

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ RS1801133 ГЕНА MTHFR З РОЗВИТКОМ Н-ТИПУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

©В. В. Піліпонова, Г. В. Даценко, Ю. О. Даценко, Я. В. Стойка,  
О. П. Некрашук, Г. П. Людкевич

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова*

**РЕЗЮМЕ.** Серцево-судинні захворювання і досі залишаються на першому місці серед причин смертності в Україні та інших країнах. За даними ВООЗ, відмічається прогресуючий ріст випадків гіпертонічної хвороби у світі. Однією з резистентних до лікування за стандартними протоколами антигіпертензивних препаратів форм є Н-тип есенціальної гіпертензії, який асоціюється з гіпергомоцистеїнемією. На сьогоднішній день актуальним є вивчення генетичних факторів для виникнення ГХ задля можливостей розробки таргетної терапії, а також коригування лікувальних протоколів для гіпергомоцистеїнемії, асоційованої з гіпертензією.

**Мета** – проаналізувати наявність та характер зв'язку між поліморфізмом С677Т гена MTHFR з рівнем АТ та гіпергомоцистеїнемією, вивчити основні ланки патогенезу Н-типу АГ; проаналізувати патогенез розвитку Н-НТН.

**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 27 обстежуваних, яким було визначено рівні гомотеїну та виконано загальне клінічне обстеження. У 17 з них було встановлено діагноз Н-типу гіпертонічної хвороби. Вони склали основну (I) групу. Контрольну (II) групу склали 10 осіб без серцево-судинної та інших патологій і з нормальними рівнями гомотеїну. Всім обстежуваним проводили генетичне дослідження С677Т гена MTHFR методом ПЛР.

**Результати.** В основній (I) групі відмічено високу поширеність гомозиготного стану за мутантним алелем Т (70,6%), що корелювало зі збільшенням ступеня ГХ та рівнем гіпергомоцистеїнемії. У 17,6% пацієнтів з генотипом ТТ був 2 ступінь АГ, а у 52,9% – 3 ступінь АГ. Рівні гомотеїну значно перевищували нормальні показники та асоціювалися з резистентністю до лікування за стандартними протоколами.

**Висновки.** Н-тип ГХ асоціюється з наявністю мутації в гені MTHFR, генотип ТТ якого корелює з підвищеним рівнем АТ та призводить до зростання тяжкості артеріальної гіпертензії. Тому виявлення поліморфізму С677Т дозволяє прогнозувати розвиток резистентної ГХ та коригувати лікувальну тактику у лікуванні таких пацієнтів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонія; гомотеїн; ген; MTHFR; поліморфізм; С677Т.

**Вступ.** За даними ВООЗ, у 2019 році кількість випадків захворювання на артеріальну гіпертензію (АГ) зросла удвічі, порівняно з 1990 роком, та продовжує зростати і сягає 1,2 мільярда населення планети [1]. АГ є однією з основних причин смерті та інвалідизації [2]. Високий артеріальний тиск є предиктором розвитку гострих порушень кровообігу та ниркової недостатності, а в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) спричиняє до 8,5 мільйона смертей [3]. 90–95% від усіх випадків АГ складає есенціальна гіпертензія [4]. Гіпертонічна хвороба серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією варіює від 10 до 90% та залежить від низки факторів зовнішнього середовища [5]. Чоловіча стать є фактором ризику виникнення артеріальної гіпертензії. Відповідно, за даними ВООЗ, статевий розподіл випадків захворювання на АГ виглядає так: близько 20% жінок та більше 24% чоловіків [6]. Як відомо, артеріальна гіпертензія є мультифакторіальною та має складний і багатоланцюговий патогенез. Окрім таких факторів як стать, вік, метаболічний синдром, ожиріння тощо, важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) є підвищення рівня гомотеїну (Нсу) [7]. Гіпергомоцистеїнемія (ННсу) є станом стійкого підвищення концентрації амінокислоти гомотеїну більше 15 мкмоль/л у плазмі крові [8]. Підвищення рівня Нсу від 16 до 30 мкмоль/л відповідає легкому ступеню ННсу, від 30 до 100 мкмоль/л – середньому, а більше 100 – відповідно, тяжкому [9]. Асоціацію гіпергомоцистеїнемії з артеріальною гіпертензією прийнято називати Н-типом АГ (Н-НТН), який також є окремим підвидом гіпертонічної хвороби (ГХ) [10]. Unhee Lim, Patricia A. Cassano в Third National Health and Nutrition Examination Survey (2002) довели, що збільшення рівня гомотеїну на кожні 5 мкмоль/л підвищує систолічний артеріальний тиск (сАТ) на 0,7 мм рт. ст., а діастолічний (дАТ) – на 0,5 мм рт. ст. [11]. Shuang Li et al. (2021) підтвердили, що гіпергомоцистеїнемія спричиняє гіпертензію, викликаючи ендотеліальну дисфункцію за допомогою таких основних шляхів патогенезу: оксидативного стресу, аномальної вазорелаксації, хронічного запалення та підвищеної протромботичної активності [12]. Це підтверджує те, що Нсу доцільно вважати незалежним фактором ризику розвитку ССЗ [13]. Проте патогенез есенціальної гіпертензії досі залишається маловивченим. Дослідження останніх років відводять важливу роль поєднанню зовнішніх та внутрішніх факторів із генетичними. З усіх генів-кандидатів, відповідальних за розвиток АГ, особлива роль надається MTHFR (метилтетрагідрофолатредуктази) [14]. Ген MTHFR розташовується на одному з кінців короткого плеча 1 хромосоми (1р36.3), який має в собі 11 екзонів та 10 інтронів [15]. Одним з однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) його є С677Т

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення (rs1801133, Ala222Val), що є найпоширенішою мутацією в позиції 677 екзона 4. Даний SNP може мати три варіанти генотипів: дикий (CC), який в нормі трапляється у популяції, мутантний (TT), що відповідає за зміну активності білка, та гетерозиготний (CT) – вірогідність розвитку патології складає 50 %. У вказаному локусі відбувається заміна цитозину на тимін, що призводить до подальшої зміни аланіну валіном [16]. Цей ген відповідальний за кодування однойменного ферменту 5,10-метилтетрагідрофолатредуктази, що відіграє визначну роль у циклі метаболізму фолієвої кислоти та метіоніну. Спільно з метіонінсинтазо-редуктазою, MTHFR підтримує нормальний вміст фолатів та бере участь у підтримці гомеостазу Hсу в організмі [17]. Заміна амінокислот значно знижує активність білка-ферменту. Внаслідок цього порушується метаболізм фолієвої кислоти, кількість якої стає недостатньою для реметильовання Hсу в метіонін і, врешті-решт, концентрація гомоцистеїну зростає [18, 19].

Було визначено, що саме ГХ у поєднанні з гіпергомоцистеїнемією є основним фактором ризику розвитку такої патології як гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом [20]. Хоча даний тип захворювання не так часто розглядається в країнах Європи, та проте Н-HTN являє собою порівняно поширену форму резистентної ГХ. Саме стійкість АГ до лікування за стандартними протоколами є маркером на користь Н-типу [21]. Більш глибокі дослідження пацієнтів, а саме визначення рівня Hсу та мутацій гена MTHFR дозволить прогнозувати ступінь тяжкості ГХ, коригувати лікування таких хворих та прогнозувати розвиток ускладнень.

**Мета дослідження** – вивчити патогенетичні аспекти розвитку гіпертонічної хвороби Н-типу, проаналізувати залежність рівнів гомоцистеїну з АГ та генотипами поліморфізму C677T, визначити характер зв'язку між варіантом гена, рівнем Hсу та встановленим діагнозом ГХ.

**Матеріал і методи дослідження.** Було обстежено 35 пацієнтів, які перебували на госпітальному лікуванні на базі Хустської районної лікарні Закарпатської області, в яких було підтверджено діагноз ГХ згідно зі стандартами ВООЗ. Під час обстеження пацієнтів ми дотримувалися правил та нормативних документів міжнародних та українських протоколів біоетики, було отримано інформативні згоди від обстежуваних, записи про які фіксувалися в історіях хвороби [22].

Отримані нами дані про пацієнтів були піддані ретельному аналізу з урахуванням попередньо розроблених критеріїв включення та виключення. Критеріями включення хворих до основної групи була наявність гіпертонічної хвороби, відсут-

ність інших соматичних патологій, які можуть спричиняти АГ, резистентність до лікування за стандартними протоколами. Критеріями виключення були наявність коморбідної патології з боку нирок, системи крові, порушень метаболічного обміну, захворювань ендокринної та центральної нервової систем. Відповідно до проведеного аналізу 17 з усіх обстежуваних було віднесено до основної (I) групи.

Усім пацієнтам було проведено загальне клінічне обстеження на базі Хустської районної лікарні Закарпатської області, яке включало в себе оцінку скарг, анамнезу, об'єктивного дослідження, а також ряду додаткових методів обстеження, а саме: загального та біохімічного аналізів крові, ліпідограми. Додатково сертифікованим обладнанням вимірювалися зріст (м) та вага (кг) пацієнта, оцінювався індекс маси тіла (ІМТ).

Усім обстежуваним було виміряно АТ за методом Короткова. Обстеження проводилися після щонайменше 30-хвилинного утримання від вживання кофеїну, фізичних навантажень, куріння, згідно із стандартизованими умовами. Вимірювання проводилось тричі на обох руках з інтервалом в 1 хвилину, після чого було визначено середні показники плечового систолічного АТ (сАТ), діастолічного АТ (дАТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Також усім пацієнтам було проведено ехоКГ.

Усім пацієнтам визначали рівень гомоцистеїну крові за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. До групи резистентної ГХ Н-типу відносили пацієнтів із збільшенням рівня Hсу >15 мкмоль /л. Ці пацієнти увійшли в основну (I) групу. Їх вік складав від 66 до 82 років ( $73 \pm 5,5$ ) років ( $M \pm sd$ ). Усі хворі мали попередній анамнез АГ, тривалість симптомів варіювала від 11 до 18 років, середня тривалість – ( $15,8 \pm 3,3$ ) років. Контрольну (II) групу склали 10 здорових осіб без серцево-судинної патології, інших соматичних захворювань з нормальними показниками гомоцистеїну. У II групі вік хворих складав від 64 до 76 років, середній – ( $70,6 \pm 3,9$ ) років.

Генетичне дослідження проводилось у період з 24 січня до 9 лютого 2022 року на базі навчально-наукової клініко-діагностичної лабораторії полімеразно-ланцюгової реакції ВНМУ імені М. І. Пирогова. Екстракція ДНК проводилась з попередньо взятого букального зскрібка за допомогою реактиву Chelex® 100 від Bio-Rad за стандартним протоколом цієї компанії (Bio-Rad). Наявність поліморфізму MTHFR визначали за допомогою ПЛР методом Real-Time на ампліфікаторі Bio-Rad CFX96. Використовували реактиви компанії «Літех».

Після формування бази даних отримані цифрові значення були оброблені в Microsoft Excel (MS Office, 2010, США). Статистична обробка результа-

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

тв проводилась із використанням Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Для всіх безперервних величин при нормальному їх розподілі були визначені середнє значення (M) та стандартне відхилення (sd). Кількісні показники подаються у формі n (%). Статистична обробка здійснювалася шляхом визначення критерію відношення шансів,  $\chi^2$  з поправкою Йейтса та коефіцієнта спряженості Пірсона.

Наукова робота виконана як ініціативна на базі кафедри патофізіології ВМУ імені М. І. Пирогова та НКД лабораторії ПЛР ВМУ імені М. І. Пирогова.

**Результати й обговорення.** В результаті обстеження 27 осіб було сформовано та проаналізовано асоціацію відомих факторів ризику із розвитком ГХ (табл. 1). Ми підтвердили, що чоловіча стать превалює в основній групі, що підтверджує статистичні дані, які представлені ВООЗ. Також виявлено, що частина хворих як першої, так і другої груп має шкідливі звички – куріння та періодичне споживання алкоголю. Фактори ризику, такі як: тригліцеридемія та гіперхолестеринемія, а також споживання солі більше 6 г/добу, наявні в більшості обстежених основної (I) групи.

Таблиця 1. Характеристика основних факторів ризику гіпертонічної хвороби

Показник	Основна (I) група, n=17	Контрольна (II) група, n=10
Вік, р	73±5,5	70,6±3,9
Чоловіча стать, n, %	10 (58,8)	5 (50)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,6±2,4	21±6,6
Курець, n, %	7 (41,2)	5 (50)
Споживання алкоголю, n, %	8 (47)	3(30)
Обтяжений сімейний анамнез ССЗ, n, %	16 (94,1)	1 (10)
Тригліцериди, ммоль/л	2,6±0,5	1,4±0,4
Холестерин, ммоль/л	10,7±4,8	4,2±0,5
Дисліпідемія, n, %	12 (70,6)	7 (70)
Сіль ≥6 г/добу	7 (41,1)	9 (90)

Також виявлено, що середні показники сАТ, дАТ і ЧСС значно вищі у I групі, порівняно з нормальними у II. Це зіставно з тяжкістю АГ у досліджуваних основної групи. Ще один надзвичайно

важливий показник, який був проаналізований – рівень гомоцистеїну крові. Помітно, що середнє значення Нсу значно вище в I групі, ніж в II (табл. 2).

Таблиця 2. Показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та гомоцистеїну

Показник	Основна (I) група, n=17	Контрольна (II) група, n=10	P-значення
сАТ (середній)	179,4±14,8	128±10	<0,05 (0,008)
дАТ (середній)	109,4±7,7	72±7,1	<0,05 (0,001)
ЧСС	108,3±11,7	81,6±11,8	0,12
Гомоцистеїн крові, мкмоль/л	40,2±13,5	7,5±2,3	<0,05 (0,02)

У ході генетичного дослідження виявлено генотипи поліморфізму С677Т гена МТНFR (табл. 3). Проаналізувавши інформацію ми зрозуміли, що саме алель Т є мутантним та відповідає за розвиток Н-НТН. Тільки 11,7 % основної групи були гомозиготами за диким типом (СС), гетерозиготами (СТ) – 17,6 %, водночас 70,6 % пацієнтів з АГ мали

гомозиготний варіант генотипу за мутантним алелем Т. Натомість, в групі контролю лише 1 пацієнт (10 %) мав генотип ТТ, 40 % були гетерозиготами (СТ), а ще 50 % – з генотипом СС.

Пацієнтів основної групи було поділено на 3 групи залежно від ступеня тяжкості гіпертензії за визначенням Асоціації кардіологів України (2017), де:

Таблиця 3. Розподіл генотипів поліморфізму С677Т гена МТНFR у пацієнтів обох груп

Генотип	Основна (I) група, n=17		Контрольна (II) група, n=10	
	кількість	відсоток	кількість	відсоток
СС	2	11,8	5	50
СТ	3	17,6	4	40
ТТ	12	70,6	1	10

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

1) АГ 1 ступеня – САТ 140–159 мм рт. ст. і/чи ДАТ 90–99 мм рт. ст.;

2) АГ 2 ступеня – САТ 160–179 мм рт. ст. і/чи ДАТ 100–109 мм рт. ст.;

3) АГ 3 ступеня – САТ  $\geq$  180 мм рт. ст. і/чи ДАТ  $\geq$  110 мм рт. ст.

У результаті аналізу даних було виявлено, що серед пацієнтів I групи тільки 6,6 % мали 1 ступінь тяжкості з генотипом СС, 6,6 % та 13,3 % – 2 ступінь з генотипами СТ та ТТ відповідно, 3 ступінь мали 60 % пацієнтів з генотипом ТТ і 13,3 % з гетерозиготністю (табл. 4).

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості гіпертонічної хвороби залежно від генотипу

Показник	Основна (I) група, n=17		
	СС	СТ	ТТ
ГХ 1 ступеня	1 (5,9 %)	–	–
ГХ 2 ступеня	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)	3 (17,6 %)
ГХ 3 ступеня	–	2 (11,8 %)	9 (52,9 %)* #

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  відносно групи СС;

2. # –  $p < 0,05$  відносно групи СТ.

Для статистичної обробки результатів було використано критерій відношення шансів (OR) та критерій  $\chi^2$  з поправкою Йейтса.

Критерій відношення шансів показав, що при наявності генотипу ТТ поліморфізму С677Т ризик артеріальної гіпертензії становив 30,0 (OR=30,0; 95 % CI 2,19 – 411,007), а при гетерозиготності (СТ) – 1,875 (OR=1,875; 95 % CI 0,204–17,27). Вказані дані показника OR, а також широкі межі довірчого інтервалу свідчать про те, що необхідним є проведення подальших схожих досліджень з більшою вибіркою обстежуваних для отримання достовірніших результатів. Також для статистичної обробки результатів нами було розраховано додатково  $\chi^2$  з поправкою Йейтса і виявлено статистично значиму різницю між генетичним фактором ризику та ГХ у пацієнтів гомозигот за мутантним алелем Т (6,028). Коефіцієнт спряженості Пірсона становив 0,553, що свідчить про відносно сильний зв'язок між наявністю мутації в гені та ризиком ГХ Н-типу. Ці ж показники при генотипі СТ не були статистично значущими через потребу в більшій вибірці пацієнтів.

Аналізуючи результати нашої роботи ми дослідили взаємозв'язок поліморфізму С677Т МТНFR з ГХ Н-типу та проаналізували патогенетичні аспекти розвитку Н-HTN.

Щодо взаємозв'язку поліморфізму С677Т МТНFR з ГХ дане дослідження показало, що мутантний алель Т мав позитивну кореляцію з гіпергомоцистеїнемією. Водночас, середня концентрація Нсу була вищою у основної групи, порівняно з контрольною, отже, відмічається позитивний зв'язок між Нсу з підвищенням рівня АТ.

Перші дані у виявленні асоціації між геном і ГХ були підтверджені Nakata Y. et al. (1998) в японській популяції [23]. Згодом схожі результати були отримані в іспанських чоловіків [24]. Сучасні дослідження показують, що поліморфізм С677Т є найголовнішим генетичним фактором ризику,

який пов'язаний з ГХ у дорослих [25]. У роботі Hao Meng et al. (2021) у ході проведеного мета-аналізу вибраних досліджень за попередні роки було підтверджено, що ген МТНFR є одним із чинників есенціальної АГ у загальній популяції [26]. Хуеіqing Qian et al. (2007) підтвердив сильний зв'язок між гіпертензією та мутацією в гені у кавказькій та азійській народностях [27]. На даний момент достовірно відомо про кореляцію між поліморфізмом С677Т та Н-HTN саме у народів Східної Азії [28, 29]. Серед безлічі факторів, в тому числі генетичних, які можуть впливати на гіпертензію, за даними Chi Zhang et al. (2022), у хворих з Н-типом ГХ відмічається висока частота носійства саме алеля Т досліджуваного поліморфізму, що поєднується з високими рівнями Нсу. Таким чином, оскільки Нсу серед інших має і негативний вплив на нирки, контролюючи зміни рівня гомоцистеїну в гомозиготних пацієнтів з мутацією, ми зможемо прогнозувати та запобігати хворобам нирок [30]. У сучасній праці за даними проєкту JINGO (2020) було відмічено те, що саме генотип 677ТТ може слугувати еталонним маркером для діагностики Н-HTN [31].

У дослідженні Michel Joffres et al. (2013) доведено, що лікування за стандартними протоколами пацієнтів з ГХ в асоціації з гіпергомоцистеїнемією є неефективним. Тобто, у пацієнтів з генотипом 677ТТ потрібно використовувати кориговану антигіпертензивну терапію з урахуванням корекції Нсу [32].

Щодо патогенетичних аспектів розвитку Н-HTN виявлено, що гіпергомоцистеїнемія, яка спричинена мутацією в гені МТНFR, є тим фактором, який викликає гіпертензію у дорослих людей [33]. Точний патогенез не визначений, але відомо, що Нсу має пошкоджувальний вплив на різні органи, зумовлений тим, що ця амінокислота є попередником газу сірководню (H<sub>2</sub>S), який зараз визнано вазорелаксантом [34, 35]. Відомо, що у фізіологічних умовах газ утворюється з L-цистеїну (що

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення утворюється з Hсу через каскад реакцій) під впливом ферментів, одним з яких є цистатіонін-γ-ліаза (CSE), що, до того ж, продукується в ендотелії судин [36, 37].

Проаналізувавши інформацію з відібраних нами інформаційних джерел щодо патогенезу розвитку H-типу ГХ ми визначили наступні основні ланки: ендотеліальна дисфункція, утворення нітротирозину, проліферація гладком'язових клітин. J. D. Spence (2001) визначив те, що гомоцистеїн викликає порушення функції ендотелію [38]. Судинна дисфункція може виникати за рахунок того, що гомоцистеїн індукує колагеноліз та може змінювати компоненти гладком'язових клітин [39]. Mohit Kumar, Rajat Sandhir (2018) в експерименті показали, що у тварин з Hсу спостерігалися порушення мітохондріальних дихальних ферментів клітин, тобто має місце оксидативний стрес через дефіцит сірководню, що має протекторний ефект [40]. Одним із найважливіших моментів у розвитку ендотеліальної дисфункції є інгібування екскреції оксиду азоту (NO) і, відповідно, відсутність його вазорелаксатного ефекту [41]. Пригнічення біосинтезу вазодилаторів призводить до порушення мітозу ендотеліоцитів з інтенсивною проліферацією міоцитів, а також порушення утворення компонентів матриксу. Також високі рівні гомоцистеїну призводять до запальних змін, розладів згортальної та протизгортальної систем крові та ремоделювання судинної стінки [42].

Ще одним фактором у регулюванні АТ є тонус судинної стінки. Розслаблення судин відбувається за рахунок взаємодії ендотеліоцитів з гладкими м'язовими клітинами, а при їх проліферації збільшується артеріальний опір [43]. Можна припустити, що це відбувається під контролем CSE. Експериментально було доведено, що підвищена експресія цього ферменту за рахунок сірководню інгібує проліферацію клітин [44]. Проте в умовах гіпергомоцистеїнемії активність CSE знижується, тим самим індукуючи ріст гладком'язових клітин [45]. Також Hсу може впливати на синтез колагену, потовщуючи інтиму судин, в результаті чого зменшуються еластичність судин, системний опір значно підвищується і розвивається резистентна гіпертензія [46].

Утворення нітротирозину є ще одним із факторів, що сприяють розвитку АГ. Hсу знижує біодоступність NO, який є попередником в утворенні нітротирозину [47]. Інгібування оксиду азоту відбувається за рахунок того, що Hсу знижує ендогенний синтез H<sub>2</sub>S і викликає окислювальний стрес. Також Hсу знижує тиоредоксин і призводить до утворення супероксиду, який реагує з NO із виділенням пероксинітриду. Утворений пероксинітрид вступає в реакцію з білком тирозином, а саме нитками міозину та актину, що спричиняє синтез нітротирозину. Це призводить до порушення скорочувальної здатності судинної стінки з розвитком ГХ [34].

**Висновки.** В результаті проведеного дослідження ми підтвердили, що ті фактори ризику, які ВООЗ визначила як основні для ГХ, також спостерігаються і у пацієнтів з H-HTN. Було визначено, що гіпергомоцистеїнемія, викликаючи ендотеліальну дисфункцію, проліферацію гладком'язових клітин та утворення нітротирозину, спричиняє розвиток резистентної АГ. Підбиваючи підсумки нашого дослідження ми виявили потенційний зв'язок між Hсу та рівнем АТ. На основі отриманих результатів обстежень пацієнтів з резистентною H-HTN ми виявили більшу поширеність генотипу TT (70,6 %) поліморфізму C677T гена MTHFR серед обстежуваних хворих. Це дозволяє підтвердити схожі результати в інших популяціях та зробити припущення, що в українців також існує чітка кореляція між наявністю мутантного алеля T, гіпергомоцистеїнемією та розвитком ГХ. На додаток до цього, проаналізувавши розподіл генотипу TT, ми припускаємо, що такий варіант гена також призводить не тільки до самого виникнення патології, яке інколи трапляється, як ми бачимо, за інших генотипів, а й до вищих цифр АТ у пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** В перспективі задля підвищення точності отриманих результатів необхідне проведення подальших досліджень з більшою вибіркою пацієнтів. Розкриття точних аспектів патогенезу та ролі гена у виникненні ГХ дозволило б покращити терапію резистентної гіпертензії. Також цікавим є дослідження коморбідності даної патології з діабетичними ангіопатіями, васкулопатіями, аутоімунними васкулітами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. 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 [Electronic resource] / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // The Lancet. – 2021. –

Vol. 398, No. 10304. – P. 957–980. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01330-1.

2. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants [Electronic

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- resource] / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // The Lancet. – 2017. – Vol. 389, No. 10064. – P. 37–55. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31919-5.
3. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension [Electronic resource] / B. Zhou, P. Perel, G. A. Mensah, M. Ezzati // Nature Reviews Cardiology. – 2021. DOI: 10.1038/s41569-021-00559-8.
4. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [Electronic resource] / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, No. 6. – P. 1334–1357. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.15026.
5. The problem of hypertension heart disease regression in patients with arterial hypertension [Electronic resource] / S. Koval, I. Snigurska, V. Bozhko, D. Miloslavsky // Hypertension. – 2020. – Vol. 13, No. 6. – P. 28–34. DOI: 10.22141/2224-1485.13.6.2020.223078.
6. Hypertension. Raised Blood Pressure. (2019). [Electronic resource] // World Health Organization (WHO). – Access mode: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
7. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease [Electronic resource] / S. Sadeghian, F. Fallahi, M. Salarifar [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2006. – Vol. 6, No. 1. DOI: 10.1186/1471-2261-6-38.
8. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina / H. Guo, J. Chi, Y. Xing, P. Wang // The Indian Journal of Medical Research. – 2009. – Vol. 129 (3). – P. 279–284.
9. Hankey G. J. Homocysteine and vascular disease [Electronic resource] / G. J. Hankey, J. W. Eikelboom // The Lancet. – 1999. – Vol. 354, No. 9176. – P. 407–413. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)11058-9.
10. Prevalence of hyperhomocysteinemia and its associated factors in patients with primary hypertension in Chinese urban communities: A cross-sectional study from Nanjing [Electronic resource] / W. Wang, P. Ji, Y. Wang [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension. – 2017. – Vol. 40, No. 5. – P. 495–500. DOI: 10.1080/10641963.2017.1403621.
11. Lim U. Homocysteine and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 [Electronic resource] / U. Lim, P. A Cassano // American Journal of Epidemiology. – 2002. – Vol. 156, No. 12. – P. 1105–1113. DOI: 10.1093/aje/kwf157.
12. Endothelial Dysfunction and Hyperhomocysteinemia-Linked Cerebral Small Vessel Disease: Underlying Mechanisms and Treatment Timing [Electronic resource] / Li S., Li G., Luo X. [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 12. DOI: 10.3389/fneur.2021.736309.
13. Liu L. S. Chinese Guidelines for the Management of Hypertension / L. S. Liu, Writing Group of 2010 // Zhonghua xin xue guan bing za zhi. – 2011. – Vol. 39, No. 7. – P. 579–615.
14. Identifying multiple causative genes at a single GWAS locus [Electronic resource] / M. J. Flister, S. W. Tsaih, C. C. O'Meara [et al.] // Genome Research. – 2013. – Vol. 23, No. 12. – P. 1996–2002. DOI: 10.1101/gr.160283.113.
15. MTHFR Gene - GeneCards | MTHR Protein | MTHR Antibody [Electronic resource] // GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search. – Access mode: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MTHFR>.
16. MTHFR gene C677T and A1298C variants are associated with FMF risk in a Turkish cohort [Electronic resource] / A. F. Nursal, S. Kaya, O. Sezer [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2017. – Vol. 32, No. 2. DOI: 10.1002/jcla.22259.
17. Ren Y. Correlation analysis of MTHFR and MTRR gene related mutations with H type hypertension / Y. Ren, Y. H. He, M. J. Cao // J. Yan'an U. – 2018. – Vol. 16, No. 3. – P. 73–76.
18. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) c677t gene variant modulates the homocysteine folate correlation in a mild folate-deficient population [Electronic resource] / A. C. Pereira, I. T. Schettert, A. A. Morandini Filho [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2004. – Vol. 340, No. 1–2. – P. 99–105. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.09.016.
19. Goyette Philippe Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification [Electronic resource] / Philippe Goyette // Nature Genetics. – 1994. – Vol. 7, No. 2. – P. 195–200. DOI: 10.1038/ng0694-195.
20. H-type hypertension and risk of stroke in chinese adults: A prospective, nested case-control study [Electronic resource] / J. Li, S. Jiang, Y. Zhang [et al.] // Journal of Translational Internal Medicine. – 2015. – Vol. 3, No. 4. – P. 171–178. DOI: 10.1515/jtim-2015-0027.
21. Smith A. D. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention [Electronic resource] / A. D. Smith, H. Refsum // Journal of Internal Medicine. – 2021. DOI: 10.1111/joim.13279.
22. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism Relation to blood pressure and cerebrovascular disease [Electronic resource] / Y. Nakata, T. Katsuya, S. Takami [et al.] // American Journal of Hypertension. – 1998. – Vol. 11, No. 8. – P. 1019–1023. DOI: 10.1016/s0895-7061(98)00046-6.
23. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицини [Електронний ресурс] : Конвенція Ради Європи від 04.04.1997 р. / Конвенція про захист прав людини та медицини. : станом на 25 січ. 2005 р. – Режим доступу: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_334#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text).
24. The Effect of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Common Variant on Hypertensive Risk Is Not Solely Explained by Increased Plasma Homocysteine Values [Electronic resource] / F. Rodríguez-Esparragón, O. Hernández-Perera, J. C. Rodríguez-Pérez [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension. – 2003. – Vol. 25, No. 4. – P. 209–220. DOI: 10.1081/ceh-120020391.
25. Cortese C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease [Electronic resource] / C. Cortese, C. Motti // Public Health Nutrition. – 2001. – Vol. 4, No. 2b. – P. 493–497. DOI: 10.1079/phn2001159.
26. Association Between MTHFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis [Electronic resource] / H. Meng, S. Huang, Y. Yang [et al.] // Frontiers in Genetics. – 2021. – Vol. 12. DOI: 10.3389/fgene.2021.698590.
27. A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension [Electronic resource] / X. Qian, Z. Lu, M. Tan [et al.] // European Journal of Human Genetics. –

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
2007. – Vol. 15, No. 12. – P. 1239–1245. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201914.
28. Liu H. Y. The correlation between polymorphisms of N5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase and essential hypertension in Han population in Ningxia / H. Y. Liu, P. Ma, Q. B. Xu // *Guangdong Med. J.* – 2011. – Vol. 32, No. 15. – P. 1977–1980.
29. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis of 10,415 subjects [Electronic resource] / K. M. Yang, J. Jia, L. N. Mao [et al.] // *Biomedical Reports.* – 2014. – Vol. 2, No. 5. – P. 699–708. DOI: 10.3892/br.2014.302.
30. Analysis of the Correlation between the Distribution of MTHFR Gene and the Severity and Renal Function of Elderly Patients with H-Type Hypertension [Electronic resource] / C. Zhang, Z. Dou, C. Zhao [et al.] // *Journal of Healthcare Engineering.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–6. DOI: 10.1155/2022/8352005.
31. Impact of the common MTHFR 677C→T polymorphism on blood pressure in adulthood and role of riboflavin in modifying the genetic risk of hypertension: evidence from the JINGO project [Electronic resource] / M. Ward, C. F. Hughes, J. J. Strain [et al.] // *BMC Medicine.* – 2020. – Vol. 18, No. 1. DOI: 10.1186/s12916-020-01780-x.
32. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study [Electronic resource] / M. Joffres, E. Falaschetti, C. Gillespie [et al.] // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3, No. 8. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003423.
33. High Homocysteine Levels Are Independently Related to Isolated Systolic Hypertension in Older Adults [Electronic resource] / K. Sutton-Tyrrell, A. Bostom, J. Selhub, C. Zeigler-Johnson // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, No. 6. DOI: 10.1161/01.cir.96.6.1745.
34. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension [Electronic resource] / U. Sen, P. K. Mishra, N. Tyagi, S. C. Tyagi // *Cell Biochemistry and Biophysics.* – 2010. – Vol. 57, No. 2–3. – P. 49–58. DOI: 10.1007/s12013-010-9079-y.
35. H2S as a Physiologic Vasorelaxant: Hypertension in Mice with Deletion of Cystathionine-Lyase [Electronic resource] / G. Yang, L. Wu, B. Jiang [et al.] // *Science.* – 2008. – Vol. 322, No. 5901. – P. 587–590. DOI: 10.1126/science.1162667.
36. Rochette L. Le sulfure d'hydrogène (H2S), un gaz endogène à l'odeur d'œuf pourri, pourrait être un régulateur des fonctions cardiovasculaires [Electronic resource] / L. Rochette, C. Vergely // *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* – 2008. – Vol. 57, No. 3. – P. 136–138. DOI: 10.1016/j.ancard.2008.02.014.
37. The vasorelaxant effect of H2S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener [Electronic resource] / W. Zhao, J. Zhang, Y. Lu, R. Wang // *The EMBO Journal.* – 2001. – Vol. 20, No. 21. DOI: 10.1093/emboj/20.21.6008.
38. Spence J. D. Patients With Atherosclerotic Vascular Disease [Electronic resource] / J. D. Spence // *American Journal of Cardiovascular Drugs.* – 2001. – Vol. 1, No. 2. – P. 85–89. DOI: 10.2165/00129784-200101020-00002.
39. Ansari E. Retained Functionality of Atherosclerotic Human Arteries Following Photoactivated Linking of the Extracellular Matrix by Natural Vascular Scaffolding Treatment [Electronic resource] / E. Ansari, B. Anderson, K. Kauser // *Journal of Cardiovascular Translational Research.* – 2020. DOI: 10.1007/s12265-020-10063-y.
40. Kumar M. Neuroprotective Effect of Hydrogen Sulfide in Hyperhomocysteinemia Is Mediated Through Antioxidant Action Involving Nrf2 [Electronic resource] / M. Kumar, R. Sandhir // *NeuroMolecular Medicine.* – 2018. – Vol. 20, No. 4. – P. 475–490. DOI: 10.1007/s12017-018-8505-y.
41. The methionine connection: Homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats [Electronic resource] / E. Distrutti, A. Mencarelli, L. Santucci [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 47, No. 2. – P. 659–667. DOI: 10.1002/hep.22037.
42. Baszczuk A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia [Electronic resource] / A. Baszczuk, Z. Kopczyński, A. Thielemann // *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* – 2014. – Vol. 68. – P. 91–100. DOI: 10.5604/17322693.1087521.
43. Chandra A. Vascular endothelial growth factor stimulates a novel calcium-signaling pathway in vascular smooth muscle cells [Electronic resource] / A. Chandra, N. Angle // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138, No. 4. – P. 780–787. DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.010.
44. Hydrogen sulfide (H2S)/cystathionine γ-lyase (CSE) pathway contributes to the proliferation of hepatoma cells [Electronic resource] / Y. Pan, S. Ye, D. Yuan [et al.] // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* – 2014. – Vol. 763-764. – P. 10–18. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.03.002.
45. Mechanism of Hypoxia-Mediated Smooth Muscle Cell Proliferation Leading to Vascular Remodeling [Electronic resource] / X. Huang, E. E. Akgün, K. Mehmood [et al.] // *BioMed Research International.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–14. DOI: 10.1155/2022/3959845.
46. Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study [Electronic resource] / L. Chen, B. Wang, J. Wang [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension.* – 2018. – Vol. 20, No. 4. – P. 686–693. DOI: 10.1111/jch.13246.

## REFERENCES

1. 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 (London, England)*, 398(10304), 957-980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a

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

- pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet (London, England)*, 389(10064), 37-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
3. Zhou, B., Perel, P., Mensah, G.A., & Ezzati, M. (2021). Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews. Cardiology*, 18(11), 785-802. DOI: 10.1038/s41569-021-00559-8.
  4. 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 (Dallas, Tex.: 1979)*, 75(6), 1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
  5. Koval, S., Snigurka, I., Bozhko, V., & Miloslavsky, D. (2021). The problem of hypertensive heart disease regression in patients with arterial hypertension. *Hypertension*, 13(6), 28-34. DOI: 10.22141/2224-1485.13.6.2020.223078.
  6. World Health Organization (WHO) Raised Blood Pressure. 2019. [(accessed on 25 August 2021)]. Retrieved from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
  7. Sadeghian, S., Fallahi, F., Salarifar, M., Davoodi, G., Mahmoodian, M., Fallah, N., Darvish, S., Karimi, A., & Tehran Heart Center (2006). Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 6, 38. DOI: 10.1186/1471-2261-6-38.
  8. Guo, H., Chi, J., Xing, Y., & Wang, P. (2009). Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *The Indian Journal of Medical Research*, 129(3), 279-284.
  9. Hankey, G.J., & Eikelboom, J.W. (1999). Homocysteine and vascular disease. *Lancet (London, England)*, 354(9176), 407-413. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11058-9.
  10. Wang, W., Ji, P., Wang, Y., Guo, H., Bian, R., Xu, J., & Xiong, Y. (2018). Prevalence of hyperhomocysteinemia and its associated factors in patients with primary hypertension in Chinese urban communities: A cross-sectional study from Nanjing. *Clinical and Experimental Hypertension (New York)*, 40(5), 495-500. DOI: 10.1080/10641963.2017.1403621.
  11. Lim, U., & Cassano, P.A. (2002). Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Epidemiology*, 156(12), 1105-1113. DOI: 10.1093/aje/kwf157.
  12. Li, S., Li, G., Luo, X., Huang, Y., Wen, L., & Li, J. (2021). Endothelial Dysfunction and Hyperhomocysteinemia-Linked Cerebral Small Vessel Disease: Underlying Mechanisms and Treatment Timing. *Frontiers in Neurology*, 12, 736309. DOI: 10.3389/fneur.2021.736309.
  13. Liu, L.S., & Writing Group of 2010 (2011). Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 39(7), 579-615.
  14. Flister, M.J., Tsaih, S.W., O'Meara, C.C., Endres, B., Hoffman, M.J., Geurts, A.M., ... Moreno, C. (2013). Identifying multiple causative genes at a single GWAS locus. *Genome Research*, 23(12), 1996-2002. DOI: 10.1101/gr.160283.113.
  15. MTHFR Gene - GeneCards | MTHR Protein | MTHR Antibody [Electronic resource] // GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search. Retrieved from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MTHFR>.
  16. Nursal, A.F., Kaya, S., Sezer, O., Karakus, N., & Yigit, S. (2018). MTHFR gene C677T and A1298C variants are associated with FMF risk in a Turkish cohort. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(2), e22259. DOI: 10.1002/jcla.22259.
  17. Ren, Y., He, Y.H., & Cao, M.J. (2018). Correlation analysis of MTHFR and MTRR gene related mutations with H type hypertension. *J. Yan'an U*, 16(3), 73-76.
  18. Pereira, A.C., Schetter, I.T., Morandini Filho, A.A., Guerra-Shinohara, E.M., & Krieger, J.E. (2004). Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) c677t gene variant modulates the homocysteine folate correlation in a mild folate-deficient population. *Clinica Chimica Acta; international journal of clinical chemistry*, 340(1-2), 99-105. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.09.016.
  19. Goyette, P., Sumner, J.S., Milos, R., Duncan, A.M., Rosenblatt, D.S., Matthews, R.G., & Rozen, R. (1994). Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics*, 7(2), 195-200. DOI: 10.1038/ng0694-195.
  20. Li, J., Jiang, S., Zhang, Y., Tang, G., Wang, Y., Mao, G., Li, Z., Xu, X., Wang, B., & Huo, Y. (2015). H-type hypertension and risk of stroke in chinese adults: A prospective, nested case-control study. *Journal of Translational Internal Medicine*, 3(4), 171-178. DOI: 10.1515/jtim-2015-0027.
  21. Smith, A.D., & Refsum, H. (2021). Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention. *Journal of Internal Medicine*, 290(4), 826-854. DOI: 10.1111/joim.13279.
  22. Nakata, Y., Katsuya, T., Takami, S., Sato, N., Fu, Y., Ishikawa, K., ... Ogihara, T. (1998). Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism: relation to blood pressure and cerebrovascular disease. *American Journal of Hypertension*, 11(8,1), 1019-1023. DOI: 10.1016/s0895-7061(98)00046-6.
  23. Konventsia pro zakhyst prav lyudyny ta medytsyny : stanom na 25 sich. 2005r. Konventsia Rady Yevropy vid 04.04.1997 r. Konventsia pro zakhyst prav i hidnosti lyudyny shchodo zastosuvannya biolohiyi ta medytsyny: Konventsia pro prava lyudyny ta biomedytsyny – Convention on the Protection of Human Rights and Medicine : as of January 25 2005. Council of Europe Convention dated 04.04.1997. Convention on the Protection of Human Rights and Dignity in the Use of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Retrieved from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_334#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text).
  24. Rodríguez-Esparragón, F., Hernández-Perera, O., Rodríguez-Pérez, J.C., Anábitarte, A., Díaz-Cremades, J.M., Losada, A., ... Ferrario, C.M. (2003). The effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T common variant on hypertensive risk is not solely explained by increased plasma homocysteine values. *Clinical and Experimental Hypertension (New York)*, 25(4), 209-220. DOI: 10.1081/ceh-120020391.
  25. Cortese, C., & Motti, C. (2001). MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutrition*, 4(2B), 493-497. DOI: 10.1079/phn2001159.
  26. Meng, H., Huang, S., Yang, Y., He, X., Fei, L., & Xing, Y. (2021). Association Between MTHFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis. *Frontiers in Genetics*, 12, 698590. DOI: 10.3389/fgene.2021.698590.
  27. Qian, X., Lu, Z., Tan, M., Liu, H., & Lu, D. (2007). A meta-analysis of association between C677T polymor-



- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- phism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 15(12), 1239-1245. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201914.
28. Liu, H.Y., Ma, P., & Xu, Q.B. (2011). The correlation between polymorphisms of N5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase and essential hypertension in Han population in Ningxia. *Guangdong Med. J.*, 32(15), 1977-1980.
29. Yang, K.M., Jia, J., Mao, L.N., Men, C., Tang, K.T., Li, Y.Y., Ding, H.X., & Zhan, Y.Y. (2014). Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis of 10,415 subjects. *Biomedical Reports*, 2(5), 699-708. DOI: 10.3892/br.2014.302.
30. Zhang, C., Dou, Z., Zhao, C., Li, J., Xin, Q., Feng, Y., Xie, Y., & Cao, J. (2022). Analysis of the Correlation between the Distribution of MTHFR Gene and the Severity and Renal Function of Elderly Patients with H-Type Hypertension. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022. DOI: 10.1155/2022/8352005.
31. Ward, M., Hughes, C.F., Strain, J.J., Reilly, R., Cunningham, C., Molloy, A. M., ... McNulty, H. (2020). Impact of the common MTHFR 677C→T polymorphism on blood pressure in adulthood and role of riboflavin in modifying the genetic risk of hypertension: evidence from the JINGO project. *BMC Medicine*, 18(1), 318. DOI: 10.1186/s12916-020-01780-x.
32. Joffres, M., Falaschetti, E., Gillespie, C., Robitaille, C., Loustalot, F., Poulter, N., ... Campbell, N. (2013). Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 3(8). DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003423.
33. Sutton-Tyrrell, K., Bostom, A., Selhub, J., & Zeigler-Johnson, C. (1997). High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation*, 96(6), 1745-1749. DOI: 10.1161/01.cir.96.6.1745.
34. Sen, U., Mishra, P.K., Tyagi, N., & Tyagi, S.C. (2010). Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. *Cell biochemistry and biophysics*, 57(2-3), 49-58. DOI: 10.1007/s12013-010-9079-y.
35. Yang, G., Wu, L., Jiang, B., Yang, W., Qi, J., Cao, K., Meng, Q., Mustafa, A. K., Mu, W., Zhang, S., Snyder, S.H., & Wang, R. (2008). H<sub>2</sub>S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. *Science (New York)*, 322(5901), 587-590. DOI: 10.1126/science.1162667.
36. Rochette, L., & Vergely, C. (2008). Le sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S), un gaz endogène à l'odeur d'oeuf pourri, pourrait être un régulateur des fonctions cardiovasculaires [Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S), an endogenous gas with odor of rotten eggs might be a cardiovascular function regulator]. *Annales de cardiologie et d'angiologie*, 57(3), 136-138. DOI: 10.1016/j.ancard.2008.02.014.
37. Zhao, W., Zhang, J., Lu, Y., & Wang, R. (2001). The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *The EMBO Journal*, 20(21). DOI: 10.1093/emboj/20.21.6008.
38. Spence J.D. (2001). Patients with atherosclerotic vascular disease: how low should plasma homocyst(e)ine levels go? *American Journal of Cardiovascular Drugs : Drugs, Devices, and other Interventions*, 1(2), 85-89. DOI: 10.2165/00129784-200101020-00002.
39. Ansari, E., Anderson, B., & Kauser, K. (2021). Retained Functionality of Atherosclerotic Human Arteries Following Photoactivated Linking of the Extracellular Matrix by Natural Vascular Scaffolding Treatment. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 14(3), 441-448. DOI: 10.1007/s12265-020-10063-y.
40. Kumar, M., & Sandhir, R. (2018). Neuroprotective Effect of Hydrogen Sulfide in Hyperhomocysteinemia Is Mediated Through Antioxidant Action Involving Nrf2. *Neuromolecular Medicine*, 20(4), 475-490. DOI: 10.1007/s12017-018-8505-y.
41. Distrutti, E., Mencarelli, A., Santucci, L., Renga, B., Orlando, S., Donini, A., Shah, V., & Fiorucci, S. (2008). The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 47(2), 659-667. DOI: 10.1002/hep.22037.
42. Baszczuk, A., Kopczyński, Z., & Thielemann, A. (2014). Dysfunkcja śródbłonki naczyniowej u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią [Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia]. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)*, 68, 91-100. DOI: 10.5604/17322693.1087521.
43. Chandra, A., & Angle, N. (2005). Vascular endothelial growth factor stimulates a novel calcium-signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Surgery*, 138(4), 780-787. DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.010.
44. Pan, Y., Ye, S., Yuan, D., Zhang, J., Bai, Y., & Shao, C. (2014). Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)/cystathionine γ-lyase (CSE) pathway contributes to the proliferation of hepatoma cells. *Mutation Research*, 763-764, 10-18. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.03.002.
45. Huang, X., Akgün, E. E., Mehmood, K., Zhang, H., Tang, Z., & Li, Y. (2022). Mechanism of Hypoxia-Mediated Smooth Muscle Cell Proliferation Leading to Vascular Remodeling. *BioMed Research International*, 2022. DOI: 10.1155/2022/3959845.
46. Chen, L., Wang, B., Wang, J., Ban, Q., Wu, H., Song, Y., ... Qin, X. (2018). Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 20(4), 686-693. DOI: 10.1111/jch.13246.

## RELATIONSHIP OF POLYMORPHISM RS1801133 OF THE MTHFR GENE WITH THE DEVELOPMENT OF H-TYPE HYPERTENSION DISEASE

©V. V. Piliponova, H. V. Datsenko, Yu. O. Datsenko, Ya. V. Stoika,  
O. P. Nekrashchuk, H. P. Liudkevych

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya*

**SUMMARY.** Cardiovascular diseases are still in the first place among the causes of mortality in Ukraine and other countries. According to the WHO, there is a progressive increase in cases of hypertension in the world. One of the forms resistant to treatment according to standard protocols of antihypertensive drugs is the H-type of essential hypertension, which is associated with hyperhomocysteinemia. Today, the study of genetic factors for the occurrence of GC is relevant for the possibility of developing targeted therapy, as well as adjusting treatment protocols for hyperhomocysteinemia associated with hypertension.

**The aim** – to analyze the presence and nature of the connection between the C677T polymorphism of the MTHFR gene with the level of blood pressure and hyperhomocysteinemia, to study the main links of the pathogenesis of H-type hypertension; to analyze the pathogenesis of the development of H-HTN.

**Material and Methods.** 27 subjects took part in the study, who had homocysteine levels determined, and a general clinical examination was performed. 17 of them were diagnosed with H-type hypertension. They made up the main (I) group. The control (II) group consisted of 10 people without cardiovascular and other pathologies and with normal levels of homocysteine. All examinees underwent a genetic study of C677T of the MTHFR gene by PCR.

**Results.** In the main (I) group, a high prevalence of the homozygous state for the mutant T allele (70.6 %) was noted, which correlated with an increase in the degree of GC and the level of hyperhomocysteinemia. 17.6 % of patients with the TT genotype had 2nd-degree hypertension, and 52.9 % had 3rd-degree severity. Homocysteine levels were significantly higher than normal and were associated with resistance to standard treatment protocols.

**Conclusions.** H-type GC is associated with the presence of a mutation in the MTHFR gene, the TT genotype of which is correlated with an increased blood pressure level and leads to an increase in the severity of arterial hypertension. Therefore, the detection of the C677T polymorphism will allow for predicting the development of resistant GC and adjusting the therapeutic tactics in the treatment of such patients.

**KEY WORDS:** hypertension; homocysteine; gene; MTHFR; polymorphism; C677T.

Отримано 22.04.2023

Електронна адреса для листування: Piliponova1977@ukr.net