

АПРОКСИМАЦІЯ УРАЖЕННЯ НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *CYP11B2* (RS1799998)

©Л. П. Сидорчук, В. С. Джурак, О. М. Іфтода, О. М. Коровенкова

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Поєднання есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) та цукрового діабету – провідна незалежна причина ураження нирок, на їх частку припадає 63 % усіх випадків хронічної хвороби нирок (ХХН).

Мета – оцінити кореляції та розробити моделі апроксимації появи ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтетази (*CYP11B2*, rs1799998).

Матеріал і методи. Скринінг пройшли 100 хворих на ЕАГ, яким виконали комплекс клінічно-лабораторних обстежень із наступним епідеміологічним, кореляційним та регресійним аналізом отриманих результатів. ХХН нирок визначали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за СКД-ЕРІ (за креатиніном і цистатином-С крові з урахуванням статі), відповідно до рекомендацій KDIGO (2012). Контрольну групу склали 48 практично здорових людей, які вірогідно не відрізнялись за статевим розподілом і віком. У 72 хворих та у контрольній групі виконали дослідження поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) методом ПЛР аналізу.

Результати. ШКФ, розрахована за креатиніном, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) прямо корелює із показником ШКФ_{Цистатин-С} ($r=0,82$; $p<0,001$) та зворотно сильно залежить від концентрації креатиніну і цистатину-С крові, рівня глюкози крові у носіїв *CC*-генотипу ($r=-0,53$; $p=0,042$), а також віку ($r=-0,51-0,54$; $p<0,05$) і статі: у жінок із *TC*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків ($r=-0,38$; $p=0,02$).

У хворих на ЕАГ ШКФ за цистатином-С, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), негативно сильно корелює із креатиніном та цистатином-С крові ($r=-0,96-0,98$; $p<0,001$). У пацієнтів із *TT*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення обводу талії / обводу стегон ($r=-0,52$; $p<0,011$). Залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} у обстеженій популяції хворих на ЕАГ для носіїв всіх поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), а за ШКФ_{Цистатин-С} для носіїв *T*-алеля можна апроксимувати рівняннями логіт-регресії.

Висновок. Моделі апроксимації появи ХХН у хворих на ЕАГ є спроможними за ШКФ_{Креатинін} для всіх генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), за ШКФ_{Цистатин-С} для носіїв *T*-алеля даного гена.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертензія; хронічна хвороба нирок; кореляція; апроксимація; моделі; ген *CYP11B2*(rs1799998).

Вступ. За даними світових експертів міжнародних товариств ESC/ESH (2018), KDIGO (2012), ACC/ANA (2019) гіпертонічна хвороба є другою ключовою причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) після цукрового діабету (ЦД) і може бути основною ознакою безсимптомного первинного захворювання нирок [1–6]. А комбінація есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) та ЦД є провідною незалежною причиною ураження нирок, на їх частку припадає 63 % усіх випадків ХХН. Зміна ниркової функції найчастіше виявляється за підвищенням креатиніну в сироватці крові. Однак, це недостатньо чутливий маркер порушення роботи нирок, оскільки значне зниження ренальної функції може бути і до підвищення вмісту креатиніну в крові. Тому відсутність ранньої діагностики ЕАГ призводить до безсимптомного гіпертензивно-опосередкованого пошкодження органів (Hypertension-mediated organ damage – HMOD): гіпертрофії лівого шлуночка, ХХН, ураження судин, сітківки ока тощо), що підвищує ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ) і погіршує серцево-судинний прогноз пацієнта [1, 7–11]. У осіб із термінальною стадією ниркової недостатності ризик серцево-судинної смерті у 15–30 разів вищий, ніж у загальній популяції.

Враховуючи високу смертність від ССУ та інвалідизуючі ураження органів-мішеней за ЕАГ потрібно покращити ефективність раннього прогнозування HMOD, несприятливого перебігу недуги та апроксимувати появу ХХН за ЕАГ, з метою корекції терапії та вторинної профілактики.

