванням цих факторів: генетична схильність, надмірна вага і ожиріння, малоактивний спосіб життя, куріння, діабет, хвороби нирок, дієта, багата жирами і сіллю. Ймовірно, список можна продовжити, але це не прояснює питання про етіологію гіпертонічної хвороби, дуже важко оцінити причинну роль кожного з цих факторів в походженні хвороби у конкретного пацієнта з розвитком в наступному серцево-судинних ускладнень [1,2].

Пошуки експериментальних і клінічних обґрунтувань причин виникнення АГ поки не знайшли єдиного концептуального і консенсусного рішення. Часте поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози або цукровим діабетом 2 типу у пацієнтів з ожирінням привертало увагу багатьох видатних клініцистів [3-6,7].

За даними більшості дослідників, найбільш значущими серед предикторів ГХ і ожиріння є саме спадкові фактори ризику. В той же час, незважаючи на істотні успіхи генетичних досліджень, існують досить суперечливі погляди на роль експресії генів та генетичного поліморфізму в розвитку і перебігу захворювань у різних популяціях хворих [8-11,12-14].

**Мета роботи** полягала в оцінці факторів, які мають основне значення у формуванні групи гіпертензивних пацієнтів з різною масою тіла та цукровим діабетом 2-го типу.

**Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.** Було обстежено 340 пацієнтів із ГХ віком від 45 до 55 років, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні й відповідали критеріям включення. До першої групи ввійшло 200 пацієнтів із ГХ в поєднанні з ожирінням I-II ступенів, до другої групи – 50 пацієнтів із ГХ і нормальною масою тіла, до третьої групи – 50 пацієнтів із ГХ і надлишковою масою тіла, до четвертої – 40 хворих на ГХ та цукровий діабет (ЦД) 2 типу в поєднанні з ожирінням I-II ступенів.

Критерії включення до дослідження: ГХ II стадії, 2-го ступеня; ожиріння I ступеня (ІМТ – 30–34,9), ожиріння II ступеня (ІМТ – 35–39,9), абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005): об'єм талії  $>94$  см для чоловіків і  $>80$  см – для жінок; ЦД 2 типу, хронічна серцева недостатність (ХСН) I-II функціональних класів (ФК); збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нормокреатинінемія, відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); вік пацієнтів – 45–55 років.

Критерії виключення з дослідження: наявність супутньої патології в пацієнтів із ГХ (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, тяжкі порушення ритму й провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси); ГХ III стадії, 3-го ступеня; ожиріння III ступеня; цукровий діабет 1-го і 2-го типів; ХСН III-IV ФК; помірно знижена і знижена ФВ ЛШ; знижена ШКФ, наявність протеїнурії; вік пацієнтів – менше ніж 45 і більше ніж 55 років; відмова пацієнтів від дослідження.

Фізикальне обстеження пацієнтів включало вимірювання зросту, маси тіла та розрахунку ІМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ :