

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГЕРАСИМЧУК УЛЬЯНА СЕРГІЇВНА

УДК 616.12-008.331.1-056.257-092-078-085(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГАЛАНІНУ ТА АДІПОНУТРИНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ У.С. Герасимчук

Науковий керівник: Кадікова Ольга Ігорівна, доктор медичних наук, доцент

м. Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Герасимчук У.С. Клініко-патогенетичне значення галаніну та адіпонутріну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», галузь знань 22 «Охорона здоров'я» – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2023.

Захист відбудеться у Харківському національному медичному університеті.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) на сьогодні є одним з найбільш часто зустрічаємих серцево-судинних захворювань (ССЗ), більш того, підвищений артеріальний тиск (АТ) є основним фактором розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті в Європі й у світі. Згідно з офіційною статистикою, загальна поширеність ГХ в Європі серед дорослих осіб становить 30 – 45%. В Україні в порівнянні з Європою поширеність ГХ становить 34 968 хворих на 100 тис. населення. Пацієнти з ГХ, як правило, мають одну, а частіше кілька супутніх патологій. Однією з основних причин цієї тенденції є поширеність ожиріння, яка стає одним із провідних факторів ризику підвищення АТ. Поширеність ожиріння неухильно зростає і в Україні. Останнім часом основна увага науковців зосереджена на вивченні адипокінів за умов надмірної маси тіла та ожиріння оскільки, можливо, порушення адипокінового обміну є одним з ключових процесів у розвитку ГХ.

У зв'язку з цим була визначена наступна мета нашого дослідження: удосконалити діагностику, лікування та прогнозування перебігу ГХ за супутнього ожиріння на підставі вивчення патогенетичної ролі галаніну й адіпонутріну та встановити їх зв'язки з порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів шляхом комплексного оцінювання вищезазначених показників.

Проведено комплексне обстеження 107 хворих на ГХ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська

клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України. Серед них 67 – з діагнозом гіпертонічна хвороба з супутнім ожирінням та 40 без ожиріння. Відповідно до мети та задач дослідження усі пацієнти були поділені на підгрупи залежно від коморбідності. Вік пацієнтів в обстеженій виборці складав від 32 до 79 років (середній вік $58,6 \pm 9,88$ років). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Середній вік практично здорових осіб склав $45,6 \pm 13,2$ років (від 22 до 62 років). Серед них чоловіків – 10 (50 %), жінок – 10 (50 %).

Після первинного обстеження, для визначення динаміки адипокінового обміну (рівнів галаніну (GAL) та адіпонутрину (ADPN) рандомізованій виборці пацієнтів було призначено схеми комбінованого антигіпертензивного лікування, в залежності від яких пацієнтів було розділено на дві клінічні групи: 1-а клінічна група – пацієнти, яким була призначена комбінація антагоністу рецепторів ангіотензину II (АРА II) з діуретиком: валсартан 80 мг/добу з гідрохлортиазидом 12,5 мг/добу; 2-а клінічна група – пацієнти, які отримували комбінацію інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) із діуретиком: еналаприл 10 мг/добу з гідрохлортиазидом 12,5 мг/добу. При неможливості досягнення цільових рівнів АТ в терапії, до вказаних вище фіксованих комбінацій лікування додатково додавався антагоніст кальцію (АК) – амлодипін 5 мг/добу.

Діагноз ГХ за наявності або відсутності супутнього ожиріння був встановлений на госпітальному етапі в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради. Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2012 р. № 384 Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» від 2017 р. та рекомендацій Європейського товариства кардіологів /Європейського товариства гіпертензії (ESC / ESH) 2018 р. виконані обов'язкові клінічні, клініко-лабораторні та інструментальні дослідження.

За результатами проведеного дослідження виявлено достовірне підвищення рівня нейропептиду GAL в сировотці крові в 4,8 разів у порівнянні з групою контролю: 146,49 (53,86 – 164,72) проти 30,58 (28,07 – 31,90) пкг/мл ($p < 0,001$) та з'ясовано, що рівень GAL у сироватці крові збільшувався в міру підвищення цифр АТ, що також підтверджувалось наявністю прямого кореляційного зв'язку нейропептида GAL з систолічним ($r=0,60$; $p < 0,05$), діастолічним ($r=0,33$; $p < 0,05$) та пульсовим АТ ($r=0,53$; $p < 0,05$). У пацієнтів з ГХ 3 ступеня GAL перевищував у 3,3 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з пацієнтами ГХ 1-го ступеня та у 2,7 рази ($p < 0,001$) – в порівнянні з пацієнтами ГХ 2-го ступеня, окрім цього встановлено характерне збільшення сироваткових рівнів GAL відповідно до більш тривалого перебігу ГХ. При тривалості ГХ більше 10 років рівень GAL перевищував показник при тривалості до 5 років включно в 2,85 разів ($p < 0,01$) та в 2,77 разів ($p < 0,01$) цей показник у разі наявної ГХ впродовж 6 – 10 років.

З'ясовано, що в пацієнтів при коморбідному перебігу ГХ та ожиріння є достовірне підвищення сироваткового рівня ADPN в 3,3 рази в порівнянні з контрольною групою: 5,16 (2,78 – 11,33) проти 1,55 (1,37 – 1,68) пкг/мл ($p < 0,001$), але при цьому ступінь ГХ не впливав на рівень останнього. У свою чергу аналіз розподілу за тривалістю ГХ в даній групі пацієнтів продемонстрував залежність рівня ADPN від тривалості ГХ в даній групі пацієнтів, а саме понад 5-ти років. Продемонстровано, що в усіх групах хворих на ГХ та ожиріння ADPN є достовірно підвищеним та його сироватковий рівень підвищувався відповідно ступеню ожиріння.

Показано, що у всіх підгрупах пацієнтів з ГХ та ожирінням з різним індексом маси тіла (ІМТ) рівень GAL достовірно підвищений порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) і максимальний рівень GAL відзначено у групі пацієнтів з супутнім ожирінням III ступеня (166,5 (63,45 – 170,05) пкг/мл).

Встановлені патогенетичні взаємозв'язки між порушеннями рівня GAL та ADPN з показниками ліпідного й вуглеводного обміну в ході кореляційного аналізу, а саме: наявність прямого кореляційного зв'язку нейропептида GAL з холестеринем ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ($r=0,30$; $p < 0,05$); ADPN з

тригліцеридами (ТГ) ($r=0,34$; $p<0,05$), з ХС ЛПДНЩ ($r=0,34$; $p<0,05$) та з ІМТ ($r=0,90$; $p<0,05$).

Встановлено, що сироватковий рівень GAL у хворих на ГХ та ожиріння вище у осіб жіночої статі та більш високі його значення саме в групі з ГХ 3 ступеня. У пацієнтів з даною коморбідною патологією більш високі сироваткові рівні ADPN констатовані у чоловіків, але з урахуванням ступеня ожиріння ці показники превалюють саме у жінок з ожирінням II-III ступеню. Виходячи з вищесказаного, рівень АТ та значення ІМТ (ступінь ГХ та ступінь ожиріння) надають можливість розглядати ГХ в поєднанні з ожирінням (чи ГХ та ожиріння) в якості провокуючих факторів підвищення сироваткових рівнів GAL та ADPN.

Доведена краща ефективність комбінації АРА II (валсартан) з діуретиком (гідрохлортіазид) у порівнянні з іАПФ (еналаприл) з діуретиком (гідрохлортіазид) у лікуванні хворих на дану коморбідну патологію на прикладі визначення рівня GAL та ADPN. У осіб, які отримували валсартан з гідрохлортіазидом встановлено достовірне зниження рівня GAL на 29,81% порівняно з його рівнем до лікування (151,37 (61,80 – 171,59) проти 106,25 (48,87 – 142,19) пкг/мл ($p<0,01$) та ADPN на 21,42% порівняно з рівнем до лікування (10,55 (4,24 – 16,79) проти 8,29 (3,77 – 10,40) пкг/мл ($p<0,01$). В групі пацієнтів, які приймали еналаприл з гідрохлортіазидом зниження сироваткових рівнів вивчаємих адипокінів також було достовірним, але відсоток зниження був меншим: рівень GAL зменшився на 20,08% (159,79 (63,45 – 170,05) проти 127,71 (49,86 – 143,32) пкг/мл ($p<0,01$) та на 16,02% рівень ADPN (6,99 (3,12 – 13,02) проти 5,87 (2,71 – 12,96) пкг/мл ($p<0,01$).

Таким чином, наукова новизна полягає у встановленні взаємообтяжливого впливу ГХ та ожиріння на підставі комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження. Зокрема, розширені наукові дані відносно патогенетичної ролі адипокінів (GAL та ADPN) у взаємозв'язку з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональними змінами міокарда у хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням. Доведено, що коморбідний перебіг асоційовано зі збільшенням рівня ADPN в сироватці крові відповідно до зростання ступеня ожиріння та тривалості ГХ, а сироваткові рівні нейропептиду GAL не

залежали від антропометричних даних пацієнтів. Встановлені взаємозв'язки між гормонами жирової тканини та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки, що дозволяє розглядати GAL та ADPN як ланку патогенезу з'єднуючу гіпертензію, дисліпідемію, системне запалення та ремоделювання міокарда у хворих на ГХ та ожиріння. Проаналізовано та оцінено прогностичну значущість сироваткових рівнів адипокінів у прогресуванні ГХ та ожиріння. Доведено ефективність застосування валсартану з гідрохлортіазидом у якості антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ та ожиріння, що сприяло нормалізації АТ й адипокінової дисфункції в порівнянні з використанням еналаприлу та гідрохлортіазиду.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що визначення сироваткових рівнів GAL та ADPN у хворих на ГХ та ожиріння сприятиме оптимізації діагностики коморбідності і дозволяє лікарю-терапевту, кардіологу у практичній роботі підвищити якість прогнозу. Результати проведеного дослідження вказують на потребу контролю показників вуглеводного, ліпідного та адипокінового обмінів у вигляді GAL та ADPN і з врахуванням маси тіла пацієнтів, оскільки встановлено, що за умов ожиріння перебіг ГХ асоційовано з більш тривалим і важким перебігом, що може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики. Із метою підвищення ефективності лікування, враховуючи позитивний вплив на гуморальні та метаболічні показники, у хворих на ГХ та ожиріння перевагу слід надавати призначенню комбінації валсартану та гідрохлортіазиду у якості антигіпертензивної терапії.

Здобувачкою особисто обґрунтована актуальність поставленого питання для вивчення та обран науковий напрямок її дослідження, визначена мета, сформульовані завдання дослідження, здійснений патентно-інформаційний пошук, розроблений план та методологія дослідження. Авторкою проведений клінічний етап дослідження, який містив у собі добір хворих згідно критеріям включення та виключення, комплексне клінічне обстеження хворих із використанням загально-клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Дисертанткою особисто створена електронна база даних, проведена статистична обробка,

проаналізовані й узагальнені отримані результати. Здобувачкою оцінено динаміку вивчаємих показників на тлі проведеного лікування, власноруч написані всі розділи дисертаційної роботи. На основі даних, отриманих у ході дослідження, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації, впроваджено результати дослідження в практичну роботу закладів охорони здоров'я та навчальний процес, підготовлена та оформлена дисертаційна робота до друку.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів України: кардіологічного відділення КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр» Івано-Франківської обласної ради, кардіологічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

Ключові слова: галанін, адіпонутрін, гіпертонічна хвороба, адипокіни, ожиріння, метаболічні порушення, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, лікування, коморбідність, прогнозування.

SUMMARY

Herasymchuk Uliana. Clinical and pathogenetic significance of galanin and adiponutrin in patients with hypertension combined with obesity – Manuscript copyright qualifying scientific work.

Ph.D. thesis, specialty 222 «Medicine», specialization «Internal diseases», field of study 22 «Health care». – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2023.

The defense will be held at Kharkiv National Medical University.

Today, hypertension is one of the most common cardiovascular diseases (CVD), moreover, high blood pressure (BP) is becoming the main factor in the development of cardiovascular complications and premature death in Europe and the world. According to official statistics, the overall prevalence of hypertension in Europe among adults is 30 - 45%. In Ukraine, compared to Europe, the prevalence of hypertension is 34 968 patients per 100 000 population. Patients with hypertension, as a rule, have one, and more often several accompanying pathologies. One of the main reasons for this trend is the prevalence of obesity, which is becoming one of the leading risk factors for increased blood pressure. The prevalence of obesity is steadily increasing in Ukraine as well. Recently, the main attention of scientists has been focused on the study of adipokines in conditions of overweight and obesity, since it is possible that a violation of adipokine metabolism is one of the key processes in the development of hypertension.

In this regard, the following aim of our research was determined: to improve the diagnosis, treatment and forecasting of the course of hypertension with accompanying obesity based on the study of the pathogenetic role of galanin and adiponutrin and to establish their relationship with disorders of lipid and carbohydrate metabolism through a comprehensive assessment of the above indicators.

A comprehensive examination of 107 patients with hypertension, who were receiving inpatient treatment at the Communal non-profit enterprise "City Clinical Hospital № 27" of the Kharkiv City Council, which is a basic medical institution, was conducted

Department of Internal Medicine № 2, Clinical immunology and allergology named after academician L.T. Malaya Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. Among them, 67 were diagnosed with hypertension with accompanying obesity and 40 without obesity. According to the purpose and objectives of the study, all patients were divided into subgroups depending on comorbidity. The age of patients in the examined sample ranged from 32 to 79 years (average age $58,6 \pm 9,88$ years). The control group consisted of 20 practically healthy people. The average age of practically healthy persons was $45,6 \pm 13,2$ years (from 22 to 62 years). Among them there are 10 (50%) men and 10 (50%) women.

After the initial examination, in order to determine the dynamics of adipokine metabolism (galanin (GAL) and adiponutrin (ADPN) levels), a randomized sample of patients was assigned a regimen of combined antihypertensive treatment, in depending on which patients were divided into two clinical groups: 1st clinical group - patients who were prescribed a combination of an angiotensin receptor blocker (ARB) with a diuretic: valsartan 80 mg/day with hydrochlorothiazide 12,5 mg/day; The 2nd clinical group - patients who received a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) with a diuretic: enalapril 10 mg/day with hydrochlorothiazide 12,5 mg/day. If it is impossible to achieve the target blood pressure levels in therapy, a calcium channel blockers (CCB) - amlodipine 5 mg/day was additionally added to the above fixed treatment combinations.

The diagnosis of hypertension with the presence or absence of accompanying obesity was established at the Communal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital № 27" of the Kharkiv City Council. In accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 24.05.2012 № 384 Unified clinical protocol of primary, emergency and secondary (specialized) medical care "Arterial hypertension", clinical guideline "Arterial hypertension" from 2017 and recommendations of the European Society of cardiologists / of the European Society of Hypertension (ESC/ESH) 2018, mandatory clinical, clinical-laboratory and instrumental studies were performed.

According to the results of the study, a significant increase in the level of neuropeptide GAL in blood serum was found by 4,8 times compared to the control group: 146,49 (53,86 – 164,72) versus 30,58 (28,07 – 31,90) pkg/ml ($p < 0,001$) and it was found that the level of GAL in blood serum increased as blood pressure increased, which was also confirmed by the presence of a direct correlation between GAL neuropeptide and systolic ($r = 0,60$; $p < 0,05$), diastolic ($r = 0,33$; $p < 0,05$) and pulse BP ($r = 0,53$; $p < 0,05$). In patients with hypertension of the 3rd degree, GAL exceeded by 3,3 times ($p < 0,001$) in comparison with patients with hypertension of the 1st degree and by 2,7 times ($p < 0,001$) – in comparison with the patients with hypertension of the 2nd degree, in addition, a characteristic increase in serum levels of GAL was established in accordance with a longer hypertension course. With the duration of hypertension for more than 10 years, the level of GAL exceeded the indicator for duration up to 5 years inclusive by 2,85 times ($p < 0,01$) and by 2,77 times ($p < 0,01$) this indicator in the case of existing hypertension for 6 – 10 years.

It was found that in patients with a comorbid course of hypertension and obesity, there was a significant increase in the serum level of ADPN by 3,3 times compared to the control group: 5,16 (2,78 – 11,33) versus 1,55 (1,37 – 1,68) pkg/ml ($p < 0,001$), but the degree of hypertension did not affect the level of the latter. In turn, the analysis of the distribution according to the duration of hypertension in this group of patients demonstrated the dependence of the ADPN level on the duration of hypertension in this group of patients, namely more than 5 years. It was demonstrated that in all groups of patients with hypertension and obesity, ADPN was significantly elevated and its serum level increased according to the degree of obesity.

It was shown that in all subgroups of patients with hypertension and obesity with different body mass index (BMI) the level of GAL was significantly increased compared to the control group ($p < 0,001$), and the maximum level of GAL was noted in the group of patients with concomitant obesity of the III degree (166,5 (63,45 – 170,05) pkg/ml).

Pathogenetic relationships between GAL and ADPN level disorders and indicators of lipid and carbohydrate metabolism were established during the correlation analysis, namely: the presence of a direct correlation between the GAL neuropeptide and very low-

density lipoprotein cholesterol (VLDL cholesterol) ($r=0,30$; $p<0,05$); ADPN with triglycerides (TG) ($r=0,34$; $p<0,05$), with VLDL cholesterol ($r=0,34$; $p<0,05$) and with BMI ($r=0,90$; $p<0,05$).

It was established that the serum level of GAL in patients with hypertension and obesity is higher in women and its values were higher in the group with hypertension 3 degree. In patients with this comorbid pathology, higher serum levels of ADPN were found in men, but taking into account the degree of obesity, these indicators prevail in women with II-III degrees of obesity. Based on the above, the blood pressure level and BMI value (degree of hypertension and degree of obesity) can be considered hypertension in combination with obesity (or hypertension and obesity) as triggering factors of increasing serum levels of GAL and ADPN.

The better efficiency of the combination of ARB (valsartan) with a diuretic (hydrochlorothiazide) in comparison with an ACEI (enalapril) with a diuretic (hydrochlorothiazide) in the treatment of patients with this comorbid pathology has been proven by the example of determining the level of GAL and ADPN. In people who received valsartan with hydrochlorothiazide, established a significant decrease in the level of GAL by 29,81% compared to its level before treatment (151,37 (61,80 – 171,59) vs. 106,25 (48,87 – 142,19) pkg/ml ($p<0,01$) and ADPN by 21,42% compared to the level before treatment (10,55 (4,24 – 16,79) vs. 8,29 (3,77 – 10,40) pkg/ml ($p<0,01$). In the group of patients who took enalapril with hydrochlorothiazide, the decrease in serum levels of the studied adipokines was also reliable, but the percentage of decrease was smaller: the level of GAL decreased by 20,08% (159,79 (63,45 – 170,05) vs. 127,71 (49,86 – 143,32) pkg/ml ($p<0,01$) and by 16,02% ADPN level (6,99 (3,12 – 13,02) vs. 5,87 (2,71 – 12,96) pkg/ml ($p<0,01$).

Thus, the scientific novelty consists in establishing the mutually aggravating influence of hypertension and obesity on the basis of complex clinical-laboratory and instrumental research. In particular, scientific data regarding the pathogenetic role of adipokines (GAL and ADPN) in relation to carbohydrate and lipid metabolism disorders, structural and functional changes of the myocardium in patients with hypertension in combination with obesity have been expanded. It has been proven that the comorbid course

is associated with an increase in the level of ADPN in the blood serum according to the increasing degree of obesity and the duration of hypertension, and the serum levels of the neuropeptide GAL did not depend on the anthropometric data of the patients. Interrelationships were established between adipose tissue hormones and indicators of carbohydrate and lipid metabolism, cardiohemodynamics, which allows us to consider GAL and ADPN as a link of pathogenesis connecting hypertension, dyslipidemia, systemic inflammation and myocardial remodeling in patients with hypertension and obesity. The prognostic significance of serum adipokines levels in hypertension progression and obesity was analyzed and evaluated. The efficiency of the use of valsartan with hydrochlorothiazide as an antihypertensive therapy in patients with hypertension and obesity has been proven, which contributed to the normalization of blood pressure and adipokine dysfunction in comparison with the use of enalapril and hydrochlorothiazide.

The practical significance of the obtained results is that the determination of serum levels of GAL and ADPN in patients with hypertension and obesity will contribute to the optimization of diagnosis of comorbidity and allows the treating physician, cardiologist to improve the quality of prognosis in practical work. The results of the conducted research indicate the need to control indicators of carbohydrate, lipid and adipokine exchanges in the form of GAL and ADPN and taking into account the body weight of patients, since it was established that under conditions of obesity, the course of hypertension is associated with a longer and more severe course, which can be used by practical health care institutions with the aim of improving diagnostics. In order to increase the efficiency of treatment, taking into account the positive effect on humoral and metabolic indicators, in patients with hypertension and obesity, preference should be given to the appointment of a combination of valsartan and hydrochlorothiazide as hypotensive therapy.

The acquirer personally substantiated the relevance of the question for study and selected the scientific direction of its research, determined the aim, formulated research tasks, carried out a patent and information search, developed a research plan and methodology. The author conducted the clinical stage of the study, which included the selection of patients according to inclusion and exclusion criteria, a comprehensive clinical

examination of patients using general clinical, instrumental and laboratory research methods. The dissertation student personally created an electronic database, carried out statistical processing, analyzed and summarized the obtained results. The recipient evaluated the dynamics of the studied indicators against the background of the treatment, all sections of the dissertation were written by his own hand. Based on the data obtained during the research, conclusions were formulated and practical recommendations were developed, the results of the research were implemented in the practical work of health care institutions and the educational process, a dissertation work was prepared and designed for publication.

The main provisions and conclusions of the dissertation work were implemented in the practical activities of medical and preventive institutions of Ukraine: the cardiology department of the Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Center" of the Ivano-Frankivsk Regional Council, the cardiology department of the Communal Non-Profit Enterprise Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital".

Key words: galanin, adiponutrin, hypertension, adipokines, obesity, metabolic disorders, arterial hypertension, cardiovascular diseases, treatment, comorbidity, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Adiponutrin levels in hypertensive patients depending on the degree of obesity. *INTER COLLEGAS*. 2021; № 1 (8): 10-17. (Здобувачкою проведено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Герасимчук У.С. Адипонутрін як маркер метаболічних порушень у пацієнтів на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла та ожирінням. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021; № 2 (30): 77-86. (Здобувачкою здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

3. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Adipokines in patients with hypertensive disease with obesity in the dynamics of combined antihypertensive therapy. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021; № 12 (2): 362-368. (Здобувачкою проведено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

4. Герасимчук У.С. Вплив статі на рівні галаніна та адипонутріна у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та з ожирінням. *Вісник Вінницького національного медичного університету*; 2021. Т. 25 № 2: 281-286.

5. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Galanin levels in hypertensive patients with obesity. *Wiadomości Lekarskie*; 2022 № 1: 79-84. (Здобувачкою проведено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу,

розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Герасимчук У.С., Кравчун П.Г. Галанін та ліпідний обмін. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків – 29-31 січня 2019р.) Харків, 2019. С. 98-99. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, збір та аналіз отриманого матеріалу, підготовку тез до друку).*

7. Кравчун П.Г., Герасимчук У.С. Взаємозв'язок ожиріння та адіпонутрину. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Вісімнадцяті Данилевські читання), Харків, 28 лютого - 1 березня 2019 р. Інститут проблем ендокринної патології. - Харків, 2019. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, збір та аналіз отриманого матеріалу, підготовку тез до друку).*

8. Кравчун П.Г., Герасимчук У.С. Адіпонутрин та енергетичний обмін. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб" присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої, Харків, 15-16 жовтня 2019 р., / за ред. О. М. Біловола та ін., – Харків, 2019. – 245 с., стор. 112-113. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, збір та аналіз отриманого матеріалу, підготовку тез до друку).*

9. Герасимчук У.С., Кадикова О.І. Галанін та енергетичний баланс. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 20-22 січня 2020р.). – 717 с., С. 117-119. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, збір та аналіз отриманого матеріалу, підготовку тез до друку).*

10. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Дунаєва І. П., Герасимчук У.С. Взаємозв'язок адіпонутрину з показниками ліпідного спектру у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та ожирінням. Матеріали збірника тез Науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання) (Харків – 4-5 березня 2021року) Харків, 2021. – 230 с., стор. 205-206. *(Здобувачка*

здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).

11. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Герасимчук У.С., Дунаєва І. П. Рівень адіпонурина в залежності відмінностей за статтю у осіб з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Матеріали збірника тез Науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання) (Харків – 4-5 березня 2021 року) Харків, 2021. – 230 с., стор. 204-205. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*

12. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Герасимчук У.С. Рівень галаніна в залежності від відмінностей за статтю у осіб з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні», м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.– 216 с., стор. 77. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*

13. Кадикова О.І., Герасимчук У.С. Рівень галаніна в залежності від тривалості гіпертонічної хвороби. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення», присвячену Дню Науки, Харків 21 травня 2021. –79 с. стор. 16. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*

ЗМІСТ

| | |
|--|-----|
| АНОТАЦІЯ | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | 19 |
| ВСТУП | 22 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 30 |
| 1.1. Коморбідність: гіпертонічна хвороба та ожиріння. Епідеміологія, патогенетичні причинно-наслідкові зв'язки, медико-соціальне значення | 30 |
| 1.2. Значення жирової тканини в розвитку гіпертонічної хвороби та її ускладнень | 34 |
| 1.3. Галанін та адіпонутрін – їх роль в перебігу гіпертонічної хвороби асоційованої з ожирінням | 38 |
| 1.4. Лікування гіпертонічної хвороби: сучасні аспекти терапевтичної стратегії з урахуванням особливостей комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням | 44 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 50 |
| 2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів | 50 |
| 2.2 Методи дослідження | 62 |
| 2.3. Фармакотерапія | 70 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ | 73 |
| 3.1. Рівень галаніну та адіпонутріну у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням та характер зв'язків залежно від ступеня та тривалості гіпертонічної хвороби | 73 |
| 3.2. Роль галаніну та адіпонутріну в розвитку дисфункції адипокінового обміну у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності та ступеня ожиріння | 84 |
| 3.3. Оцінка характеру взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну, ліпідного профілю, антропометричними і гемодинамічними даними та гормонами жирової тканини у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням | 89 |
| 3.4. Гендерні особливості рівнів галаніну та адіпонутріну у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням та їх особливості в перебігу даної коморбідності | 110 |

| | |
|--|-----|
| 3.5. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на показники адипокінового обміну у обстежених хворих | 120 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 125 |
| ВИСНОВКИ | 139 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 142 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 143 |
| ДОДАТОК А | 163 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|-------------|--|
| АГ | – артеріальна гіпертензія |
| АК | – антагоніст кальцію |
| АРА II | – антагоніст рецепторів ангіотензину II |
| АТ | – артеріальний тиск |
| АТ I, II | – ангіотензин I, II |
| ВЖТ | – вісцеральна жирова тканина |
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ВТ СЛШ | – відносна товщина стінок лівого шлуночка |
| ГЛШ | – гіпертрофія міокарда лівого шлуночка |
| ГХ | – гіпертонічна хвороба |
| ДАТ | – діастолічний артеріальний тиск |
| ЕКГ | – електрокардіографія |
| ЕхоКГ | – ехокардіографія |
| ЗХС | – загальний холестерин |
| іАПФ | – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту |
| ІМ | – інфаркт міокарда |
| ІММЛШ | – індекс маси міокарда лівого шлуночка |
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| ІТС (ОТ/ОС) | – співвідношення окружності талії до окружності стегон |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця |
| КА | – коефіцієнт атерогенності |
| КДО | – кінцевий діастолічний об'єм |
| КДР | – кінцевий діастолічний розмір |
| КСО | – кінцевий систолічний об'єм |
| КСР | – кінцевий систолічний розмір |
| ЛП | – ліве передсердя |
| ЛШ | – лівий шлуночок |
| ММЛШ | – маса міокарда лівого шлуночка |

| | |
|--------------------|---|
| МС | – метаболічний синдром |
| ОС | – окружність стегон |
| ОТ | – окружність талії |
| ПАТ | – пульсовий артеріальний тиск |
| ППТ | – площа поверхні тіла |
| РААС | – ренін-ангіотензин-альдостеронова система |
| САТ | – систолічний артеріальний тиск |
| СН | – серцева недостатність |
| ССЗ | – серцево-судинні захворювання |
| ССР | – серцево-судинний ризик |
| ТГ | – тригліцериди |
| ТЗСЛШ | – товщина задньої стінки лівого шлуночка |
| ТМШП | – товщина міжшлуночкової перетинки |
| ТІА | – транзиторна ішемічна атака |
| ФВ | – фракція викиду |
| ФК | – функціональний клас |
| ФР | – фактор ризику |
| ХС ЛПВЩ | – холестерин ліпопротеїдів високої щільності |
| ХС ЛПДНЩ | – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності |
| ХС ЛПНЩ | – холестерин ліпопротеїдів низької щільності |
| ХСН | – хронічна серцева недостатність |
| ХХН | – хронічна хвороба нирок |
| ЦД 2 | – цукровий діабет 2-го типу |
| ЧСС | – частота серцевих скорочень |
| ADPN | – адіпонутрін |
| ESC | – Європейське товариство кардіологів |
| ESH | – Європейське товариство гіпертензії |
| GAL | – галанін |
| GALP | – галанін-подібний пептид |
| GAL-R (-1, -2, -3) | – рецептор галаніну (-1, -2, -3) |

- HbA1c – глікозильований гемоглобін
- PNPLA3 – пататін-подібний домен, що містить 3 фосфоліпазу

ВСТУП

В Україні гіпертонічна хвороба (ГХ) складає 41,2% в структурі серцево-судинних захворювань (ССЗ); при цьому продовжується збільшення внеску цереброваскулярних та ССЗ у формування показника тягара хвороб (DALY): у жінок – на 33%, у чоловіків – на 27%, а близько 50% пов'язано із підвищеним артеріальним тиском (АТ), що вимагає реалізації як індивідуальної, так і популяційної стратегій їх профілактики [1].

Незважаючи на досягнуті успіхи в корекції окремих факторів серцево-судинного ризику, прогнозована до 2025 року кількість осіб на ГХ досягне 1,5 мільярда людей, що, безсумнівно, призведе до збільшення обумовлених випадків ГХ інвалідності та смерті [2,3]. Відмінною особливістю ГХ є високий рівень її коморбідності. Пацієнти з ГХ, як правило, мають одну, а частіше кілька супутніх патологій [4,5]. Проаналізувавши результати обстеження 30 092 пацієнтів з ГХ, J. Noh і співавт. встановили, що найбільш часті супутні захворювання в них - ожиріння (60,1%), дисліпідемія (57,6%) і гіперглікемія натще (45,1%) [6].

На жаль, дотепер не існує єдиної концепції розвитку метаболічних порушень. Одним із найважливіших чинників, що ініціює їх розвиток та прогресування, є збільшення маси тіла за рахунок надлишкового накопичення жирової тканини, котре обумовлене надлишковим споживанням висококалорійної їжі та недостатньою фізичною активністю. Споживання їжі, незбалансованої за вмістом вуглеводів та жирів, призводить до розвитку абдомінально-вісцерального ожиріння. Такий тип ожиріння характеризується надмірним утворенням жирової тканини навколо внутрішніх органів черевної порожнини [7].

При цьому в структурі нозологічних одиниць, асоційованих з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння, лідирує саме кардіоваскулярна патологія: з щорічних чотирьох мільйонів смертей у світі, пов'язаних з високим індексом маси тіла (ІМТ), понад дві третини є випадками серцево-судинної смерті [8].

Однією з основних причин цього тренда є поширеність ожиріння [8], яка стає одним із провідних факторів ризику підвищення АТ [3]. Поширеність

ожиріння неухильно зростає і в Україні. Згідно з результатами першого загальнонаціонального дослідження з поширення основних факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні, яке відповідає затвердженому ВООЗ поетапного підходу до епідагляду (STEPS) лише 2/5 (39,6%) українців мали нормальну масу тіла в 2019 році, тоді як майже 3/5 (59,1%) населення мали надлишкову масу тіла, у тому числі чверть населення (24,8%) – ожиріння [9].

Численні дослідження в різних популяціях показали наявність практично лінійного взаємозв'язку між ІМТ і рівнями систолічного і діастолічного АТ [10], а поширеність ГХ серед пацієнтів з ожирінням перевищує 60% [11]. Існує велика кількість гіпотетичних патогенетичних механізмів, за допомогою яких ожиріння може призводити до ГХ [12]. Вони включають активацію симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС); дисбаланс вазоконстрикторної та вазодилататорної відповіді на стимули; системне запалення; метаболічні порушення (у тому числі гіперінсулінемія, дисбаланс адипокінів, збільшення числа цитокінів). У даний час сприйняття жирової тканини як сховища жирних кислот і акумулятора енергії було замінено уявленням про жирову тканину як про активний ендокринний орган, який продукує гормони – адипокіни (спочатку були названі «адипоцитокіни»), біологічно активні низькомолекулярні білки [13].

Вплив адипокінів за умов надмірної маси тіла та ожиріння, можливо, є одним з ключових процесів у розвитку ГХ. При аналізі великої кількості досліджень був зроблений висновок, що характер розподілу жирової тканини, який полягає в переважанні абдомінальної вісцеральної жирової тканини (ВЖТ), є найбільш важливим фактором підвищення АТ у осіб з надмірною масою тіла та ожирінням [14-16]. Саме вісцеральний жир володіє найбільшою метаболічною активністю, і за даними недавнього дослідження є єдиним значущим предиктором розвитку інсулінорезистентності [13]. Адипокіни є одними з регуляторів чутливості до інсуліну [17], оксидативного стресу [18], енергетичного обміну, згортання крові, запальних реакцій [19], беруть участь в тромбоутворенні та атерогенезі, регуляції АТ і функцій різних органів і тканин [20]. У пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням порушується вироблення і регуляція секреції

адипокінів: секреція певних адипокінів знижується, інших - підвищується. При збільшенні маси вісцерального жиру і гіпертрофії адипоцитів порушуються процеси кровопостачання жирових клітин, виникає їх гіпоксія [21]. У відповідь на ішемію з'являються вогнища некрозу та інфільтрації жирової тканини макрофагами, що призводить до надмірного утворення прозапальних цитокінів та адипокінів, вільних жирних кислот, фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6, інгібітора активатора плазміногену-1, С-реактивного білка [22]. В результаті формуються та підтримуються локальні осередки хронічного запалення в жировій тканині, що призводить до системного запалення й виникнення захворювань, асоційованих з ожирінням. Особи з вісцеральним ожирінням знаходяться постійно в стані системного запалення [13]. Виникає і підтримується ендотеліальна дисфункція, розвивається атеросклероз [23].

На сьогодні серед недостатньо вивчених адипокінів заслуговують на увагу галанін та адіпонулін. Відомо, що нейропептид галанін регулює засвоєння їжі, пізнавальну діяльність, здійснює модуляцію діяльності нейроендокринної системи гіпофіза та продукується клітинами багатьох пухлин шлунково-кишкового тракту. Існуючі дані свідчать про те, що він може сприяти виникненню метаболічного синдрому у дорослих. Ще одним адипокіном, який можливо розглядати в якості одного з маркерів метаболічних порушень на сьогоднішній день є адіпонулін. Його участь в енергетичному метаболізмі, ліполізі тригліцеридів та інших метаболічних процесах була доведена раніше і представлена в публікаціях минулих років виключно у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), з ризиком хронічної хвороби нирок (ХХН), але даних про клінічні та експериментальні дослідження щодо визначення рівня адіпонуліна в сироватці крові хворих на гіпертензію дуже мало, і майже відсутні наукові дані про супутню патологію з ожирінням.

Не дивлячись на наведені у літературі численні експериментальні та клінічні докази взаємного обтяження ГХ та ожиріння, механізми формування патофізіологічних наслідків такої коморбідності залишаються недостатньо вичерпними, а отже актуальними на сьогодні, та потребують вивчення параметрів

ожиріння, які в свою чергу виступають факторами серцево-судинного ризику (ССР) у пацієнтів на ГХ та ожиріння.

Таким чином, у теперішній час спостерігається важливий науковий інтерес щодо ролі адипокінів у хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням, а саме галаніну та адіпонуטרину в ранній діагностиці коморбідної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Здобувачка приймала участь у виконанні науково-дослідної роботи кафедри за тематикою: «Прогнозування перебігу удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями» (№ держреєстрації 012U102025; 2020 – 2022 рр.) та власне дослідження є фрагментом даної науково-дослідної роботи. Здобувачкою проведений патентно-інформаційний пошук за темою, здійснений відбір тематичних хворих та ретельне ознайомлення та вивчення їх клініко-анамнестичного стану, були сформовані групи спостереження відповідно поставленим цілям дослідження, здійснювалася статистична обробка даних, були проаналізовані отримані результати з наступним формулюванням висновків та практичних рекомендацій.

Мета дослідження: удосконалити діагностику, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби за супутнього ожиріння на підставі вивчення патогенетичної ролі адипокінів (галанін та адіпонуטרин) та встановити їх зв'язки з порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів шляхом комплексного оцінювання вище зазначених показників.

Завдання дослідження:

1. Оцінити вміст галаніну та адіпонуטרину у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням та встановити характер зв'язків у залежності від ступеня та тривалості гіпертонічної хвороби.
2. Визначити роль галаніну та адіпонуטרину в розвитку дисфункції адипокінового обміну у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності та ступеня ожиріння.

3. Встановити характер взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну, ліпідного профілю, кардіогемодинаміки та адипокінами у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням.

4. З'ясувати вікові та гендерні особливості перебігу гіпертонічної хвороби у хворих з супутнім ожирінням.

5. Дослідити динаміку вмісту вивчаємих адипокінів, а саме галаніну та адіпонутрину у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням на тлі антигіпертензивної терапії.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба у поєднанні з ожирінням.

Предмет дослідження: антропометричні показники, показники вуглеводного, ліпідного обмінів, адипокіни: галанін та адіпонутрін, типи ремоделювання серця.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (імуноферментні, біохімічні), інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

На підставі комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження встановлено взаємообтяжливий вплив гіпертонічної хвороби та ожиріння. Зокрема, розширені наукові дані відносно патогенетичної ролі адипокінів (галаніну та адіпонутрину) у взаємозв'язку з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональними змінами міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням.

Доведено, що коморбідний перебіг асоційований зі збільшенням сироваткового рівня адіпонутрину відповідно зростанню ступеня ожиріння та тривалості гіпертонічної хвороби, а сироваткові рівні галаніну не залежали від антропометричних даних пацієнтів.

Установлено взаємозв'язки між гормонами жирової тканини та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки, що дозволяє розглядати галанін та адіпонутрін як ланку патогенезу з'єднуючу гіпертензію, дисліпідемію, системне запалення та ремоделювання міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння.

Проаналізовано та оцінено прогностичну значущість сироваткових рівнів адипоцитокінів у прогресуванні гіпертонічної хвороби та ожиріння.

Доведено ефективність застосування валсартану з гідрохлортіазидом у якості антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння, що сприяло нормалізації артеріального тиску й адипокінової дисфункції в порівнянні з використанням еналаприлу та гідрохлортіазиду.

Практичне значення одержаних результатів.

Визначення сироваткових рівнів галаніну та адіпонутрину у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння сприятиме оптимізації діагностики коморбідності і дозволяє лікарю-терапевту, кардіологу у практичній роботі підвищити якість прогнозу.

Результати дослідження вказують на потребу контролю показників вуглеводного, ліпідного та адипокінового обмінів у вигляді GAL та ADPN і з врахуванням маси тіла пацієнтів, оскільки встановлено, що за умов ожиріння перебіг гіпертонічної хвороби асоційований з більш тривалим і важким перебігом, що може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики.

Із метою підвищення ефективності лікування, враховуючи позитивний вплив на гуморальні та метаболічні показники, у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння перевагу слід надавати призначенню комбінації валсартану та гідрохлортіазиду у якості гіпотензивної терапії.

Основні отримані результати дослідження було впроваджено в роботу кардіологічного відділення КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр» Івано-Франківської обласної ради, кардіологічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів – інтернів за спеціальності «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачкою особисто обгрунтована актуальність поставленого питання для вивчення та обран науковий напрямок її дослідження, визначена мета, сформульовані завдання дослідження, здійснений патентно-інформаційний пошук, розроблений план та методологія дослідження. Авторкою проведений клінічний етап дослідження, який містив у собі добір хворих згідно критеріям включення та виключення, комплексне клінічне обстеження хворих із використанням загально-клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Дисертанткою особисто створена електронна база даних, проведена статистична обробка, проаналізовані й узагальнені отримані результати. Здобувачкою оцінено динаміку вивчаємих показників на тлі проведеного лікування, власноруч написані всі розділи дисертаційної роботи. На основі даних, отриманих в ході дослідження, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації, впроваджено результати дослідження в практичну роботу закладів охорони здоров'я та навчальний процес, підготовлена та оформлена дисертаційна робота до друку.

Апробація результатів дисертації.

Основні результати дисертаційної роботи було опубліковано та обговорено на наступних заходах: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 29-31 січня 2019 р.); науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання) (м. Харків, 28 лютого - 1 березня 2019 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб" присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (м. Харків, 15-16 жовтня 2019 р.); міжвузівська конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків – 20-22 січня 2020 р.); науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання) (м. Харків, 4-5 березня 2021р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в

Україні» (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.); Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення», присвячену Дню Науки (м. Харків 21 травня 2021 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої, із нагоди 103-річчя з дня народження (м. Харків 13 січня 2022 р.).

Публікації. За результатами матеріалів дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 5 статей (1 – у моноавторстві), з них 3 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у науковому фаховому виданні, рекомендованому МОН України, що увійшло до міжнародної наукометричної бази Web of Science та 1 стаття в закордонному періодичному виданні країни ЄС, котре входить до міжнародної наукометричної бази Scopus ; 8 тез в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках друкованого тексту та включає анотацію, вступ, розділ огляду літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, розділ власних досліджень, розділ аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, що містить 165 наукових публікацій, переважно англомовних. Дисертацію проілюстровано 30 таблицями та 26 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Коморбідність: гіпертонічна хвороба та ожиріння. Епідеміологія, патогенетичні причинно-наслідкові зв'язки, медико-соціальне значення.

На сьогоднішній день патологія людини може характеризуватися такою особливістю, як превалювання хронічних захворювань, генез яких має переважно мультифакторіальних характер, переважання захворювань, що відрізняються системністю ураження, а також прогресивний ріст коморбідних станів, що і є однією з головних проблем сучасної медицини.

ГХ є наочним прикладом актуальності та важливості проблеми коморбідних станів та на сьогодні являється одним з найбільш часто зустрічаємих ССЗ, більш того, підвищений АТ стає основним фактором розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті в Європі й у світі [2]. Так, на підставі офісних значень АТ встановлено, що число хворих ГХ в світі в 2015 р. склало 1,13 млрд чоловік, 30-45% населення планети, при цьому вона стала причиною більш ніж 200 млн випадків інвалідності [24]. З кожним роком ГХ має все більшу тенденцію до «омолодження». За даними сучасних досліджень, синдром ГХ діагностується в осіб у віці від 18 до 30 років з частотою зустрічаємості від 3,4 до 40,7% [25,26]. До 2025 р. очікується значне збільшення поширеності ГХ у світі, на 15-20%, до 1,5 млрд людей [2]. Саме ГХ називають «тихим вбивцею», оскільки вона рідко викликає симптоми, але одночасно є провідним незалежним чинником ризику ІХС, інсульту, захворювань нирок, захворювань периферичних артерій, судинних когнітивних порушень та смертності в усьому світі, приводячи до 10,4 мільйонам смертей щорічно, в т. ч. до 4,9 млн. смертей внаслідок ІХС і 3,5 млн. - внаслідок інсульту [2, 27-29].

Згідно з офіційною статистикою, загальна поширеність ГХ в Європі серед дорослих осіб становить 30 – 45% [30]. В Україні в порівнянні з Європою поширеність ГХ становить 34 968 хворих на 100 тис. населення [31]. Але щорічно

ці цифри зростають: за результатами першого загальнонаціонального дослідження з поширення основних факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні, яке відповідає затвердженому Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) поетапного підходу до епідагляду (STEPS) у третини населення (34,8%) був підвищений рівень АТ або гіпертензія, яка визначається як рівень систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст., або вони приймали препарати проти підвищеного тиску в даний момент. З них третина (33,6%) раніше не була діагностована; 17,6% були діагностовані, але препарати не приймали; 34,4% препарати приймали, але зниження АТ не відбувалося (САТ ≥ 140 і / або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.) і тільки 14,4% приймали препарати і мали контрольований рівень АТ (САТ < 140 мм рт. ст. і ДАТ 90 мм рт. ст.) [9].

Відмінною особливістю ГХ є високий рівень коморбідності. Пацієнти з ГХ, як правило, мають одну, а частіше кілька супутніх патологій [4, 5]. Згідно результатам ряду досліджень, від 10 до 43% пацієнтів з ГХ мають як мінімум 2 супутніх захворювань, від 3 до 18% - 3 і більше [32]. Проаналізувавши результати обстеження 30 092 пацієнтів з ГХ, J. Noh і співавт. встановили, що найбільш часті супутні захворювання з них - ожиріння (60,1%), дисліпідемія (57,6%) і гіперглікемія натще (45,1%) [6]. У порівнянні з даними останньої чверті минулого століття число людей, що мають зайву масу тіла, у всьому світі виросло в 2 рази і на сьогоднішній день становить більше 1,9 млрд дорослих, з яких близько 650 млн страждають ожирінням [33].

Таким чином, ГХ є найбільш частим захворюванням, асоційованим з ожирінням, яке виступає і як фактор ризику її розвитку, і як фактор, що визначає глобальний ССР у пацієнтів з ГХ [2]. Роль високих значень ІМТ як фактору ССР [34] визначається результатами мета-аналізів багаточисленних проспективних досліджень, що демонструють наявність J - образної асоціації даного показника з загальною та серцево-судинною смертністю з мінімальним рівнем останніх в діапазоні від 20,0 (22,5) $\text{кг}/\text{м}^2$ до 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ [35, 36]. При цьому в структурі нозологічних одиниць, асоційованих з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння, лідирує саме кардіоваскулярна патологія: з щорічних чотирьох

мільйонів смертей у світі, пов'язаних з високим ІМТ, понад дві третини є випадками серцево-судинної смерті [8].

Ожиріння у 1950 р. було включено в міжнародну класифікацію хвороб, а в ХХІ ст. з'явився термін *globesity* (об'єднання 2-х слів - глобальність і ожиріння), що враховує загальносвітову значимість проблеми [37]. Фактична поширеність ожиріння в більшості європейських країн становить близько 20% [38]. Ці цифри майже потроїлися з 1986 року, коли була заснована Європейська асоціація з вивчення ожиріння (EASO) для розв'язання виникаючої проблеми ожиріння [39]. Згідно ВООЗ ожиріння визначається як «ненормальне або надмірне накопичення жиру, що представляє ризик для здоров'я», особливо його абдомінальна (вісцеральна) форма [40]. На відміну від думки, що ожиріння є тільки фактором ризику захворювань, Всесвітня федерація боротьби з ожирінням (WOF) оголосила саме ожиріння хронічним рецидивуючим прогресуючим захворюванням [41].

На даний час ожиріння залишається однією з головних проблем суспільної охорони здоров'я і досягає світових масштабів епідемії. За даними ВООЗ, з 1975 по 2016 р. число людей, які страждають ожирінням, у всьому світі зросла більш ніж втричі. З 2016 року понад 1,9 млрд дорослих старше 18 років мали надлишкову масу тіла, з них близько 650 млн страждали ожирінням [42]. До 2030 р. прогнозується, що 1/2 (57,8%) всього дорослого населення світу матимуть ІМТ $25\text{кг}/\text{м}^2$ і вище. Світовими лідерами по поширеності ожиріння традиційно вважаються країни Західної Європи і США, при цьому збільшення її спостерігається і в країнах, що розвиваються. Щорічно число осіб, які страждають на ожиріння, зростає в популяції як мінімум на 1%. Найбільш тривожним показником в епідеміології ожиріння є відсоток дітей і підлітків з підвищеною масою тіла: в розвинених країнах в 2013 р. він становив серед хлопчиків 23,8% і серед дівчаток - 22,6%. У дослідженні С.Ogden і співавторів (2016 р.) проаналізовані дані 40 780 американських дітей і підлітків у віці від 2 до 19 років, де показано, що поширеність ожиріння склала 17%, а діти з вираженим ожирінням - 5,8% [43]. У країнах, що розвиваються відсоток дітей і підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням також збільшився до 2013 р з 8,1 до 12,9% у хлопчиків і з

8,4 до 13,4% у дівчаток [44]. Поширеність ожиріння неухильно зростає і в Україні. Згідно з результатами першого загальнонаціонального дослідження з поширення основних факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні, яке відповідає затвердженому ВООЗ поетапного підходу до епіднагляду (STEPS) лише 2/5 (39,6%) українців мали нормальну масу тіла в 2019 році, тоді як майже 3/5 (59,1%) населення мали надлишкову масу тіла, в тому числі чверть населення (24,8%) – ожиріння [9].

Численні дослідження в різних популяціях показали наявність практично лінійного взаємозв'язку між ІМТ і рівнями систолічного і діастолічного АТ [10], а поширеність ГХ серед пацієнтів з ожирінням перевищує 60% [11]. При цьому асоціація ожиріння і ГХ характеризується двома головними наслідками: більш високою захворюваністю і смертністю від ССЗ, а також збільшенням числа випадків резистентної до лікування ГХ [45]. Рядом авторів були описані характерні клінічні особливості ГХ, асоційованої з ожирінням, до яких відносяться, зокрема, систоло-діастолічна ГХ в денні години і систолічна ГХ в нічні години, підвищення пульсового АТ, порушення добового профілю АТ з недостатнім зниженням систолічного АТ в нічні години [10].

Існує велика кількість гіпотетичних патогенетичних механізмів, за допомогою яких ожиріння може призводити до ГХ [12]. Вони включають активацію симпатичної нервової системи, РААС; дисбаланс вазоконстрикторної та вазодилататорної відповіді на стимули; системне запалення; метаболічні порушення (в тому числі гіперінсулінемія, дисбаланс адипокінів, збільшення числа цитокінів). Вплив адипокінів за умов надмірної маси тіла та ожиріння, можливо, є одним з ключових процесів у розвитку ГХ. При аналізі великої кількості досліджень був зроблений висновок, що характер розподілу жирової тканини, що полягає в переважанні ВЖТ, є найбільш важливим фактором підвищення АТ у осіб з надмірною масою тіла та ожирінням [14-16].

Зокрема, за результатами the Dallas Heart Study (n = 903, середній вік 40 років, 43% чоловіків, середній ІМТ 27,5 кг/м², нормотензивні пацієнти, середня тривалість спостереження 7 років), абдомінальна ВЖТ, що оцінюється за

допомогою магнітно-резонансної томографії, була асоційована з максимальним відносним ризиком розвитку ГХ за даними багатofакторного аналізу (1,22, 95% довірчий інтервал 1,06-1,39, $p < 0,01$) [31]. У дослідженні Sullivan C, et al. (2015 р.) також був продемонстрован взаємозв'язок між абдомінальною ВЖТ, що визначається за даними мультиспиральної комп'ютерної томографії, і розвитком ГХ [46]. Bhaskar S, et al. виходячи з результатів біоімпедансометрії засвідчили, що гіпертензивні пацієнти у порівнянні з нормотензивними характеризувались не тільки великим відсотковим вмістом жирової тканини, але і більш вираженою абдомінальною ВЖТ, яка характеризується максимальним коефіцієнтом кореляції з рівнем САТ [47].

Надмірне збільшення маси тіла, пов'язане з вісцеральним ожирінням, є основною причиною ГХ, на яку припадає 65-75% ризику первинної гіпертензії [48]. Дослідження Health ABC Study також продемонструвало, що саме абдомінальне ожиріння тісно пов'язано з наявністю ГХ, при цьому кореляція була сильною навіть у осіб з низькою загальною часткою жиру в організмі [49]. Необхідність верифікації вісцерального ожиріння лягла в основу свого роду "еволюції" підходів до оцінки ожиріння з позиції фактора ризику, що почалася з впровадження в клінічну практику непрямих показників вираженості ВЖТ, що характеризують тип розподілу жирової тканини [50].

Не дивлячись на вище наведені численні експериментальні та клінічні докази взаємного обтяження ГХ та ожиріння, механізми формування патофізіологічних наслідків такого сполучення залишаються недостатньо вичерпними, а отже актуальними на сьогодні, та потребують вивчення параметрів ожиріння, які в свою чергу виступають факторами ССР у пацієнтів на ГХ і надмірну масу тіла та ожиріння.

1.2. Значення жирової тканини в розвитку гіпертонічної хвороби та її ускладнень.

Жирова тканина в даний час розглядається як ключовий орган щодо надмірної кількості харчових ліпідів, які визначають, чи буде організм

підтримувати нормальний гомеостаз (метаболічно здорове ожиріння) або виникатиме стан запалення, інсулінорезистентності з несприятливими наслідками для серцево-судинної системи. Ожиріння, особливо, вісцеральне, викликає зміни у структурі та функції жирової тканини, яка в даний час розглядається як ендокринний орган, котрий організовує взаємодію з життєво важливими органами та тканинами, такими як мозок, печінка, скелетні м'язи, серце та кровоносні судини [51]. В даний час добре відомо, що метаболічний ризик корелює зі ступенем вісцерального ожиріння, тоді як підшкірний жир є джерелом захисних адипокінів [52].

Структурно-функціональні характеристики жирової тканини, що визначають здатність підтримувати гомеостаз жирового обміну, з точки зору патофізіології є набагато більш важливим фактором, ніж її загальна кількість [53]. Це певним чином пояснює те, що у людини на частку жирової тканини припадає від 3% (у професійних спортсменів) до 70% (при морбідному ожирінні) маси тіла [54].

Функції жирової тканини визначаються походженням клітин, котрі входять до її складу, особливостями їхнього кольору (структури) та локалізації [55, 56]. Залежно від відтінків в даний час виділяють 5 типів адипоцитів. Білі адипоцити - домінуючі жирові клітини, які розташовуються в підшкірних та вісцеральних депо і відповідальні за їхню експансію при ожирінні. Бурі адипоцити у вигляді невеликих скупчень локалізовані переважно у верхніх відділах грудної клітини. Бежеві адипоцити зосереджені в підшкірній білій жировій тканині. Жовті адипоцити присутні в кістковому мозку довгих кісток та хребта. Рожеві адипоцити формуються в тканині молочної залози в період вагітності та лактації [57, 58].

Основними депо білої жирової тканини є підшкірне та вісцеральне. Понад 80% обсягу жирової тканини зосереджено підшкірно. У підшкірному депо виділяють поверхневий та глибокий шари, абдомінальний (верхній) та глутеофеморальний (нижній) регіони. Вісцеральне депо включає брижовий, сальниковий та ретроперитонеальний жир. Ектопічний вісцеральний жир розташовується в середостінні (інтраторакальний або паракардіальний жир) і навколо внутрішніх органів - серця (епікардіальний жир), шлунка (епігастральний

жир), кровоносних судин (періваскулярний жир). У невеликих кількостях ектопічний вісцеральний жир пенетрує на м'язи, печінку, серце, підшлункову залозу, нирки [59]. На частку вісцеральних депо припадає до 10–20% жирової тканини в чоловіків, до 5–10% — в жінок. Кожне анатомічне депо має суттєві відмінності щодо генезу, клітинного складу, метаболізму, продукції адипокінів [57]. Експресія генів, залучених у процеси адипогенезу, ангиогенезу, метаболізму та запалення, у різних жирових депо має свої характерні особливості. Яскравим прикладом регіональної гетерогенності жирової тканини є різний рівень її втрати при різних видах ліподистрофії [60]. Враховуючи виражену клітинну та функціональну гетерогенність, в даний час кожне жирове депо розглядається як окремий міні-орган, що експресує індивідуальну молекулярну програму [55].

Клітинний склад білої жирової тканини, з якої складається як підшкірно-жирова клітковина, так і ВЖТ, включає преадипоцити, адипоцити і стромальний судинний комплекс, представлений фібробластами, ендотеліальними та гладком'язовими клітинами, а також імунними клітинами-макрофагами-резидентами. Позаклітинний матрикс білої жирової тканини складається із структурних білків, переважно колагену і фібронектину, що забезпечують її нормальну архітектоніку [61].

Окрім депонування запасів енергії у вигляді тригліцеридів (ТГ) і мобілізації вільних жирних кислот біла жирова тканина забезпечує регуляцію судинного, метаболічного та імунного гомеостазу. При цьому важливо розуміти, що нейрогуморальна активність характерна перш за все для адипоцитів ВЖТ, яка на відміну від підшкірно-жирової клітковини багатше іннервована та має більш широку мережу капілярів [62].

В даний час сприйняття жирової тканини як сховища жирних кислот і акумулятора енергії було замінено уявленням про жирову тканину як про активний ендокринний орган, який продукує гормони - адипокіни (спочатку були названі «адипоцитокіни»), біологічно активні низькомолекулярні білки, котрі передають сигнал до мішеней (судини, мозок, печінка, м'язи).

Найбільш добре вивчені властивості таких адипокінів, як лептин та адипонектин. Саме з відкриттям лептину у 1994 році жировій тканині стала приписуватися ендокринна функція. Враховуючи те, що адипокіни ще недостатньо охарактеризовані, слід зазначити, що жирова тканина є джерелом понад 600 білків, що секретуються. Умовно адипокіни поділяються на запальні, включаючи лептин, резистин, вісфатин та інші, а також протизапальні – адипонектин, кемерин, оментин, програнулін та адиполін. Крім того, останнім часом виділяють ще інсулінчутливі адипокіни, до яких можна віднести васпін, апелін, вісфатин та інші.

Саме вісцеральний жир володіє найбільшою метаболічною активністю, і за даними недавнього дослідження є єдиним значущим предиктором розвитку інсулінорезистентності [13]. Адипокіни є одними з регуляторів чутливості до інсуліну [17], оксидативного стресу [18], енергетичного обміну, згортання крові, запальних реакцій [19], беруть участь в тромбоутворенні і атерогенезі, регуляції АТ і функцій різних органів і тканин [20]. У пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням порушується вироблення і регуляція секреції адипокінів: секреція певних адипокінів знижується, інших - підвищується. При збільшенні маси вісцерального жиру і гіпертрофії адипоцитів порушуються процеси кровопостачання жирових клітин, виникає їх гіпоксія [21]. У відповідь на ішемію з'являються вогнища некрозу та інфільтрації жирової тканини макрофагами, що призводить до надмірного утворення прозапальних цитокінів та адипокінів, вільних жирних кислот, фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6, інгібітора активатора плазміногену-1, С-реактивного білка [22]. В результаті формуються та підтримуються локальні осередки хронічного запалення в жировій тканині, що призводить до системного запалення й виникнення захворювань, асоційованих з ожирінням. Особи з вісцеральним ожирінням знаходяться постійно в стані системного запалення [13]. Виникає і підтримується ендотеліальна дисфункція, розвивається атеросклероз [23].

Також не можна виключити можливість синтезу адипоцитами і оксиду азоту, що підтверджується експериментом виділення окису азоту з білої жирової тканини щура. Оксидативний стрес – це порушений на користь останніх баланс між

відновлювачами і окислювачами. Підвищений рівень ліпідів, перш за все, в адипоцитах, потенціює нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксидазу, яка локалізується, переважно, на мембранах мітохондрій. Це підвищує кількість оксидантів і, перш за все, супреоксида, який синтезується, в основному, в макрофагах, але не тільки. Його синтез налагоджений і в нейтрофілах, в гладком'язових і ендотеліальних клітинах, також в фібробластах. Це приводить до зниження рівня супероксиддисмутази, одного з найпотужніших антиоксидантів, і синтезу внутрішньоклітинних кіназ. Може активуватися синтез керамідів. Все це в комплексі, накопичуючись, наприклад, в міоцитах, сприяє активації все того ж фактора транскрипції NF-κB, з подальшим синтезом цитокінів і реактивних форм кисню, з розвитком або посиленням запалення, його порочних кругів і ще більшого накопичення жирової тканини. У відповідь на запальну реакцію підвищується синтез окису азоту, який при низькому рівні супероксиддисмутази і високому рівні супероксиду, вступаючи в реакцію з ним, стимулює синтез групи одних з найпотужніших оксидантів - пероксинітратів. Вони в свою чергу блокують активність ферменту цис-аконітази в циклі трикарбонових кислот і комплексі II в реакції окислювального фосфорилування. Результатом подібних процесів є роз'єднання окисного фосфорилування, пошкодження ДНК і ще більше прогресування запалення [63].

У зв'язку з цим можна припускати, що запалення при ожирінні буде характеризуватися регулюючим впливом на даний процес біологічно активних речовин (адипокінів), у великій кількості синтезуємих метаболічно активною жировою тканиною. Важлива роль адипокінів підтверджується тим фактором, що жирова тканина – найбільший орган у тілі людини, а отже загальна кількість секретуємих єю біологічно активних речовин може здійснювати значний системний вплив на організм [64].

1.3. Галанін та адіпонутрін – їх роль в перебігу гіпертонічної хвороби асоційованої з ожирінням.

Незважаючи на наявність експериментальних та клінічних доказів взаємного обтяження ГХ та ожиріння, механізми формування патофізіологічних наслідків такого сполучення залишаються недостатньо визначеними.

Різні адипокіни можуть здійснювати як позитивний, так і негативний вплив на енергетичний баланс і тканинний гомеостаз. Відкриття нових адипокінів може стати певним інструментом з метою діагностики ССЗ і сприяти розвитку нової стратегії їх лікування. Серед адипокінів заслуговують на увагу GAL і ADPN.

Порушення балансу між споживаною енергією і потребою в енергії призводить до зміни метаболізму [65]. Світові дослідження показали, що апетит регулюється складною мережею пептидів, які синтезуються в периферичній та центральній нервовій системі. Більшість пептидів опосередковують свою дію в гіпоталамусі, що призводить до стимуляції або пригнічення прийому їжі, таким чином, підтримуючи гомеостаз маси тіла. [66-68]. Функція осі гіпоталамус-гіпофіз-гонад також впливає на фізіологію харчування та, відповідно, статеві відмінності можуть сприяти ожирінню [69].

GAL - пептид, що складається з 29 амінокислотних залишків, котрий в 1983 році був виділений з кишечника та підшлункової залози свині та щура в якості орексигенного нейропептиду, котрий збільшує споживання їжі. Свою назву даний нейропептид отримав за найменуванням першої та останньої амінокислоти в послідовності (гліцин та аланін). GAL людини містить 30 амінокислотних залишків та не містить С-кінцевої амідної групи. Його попередником є препрогаланін, що складається з 124 амінокислотних залишків, та включає сигнальний пептид, галанін та асоційований з мРНК галаніну пептид, що містить 60 амінокислотних залишків [70, 71]. Відомо, що галанін здебільшого синтезується в нервовій системі: як в центральній так і в периферичній нервовій системі, гіпофізі, шлунково-кишковому тракту, а саме в нервових сплетіннях кишечника, внутрішньосерцевих гангліях, підшлунковій залозі, щитоподібній залозі, надниркових залозах, жировій тканині, костній системі, а також в імунних і гомопоетичних клітинах [72, 73]. Даний нейропептид регулює засвоєння їжі, пізнавальну діяльність, здійснює модуляцію діяльності нейроендокринної системи гіпофіза та продукується клітинами багатьох

пухлин шлунково-кишкового тракту [74]. Відомо, що GAL інгібує вазоактивний інтерстиціальний поліпептид та стимулює секрецію інсуліну [75]. Галанінергічна система мозку являє собою одну з ланок негативного зворотного зв'язку в регуляції інтенсивності центральних гострофазових реакцій. Дослідження фармакологічних ефектів галаніну можуть стати базою для створення нових лікарських препаратів на основі пептиду, його синтетичних аналогів та антагоністів [76-78]. У 2001 році чеськими вченими було з'ясовано, що галанін виступає переважно як нейропептид, що модулює секрецію класичних нейротрансмітерів: ацетилхоліну, серотоніну, норадреналіну. Також було визначено, що GAL пригнічує мезолімбічну дофамінову нейротрансмісію, а також збудження нейронів блакитної плями шляхом впливу на норадренергічну систему. Було доведено, що GAL, діючи через рецептори GAL-R-2, інгібує деполяризацію кальцієвих каналів в невеликих нейронах дорсальних дихальних ядрах довгастого мозку. Цей механізм має пригнічуючу дію на трансмісію больових медіаторів, а також пояснює потенціювання GAL ефектів морфіну. Таким чином, було показано, що GAL та його агоністи можуть цілком успішно використовуватись у лікуванні гострих та хронічних больових синдромів [79, 80].

Галанінергічні нейрони в більшості своїй покриті шипіками, мають тіла пірамідної форми та 3-4 дендритів. Рідше це веретеноподібні безшипікові клітини. Як було згадано раніше, у людини послідовність GAL становить 30 амінокислот і не містить С-кінцевої амідної групи [81]. Було виділено іншу молекулярну форму GAL людини, що складається з перших 19 амінокислотних залишків. Синтезований фізіологічно активний штучний фрагмент GAL (1-16), що має високу спорідненість до рецепторів GAL, зокрема, у вентральному гіпокампі [74].

Багатогранність галаніну як біологічно активної сполуки підтримується спеціалізованими галанін-рецепторами. Ці G-білок-залежні метаботропні рецептори широко представлені в центральній та периферичній нервовій системі, а також і в ендокринній, та відомі три різновиди рецепторів GAL, що кодуються генами GAL-R-1, GAL-R-2, та GAL-R-3. Ці рецептори широко поширені в мозку ссавців і беруть участь в ректифікації сигнальних шляхів K^+ - каналів (GIRK) і

міоген - асоційованого білка (МАРК) [82]. У мозку людини висока щільність рецепторів галаніну відзначена в неокортексі, базальному ядрі Мейнерта, преоптичному ядрі, нюховій цибуліні, передній комісурі, мигдалині, інтерпедункулярному ядрі, центральній сірій речовині, блакитній плямі [74]. На периферії рецептори GAL локалізовані в підшлунковій залозі, шлунку та гладкому м'язі кишечника. Рецептори є глікопротеїном, котрий пов'язаний з Gі білками [83]. Кожен із підтипів рецепторів GAL має свою локалізацію та ефекти впливу на них. Так, GAL-R-1-рецептори локалізовані в базальних гангліях, гіпоталамусі та обумовлюють інгібування викиду ацетилхоліну, GAL-R-2 поширені в гіпоталамусі, гіпокампі, передньому гіпофізі, мигдалині, корі, внутрішніх органах і також, як GAL-R-1 інгібують експресію ацетилхоліну, через них GAL надає регуляторний вплив на секрецію гормонів гіпофіза, регулювання харчової поведінки [84, 85]. GAL-R-3 локалізуються у внутрішніх органах, беручи участь в периферичній регуляції. Crawley J.N., Wenk G.L. (1989 р.) показали інгібіторний вплив GAL на експресію та ефекти ацетилхоліну, проте це спостерігається тільки для нейронів вентрального відділу гіпокампа, в той час як дорсальний відділ залишається інтактним. У стріатумі GAL посилює вироблення ацетилхоліну [86]. Гіпокамп, у свою чергу, залучений до переробки когнітивної та емоційної інформації, і ці різні функції топографічно детерміновані: дорсальний гіпокамп переважно реалізує когнітивну функцію (навчання, пам'ять), в той час як вентральний гіпокамп бере участь у регуляції емоцій і форм поведінки, пов'язаних з тривожністю, щодо глутаматергічної системи встановлено інгібуючу дію GAL [87-89]. Передбачається, що саме при спільній участі рецепторів GAL та глутамату нейропептид GAL інгібує процеси пам'яті та навчання в гіпокампі та має протисудомну активність [90]. Не можна не відзначити тісний взаємозв'язок GAL з гістамінергічною системою туберомаммілярного ядра, в якій галанін у великій кількості синтезується поряд з гамма-аміномасляною кислотою та іншими пептидами (енкефаліни, тіроліберин та субстанція Р) [91, 92]. Найбільш потужні висхідні впливи системи туберомаммілярного ядра направляються в нейрогіпофіз, в прилеглі дофаміновмісні області вентральної покривки середнього мозку і компактної

частини чорної субстанції, в базальну область переднього мозку (великоклітинні ядра безіменної субстанції, що містять ацетилхолін і гамма-аміномасляну кислоту), в стріатум, неокортекс, гіпокамп, мигдалину та таламічні ядра середньої лінії, а низхідні – в мозочок, міст, продовгуватий та спинний мозок, включаючи ядра черепних нервів (ядро трійчастого нерва), центральну сіру речовину, горби четверогір'я, чорну субстанцію, блакитну пляму, покрішку середнього мозку та мосту, дорзальні ядра шва.

Існуючі дані свідчать про те, що GAL може сприяти виникненню метаболічного синдрому у дорослих. Вченими було виявлено значно збільшену концентрацію GAL у пацієнтів з абдомінальним ожирінням, метаболічним синдромом (МС), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2), гестаційним цукровим діабетом. У той же час, діагностичний і прогностичний потенціал галаніну у пацієнтів з МС хоча і виглядає досить привабливо, точно не встановлено. Однак кілька досліджень на тваринах та в деяких клінічних дослідженнях було показано, що даний орексигенний нейропептид покращує чутливість до інсуліну і покращує кліренс глюкози в жировій тканині, скелетних м'язах і серцевому м'язі за допомогою рецепторів транспортера глюкози типу 4. Він також пригнічує стимульовану глюкозою секрецію інсуліну як у людей, так і у тварин [93-96].

Результати досліджень Fang et al. (2016 р.) показали, що в осіб з ожирінням концентрації GAL і галанін-подібного пептиду (GALP) в плазмі крові були високі, і останні нейропептиди позитивно корелювали з підвищеною концентрацією ТГ у данних осіб [93]. Аналогічна достовірна кореляція рівня GAL з ТГ була отримана Alotibi M.N. et al (2019 р.) в сироватці хворих з МС [97].

Зв'язки між GAL та ГХ до кінця не вивчені. У деяких дослідженнях повідомляється про вплив GAL на регуляцію АТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС) у тварин [98]. Нещодавнє дослідження Fang P, Yu M, (2017 р.) показало, що рівні GAL в плазмі були значно знижені у пацієнтів з ожирінням та ГХ в порівнянні з контрольною групою з ожирінням, в той час як рівні GAL були значно збільшені в контрольній групі з ожирінням в порівнянні з контрольною групою з надмірною масою тіла. Крім того, концентрація GAL в плазмі негативно корелювала з ДАТ у

осіб з ожирінням і ГХ [93, 99]. Хоча в дослідженні інших вчених була виявлена незначна негативна кореляція з САТ та не було виявлено кореляції між рівнем GAL в сироватці з ДАТ у хворих на ГХ з ожирінням. [97].

У зв'язку з відсутністю одноголосної думки стосовно концентрації GAL та його ролі в коморбідній патології, а саме ГХ та ожиріння це питання залишається актуальним на сьогоднішній день.

Ще одним адипокином, який можливо розглядати в якості одного з маркерів метаболічних порушень [100] на сьогоднішній день є ADPN. ADPN – це білок, кодуємий геном *PNPLA3* (*Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3* – пататин-подібний домен, що містить 3 фосфоліпазу та знаходиться на довгому плечі 22q13.31 хромосоми), складається з 481 амінокислоти, відповідальної за функцію ендоплазматичного ретикулула, структуру та функцію мембран мітохондрій, а також ліпідних включень в гепатоцитах та мембран адипоцитів [101-103]. Даний білок відноситься до сімейства папатиноподібних фосфоліпаз з гідролазною активністю по відношенню до ТГ, має ацилтрансферазну активність до лізофосфатидної кислоти, а також естеразну активність до ретинолу пальмітату. Зміна ізолейцину на метіонін у 148-й позиції амінокислотної послідовності призводить до зникнення цих функцій та кумуляції ТГ та ретинолу пальмітату. [104-106]. Участь ADPN в енергетичному метаболізмі, ліполізі ТГ та інших метаболічних процесах була доведена раніше і представлена в публікаціях минулих років виключно у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з ризиком ІХС [107], з ризиком ХХН [108], але даних про клінічні та експериментальні дослідження щодо визначення рівня ADPN в сироватці крові хворих на гіпертензію дуже мало, і майже відсутні наукові дані про супутню патологію з ожирінням.

Відповідно до більшості літературних припущень, ADPN, кодуємий геном *PNPLA3*, є специфічним саме для печінки білком людини [109, 110]. Зокрема в дослідженнях Johansson L.E. в 2009 р. було продемонстровано, що G-алель гена *PNPLA3* позитивно корелює з вмістом ТГ в тканині печінки [111]. Але Qadri S. et al. прийшли до висновку, що даний білок виявляється не тільки в печінці людини,

але також у великій кількості і в абдомінальній тканині, та його вміст перевищує приблизно в 10 разів, що суперечить більшості попередніх припущень [112]. Загалом надмірне накопичення триацілгліцерина є відмінною рисою ожиріння. Жирні кислоти, що вивільняються при гідролізі печінкових ТГ, можуть використовуватися для β -окислення, передачі сигналів і для синтезу ХС ЛПДНЩ. Спочатку вважалося, що ліполіз зосереджений в жировій тканині і каталізується тільки двома ліпазами: гормоно-чутливою ліпазою і моноацил-гліцерин ліпазою. Однак генетичне усунення експресії гормоно-чутливої ліпази у мишей не змогло усунути гідроліз ТГ в адипоцитах, що призвело до ідентифікації третьої ліпази, так званої тригліцерид ліпази жирової тканини. Хоча ці три ферменти вважаються основними гравцями, які регулюють ліполіз в адипоцитах, були описані інші ліполітичні ферменти, що сприяють метаболізму ТГ в печінці. Одним з них є ADPN [113].

Незважаючи на багаточисленні експериментальні та клінічні дослідження вищевказаних адипокінів в метаболічних процесах, докази ролі GAL й ADPN в асоціації ГХ і вісцерального ожиріння, та відповідно механізми формування патофізіологічних наслідків даної коморбідності з урахуванням гендеру залишаються недостатньо визначеними, що і є актуальним на сьогодні.

1.4. Лікування гіпертонічної хвороби: сучасні аспекти терапевтичної стратегії з урахуванням особливостей комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням.

Лікування нозологічних одиниць, що становлять серцево-судинний континуум, зокрема ГХ в поєднанні з ожирінням, постійно вдосконалюється. Аналіз сучасних клінічних рекомендацій щодо лікування ГХ дозволяє сформулювати 3 ключові практичні завдання для досягнення високих результатів та поліпшення прогнозу: 1) забезпечення максимального ступеня зниження АТ та її нижчого цільового рівня; 2) скорочення часового періоду для отримання цільового рівня АТ; 3) підвищення прихильності до лікування.

Говорячи про цільові рівні АТ, слід зазначити, що в нових рекомендаціях 2018 ESC/ESH введено нижню межу безпечного зниження АТ, а також представлено нижчі значення цільового АТ для старших вікових груп. Так, для пацієнтів віком 18-64 років як при неускладненій ГХ, так і за наявності ЦД, та/або ССЗ, та/або інсульту/транзиторної ішемічної атаки (ТІА) в анамнезі рекомендований ступінчастий підхід до зниження АТ – першою метою має бути АТ<140/90 мм рт. ст., і за умови доброї переносимості його необхідно знижувати до 130/80 мм рт. ст. і більше, але не нижче 120/70 мм рт. ст. У хворих з ХХН цільовий АТ має перебувати в діапазоні 139-130/70-79 мм рт. ст. Такі ж цільові межі АТ (139-130/70-79 мм рт. ст.) рекомендовані для всіх хворих 65 років і старше із зазначенням на можливість зміни тактики антигіпертензивної терапії та її цілей у «тендітних» хворих та осіб, які потребують допомоги оточуючих [2]. Ці підходи до визначення цільового рівня АТ знайшли підтримку в глобальних рекомендаціях Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (2020 р.): «ідеальне» зниження - АТ<140/90 мм рт. ст. для пацієнтів старше 65 років та «оптимальне» зниження – АТ<130/80 мм рт. ст. для пацієнтів віком до 65 років [114]. Основою даного перегляду стали результати рандомізованого клінічного дослідження SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial – Дослідження втручань, спрямованих на САТ, 2015), що показали переваги інтенсивного зниження АТ до цільового САД<120 мм рт. ст. в порівнянні із звичайним цільовим рівнем (<140 мм рт. ст.) у вигляді додаткового скорочення наступних ризиків: комбінованих результатів на 25% (інфаркт міокарда (ІМ), гострий коронарний синдром, інсульт, декомпенсація хронічної серцевої недостатності (ХСН), смертність, відносний ризик - ВР 0,75, $p < 0,001$), загальної смертності на 27% (ВР 0,73, $p = 0,003$) та серцево-судинної смертності на 43% (ВР 0,57, $p = 0,005$) [115]. При цьому середній рівень АТ в групі інтенсивного зниження досяг 121,5/68,7 мм рт. ст., а у групі стандартного зниження – 134,6/76,3 мм рт. ст., середня кількість антигіпертензивних препаратів склала 2,8 та 1,8 у групах відповідно. Останній факт свідчить про необхідність більшої частоти застосування комбінованої терапії у лікуванні АГ для кращого контролю АТ. Окрім того, високу клінічну значимість має ступінь зниження САТ при

лікуванні пацієнтів з ГХ. Результати великого метааналізу 2016 р. (n = 613 815) показали, що кожні 10 мм. рт. ст. зниження САТ значно зменшують ризик серйозних ССЗ на 20%, ІХС – на 17%, інсульту – на 27%, серцевої недостатності (СН) – на 28%, загальної смертності – на 13% [116].

Вплив швидкості досягнення цільових значень АТ на віддалену ефективність лікування ГХ отримало підтвердження у 2 великих рандомізованих клінічних дослідженнях – Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) та VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial) [117, 118]. В них було переконливо показано, що коротший період (перші 3–6 міс) забезпечення контролю за рівнем АТ створює кращі результати і попереджає головні серцево-судинні ускладнення ГХ (мозкові інсульти, ІМ, смертність). У сучасних рекомендаціях з лікування ГХ узгоджено, що оптимальним періодом для досягнення цільового АТ є 3 міс.

Крім того, ефективність лікування ГХ та тривалого контролю рівня АТ безпосередньо залежать від прихильності пацієнтів до лікування. В даний час за наявності великої кількості антигіпертензивних препаратів різних фармакологічних класів з доведеною ефективністю пацієнти припиняють прийом лікарських препаратів або виявляють низьку відданість (порушення прийому медикаментів). Так, за даними 10-річного спостереження за великою когортою пацієнтів з ГХ у США, частота припинення прийому лікарських препаратів протягом 1 року після початку прийому досягає 23,5%, а низький рівень прихильності (прийом ліків менше 80% днів) – понад 40%, зокрема у групі літніх пацієнтів старше 65 років – 21 і 31% відповідно [119, 120]. При цьому низька прихильність до лікування ГХ призводить до поганого прогнозу: вищої смертності і частоті серцево-судинних наслідків. Питанням низької прихильності та методам її підвищення приділяється самостійне місце у міжнародних рекомендаціях з лікування ГХ, привертаючи увагу лікарів до використання всіх доступних методів, включаючи консультування, самоконтроль, нагляд, використання електронних технологій.

Повертаючись до сказаного раніше, важливою умовою успішного лікування ГХ є контроль рівня АТ. Дані досліджень показують, що в осіб з ожирінням ГХ

контролюється гірше. Так, у роботі Booth NP, et al. проаналізовано дані 153 тис. пацієнтів у віці від 30 до 100 років, які проживають у Великобританії [121]. З'ясувалося, що в міру збільшення ІМТ кількість пацієнтів, які отримували комбіновану антигіпертензивну терапію зростала. При цьому число пацієнтів, які досягли цільових рівнів АТ, знижувалося, набуваючи найменшого значення при ожирінні III ступеня (69% при нормальній масі тіла, 51% при морбідному ожирінні).

В оновлених Європейських рекомендаціях щодо ГХ [2] домінуючою стратегією медикаментозного контролю АТ, є призначення комбінованої антигіпертензивної терапії вже на старті лікування у переважної більшості пацієнтів, причому у вигляді фіксованих комбінацій (стратегія однієї таблетки). Монотерапія може застосовуватись на I стадії ГХ у пацієнтів низького ризику із САТ < 150 мм рт. ст. або у хворих з високим нормальним АТ за наявності у них дуже високого ризику ССЗ, а також у «тендітних» літніх осіб.

У рекомендаціях ESH/ESC 2018 р. переважною початковою схемою комбінованої антигіпертензивної терапії у більшості пацієнтів без особливих клінічних ситуацій є призначення блокатора РААС або антагоністів рецепторів ангіотензину II (АТ II) – (АРА II) у поєднанні з антагоністом кальцію (АК) чи діуретиком.

У першу чергу слід зазначити, що в патогенезі підвищеного АТ і ремоделювання міокарда та судинного русла головну роль грають РААС та АТ II як її головний медіатор, що насамперед взаємодіє з серцево-судинною системою та реалізує тут свої несприятливі ефекти. іАПФ механізм дії полягає в пригніченні ангіотензинперетворюючого ферменту, роль котрого полягає в сприянні перетворення АТ I на АТ II. Однак в організмі АТ II може синтезуватися й іншими способами, наприклад, у тканинах він утворюється під дією ферментів хімаз [122]. Дані шляхи виходять з-під контролю іАПФ, внаслідок цього пригнічення РААС даною групою антигіпертензивних препаратів може бути ефективним не в повній мірі. На відміну від іАПФ, АРА II в якості своєї мішені мають рецептори АТ II 1-

го типу і, блокуючи їх, повністю виключають прямий негативний вплив АТ II на серцево-судинну систему.

АРА II ефективні в лікуванні ГХ у якості як монотерапії, так і у складі комбінованої терапії. Найбільш раціональними є комбінації АРА II з діуретиками та АК [123]. Синергізм дії препаратів різних класів сприяє не тільки більш вираженому зниженню АТ, а й зменшенню числа небажаних реакцій [123]. Так, призначення діуретиків призводить до активації РААС. АРА II блокують цей небажаний ефект та потенціюють дію діуретиків, збільшуючи екскрецію натрію нирками. Комбіноване призначення діуретиків та АРА II запобігає таким небажаним метаболічним ефектам діуретиків, як гіпокаліємія, гіперурикемія та порушення вуглеводного обміну [124- 126].

Представник класу АРА II валсартан володіє самою великою доказовою базою (більше 150 клінічних досліджень, у тому числі з «жорсткими» кінцевими точками, приблизно 100 тис. пацієнтів) і тому є найбільш призначаємим серед препаратів даного класу. Його ефективність у зниженні ССР підтверджена на всіх етапах серцево-судинного континууму – у хворих на ГХ, ІХС, СН [127, 128].

У дослідженні D.A. Calhoun та співавт. у пацієнтів з ГХ 3-го ступеня монотерапія валсартаном у дозі 320 мг/добу через 6 тижнів лікування призвела до досягнення цільового рівня АТ (менше 140/90 мм рт.ст.) у 27,2% пацієнтів, а у групі комбінованої терапії валсартаном 320 мг та гідрохлортіазидом 25 мг – у 48,2% пацієнтів ($p < 0,0001$). У цьому частота розвитку небажаних явищ у групах лікування значно не відрізнялася [129]. Поряд зі зниженням рівня АТ валсартан має низку додаткових сприятливих ефектів щодо ССЗ, не завжди безпосередньо пов'язаних зі зниженням АТ: препарат має сприятливий вплив на стан усіх органів-мішеней (міокард, судинну стінку, нирки) та показники вуглеводного обміну. При цьому комбінована терапія валсартаном у поєднанні з низькими дозами гідрохлортіазиду (до 25 мг) не впливає на показники вуглеводного та ліпідного обміну, що підтверджує її безпеку [130]. Окрім цього валсартан має ряд додаткових нейропротективних механізмів, не виявлених у інших представників класу АРА II. Зокрема, встановлено, що валсартан покращує когнітивні функції у хворих на ГХ.

Вплив валсартану та еналаприлу на пам'ять порівнювали у проспективному рандомізованому відкритому дослідженні із засліпленими кінцевими точками, у якому взяли участь 144 хворих на ГХ у віці 61–80 років [131]. Тривалість лікування еналаприлом у дозі 20 мг на добу та валсартаном у дозі 160 мг на добу становила 16 тижнів. Результати тестування пацієнтів оцінювали у балах. Було виявлено, що запам'ятовування нової інформації на фоні лікування валсартаном збільшилося на 18,7%, а згадування інформації - на 11,8%. Лікування еналаприлом не мало статистично значущого впливу ні на згадування, ні на запам'ятовування інформації [45]. Огляд літературних даних показує, що АРА II забезпечують кращу профілактику інсульту в порівнянні з іАПФ та іншими антигіпертензивними препаратами. [132].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Роботу виконано в 2018–2022 роках та у дослідження включено 107 хворих на ГХ, які проходили обстеження в кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України (завідувач кафедри – д.мед.н., професор Кравчун П.Г.).

Дослідження проводилось відповідно до діючих етичних вимог: відповідно до основних положень Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину, принципів належної клінічної практики (ICH GCP) та чинного законодавства України. Дослідження було схвалено на засіданні комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 11 вересня 2018 р.).

Усі пацієнти напередодні дослідження були проінформовані щодо мети та методів дослідження, ризиків та переваг і можливими незручностями пов'язаними з дослідженням, їм було повідомлено, що в будь-який час вони можуть відмовитись від подальшої участі в ньому. Під час індивідуальних співбесід було отримано письмову інформовану згоду кожного хворого на участь у дослідженні.

Відповідно поставленим цілям та завданням у підборі пацієнтів для дослідження були визначені наступні критерії включення: пацієнт на ГХ за наявності або відсутності супутнього ожиріння; наявність письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні; можливість особи виконувати всі інструкції та рекомендації, що стосуються даного дослідження.

Критерії виключення: симптоматичний характер артеріальної гіпертензії (АГ), наявність супутньої ендокринної, аутоімунної, ниркової та онкологічної патології, загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань, інфекційних захворювань, гострого інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності, супутні психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія. Вагітні жінки не були об'єктами клінічного дослідження. Представників незахищених груп населення не було залучено до дослідження.

Верифікацію діагнозу й визначення ступеня та стадії ГХ проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням рекомендацій Української асоціації кардіологів 2011, 2014 рр. згідно наказу МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384 Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія", клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» від 2017 р. та рекомендацій Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії (ESC / ESH) 2018 р. [2] (табл. 2.1.1).

Стадія ГХ встановлювалась згідно класифікації за ураженням органів – мішеней. Ця класифікація розроблена експертами ВООЗ (1963,1993) та прийнята в Україні в 1992 році згідно до наказу МОЗ України № 206 від 30.12.92 р. і рекомендується до подальшого застосування згідно наказу № 247 від 1.08.98 р. (табл. 2.1.2). Її слід застосовувати для встановлення стадії ГХ (ессенціальної гіпертензії), а також вторинної гіпертензії.

Таблиця 2.1.1

Класифікація гіпертонічної хвороби за рівнем артеріального тиску

| Категорії | САТ, мм рт. ст. | ДАТ, мм рт. ст. |
|--------------------|-----------------|-----------------|
| Оптимальний | <120 | <80 |
| Нормальний | 120-129 | 80-84 |
| Високий нормальний | 130-139 | 85-89 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|------------|------------|
| Гіпертонія | 1 ступінь | 140-159 | 90-99 |
| | 2 ступінь | 160-179 | 100-109 |
| | 3 ступінь | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Ізольована систолічна гіпертензія | | ≥ 140 | < 90 |

Таблиця 2.1.2

Класифікація ГХ за ураженням органів-мішеней

| | |
|------------|--|
| Стадія I | Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні. |
| Стадія II | Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції: гіпертрофія ЛШ (за даними ЕКГ, ЕХО-КГ, рентгенографії), або генералізоване звуження артерій сітківки, або мікроальбумінурія та/або невелике збільшення концентрації креатиніну в плазмі (у чоловіків 115-133 ммоль/л, у жінок 107-124 ммоль/л), ураження сонних артерій – потовщення інтими-медії $\geq 0,9$ мм або наявність атеросклеротичної бляшки. |
| Стадія III | Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней із симптомами з їх боку та порушенням функції. |
| Серце | Інфаркт міокарда, СН ІА-ІІІ ст. |
| Мозок | Інсульт, ТІА, гостра ГЕ, судинна деменція. |
| Очне дно | Крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для злякисної фази АГ). |
| Нирки | Концентрація креатиніну в плазмі у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л. |
| Судини | Розшарування аорти, оклюзивне ураження периферичних артерій. |

Наявність СН встановлювалась за рекомендаціями асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН (2017 р.) з визначенням клінічної стадії та

варіанта СН. Функціональний клас пацієнтів оцінювали відповідно критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

В контрольну групу увійшли 20 практично здорових осіб без кардіоваскулярного, ниркового та ендокринного анамнезу.

Вік практично здорових осіб складав від 22 до 62 років (середній вік - $45,6 \pm 13,2$ років). Серед них чоловіків – 10 (50 %), жінок – 10 (50 %). САТ у середньому становив: $124,25 \pm 1,22$ мм рт.ст. Середній рівень ДАТ – $70,25 \pm 1,28$ мм рт.ст. Середнє значення ЧСС становило $67,6 \pm 1,11$ уд./хв.

Вік пацієнтів в обстеженій вибірці складав від 32 до 79 років (середній вік $58,6 \pm 9,88$ років). Розподіл за статтю виглядав наступним чином: чоловіки – 51 (48 %), жінки – 56 (52 %). Серед них 67 – з діагнозом ГХ з супутнім ожирінням, при цьому кількість чоловіків становила 32 (47,8 %), жінок – 35 (52,2 %); та 40 – без ожиріння, відповідно: чоловіків – 19 (47,5 %) та жінок – 21 (52,5 %). За віком уся отримана вибірка пацієнтів розглядалась з точки зору категорій згідно останньої класифікації вікової періодизації людини ВООЗ. Загальна характеристика обстежених хворих за віковими критеріями та статтю наведена у таблиці 2.1.3

Таблиця 2.1.3

Розподіл обстежених хворих на ГХ за віком і статтю

| Показник | Вік (18-44 p) | | Вік (45-59 p) | | Вік (60-74 p) | | Вік (75-90 p) | |
|----------------------------------|------------------|---|------------------|---|------------------|----|------------------|---|
| | Ч | Ж | Ч | Ж | Ч | Ж | Ч | Ж |
| Група | | | | | | | | |
| Хворі на ГХ з ожирінням, n=67 | 4 | 2 | 11 | 9 | 16 | 23 | 1 | 1 |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|----|----|---|---|---|
| Хворі на ГХ без ожиріння, n=40 | 3 | 1 | 5 | 11 | 10 | 9 | 1 | – |
| Контрольна група, n=20 | 5 | 4 | 4 | 6 | 1 | – | – | – |

За даними анамнезу проводилось визначення наявності поширених факторів ризику (ФР) ССЗ, які спроможні впливати на прогноз та перебіг захворювання. Серед основних факторів ризику за ESC (2018 р.) нами були проаналізовані чотири: 1-й – тютюнопаління (оцінювали факт тютюнопаління на момент обстеження або в анамнезі за останні 2 роки незалежно від кількості сигарет за добу), 2-й – ССЗ у сімейному анамнезі (у разі наявності ССЗ до 55 років у чоловіків і до 65 років у жінок), 3-й – малорухливий спосіб життя, 4-й – психологічні та соціально-економічні фактори (зокрема часті психоемоційні стреси). За об'єктивними даними нами була проаналізована дисліпідемія, котра детальніше описана в розділі 3.3.

Проведений аналіз у загальній групі (рис. 2.1.1) свідчив, що найбільш частим ФР виявились психоемоційні стреси, котрі реєструвались нами в 82 (76,6 %) пацієнтів. Всі інші ФР зустрічались з меншою частотою: малорухливий спосіб життя – у 74 (69,1 %) пацієнтів, тютюнопаління – у 59 хворих (55,1 %), та ССЗ в анамнезі встановлені у 29 (27,1 %) хворих.

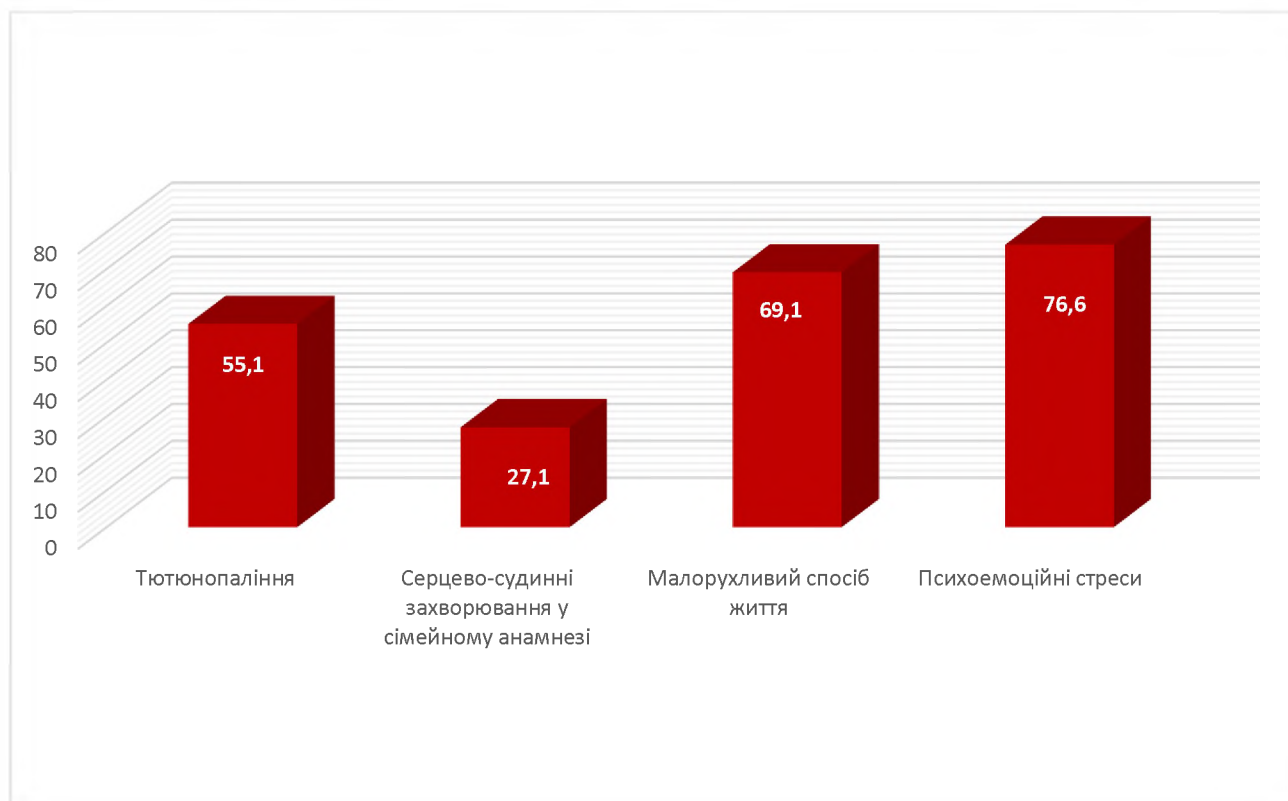


Рис. 2.1.1 Розподіл основних факторів ризику
в загальній групі хворих (у %)

При аналізі суб'єктивних проявів захворювання у пацієнтів з ГХ були виділені скарги астено-невротичного характеру (стомлюваність неадекватна до фізичного навантаження, загальна слабкість, підвищена дратівливість, порушення сну, пітливість, відчуття жару); церебрального характеру (головний біль, постійного чи періодичного характеру, різноманітної інтенсивності, тривалості та локалізації, виникнення якого найчастіше було пов'язано з підвищенням АТ, емоційним чи фізичним перенавантаженням, запамороченням, тимчасове порушення зору, шум у вухах), кардіального характеру (кардіалгії, відчуття «перебоїв у діяльності серця», відчуття недостатчі повітря, серцебиття і задишка як при будь-якому фізичному навантаженні так і у стані спокою та периферичні набряки). У більшості випадків скарги пацієнтів мали змішаний характер, та їх інтенсивність істотно варіювала. Значна частина пацієнтів вказувала на погіршення самопочуття під впливом кількох зовнішніх факторів. Більш докладна характеристика частоти виявлення

скарг у хворих в даному дослідженні представлена в таблиці 2.1.4.

Таблиця 2.1.4

Частота виявлення скарг у обстежених пацієнтів

| Частота виявлення | Хворі на ГХ (n=107) |
|--|------------------------|
| Скарги | |
| Церебральні, абс. (%) | 92 (86 %) |
| Кардіальні, абс. (%) | 94 (88 %) |
| Астено-невротичного характеру, абс. (%) | 102 (95 %) |
| Пастозність та набряки гомілок, абс. (%) | 32 (30 %) |
| Задишка, абс. (%) | 74 (69 %) |

Аналіз тривалості ГХ у пацієнтів за анамнестичними даними показав середню давність захворювання $12,53 \pm 0,98$ років (табл. 2.1.5). Було встановлено, що ГХ тривалістю до 5 років включно відмічалася у 29% хворих, ГХ тривалістю від 6 до 10 років мала місце у 28 % хворих, а більш тривалий анамнез хвороби (понад 10 років) встановлено у 43 % пацієнтів. У 13 хворих (12 %) в анамнезі мав місце ІМ.

Таблиця 2.1.5

Розподіл хворих за тривалістю ГХ

| Показник | Тривалість ГХ | | |
|----------------------------------|---------------|------------|----------|
| | ≤ 5 pp. | 6 – 10 pp. | > 10 pp. |
| Група | | | |
| Хворі на ГХ з ожирінням, n=67 | 15 | 21 | 31 |

| | | | |
|--------------------------------|----|----|----|
| Хворі на ГХ без ожиріння, n=40 | 16 | 9 | 15 |
| Всього | 31 | 30 | 46 |

На початку дослідження рівень АТ коливався: САТ – становив $167,93 \pm 1,99$ мм рт.ст. (від 140,0 мм рт.ст. до 240,0 мм рт.ст.), ДАТ – $97,62 \pm 0,93$ мм рт.ст. (від 80,0 мм рт.ст. до 130,0 мм рт.ст.), середнє значення ЧСС становило $75,25 \pm 1,47$ уд./хв. (від 48 до 132 уд./хв.).

В залежності від ступеня підвищення АТ, хворі були розподілені таким чином: у 22 пацієнтів (21 %) було діагностовано ГХ 1 ступеня, ГХ 2 ступеня спостерігалася у 26 хворих (24 %) , ГХ 3 ступеня – у 59 (55 %) (рис. 2.1.2).

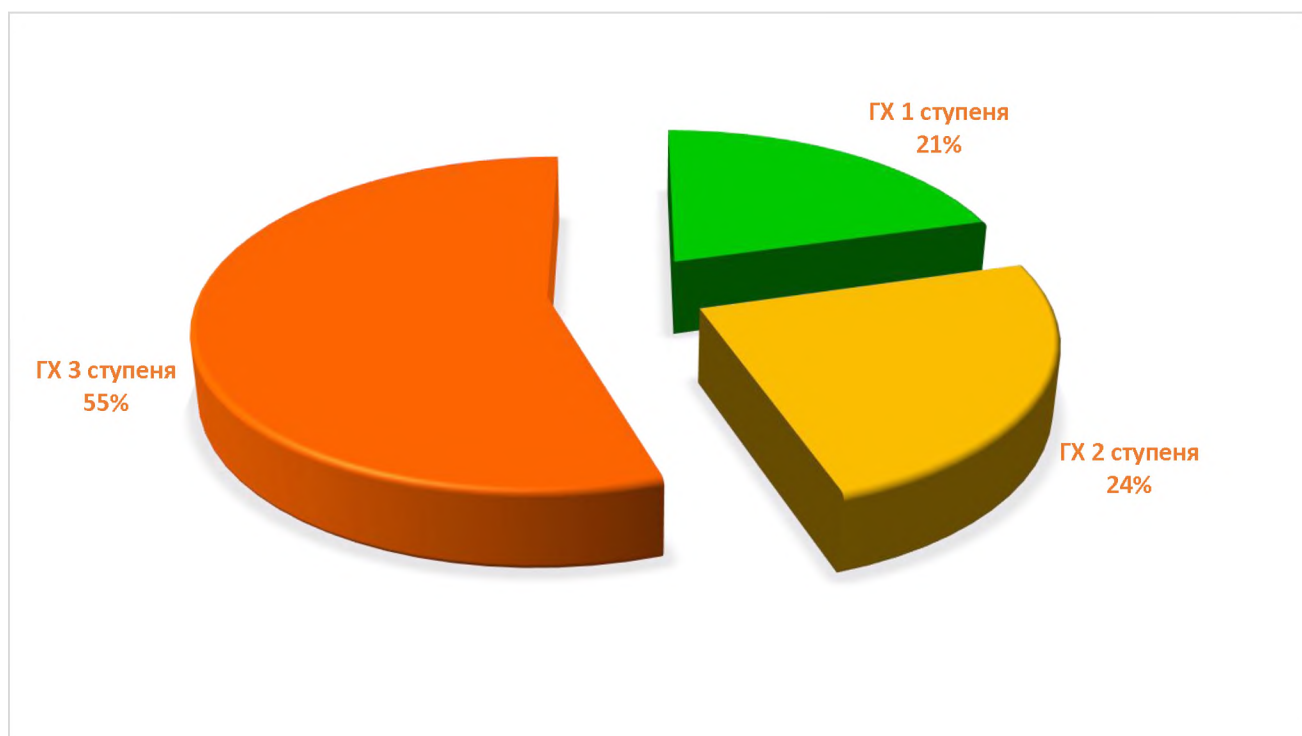


Рис. 2.1.2 Розподіл пацієнтів в залежності від ступеня ГХ.

Докладна характеристика обстежених хворих за тривалістю захворювання та рівнем клінічного АТ представлена у таблиці 2.1.6

Таблиця 2.1.6

Характеристика обстежених осіб за рівнем АТ відносно віку, тривалості та ступеню захворювання (Mean \pm SE)

| Групи Показник | ГХ 1 ступеню (n=22) | ГХ 2 ступеню (n=26) | ГХ 3 ступеню (n=59) |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| % від загальної кількості в кожній групі | 21 | 24 | 55 |
| Середній вік, років | 58,73 \pm 1,79 | 53,77 \pm 2,29 | 60,59 \pm 1,16 |
| Тривалість ГХ, років | 10,86 \pm 1,49 | 6,73 \pm 1,63 | 15,71 \pm 1,39 |
| Офісний САТ, мм рт.ст. | 147,95 \pm 1,12 | 161,58 \pm 1,89 | 187,17 \pm 2,76 |
| Офісний ДАТ, мм рт.ст. | 91,36 \pm 0,94 | 97,92 \pm 1,03 | 99,83 \pm 1,49 |
| ЧСС, уд./хв. | 73,64 \pm 2,99 | 70,73 \pm 2,52 | 77,85 \pm 2,12 |
| Пульсовий АТ, мм рт.ст. | 56,82 \pm 0,96 | 63,85 \pm 1,53 | 87,42 \pm 2,32 |

В залежності від ураження органів-мішеней , ГХ I стадії встановлено у 1 хворого, II стадії – у 83 хворих та III стадія ГХ спостерігалася у 23 пацієнтів. (рис. 2.1.3).

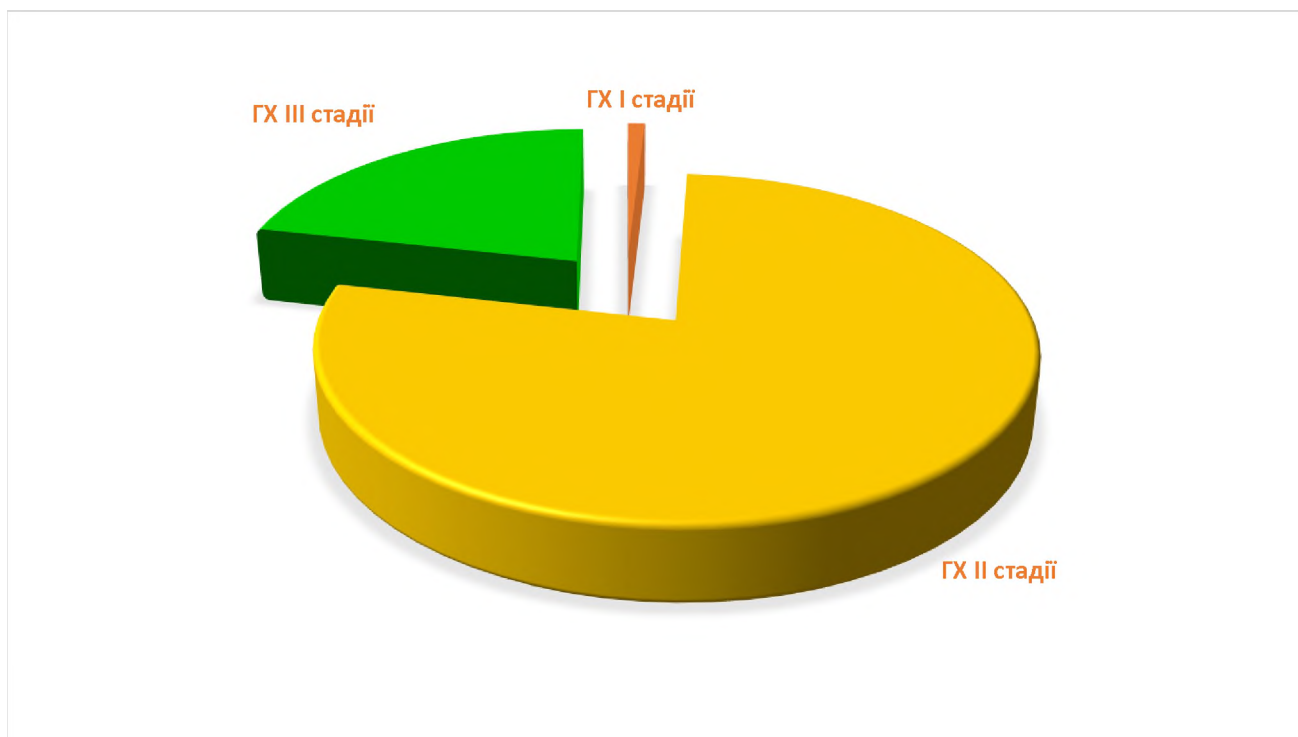


Рис. 2.1.3 Розподіл пацієнтів в залежності від стадії ГХ.

При об'єктивному загально-клінічному дослідженні було виявлено низку неспецифічних перкуторних та аускультативних ознак ураження серця у хворих на ГХ: зміщення лівої межі серця ліворуч – у 105 пацієнтів, приглушеність тонів серця – у 104 хворих, акцент 2-го тону над аортою – у 8 пацієнтів.

Електрокардіографічне дослідження показало наявність ознак ГЛШ у 74 хворих, порушення серцевого ритму – у 25 пацієнтів, серед яких синусова тахікардія – у 9, синусова брадикардія – у 5, екстрасистолічна аритмія – 1, фібриляція передсердь – 9.

У 106 пацієнтів перебіг ГХ було ускладнено СН. У 83 хворих було встановлено СН I ступеня, у 23 – СН ІА та СН ІІ Б ступеня. У 1 пацієнта ознаки СН не спостерігалися.

Слід зазначити, що у 84 пацієнтів мав місце варіант СН зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ ЛШ ≥ 40 %), лише у 4 СН зі систолічною дисфункцією ЛШ - ФВ ЛШ (ФВ ЛШ < 40 %).

У частини пацієнтів було діагностовано супутню ІХС у вигляді стенокардії (n=18), післяінфарктного кардіосклерозу (n=13), дифузного кардіосклерозу (n=50), причому при 1 ступені ГХ (n=22) наявність ІХС діагностовано у 10 хворих (45 %), у хворих з ГХ 2 ступеня (n=26) – у 7 хворих (27 %), в той час як у хворих з ГХ 3 ступеня (n=59) частота ІХС була значно більшою та виявлялася у 32 (54 %) пацієнтів.

Гіпертонічний криз було діагностовано у 82 пацієнта, котрі становили 77 % від загальної кількості хворих, при цьому переважали пацієнти з супутнім ожирінням – 52 осіб (63 %) в порівнянні з особами без супутнього ожиріння – 30 осіб (37 %). При цьому у 4 хворих гіпертонічний криз був ускладнений носовою кровотечею.

Обстежені пацієнти мали в анамнезі перенесений гострий інфаркт міокарду (ГІМ) – 13 пацієнтів, гостре порушення мозкового кровоотуку (ГПМК) / ТІА – 10, з котрих ГПМК – 9 , ТІА – 1 пацієнтів.

Серед обстежених пацієнтів на ГХ нормальну та надмірну масу тіла мали 16 та 24 пацієнтів відповідно, ожиріння I ступеня мало місце у 36 хворих, ожиріння II ступеня – у 21 пацієнта, та ожиріння III ступеня – у 10 хворих (рис. 2.1.4).

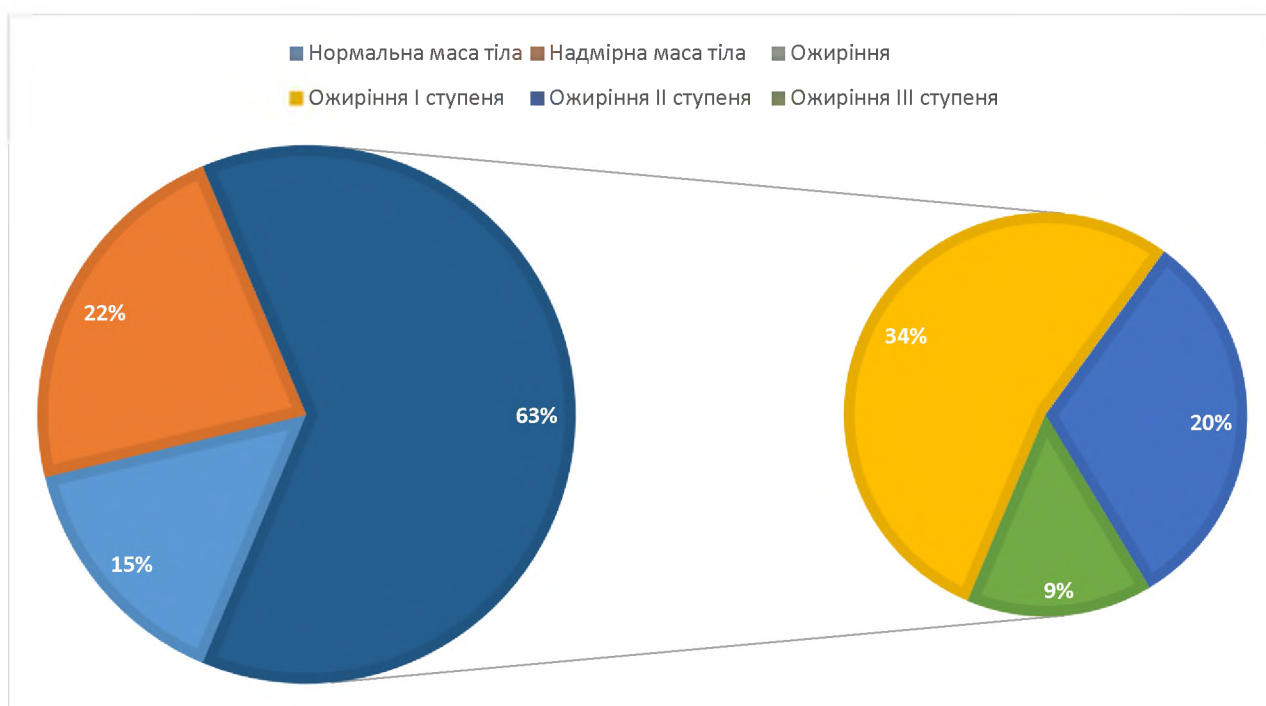


Рис. 2.1.4 Розподіл пацієнтів за величиною індексу маси тіла.

Докладна характеристика обстежених хворих в залежності від ІМТ представлена у таблиці 2.1.7.

Таблиця 2.1.7.

Характеристика обстежених пацієнтів за величиною індексу маси тіла
(Mean \pm SE)

| Група | Нормальна та надмірна маса тіла (n=40) | | Ожиріння I ступеня (n=36) | | Ожиріння II, III ступеня (n=31) | |
|-----------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки |
| Загальна кількість в кожній групі | 19 | 21 | 19 | 17 | 13 | 18 |
| Середній вік, років | 58,79 \pm \pm 2,76 | 56,57 \pm \pm 1,91 | 59,31 \pm \pm 2,49 | 60,0 \pm \pm 2,49 | 55,0 \pm \pm 2,62 | 61,0 \pm \pm 1,73 |
| ІТС, см. | 0,84 \pm 0,01 | 0,76 \pm 0,01 | 1,03 \pm 0,01 | 0,91 \pm 0,01 | 1,09 \pm 0,04 | 0,98 \pm 0,03 |
| min | 0,74 | 0,67 | 0,91 | 0,85 | 0,91 | 0,88 |
| max | 0,98 | 0,86 | 1,16 | 0,97 | 1,36 | 1,30 |
| ІМТ, кг/м ² | 25,40 \pm \pm 0,61 | 25,24 \pm \pm 0,58 | 31,96 \pm \pm 0,37 | 32,23 \pm \pm 0,45 | 38,46 \pm \pm 1,02 | 39,17 \pm \pm 1,02 |
| min | 20,23 | 19,38 | 30,09 | 30,08 | 35,06 | 35,16 |
| max | 29,76 | 29,75 | 34,72 | 34,89 | 45,59 | 51,63 |

2.2. Методи дослідження

У перші дні перебування в стаціонарі, хворим з ГХ проводилися обов'язкові скринінгові методи дослідження згідно наказу № 247 МОЗ України «Виявлення осіб з підвищеним артеріальним тиском і принципи їх ведення», які включали:

- визначення офісного артеріального тиску обох верхніх кінцівок в стані спокою;
- вимірювання у осіб молодше 45 років АТ на нижніх кінцівках;
- аускультация серця, судин шиї та в точках проекції ниркових артерій;
- визначення зросту та маси тіла пацієнтів;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- аналіз крові на вміст цукру;
- аналіз сечі на вміст цукру;
- аналіз сечі за Нечипоренко та по Зимницькому;
- біохімічний аналіз крові з визначенням кількості сечовини та креатиніну, загальних ліпідів, ЗХС, ТГ, загального білірубіну, прямої та непрямої його фракцій;
- реєстрація ЕКГ в стані спокою в 12 стандартних відведеннях;
- рентгенографія органів грудної порожнини;
- ехокардіографія (Ехо-КГ);
- ультразвукове дослідження нирок;
- дослідження очного дна;
- оцінка неврологічного статусу;

При підозрі на симптоматичний характер артеріальної гіпертензії (АГ), проводилося додаткове обстеження згідно з вищевказаним наказом.

Вимірювання офісного АТ проводилось аускультативним сфігмоманометром уранці між 8.00 та 10.00 на обох верхніх кінцівках після 5 хвилин перебування в стані спокою за методом М.С. Короткова з кратністю не менш ніж 3 вимірювання з інтервалом 5 хвилин та подальшим обчисленням середнього значення [133]; Тони Короткова досліджувалися над плечовою артерією. Перед вимірюванням

виключалися фактори, що здатні вплинути на результати дослідження (паління, вживання кави, фізичні навантаження). ЧСС визначали після другого вимірювання. Пульсовий АТ (ПАТ) розраховували за формулою:

$$\text{ПАТ (мм рт.ст.)} = \text{САТ} - \text{ДАТ} \quad (2.1);$$

Антропометричні дослідження

Всім обстеженим було проведено антропометричне дослідження. Маса тіла визначалася медичними вагами, зріст вимірювався медичним ростоміром.

Для визначення надмірної маси тіла та ожиріння використовували показник, що стандартизує масу тіла відповідно до зросту – ІМТ (індекс Кетле) [134]. ІМТ обчислювали за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2) \quad (2.2);$$

За рекомендаціями ВООЗ, враховуючи цей показник, ожиріння встановлюється при рівні ІМТ $\geq 30,0$ кг/м² [135]. Діагностичне значення ІМТ наведено в таблиці 2.2.1

Таблиця 2.2.1

Класифікація ожиріння за індексом маси тіла

| Діагностичне значення | ІМТ, кг/м ² |
|--------------------------------------|------------------------|
| Дефіцит маси тіла | < 18,5 |
| Нормальна маса тіла | 18,5 – 24,9 |
| Надмірна маса тіла (перед ожирінням) | 25,0 – 29,9 |
| Ожиріння I ст. | 30,0 – 34,9 |
| Ожиріння II ст. | 35,0 – 39,9 |
| Ожиріння III ст. | $\geq 40,0$ |

Тип розподілу жирової тканини визначали шляхом вимірювання окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС), також додатково був встановлений індекс талії-стегон (ІТС):

$$\text{ІТС} = \text{ОТ (см)} / \text{ОС (см)} \quad (2.3);$$

Площина поверхні тіла (ППТ) розраховувалася за формулою:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{маса(кг)}^{0,425} \times \text{зріст(см)}^{0,725} \quad (2.4);$$

Усі параметри визначались в положенні пацієнта стоячи. Вимірювання ОТ проводилося в кінці декількох послідовних звичайних вдихів та видихів, посередині між нижнім краєм грудної клітки, що визначається пальпаторно, та гребенем клубовидної кістки по середньопаховій лінії; ОС вимірювалася у найширшій їх ділянці на рівні великого вертела. Під час вимірювань пацієнт повинен стояти, зіставивши ступні поряд, руки на боках з рівномірним розподілом маси тіла, і повинен бути максимально роздягнутий. Пацієнт повинен бути розслаблений, і вимірювання слід проводити наприкінці звичайного видиху. Кожне вимірювання слід повторювати двічі; якщо різниця двох вимірювань не перевищує 1 см, повинне бути розраховане середнє арифметичне значення. Якщо різниця між двома вимірюваннями перевищує 1 см., ці два виміри слід повторити.

Ожиріння вважається абдомінальним та є фактором підвищеного ризику метаболічних ускладнень, якщо показники $\text{ОТ} > 89$ см для жінок та $\text{ОТ} > 102$ см для чоловіків й значення індексу $\text{ОТ/ОС} > 0,90$ для чоловіків, та $> 0,85$ для жінок.

Лабораторні методи дослідження

Відповідно до мети даного наукового дослідження у всіх обстежених пацієнтів проводилися визначення порушень вуглеводного обміну, ліпідного обміну та у 58 пацієнтів визначення вмісту галаніну та адіпонутріну у сироватці крові.

Забір крові для дослідження проводився з ліктьової вени в поліетиленові пробірки вранці натщесерце на наступний день після надходження хворого в стаціонар через 12 - 18 год після їжі (пацієнти в цей час не приймали антигіпертензивних препаратів і знаходилися в умовах однакової фізичної активності), та наприкінці курсу лікування (n=42) в ранкові часи (8-9 годин ранку), натще. Для отримання сироватки крові пробірки з кров'ю інкубували 30 хвилин при температурі +37°C. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі +4 °С протягом 1 години для рефракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хвилин при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант і розливали в пробірки типу Eppendorf. Зберігали зразки при температурі не вище - 20 °С до проведення дослідження.

Дослідження проводились у біохімічному відділі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Уміст *галаніну та адіпонутрину* в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом на імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «Stat Fax 303 plus» (США) з використанням комерційних тест-систем згідно прикладених до них інструкцій.

Вміст рівня GAL в сироватці крові хворих здійснювалося за допомогою набору «Elabscience® Human GAL (Galanin) ELISA Kit reagents», (USA). Даний набір призначено для вимірювання рівню GAL у сироватці крові «in vitro» імуноферментним аналізом. Рівень галаніну виражений у пікрограмах у мілілітрі сироватки крові (пкг / мл).

Визначення рівня ADPN в сироватці крові здійснювалося за допомогою набору «The RayBio® Adiponutrin Enzyme Immunoassay (EIA) Kit», (USA). Даний набір призначено для вимірювання рівню ADPN у плазмі крові «in vitro» імуноферментним аналізом. Рівень адіпонутрину виражений у пікрограмах у мілілітрі сироватки крові (пкг / мл).

Діагностика порушень вуглеводного обміну

Глюкоза крові у всіх пацієнтів була визначена натще глюкозооксидазним методом.

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в сироватці крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією. Вміст HbA1c в пробі обчислювали в мкмоль фруктози на 1 г гемоглобіну.

Діагностика порушень ліпідного обміну

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення загального ХС, ТГ, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом за стандартною біохімічною методикою. Уміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W. T. Friedewald [136]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2) \quad (2.5);$$

де ТГ/2,2 – це вміст ХС у складі ЛПДНЩ. Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М. [137]:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}. \quad (2.6);$$

Інструментальні методи включали ЕКГ, Ехо-КГ.

ЕКГ у спокої виконували у 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

Eхо-KГ дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір (КСР) (см), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) (см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (см). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ (мл) і кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ (мл) розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%) [138]:

$$\text{ФВ ЛШ} = (\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}) / \text{КДО ЛШ} \times 100\% \quad (2.7);$$

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою Penn Convention, що була запропонована Devereux R.B [139]:

$$\text{ММЛШ (г)} = 1,04 \times [(\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР})^3] - [\text{КДР}]^3 - 13,6 \quad (2.8);$$

На сьогоднішній час, вважається, що оцінювання гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ГЛШ) лише на підставі ММЛШ є не досить коректним, тому більш доцільно користатися індексом ММЛШ (ІММЛШ). Розрахунок ІММЛШ проводили відповідно до методичних рекомендацій Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН (2012) [140] та клінічних настанов Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року [2]. У разі значення ІММЛШ $>115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і $>95 \text{ г/м}^2$ – у жінок свідчили про ГЛШ. Цей індекс враховує ППТ з індивідуальними параметрами маси тіла, зросту та обчислюється за формулою Du Bois:

$$\text{ІММЛШ (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛШ} / \text{ППТ} \quad (2.9);$$

А при наявності ожиріння проводили індексацію до росту в ступені ^{2,7}:

$$\text{ИММЛШ (г/м}^{2,7}\text{)} = \text{ММЛШ/зріст}^{2,7} \quad (2.10);$$

У разі значення ИММЛШ $>50 \text{ г/м}^{2,7}$ у чоловіків і $>47 \text{ г/м}^{2,7}$ – у жінок говорили про ГЛШ.

Тип структурно–геометричного ремоделювання ЛШ визначали згідно з принципами А. Ganau (1992) [2,141]. До уваги брались такі показники, як ИММЛШ і відносна товщина стінок ЛШ (ВТС ЛШ). Розрахунок проводили за формулою:

$$\text{ВТ СЛШ} = \frac{\text{ТЗСЛШ} \times \text{ТМШП}}{\text{КДР}}$$

Згідно з сучасною класифікацією виділяють:

1. нормальну геометрію ЛШ у випадках коли ИММЛШ – N; ВТС ЛШ $\leq 0,42$;
2. концентричне ремоделювання ЛШ – ИММЛШ – N; ВТС ЛШ $\geq 0,42$;
3. концентричну гіпертрофію ЛШ – ИММЛШ $> N$; ВТС ЛШ $\geq 0,42$;
4. ексцентричну гіпертрофію ЛШ – ИММЛШ $> N$; ВТС ЛШ $< 0,42$.

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ (ДФЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, та їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв [142]. Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Методи статистичного аналізу даних.

Усі результати, котрі отримані в ході дослідження, були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою Microsoft Word та професійного пакету

статистичного аналізу даних «Statistica 10» (StatSoft Inc., США). Залежно від типу розподілу даних використовували параметричні та непараметричні статистичні методи.

Відповідність даних нормальному розподілу Гауса виявлялася при візуальному аналізі категоризованих гістограм, графіків на імовірному папері, а також при використанні тестів Колмогорова-Смірнова, Шапіро-Уїлка, та Ліллієфорса. При нормальному розподілі значень параметрів, які вивчались, були визначені середнє значення (Mean), стандартне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (SE).

Основний масив отриманих даних мав розподіл відмінний від нормального (критерій Shapiro-Wilk), тому аналіз даних проводили методами непараметричної статистики. Кількісні дані представлені в вигляді Me (LQ - UQ), де Me - медіана ознаки, LQ - нижній кuartиль, UQ - верхній кuartиль. Для порівняння результатів між групами використовували Н критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test») і U-критерій Mann-Whitney. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (rs). Якісна оцінка щільності зв'язку робилася за допомогою шкали Чедока [143].

Для порівняння показників на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії використовували критерій Уїлкоксона. Для оцінки стратифікації ризику використовувася регресійний аналіз.

Для визначення можливих предикторів проводився ROC-аналіз з побудовою ROC-кривих, розрахунком AUC (площі під кривою), визначенням COP (точки поділу за критерієм Йодена) і відповідних цій точці чутливості та специфічності [144].

Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності ($p < 0,05$).

Для виконання роботи були всі необхідні умови (відповідна клінічна база, договори про співробітництво з іншими підрозділами ХНМУ, та іншими установами).

2.3. Фармакотерапія

Після первинного обстеження, для визначення динаміки адипокінового обміну (рівнів галаніну (GAL) та адіпонутріну (ADPN) рандомізованій виборці пацієнтів було призначено схеми комбінованого антигіпертензивного лікування, в залежності від яких пацієнтів було розділено на дві клінічні групи:

1-а клінічна група (n=20; 47,6%) – пацієнти, яким була призначена комбінація АРА II з діуретиком: валсартан 80 мг/добу з гідрохлортіазидом 12,5 мг/добу.

2-а клінічна група (n=22; 52,4%) – пацієнти, котрі отримували комбінацію іАПФ із діуретиком: еналаприл 10 мг/добу з гідрохлортіазидом 12,5 мг/добу.

При неможливості досягнення цільових рівнів АТ в терапії, до вказаних вище фіксованих комбінацій лікування додатково додавався АК – амлодипін 5 мг/добу.

Пацієнтам на ГХ з високим серцево-судинним ризиком, супутньою ІХС, ХСН додатково були призначені статини, дезагреганти, капіляростабілізуючі засоби та антиоксиданти.

Препарати: еналаприл, гідрохлортіазид і амлодипін пацієнти мали можливість отримувати з реєстру урядової програми "Доступні ліки", що мало значення при виборі даних препаратів для лікування. Ефективність та переносимість лікування оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів, які повідомлялися хворими, а також з урахуванням об'єктивних даних спостереження та динаміки зміни лабораторних показників протягом курсу лікування.

Порівняльна характеристика пацієнтів, яких було розподілено на клінічні групи в залежності від призначеної терапії наведено у таблиці 2.3.1. Як видно з таблиці, пацієнти клінічних груп репрезентативні за віком, терміном перебігу захворювання та розподілом за стадією, ступенем ГХ та показником ІМТ.

Таблиця 2.3.1

Порівняльна характеристика клінічних груп пацієнтів в залежності від
призначеної терапії

| Показники | 1 клінічна група (n=20; 47,6%) | 2 клінічна група (n=22; 52,4%) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Стать | | |
| Чоловіки абс. (%) | 10 (50) | 12 (54,5) |
| Жінки абс. (%) | 10 (50) | 10 (45,5) |
| Вік (роки) | 58,0±1,95 | 59,6±1,68 |
| Тривалість ГХ (роки) | 13,65 ±1,81 | 13,0±2,31 |
| Стадія ГХ абс. (%) | | |
| I | 0 | 0 |
| II | 13 (65) | 17 (77,3) |
| III | 7 (35) | 5 (22,7) |
| Ступінь ГХ абс. (%) | | |
| 1 | 4 (20) | 3 (13,6) |
| 2 | 4 (20) | 5 (22,7) |
| 3 | 12 (60) | 14 (63,7) |
| Нормальна та надмірна маса тіла абс. (%) | 3 (15) | 4 (18,2) |
| Ожиріння абс. (%) | 17 (85) | 18 (81,8) |
| I ступінь | 5 (25) | 7 (31,8) |
| II ступінь | 7 (35) | 7 (31,8) |
| III ступінь | 5 (25) | 4 (18,2) |

| Стадія СН абс. (%) | | |
|--------------------|---------|-----------|
| 0 | 0 | 0 |
| I | 13 (65) | 17 (77,3) |
| II А | 3 (15) | 2 (9,1) |
| II Б | 4 (20) | 3 (13,6) |

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Рівень галаніну та адіпонутріну у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням та характер зв'язків залежно від ступеня та тривалості гіпертонічної хвороби.

При порівнянні антропометричних та гемодинамічних даних у контрольній групі та у обстежених пацієнтів на ГХ, були виявлені статистично значимі відмінності за усіма вивчаємими параметрами ($p < 0,05$) (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Порівняльна характеристика контрольної групи та обстежених пацієнтів за антропометричними та гемодинамічними даними, (Me (LQ – UQ))

| Показник | Група контролю (n=20) | Обстежені на ГХ (n=107) | P |
|----------------|--------------------------|----------------------------|-------------|
| ІМТ | 21,96 (20,18 – 24,01) | 31,14 (26,45 – 35,6) | $p < 0,001$ |
| ОТ, см | 76,0 (72,0 – 82,5) | 103,0 (85,0 – 116,0) | $p < 0,001$ |
| ОС, см | 100,0 (92,5 – 109,0) | 105,0 (99,0 – 114,0) | $p < 0,05$ |
| ОТ/ОС | 0,78 (0,72 – 0,80) | 0,90 (0,83 – 0,99) | $p < 0,001$ |
| САТ, мм рт.ст. | 125,0 (120,0 – 130,0) | 170,0 (150,0 – 180,0) | $p < 0,001$ |
| ДАТ, мм рт.ст. | 70,0 (67,5 – 75,0) | 100,0 (90,0 – 100,0) | $p < 0,001$ |
| ЧСС, уд./хв. | 68,0 (62,0 – 72,0) | 72,0 (64,0 – 82,0) | $p < 0,05$ |

| | | | |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| ПАТ, мм рт.ст. | 52,5 (50,1 – 57,5) | 70,0 (60,0 – 80,0) | p<0,001 |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---------|

Примітка: p<0,05, p<0,01, p<0,001 – достовірність різниці.

Аналіз рівня вивчаємих нами адипокінів у 58 обстежених пацієнтів з ГХ 1-3 ступнів, а саме GAL та ADPN, показав достовірне підвищення рівня останніх у сироватці крові обстежених пацієнтів в порівнянні з групою контролю. Так у пацієнтів із ГХ та надмірною масою тіла та ожирінням рівень GAL був вищим у 4,8 разів у порівнянні з групою контролю: 146,49 (53,86 – 164,72) проти 30,58 (28,07 – 31,90) пкг/мл (p<0,001) (рис. 3.1.1).

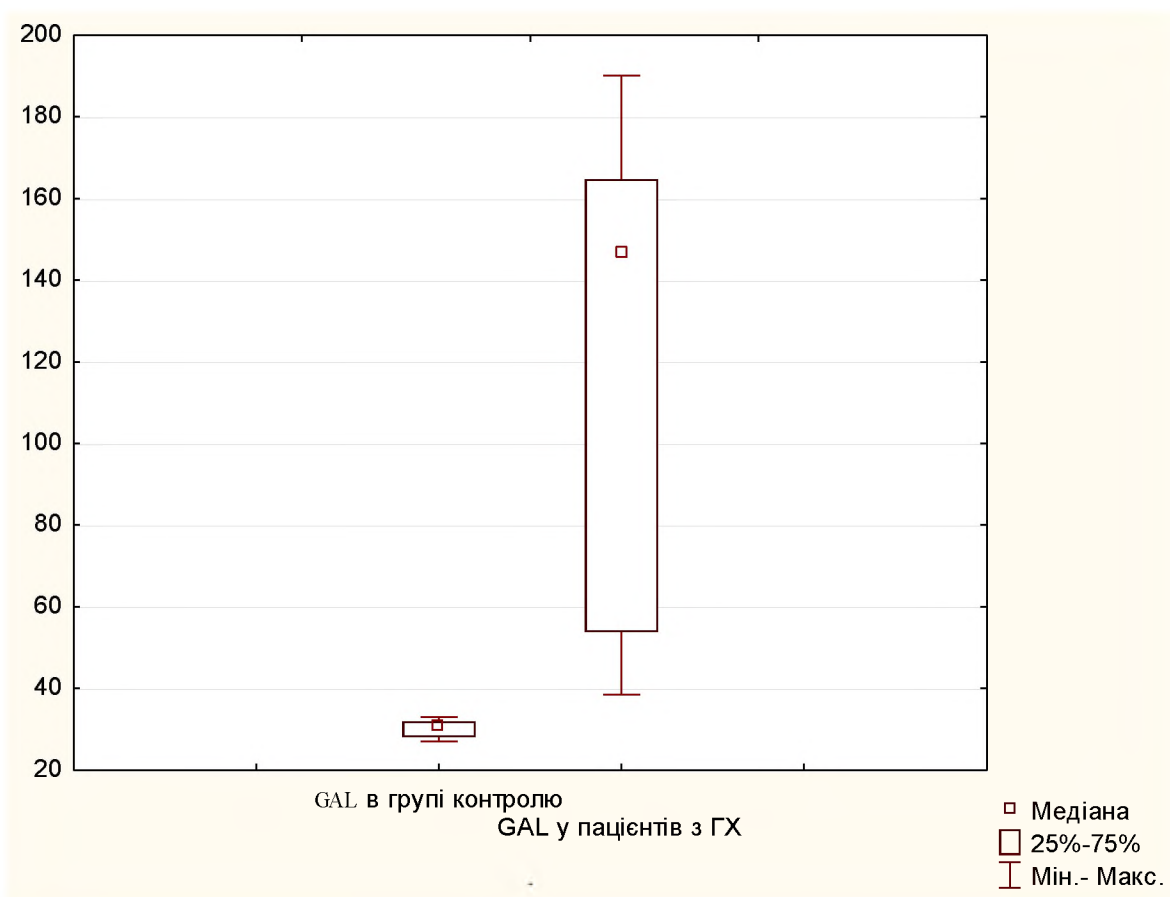


Рис. 3.1.1. Рівень GAL (пкг/мл) в групі контролю та у обстежених хворих.

Як у нас зазначалося раніше, сироватковий рівень ADPN у обстежених нами пацієнтів із коморбідною патологією перевищував у 3,3 разів цей показник у

контрольній групі: 5,16 (2,78 – 11,33) проти 1,55 (1,37 – 1,68) пкг/мл ($p < 0,001$) (рис. 3.1.2).

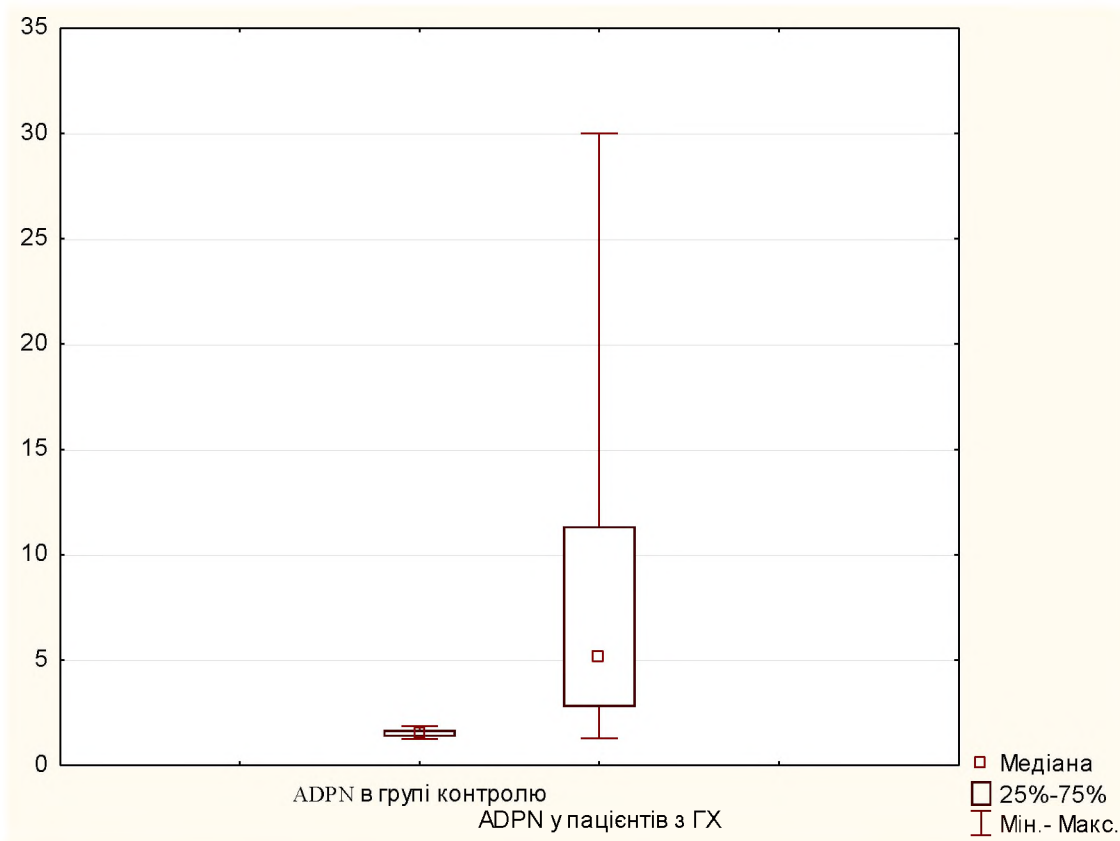


Рис. 3.1.2. Рівень ADPN (пкг/мл) в групі контролю та у обстежених хворих.

З метою з'ясування впливу не тільки наявності ГХ, а й ступеня підвищення АТ на рівень GAL і ADPN, сироваткові рівні останніх вивчалися у пацієнтів залежно від ступеня ГХ. Для виявлення відмінностей при порівнянні даних груп для кожного показника за допомогою критерію Kruskal-Wallis були виявлені статистично значимі відмінності: для GAL $H=68,43$; $p < 0,001$ для ADPN $H=36,58$; $p < 0,001$. Для більш точного опису відмінностей у групах вони порівнювалися попарно з урахуванням медіани (табл. 3.1.2 та 3.1.3).

Таблиця 3.1.2

Рівень GAL у хворих з різним ступенем ГХ та у осіб контрольної групи,
Me (LQ; UQ)

| Показник | Контрольна група (n= 20) | Хворі на ГХ | | | P |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|---|
| | | 1 ступінь ГХ (n= 12) | 2 ступінь ГХ (n= 16) | 3 ступінь ГХ (n= 30) | |
| GAL (пкг/мл) | 30,58 (28,07 – 31,90) | 50,22 (40,19 – 53,55) | 61,83 (52,12 – 66,45) | 164,47 (156,82 – 170,72) | $p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ |

Примітка: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – достовірність різниці.

З'ясовано, що рівень досліджуваного нейропептиду GAL в усіх групах хворих на ГХ був достовірно підвищеним порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.1.2 та рис. 3.1.3, рівень останнього у сироватці крові поступово збільшується відповідно ступеня ГХ: 1,6-кратне ($p_{0-1} < 0,001$), 2-кратне ($p_{0-2} < 0,001$) та 5,4-кратне збільшення ($p_{0-3} < 0,001$) (1, 2 та 3 ступеня відповідно) вмісту GAL у сироватці крові порівняно з контролем. Концентрація GAL у сироватці крові збільшувалася в міру підвищення цифр АТ: у пацієнтів з ГХ 3 ступеня вона перевищувала у 3,3 рази ($p_{1-3} < 0,001$) цей показник у пацієнтів з 1-м ступенем та у 2,7 рази ($p_{2-3} < 0,001$) – з 2-м ступенем ГХ.

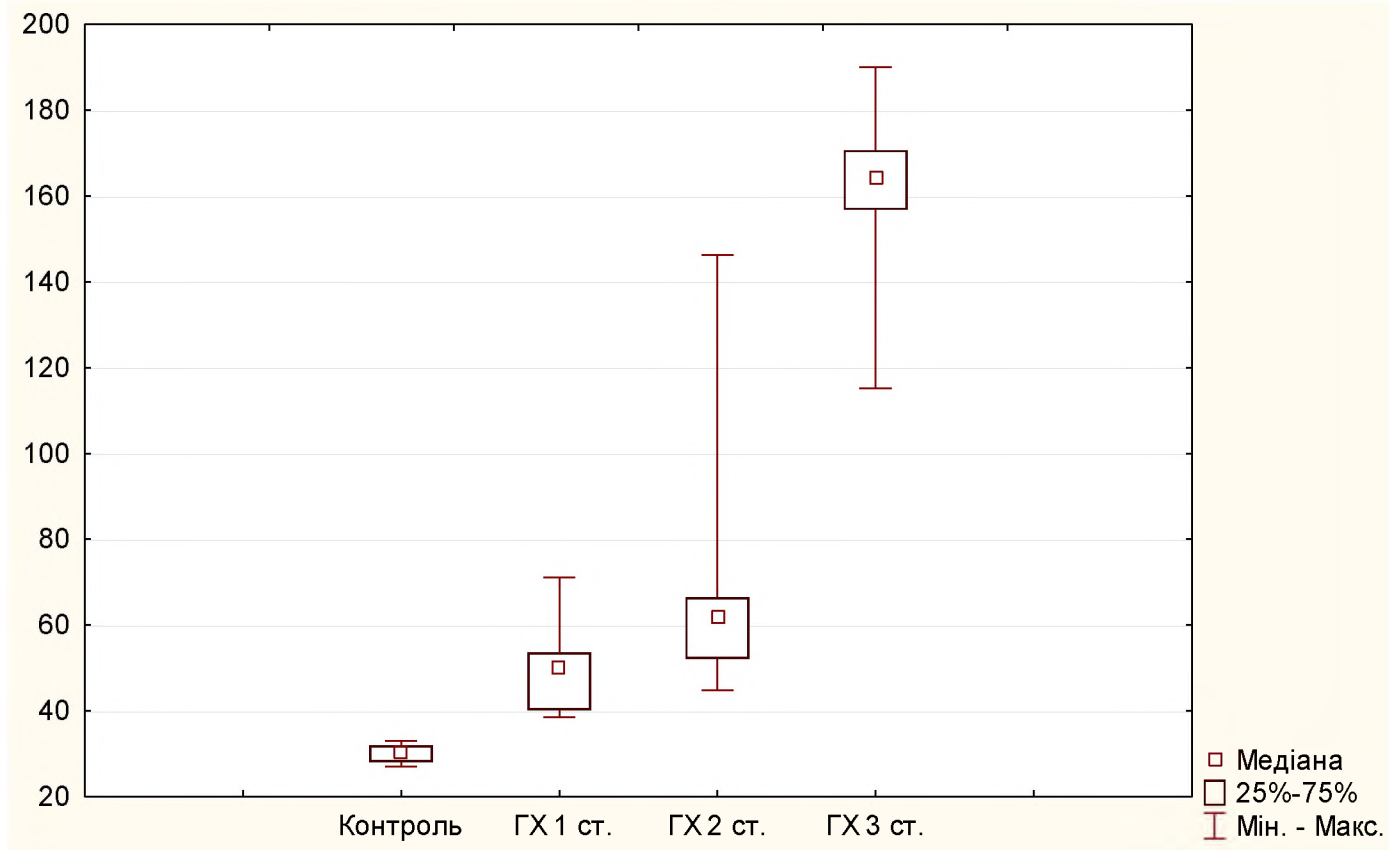


Рис. 3.1.3. Рівень GAL (пкг/мл) в залежності від ступеня ГХ у обстежених пацієнтів.

Щодо рівня ADPN, порівняно з GAL, не було виявлено залежності сироваткового рівня ADPN від ступеня ГХ. Як видно з табл. 3.1.3 та рис. 3.1.4, спостерігалось 5,6-кратне ($p_{0-1} < 0,001$), 2,5-кратне ($p_{0-2} < 0,001$), 5,4-кратне ($p_{0-3} < 0,001$) збільшення (1, 2 та 3 ступені ГХ відповідно) вмісту ADPN у сироватці крові порівняно з контролем.

Таблиця 3.1.3

Рівень ADPN у хворих з різним ступенем ГХ та
у осіб контрольної групи,
Me (LQ; UQ)

| Показник | Контрольна група (n=20) | Хворі на ГХ | | | P |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---|
| | | 1 ступінь ГХ (n=12) | 2 ступінь ГХ (n=16) | 3 ступінь ГХ (n=30) | |
| ADPN (пкг/мл) | 1,55 (1,37 – 1,68) | 8,64 (2,94 – 10,60) | 3,81 (1,72 – 7,85) | 8,14 (3,12 – 12,00) | $p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ |

Примітка: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – достовірність різниці.

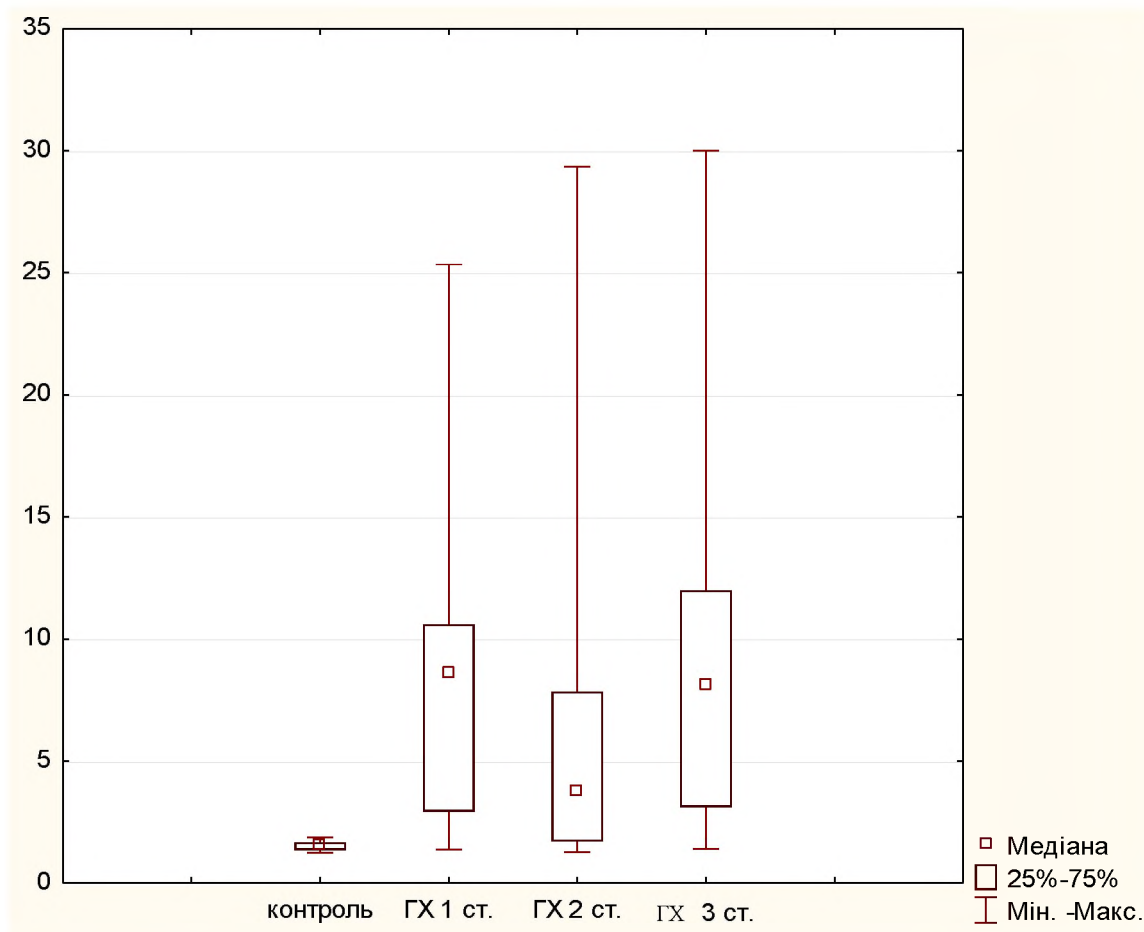


Рис. 3.1.4. Рівень ADPN (пкг/мл) в залежності від ступеня ГХ у обстежених пацієнтів.

Рівні вивчаємих нами параметрів, а саме GAL і ADPN, у обстежених пацієнтів різнилися не тільки в залежності від ступеня ГХ, але і від тривалості основного захворювання. У ході аналізу було виявлено статистично значимі відмінності, причому критерій Kruskal–Wallis становив: для GAL – $H=50,53$; $p<0,001$ для ADPN - $H=39,86$; $p<0,001$; з подальшим порівнянням груп попарно з урахуванням медіани для більш точного опису відмінностей у цих групах (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Рівні GAL та ADPN у обстежених пацієнтів
залежно від тривалості перебігу ГХ
(Me (LQ; UQ))

| П о к а з н и к | Контрольна група (n = 20) | | Тривалість перебігу ГХ, років | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | | | ≤ 5 (n = 16) | | 6 - 10 (n = 19) | | > 10 (n = 23) | |
| | Me | LQ – UQ | Me | LQ – UQ | Me | LQ – UQ | Me | LQ – UQ |
| GAL, пкг/мл | 30,58 | 28,07 – 31,90 | 56,19** | 48,31 – 66,45 | 155,61***♦ | 70,64 – 164,22 | 159,88***♦ | 53,11 – 170,58 |
| ADP, пкг/мл | 1,55 | 1,37 – 1,68 | 2,96*** | 1,71 – 5,16 | 9,03***♦ | 3,09 – 11,72 | 8,63***♦ | 3,12 – 21,58 |

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в порівнянні з групою контролю;
♦ – $p < 0,05$, ♦♦ – $p < 0,01$, ♦♦♦ – $p < 0,001$ в порівнянні з групою анамнеза ГХ ≤ 5 років.

Як видно з рис. 3.1.5, у пацієнтів з ГХ спостерігалось 1,8-кратне ($p < 0,001$), 5,1-кратне ($p < 0,001$), 5,2-кратне ($p < 0,001$) збільшення (відповідно тривалості ГХ: ≤5 років; 6-10 років включно; та >10 років) вмісту GAL у сироватці крові порівняно з контролем. Окрім того для GAL характерне збільшення його сироваткових рівнів відповідно до більш тривалого перебігу ГХ: при тривалості основного захворювання більше 10 років GAL перевищує показник при тривалості до 5 років включно в 2,85

разів ($p < 0,01$) та в 2,77 разів ($p < 0,01$) цей показник у разі наявної ГХ до впродовж 6 – 10 років.

Також для пацієнтів з даною коморбідною патологією було характерне збільшення вмісту сироваткового рівня ADPN у порівнянні з контрольною групою: 1,9-кратне ($p < 0,001$), 5,8-кратне ($p < 0,001$), 5,6-кратне ($p < 0,001$) (відповідно тривалості ГХ: ≤ 5 років; 6-10 років включно; та > 10 років) (рис. 3.1.6).

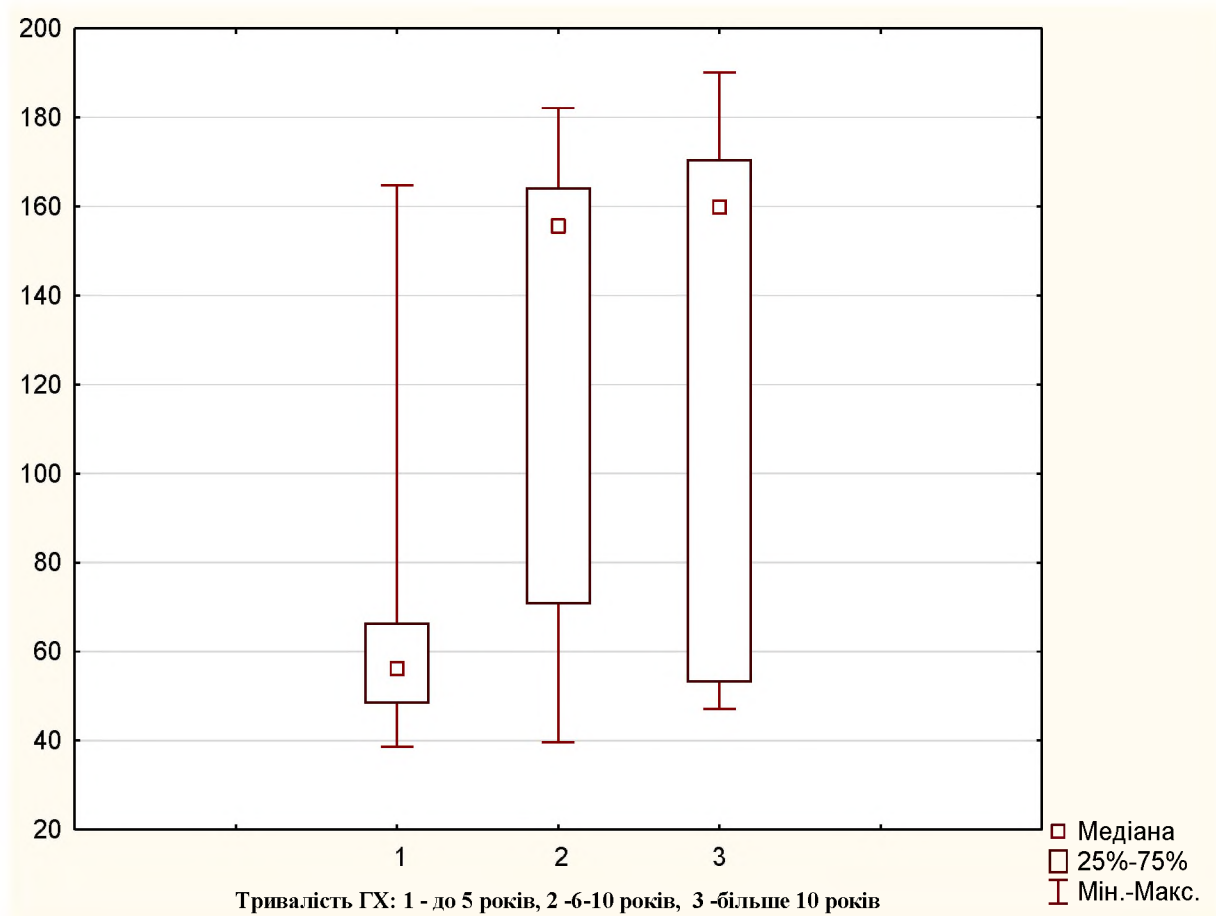


Рис. 3.1.5 Рівень GAL (пкг/мл) у обстежених пацієнтів в залежності від тривалості перебігу ГХ.

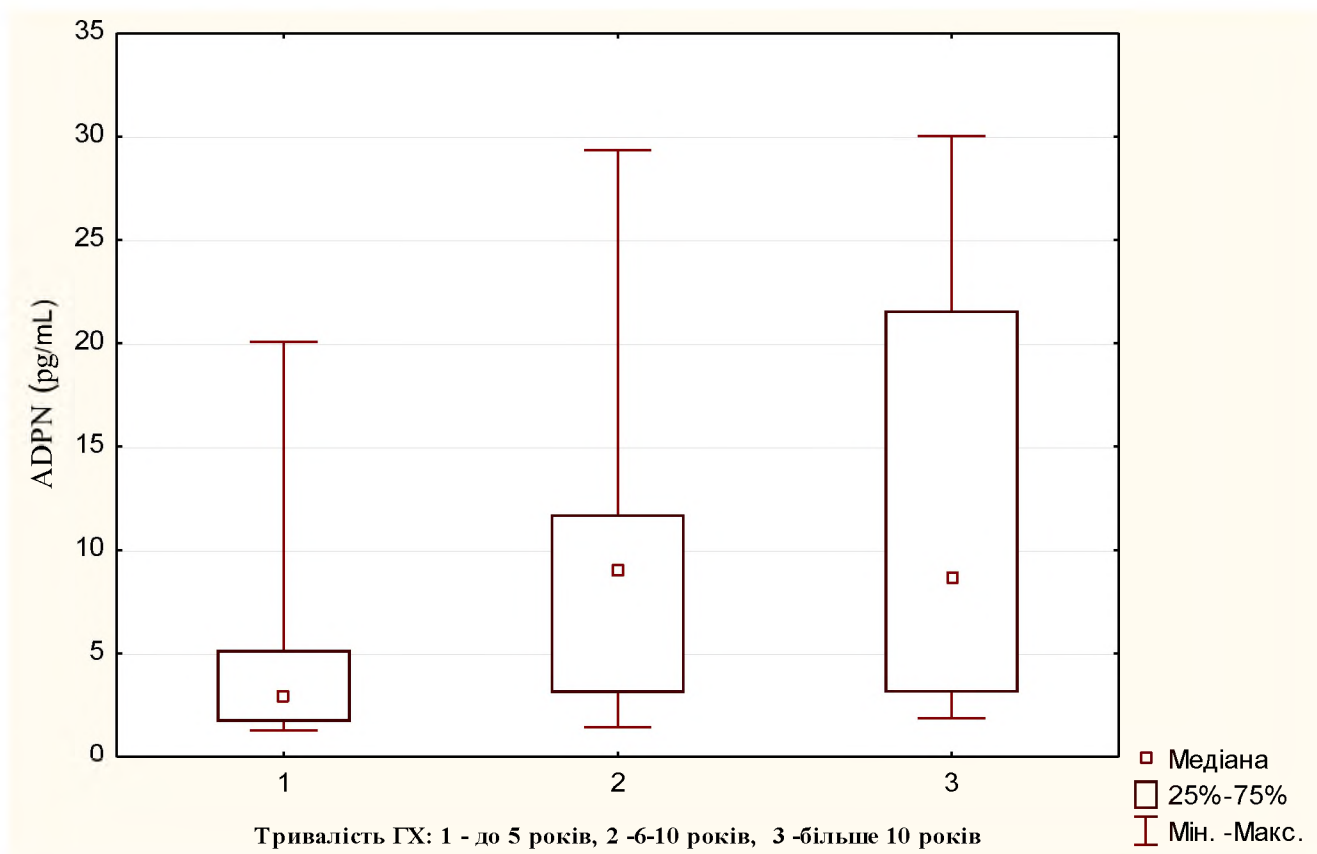


Рис. 3.1.6 Рівень ADPN (пкг/мл) у обстежених пацієнтів в залежності від тривалості перебігу ГХ.

За результатами даного підрозділу можна зробити наступні висновки:

1. У пацієнтів при коморбідному перебігу ГХ та ожиріння виявлено достовірне підвищення сироваткового рівня GAL в 4,8 разів у порівнянні з групою контролю: 146,49 (53,86 – 164,72) проти 30,58 (28,07 – 31,90) пкг/мл ($p < 0,001$) та з'ясовано, що рівень останнього у сироватці крові збільшувався в міру підвищення цифр АТ. У пацієнтів з ГХ 3 ступеня GAL перевищував у 3,3 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з пацієнтами 1-го ступеня та у 2,7 рази ($p < 0,001$) – в порівнянні з пацієнтами 2-го ступеня, окрім цього було характерне збільшення сироваткових рівнів даного нейропептиду відповідно до більш тривалого перебігу ГХ. При тривалості ГХ понад 10 років рівень GAL перевищував показник при тривалості до 5 років включно в 2,85 разів ($p < 0,01$) та в 2,77 разів ($p < 0,01$) цей показник у разі наявної ГХ впродовж 6 – 10 років.

2. У обстежених хворих на ГХ та ожиріння виявлено достовірне підвищення сироваткового рівня ADPN в 3,3 рази в порівнянні з контрольною групою: 5,16 (2,78 – 11,33) проти 1,55 (1,37 – 1,68) пкг/мл ($p < 0,001$), але при цьому ступінь ГХ не впливав на рівень останнього. Аналіз розподілу за тривалістю ГХ в даній групі пацієнтів продемонстрував залежність рівня ADPN від тривалості ГХ в даній групі пацієнтів, а саме понад 5-ти років.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Adiponutrin levels in hypertensive patients depending on the degree of obesity. INTER COLLEGAS. 2021; № 1 (8): 10-17.

2. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Galanin levels in hypertensive patients with obesity. Wiadomości Lekarskie; 2022 № 1: 79-84.

3.2. Роль галаніну та адіпонутріну в розвитку дисфункції адипокінового обміну у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності та ступеня ожиріння.

При дослідженні сироваткових рівнів вивчаємих показників залежно від ІМТ, то були виділені групи пацієнтів на ГХ без ожиріння (група 1, n = 19) та з ожирінням (група 2, n = 39). При порівнянні вище згаданих груп та групи контролю за допомогою критерію Kruskal-Wallis були виявлені статистично значимі відмінності (для GAL $H=44,20$; $p<0,001$ для ADPN $H=56,29$; $p<0,001$) (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Рівні GAL та ADPN у пацієнтів на ГХ
залежно від ІМТ (Me (LQ; UQ))

| Показник | Контрольна група (n=20) | Хворі на ГХ без ожиріння (n=19) | Хворі на ГХ з ожирінням (n=39) | p |
|------------------|----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|
| GAL (пкг/мл) | 30,58 (28,07 – 31,90) | 134,25 (52,64 -164,72) | 146,75 (54,55 – 166,48) | $p_{0-1}<0,001$ $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$ |
| ADPN (пкг/мл) | 1,55 (1,37-1,68) | 2,03 (1,68-3,09) | 10,45 (5,08-20,08) | $p_{0-1}<0,001$ $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ |

Примітка: $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$ – достовірність різниці.

При цьому у пацієнтів 2-ї групи сироватковий рівень GAL характеризувався достовірним підвищенням у 4,8 рази порівняно з показником у групі контролю: 146,75 (54,55–166,48) проти 30,58 (28,07–31,90) пкг/мл ($p < 0,001$), також достовірне підвищення рівня GAL у 4,4 рази спостерігалось у пацієнтів 1-ї групи порівняно з контрольною групою: 134,25 (52,64–164,72) проти 30,58 (28,07–31,90) пкг/мл ($p < 0,001$). Щодо рівня ADPN, то достовірне підвищення останнього спостерігалось у пацієнтів 2-ї групи у 6,7 разів у порівнянні з групою контролю: 10,45 (5,08–20,08) проти 1,55 (1,37–1,68) пкг/мл ($p < 0,001$) та у 1,3 разів у пацієнтів групи порівняно з групою контролю: 2,03 (1,68–3,09) проти 1,55 (1,37–1,68) пкг/мл ($p < 0,001$), при цьому рівень ADPN пацієнтів 2-ї групи перевищував у 5,1 рази у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,001$).

Для більш детального аналізу взаємозв'язку між ступенем ожиріння і сироватковим вмістом адипокінів, що вивчаються, були виділені підгрупи залежно від ІМТ. У ході аналізу були виявлені статистично значимі відмінності, причому критерій Kruskal-Wallis становив: для GAL - $H=47,93$; $p < 0,001$ для ADPN - $H=68,27$; $p < 0,001$; (табл. 3.2.2).

Було виявлено, що рівень GAL у всіх підгрупах пацієнтів з різним ІМТ був достовірно підвищеним порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), і максимальний рівень GAL відзначено у групі пацієнтів з ГХ та ожирінням III ступеня ($Me=166,5$ пкг/мл). Привертає нашу увагу рівень GAL у хворих на ГХ з надмірною масою тіла, який був більшим за рівень GAL у хворих з першим і другим ступенями ожиріння (рис. 3.2.1).

Потрібно підкреслити, що рівень ADPN у сироватці крові збільшувався відповідно збільшення ІМТ: у пацієнтів з ожирінням III ступеня він перевищував у 15,8 разів ($p < 0,001$) цей показник у пацієнтів із нормальною масою тіла, у 8,8 разів ($p < 0,001$) у пацієнтів із надмірною масою тіла, у 6,1 разів ($p < 0,001$) у пацієнтів з ожирінням I ступеня та 2,5 разів ($p < 0,001$) у пацієнтів з ожирінням II ступеня. У разі GAL спостерігалось підвищення його рівня у всіх групах порівняно з групою контролю, при цьому максимальний рівень відзначався у групі пацієнтів із ГХ та ожирінням III ступеня (рис. 3.2.2).

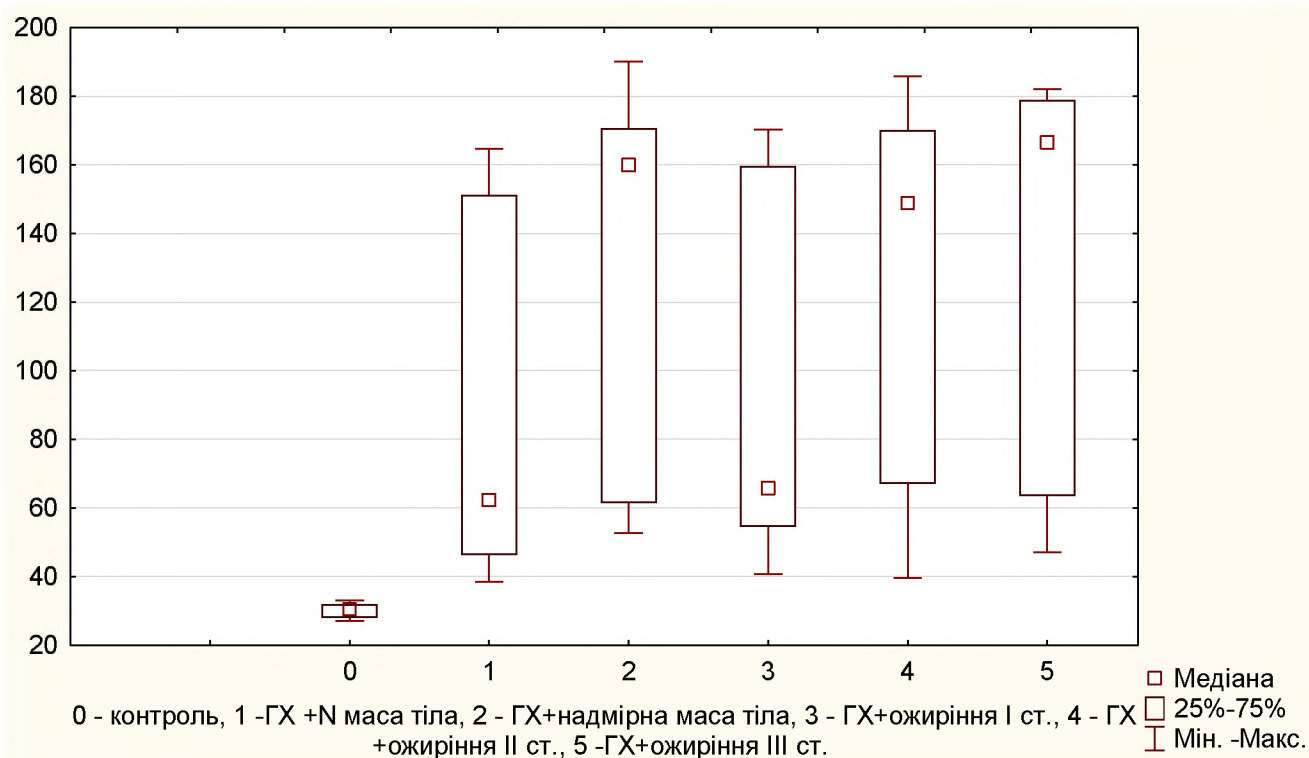


Рис. 3.2.1 Рівень GAL (пкг/мл) у пацієнтів на ГХ в залежності від наявності та ступеня ожиріння.