Мета – оцінити кореляції та розробити моделі апроксимації появи ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтетази (*CYP11B2*, rs1799998).

Матеріал і методи дослідження. Відбір хворих на ЕАГ здійснювали відповідно до протоколів і рекомендації вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. № 384; ESC, ESH 2018), KDIGO (2012), що описано у попередніх статтях [1, 2, 8, 12–14]. Етап скринінгу пройшли 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1–3-го ступенів підвищення артеріального тиску, помірного, високого чи дуже високого серцево-судинного ризику, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Вік хворих коливався від 41 до 74 років (у середньому (59,87±8,02) років), серед них чоловіків було 25,0 %, жінок – 75,0 %. Комплексне обстеження включало загальноклінічні, лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, білок сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення у тому числі креатинін крові, цистатин-С), інструментальні (ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання систолічного і діастолічного АТ (САТ, ДАТ), УЗО нирок), а також консультації офтальмолога і невролога. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без клінічних симптомів з їх боку чи порушення функції (II стадія ЕАГ). У 37 осіб діагностовано ХХН відповідно до рекомендацій Національної спілки нирок, США (KDIGO, 2012) [2], серед них 23 жінки і 14 чоловіків). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-EPI за креатиніном і цистатином-С (з урахуванням статі). За знижений приймали показник ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м², протягом ≥ 3 місяців із або без інших ознак ураження нирок, відповідно до рекомендацій KDIGO [2]. Контрольну групу склали 48 практично здорових людей (чоловіків 36,67 %, жінок 63,33 %) віком (47,21 \pm 7,22) років, що не відрізнялось за віком та статевим розподілом із групою хворих ($p > 0,05$).

Для дослідження SNP поліморфізму гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтетази (CYP11B2, rs1799998) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в режимі реального часу (Real Time PCR). Матеріалом слугували лімфоцити периферійної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відповідно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam (зразки, гомозиготні для С алеля гена CYP11B2 каналу

Fam) та Hex (зразки, гомозиготні для алеля Т на каналі Hex).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Зв'язок показників вивчали за допомогою парного лінійного параметричного коефіцієнта Пірсона та непараметричного рангового коефіцієнта Спірмена. Для уникнення хибних результатів у випадку появи нелінійного зв'язку виконали регресійний багатофакторний кореляційний аналіз із вирахуванням коефіцієнта множинної кореляції (R²) та побудовою моделей апроксимації появи ХХН з подальшою перевіркою спроможності моделей. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Зв'язку ШКФ_{Креатинін} а також ШКФ_{Цистатин-С} із показниками ліпідного профілю, альдостерону, індексу маси тіла (ІМТ), ЦД 2-го типу, курінням, САТ, ДАТ, рівнем білірубину, активністю ферментів аланін- та аспартатамінотрансферази (АЛТ, АСТ) у хворих на ЕАГ не встановили.

Кореляційний аналіз засвідчив наявність тісного прямого зв'язку ШКФ, розрахованої за креатиніном (СКД-EPI), незалежно від генотипів гена CYP11B2 (rs1799998) із показником ШКФ_{Цистатин-С} ($r = 0,82$; $p < 0,001$) та встановили зворотну сильну залежність від концентрації креатиніну і цистатину-С крові: у носіїв СС-генотипу $r = -0,67$ ($p = 0,006$), ТС-генотипу – $r = -0,75$ ($p < 0,001$) і ТТ-генотипу – $r = -0,70$ ($p < 0,001$), відповідно (рис. 1–3). Помірної сили негативний зв'язок виявили між ШКФ, розрахованої за креатиніном, і рівнем глюкози крові для носіїв СС-генотипу ($r = -0,53$; $p = 0,042$), а також за віком, незалежно від поліморфних варіантів

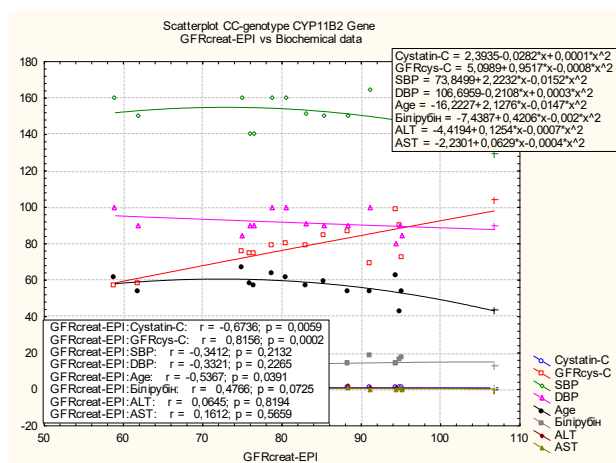


Рис. 1. Кореляції ШКФ_{Креатинін} із цистатином-С, ШКФ_{Цистатин-С}, САТ, ДАТ, віком, рівнем загального білірубину, активністю ферментів АЛТ, АСТ у хворих на ЕАГ носіїв СС-генотипу гена CYP11B2 (rs1799998).

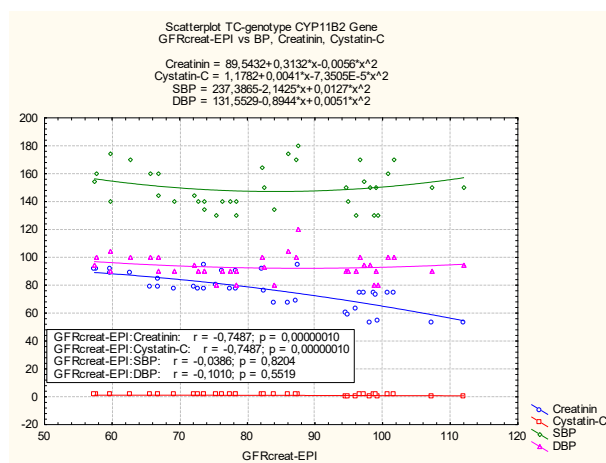


Рис. 2. Кореляції ШКФ_{Креатинін} із креатиніном, цистатином-С, САТ, ДАТ крові у хворих на ЕАГ носіїв ТС-генотипу гена CYP11B2 (rs1799998).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

гена *CYP11B2*: для осіб із *CC*-генотипом – $r = -0,54$ ($p = 0,039$), для носіїв *TC*- і *TT*-генотипів – $r = -0,32$ ($p = 0,052$) і $r = -0,51$ ($p = 0,012$) відповідно. Окрім того, встановили негативну кореляцію ШКФ_{Креатинін} зі статтю: у жінок із *TC*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків ($r = -0,38$; $p = 0,02$) (див. рис. 1–3).

У хворих на ЕАГ ШКФ за цистатином-С, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (*rs1799998*), не-

гативно сильно корелює із креатиніном та цистатином-С крові: у носіїв *CC*-генотипу – $r = -0,96$ ($p < 0,001$), у пацієнтів із *TC*- і *TT*-генотипами – $r = -0,98$ ($p < 0,001$) і $r = -0,97$ ($p < 0,001$) відповідно (рис. 4–6). У пацієнтів із *TT*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) ($r = -0,52$; $p < 0,011$) (рис. 6).

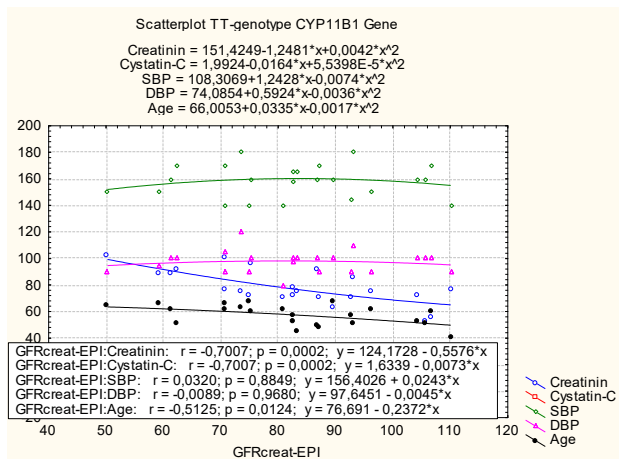


Рис. 3. Кореляції ШКФ_{Креатинін} із креатиніном і цистатином-С крові, САТ, ДАТ, віком у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*).

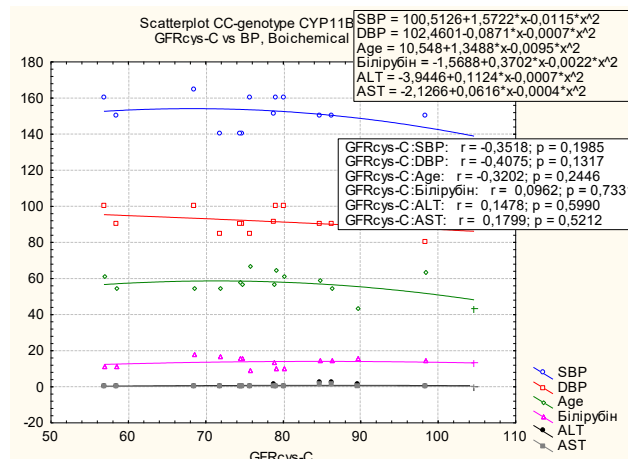


Рис. 4. Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із САТ, ДАТ, віком, рівнем білірубіну, активністю ферментів АЛТ, АСТ у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*).

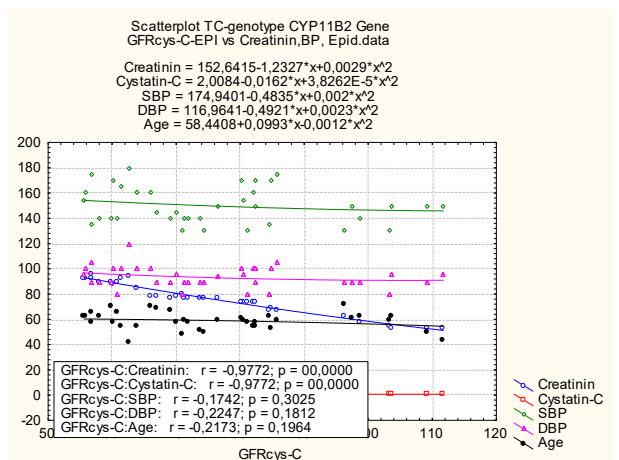


Рис. 5. Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із креатиніном і цистатином-С крові, САТ, ДАТ та віком у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*).

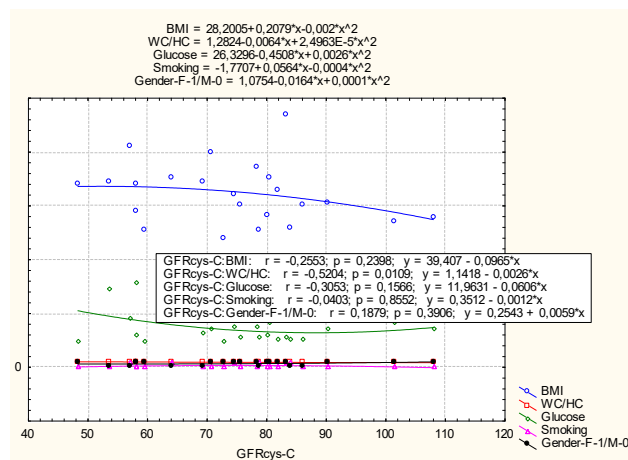


Рис. 6. Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, курінням і статтю у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*).

Для аналізу комплексного впливу потенційних маркерів та предикторів на розвиток ХХН (за рівнем креатиніну та цистатину-С окремо) у хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (*rs1799998*) виконали багатофакторний покроковий регресійний аналіз. Для побудови дискретної математичної моделі обрали бінарні, порядкові чи кількісні відклики, залежно від показників із поліноміальною лінією тренда (ступінь