Таблиця 3.2.2

Рівень GAL та ADPN у хворих на ГХ в залежності від наявності та ступеня ожиріння та у осіб контрольної групи, Me (LQ; UQ)

| Група обстежених хворих | Галанін, пкг/мл | | Адіпонутрін, пкг/мл | |
|-------------------------------|-----------------|---------------|---------------------|-------------|
| | Me | LQ – UQ | Me | LQ – UQ |
| Контрольна група, (n =20) | 30,58 | 28,07 –31,90 | 1,55 | 1,37 – 1,68 |
| 1 група N маса тіла, (n = 10) | 62,25*** | 46,38– 151,28 | 1,71 | 1,42 – 1,94 |

| | | | | |
|--|------------|---------------|-----------------------|---------------|
| 2 група, Надмірна маса тіла, (n = 9) | 159,88*** | 61,55 –170,58 | 3,09***◆◆◆ | 2,78 – 3,22 |
| 3 група, ожиріння I ст., (n = 17) | 65,77*** | 54,55 –159,75 | 4,42***◆◆◆◆◆ | 3,85 – 8,63 |
| 4 група, ожиріння II ст., (n = 13) | 148,86*** | 67,12– 170,05 | 10,9***◆◆◆◆◆◆◆◆◆ | 10,45 – 11,72 |
| 5 група, ожиріння III ст., (n = 9) | 166,48***◆ | 63,45– 178,81 | 27,1***◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆ | 24,72 – 29,13 |

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в порівнянні з групою контролю;
◆ – $p < 0,05$, ◆◆ – $p < 0,01$, ◆◆◆ – $p < 0,001$ в порівнянні з групою з нормальною масою тіла;
● – $p < 0,05$, ●● – $p < 0,01$, ●●● – $p < 0,001$ в порівнянні з групою з надмірною масою тіла;
– $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ в порівнянні з групою ожиріння I ст.
§ – $p < 0,05$, § – $p < 0,01$, §§§ – $p < 0,001$ в порівнянні з групою ожиріння II ст.

З наведеного підрозділу можна зробити висновки:

1. У пацієнтів на ГХ та ожиріння виявлено, що у всіх підгрупах пацієнтів з різним ІМТ рівень GAL достовірно підвищений порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), і максимальний рівень даного нейропептиду відзначається у групі пацієнтів з супутнім ожирінням III ступеня (166,5 (63,45 – 170,05) пкг/мл).

2. Виявлено, що в усіх групах хворих з коморбідною патологією, а саме ГХ та ожиріння, сироватковий рівень ADPN достовірно підвищений та його показники підвищувалися відповідно ступеню ожиріння.

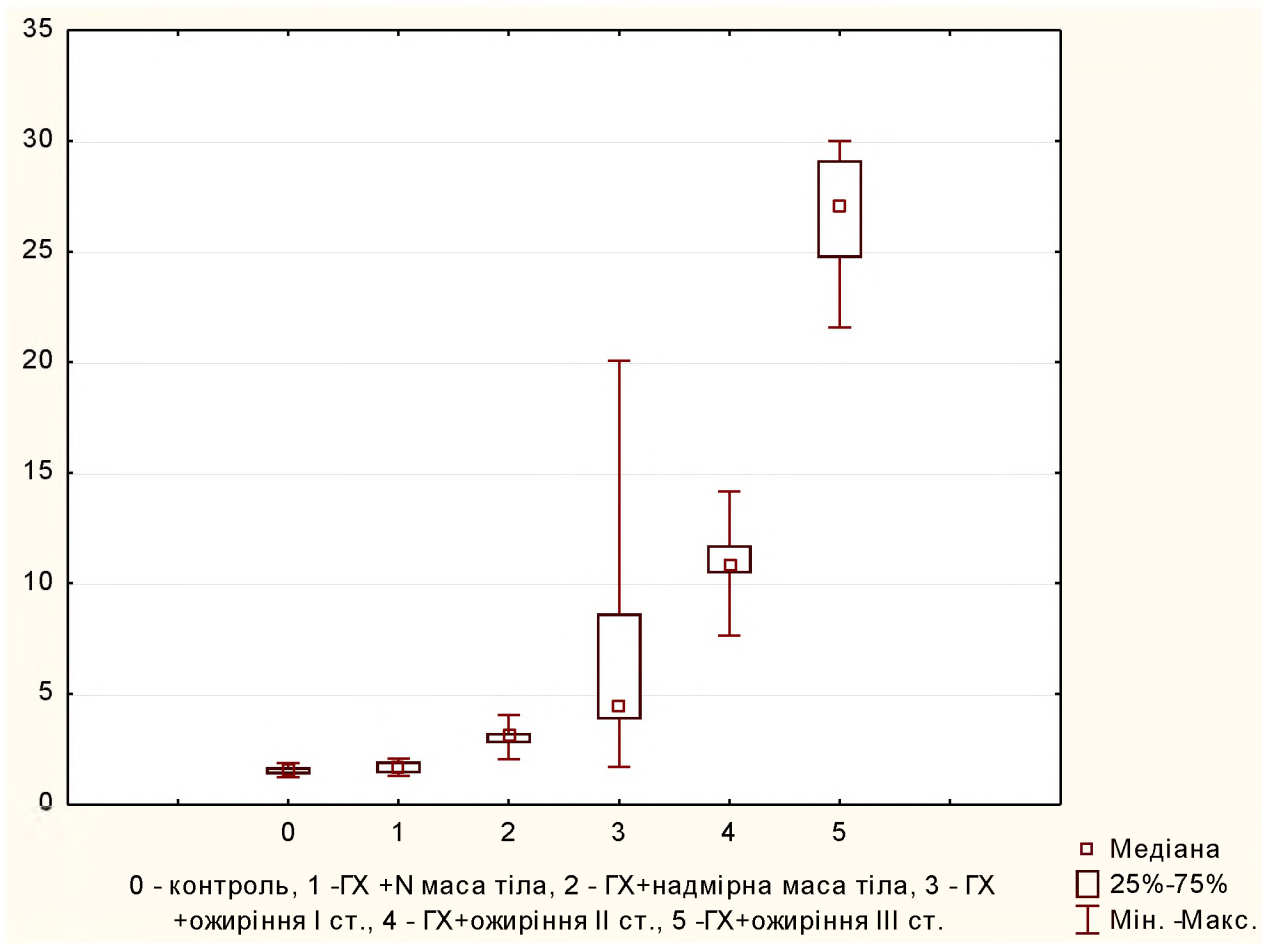


Рис. 3.2.2 Рівень ADPN (пкг/мл) у пацієнтів на ГХ в залежності від наявності та ступеня ожиріння.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Galanin levels in hypertensive patients with obesity. *Wiadomości Lekarskie*; 2022 № 1: 79-84.
2. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Adiponutrin levels in hypertensive patients depending on the degree of obesity. *INTER COLLEGAS*. 2021; № 1 (8): 10-17.

3.3. Оцінка характеру взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну, ліпідного профілю, антропометричними і гемодинамічними даними та гормонами жирової тканини у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням.

При порівнянні показників вуглеводного обміну та ліпідного профілю у обстежених пацієнтів і в контрольній групі, статистично значимі відмінності ($p < 0,05$) були виявлені за усіма вивчаємими параметрами, окрім глюкози крові. (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.3.1

Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну та ліпідного профілю в контрольній групі та в обстежених хворих (Me (LQ – UQ))

| Показник | Група контролю (n=20) | Обстежені на ГХ (n=107) | P |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------|
| ТГ, ммоль/л | 0,73 (0,61 – 1,25) | 1,35 (1,03 – 2,01) | $p < 0,001$ |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,6 (4,15 – 5,3) | 5,0 (4,3 – 5,8) | $p > 0,05$ |
| НbA1c, мкмоль фруктози/ г Нb | 4,13 (3,94 – 4,52) | 5,09 (4,08 – 6,19) | $p < 0,05$ |
| ЗХС, ммоль/л | 4,1 (3,9 – 4,2) | 5,35 (4,49 – 6,23) | $p < 0,001$ |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,35 (1,23 – 1,45) | 1,25 (1,16 – 1,36) | $p < 0,05$ |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,32 (2,2– 2,4) | 3,4 (2,4– 4,1) | $p < 0,001$ |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,33 | 0,58 | $p < 0,001$ |

| | | | |
|----|-----------------------|--------------------|---------|
| | (0,28– 0,57) | (0,46– 0,90) | |
| КА | 2,04 (1,90 – 2,19) | 3,3 (2,5 – 3,8) | p<0,001 |

Примітка: p<0,05, p<0,01, p<0,001 – достовірність різниці.

При оцінюванні показників вуглеводного та ліпідного профілю всіх обстежених 107 пацієнтів у залежності від ступеня ГХ були виявлені статистично значимі відмінності: глюкоза крові (H=8,372, p=0,039), HbA1c (H=21,948; p=0,000), ЗХС (H=28,432; p=0,000), ХС ЛПВЩ (H=9,823; p=0,02), ХС ЛПНЩ (H=29,637; p=0,000), ХС ЛПДНЩ (H=21,72; p=0,000), КА (H=32,865; p=0,000), ТГ (H=30,353; p=0,000). Для більш точного опису відмінностей в групах, вони були порівняні попарно з урахуванням медіани (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Показники вуглеводного та ліпідного профілю в контрольній групі та в обстежених пацієнтів залежно від ступеня ГХ

| Показник | Контрольна група (n=20) | Хворі на ГХ 1 ст. (n=22) | Хворі на ГХ 2 ст. (n=26) | Хворі на ГХ 3 ст. (n=59) | P |
|---------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| Глюкоза, ммоль/л | 4,6 (4,2-5,3) | 4,7 (4,2-5,4) | 4,75 (4,1-5,4) | 5,3 (4,6-6,0) | p ₀₋₁ >0,05 p ₀₋₂ >0,05 p₀₋₃<0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p₂₋₃<0,05 |

| | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| НbA1c, мкмоль фруктози/ г Нb | 4,13 (3,94-4,52) | 4,26 (3,75-5,55) | 4,48 (4,08-5,89) | 5,44 (4,63-6,41) | $p_{0-1}>0,05$ $p_{0-2}>0,05$ $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ |
| ЗХС, ммоль/л | 4,1 (3,9-4,2) | 4,78 (3,89-5,61) | 5,06 (4,11-5,68) | 5,66 (4,81-6,56) | $p_{0-1}>0,05$ $p_{0-2}<0,05$ $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,35 (1,23-1,45) | 1,31 (1,21-1,38) | 1,22 (1,13-1,39) | 1,23 (1,14-1,32) | $p_{0-1}>0,05$ $p_{0-2}<0,05$ $p_{0-3}<0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,32 (2,2-2,45) | 2,45 (1,7-3,73) | 3,15 (2,36-3,8) | 3,7 (3,0-4,48) | $p_{0-1}>0,05$ $p_{0-2}<0,05$ $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ |
| ХС ЛПДНЩ, | 0,33 | 0,49 | 0,57 | 0,7 | $p_{0-1}<0,05$ $p_{0-2}<0,05$ $p_{0-3}<0,001$ |

| | | | | | |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| ММОЛЬ/Л | (0,28-0,57) | (0,41-0,63) | (0,43-0,77) | (0,49-0,9) | $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$ |
| КА | 2,04 (1,9-2,2) | 3,0 (2,2-3,6) | 3,32 (3,0-3,7) | 3,4 (2,6-4,1) | $p_{0-1}<0,001$ $p_{0-2}<0,001$ $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ |
| ТГ, ММОЛЬ/Л | 0,73 (0,61-1,25) | 1,07 (0,88-1,41) | 1,56 (0,91-1,49) | 1,68 (1,14-2,18) | $p_{0-1}<0,05$ $p_{0-2}<0,05$ $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ |

Примітка: $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$ – достовірність різниці.

При оцінці в залежності від тривалості ГХ також були виявлені статистично значимі відмінності для наступних показників: глюкоза крові ($N=7,938$, $p=0,019$), $HbA1c$ ($N=12,314$; $p=0,002$), ХС ЛПВЩ ($N=8,414$; $p=0,015$), ХС ЛПНЩ ($N=9,599$; $p=0,008$), КА ($N=12,697$; $p=0,002$), але для ЗХС ($N=5,922$; $p=0,052$), ХС ЛПДНЩ ($N=0,811$; $p=0,667$), ТГ ($N=1,936$; $p=0,379$) не було виявлено статистично значимих відмінностей. Для більш точного опису відмінностей в групах, вони були порівняні попарно з урахуванням медіани (табл. 3.3.3).

Таблиця 3.3.3

Показники вуглеводного та ліпідного профілю в обстежених пацієнтів залежно від тривалості ГХ

| Показник | Хворі на ГХ тривалістю 0- 5 років (n=31) | Хворі на ГХ тривалістю 6-10 років (n=30) | Хворі на ГХ тривалістю більше 10 років (n=46) | P |
|-----------------------------------|---|---|---|--|
| Глюкоза, ммоль/л | 4,6 (4,1-5,3) | 4,9 (4,2-5,4) | 5,4 (4,6-6,3) | $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ |
| HbA1c, ммоль фруктози/ г Hb | 4,18 (3,88-5,55) | 5,03 (3,88-6,05) | 5,55 (4,78-6,41) | $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$ |
| ЗХС, ммоль/л | 4,86 (4,07-5,8) | 5,24 (4,51-5,76) | 5,65 (4,81-6,65) | $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,32 (1,21-1,4) | 1,25 (1,17-1,33) | 1,22 (1,1-1,33) | $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ |

| | | | | |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,0 (1,9-3,8) | 3,2 (2,9-4,1) | 3,8 (2,9-4,7) | $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$ |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,53 (0,43-0,92) | 0,59 (0,5-0,84) | 0,67 (0,48-0,86) | $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ |
| КА | 3,1 (1,9-3,6) | 3,15 (2,5-3,5) | 3,7 (3,0-4,14) | $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ |
| ТГ, ммоль/л | 1,17 (0,94-2,01) | 1,31 (1,11-1,86) | 1,57 (1,06-2,01) | $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ |

Примітка: $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$ – достовірність різниці.

При оцінюванні ліпідного та вуглеводного спектру всіх обстежених 107 осіб в залежності від ступеня ожиріння статистично значимі відмінності були виявлені серед усіх показників: глюкоза крові ($N=10,849$, $p=0,012$), HbA1c ($N=12,254$; $p=0,006$), ЗХС ($N=27,217$; $p=0,000$), ХС ЛПВЩ ($N=11,319$; $p=0,01$), ХС ЛПНЩ ($N=26,204$; $p=0,000$), ХС ЛПДНЩ ($N=27,717$; $p=0,000$), КА ($N=36,287$; $p=0,000$), ТГ ($N=29,109$; $p=0,000$). Для більш точного опису відмінностей в групах, вони були порівняні попарно з урахуванням медіани (табл. 3.3.4).

Таблиця 3.3.4

Показники вуглеводного та ліпідного профілю в контрольній групі та в обстежених пацієнтів залежно від наявності та ступеня ожиріння

| Показник | Контроль- на група (n=20) | Хворі на ГХ без ожиріння (n=40) | Хворі на ГХ з ожирінням | | P |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|----------------------------|----------------------|---|
| | | | 1 ст. (n=36) | 2 та 3 ст. (n=31) | |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,6 (4,2-5,3) | 4,6 (4,2-5,4) | 4,9 (4,6-5,6) | 5,4 (4,6-6,3) | $p_{0-1} > 0,05$ $p_{0-2} > 0,05$ $p_{0-3} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ |
| НbA1c, ммоль фруктози/ г Нb | 4,13 (3,94-4,52) | 4,79 (4,0-5,81) | 5,28 (3,99-6,42) | 5,37 (4,59-6,23) | $p_{0-1} < 0,05$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ |

| | | | | | |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| ЗХС, ММОЛЬ/Л | 4,1 (3,9-4,2) | 5,28 (4,21-5,65) | 5,48 (4,16-6,18) | 6,23 (4,79-6,92) | p₀₋₁<0,001 p₀₋₂<0,001 p₀₋₃<0,001 p ₁₋₂ >0,05 p₁₋₃<0,05 p₂₋₃<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ММОЛЬ/Л | 1,35 (1,23-1,45) | 1,28 (1,19-1,38) | 1,27 (1,17-1,33) | 1,19 (1,10-1,33) | p ₀₋₁ >0,05 p₀₋₂<0,05 p₀₋₃<0,05 p ₁₋₂ >0,05 p₁₋₃<0,05 p ₂₋₃ >0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ММОЛЬ/Л | 2,32 (2,2-2,45) | 3,15 (2,2-3,72) | 3,62 (2,33-4,21) | 4,0 (3,0-5,1) | p₀₋₁<0,05 p₀₋₂<0,001 p₀₋₃<0,001 p ₁₋₂ >0,05 p₁₋₃<0,05 p ₂₋₃ >0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ММОЛЬ/Л | 0,33 (0,28-0,57) | 0,49 (0,40-0,69) | 0,66 (0,43-0,91) | 0,67 (0,53-1,12) | p₀₋₁<0,05 p₀₋₂<0,001 p₀₋₃<0,001 |

| | | | | | |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---|
| | | | | | $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$ |
| КА | 2,04 (1,9-2,19) | 3,16 (2,3-3,6) | 3,3 (2,4-3,8) | 3,5 (3,0-4,4) | $p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ |
| ТГ, ммоль/л | 0,73 (0,61-1,25) | 1,14 (0,93-1,63) | 1,46 (0,97-2,03) | 1,7 (1,19-2,49) | $p_{0-1} < 0,05$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$ |

Примітка: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – достовірність різниці.

Ехокардіографічні показники структурно-функціонального стану ЛШ обстежених пацієнтів на ГХ з супутньою коморбідною патологією наведено в таблиці 3.3.5.

Таблиця 3.3.5

Ехокардіографічні показники центральної кардіогемодинаміки
в обстежених пацієнтів, (n = 107)

| Показники | (Mean ± SE) | Min | Max |
|--|-------------|--------|--------|
| КДО, см | 107,02±3,37 | 33,0 | 306,0 |
| КСО, мл | 47,14±2,24 | 20,0 | 206,0 |
| КДР, см | 4,76±0,06 | 3,6 | 7,6 |
| КСР, см | 3,3±0,53 | 2,4 | 6,3 |
| ФВ, % | 57,93±0,62 | 33,0 | 71,0 |
| ТЗСЛШ, см | 1,29±0,01 | 0,9 | 1,7 |
| ТМШП, см | 1,21±0,01 | 0,9 | 1,6 |
| ЛП, см | 4,17±0,06 | 3,0 | 6,7 |
| Аорта, см | 3,31±0,04 | 2,5 | 4,7 |
| ММЛШ, г | 237,47±6,32 | 150,56 | 585,31 |
| ІММЛШ, г/м ² (n = 40) | 113,88±5,20 | 40,38 | 244,97 |
| ІММЛШ, г/м ^{2,7} (n = 67) | 59,79±1,65 | 36,04 | 93,65 |
| ВТСЛШ | 0,55±0,01 | 0,37 | 0,74 |

Таким чином, при оцінюванні отриманих нами показників кардіогемодинаміки у хворих на ГХ з супутнім ожирінням за даними ехокардіографічного дослідження були виявлені: концентричне ремоделювання ЛШ у 32 пацієнтів, концентрична ГЛШ – у 73 пацієнтів та лише у 2 пацієнтів була виявлена ексцентрична ГЛШ.

Для виявлення наявності взаємозв'язків, їх сили та характеру між антропометричними та гемодинамічними й кардіогемодинамічними показниками, показниками вуглеводного профілю, ліпідного обміну, адипокінами: GAL і ADPN, був проведений кореляційний аналіз.

Згідно результатам кореляційного аналізу з антропометричними показниками у GAL не було встановлено кореляційних зв'язків, на відміну від ADPN: останній в свою чергу мав помітного характеру силу зв'язку з ОС ($r=0,55$; $p<0,05$), ОТ/ОС ($r=0,65$; $p<0,05$) та ППТ ($r=0,69$; $p<0,05$), високого характеру сила зв'язку спостерігалася з ОТ ($r=0,79$; $p<0,05$), та звертає увагу сила зв'язку дуже високого характеру саме з ІМТ ($r=0,90$; $p<0,05$) (дані у табл. 3.3.6 та рис. 3.3.1)

Таблиця 3.3.6

Матриця інтеркореляцій антропометричних показників та адипокінів у обстежених хворих

| Показник | Галанін, rs | Адіпонутрін, rs |
|----------|-------------|-----------------|
| ІМТ | 0,08 | 0,90* |
| ОТ | 0,19 | 0,79* |
| ОС | 0,24 | 0,55* |
| ОТ/ОС | 0,69 | 0,65* |
| ППТ | 0,60 | 0,69* |

Примітка: * $p<0,05$, rs - коефіцієнт кореляції Спірмена.

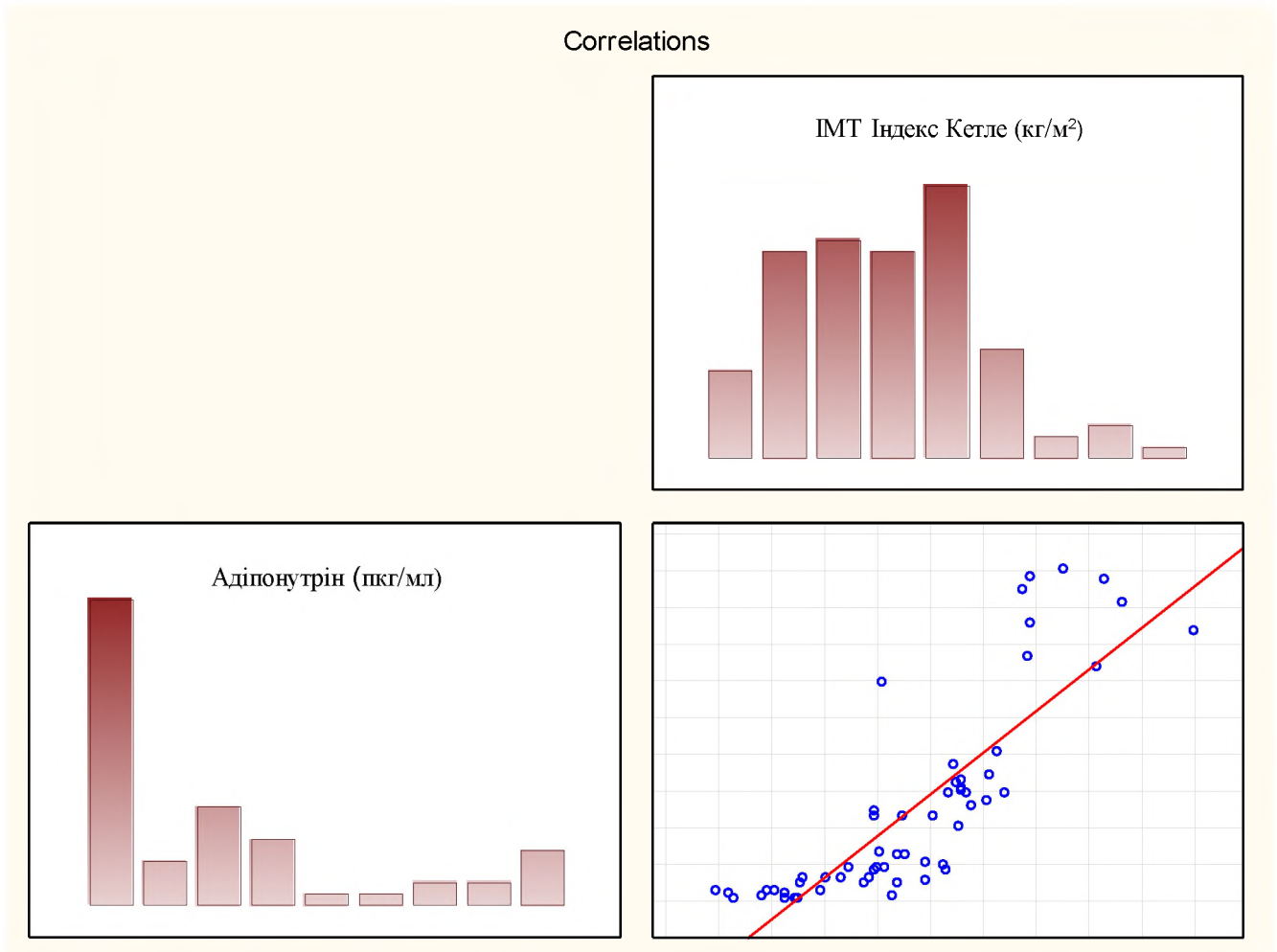


Рис. 3.3.1 Кореляційний зв'язок ADPN з ІМТ у обстежених хворих.

У ході дослідження був знайдений прямий, помірної сили зв'язок ХС ЛПДНЩ з рівнем GAL ($r = 0,30$; $p < 0,05$) та рівнем ADPN ($r = 0,34$; $p < 0,05$) у сироватці крові. З іншими показниками ліпідного та вуглеводного профілю кореляційних зв'язків вивчаємі адипокіни не мали, окрім ADPN, котрий мав прямий помірної сили з ТГ зв'язок ($r = 0,35$; $p < 0,05$) (дані у рис. 3.3.2 та табл. 3.3.7).



Рис. 3.3.2 Кореляційний зв'язок ADPN, GAL та ХС ЛПДНЦ у обстежених хворих.

Примітка: ——— прямиий зв'язок.

Таблиця 3.3.7

Матриця інтеркореляцій показників ліпідного, вуглеводного обмінів та адипокінів у обстежених хворих

| Показник | GAL, rs | ADPN, rs |
|----------|---------|----------|
| GAL | x | 0,24 |
| ADPN | x | x |
| Глюкоза | 0,11 | 0,16 |
| HbA1c | 0,05 | 0,17 |
| ЗХС | -0,07 | -0,06 |
| ХС ЛПВЦ | 0,16 | -0,02 |
| ХС ЛПНЦ | -0,17 | -0,09 |
| ХС ЛПДНЦ | 0,30* | 0,34* |
| ТГ | 0,25 | 0,35* |
| КА | -0,16 | -0,11 |

Примітка: * $p < 0,05$, rs - коефіцієнт кореляції Спірмена.

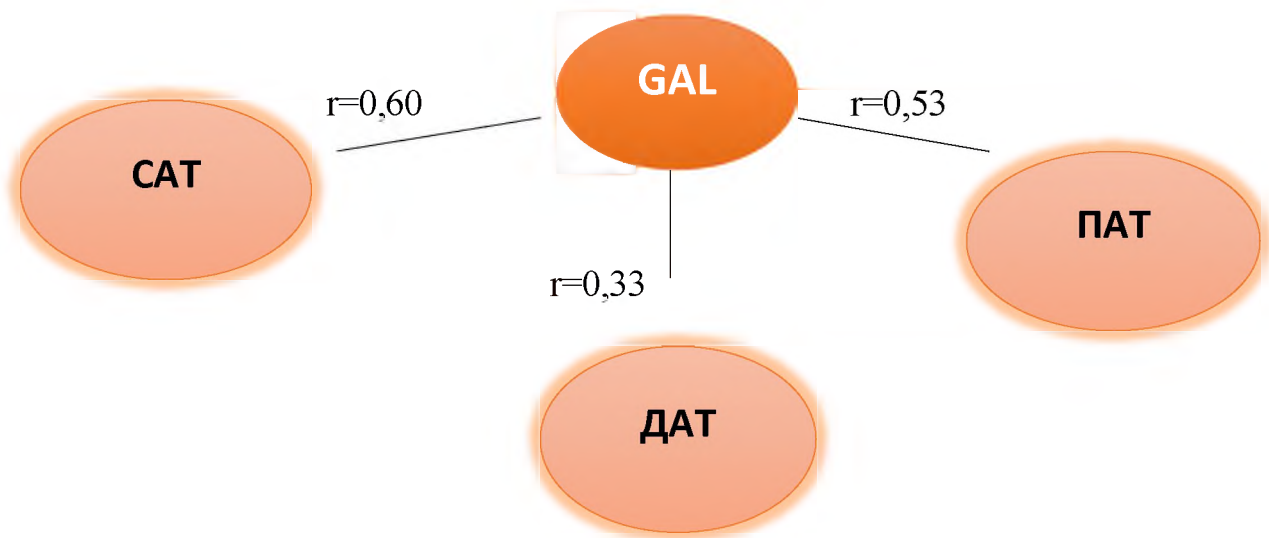


Рис. 3.3.3 Кореляційний зв'язок між GAL та гемодинамічними показниками у обстежених хворих.

Примітка: ——— прямиий зв'язок.

Стосовно гемодинамічних показників, у хворих на ГХ та ожиріння кореляційні зв'язки з рівнем ADPN в сировотці крові не були виявлені на відміну від GAL, статистично значимі прямі лінійні зв'язки були виявлені з: ДАТ — помірного характеру сила зв'язку ($r=0,33$; $p<0,05$), помітного характеру сила зв'язку з ПАТ ($r=0,53$; $p<0,05$) та САТ ($r=0,60$; $p<0,05$). Дані наведено на рис. 3.3.3 та табл. 3.3.8.

Таблиця 3.3.8

Матриця інтеркореляцій гемодинамічних показників та адипокінів у обстежених хворих.

| Показник | GAL, rs | ADPN, rs |
|----------|---------|----------|
| САТ | 0,60* | 0,19 |
| ДАТ | 0,33* | 0,14 |
| ПАТ | 0,53* | 0,14 |
| ЧСС | 0,07 | 0,09 |

Примітка: * $p<0,05$, rs - коефіцієнт кореляції Спірмена.

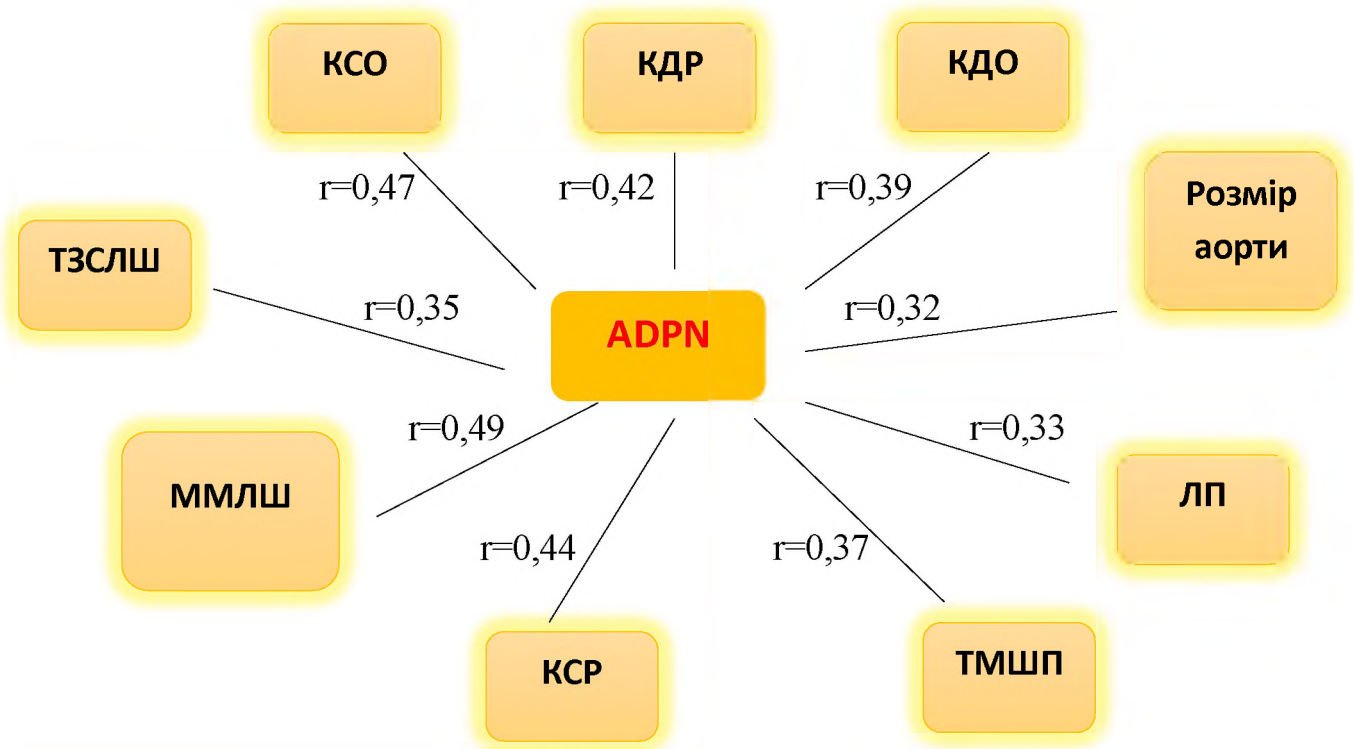


Рис. 3.3.4 Кореляційний зв'язок між ADPN та показниками кардіогемодинаміки у обстежених хворих.

Примітка: ——— прямий зв'язок.

Обидва вивчаємі адипокіни виявили прямі кореляційні зв'язки з ТЗСЛШ, при цьому для GAL зв'язок має слабкий характер сили ($r=0,26$; $p<0,05$), для ADPN зв'язок характеризувався помірним характером сили ($r=0,35$; $p<0,05$). Окрім цього, на відміну від GAL, ADPN продемонстрував кореляційні зв'язки з іншими параметрами кардіогемодинаміки, котрі наведені на рис. 3.3.4.

На підставі отриманих даних кореляційного аналізу було проведено множинний регресійний аналіз методом покрокового включення до статистичної моделі значущих факторів у ході якого нами були розроблені наступні регресійні моделі:

$ADPN = 0,92 \times IMT + 1,91 \times HbA1c + 1,03 \times XC \text{ ЛПНЩ} + 8,3 \times OT/OC - 2,9 \times XC \text{ ЛПДНЩ} + 0,78 \times \text{Глюкоза} + 0,06 \times \text{ДАТ} - 49,20; (R2 = 0,79; p < 0,001);$

$IMT = 33,5 + 0,7 \times ADPN - 1,2 \times HbA1c + 0,1 \times XC \text{ ЛПНЩ} + 4 \times XC \text{ ЛПДНЩ} - KA \times 1,4; (R2 = 0,78; p < 0,001);$

$OT = 117,3 + 1,7 \times ADPN + 1,3 \times XC \text{ ЛПНЩ} - 3,7 \times HbA1c + 20,2 \times TG - 8,7 \times KA - 30,8 \times XC \text{ ЛПДНЩ}; (R2 = 0,64; p < 0,001);$

$GAL = 1,72 \times CAT - 72,38 \times XC \text{ ЛПНЩ} + 59,24 \times 3XC - 42,31 \times XC \text{ ЛПДНЩ} - 220,3; (R2 = 0,45; p < 0,001);$

$CAT = 15,69 + 0,89 \times PAT + 0,96 \times DAT + 0,02 \times GAL + 0,04 \times OT - 0,9 \times \text{Глюкоза} - 0,44 \times 3XC; (R2 = 0,98; p < 0,001);$

Таким чином, згідно з одержаними регресійними моделями можна казати про незалежний внесок показника IMT ($\beta=0,76, p < 0,001$) у прогнозування сироваткового рівня ADPN, а також незалежний внесок показника CAT ($\beta=0,6, p < 0,001$) у прогнозування сироваткового рівня GAL.

Наступним кроком було аналізування вивчаємих нами адипокінів в прогресуванні ГХ та ожиріння.

Рівень GAL був проаналізований у прогностичній моделі «здоровий/хворий на ГХ» з використанням ROC-аналізу для оцінки прогресування ГХ. Площа під кривою (AUC) та 95-відсотковий довірчий інтервал склали 1,00 (0,954-1,00). Високий рівень значущості ($p < 0,0001$) перевищення цієї площі над значенням нульової гіпотези дозволяє оцінити якість даної моделі як «відмінно». Поріг відсікання (точка "Cut off") на основі величини індексу J склав $> 32,98$ при чутливості 100,0% та специфічності 100,0% (рис. 3.3.5).

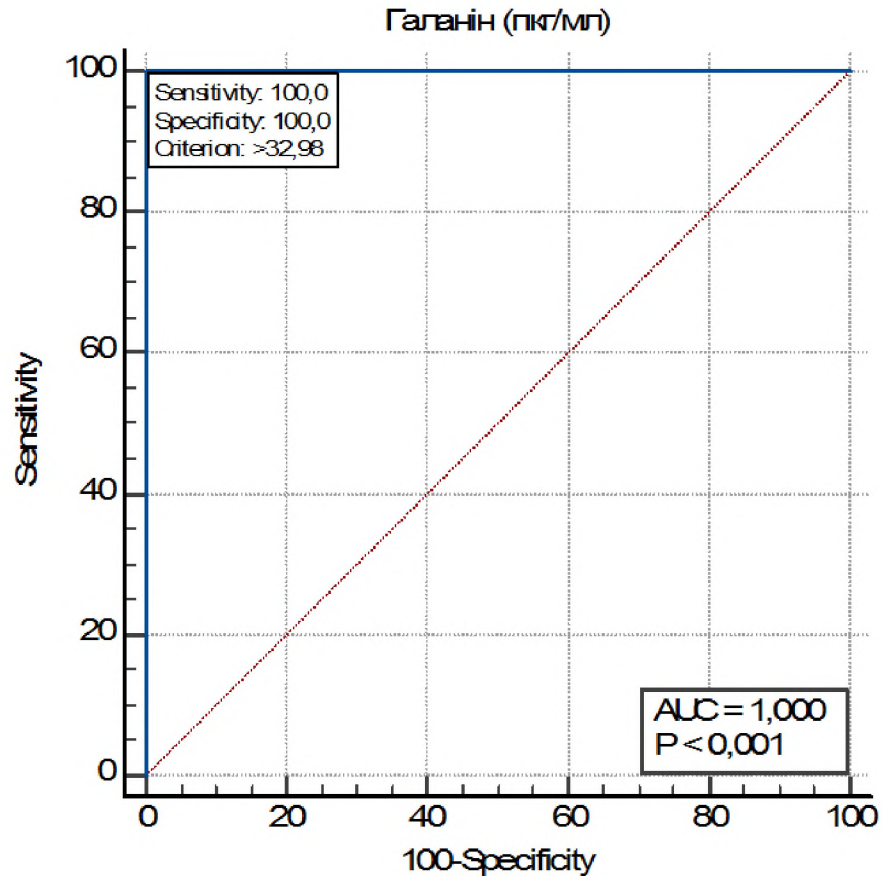


Рис. 3.3.5 ROC-аналіз прогностичної моделі «здоровий/хворий на ГХ» за сироватковим рівнем GAL.

Рівень ADPN також був проаналізований у прогностичній моделі «здоровий/хворий на ГХ» з використанням ROC-аналізу для оцінки прогресування ГХ. Площа під кривою (AUC) та 95-відсотковий довірчий інтервал склали 0,938 (0,86-0,98). Високий рівень значущості ($p < 0,0001$) перевищення цієї площі над значенням нульової гіпотези дозволяє оцінити якість даної моделі також як «відмінно». Поріг відсікання (точка "Cut off") на основі величини індексу J склав $> 1,87$ при чутливості 86,21% та специфічності 100,0% (рис. 3.3.6).

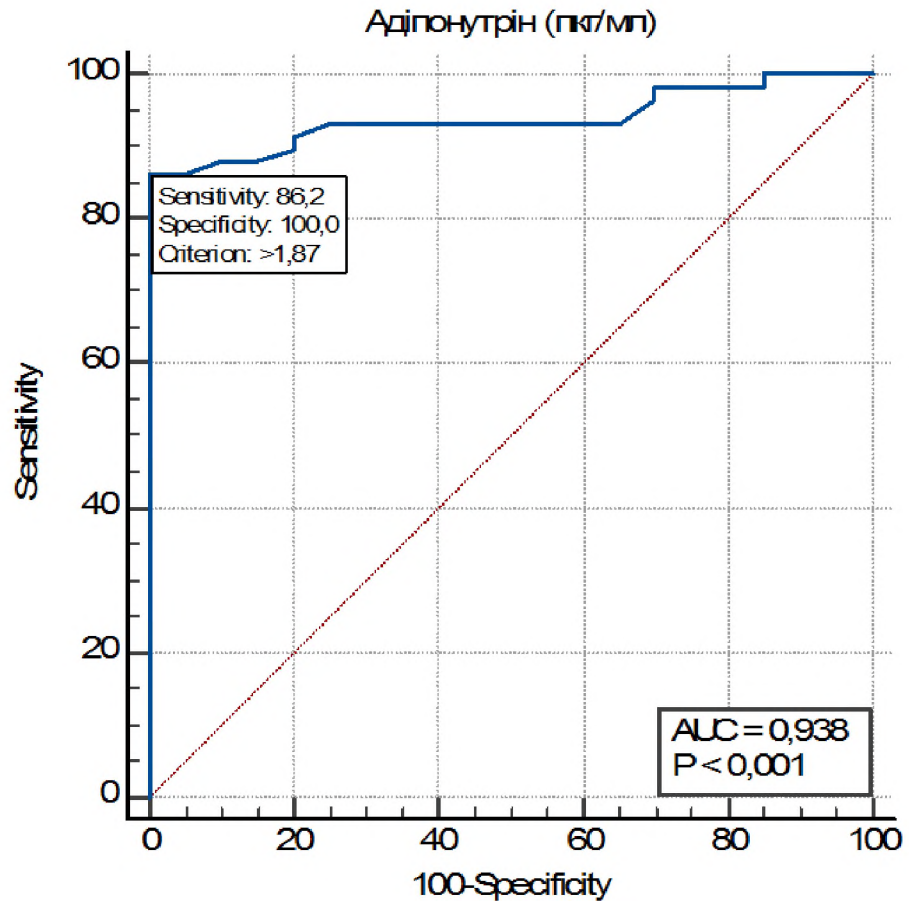


Рис. 3.3.6 ROC-аналіз прогностичної моделі «здоровий/хворий на ГХ» за сироватковим рівнем ADPN.

Також сироваткові рівні адипокінів були проаналізовані в прогностичних моделях «пацієнти з нормальною масою тіла/надмірною масою тіла й ожирінням» з використанням ROC-аналізу для оцінки прогресування ожиріння. З рис. 3.3.7 ми бачимо, що для ADPN площа під кривою (AUC) та 95-відсотковий довірчий інтервал склали 0,977 (0,91-0,99). Високий рівень значущості ($p < 0,0001$) перевищення цієї площі над значенням нульової гіпотези дозволяє оцінити якість даної моделі також як «відмінно». Поріг відсікання (точка "Cut off") на основі величини індексу J склав $> 3,24$ при чутливості 92,31% та специфічності 97,44% (рис. 3.3.7).

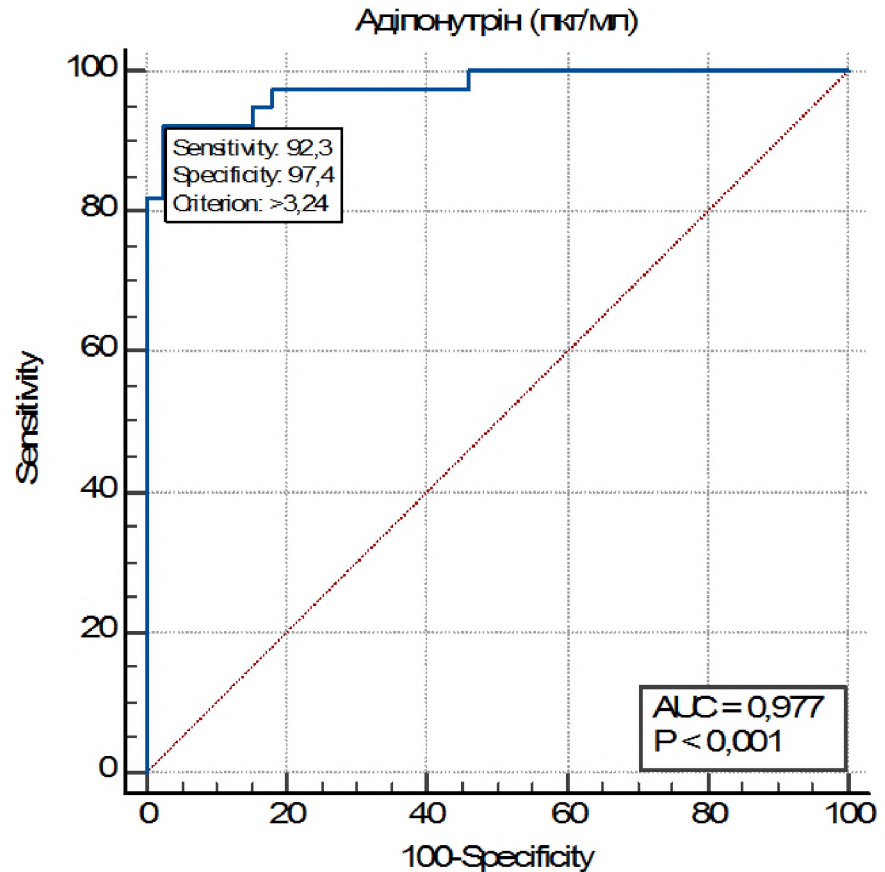


Рис. 3.3.7 ROC-аналіз прогностичної моделі «пацієнти з нормальною масою тіла/надмірною масою тіла й ожирінням» за сироватковим рівнем ADPN.

З рис. 3.3.8 ми бачимо, що для GAL площа під кривою (AUC) та 95-відсотковий довірчий інтервал склали 0,777 (0,91-0,99). Високий рівень значущості ($p < 0,0001$) перевищення цієї площі над значенням нульової гіпотези дозволяє оцінити якість даної моделі також як «добре». Поріг відсікання (точка "Cut off") на основі величини індексу J склав $> 39,64$ при чутливості 100% та специфічності 56,41% (рис. 3.3.8).

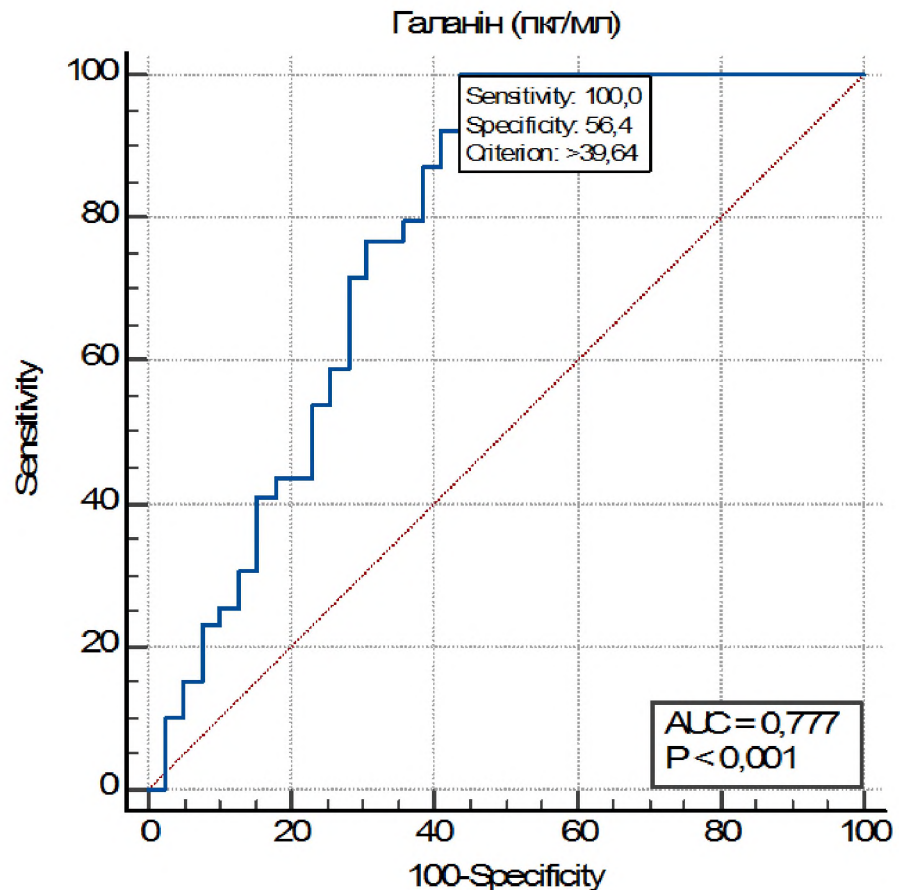


Рис. 3.3.8 ROC-аналіз прогностичної моделі «пацієнти з нормальною масою тіла/надмірною масою тіла й ожирінням» за сироватковим рівнем GAL.

З даного підрозділу можна зробити наступні висновки:

1. В ході нашого дослідження виявлена наявність прямого кореляційного зв'язку нейропептида GAL з систолічним ($r=0,60$; $p<0,05$), діастолічним ($r=0,33$; $p<0,05$) та пульсовим АТ ($r=0,53$; $p<0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,30$; $p<0,05$), що надає можливість розглядати даний нейропептид у якості біомаркера кардіоваскулярного ризику в когорті хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням. В свою чергу наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку ADPN з ТГ ($r=0,34$; $p<0,05$), з ХС ЛПДНЩ ($r=0,34$; $p<0,05$), та з ІМТ ($r=0,90$; $p<0,05$) дає можливість розглядати ADPN у якості маркера метаболічних порушень.

2. Враховуючи розроблену нами модель «здоровий/хворий на ГХ», в якій площа під кривою (AUC) та 95-відсотковий довірчий інтервал склали 1,00 (0,954-

1,00), а високий рівень значущості ($p < 0,0001$) перевищення цієї площі над значенням нульової гіпотези дозволяв оцінити якість даної моделі як «відмінно» при чутливості 100,0% та специфічності 100,0%, ми можемо стверджувати, що діагностично значимим рівнем в сировотці крові при наявності ГХ є рівень GAL, перевищуючий 32,98 пкг/мл. Таким чином, орексигенний нейропептид GAL можливо розглядати в якості діагностичного маркера прогресування ГХ.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Герасимчук У.С. Адипонутрін як маркер метаболічних порушень у пацієнтів на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла та ожирінням. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; № 2 (30): 77-86.
2. Герасимчук У.С. Вплив статі на рівні галаніна та адипонутріна у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та з ожирінням. Вісник Вінницького національного медичного університету; 2021. Т. 25 № 2: 281-286.

3.4. Гендерні особливості рівнів галаніну та адіпонутріну у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням та їх особливості в перебігу даної коморбідності.

При вивченні залежно від статі сироваткових рівнів GAL та ADPN у пацієнтів з даною коморбідною патологією були отримані достовірні зв'язки між групою контролю та особами чоловічої та жіночої статі для кожного з вище зазначених адипокінів ($p < 0,001$) (табл. 3.4.1), при цьому були виявлені певні особливості: рівень ADPN на 2,56 (пкг/мл) (в 1,58 рази) був вищим у чоловіків в порівнянні з жінками, а рівень GAL, на відмінну від попереднього адипокіну, був вищим у жінок на 17,27 (пкг/мл) (в 1,13 рази), проте достовірної зв'язку між ними встановлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4.1

Гормональна активність жирової тканини у обстежених пацієнтів в залежності від статі (Me (LQ; UQ))

| Стать | Сироватковий рівень GAL, пкг/мл | | Сироватковий рівень ADPN, пкг/мл | |
|----------|-----------------------------------|--|----------------------------------|------------------------------------|
| | Контрольна група (n=20) | Обстежена група (n=58) | Контрольна група (n=20) | Обстежена група (n=58) |
| У цілому | 30,58 (28,07-31,90) | 146,49*** (53,86– 164,72) | 1,55 (1,37-1,68) | 5,16*** (2,78-11,33) |
| Чоловіки | 30,45 (28,12-32,46) (n= 10) | 130,72*** (54,45-159,88) (n=26) | 1,55 (1,37-1,76) (n= 10) | 6,94*** (3,09-11,02) (n=26) |
| Жінки | 30,58 (27,64-31,22) (n= 10) | 147,99*** (52,88-167,97) (n= 32) | 1,54 (1,36-1,65) (n=10) | 4,38*** (2,37-11,86) (n= 32) |

| | | | | |
|-----------------------------|------|------|------|------|
| Значення р чоловіки – жінки | 0,52 | 0,98 | 0,57 | 0,68 |
|-----------------------------|------|------|------|------|

Примітка. Міжгрупова достовірність величин сироваткового рівня GAL та ADPN розрахована за U-критерієм Манна-Уїтні, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ в порівнянні з відповідною групою контролю, n – кількість обстежених осіб.

В таблиці 3.4.2. наведена загальна характеристика учасників дослідження. Згідно з отриманими даними з таблиці 3.4.2, чоловіки та жінки достовірно не розрізнялися за антропометричними характеристиками: ІМТ, масою тіла, ОТ, ОС, ($p > 0,05$ для кожного показника), за виключенням зросту ($p < 0,001$) та співвідношенням ОТ/ОС ($p < 0,05$), котрі достовірно поступалися жінкам. При оцінці показників ліпідного та вуглеводного профілю обстежених 58 осіб жінки в порівнянні з чоловіками характеризувалися достовірно більшими значеннями ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА ($p < 0,05$ для кожного показника), а також порівняними величинами ХС ЛПВЩ, HbA1c ($p > 0,05$ для кожного показника). Серед гемодинамічних показників лише пульсовий АТ був достовірно більшим у жінок в порівнянні з чоловіками ($p < 0,001$), рівні САТ також превалювали в жінок, але статистично значимі відмінності встановлені не були ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4.2

Характеристика основних показників обстежених осіб в залежності від статі
(Me (LQ; UQ))

| Показник | Чоловіки (n = 26) | | Жінки (n = 32) | | Значення p |
|---------------------------------|----------------------|-------------|-------------------|-------------|---------------|
| | Me | LQ – UQ | Me | LQ – UQ | |
| ТГ, ммоль /л | 1,22 | 0,85-1,79 | 1,16 | 0,96-1,93 | 0,719 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,90 | 4,50-5,60 | 4,65 | 4,20-5,39 | 0,294 |
| HbA1c, мкмоль фруктози/ г Hb | 4,78 | 3,88-5,89 | 4,91 | 4,15-6,10 | 0,348 |
| ЗХС, ммоль/л | 4,45 | 3,87-5,47 | 5,40 | 4,61-6,06 | 0,018 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,22 | 1,13-1,31 | 1,27 | 1,17-1,39 | 0,266 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,43 | 1,80-3,73 | 3,45 | 2,63-4,16 | 0,012 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,55 | 0,38-0,77 | 0,52 | 0,43-0,79 | 0,802 |
| КА | 2,8 | 2,20-3,30 | 3,21 | 2,61-3,73 | 0,046 |
| ІМТ | 31,46 | 27,78-35,92 | 33,84 | 25,75-37,82 | 0,690 |
| Зріст, см | 176 | 170-180 | 165 | 162,5-169 | <0,001 |
| Маса тіла, кг | 97 | 83-110 | 92 | 75-103,5 | 0,225 |
| ОТ, см | 110 | 94-121 | 99 | 75,5-115,5 | 0,092 |
| ОС, см | 106 | 101-113 | 109 | 98,5-122 | 0,724 |
| ОТ/ОС | 0,97 | 0,89-1,05 | 0,89 | 0,79-0,93 | 0,002 |
| САТ, мм рт.ст. | 160 | 150-170 | 170 | 158-176 | 0,095 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 100 | 90-100 | 100 | 90-100 | 0,701 |
| ЧСС, ударів в хвилину | 69 | 62-80 | 72 | 66-80,5 | 0,611 |
| ПАТ, мм рт.ст. | 60 | 60-70 | 70 | 60-81 | 0,009 |

Примітка: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – достовірність різниці.

Для додаткового вивчення зазначених вище гендерних особливостей взаємозв'язку гормональної активності жирової тканини та клініко-метаболічних

показників був проведений кореляційний аналіз досліджуваних змінних окремо в групах пацієнтів, виділених за статтю (табл. 3.4.3, 3.4.4).

Таблиця 3.4.3

Кореляційні взаємозв'язки основних показників з галаніном та адіпонутріном у чоловіків (по Spearman), n = 26.

| Показник | Spearman r з рівнем GAL | | Spearman r з рівнем ADPN | |
|-----------|-------------------------|-------|--------------------------|--------|
| | r _s | p | r _s | p |
| ІМТ | 0,064 | 0,753 | 0,805 | <0,001 |
| Зріст | -0,120 | 0,556 | 0,570 | 0,573 |
| Маса тіла | -0,019 | 0,925 | 0,781 | <0,001 |
| ОТ | 0,084 | 0,680 | 0,715 | <0,001 |
| ОС | 0,107 | 0,600 | 0,325 | 0,104 |
| ОТ/ОС | -0,106 | 0,605 | 0,626 | <0,001 |
| САТ | 0,533 | 0,004 | 0,286 | 0,155 |
| ДАТ | 0,482 | 0,012 | 0,317 | 0,114 |
| ЧСС | -0,040 | 0,843 | 0,108 | 0,597 |
| ПАТ | 0,400 | 0,042 | 0,123 | 0,546 |
| ТГ | 0,208 | 0,306 | 0,447 | 0,022 |
| Глюкоза | -0,158 | 0,439 | 0,353 | 0,076 |
| НьА1с | -0,079 | 0,699 | 0,250 | 0,216 |
| ЗХС | 0,115 | 0,572 | 0,131 | 0,522 |
| ХС ЛПВЩ | 0,217 | 0,285 | -0,133 | 0,516 |
| ХС ЛПНЩ | 0,034 | 0,865 | 0,090 | 0,660 |
| ХС ЛПДНЩ | 0,218 | 0,283 | 0,485 | 0,011 |
| КА | -0,035 | 0,862 | 0,124 | 0,544 |
| ADPN | 0,029 | 0,887 | - | - |
| GAL | - | - | - | - |

Примітка. n - кількість обстежених пацієнтів, p<0,05, p<0,01, p<0,001 – достовірність різниці.

Порівняльний аналіз кореляційних матриць чоловіків і жінок дозволив виявити ряд особливостей взаємозв'язку досліджуваних показників (гормональна активність жирової тканини та інші показники), пов'язаних зі статтю. Так, були встановлені достовірні кореляційні зв'язки між гемодинамічними показниками та сироватковим рівнем GAL у чоловіків, а саме з САТ ($r=0,533$; $p<0,05$), ДАТ ($r=0,482$; $p<0,05$), ПАТ ($r=0,400$; $p<0,05$) помітного та помірною характеру відповідно, та у жінок: з САТ ($r=0,676$; $p<0,001$), ПАТ ($r=0,667$; $p<0,001$) помірного характеру. Між показниками ліпідного та вуглеводного профілю достовірні кореляційні зв'язки були виявлені лише між сироватковим рівнем ADPN та ХС ЛПНЩ ($r=0,485$; $p<0,05$), та ТГ ($r=0,447$; $p<0,05$) в обох випадках помірного характеру у чоловіків. Стосовно антропометричних показників, то і в чоловіків, і у жінок були встановлені достовірні кореляційні зв'язки між сироватковим рівнем ADPN та: масою тіла ($r=0,781$; $p<0,001$), ($r=0,910$; $p<0,001$) відповідно, при цьому звертає на себе увагу високий та вельми високий характер цих зв'язків; ОТ ($r=0,715$; $p<0,001$), ($r=0,853$; $p<0,001$) високого характеру відповідно; ОТ/ОС ($r=0,626$; $p<0,001$), ($r=0,724$; $p<0,001$) помітного та високого характеру цих зв'язків відповідно. Також відмічався достовірний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ADPN та ОС у жінок ($r=0,673$; $p < 0,001$) помітного характеру. Звертає на себе увагу достовірний прямий лінійний зв'язок ІМТ з сироватковим рівнем ADPN в чоловічій та жіночій групах ($r=0,805$; $p<0,001$), ($r=0,950$; $p<0,001$) високого та вельми високого характеру відповідно в порівнянні з сироватковим рівнем GAL в чоловічій групі ($r=0,352$; $p<0,05$) помірного характеру.

Таблиця 3.4.4

Кореляційні взаємозв'язки основних показників з галаніном та адіпонутріном у жінок (по Spearman), n = 32.

| Показник | Spearman r з рівнем GAL | | Spearman r з рівнем ADPN | |
|-----------|-------------------------|--------|--------------------------|--------|
| | r _s | p | r _s | p |
| ІМТ | 0,352 | 0,047 | 0,950 | <0,001 |
| Зріст | -0,170 | 0,351 | 0,495 | 0,623 |
| Маса тіла | 0,321 | 0,073 | 0,910 | <0,001 |
| ОТ | 0,265 | 0,141 | 0,853 | <0,001 |
| ОС | 0,184 | 0,313 | 0,673 | <0,001 |
| ОТ/ОС | 0,238 | 0,189 | 0,724 | <0,001 |
| САТ | 0,676 | <0,001 | 0,148 | 0,416 |
| ДАТ | 0,231 | 0,201 | 0,009 | 0,959 |
| ЧСС | 0,161 | 0,376 | 0,060 | 0,743 |
| ПАТ | 0,667 | <0,001 | 0,223 | 0,218 |
| ТГ | 0,291 | 0,105 | 0,280 | 0,119 |
| Глюкоза | 0,254 | 0,160 | 0,067 | 0,715 |
| НbA1c | 0,099 | 0,586 | 0,142 | 0,437 |
| ЗХС | -0,182 | 0,318 | -0,149 | 0,412 |
| ХС ЛПВЩ | 0,141 | 0,440 | 0,065 | 0,720 |
| ХС ЛПНЩ | -0,339 | 0,057 | -0,222 | 0,221 |
| ХС ЛПДНЩ | 0,336 | 0,059 | 0,241 | 0,183 |
| КА | -0,241 | 0,183 | -0,268 | 0,137 |
| ADPN | 0,361 | 0,042 | - | - |
| GAL | - | - | - | - |

Примітка. n - кількість обстежених пацієнтів, p<0,05, p<0,01, p<0,001 – достовірність різниці.

Для більш детального вивчення гендерних особливостей на рівні адипокінів вивчалися сироваткові рівні GAL і ADPN з урахуванням ступеня ГХ (табл. 3.4.5).

Таблиця 3.4.5

Рівні GAL і ADPN в залежності від статі та ступеня ГХ
(Me (LQ; UQ))

| Показник | Чоловіки | | Жінки | |
|-----------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| | ГХ 1-2 ст (n=13) | ГХ 3 ст (n=13) | ГХ 1-2 ст (n=15) | ГХ 3 ст (n=17) |
| GAL, пкг/мл | 54,45 (50,42-65,22) | 159,88 (157,47-170,72) | 52,64 (40,73-63,45) | 166,48 (156,82-170,58) |
| p<0,001 | | p<0,001 | | |
| ADPN, пкг/мл | 5,24 (3,09-11,33) | 8,64 (3,22-10,86) | 3,85 (2,03-9,45) | 7,64 (3,12-14,15) |

Примітка. n - кількість обстежених пацієнтів, p<0,05, p<0,01, p<0,001 – достовірність різниці.

Були виявлені статистично значимі відмінності в залежності від ступеня ГХ: N=42,53; (p<0,001) для GAL та в залежності від ступеня ожиріння: N=38,01; (p<0,001) для ADPN. При порівнянні відмінностей в групах попарно з урахуванням медіани, отримані більш високі рівні GAL у жінок з ГХ 3 ступеня в порівнянні з ГХ 1-2 ступеня: 166,48 (156,82–170,58) та 52,64 (40,73–63,45) (пкг/мл) (p<0,001) відповідно та в порівнянні з чоловіками ГХ 3 ступеня, у котрих рівні сягали 159,88 (157,47-170,72) (пкг/мл), але достовірних відмінностей з ними виявлено не було (рис. 3.4.1).

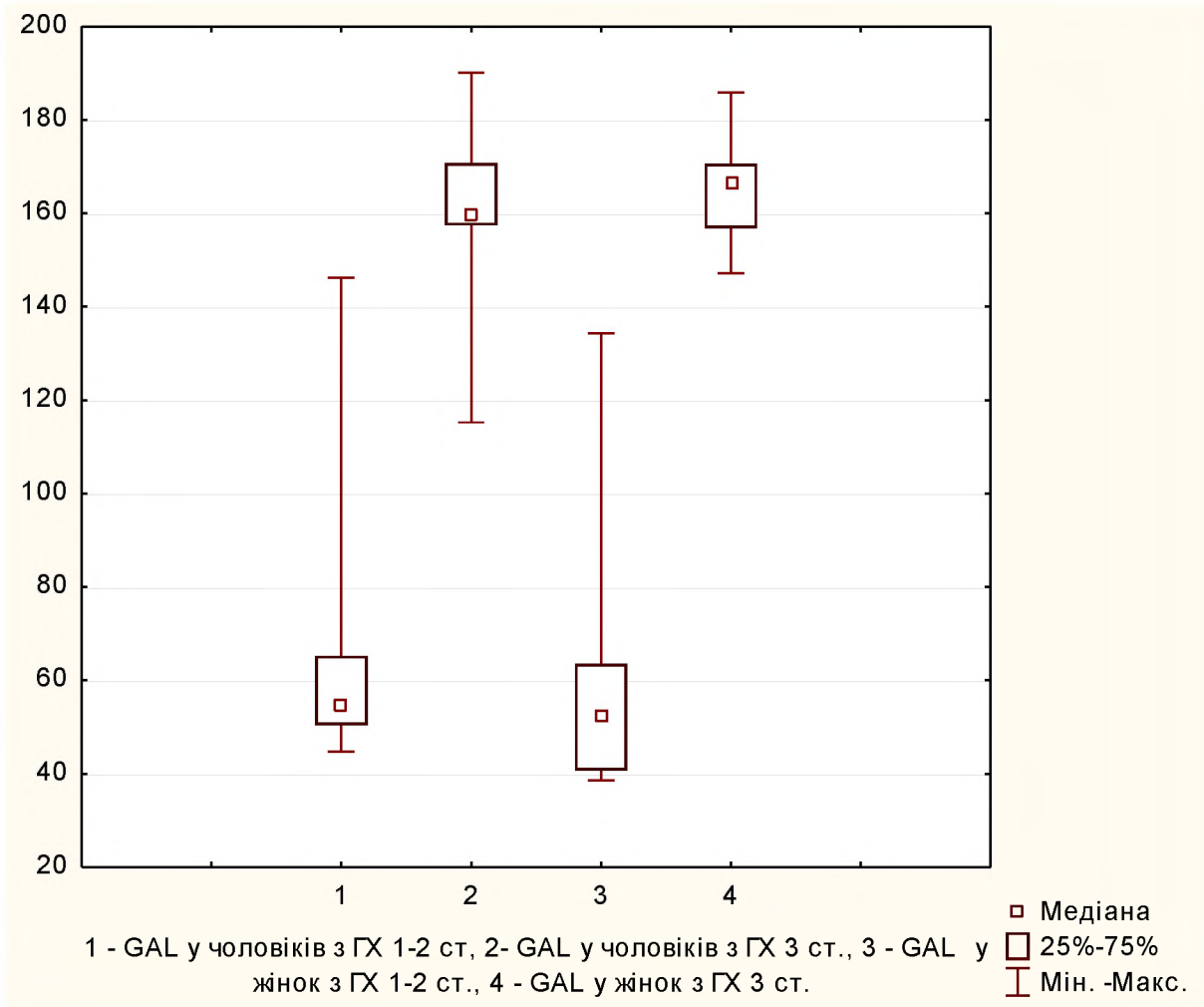


Рис. 3.4.1. Рівень GAL (пкг/мл) в залежності від статі та ступеня ГХ.

Також вивчався вплив гендерних особливостей на сироваткові рівні GAL і ADPN з урахуванням ступеня ожиріння (табл. 3.4.6).

Таблиця 3.4.6

Рівні GAL і ADPN в залежності від статі та ступеня ожиріння
(Me (LQ; UQ))

| Показник | Чоловіки | | Жінки | |
|----------|--|---------------------------|--|------------------------------|
| | Надмірна маса тіла – ожиріння I ст. (n=17) | Ожиріння II-III ст. (n=9) | Надмірна маса тіла – ожиріння I ст. (n=19) | Ожиріння II – III ст. (n=13) |

| | | | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| GAL, пкг/мл | 115,21 (54,55-159,84) | 155,61 (52,58-170,24) | 70,64 (51,12-162,78) | 158,14 (71,13-172,45) |
| p<0,001 | | p<0,001 | | |
| ADPN, пкг/мл | 3,24 (2,77-5,24) | 11,33 (10,86-21,58) | 2,78 (1,86-4,05) | 14,15 (10,45-25,34) |

Примітка. n - кількість обстежених пацієнтів, p<0,05, p<0,01, p<0,001 – достовірність різниці.

При порівнянні відмінностей в групах в залежності від ступеня ожиріння попарно з урахуванням медіани рівні ADPN також були вищими у жінок з ожирінням II - III ступенів на відміну від тих, котрі мали надмірну масу тіла та ожиріння I ступеня: 14,15 (10,45-25,34) та 2,78 (1,86-4,05) (пкг/мл) (p<0,001) відповідно та переважали даний показник в групі чоловіків з ожирінням II – III ступеня – 11,33 (10,86-21,58) (пкг/мл), але достовірних відмінностей з ними також не було встановлено (рис. 3.4.2).

З наведеного підрозділу можна зробити висновки:

1. В ході дослідження встановлено, що сироватковий рівень GAL у хворих на ГХ та ожиріння вище у осіб жіночої статі та більш високі його значення були саме в групі з ГХ 3 ступеня.

2. У пацієнтів з даною коморбідною патологією більш високі сироваткові рівні ADPN констатовані у чоловіків, але з урахуванням ступеня ожиріння ці показники превалюють саме у жінок з ожирінням II - III ступеню.

3. Виходячи з вищесказаного ступінь ГХ та ступінь ожиріння є провокуючими факторами підвищення даних адипокінів.

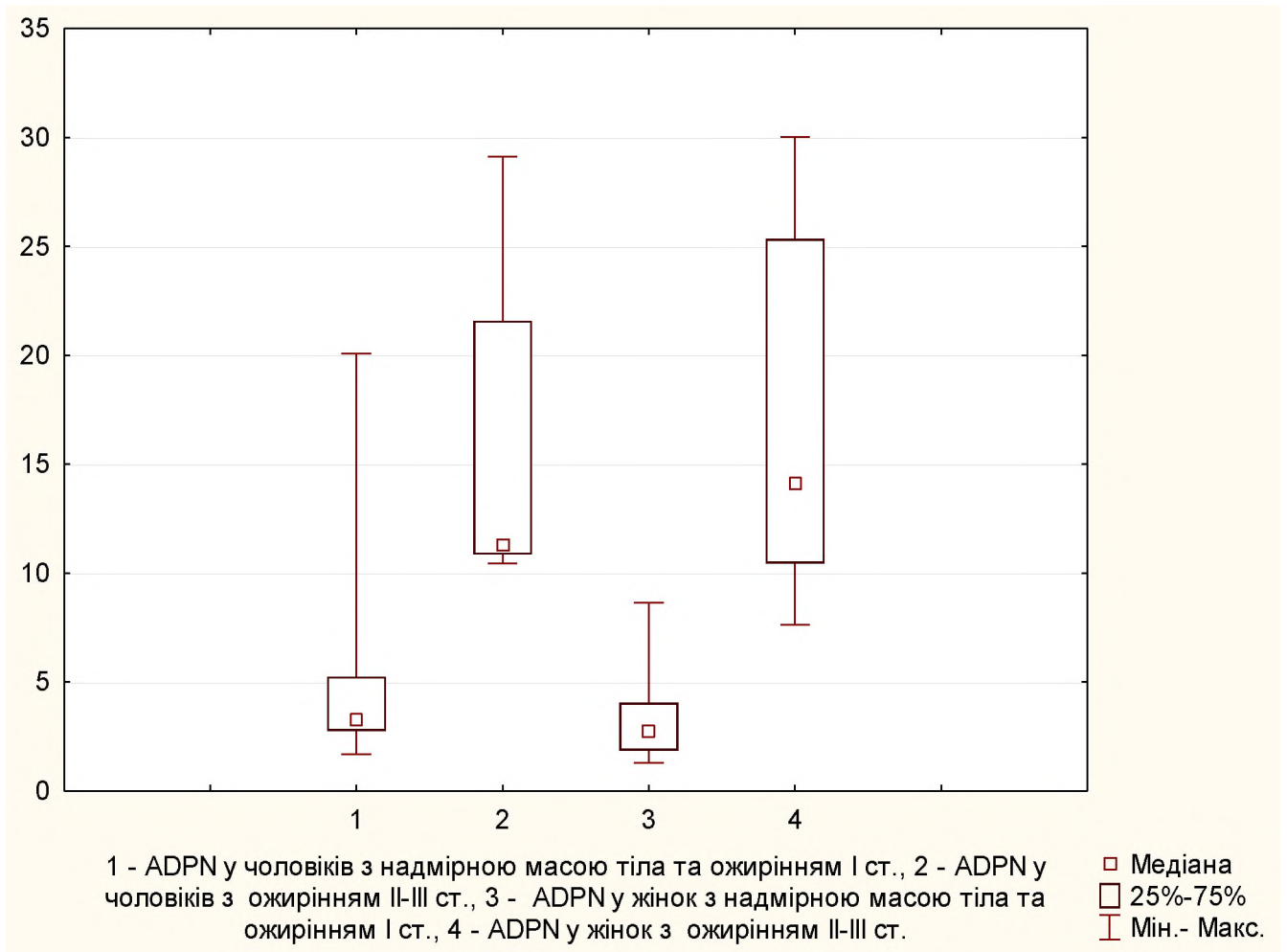


Рис. 3.4.2. Рівень ADPN (пкг/мл) в залежності від статі та ступеня ГХ.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Герасимчук У.С. Вплив статі на рівні галаніна та адіпонурина у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та з ожирінням. Вісник Вінницького національного медичного університету; 2021. Т. 25 № 2: 281-286.

3.5. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на показники адипокінового обміну у обстежених хворих.

У таблиці 3.5.1 представлено значення показників гемодинаміки, сироваткового рівня вивчаємих адипокінів, а також HbA1c в динаміці комбінованої антигіпертензивної терапії.

Таблиця 3.5.1.

Динаміка GAL, ADPN, HbA1c та показників гемодинаміки на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії (Me (LQ; UQ))

| Показник | До лікування (n =42) | | Після лікування (n =42) | | p |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------|--------------|---------|
| | Me | LQ – UQ | Me | LQ – UQ | |
| GAL, пкг/мл | 156,54 | 63,45–170,24 | 121,81 | 49,86–143,32 | p<0,001 |
| ADPN, пкг/мл | 8,84 | 3,85–13,02 | 6,95 | 3,17–11,65 | p<0,001 |
| HbA1c, мкмоль фруктози/г Hb | 4,91 | 4,07–6,0 | 4,57 | 3,87–5,38 | p<0,001 |
| САТ, мм рт.ст. | 180 | 160-185 | 130 | 125-130 | p<0,001 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 100 | 90-100 | 80 | 75-80 | p<0,001 |
| ЧСС, уд./хв. | 69 | 64-80 | 64 | 62-68 | p<0,001 |
| ПАТ, мм рт.ст. | 80 | 70-90 | 50 | 50-55 | p<0,001 |

Прим.: p<0,001 – достовірність різниці порівняно з показниками групи до лікування.

Із наведених у таблиці 3.5.1 даних ми можемо побачити, що у хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням під впливом проведеної комбінованої антигіпертензивної терапії виявлена позитивна достовірна динаміка зміни у порівнянні з початковими рівнями показників гемодинаміки: рівень САТ зменшився на 27,78% ($p < 0,01$), ДАТ на 20% ($p < 0,01$), ЧСС на 7,25% ($p < 0,01$), ПАТ на 37,5% ($p < 0,01$), та рівня вичасмих адипокінів в сиворотці крові: так, рівень GAL за період проведеного лікування достовірно зменшився на 22,19% ($p < 0,01$), рівень ADPN на 21,38% ($p < 0,01$), окрім них також зменшився сироватковий рівень HbA1c на 6,8% ($p < 0,01$). Динаміка вище зазначених показників представлена на рис. 3.5.1-3.5.2.

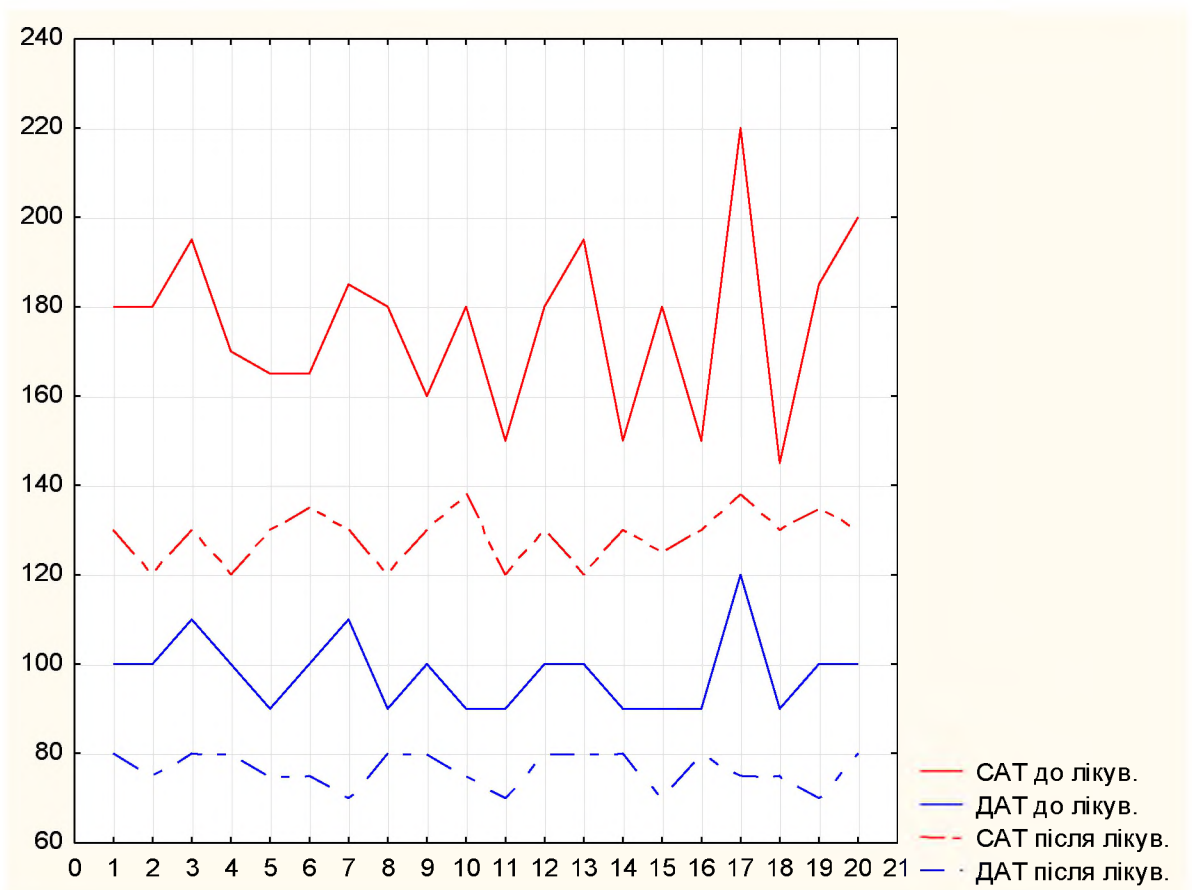


Рис. 3.5.1. Рівень САТ і ДАТ (мм рт.ст.) у групі 1 до та після лікування

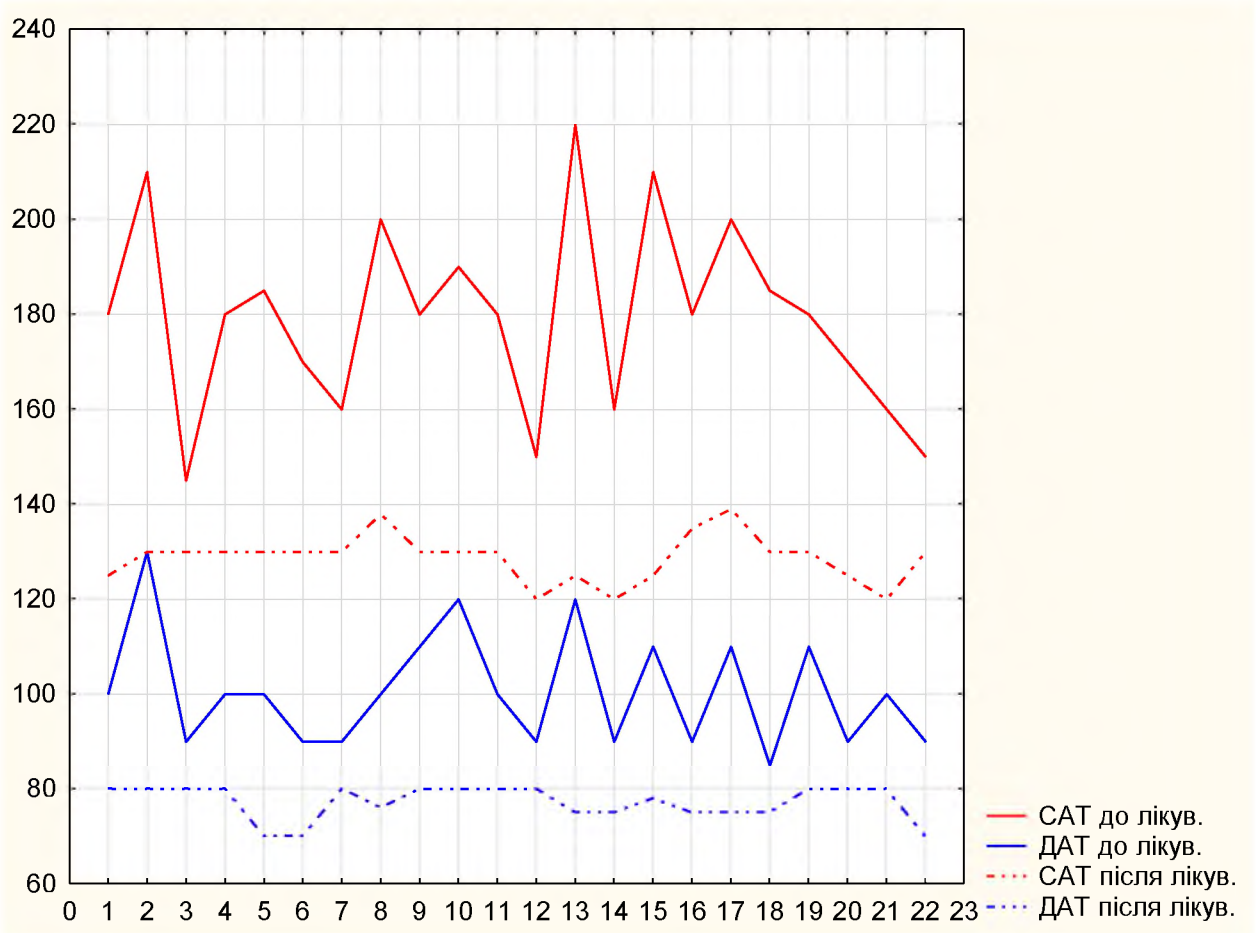


Рис. 3.5.2. Рівень САТ і ДАТ (мм рт.ст.) у групі 2 до та після лікування

У пацієнтів на фоні терапії валсартаном з гідрохлортіазидом (група 1) за період лікування було встановлено достовірне зниження рівня GAL на 29,81% порівняно з його рівнем до лікування (151,37 (61,80 – 171,59) проти 106,25 (48,87 – 142,19) пкг/мл ($p < 0,01$) та ADPN на 21,42% порівняно з рівнем до лікування (10,55 (4,24 – 16,79) проти 8,29 (3,77 – 10,40) пкг/мл ($p < 0,01$). В групі пацієнтів, котрі приймали еналаприл з гідрохлортіазидом (група 2) зниження сироваткових рівнів вивчаємих адипокінів також було достовірним, але відсоток зниження був меншим: рівень GAL зменшився на 20,08% (159,79 (63,45 – 170,05) проти 127,71 (49,86 – 143,32) пкг/мл ($p < 0,01$) та на 16,02% рівень ADPN (6,99 (3,12 – 13,02) проти 5,87 (2,71 – 12,96) пкг/мл ($p < 0,01$). Графічно ці дані наведені на рисунках 3.5.3 та 3.5.4.