полінома 3). Отримані залежності описували рівняннями логіт-регресії. У хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*) множинний регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} (СКД-EPI) виявив дуже високу достовірність апроксимації поліноміальної лінії тренда за коефіцієнтом множинної кореляції $R^2 = 0,99$, низьку стандартну помилку оцінки моделі $\epsilon = 0,0067$, високий критерій зв'язку ($F = 3918E3$; $p < 0,001$). Для носіїв *CC*-, *TC*- та *TT*-geno-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення типів залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} можна апроксимувати наступними рівняннями логіт-регресії:

$$\begin{aligned} > Y_{\text{ШКФ-CC-генотип}} = -414,28 - 53,31 * X_{\text{жінки}} - 2,64 * X_{\text{креатинін}} + \\ 162,82 * X_{\text{Цистатин-С}} + 16,45 * X_{\text{ТТ}} + 71,05 * X_{\text{ХС ЛПВЩ}} + 0,26 * \\ X_{\text{ХС ЛПНЩ}} + 0,13 * X_{\text{САТ}} + 0,13 * X_{\text{ДАТ}} - 58,64 * X_{\text{Куріння}} + \\ 32,20 * X_{\text{ОТ/ОС}} - 60,59 * X_{\text{АЛТ}} + 168,41 * X_{\text{АСТ}} - 1,54 * X_{\text{Білірубін}}; \\ > Y_{\text{ШКФ-ТС-генотип}} = 110,85 + 0,52 * X_{\text{Креатинін}} - 17,49 * X_{\text{Жінки}} - \\ 0,49 * X_{\text{Вік}} + 0,11 * X_{\text{САТ}} - 0,17 * X_{\text{ДАТ}}; \\ > Y_{\text{ШКФ-ТТ-генотип}} = 47,62 - 0,88 * X_{\text{Креатинін}} + 0,94 * X_{\text{Цистатин}} - \\ 15,71 * X_{\text{Стать}} - 0,34 * X_{\text{Вік}} \end{aligned}$$

де X – факторна ознака.

Покроковий регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{Цистатин-С} (СКД-ЕРІ) засвідчив достовірну апроксимацію лінії тренда тільки для носіїв Т-алеля (ТС- та ТТ-генотипів) гена *CYP11B2* (rs1799998): R²=0,56 (p=0,029) та R²=0,61 (p=0,027) відповідно. Отримані моделі для носіїв ТС- та ТТ-генотипів за цистатином-С можна апроксимувати наступними рівняннями логіт-регресії:

$$\begin{aligned} > Y_{\text{ШКФ-ТС-генотип}} = 214,62 - 75,86 * X_{\text{Цистатин-С}} - \\ 0,66 * X_{\text{ДАТ}} - 1,09 * X_{\text{Вік}}; \\ > Y_{\text{ШКФ-ТТ-генотип}} = 220,62 - 0,88 * X_{\text{Креатинін}} - 103,12 * X_{\text{ОТ/ОС}}, \\ \text{де X – факторна ознака.} \end{aligned}$$

За даними епідеміологічного аналізу цистатин-С крові, як маркер пошкодження нирок, має вищу чутливість за нижчої специфічності, ніж рівень креатиніну крові (Se=0,55; 95 % CI Se: 0,37-0,71; p=0,013 проти Se=0,50; 95 % CI Se: 0,31-0,69; p<0,001),

що асоціюється з більш ніж удвічі нижчим коефіцієнтом ймовірності Likelihood Ratio (LR) пошкодження нирок (LR=2,04 проти 5,5) і засвідчує, що цистатин-С крові є більш чутливим маркером і раніше реагує на ураження нирок, аніж креатинін.

Висновки. 1. ШКФ розрахована за креатиніном незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) прямо корелює із показником ШКФ_{Цистатин-С} (r=0,82; p<0,001) та зворотно сильно залежить від концентрації креатиніну і цистатину-С крові, рівня глюкози крові у носіїв CC-генотипу (r=-0,53; p=0,042), а також віку (r=-0,51-0,54; p<0,05) і статі: у жінок із ТС-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків (r=-0,38; p=0,02).

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

Залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} у обстеженій популяції хворих на ЕАГ для носіїв всіх поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), а за ШКФ_{Цистатин-С} для носіїв Т-алеля можна апроксимувати рівняннями логіт-регресії.

Перспективи подальших досліджень полягають у розрахунку ризиків появи ХХН у хворих на АГ залежно від метаболічних та генетичних чинників.

ЛІТЕРАТУРА

- 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) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / A. Levin, P. E. Stevens, R. W. Bilous [et al.] // Kidney International Supplements. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
- 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74 (10). – P. 177–232.
- Сидорчук Л. П. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії / Л. П. Сидорчук. – Чернівці: Вид-во БДМУ, 2011. – 532 с.
- Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань." – Київ: МОЗ, 2016. – 54 с.
- Patients with hypertensive nephropathy and chronic kidney disease might not benefit from strict blood

pressure control / S. Vettoretti, L. Caldiroli, F. Zanon [et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2018. – Vol. 43. – P. 1706–1715.

7. Сидорчук Л. П. Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п'ятьох генів / Л. П. Сидорчук // Український терапевтичний журн. – 2008. – № 2. – С. 13–20.

8. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія": наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. – Київ: МОЗ, 2012. – 108 с.

9. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study / H. Ibsen, M. H. Olsen, K. Wachtell [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 198–202.

10. Порівняльна характеристика профілактики серцево-судинних захворювань в Україні та Європі за даними EUROASPIRE IV: госпітальна лінія / В. М. Коваленко, М. М. Долженко, Є. Г. Несукаль, Я. С. Дьяченко [Електронний ресурс] // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 1 (45). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42194>

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

11. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes / T. Ninomiya, V. Perkovic, B. E. de Galan [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1813–1821.

12. Ризик виникнення хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію / В. С. Джуряк, І. В. Бондарчук, Л. П. Сидорчук [та ін.] // *Сімейна медицина.* – 2017. – № 2. – С. 51–54.

13. Механізми розвитку хронічної хвороби нирок у

хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних предиктивів / І. В. Бондарчук, В. С. Джуряк, Л. П. Сидорчук [та ін.] // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2017. – Т. XVI, № 1 (59). – С. 33–38.

14. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients / V. Dzhuryak, L. Sydoruk, A. Sydoruk, O. Kamyshnyi [et al.] // *Biointerface Research in Applied Chemistry.* – 2020. – Vol. 10 (3). – P. 5406–5411.

REFERENCES

1. Williams, B., Mancia, G., & Spiering, W. (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.

2. Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L. M., & De Jong, P. E. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3, 1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73

3. Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.A., Buroker, A.B., Goldberger, Z.D., & Hahn, E.J. (2019). ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 74 (10), 177-232.

4. Sydoruk, L.P. (2011). *Farmakogenetyka артеріальної гіпертензії [Pharmacogenetics of arterial hypertension]*. Chernivtsi Vyd-vo BDMU [in Ukrainian].

5. (2016). Nakaz MOZ Ukrainy vid 13.06.2016 № 564 "Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Profylaktyka sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan" [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.06.2016 № 564 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Prevention of cardiovascular diseases"]. *MOZ – Ministry of Health* [in Ukrainian].

6. Vettoretti, S., Caldiroli, L., Zanoni, F., Azzini, V., Villarini, A., Meazza, R., & Messa, P. (2018). Patients with hypertensive nephropathy and chronic kidney disease might not benefit from strict blood pressure control. *Kidney Blood Press. Res.*, 43, 1706-1715.

7. Sydoruk, L.P. (2008). Pokaznyky ekhokardiohramy ta heometrychni modeli miokarda liivooho shlunochka u khvorykh na артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму піатоків лівих [Echocardiogram parameters and geometric models of the left ventricular myocardium in patients with hypertension depending on the polymorphism of five genes]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurn. – Ukrainian Therapeutic Journal*, 8 (2), 13-20 [in Ukrainian].

8. (2012). Nastanova ta klinichnyy protokoli nadania medychnoi dopomohy "Arтеріальна гіпертензія". Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 №384 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry артеріальній гіпертензії". Robocha hrupa z артеріальної гіпертензії Української

asotsiatsii kardiologiv [Guidelines and clinical protocol of Medical care "Arterial Hypertension" Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 24.05.2012 № 384 "On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for hypertension". Working group on arterial hypertension of the Ukrainian Association of Cardiologists"]. *MOZ – Ministry of Health* [in Ukrainian].

9. Ibsen, H., Olsen, M. H., Wachtell, K., Borch-Johnsen, K., Lindholm, L.H., & Mogensen, C.E. (2005). Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*, 45, 198-202.

10. Kovalenko V.M., Dolzhenko M.M., Nesukay Ye.H., & D'yachenko YA.S. (2016). Porivniialna kharakterystyka profylaktyky sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan v Ukraini ta Yevropi za danymy EUROASPIRE IV: hospіtalna liniia [Comparative characteristics of prevention of cardiovascular diseases in Ukraine and Europe according to EUROASPIRE IV: hospital line]. *Arтеріальна гіпертензія – Arтеріальна гіпертензія*, 1 (45). Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42194> [in Ukrainian].

11. Ninomiya, T., Perkovic, V., de Galan, B. E., Zoungas, S., Pillai, A., & Jardine, M. (2009). ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20, 1813-1821.

12. Dzhuryak, V.S., Bondarchuk, I.V., Sydoruk, L.P., & Semianiv, M.M. (2017). Ryzky vynyknennia khronichnoi khvoroby nyrok ta tsukrovoho diabetu u khvorykh na артеріальну гіпертензію [The risk of chronic kidney disease and diabetes in patients with hypertension]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 2, 51-54 [in Ukrainian].

13. Bondarchuk, I.V., Dzhuryak, V.S., Sydoruk, L.P., & Semianiv, M.M. (2017). Mekanizmy rozvytku khronichnoi khvoroby nyrok u khvorykh na артеріальну гіпертензію z urakhuvanniam klinichno-laboratornykh predyktiv [Mechanisms of chronic kidney disease development in patients with hypertension, taking into account clinical and laboratory predictions]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, XVI, 1 (59), 33-38 [in Ukrainian].

14. Dzhuryak, V., Sydoruk, L., Sydoruk, A., Kamyshnyi, O., Kshanovska, A., & Levytska, S. (2020). The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 10 (3), 5406-5411. DOI: 10.33263/BRIAC103.406411

АПРОКСИМАЦІЯ ПОРАЖЕННЯ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ С УЧЕТОМ ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА *CYP11B2* (RS1799998)

©Л. П. Сидорчук, В. С. Джурак, О. Н. Ифтода, О. Н. Коровенкова

ВГУЗ України "Буковинський державний медичний університет" МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Сочетание эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и сахарного диабета – ведущая независимая причина поражения почек, на их долю приходится 63 % всех случаев хронической болезни почек (ХБП).

Цель – оценить корреляции и разработать модели аппроксимации появления ХБП у больных ЭАГ с учетом аллельного состояния гена цитохрома 11b2 альдостерон-синтетазы (*CYP11B2*, rs1799998).

Материал и методы. Скрининг прошли 100 больных ЭАГ, которым выполнили комплекс клинико-лабораторных обследований с последующим эпидемиологическим, корреляционным и регрессионным анализом полученных результатов. ХБП почек определяли по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (по креатинину и цистатину-С крови, с учетом пола), в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012). Контрольную группу составили 48 практически здоровых людей, которые не отличались достоверно по половому распределению и возрасту. У 72 больных и в контрольной группе выполнили исследование полиморфизма гена *CYP11B2* (rs1799998) методом ПЦР анализа.

Результаты. СКФ, рассчитанная по креатинину, независимо от генотипов гена *CYP11B2* (rs1799998), прямо коррелирует с показателем СКФ_{Цистатин-С} ($r=0,82$; $p<0,001$) и обратно сильно зависит от концентрации креатинина и цистатина-С крови, уровня глюкозы крови у носителей *CC* генотипа ($r=-0,53$; $p=0,042$), а также возраста ($r=-0,51-0,54$; $p<0,05$) и пола: у женщин с *TC*-генотипом СКФ_{Креатинин} ниже, чем у мужчин ($r=-0,38$; $p=0,02$).

У больных ЭАГ СКФ по цистатину-С, независимо от генотипов гена *CYP11B2* (rs1799998), отрицательно сильно коррелирует с креатинином и цистатином-С крови ($r=-0,96-0,98$; $p<0,001$). У пациентов с *TT*-генотипом СКФ_{Цистатин-С} умеренно обратно зависит от показателя соотношения окружности талии / окружности бёдер ($r=-0,52$; $p<0,011$). Зависимость развития ХБП по СКФ_{Креатинин} в обследованной популяции больных ЭАГ для носителей всех полиморфных вариантов гена *CYP11B2* (rs1799998), а по СКФ_{Цистатин-С} для носителей *T*-аллеля можно аппроксимировать уравнениями логит-регрессии.

Вывод. Модели аппроксимации появления ХБП у больных ЭАГ являются дееспособными по СКФ_{Креатинин} для всех генотипов гена *CYP11B2* (rs1799998), по СКФ_{Цистатин-С} для носителей *T*-аллеля данного гена

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертензия; хроническая болезнь почек; корреляция; аппроксимация; модели; ген *CYP11B2* (rs1799998).

APPROXIMATION OF KIDNEY INJURY IN PRESENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE *CYP11B2* GENE (RS1799998) POLYMORPHISM

©L. P. Sydorчук, V. S. Dzhuryak, O. M. Iftoda, O. M. Korovenkova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

SUMMARY. The combination of essential hypertension (EAH) and diabetes is the leading independent cause of kidney damage, accounting for 63 % of all cases of chronic kidney disease (CKD).

The aim – to evaluate correlations and develop the approximating models of the CKD occurrence in EAH patients, depending on the Cytochrome 11b2 Aldosterone Synthase Gene (*CYP11B2*, rs1799998) allelic state.

Material and Methods. 100 hypertensive patients with hypertensive-mediated target-organ damaging (stage 2), moderate, high or very high cardiovascular risk were enrolled in the case-control study and underwent complex of clinical-laboratory investigation with following epidemiological, correlation, regression analysis. Mean age (59.87 ± 8.02) y.o. CKD was diagnosed according to the National Kidney Foundation recommendations (2012) after glomerular filtration rate (GFR) decline measured by CKD-EPI equations after Creatinine, or Cystatin-C blood level. Control group included 48 practically healthy persons of relevant age. Gene's nucleotide polymorphism *CYP11B2* (-344C/T) was examined by polymerase chain reaction in 72 EAH patients and in control group.

Results. GFR calculated for creatinine regardless of *CYP11B2* gene (rs1799998) genotypes correlates directly with GFR_{cystatin-C} ($r=0.82$; $p<0.001$) and depends inversely on the creatinine and cystatin-C concentration in blood, glucose blood level in *C*-genotype carriers ($r=-0.53$; $p=0.042$), as well as age ($r=-0.51-0.54$; $p<0.05$) and sex: in women with *TC*-genotype GFR creatinine is lower than in men ($r=-0.38$; $p=0.02$). In EAH patients GFR for cystatin-C regardless of *CYP11B2* gene (rs1799998) genotypes correlates negatively strongly with creatinine and cystatin-C in the blood ($r=0.96-0.98$; $p<0.001$). In patients with *TT*-genotype, GFR-cystatin-C is related moderately and inversely to the waist/hip circumference ratio ($r=-0.52$; $p<0.011$). The dependence of CKD development on GFR-creatinine in the examined population of EAH patients for all polymorphic variants of the *CYP11B2* gene (rs1799998), and on GFR-cystatin-C for *T*-allele carriers can be approximated by logit-regression equations.

Conclusion. Models for approximating the CKD development in EAH patients are capable for GFR-creatinine for all *CYP11B2* gene genotypes of (rs1799998), for GFR-cystatin-C – only for *T*-allele carriers of this gene.

KEY WORDS: hypertension; chronic kidney disease; correlation; approximation; models; gene *CYP11B2* (rs1799998).

Отримано 11.05.2020