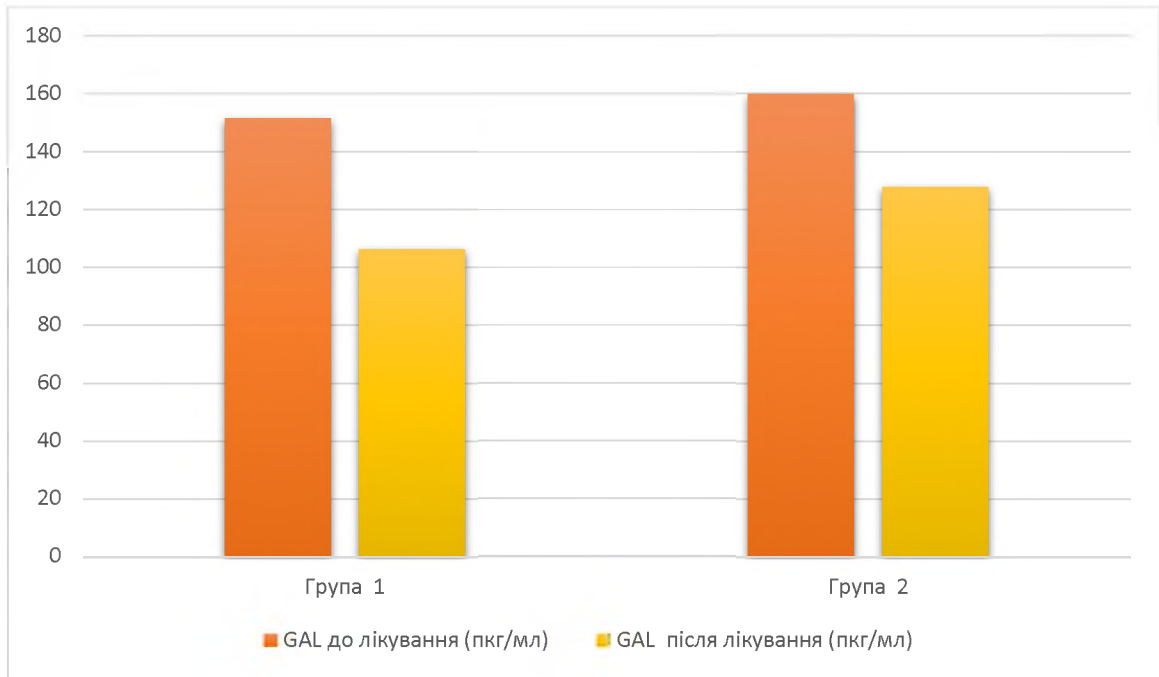


Рис. 3.5.3. Рівні GAL за період проведеного лікування.

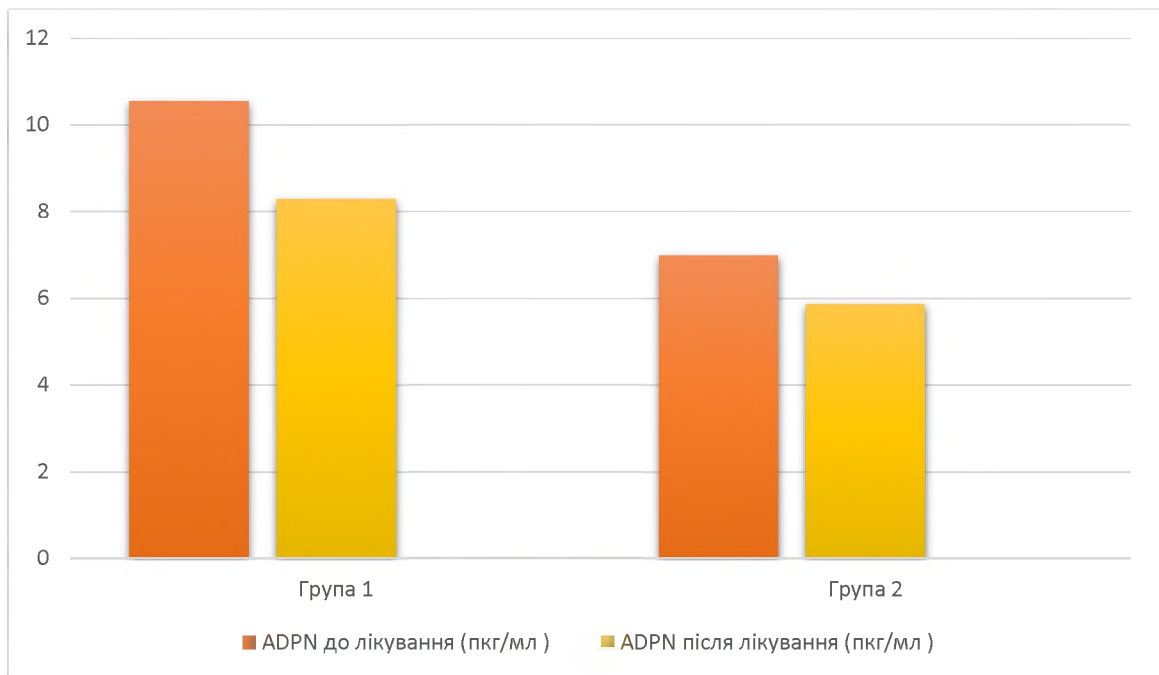


Рис. 3.5.4. Рівні ADPN за період проведеного лікування.

З даного підрозділу можна зробити наступні висновки:

Дані отримані за період проведеного лікування свідчать про протизапальний ефект комбінованої антигіпертензивної терапії. Найбільш виражений результат спостерігався в осіб, котрі отримували валсартан з гідрохлортіазидом, при цьому встановлено достовірне зниження рівня GAL на 29,81% порівняно з рівнем GAL до лікування (151,37 (61,80 – 171,59) проти 106,25 (48,87 – 142,19) ($p < 0,01$) та ADPN на 21,42% порівняно з рівнем до лікування (10,55 (4,24 – 16,79) проти 8,29 (3,77 – 10,40) ($p < 0,01$). В групі пацієнтів, котрі приймали еналаприл з гідрохлортіазидом зниження сироваткових рівнів вивчаємих адипокінів також було достовірним, але відсоток зниження був меншим: на 20,08% ($p < 0,01$) рівня GAL (159,79 (63,45 – 170,05) проти 127,71 (49,86 – 143,32) та на 16,02% ($p < 0,01$) рівня ADPN (6,99 (3,12 – 13,02) проти 5,87 (2,71 – 12,96).

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Adipokines in patients with hypertensive disease with obesity in the dynamics of combined antihypertensive therapy. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021; № 12 (2): 362-368.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В Україні ГХ складає 41,2% в структурі ССЗ; при цьому продовжується збільшення внеску цереброваскулярних та ССЗ у формування показника тягаря хвороб (DALY): у жінок – на 33%, у чоловіків – на 27%, а близько 50% пов'язано із підвищеним АТ, що вимагає реалізації як індивідуальної, так і популяційної стратегій їх профілактики [1].

Незважаючи на досягнуті успіхи в корекції окремих факторів серцево-судинного ризику, прогнозована до 2025 року кількість осіб з ГХ досягне 1,5 мільярда людей, що, безсумнівно, призведе до збільшення обумовлених випадків ГХ інвалідності та смерті [2, 3]. Відмінною особливістю ГХ є високий рівень її коморбідності. Пацієнти з ГХ, як правило, мають одну, а частіше кілька супутніх патологій [4, 5]. Згідно результатам ряду досліджень, від 10 до 43% пацієнтів з ГХ мають як мінімум 2 супутніх захворювань, від 3 до 18% - 3 і більше [32]. Проаналізувавши результати обстеження 30 092 пацієнтів з ГХ, J. Noh і співавт. встановили, що найбільш часті супутні захворювання в них - ожиріння (60,1%), дисліпідемія (57,6%) і гіперглікемія натще (45,1%) [6].

На жаль, дотепер не існує єдиної концепції розвитку метаболічних порушень. Одним із найважливіших чинників, що ініціює їх розвиток та прогресування, є збільшення маси тіла за рахунок надлишкового накопичення жирової тканини, котре обумовлене надлишковим споживанням висококалорійної їжі та недостатньою фізичною активністю. Споживання їжі, незбалансованої за вмістом вуглеводів та жирів, призводить до розвитку абдомінально-вісцерального ожиріння. Такий тип ожиріння характеризується надмірним утворенням жирової тканини навколо внутрішніх органів черевної порожнини [7].

При цьому в структурі нозологічних одиниць, асоційованих з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння, лідирує саме кардіоваскулярна патологія: з щорічних чотирьох мільйонів смертей у світі, пов'язаних з високим ІМТ, понад дві третини є випадками серцево-судинної смерті [8].

Однією з основних причиною цього тренда є поширеність ожиріння [8], котре стає одним із лідируючих факторів ризику підвищення АТ [3]. Поширеність ожиріння неухильно зростає і в Україні. Згідно з результатами першого загальнонаціонального дослідження з поширення основних факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні, яке відповідає затвердженому ВООЗ поетапного підходу до епідагляду (STEPS) лише 2/5 (39,6%) українців мали нормальну масу тіла в 2019 році, тоді як майже 3/5 (59,1%) населення мали надлишкову масу тіла, в тому числі чверть населення (24,8%) – ожиріння [9].

Численні дослідження в різних популяціях показали наявність практично лінійного взаємозв'язку між ІМТ і рівнями систолічного і діастолічного АТ [10], а поширеність ГХ серед пацієнтів з ожирінням перевищує 60% [11]. Існує велика кількість гіпотетичних патогенетичних механізмів, за допомогою яких ожиріння може призводити до ГХ [12]. Вони включають активацію симпатичної нервової системи, РААС; дисбаланс вазоконстрикторної та вазодилататорної відповіді на стимули; системне запалення; метаболічні порушення (в тому числі гіперінсулінемія, дисбаланс адипокінів, збільшення числа цитокінів). Вплив адипокінів за умов надмірної маси тіла та ожиріння, можливо, є одним з ключових процесів у розвитку ГХ. При аналізі великої кількості досліджень був зроблений висновок, що характер розподілу жирової тканини, котрий полягає в переважанні абдомінальної ВЖТ, є найбільш важливим фактором підвищення АТ у осіб з надмірною масою тіла та ожирінням [14-16].

Не дивлячись на наведені у літературі численні експериментальні та клінічні докази взаємного обтяження ГХ та ожиріння, механізми формування патофізіологічних наслідків такого сполучення залишаються недостатньо вичерпними, а отже актуальними на сьогодні, та потребують вивчення параметрів ожиріння, які в свою чергу виступають факторами ССР у пацієнтів на ГХ і надмірну масу тіла та ожиріння.

Таким чином, в теперішній час спостерігається важливий науковий інтерес щодо ролі адипокінів, а саме GAL та ADPN в ранній діагностиці коморбідної патології.

Проведено комплексне обстеження 107 хворих на ГХ, котрі перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківського національного медичного університету МОЗ України. Серед них 67 – з діагнозом гіпертонічна хвороба з супутнім ожирінням та 40 без ожиріння. Відповідно до мети та задач дослідження усі пацієнти були поділені на підгрупи залежно від коморбідності. Вік пацієнтів в обстеженій виборці складав від 32 до 79 років (середній вік $58,6 \pm 9,88$ років). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Вік практично здорових осіб складав від 22 до 62 років (середній вік - $45,6 \pm 13,2$ років). Серед них чоловіків – 10 (50 %), жінок – 10 (50 %).

Верифікацію діагнозу й визначення ступеня та стадії ГХ проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням рекомендацій Української асоціації кардіологів 2011, 2014 рр. згідно наказу МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384 Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія", клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» від 2017 р. та рекомендацій Європейського товариства кардіологів /Європейського товариства гіпертензії (ESC / ESH) 2018 р. [2] (табл. 2.1.1).

Стадія ГХ встановлювалась згідно класифікації за ураженням органів – мішеней. Ця класифікація розроблена експертами ВООЗ (1963,1993) та прийнята в Україні в 1992 році згідно до наказу МОЗ України № 206 від 30.12.92 р. і рекомендується до подальшого застосування згідно наказу № 247 від 1.08.98 р. (табл. 2.1.2). Її слід застосовувати для встановлення стадії ГХ (есенціальної гіпертензії), а також вторинної гіпертензії.

Наявність СН встановлювалась за рекомендаціями асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017 р.) з визначенням клінічної стадії та варіанта СН. Функціональний клас пацієнтів оцінювали відповідно критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

До дослідження не включали пацієнтів із вторинною артеріальною гіпертензією, супутньою онкопатологією, гострими та хронічними запальними захворюваннями, цукровим діабетом, захворюваннями щитоподібної залози, аутоімунними та інфекційними захворюваннями, алкоголізмом, наркоманією, в період вагітності.

У перші дні перебування в стаціонарі, хворим з ГХ проводилися обов'язкові скринінгові методи дослідження згідно наказу № 247 МОЗ України «Виявлення осіб з підвищеним артеріальним тиском і принципи їх ведення». Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, ППТ, ОТ, ОС з розрахунком співвідношення ОТ до ОС. Для визначення надмірної маси тіла та ожиріння використовували показник, що стандартизує масу тіла відповідно до зросту – ІМТ (індекс Кетле). За рекомендаціями ВООЗ, враховуючи цей показник, ожиріння встановлюється при рівні $ІМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$. Діагностичне значення ІМТ наведено в таблиці 2.2.1.

З метою контролю вуглеводного обміну було визначено рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну в сироватці крові було проведено фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією.

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, що було проведено ферментативним методом за стандартною біохімічною методикою. Уміст ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою W. T. Friedewald: $ХС \text{ ЛПНЩ} = ЗХС - (ХС \text{ ЛПВЩ} + ТГ/2,2)$. Де $ТГ/2,2$ – це вміст ХС у складі ЛПДНЩ. Проводили розрахунок КА за формулою Клімова А.М.: $КА = (ЗХС - ХС \text{ ЛПВЩ})/ХС \text{ ЛПВЩ}$.

Учасникам дослідження уміст GAL та ADPN в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом на імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «Stat Fax 303 plus» (США) з використанням комерційних тест-систем згідно прикладених до них інструкцій. Вміст рівня GAL в сироватці крові хворих здійснювалося за допомогою набору «Elabscience® Human GAL (Galanin) ELISA Kit

reagents», (USA). Рівень галаніну виражений у пікограмах у мілілітрі сироватки крові (пкг/мл). Визначення рівня ADPN в сироватці крові здійснювалося за допомогою набору «The RayBio® Adiponutrin Enzyme Immunoassay (EIA) Kit», (USA). Рівень ADPN виражений у пікограмах у мілілітрі сироватки крові (пкг/мл).

Ехо-КТ дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали такі параметри ЛШ: КДР (см), КСР (см), ТЗСЛШ (см), ТМШП (см). КДО ЛШ (мл) і КСО ЛШ (мл) розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали ФВ ЛШ (%). ММЛШ обчислювали за формулою Penn Convention, що була запропонована Devereux R.B [139]: $ММЛШ (г) = 1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6$. Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ (ДФЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, та їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв. Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Забір крові для дослідження проводився з ліктьової вени вранці натщесерце на наступний день після надходження хворого в стаціонар через 12 - 18 год після їжі (пацієнти в цей час не приймали антигіпертензивних препаратів і знаходилися в умовах однакової фізичної активності), та наприкінці курсу лікування (n = 42) в ранкові часи (8-9 годин ранку), натще.

Після первинного обстеження, для визначення динаміки адипокінового обміну (рівнів GAL та ADPN) рандомізованій виборці пацієнтів було призначено схеми комбінованого антигіпертензивного лікування, в залежності від яких пацієнтів було розділено на дві клінічні групи: 1-а клінічна група (n = 20; 47,6%) – пацієнти, яким була призначена комбінація АРА II з діуретиком: валсартан 80 мг/добу з гідрохлортіазидом 12,5 мг/добу. 2-а клінічна група (n = 22; 52,4%) – пацієнти, котрі

отримували комбінацію іАПФ із діуретиком: еналаприл 10 мг/добу з гідрохлортіазидом 12,5 мг/добу. При неможливості досягнення цільових рівнів АТ в терапії, до вказаних вище фіксованих комбінацій лікування додатково додавався АК – амлодипін 5 мг / добу.

Усі результати, котрі отримані в ході дослідження, були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою Microsoft Word та професійного пакету статистичного аналізу даних «Statistica 10» (StatSoft Inc., США). Залежно від типу розподілу даних використовували параметричні та непараметричні статистичні методи. Відповідність даних нормальному розподілу Гауса виявлялася при візуальному аналізі категоризованих гістограм, графіків на імовірному папері, а також при використанні тестів Колмогорова-Смірнова, Шапіро-Уїлка, та Ліллієфорса. При нормальному розподілі значень параметрів, які вивчались, були визначені середнє значення (Mean), стандартне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (SE). Основний масив отриманих даних мав розподіл відмінний від нормального (критерій Shapiro-Wilk), тому аналіз даних проводили методами непараметричної статистики. Кількісні дані представлені в вигляді Me (LQ - UQ), де Me - медіана ознаки, LQ - нижній квантиль, UQ - верхній квантиль. Для порівняння результатів між групами використовували Н критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test) і U-критерій Mann-Whitney. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (rs). Якісна оцінка щільності зв'язку робилася за допомогою шкали Чедока [143]. Для порівняння показників на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії використовували критерій Уїлкоксона. Для оцінки стратифікації ризику використовувалася регресійний аналіз.

Для визначення можливих предикторів проводився ROC-аналіз з побудовою ROC-кривих, розрахунком AUC (площі під кривою), визначенням COP (точки поділу за критерієм Йодена) і відповідних цій точці чутливості та специфічності [144].

Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності ($p < 0,05$).

Проведено лабораторні методи дослідження у ЦНДЛ ХНМУ. Для виконання роботи були всі необхідні умови (відповідна клінічна база, договори про співробітництво з іншими підрозділами ХНМУ, та іншими установами).

В ході проведеного дисертаційного дослідження встановлено достовірне підвищення рівня вивчаємих нами адипокінів, а саме GAL та ADPN у сироватці крові обстежених пацієнтів в порівнянні з групою контролю. Так у пацієнтів із ГХ та надмірною масою тіла та ожирінням рівень GAL був вищим у 4,8 разів у порівнянні з групою контролю: 146,49 (53,86 – 164,72) проти 30,58 (28,07 – 31,90) пкг/мл ($p < 0,001$), рівень ADPN перевищував у 3,3 разів цей показник у контрольній групі: 5,16 (2,78 – 11,33) проти 1,55 (1,37 – 1,68) пкг/мл ($p < 0,001$).

З метою з'ясування впливу не тільки наявності ГХ, а й ступеня підвищення рівня АТ на рівень GAL та ADPN, сироваткові рівні останніх вивчалися у пацієнтів залежно від ступеня ГХ. Нами отримано, що рівень GAL у сироватці крові збільшувалася в міру підвищення цифр АТ: у пацієнтів з ГХ 3 ступеня вона перевищувала у 3,3 рази ($p_{1-3} < 0,001$) цей показник у пацієнтів з 1-м ступенем та у 2,7 рази ($p_{2-3} < 0,001$) – з 2-м ступенем ГХ. Щодо рівня ADPN, порівняно з GAL, не було виявлено залежності сироваткового рівня ADPN від ступеня ГХ. Рівні вивчаємих нами параметрів, а саме GAL і ADPN, у обстежених пацієнтів різнилися не тільки в залежності від ступеня ГХ, але і від тривалості основного захворювання. Встановлено, що у пацієнтів з ГХ спостерігалось 1,8-кратне ($p < 0,001$), 5,1-кратне ($p < 0,001$), 5,2-кратне ($p < 0,001$) збільшення (відповідно тривалості ГХ: ≤ 5 років; 6-10 років включно; та > 10 років) вмісту GAL у сироватці крові порівняно з контролем. Окрім того для GAL характерне збільшення його сироваткових рівнів відповідно до більш тривалого пербігу ГХ при тривалості основного захворювання більше 10 років GAL перевищує показник при тривалості до 5 років включно в 2,85 разів ($p < 0,01$) та в 2,77 разів ($p < 0,01$) цей показник у разі наявної ГХ до впродовж 6 – 10 років. Також для пацієнтів з даною коморбідною патологією було характерне збільшення вмісту сироваткового рівня ADPN у порівнянні з контрольною групою: 1,9-кратне ($p < 0,001$), 5,8-кратне ($p < 0,001$), 5,6-кратне ($p < 0,001$) (відповідно тривалості ГХ: ≤ 5 років; 6-10 років включно; та > 10 років).

Таким чином, нами виявлено зв'язок між ступенем підвищення АТ та рівнем GAL, а також взаємозв'язок між тривалістю ГХ та сироватковим рівнем GAL, чого раніше не було описано в інших літературних джерелах. Окрім цього сироватковий рівень ADPN є достовірно вищим у пацієнтів з ГХ у порівнянні з групою контролю, однак не було встановлено вираженої залежності як від ступеня ГХ, так і від тривалості ГХ, що потребує більш детального подальшого вивчення.

У існуючих рекомендаціях з діагностики та лікування ГХ, ожирінню відводиться роль фактора ризику її розвитку, який повинен враховуватися і при ризик-стратифікації ускладнень [2]. Оскільки етіопатогенетична основа формування ГХ при ожирінні представлена комплексом патофізіологічних механізмів, що є наслідком, насамперед, вісцерального ожиріння [145], показники його прямої оцінки можуть стати додатковим предиктором розвитку ГХ у пацієнтів з високими значеннями ІМТ та/або ОТ.

Порушення балансу між споживаною енергією та потребами в енергії призводить до зміни метаболізму [65]. Добре відомо, що гіпоталамус підтримує гомеостаз маси тіла, ефективно регулюючи споживання їжі та витрату енергії, та містить групи нейронів, що беруть участь у регуляції енергетичного балансу [146]. GAL демонструє широке розповсюдження в периферичній і центральній нервовій системі ссавців, включаючи регулюючий харчування гіпоталамус. Фізіологічні дії, опосередковані GAL, модулюються рецепторами GAL-R-1, -R-2 і -R-3, які, як і він сам, широко поширені в периферичній та центральній нервовій системі ссавців, включаючи регулюючий харчування гіпоталамус. Рецептори GAL-R-1 і -R-2 опосередковують сигнальні каскади, що ведуть до адипогенезу, апоптозу та інгібування проліферації клітин [147]. Таким чином, при дослідженні сироваткових рівнів вивчаємих показників залежно від ІМТ, було виявлено, що рівень GAL у всіх підгрупах пацієнтів з різним ІМТ був достовірно підвищеним порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), і максимальний рівень GAL відзначено у групі пацієнтів з ГХ та ожирінням III ступеня 166,5 (63,45-178,81) пкг/мл. Окрім цього отриманий нами в даному дослідженні менший рівень GAL у хворих I (65,77 (54,55-159,75)) та II 148,86 (67,12-170,05)) ступеня ожиріння порівняно з пацієнтами з

надмірною масою тіла (159,88 (61,55-170,58)) частково може бути обумовлено зв'язуванням GAL з GAL-R-1, і таким чином інактивує активність даного нейропептиду. У той же час не виключено, що GAL запускає апоптичні процеси, що призводять до загибелі клітин - продуцентів нейропептиду. Максимальний рівень GAL у хворих з ожирінням III ступеня може свідчити, що GAL-R-1 при цьому ступені ожиріння недостатньо для інактивації GAL. Стосовно другого вивчаємого адипокіну, треба відзначити, що рівень ADPN у сироватці крові збільшувався відповідно збільшення ІМТ: у пацієнтів з ожирінням III ступеня він перевищував у 15,8 разів ($p < 0,001$) цей показник у пацієнтів із нормальною масою тіла, у 8,8 разів ($p < 0,001$) у пацієнтів із надмірною масою тіла, у 6,1 разів ($p < 0,001$) у пацієнтів з ожирінням I ступеня та 2,5 разів ($p < 0,001$) у пацієнтів з ожирінням II ступеня.

Окрім показників адипокінового обміну, в проведеному дослідженні простежувався взаємозв'язок між показниками вуглеводного та ліпідного профілю у пацієнтів на ГХ в залежності від тривалості та ступеня захворювання, що відповідає літературним даним. Зокрема, Brown et al., [148] підтвердив зв'язок між кількома факторами, включно рівень холестерину в сироватці крові, ІМТ, ХС ЛПВЩ та гіпертонією. Так Ruixing та ін. [149] підсумували, що гіперліпідемія, вік, високий ІМТ та споживання натрію були пов'язані з гіпертонією. Ghooshchi et al., [150] повідомив, що ТГ, ЛПНЩ, загальний рівень холестерину, були вищими у хворих на ГХ в порівнянні з особами, котрі не страждають на ГХ. Окрім того, Choudhury et al., [151] сповістили, що сироваткові рівні ТГ, ЗХС та ХС ЛПНЩ були вищими, тоді як рівні ХС ЛПВЩ були нижчими у хворих на ГХ порівняно з нормотензивними, що було статистично значущим. Вік та ІМТ показали значний взаємозв'язок із хворими на ГХ.

Для виявлення наявності взаємозв'язків, їх сили та характеру між антропометричними та гемодинамічними показниками, показниками вуглеводного профілю, ліпідного обміну, адипокінами: GAL і ADPN, був проведений кореляційний аналіз.

Згідно результатам кореляційного аналізу з антропометричними показниками у GAL не було встановлено кореляційних зв'язків, на відміну від ADPN: останній в свою чергу мав помітного характеру силу зв'язку з ОС ($r=0,55$; $p < 0,05$), ОТ/ОС

($r=0,65$; $p<0,05$) та ППТ ($r=0,69$; $p<0,05$), високого характеру сила зв'язку спостерігалася з ОТ ($r=0,79$; $p<0,05$), та звертає увагу сила зв'язку дуже високого характеру саме з ІМТ ($r=0,90$; $p<0,05$). Сьогодні мало що відомо про генетичні варіації в сімействі генів адіпонутріна та їх можливий вплив на метаболічні захворювання. У літературі також наводяться суперечливі дані: деякі автори спостерігали зв'язок між PNPLA3I148M та інсулінорезистентністю та зниженням рівня плазмового тригліцериду у тучних пацієнтів та в осіб азіатського походження [152-154]. Проте переважна більшість досліджень показали, що PNPLA3I148M не корелює з проявами метаболічного синдрому [152, 155-157]. Так було в дослідженні Е.К. Speliotes та співавт. [156], що включало 592 учасників європейського походження з неалкогольною жировою хворобою печінки, не було виявлено жодних асоціацій PNPLA3I148M з ІМТ рівнем ТГ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ та ЦД 2-го типу.

У ході дослідження був знайдений прямий, помірної сили зв'язок ХС ЛПДНЩ з рівнем GAL ($r=0,30$; $p<0,05$) та рівнем ADPN ($r=0,34$; $p<0,05$) у сироватці крові. З іншими показниками ліпідного та вуглеводного профілю кореляційних зв'язків вивчаємі адипокіни не мали, окрім ADPN, котрий мав прямий помірної сили з ТГ зв'язок ($r=0,35$; $p<0,05$). Отримані результати за наявності достовірно більш високих значень GAL в основній групі та тісний зв'язок даного показника з ХС ЛПДНЩ узгоджуються з відомими літературними даними про високу концентрацію GAL у плазмі у жінок з помірним/важким ожирінням [158, 159], у пацієнтів з абдомінальним ожирінням, метаболічним синдромом, ЦД 2-го типу, гестаційним цукровим діабетом [160], а також у дітей з ожирінням [161]. Збільшення рівня GAL може бути пов'язане з виникненням тканинної резистентності GAL або може бути компенсаторним механізмом проти підвищення чутливості до інсуліну, що спостерігається у тучних суб'єктів, які страждають на інсулінорезистентність. У дітей/підлітків з ожирінням не повідомлялося про алельні відмінності в рецепторі GAL-R-1 або GAL порівняно зі здоровими суб'єктами, і не було виявлено жодного зв'язку між рецептором GAL-R-2 та фенотипами ожиріння [162]. Аналогічні результати були представлені і в іншому дослідженні, яке продемонструвало, що підвищення експресії та циркулюючого рівня GAL залежить від рівня циркулюючих

ТГ, ХС ЛПДНЩ, співвідношення естерифікованих та неестерифікованих жирних кислот у харчовому раціоні [163]. Стосовно гемодинамічних показників, у хворих на ГХ та ожиріння кореляційні зв'язки з рівнем ADPN в сировотці крові не були виявлені на відміну від GAL, статистично значимі прямі лінійні зв'язки були виявлені з: ДАТ — помірного характеру сила зв'язку ($r=0,33$; $p<0,05$), помітного характеру сила зв'язку з ПАТ ($r=0,53$; $p<0,05$) та САТ ($r=0,60$; $p<0,05$).

Згідно досліджень ряду авторів було встановлено, що жінки та чоловіки мають певні особливості в гормональній активності жирової тканини. За встановленими нами результатами стосовно наявності достовірно більш високих значень GAL в основній групі жінок в порівнянні з контрольною групою (147,99 проти 30,58 (пкг/мл), $p<0,001$), переважання даних значень в порівнянні з групою чоловіків, а також достовірно вищі рівні GAL у жінок на ГХ 3 ступеня в порівнянні з жінками з ГХ 1-2 ступеня погоджуються з відомими літературними даними щодо високої концентрації GAL в плазмі у жінок з помірним / важким ожирінням, а також у дітей з ожирінням [33, 159]. При цьому у дітей з ожирінням рівні GAL в сироватці позитивно корелювали з ТГ і інсулінорезистентністю, отже наведені результати показують, що GAL пов'язаний з гомеостазом глюкози та метаболізмом ліпідів у цих дітей та автори припускають, що GAL бере участь в розвитку ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних порушень [158]. Наявність того, що в нашому дослідженні GAL корелював з САТ, ПАТ в обох групах не дивлячись на стать, але з ІМТ лише у жінок та достовірно вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та КА в жінок у порівнянні з чоловіками підтверджують вище наведені припущення. Кореляційні зв'язки з ІМТ відмічались також у ADPN та в групі жінок і в групі чоловіків, окрім того в обох групах він корелював з ОТ, ОС, ОТ/ОС, але з масою тіла, ТГ, ХС ЛПДНЩ лише в групі чоловіків. В нашому дослідженні рівень ADPN вище у чоловіків ніж у жінок, але з урахуванням ступеня ожиріння достовірно більш високі значення були саме у жінок з ожирінням II - III ступеню.

На підставі отриманих даних кореляційного аналізу проведено множинний регресійний аналіз методом покрокового включення до статистичної моделі значущих факторів у ході якого нами розроблені наступні регресійні моделі:

$ADPN = 0,92 \times IMT + 1,91 \times HbA1c + 1,03 \times XC \text{ ЛПНЩ} + 8,3 \times OT/OC - 2,9 \times XC \text{ ЛПДНЩ} + 0,78 \times \text{Глюкоза} + 0,06 \times \text{ДАТ} - 49,20$; ($R^2 = 0,79$; $p < 0,001$);

$GAL = 1,72 \times CAT - 72,38 \times XC \text{ ЛПНЩ} + 59,24 \times ЗХС - 42,31 \times XC \text{ ЛПДНЩ} - 220,3$; ($R^2 = 0,45$; $p < 0,001$);

Згідно з одержаними регресійними моделями можна стверджувати про незалежний внесок показника ІМТ ($\beta = 0,76$, $p < 0,001$) у прогнозування сироваткового рівня ADPN, а також незалежний внесок показника CAT ($\beta = 0,6$, $p < 0,001$) у прогнозування сироваткового рівня GAL, що також підтверджує попередні дані отримані в кореляційному аналізі.

Окрім цього нами проаналізовано значення адипокінів в прогресуванні ГХ та ожирінні за допомогою використання ROC-аналізу у прогностичних моделях: «здоровий/хворий на ГХ» та «пацієнти з нормальною масою тіла/надмірною масою тіла й ожирінням», що підтверджували вище отримані дані. Враховуючи розроблену нами модель «здоровий/хворий на ГХ», в якій площа під кривою (AUC) та 95-відсотковий довірчий інтервал склали 1,00 (0,954-1,00), а високий рівень значущості ($p < 0,0001$) перевищення цієї площі над значенням нульової гіпотези дозволяв оцінити якість даної моделі як «відмінно» при чутливості 100,0% та специфічності 100,0%, ми можемо стверджувати, що діагностично значимим рівнем в сиворотці крові при наявності ГХ є рівень GAL перевищуючий 32,98 пкг/мл, а отже маємо можливість розглядати в якості діагностичного маркеру прогресування гіпертонічної хвороби.

Лікування хворих на ГХ проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»), а також ґрунтуючись на доказах про те, що комбінація двох препаратів як початкова терапія безпечна і добре переноситься, практично не призводячи до розвитку епізодів гіпотензії, навіть у разі призначення пацієнтам з ГХ 1-го ступеня. Початкова комбінована терапія завжди ефективніша, ніж монотерапія, навіть низькодозові комбінації краще знижують АТ, ніж один препарат у максимальній дозі. Крім того,

комбінація лікарських препаратів впливає на різні механізми, зокрема, блокує PАС та стимулює вазодилатацію та/або діурез, що зменшує гетерогенність реакції АТ на лікування та сприяє більш вираженій відповіді, ніж у випадках поступового збільшення доз монотерапії.

Отримані нами дані свідчать про те, що у хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням під впливом проведеної комбінованої антигіпертензивної терапії наявна позитивна динаміка змін у порівнянні з початковими рівнями показників гемодинаміки: рівень САТ зменшився на 27,78% ($p < 0,01$), ДАТ на 20% ($p < 0,01$), ЧСС на 7,25% ($p < 0,01$), ПАТ на 37,5% ($p < 0,01$), та рівня вичаємих адипокінів в сировотці крові: так, рівень GAL за період лікування достовірно зменшився на 22,19% ($p < 0,01$), рівень ADPN на 21,38% ($p < 0,01$), окрім них також зменшився сироватковий рівень HbA1c на 6,8% ($p < 0,01$). У пацієнтів на фоні терапії валсартаном з гідрохлортіазидом за період лікування у стаціонарі встановлено достовірне зниження рівня GAL на 29,81% порівняно з його рівнем до лікування (151,37 (61,80 – 171,59) проти 106,25 (48,87 – 142,19) пкг/мл ($p < 0,01$) та ADPN на 21,42% порівняно з рівнем до лікування (10,55 (4,24 – 16,79) проти 8,29 (3,77 – 10,40) пкг/мл ($p < 0,01$). В групі пацієнтів, які приймали еналаприл з гідрохлортіазидом зниження сироваткових рівнів вивчаємих адипокінів також було достовірним, але відсоток зниження був меншим: рівень GAL зменшився на 20,08% (159,79 (63,45 – 170,05) проти 127,71 (49,86 – 143,32) пкг/мл ($p < 0,01$) та на 16,02% рівень ADPN (6,99 (3,12 – 13,02) проти 5,87 (2,71 – 12,96) пкг/мл ($p < 0,01$).

Таким чином, призначена нами комбінація, що включає АРА II (валсартан) з діуретиком (гідрохлортіазид) продемонструвала кращі результати, в порівнянні з іАПФ (еналаприл) з діуретиком (гідрохлортіазид), що пояснюється механізмом їхньої дії. АРА II є одним із класів препаратів, рекомендованих як лікарські засоби першого ряду в лікуванні ГХ [123]. У клінічній практиці як антигіпертензивний препарат валсартан застосовується з 1996 року: тоді вперше було зазначено, що антигіпертензивний ефект валсартану в дозі 80 мг. на добу не поступається ефекту еналаприлу в дозі 20 мг. на добу. Але при цьому валсартан відрізняється найкращою переносимістю, рідше викликає сухий кашель [164, 165]. За даними інших вчених,

частота сухого кашлю в групі терапії валсартаном була в 4 рази меншою, ніж у групі еналаприлу [164]. АРА II ефективні у лікуванні ГХ як у якості монотерапії, так і у складі комбінованої терапії. Найбільш раціональними є комбінації АРА II з діуретиками та антагоністами кальцію. Синергізм дії препаратів різних класів сприяє не тільки більш вираженому зниженню АТ, а й зменшенню кількості небажаних реакцій [123]. Так, призначення діуретиків призводить до активації РААС. АРА II блокують цей небажаний ефект та потенціюють дію діуретиків, збільшуючи екскрецію натрію нирками. Комбіноване призначення діуретиків та АРА II запобігає таким небажаним метаболічним ефектам діуретиків, як гіпокаліємія, гіперурикемія та порушення вуглеводного обміну [124, 125]. Поряд зі зниженням рівня АТ валсартан має низку додаткових сприятливих ефектів щодо ССЗ, не завжди безпосередньо пов'язаних зі зниженням АТ: препарат має сприятливий вплив на стан усіх органів-мішеней (міокард, судинну стінку, нирки) та показники вуглеводного обміну.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі репрезентовано теоретичне обґрунтування й новітнє вирішення актуального питання, що постає сьогодні для медицини, а саме, оптимізації ранньої діагностики, ефективності медикаментозної корекції та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі адипокінів: галаніну й адіпонутрину та встановленням взаємозв'язку з дисбалансом вуглеводного й ліпідного обмінів.

2. У пацієнтів на гіпертонічну хворобу та ожиріння виявлено достовірне підвищення рівня галаніну в сировотці крові в 4,8 разів у порівнянні з групою контролю: 146,49 (53,86 – 164,72) проти 30,58 (28,07 – 31,90) пкг/мл ($p < 0,001$) та з'ясовано, що рівень галаніну у сироватці крові збільшувався в міру підвищення цифр артеріального тиску. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою 3 ступеня галанін перевищував у 3,3 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з пацієнтами 1-го ступеня та у 2,7 рази ($p < 0,001$) – в порівнянні з пацієнтами 2-го ступеня, окрім цього було характерне збільшення сироваткових рівнів останнього показника відповідно до більш тривалого перебігу гіпертонічної хвороби: при тривалості гіпертонічної хвороби більше 10 років рівень галаніну перевищував показник при тривалості до 5 років включно в 2,85 разів ($p < 0,01$) та в 2,77 разів ($p < 0,01$) цей показник у разі наявної гіпертонічної хвороби впродовж 6 – 10 років. Також у обстежених хворих було достовірне підвищення сироваткового рівня адіпонутрину в 3,3 рази в порівнянні з контрольною групою: 5,16 (2,78 – 11,33) проти 1,55 (1,37 – 1,68) пкг/мл ($p < 0,001$), але при цьому ступінь гіпертонічної хвороби не впливав на рівень останнього. Аналіз розподілу за тривалістю гіпертонічної хвороби засвідчив залежність рівня адіпонутрину від тривалості гіпертонічної хвороби в даній групі пацієнтів, а саме понад 5-ти років.

3. У пацієнтів на гіпертонічну хворобу та ожиріння встановлено, що у всіх підгрупах пацієнтів з різним індексом маси тіла рівень галаніну був достовірно підвищеним порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), і максимальний сироватковий рівень галаніну виявлено у групі пацієнтів з супутнім ожирінням III ступеня (166,5 (63,45 – 170,05) пкг/мл). У той же час рівень адіпонутрину був

достовірно підвищеним в усіх підгрупах хворих з даною коморбідною патологією та його сироватковий рівень підвищувався відповідно ступеню ожиріння.

4. У пацієнтів з даною коморбідною патологією встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку нейропептида галаніну з систолічним ($r=0,60$; $p<0,05$), діастолічним ($r=0,33$; $p<0,05$) та пульсовим артеріальним тиском ($r=0,53$; $p<0,05$), холестеринем ліпопротеїдів дуже низької щільності ($r=0,30$; $p<0,05$), також враховуючи модель «здоровий/хворий на ГХ», ми можемо стверджувати, що діагностично значимим рівнем в сировотці крові при наявності ГХ є рівень галаніну, перевищуючий 32,98 пкг/мл. Таким чином, галанін можливо розглядати в якості діагностичного маркера прогресування гіпертонічної хвороби та біомаркера кардіоваскулярного ризику в когорті хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням загалом. Наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку адіпонутріну з тригліцеридами ($r=0,34$; $p<0,05$), з холестеринем ліпопротеїдів дуже низької щільності ($r=0,34$; $p<0,05$), та з індексом маси тіла ($r=0,90$; $p<0,05$) дає можливість розглядати адіпонутрін у якості маркера метаболічних порушень.

5. Встановлено, що сироватковий рівень галаніну у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння вище у осіб жіночої статі та більш високі його значення були саме в групі з гіпертонічною хворобою 3 ступеня. У пацієнтів з даною коморбідною патологією більш високі сироваткові рівні адіпонутріну у чоловіків, але з урахуванням ступеня ожиріння показники превалюють саме у жінок з ожирінням II - III ступеню. Виходячи з вищесказаного, ступінь гіпертонічної хвороби та ступінь ожиріння надають можливість розглядати останні в якості провокуючих факторів підвищення сироваткових рівнів галаніну та адіпонутріну.

6. Проведена оцінка антигіпертензивної терапії показала, що на основі кращої динаміки адипокінів: достовірне зниження рівня галаніну на 29,81% порівняно з його рівнем до лікування (151,37 (61,80 – 171,59) проти 106,25 (48,87 – 142,19) пкг/мл ($p<0,01$) та адіпонутріну на 21,42% порівняно з рівнем до лікування (10,55 (4,24 – 16,79) проти 8,29 (3,77 – 10,40) пкг/мл ($p<0,01$); є підстави стверджувати, що комбінація препаратів валсартан та гідрохлортіазид більш патогенетично ефективна порівняно з комбінацією еналаприл з гідрохлортіазидом. В останній

антигіпертензивній комбінації зниження сироваткових рівнів вивчаємих адипокінів також було достовірним, але відсоток зниження був меншим, а саме рівень галаніну зменшився на 20,08% (159,79 (63,45 – 170,05) проти 127,71 (49,86 – 143,32) пкг/мл ($p < 0,01$) та на 16,02% рівень адіпонутрину (6,99 (3,12 – 13,02) проти 5,87 (2,71 – 12,96) пкг/мл ($p < 0,01$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики гіпертонічної хвороби, окрім загальноновизнаних предикторів рекомендовано дослідження сироваткового рівня галаніну, що надасть змогу спрогнозувати розвиток гіпертонічної хвороби, та в свою чергу надасть можливість запобігти подальшому її прогресуванню.

2. Для визначення тенденції до появи надлишкової маси тіла з подальшим прогресуванням її до ожиріння рекомендується додатково досліджувати сироватковий рівень адіпонутрину для своєчасного призначення заходів щодо модифікації способу життя та запобігання розвитку ускладнень коморбідної патології, а саме гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням.

3. З метою оптимізації медикаментозної терапії рекомендується застосування комбінації валсартан з гідрохлортіазидом для лікування пацієнтів на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням за рахунок більш суттєвого впливу на показники адипокінового обміну в вигляді зниження рівня галаніну на 29,81% порівняно з його рівнем до лікування та адіпонутрину на 21,42 % відповідно з його рівнем до лікування, та порівняно з використанням комбінації еналаприлу та гідрохлортіазиду.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дроздова, І. В., Бабець, А. А., Степанова, Л. Г., & Омельницька, Л. В. (2017). Захворюваність, поширеність та інвалідність унаслідок гіпертонічної хвороби: підходи до аналізу й прогнозування. *Український кардіологічний журнал*, (1), 85-93.
2. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Desormais, I. (2018). 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*, 39(33), 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1223-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
4. Shams, E., Kamalumpundi, V., Peterson, J., Gismondi, R. A., Oigman, W., & de Gusmão Correia, M. L. (2022). Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension. *Journal of human hypertension*, 36(9), 785-793. doi: 10.1038/s41371-021-00644-y.
5. Nugroho, P., Andrew, H., Kohar, K., Noor, C. A., & Sutianto, A. L. (2022). Comparison between the world health organization (WHO) and international society of hypertension (ISH) guidelines for hypertension. *Annals of Medicine*, 54(1), 837-845. doi:10.1080/07853890.2022.2044510.
6. Noh, J., Kim, H. C., Shin, A., Yeom, H., Jang, S. Y., Lee, J. H., ... & Suh, I. (2016). Prevalence of comorbidity among people with hypertension: the Korea National health and nutrition examination survey 2007-2013. *Korean circulation journal*, 46(5), 672-680. doi:10.4070/kcj.2016.46.5.672.
7. Левчук, Н. І. (2020). Біохімічні і молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини. *Ендокринологія* | *Endocrinology*, 25(3), 243-250. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.243.

8. Salmón-Gómez, L., Catalán, V., Frühbeck, G., & Gómez-Ambrosi, J. (2023). Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1-15. doi: 10.1007/s11154-023-09796-3.
9. World Health Organization. (2020). *STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019* (No. WHO/EURO: 2020-1468-41218-56060). World Health Organization. Regional Office for Europe.
10. Wang, Y. Y., Yang, S., & Chen, S. W. (2023). Relationship between body mass index and pulse pressure in a non-diabetic population: evidence from a multicenter, cross-sectional study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(1), 188-198. doi:10.26355/eurrev_202301_30871.
11. DeMarco, V. G., Aroor, A. R., & Sowers, J. R. (2014). The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(6), 364-376. doi:10.1038/nrendo.2014.44.
12. El Meouchy, P., Wahoud, M., Allam, S., Chedid, R., Karam, W., & Karam, S. (2022). Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *International journal of molecular sciences*, 23(20), 12305. doi: 10.3390/ijms232012305.
13. Vliora, M., Ravelli, C., Grillo, E., Corsini, M., Flouris, A. D., & Mitola, S. (2023). The impact of adipokines on vascular networks in adipose tissue. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 69, 61–72. doi:10.1016/j.cytogfr.2022.07.008.
14. Lopes, H. F., & Egan, B. M. (2021). Visceral adiposity syndrome and cardiometabolism. *Scripta Medica*, 52(2), 144-150. doi: 10.5937/scriptamed52-32717.
15. Shariq, O. A., & McKenzie, T. J. (2020). Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland surgery*, 9(1), 80 – 93. doi: 10.21037/gs.2019.12.03.
16. Fantin, F., Giani, A., Zoico, E., Rossi, A. P., Mazzali, G., & Zamboni, M. (2019). Weight loss and hypertension in obese subjects. *Nutrients*, 11(7), 1667. doi: 10.3390/nu11071667.

17. Metz, S., Huang, L. O., & Kilpeläinen, T. O. (2020). Genetic variation, adipokines, and cardiometabolic disease. *Current Opinion in Pharmacology*, *52*, 33-39. doi: 10.1016/j.coph.2020.04.006.
18. Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Moraña-Fernández, S., Anido-Varela, L., Tarazón, E., Roselló-Lletí, E., ... & Lago, F. (2020). Adipokines and inflammation: focus on cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(20), 7711. doi: 10.3390/ijms21207711.
19. Su, X., & Peng, D. (2020). Adipokines as novel biomarkers of cardio-metabolic disorders. *Clinica Chimica Acta*, *507*, 31-38. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.009.
20. Farkhondeh, T., Llorens, S., Pourbagher-Shahri, A. M., Ashrafizadeh, M., Talebi, M., Shakibaei, M., & Samarghandian, S. (2020). An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*, *25*(21), 5218. doi: 10.3390/molecules25215218.
21. Sahu, B., & Bal, N. C. (2023). Adipokines from white adipose tissue in regulation of whole body energy homeostasis. *Biochimie*, *204*, 92-107. doi: 10.1016/j.biochi.2022.09.003.
22. Rodríguez, A., Becerril, S., Hernández-Pardos, A. W., & Frühbeck, G. (2020). Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle. *Current opinion in pharmacology*, *52*, 1-8. doi: 10.1016/j.coph.2020.04.003.
23. Johnston, E. K., & Abbott, R. D. (2023). Adipose tissue paracrine-, autocrine, and matrix-dependent signaling during the development and progression of obesity. *Cells*, *12*(3), 407. doi: 10.3390/cells12030407.
24. Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, *16*(4), 223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
25. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2019). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *The Lancet*, *394*(10199), 639-651. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31145-6.

26. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, 398(10304), 957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
27. Balwan, W. K., & Kour, S. (2021). A systematic review of hypertension and stress-the silent killers. *Scholars Academic Journal of Biosciences*, 9(6), 154-158. doi: 10.36347/sajb.2021.v09i06.002.
28. Johnson, M. C., Banaag, A. L., Condie, K. J., Servies, T. E., & Perez Koehlmoos, T. L. (2019). New ACC/AHA blood pressure guidelines and the operational readiness of naval aviators and aircrew. *Aerospace Medicine and Human Performance*, 90(4), 409-414. doi: 10.3357/AMHP.5229.2019.
29. Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., ... & GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. (2020). Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
30. Hanssen, H., Boardman, H., Deiseroth, A., Moholdt, T., Kränkel, N., Niebauer, J., & Leeson, P. (2022). Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(1), 205-215. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa141.
31. Коваленко, В. М., & Корнацький, В. М. (2019). Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. Посібник. Київ. 223 с
32. Abad-Díez, J. M., Calderón-Larrañaga, A., Poncel-Falcó, A., Poblador-Plou, B., Calderón-Meza, J. M., Sicras-Mainar, A., ... & Prados-Torres, A. (2014). Age and gender differences in the prevalence and patterns of multimorbidity in the older population. *BMC Geriatrics*. 14:75. doi:10.1186/1471-2318-14-75.
33. Rinonapoli, G., Pace, V., Ruggiero, C., Ceccarini, P., Bisaccia, M., Meccariello, L., & Caraffa, A. (2021). Obesity and bone: a complex

relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13662. doi: 10.3390/ijms222413662.

34. Lopez-Jimenez, F., Almahmeed, W., Bays, H., Cuevas, A., Di Angelantonio, E., le Roux, C. W., ... & Wilding, J. P. (2022). Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(17), 2218-2237. doi: 10.1093/eurjpc/zwac187.

35. The Global BMI Mortality Collaboration. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, 388(10046), 776-786. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.

36. Aune, D., Sen, A., Prasad, M., Norat, T., Janszky, I., Tonstad, S., ... & Vatten, L. J. (2016). BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*, 353:i2156. doi: 10.1136/bmj.i2156.

37. Mayer, S. B., Graybill, S., Raffa, S. D., Tracy, C., Gaar, E., Wisbach, G., ... & Sall, J. (2021). Synopsis of the 2020 US VA/DoD clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity. *Military Medicine*, 186(9-10), 884-896. doi:10.1093/milmed/usab114.

38. Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.

39. Pasquali, R., Casanueva, F., Haluzik, M., Van Hulsteijn, L., Ledoux, S., Monteiro, M. P., ... & Dekkers, O. M. (2020). European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity. *European Journal of Endocrinology*, 182(1), G1-G32. doi: 10.1530/EJE-19-0893.

40. Dhawan, D., & Sharma, S. (2020). Abdominal obesity, adipokines and non-communicable diseases. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 203, 105737. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105737.

41. Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020). Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic

complications. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3570. doi: 10.3390/ijms21103570.

42. Haththotuwa, R. N., Wijeyaratne, C. N., & Senarath, U. (2020). Worldwide epidemic of obesity. *Obesity and obstetrics*. 3-8. doi: 10.1016/B978-0-12-817921-5.00001-1.

43. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Lawman, H. G., Fryar, C. D., Kruszon-Moran, D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2016). Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. *Jama*, 315(21), 2292-2299. doi: 10.1001/jama.2016.6361.

44. Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Pate, R. R. (2021). Inter-individual differences in body mass index were not observed as a result of aerobic exercise in children and adolescents with overweight and obesity. *Pediatric Obesity*, 16(1), e12692. doi: 10.1111/ijpo.12692.

45. Ren, J., Wu, N. N., Wang, S., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2021). Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiological reviews*, 101(4), 1745-1807. doi: 10.1152/physrev.00030.2020.

46. Sullivan, C. A., Kahn, S. E., Fujimoto, W. Y., Hayashi, T., Leonetti, D. L., & Boyko, E. J. (2015). Change in intra-abdominal fat predicts the risk of hypertension in Japanese Americans. *Hypertension*, 66(1), 134-140. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04990.

47. Bhaskar, S. V., Gupta, R. K., & Kumar, M. K. (2017). Body fat composition as a marker for risk assessment in hypertension. *Journal of Marine Medical Society*, 19(1), 34 – 37. doi:10.4103/jmms.jmms_11_17.

48. Hall, J. E., Mouton, A. J., da Silva, A. A., Omoto, A. C., Wang, Z., Li, X., & do Carmo, J. M. (2021). Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovascular Research*, 117(8), 1859-1876. doi: 10.1093/cvr/cvaa336.

49. Jung, H. N., Cho, Y. K., Kim, H. S., Kim, E. H., Lee, M. J., Lee, W. J., ... & Jung, C. H. (2023). Association between hypertension and myosteatosis evaluated by abdominal computed tomography. *Hypertension Research*, 46, 845–855. doi: 10.1038/s41440-022-01157-y.

50. Spallanzani, R. G. (2021). Visceral adipose tissue mesenchymal stromal cells in the intersection of immunology and metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 320(3), E512-E519. doi:10.1152/ajpendo.00341.2020.
51. Гурський, А. Й., & Каськів, М. В. (2020). Актуальні проблеми хвороб, які обумовлені порушенням обміну речовин (ожиріння), та шляхи профілактичних заходів щодо їх подолання. *Вісник Національного університету водного господарства та природокористування*, 2 (90), 16-27.
52. Para, I., Albu, A., & Porojan, M. D. (2021). Adipokines and arterial stiffness in obesity. *Medicina*, 57(7), 653. doi:10.3390/medicina57070653.
53. Scheja, L., & Heeren, J. (2019). The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature reviews endocrinology*, 15(9), 507-524. doi: 10.1038/s41574-019-0230-6.
54. Lenz, M., Arts, I. C., Peeters, R. L., de Kok, T. M., & Ertaylan, G. (2020). Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Scientific reports*, 10(10433), 1-14. doi: 10.1038/s41598-020-67177-1.
55. Cheng, L., Wang, J., Dai, H., Duan, Y., An, Y., Shi, L., ... & Zhao, B. (2021). Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*, 10(1), 48-65. doi: 10.1080/21623945.2020.1870060.
56. Sakers, A., De Siqueira, M. K., Seale, P., & Villanueva, C. J. (2022). Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell*, 185(3), 419-446. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.016.
57. Cinti, S. (2022). The endocrine adipose organ. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(1), 1-4. doi: 10.1007/s11154-022-09709-w.
58. Zinngrebe, J., Debatin, K. M., & Fischer-Posovszky, P. (2020). Adipocytes in hematopoiesis and acute leukemia: friends, enemies, or innocent bystanders?. *Leukemia*, 34(9), 2305-2316. doi: 10.1038/s41375-020-0886-x.
59. Chait, A., & Den Hartigh, L. J. (2020). Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 22. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022.

60. Kahn, C. R., Wang, G., & Lee, K. Y. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, *129*(10), 3990-4000. doi: 10.1172/JCI129187.
61. Yoon, H., Seo, J. K., & Park, T. E. (2023). Microphysiological system recapitulating the pathophysiology of adipose tissue in obesity. *Acta Biomaterialia*, *159*(15), 188-200. doi: 10.1016/j.actbio.2023.01.040.
62. Ersoy, C., & Ersoy, A. (2019). Obesity and Hypertension. *Turkish Journal of Internal Medicine*, *1*(1), 6-14. doi: 10.46310/tjim.634597.
63. Griendling, K. K., Sorescu, D., & Ushio-Fukai, M. (2000). NAD (P) H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circulation research*, *86*(5), 494-501. doi: 10.1161/01.res.86.5.494.
64. Heinonen, S., Jokinen, R., Rissanen, A., & Pietiläinen, K. H. (2019). White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obesity Reviews*, *21*(2), e12958. doi: 10.1111/obr.12958.
65. Hall, K. D., Farooqi, I. S., Friedman, J. M., Klein, S., Loos, R. J., Mangelsdorf, D. J., ... & Tobias, D. K. (2022). The energy balance model of obesity: beyond calories in, calories out. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *115*(5), 1243-1254. doi: 10.1093/ajcn/nqac031.
66. Montégut, L., Lopez-Otin, C., Magnan, C., & Kroemer, G. (2021). Old paradoxes and new opportunities for appetite control in obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *32*(5), 264-294. doi: 10.1016/j.tem.2021.02.005.
67. Chen, X., Xiao, Z., Cai, Y., Huang, L., & Chen, C. (2022). Hypothalamic mechanisms of obesity-associated disturbance of hypothalamic–pituitary–ovarian axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *33*(3), 206-217. doi: 10.1016/j.tem.2021.12.004.
68. Yu, Z., Wang, Y., Yu, Z., Lu, M., & Xu, B. (2022). Crosstalk between adipose tissue and the microbiota-gut-brain axis in metabolic diseases. *International Journal of Biological Sciences*, *18*(4), 1706 – 1723. doi: 10.7150/ijbs.68786.

69. Clark, T. D., Reichelt, A. C., Ghosh-Swaby, O., Simpson, S. J., & Crean, A. J. (2022). Nutrition, anxiety and hormones. Why sex differences matter in the link between obesity and behavior. *Physiology & Behavior*, *247*, 113713. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.113713.
70. Kuipers, A., Balaskó, M., Pétervári, E., Koller, A., Brunner, S. M., Moll, G. N., & Kofler, B. (2021). Intranasal delivery of a methyllanthionine-stabilized galanin receptor-2-selective agonist reduces acute food intake. *Neurotherapeutics*, *18*:2737–2752. doi:10.1007/s13311-021-01155-x.
71. Dereli, A. S., Yaseen, Z., Carrive, P., & Kumar, N. N. (2019). Adaptation of respiratory-related brain regions to long-term hypercapnia: focus on neuropeptides in the RTN. *Frontiers in neuroscience*, *13*:1343. doi: 10.3389/fnins.2019.01343.
72. Fang, P., She, Y., Zhao, J., Yan, J., Yu, X., Jin, Y., ... & Shang, W. (2021). Emerging roles of kisspeptin/galanin in age-related metabolic disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, *199*, 111571. doi: 10.1016/j.mad.2021.111571.
73. Jiang, W., & Zheng, S. (2022). Structural insights into galanin receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *119*(21), e2121465119. doi: 10.1073/pnas.2121465119.
74. Volpe, O., Vaz, T., Rocha-Silva, F., Villar-Delfino, P. H., & Nogueira-Machado, J. A. (2020). Is galanin a promising therapeutic resource for neural and nonneural diseases? *Current Drug Targets*, *21*(9), 922-929. doi: 10.2174/1389450121666200225112055.
75. Murala, S., Nagarajan, E., & Bollu, P. C. (2022). Galanin, substance P, and melanin-concentrating hormone. *Neurochemistry in Clinical Practice*, 255-263. doi: 10.1007/978-3-031-07897-2_14.
76. Sánchez, M. L., & Coveñas, R. (2022). The Galaninergic System: a target for cancer treatment. *Cancers*, *14*(15), 3755. doi:10.3390/cancers14153755.
77. Marcos, P., & Coveñas, R. (2021). Neuropeptidergic control of feeding: focus on the galanin family of peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(5), 2544. doi: 10.3390/ijms22052544.

78. She, Y., Ge, R., Gu, X., Fang, P., & Zhang, Z. (2023). Cardioprotective effects of neuropeptide galanin: focusing on its roles against diabetic heart. *Peptides*, 159, 170918. doi: 10.1016/j.peptides.2022.170918.
79. Ullrich, D., & Mac Gillavry, D. W. (2021). Mini-review: A possible role for galanin in post-traumatic stress disorder. *Neuroscience Letters*, 756, 135980. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135980.
80. Fonseca-Rodrigues, D., Almeida, A., & Pinto-Ribeiro, F. (2022). A new Gal in town: a systematic review of the role of galanin and its receptors in experimental pain. *Cells*, 11, 839. doi: 10.3390/cells11050839.
81. Wilkinson, R. E., Kraichely, K. N., Hendy, C. M., Buchanan, L. E., Parnham, S., & Giuliano, M. W. (2022). The neuropeptide galanin adopts an irregular secondary structure. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 626, 121-128. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.032.
82. Demsie, D. G., Altaye, B. M., Weldekidan, E., Gebremedhin, H., Alema, N. M., Tefera, M. M., & Bantie, A. T. (2020). Galanin receptors as drug target for novel antidepressants: review. *Biologics: Targets & Therapy*, 14, 37 – 45. doi:10.2147/btt.s240715.
83. Messanvi, F., Perkins, A., du Hoffmann, J., & Chudasama, Y. (2020). Fronto-temporal galanin modulates impulse control. *Psychopharmacology*, 237, 291-303. doi: 10.1007/s00213-019-05365-2.
84. Mills, E. G., Izzi-Engbeaya, C., Abbara, A., Comminos, A. N., & Dhillo, W. S. (2021). Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nature Reviews Endocrinology*, 17, 97-113. doi: 10.1038/s41574-020-00438-1.
85. Sobrido-Cameán, D., Yáñez-Guerra, L. A., Lamanna, F., Conde-Fernández, C., Kaessmann, H., Elphick, M. R., ... & Barreiro-Iglesias, A. (2019). Galanin in an agnathan: precursor identification and localisation of expression in the brain of the sea lamprey *petromyzon marinus*. *Frontiers in neuroanatomy*, 13:83. doi: 10.3389/fnana.2019.00083.
86. Barreda-Gómez, G., Manuel, I., & Rodríguez-Puertas, R. (2023). Neuroanatomical characterization of the G protein-coupled receptor activity evoked by

galanin-related ligands. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 128, 102226. doi: 10.1016/j.jchemneu.2022.102226.

87. Alexandris, A. S., Walker, L., Liu, A. K. L., McAleese, K. E., Johnson, M., Pearce, R. K. B., ... & Attems, J. (2020). Cholinergic deficits and galaninergic hyperinnervation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease and Lewy body disorders. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 46(3), 264-278. doi: 10.1111/nan.12577.

88. Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Abdeen, A., ... & Bungau, S. (2022). Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 114, 110478. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110478.

89. Flores-Burgess, A., Millón, C., Gago, B., García-Durán, L., Cantero-García, N., Coveñas, R., ... & Díaz-Cabiale, Z. (2019). Galanin (1–15)-fluoxetine interaction in the novel object recognition test. Involvement of 5-HT1A receptors in the prefrontal cortex of the rats. *Neuropharmacology*, 155, 104-112. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.023.

90. Lyu, C., Xia, S., Lyu, G. W., Dun, X. P., Zheng, K., Su, J., ... & Shi, T. J. S. (2020). A preliminary study on DRGs and spinal cord of a galanin receptor 2-EGFP transgenic mouse. *Neuropeptides*, 79, 102000. doi: 10.1016/j.npep.2019.102000.

91. Keszler, G., Molnár, Z., Rónai, Z., Sasvári-Székely, M., Székely, A., & Kótyuk, E. (2019). Association between anxiety and non-coding genetic variants of the galanin neuropeptide. *PloS one*, 14(12), e0226228. doi: 10.1371/journal.pone.0226228.

92. Wu, Z., Autry, A. E., Bergan, J. F., Watabe-Uchida, M., & Dulac, C. G. (2014). Galanin neurons in the medial preoptic area govern parental behaviour. *Nature*, 509, 325-330. doi: 10.1038/nature13307.

93. Fang, P., Yu, M., Gu, X., Shi, M., Zhu, Y., Zhang, Z., & Bo, P. (2016). Circulating galanin and galanin like peptide concentrations are correlated with increased triglyceride concentration in obese patients. *Clinica Chimica Acta*, 461, 126-129. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.019.

94. Fang, P., Shi, M., Zhu, Y., Bo, P., & Zhang, Z. (2016). Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Experimental gerontology*, *73*, 72-77. doi: 10.1016/j.exger.2015.11.007.
95. Fang, P., Yu, M., Shi, M., Bo, P., & Zhang, Z. (2020). Galanin peptide family regulation of glucose metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *56*, 100801. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100801.
96. Fang, P., Zhang, L., Yu, M., Sheng, Z., Shi, M., Zhu, Y., ... Bo, P. (2018). Activated galanin receptor 2 attenuates insulin resistance in skeletal muscle of obese mice. *Peptides*, *99*, 92-98. doi: 10.1016/j.peptides.2017.11.018.
97. Alotibi, M. N., Alnoury, A. M., & Alhozali, A. M. (2019). Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome: relationships to insulin resistance and obesity. *Saudi medical journal*, *40*(1), 19 – 25. doi: 10.15537/smj.2019.1.22825.
98. Fang, P., Sun, J., Wang, X., Zhang, Z., Bo, P., & Shi, M. (2013). Galanin participates in the functional regulation of the diabetic heart. *Life sciences*, *92*(11), 628-632. doi: 10.1016/j.lfs.2013.01.024.
99. Fang, P., Yu, M., Gu, X., Shi, M., Zhu, Y., Zhang, Z., & Bo, P. (2017). Low levels of plasma galanin in obese subjects with hypertension. *Journal of Endocrinological Investigation*, *40*, 63-68. doi: 10.1007/s40618-016-0529-2.
100. Winberg, M. E., Motlagh, M. K., Stenkula, K. G., Holm, C., & Jones, H. A. (2014). Adiponutrin: a multimeric plasma protein. *Biochemical and biophysical research communications*, *446*(4), 1114-1119. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.078.
101. Tardelli, M., Bruschi, F. V., Fuchs, C. D., Claudel, T., Auer, N., Kunczer, V., ... & Trauner, M. (2021). Absence of adiponutrin (PNPLA3) and monoacylglycerol lipase synergistically increases weight gain and aggravates steatohepatitis in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(4), 2126. doi: 10.3390/ijms22042126.
102. Shukla, M., Kunder, M., Kamarthy, P., & Balakrishna, S. (2022). Serum levels of adiponutrin in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from simple steatosis in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*, *29*(2), 261-267. doi: 10.46389/rjd-2022-1101.

103. Sharma, D., & Mandal, P. (2022). NAFLD: genetics and its clinical implications. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *46*(9). 102003. doi: 10.1016/j.clinre.2022.102003.
104. Dai, G., Liu, P., Li, X., Zhou, X., & He, S. (2019). Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: a meta-analysis. *Medicine*, *98*(7). e14324. doi: 10.1097/MD.00000000000014324.
105. Pingitore, P., & Romeo, S. (2019). The role of PNPLA3 in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1864*(6), 900-906. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.06.018.
106. Delik, A., Akkız, H., & Dinçer, S. (2020). The effect of PNPLA3 polymorphism as gain in function mutation in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian Journal of Gastroenterology*, *39*, 84-91. doi: 10.1007/s12664-020-01026-x.
107. Wu, J. T., Liu, S. S., Xie, X. J., Liu, Q., Xin, Y. N., & Xuan, S. Y. (2020). Independent and joint correlation of PNPLA3 I148M and TM6SF2 E167K variants with the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*, *19*, 29. doi: 10.1186/s12944-020-01207-9.
108. Mantovani, A., & Zusi, C. (2020). PNPLA3 gene and kidney disease. *Explor Med*, *1*, 42-50. doi: 10.37349/emed.2020.00004.
109. Ericson, E., Bergenholm, L., Andréasson, A. C., Dix, C. I., Knöchel, J., Hansson, S. F., ... & Ekstedt, M. (2022). Hepatic patatin-like phospholipase domain-containing 3 levels are increased in I148M risk allele carriers and correlate with NAFLD in humans. *Hepatology Communications*, *6*(10), 2689-2701. doi: 10.1002/hep4.2032.
110. Dong, X. C. (2019). PNPLA3—a potential therapeutic target for personalized treatment of chronic liver disease. *Frontiers in medicine*, *6*, 304. doi: 10.3389/fmed.2019.00304.
111. Johansson, L. E., Johansson, L. M., Danielsson, P., Norgren, S., Johansson, S., Marcus, C., & Ridderstråle, M. (2009). Genetic variance in the adiponutrin gene

family and childhood obesity. *PLoS One*, 4(4), e5327. doi: 10.1371/journal.pone.0005327.

112. Qadri, S., Lallukka-Brück, S., Luukkonen, P. K., Zhou, Y., Gastaldelli, A., Orho-Melander, M., ... & Yki-Järvinen, H. (2020). The PNPLA3-I148M variant increases polyunsaturated triglycerides in human adipose tissue. *Liver International*, 40(9), 2128-2138. doi: 10.1111/liv.14507.

113. Dallio, M., Romeo, M., Gravina, A. G., Masarone, M., Larussa, T., Abenavoli, L., ... & Federico, A. (2021). Nutrigenomics and nutrigenetics in metabolic-(dysfunction) associated fatty liver disease: novel insights and future perspectives. *Nutrients*, 13(5), 1679. doi: 10.3390/nu13051679.

114. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., ... & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

115. The SPRINT Research Group. (2015). A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *The New England Journal of Medicine*, 373, 2103-2116. doi: 10.1056/nejmoa1511939.

116. Etehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., ... & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

117. Staessen, J. A., Thijs, L., Fagard, R., Celis, H., Birkenhäger, W. H., Bulpitt, C. J., ... & Zanchetti, A. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. (2004). Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *Journal of hypertension*, 22(4), 847-857. doi:10.1097/00004872-200404000-00029.

118. Sica, D. A. (2006). The valsartan antihypertensive long-term use evaluation trial: a study in contrasts. *Hypertension*, 48(3), 362-363. doi: 10.1161/01.HYP.0000236117.13311.

119. Tajeu, G. S., Kent, S. T., Huang, L., Bress, A. P., Cuffee, Y., Halpern, M. T., ... & Muntner, P. (2019). Antihypertensive medication nonpersistence and low adherence for adults < 65 years initiating treatment in 2007–2014. *Hypertension*, *74*(1), 35-46. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495.
120. Tajeu, G. S., Kent, S. T., Kronish, I. M., Huang, L., Krousel-Wood, M., Bress, A. P., ... & Muntner, P. (2016). Trends in antihypertensive medication discontinuation and low adherence among medicare beneficiaries initiating treatment from 2007 to 2012. *Hypertension*, *68*(3), 565-575. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07720.
121. Booth, H. P., Prevost, A. T., & Gulliford, M. C. (2016). Severity of obesity and management of hypertension, hypercholesterolaemia and smoking in primary care: population-based cohort study. *Journal of human hypertension*, *30*, 40-45. doi:10.1038/jhh.2015.23.
122. Ханюков, О. О., & Смольянова, О. В. (2021). Сучасні світові тенденції лікування хронічної серцевої недостатності: фокус на валсартан. *Практикуючий лікар*, *10* (1), 57-61.
123. Lauder, L., Mahfoud, F., Azizi, M., Bhatt, D. L., Ewen, S., Kario, K., ... & Böhm, M. (2022). Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *European Heart Journal*, ehac395. doi: 10.1093/eurheartj/ehac395.
124. Abraham, H. M. A., White, C. M., & White, W. B. (2015). The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug safety*, *38*, 33-54. doi: 10.1007/s40264-014-0239-7.
125. Arendse, L. B., Danser, A. J., Poglitsch, M., Touyz, R. M., Burnett, J. C., Llorens-Cortes, C., ... & Sturrock, E. D. (2019). Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacological reviews*, *71*(4), 539-570. doi: 10.1124/pr.118.017129.
126. Gallo, G., Volpe, M., & Rubattu, S. (2022). Angiotensin receptor blockers in the management of hypertension: a real-world perspective and current recommendations. *Vascular Health and Risk Management*, *18*. 507-515. doi: 10.2147/vhrm.s337640.

127. McMurray, J., Solomon, S., Pieper, K., Reed, S., Rouleau, J., Velazquez, E., ... & Pfeffer, M. (2006). The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT). *Journal of the American College of Cardiology*, 47(4), 726-733. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.055.

128. Maggioni, A. P., Latini, R., Carson, P. E., Singh, S. N., Barlera, S., Glazer, R., ... & Cohn, J. N. for the Val-HeFT Investigators. (2005). Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *American heart journal*, 149(3), 548-557. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.033.

129. Calhoun, D. A., Glazer, R. D., Pettyjohn, F. S., Coenen, P. D. M., Zhao, Y., & Grosso, A. (2008). Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide in the initial treatment of severe hypertension. *Current medical research and opinion*, 24(8), 2303-2311. doi:10.1185/03007990802271946.

130. Zappe, D. H., Sowers, J. R., Hsueh, W. A., Haffner, S. M., Deedwania, P. C., Fonseca, V. A., ... & Sica, D. A. (2008). Metabolic and antihypertensive effects of combined angiotensin receptor blocker and diuretic therapy in prediabetic hypertensive patients with the cardiometabolic syndrome. *The Journal of Clinical Hypertension*, 10(12), 894-903. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.00054.x.

131. Fogari, R., Mugellini, A., Zoppi, A., Marasi, G., Pasotti, C., Poletti, L., ... & Preti, P. (2004). Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59, 863-868. doi: 10.1007/s00228-003-0717-9.

132. Chrysant, S. G. (2023). Superior stroke prevention with angiotensin receptor blockers compared with other antihypertensive drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, 22(2), 125-131. doi: 10.1080/14740338.2023.2189236.

133. Приступа, Л. Н., Псарьова, В. Г., Кириченко, Н. М., Погорелова, О. С., Фадєєва, Г. А., Лаба, В. В., ... & Дудченко, І. О. (2021). Внутрішня медицина. Розділ "Кардіологія": навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет, 281 с.

134. Önal, A. E. (2018). Introductory Chapter: Life, Health and Body Mass Index. In *Body-mass Index and Health*. IntechOpen. doi:10.5772/intechopen.82142.
135. Біловол, О. М., Ковальова, О. М., Попова, С. С., & Тверетінов, О. Б. (2009). Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. Тернопіль. ТДМУ “Укрмедкнига”, 619 с.
136. Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18(6), 499-502. doi:10.1093/clinchem/18.6.499.
137. Макаренко, Т. М., & Радченко, О. М. (2017). Співвідношення біохімічних показників крові в медичній практиці: клініко-діагностичне значення. *Практикуючий лікар*, 6 (2), 49-53.
138. Павлюк, В. І., Мишаківський, О. А., & Жарінов, О. Й. (2013). Ехокардіографічні методи оцінки систолічної функції та функціональних резервів лівого шлуночка в пацієнтів з тяжкою мітральною недостатністю. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*; (3), 58-66.
139. Devereux, R. B., & Reichek, N. (1977). Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*, 55(4), 613–618. doi:10.1161/01.cir.55.4.613.
140. Коваленко, В. М., & Корнацький, В. М. (2012). Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Київ: Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України.
141. Ganau, A., Devereux, R. B., Roman, M. J., de Simone, G., Pickering, T. G., Saba, P. S., ... & Laragh, J. H. (1992). Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(7), 1550–1558. doi:10.1016/0735-1097(92)90617-v.
142. Кривенко, В. І., Колесник, М. Ю., & Качан, І. С. (2020). Інструментальна діагностика в кардіології : навчальний посібник для лікарів, лікарів загальної (сімейної) практики, лікарів терапевтичного спрямування, а також для лікарів-

інтернів за фахом «Загальна практика -сімейна медицина» та «Внутрішні хвороби» Запоріжжя : ЗДМУ, 114 с.

143. Яровий, А. Т., & Страхов, Є. М. (2015). Багатовимірний статистичний аналіз: навчально-методичний посібник для студентів математичних та економічних фахів. Одеса: Астропринт, 132 с.

144. Бабаджан, В. Д., Бакуменко, Н. С., Кадикова, О. І., Кравчун, П. Г., Литвиненко, О. Ю., М'ясоєдов, В. В., ... & Угрюмов, М. Л. (2020). Методологія наукових досліджень в медицині: навч. посібник. Харків, ХНМУ, 386 с.

145. Stanek, A., Brożyna-Tkaczyk, K., & Myśliński, W. (2021). The role of obesity-induced perivascular adipose tissue (PVAT) dysfunction in vascular homeostasis. *Nutrients*, *13*(11), 3843. doi: 10.3390/nu13113843.

146. Kim, M. S. (2022). The neural basis of weight control and obesity. *Experimental & Molecular Medicine*, *54*, 347 - 348. doi: 10.1038/s12276-022-00759-3.

147. Gopalakrishnan, L., Chatterjee, O., Raj, C., Pullimamidi, D., Advani, J., Mahadevan, A., & Keshava Prasad, T. S. (2021). An assembly of galanin–galanin receptor signaling network. *Journal of Cell Communication and Signaling*, *15*, 269-275. doi:10.1007/s12079-020-00590-3.

148 Brown, C. D., Higgins, M., Donato, K. A., Rohde, F. C., Garrison, R., Obarzanek, E., Ernst, N. D., & Horan, M. (2000). Body Mass Index and the Prevalence of Hypertension and Dyslipidemia. *Obesity Research*, *8*(9), 605–619. doi:10.1038/oby.2000.79.

149. Ruixing, Y., Jinzhen, W., Shangling, P., Weixiong, L., Dezhai, Y., & Yuming, C. (2008). Sex differences in environmental and genetic factors for hypertension. *The American journal of medicine*, *121*(9), 811-819. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.04.026.

150. Ghooshchi, G., Masoomian, M., Sarafray Yazdi, M., & Pour Ramezan, M. (2014). Evaluation of the lipid profile of hypertensive patients compared to non-hypertensive individuals. *Journal of Patient Safety & Quality Improvement*, *2*(3), 120-122. doi: 10.22038/PSJ.2014.2989.

151. Choudhury, K. N., Mainuddin, A. K. M., Wahiduzzaman, M., & Islam, S. M. S. (2014). Serum lipid profile and its association with hypertension in Bangladesh. *Vascular health and risk management*, *10*, 327 – 332. doi: 10.2147/VHRM.S61019.
152. Kantartzis, K., Peter, A., Machicao, F., Machann, J., Wagner, S., Königsrainer, I., ... & Stefan, N. (2009). Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes*, *58*(11), 2616-2623. doi: 10.2337/db09-0279.
153. Palmer, C. N., Maglio, C., Pirazzi, C., Burza, M. A., Adiels, M., Burch, L., ... & Romeo, S. (2012). Paradoxical lower serum triglyceride levels and higher type 2 diabetes mellitus susceptibility in obese individuals with the PNPLA3 148M variant. *PLoS one*, *7*(6), e39362. doi: 10.1371/journal.pone.0039362.
154. Stojkovic, I. A., Ericson, U., Rukh, G., Riddestråle, M., Romeo, S., & Orholm-Melander, M. (2014). The PNPLA3 Ile148Met interacts with overweight and dietary intakes on fasting triglyceride levels. *Genes & nutrition*, *9*:388. doi: 10.1007/s12263-014-0388-4.
155. Romeo, S., Xing, C., Pertsemlidis, A., Cox, D., Pennacchio, L. A., Boerwinkle, E., ... & Hobbs, H. H. (2008). Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, *40*, 1461-1465. doi: 10.1038/ng.257.
156. Speliotes, E. K., Butler, J. L., Palmer, C. D., Voight, B. F., GIANT Consortium the MIGen Consortium, NASH CRN, & Hirschhorn, J. N. (2010). PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology*, *52*(3), 904-912. doi: 10.1002/hep.23768.
157. Rispo, A., Imperatore, N., Guarino, M., Tortora, R., Alisi, A., Cossiga, V., ... & Morisco, F. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in coeliac disease. *Liver International*, *41*(4), 788-798. doi: 10.1111/liv.14767.
158. Leibowitz, S. F. (1998). Differential functions of galanin cell groups in the regulation of eating and body weight. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *863*(1), 206-220. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10696.x.

159. Baranowska, B., Radzikowska, M., Wasilewska-Dziubinska, E., Roguski, K., & Borowiec, M. (2000). Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2(2), 99-103. doi: 10.1046/j.1463-1326.2000.00070.x.
160. Fang, P., Bo, P., Shi, M., Yu, M., & Zhang, Z. (2013). Circulating galanin levels are increased in patients with gestational diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*, 46(9), 831-833. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.12.013.
161. Acar, S., Paketçi, A., Küme, T., Demir, K., Çalan, Ö. G., Böber, E., & Abaci, A. (2018). Positive correlation of galanin with insulin resistance and triglyceride levels in obese children. *Turkish journal of medical sciences*, 48(3), doi: 560-568. 10.3906/sag-1710-68.
162. Barson, J. R., Morganstern, I., & Leibowitz, S. F. (2013). Galanin. *Handbook of biologically active peptides*, 1097-1103. Academic Press. doi: 10.1016/b978-0-12-385095-9.00147-0.
163. Sternson, S. M. (2011). Let them eat fat. *Nature*, 477, 166-167. doi: 10.1038/477166a.
164. Black, H. R., Graff, A., Shute, D., Stoltz, R., Ruff, D., Levine, J., Shi, Y., & Mallows, S. (1997). Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *Journal of Human Hypertension*, 11, 483-489. doi: 10.1038/sj.jhh.1000482.
165. Hui, R. (2020). Hypertension drug therapy. *Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery*, 1177, 149-268. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9_6.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Adiponutrin levels in hypertensive patients depending on the degree of obesity. *INTER COLLEGAS*. 2021; № 1 (8): 10-17. (Здобувачкою проведено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Герасимчук У.С. Адипонутрін як маркер метаболічних порушень у пацієнтів на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла та ожирінням. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021; № 2 (30): 77-86. (Здобувачкою здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

3. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Adipokines in patients with hypertensive disease with obesity in the dynamics of combined antihypertensive therapy. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021; № 12 (2): 362-368. (Здобувачкою проведено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

4. Герасимчук У.С. Вплив статі на рівні галаніна та адипонутріна у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та з ожирінням. *Вісник Вінницького національного медичного університету*; 2021. Т. 25 № 2: 281-286.

5. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Herasymchuk U. S. Galanin levels in hypertensive patients with obesity. *Wiadomości Lekarskie*; 2022 № 1: 79-84. (Здобувачкою проведено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Герасимчук У.С., Кравчун П.Г. Галанін та ліпідний обмін. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків – 29-31 січня 2019 р.) Харків, 2019. С. 98-99. (Здобувачкою проведено огляд літератури, збір та аналіз отриманого матеріалу, підготовку тез до друку).

7. Кравчун П.Г., Герасимчук У.С. Взаємозв'язок ожиріння та адіпонутрину. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Вісімнадцяті Данилевські читання), Харків, 28 лютого - 1 березня 2019 р. - Харків, 2019. (Здобувачкою проведено огляд літератури, збір та аналіз отриманого матеріалу, підготовку тез до друку).

8. Кравчун П.Г., Герасимчук У.С. Адіпонутрін та енергетичний обмін. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб" присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої, Харків, 15-16 жовтня 2019 р., / за ред. О. М. Біловола та ін., – Х., 2019. – 245 с., С. 112-113. (Здобувачкою проведено огляд літератури, збір та аналіз отриманого матеріалу, підготовку тез до друку).

9. Герасимчук У.С., Кадикова О.І. Галанін та енергетичний баланс. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 20-22 січня 2020р.) Харків, 2020. – 717 с., С. 117-119. (Здобувачкою проведено огляд літератури, збір та аналіз отриманого матеріалу, підготовку тез до друку).

10. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Дунаєва І. П., Герасимчук У.С. Взаємозв'язок адіпонурина з показниками ліпідного спектру у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Матеріали збірника тез Науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання) (Харків – 4-5 березня 2021 року) Харків, 2021. – 230 с., стор. 205-206. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*

11. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Герасимчук У.С., Дунаєва І. П. Рівень адіпонурина в залежності відмінностей за статтю у осіб з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Матеріали збірника тез Науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання) (Харків – 4-5 березня 2021 року) Харків, 2021. – 230 с., стор. 204-205. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*

12. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Герасимчук У.С. Рівень галаніна в залежності від відмінностей за статтю у осіб з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні», м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.– 216 с., стор. 77. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*

13. Кадикова О.І., Герасимчук У.С. Рівень галаніна в залежності від тривалості гіпертонічної хвороби. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення», присвячену Дню Науки, Харків 21 травня 2021. –79 с. стор. 16. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 08:46:17 27.06.2023

Назва файлу з підписом: дисертація Герасимчук У.С..pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 1.7 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: дисертація Герасимчук У.С..pdf

Розмір файлу без підпису: 1.9 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ГЕРАСИМЧУК УЛЬЯНА СЕРГІЇВНА

П.І.Б.: ГЕРАСИМЧУК УЛЬЯНА СЕРГІЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3401804267

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 08:46:13 27.06.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000509109019F3B3004

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований