

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РАДЧЕНКО АНАСТАСІЯ ОЛЕГІВНА

УДК: 616-007.119-092:616.12-008.331.1+616.441-008.64]-085

ДИСЕРТАЦІЯ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПЕРЕДЧАСНОГО СТАРІННЯ У
ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І СУБКЛІНІЧНИМ
ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ

14.01.02 – Внутрішні хвороби

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ А. О. Радченко

Науковий керівник: Колеснікова Олена Вадимівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Радченко А. О. Патогенетичні механізми розвитку передчасного старіння у хворих з артеріальною гіпертензією і субклінічним гіпотиреозом та оптимізація лікувально-профілактичних заходів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Внутрішні хвороби). – ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків, 2024. Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків, 2024.

Метою дослідження було підвищення ефективності ранньої діагностики передчасного старіння у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом на підставі визначення окремих патогенетичних механізмів його розвитку з оцінкою маркерів запалення (С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини альфа), маркерів оксидативного стресу (загальної супероксиддисмутази, загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності), індикаторів старіння (біологічного віку, сиртуїну 1) та поліморфізмів генів сиртуїну 1 та супероксиддисмутази 2.

У роботі прийняло участь 150 пацієнтів (жінки 54,7 %, $n = 82$), які були розподілені на три групи: основну групу склали 70 осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом (СГ), групу порівняння – 50 осіб із ізольованою АГ, контрольну – 30 здорових добровольців реципрокних за віком і статтю. Основна група та група порівняння також були співставні за віком: медіана віку пацієнтів з АГ та СГ склала 47,3 роки з інтерквартильним розмахом від 40,4 років до 55,0 років, в групі з ізольованим перебігом АГ медіана віку склала 47,6 років з інтерквартильним розмахом від 39,9 років до 54,7 років (критерій Манна-Уїтні, $p > 0,05$). Вираженість АГ у досліджуваних пацієнтів відповідала 1-2 ступеню I-II стадії перебігу хвороби. СГ

у пацієнтів характеризувався низьким ризиком розвитку явного гіпотиреозу впродовж наступних 10 років (тиреотропний гормон менш за 10 мкМОд/мл). Таким чином, обрані пацієнти страждали від АГ та СГ на ранніх стадіях, а очікуваний ризик виникнення ускладнень був мінімальним.

Кожна з трьох груп була поділена залежно від вікової категорії відповідно до класифікації ВООЗ: 1 підгрупа молодого віку – пацієнти віком від 25 років до 44 років; 2 підгрупа пацієнти середнього віку – від 45 років до 59 років.

Встановлено, що у пацієнтів основної групи була в 2,1 рази більша частка пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику (КВР), аніж в групі порівняння (37,1 % проти 18,0 %), частка пацієнтів з нормальною масою тіла (МТ) була в 2,2 рази меншою в основній групі, аніж в групі порівняння (10,0 % проти 22,0 %), а ожиріння 1 ступеня – в 1,5 рази більшою (30,0 % проти 20,0 %). Загалом надлишкова вага/ожиріння в 1,2 рази частіше зустрічалась в основній групі, аніж групі порівняння ($\chi^2 = 3,294$, $p = 0,047$). У пацієнтів молодого віку (від 25 років до 44 років) основної групи були виявлені вищі показники індексу маси тіла (ІМТ) ($p = 0,011$) на тлі меншого співвідношення окружності талії до стегон (ОТ/ОС) ($p = 0,011$), тоді як у пацієнтів середнього віку (від 45 років до 59 років) виявлено тільки вищі середні значення ІМТ ($p = 0,029$). Висока поширеність серед пацієнтів з АГ та СГ несприятливих (з огляду на КВР) змін в антропометричних показниках дозволяє вважати їх одним з високоефективних індикаторів ризику передчасного старіння в цій категорії пацієнтів. Разом з тим, можна очікувати деякий протективний ефект в СГ за рахунок зменшення відношення ОТ/ОС.

У роботі доведено, що пацієнти основної групи мають вищий кардіометаболічний ризик за рахунок вищих середніх значень НbA1c ($p = 0,001$), НОМА ІR ($p = 0,003$), ЗХС ($p = 0,043$), ТГ ($p = 0,011$), ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,004$) та нижчих середніх значень ХС-ЛПВЩ ($p = 0,001$), аніж пацієнти групи порівняння. Отримано дані, що серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ в 1,7 рази частіше зустрічаються хворі з підвищеними понад норму значеннями ХС-ЛПДНЩ (54 % проти 32 %, $p = 0,016$) порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ. У молодому віці в основній групі 1,3 рази вища поширеність ІР, аніж в групі порівняння (97 %

проти 75 %, $p = 0,021$), а ліпідні порушення в цій віковій категорії з приєднанням СГ до АГ характеризуються тільки достовірно нижчими середніми значеннями ХС-ЛПВЩ ($p = 0,044$). Разом з тим серед пацієнтів середнього віку не виявлено різниці у поширеності ІР між групами, проте в основній групі на тлі нижчих середніх значень ХС-ЛПВЩ ($p = 0,008$) виявлено також суттєво вищі середні значення ТГ ($p = 0,005$) та ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,003$), що може бути пов'язано зі збільшенням поширеності виявлених антропометричних порушень з віком. На підставі отриманих даних можна очікувати формування вищих темпів старіння в групі пацієнтів з АГ та СГ за рахунок більш вираженого погіршення вуглеводного та ліпідного профілю, особливо серед пацієнтів середнього віку.

У роботі показано, що пацієнти основної групи мають більш виражений прозапальний стан та окисно-відновний дисбаланс, аніж пацієнти групи порівняння, за рахунок вищих середніх значень СРП (3,4 [2,6;4,23] мг/л проти 1,7 [1,4;2,8] мг/л, $p = 0,001$), ФНП (4,26 [3,60;5,17] пг/мл проти 1,97 [1,63;2,60] пг/мл, $p = 0,001$), ЗГП (152,21 [125,90;167,76] мкмоль/л проти 102,43 [89,07;145,45] мкмоль/л, $p = 0,001$), ЗГА/ЗАА (0,30 [0,24;0,40] проти 0,19 [0,16;0,30], $p = 0,001$) та нижчих середніх значень Т-SOD (46,16 [44,20;49,44] Од/мл проти 48,49 [46,12;51,49] Од/мл, $p = 0,002$). Наведені показники належать до індикаторів перебігу основних механізмів старіння, тому отримані дані підтверджують формування вищого ризику передчасного старіння серед пацієнтів з АГ та СГ. Встановлено, що у пацієнтів молодого віку з АГ у поєднанні з СГ вищі середні значення ЗГП ($p = 0,001$), співвідношення ЗГП/ЗАА ($p = 0,001$) і нижчі середні значення Т-SOD ($p = 0,0001$), ЗАА ($p = 0,005$), аніж в групі з ізольованим перебігом АГ. Натомість серед пацієнтів середнього віку з АГ у поєднанні з СГ вже виявлено лише вищі середні значення ЗГП ($p = 0,002$) та співвідношення ЗГП/ЗАА ($p = 0,002$) порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ. Отже, в молодому віці порушується перебіг як окисних процесів, так і функціонування антиоксидантних систем, тоді як в середньому віці окисно-відновний дисбаланс представлений переважно збільшенням активності окисних процесів. Означені показники: СРП, ФНП, ЗГП, ЗАА, ЗГП/ЗАА можна використовувати в якості

маркерів темпів старіння серед пацієнтів з АГ та СГ, при цьому можна очікувати високу ефективність оцінки ЗГП як серед пацієнтів молодого, так і середнього віку.

Завдяки розрахунку біологічного віку (БВ) та відповідної дельти віку (ДБВ) за різними методами було встановлено, що частка хворих з прискореними темпами старіння серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ склала 50 % та 58 % відповідно до ДБВ1 на основі оцінки даних об'єктивних обстежень, 65,7 % проти 52,0 % відповідно до ДБВ2 на основі оцінки антропометричних параметрів, 40,0 % проти 18,0 % відповідно до ДБВ3 на основі оцінки клініко-біохімічних показників. Таким чином, ДБВ2 та ДБВ3, які включають результати антропометричних вимірювань та рутинні аналізи крові, найбільшою мірою співвідносяться з вираженістю вищенаведених порушень в антропометричному профілі, кардіометаболічних показниках та індикаторах основних механізмів старіння (запалення та окисно-відновного дисбалансу) в групі пацієнтів з АГ та СГ у порівнянні з ізольованим перебігом АГ. Порівняльний аналіз відповідно до темпів старіння на основі розрахунку ДБВ2 продемонстрував вищі середні значення ЗАА серед пацієнтів з прискореними порівняно з пацієнтами з нормальними/уповільненими темпами старіння як в групі пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ (509,98 [473,43; 549,72] мкмоль тролокс еквівалент проти 418,58 [320,56; 529,46] мкмоль тролокс еквівалент, $p = 0,010$), так і в групі з ізольованим перебігом АГ (580,31 [500,82; 620,79] мкмоль тролокс еквівалент проти 475,35 [400,25; 581,06] мкмоль тролокс еквівалент, $p = 0,040$), що можна розглядати як активізацію компенсаторних механізмів у цих пацієнтів.

Встановлено, що у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ вищими є середні значення SIRT1 (4,36 [4,07; 4,88] нг/мл проти 3,74 [3,59; 4,14] нг/мл, $p = 0,001$), що як і відмінності в ОТ/ОС можуть свідчити на користь деякого протективного ефекту СГ від формування передчасного старіння. При врахуванні вікової категорії відмінності залишалися достовірними лише в групі молодого віку (4,82 [4,33; 5,79] нг/мл проти 3,78 [3,68; 4,03] нг/мл, $p = 0,0001$).

Виявлено, що серед хворих з АГ у поєднанні з СГ кардіометаболічний

профіль носіїв генотипу G/G поліморфного варіанту rs7069102 гена *SIRT1* асоційований з більш несприятливим перебігом, що виявляється у відмінностях у антропометричних показниках (вищих значеннях ОТ, $p = 0,019$); вуглеводному (вищі значення індексу НОМА, $p = 0,011$) та ліпідному (вищі значення ЗХС, $p = 0,008$; ТГ, $p = 0,001$) профілях, печінкових (вищі значення лужної фосфатази, $p = 0,010$) та ниркових (нижчі значення швидкості клубочкової фільтрації, $p = 0,001$) пробах; - на тлі більш вираженого прозапального стану та окисно-відновного дисбалансу, про що свідчать вищі значення СРП ($p = 0,005$), ФНП ($p = 0,0001$), ЗГП ($p = 0,023$) та нижчі середні значення T-SOD ($p = 0,027$); носії генотипу C/C поліморфного варіанту rs4880 мають вищі показники артеріального тиску ($p = 0,044$ для систолічного та $p = 0,006$ для діастолічного), ІМТ ($p = 0,028$), ЗХС ($p = 0,039$) та ХС-ЛПНЩ ($p = 0,010$). Серед пацієнтів цієї категорії з прискореними темпами старіння (на основі оцінки антропометричних даних) носії генотипу C/C гена *SOD2* зустрічаються в 6,7 разів частіше, аніж серед пацієнтів з нормальними/уповільненими темпами старіння ($p < 0,05$).

У роботі встановлено, що серед пацієнтів з АГ та СГ найпоширенішими були комбінації генотипів T/C гена *SOD2* з C/G (17 з 70) або G/G (14 з 70) гена *SIRT1*.

Результати роботи вперше дозволили у хворих з коморбідним перебігом АГ у поєднанні з СГ визначити два різновиди клінічних фенотипів старіння: нормальне/уповільнене та прискорене, - за результатами оцінки БВ за власним способом, який включає визначення ТТГ та рівня ЗГП, які не використовувалися раніше у калькуляторах темпів старіння. Розроблено алгоритм оцінки ризику передчасного старіння серед хворих з АГ у поєднанні СГ.

При співставленні результатів після та на початку проведення лікувально-профілактичних заходів, які включали рекомендації з корекції способу життя, антигіпертензивно терапію з/без розувастатину 5-10 мг 1 раз на добу, метформіну 500-1000 мг двічі на добу, серед пацієнтів з прискореними темпами старіння відповідно до власного метода оцінки БВ та Δ БВ3 встановлено, що зниження СРП, ФНП та ЗАА спостерігається в усіх випадках після проведення терапії. Однак, достовірне зниження рівнів ЗГП встановлено тільки в групі з додаванням

розувастатину ($p = 0,001$) та метформіну ($p = 0,0001$), при цьому більше зниження рівнів цього показника спостерігалось в групі з метформіном ($p = 0,001$). Темпи старіння на тлі проведеної терапії нормалізувалися у 48,3 % обстежених пацієнтів з АГ за результатами обох методів оцінки (оцінки власної дельти віку та Δ БВЗ). У роботі доведено, що частка пацієнтів з передчасним старінням найбільше зменшується в групі з метформіном (з 95 до 45 %), порівняно з групою з розувастатин (з 85 до 45 %) та групою тільки зі стандартною терапією без розувастатину чи метформіну (з 80 до 40 %) – відповідно до власного методу оцінки БВ, а відповідно до розрахунку DNAm PhenoAge – з 65 до 10 % в групі з метформіном, з 50 до 15 % в групі з розувастатином, з 25 до 20 % в групі без метформіну та розувастатину. Таким чином, корекція способу життя, наявність антигіпертензивної терапії, особливо з додаванням метформіну або розувастатину сприяє зниженню темпів старіння серед пацієнтів з АГ.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфософського Полтавської обласної ради», КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії Закарпатської обласної ради», клініко-діагностичне терапевтичне відділення ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Ключові слова: передчасне старіння, біологічний вік, темпи старіння, артеріальна гіпертензія, субклінічний гіпотиреоз, оксидативний стрес, маркери окисно-відновних порушень, ген сиртуїну 1 (SIRT1) та ген супероксиддисмутази 2 (SOD2).

SUMMARY

Radchenko A.O. Pathogenetic mechanisms of development of premature aging in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism and optimization of therapeutic and preventive measures. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 – Medicine (Internal diseases). – L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2024. Defence of a thesis will take place in the specialized scientific council of the L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The aim of the study was to improve the efficiency of early diagnosis of premature aging in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism by identifying specific pathogenic mechanisms of its development based on assessing markers of inflammation (C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha), markers of oxidative stress (total superoxide dismutase, total hydroperoxides, total antioxidant activity), indicators of aging (biological age, sirtuin 1), and polymorphisms of the sirtuin 1 and superoxide dismutase 2 genes.

The study involved 150 patients (54.7 % women, n = 82), who were divided into three groups: the main group consisted of 70 individuals with AH combined with SH, the comparison group included 50 individuals with isolated AH, and the control group consisted of 30 healthy volunteers matched by age and gender. The main group and the comparison group were also comparable in age: the median age of patients with AH and SH was 47.3 years with an interquartile range from 40.4 years to 55.0 years, while in the group with isolated AH the median age was 47.6 years with an interquartile range from 39.9 years to 54.7 years (Mann-Whitney test, $p > 0.05$). The severity of AH in the studied patients corresponded to grades 1-2 of stages I-II of the disease. SH in patients was characterized by a low risk of developing overt hypothyroidism over the next 10 years (thyroid-stimulating hormone less than 10 μ IU/ml). Thus, the selected patients suffered from AH and SH at early stages, and the expected risk of complications was minimal.

Each of the three groups was divided according to age categories based on the WHO classification: 1) young age subgroup – patients aged 25 to 44 years; 2) middle-aged subgroup – patients aged 45 to 59 years.

It was found that the main group had 2.1 times the proportion of patients with high cardiovascular risk (CVR) compared to the comparison group (37.1 % vs. 18.0 %), and the proportion of patients with normal body weight (BW) was 2.2 times lower in the main group than in the comparison group (10.0 % vs. 22.0 %). The proportion of patients with grade 1 obesity was 1.5 times higher in the main group (30.0 % vs. 20.0 %). Overall, overweight/obesity was 1.2 times more frequent in the main group than in the comparison group ($\chi^2 = 3.294$, $p = 0.047$). In young patients (aged 25 to 44 years) of the main group, higher body mass index (BMI) values were observed ($p = 0.011$) with a lower waist-to-hip ratio (WHR) ($p = 0.011$). Meanwhile, only higher average BMI values were observed in middle-aged patients (aged 45 to 59 years) ($p = 0.029$). The high prevalence of adverse anthropometric changes (in terms of CVR) among patients with AH and SH suggests that these changes can be considered highly effective indicators of the risk of premature aging in this patient category. At the same time, a somewhat protective effect in SH might be expected due to a reduction in the WHR.

The study demonstrated that patients in the main group have a higher cardiometabolic risk due to higher mean values of HbA1c ($p = 0.001$), HOMA-IR ($p = 0.003$), TC ($p = 0.043$), TG ($p = 0.011$), VLDL-C ($p = 0.004$), and lower mean values of HDL-C ($p = 0.001$) compared to the comparison group. Data showed that among patients with AH combined with SH, there were 1.7 times more patients with elevated VLDL-C values above the norm (54 % vs. 32 %, $p = 0.016$) compared to patients with isolated AH. It was found that the young patients of the main group had a 1.3 times higher prevalence of IR than those of the comparison group (97 % vs. 75 %, $p = 0.021$). Lipid disorders in this age category, with the addition of SH to AH, were characterized only by significantly lower mean values of HDL-C ($p = 0.044$). Meanwhile, in the middle-aged group, no difference in the prevalence of IR was found between the groups, but the main group had significantly lower mean values of HDL-C

($p = 0.008$) and significantly higher mean values of TG ($p = 0.005$) and VLDL-C ($p = 0.003$), that may be associated with the increased prevalence of identified anthropometric disorders with age. Based on the obtained data, it can be expected that the group of patients with AH and SH will experience a higher aging rate due to the higher CVR resulting from more pronounced deterioration in carbohydrate and lipid profiles, especially among middle-aged patients.

The study showed that patients in the main group have a more pronounced pro-inflammatory state and oxidative-redox imbalance compared to the comparison group, due to higher mean values of CRP (3.4 [2.6; 4.23] mg/L vs. 1.7 [1.4; 2.8] mg/L, $p = 0.001$), TNF- α (4.26 [3.60; 5.17] pg/mL vs. 1.97 [1.63; 2.60] pg/mL, $p = 0.001$), total hydroperoxides (THP) (152.21 [125.90; 167.76] $\mu\text{mol/L}$ vs. 102.43 [89.07; 145.45] $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.001$), THP / total antioxidant activity (0.30 [0.24; 0.40] vs. 0.19 [0.16; 0.30], $p = 0.001$), and lower mean values of total superoxide dismutase (T-SOD) (46.16 [44.20; 49.44] U/mL vs. 48.49 [46.12; 51.49] U/mL, $p = 0.002$). These indicators are related to the main mechanisms of aging, and the data confirm a higher risk of premature aging among patients with AH and SH compared to patients with isolated AH. It was found that young patients with AH combined with SH have higher mean values of THP ($p = 0.001$), THP/TAA ratio ($p = 0.001$), and lower mean values of T-SOD ($p = 0.0001$) and TAA ($p = 0.005$) compared to the group with isolated AH. In contrast, middle-aged patients with AH combined with SH were found to have only higher mean values of THP ($p = 0.002$) and THP/TAA ratio ($p = 0.002$) compared to patients with isolated AH. Thus, in young age, both oxidative processes and antioxidant system functioning are impaired, while in middle age, the oxidative-redox imbalance is mainly represented by increased oxidative process activity. The mentioned indicators: CRP, TNF- α , THP, TAA, and THP/TAA ratio can be used as markers of the aging rate among patients with AH and SH, with high efficiency expected in assessing THP in both young and middle-aged patients.

Due to the calculation of biological age (BA) and the corresponding age delta (ΔBA) using different methods, it was found that the proportion of patients with accelerated aging among those with AH combined with SH compared to patients with

isolated AH was 50 % vs. 58 %, respectively, according to Δ BA1 based on the assessment of data of objective examinations; 65.7 % vs. 52.0 % according to Δ BA2 based on the assessment of anthropometric parameters; and 40.0 % vs. 18.0 % according to Δ BA3 based on the assessment of clinical and biochemical indicators. Thus, Δ BA2 and Δ BA3, which include the results of anthropometric measurements and routine blood tests, most closely correlate with the severity of the aforementioned disturbances in the anthropometric profile, cardiometabolic indicators, and markers of the main aging mechanisms (inflammation and oxidative-redox imbalance) in the group of patients with AH and SH compared to isolated AH. A comparative analysis based on aging rates calculated using Δ BA2 demonstrated higher mean values of TAA among patients with accelerated aging compared to patients with normal/slower aging rates, both in the group of patients with AH combined with SH (509.98 [473.43; 549.72] μ mol Trolox equivalent vs. 418.58 [320.56; 529.46] μ mol trolox equivalent, $p = 0.010$) and in the group with isolated AH (580.31 [500.82; 620.79] μ mol trolox equivalent vs. 475.35 [400.25; 581.06] μ mol trolox equivalent, $p = 0.040$), which can be considered as activation of compensatory mechanisms in these patients.

It was found that in patients with AH combined with SH the mean values of SIRT1 are higher (4.36 [4.07;4.88] ng/ml vs. 3.74 [3.59;4.14] ng/ml, $p = 0.001$), which, like the differences in OT/OS, may indicate in favour of some protective effect of SH from the formation of premature aging. When taking into account the age category, the differences remained significant only in the young age group (4.82 [4.33;5.79] ng/ml vs. 3.78 [3.68;4.03] ng/ml, $p = 0.0001$).

It was found that among patients with AH in combination with SH, the cardiometabolic profile of carriers of the G/G genotype of the rs7069102 polymorphic variant of the SIRT1 gene is associated with a more unfavourable course, which is manifested in differences in anthropometric indicators (higher values of WC, $p = 0.019$); carbohydrate (higher values of HOMA-IR, $p = 0.011$) and lipid (higher values of TC, $p = 0.008$; TG, $p = 0.001$) profiles, liver (higher values of alkaline phosphatase, $p = 0.010$) and kidney (lower values of glomerular filtration rate, $p = 0.001$) tests; - against the background of a more pronounced pro-inflammatory state and redox imbalance,

which is evidenced by higher values of CRP ($p = 0.005$), TNF ($p = 0.0001$), THP ($p = 0.023$) and lower average values of T-SOD ($p = 0.027$); carriers of the C/C genotype of the rs4880 polymorphic variant have higher blood pressure ($p = 0.044$ for systolic and $p = 0.006$ for diastolic), BMI ($p = 0.028$), TC ($p = 0.039$) and LDL-C ($p = 0.010$). Among patients of this category with accelerated rates of aging (based on the assessment of anthropometric data), carriers of the C/C genotype of the SOD2 gene occur 6.7 times more often than among patients with normal/slowed rates of aging ($p < 0.05$).

The study found that among patients with AH and SH, the most common combinations of genotypes were T/C of the SOD2 gene with C/G (17 out of 70) or G/G (14 out of 70) of the SIRT1 gene.

The results of the work allowed for the first time in patients with a comorbid course of hypertension in combination with hypertension to determine two types of clinical phenotypes of aging: normal/delayed and accelerated, based on the results of the assessment of BA by our own method, which includes the determination of TSH and the level of THP, which were not used before in aging rate calculators. An algorithm for assessing the risk of premature aging among patients with AH in combination with SH has been developed.

Comparison of the results before and after therapeutic and preventive interventions, which included lifestyle correction recommendations, antihypertensive therapy with or without rosuvastatin 5-10 mg once a day, metformin 500-1000 mg twice a day, showed that reductions in C-reactive protein (CRP), ferritin (FN), and advanced oxidation protein products (AOPPs) were observed in all cases post-therapy. However, significant reductions in THP levels were only established in the groups receiving rosuvastatin ($p = 0.001$) and metformin ($p = 0.0001$), with a greater reduction observed in the metformin group ($p = 0.001$). Aging rates normalized in 48.3 % of surveyed AH patients following therapy according to both methods of assessment (delta age based on proprietary BA assessment and $\Delta BA3$). The study demonstrated that the proportion of patients experiencing premature aging decreased the most in the metformin group (from 95 % to 45 %), compared to the rosuvastatin group (from 85 % to 45 %) and the group receiving only standard therapy without rosuvastatin or metformin (from 80 % to

40 %)—according to the proprietary BA assessment. According to DNAm PhenoAge calculation, the reduction was from 65 % to 10 % in the metformin group, from 50 % to 15 % in the rosuvastatin group, and from 25 % to 20 % in the group without metformin and rosuvastatin. Thus, lifestyle correction, antihypertensive therapy, particularly with the addition of metformin or rosuvastatin, contributes to reducing aging rates among patients with arterial hypertension.

The main provisions and conclusions of the dissertation are implemented in the practice of medical and preventive institutions of Ukraine: Municipal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Center", Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosofsky Poltava Regional Council", Municipal Non-Profit Enterprise "Transcarpathian Regional Clinical Center of Cardiology and Cardiac Surgery of the Transcarpathian Regional Council", clinical and diagnostic therapeutic department of the L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Key words: premature aging, biological age, rates of aging, arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, oxidative stress, markers of redox disorders, sirtuin gene 1 (SIRT1) and superoxide dismutase 2 gene (SOD2).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Сучасний погляд на механізми розвитку оксидативного стресу і його біомаркери при найбільш поширених неінфекційних захворюваннях. Український терапевтичний журнал. 2020 Feb 5;(1):51-61. doi: 10.30978/UTJ2020-1-51 *(Здобувачем проведено оглядовий аналіз даних, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку)*
2. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. Arterial hypertension. 2021;25(3):127-34. doi: 10.5603/АН.а2021.0022 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
3. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension and subclinical hypothyroidism. Zaporozhye Medical Journal. 2021 Oct 29;23(6):800-5. doi: 10.14739/2310-1210.2021.6.232495 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
4. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Assessment of oxidative status and inflammation in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism and their relationship to aging rates. Український терапевтичний журнал. 2021;(2):21-26. doi: 10.30978/UTJ2021-2-21 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
5. Радченко АО, Колеснікова ОВ. Зв'язок антиоксидантного захисту з

календарним та біологічним віком у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Medical Science of Ukraine*. 2021;17(2):53-58. doi: 10.32345/2664-4738.2.2021.08 (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)

6. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Роль поліморфізму SOD2 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. *Терапевтика*. 2021 Nov 16;2(3):34-40. doi: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.34 (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)

7. Radchenko AO, Kolesnikova OV. SIRT1 (RS7069102) and SOD2 (RS4880) genetic variants as a modifier of cardiometabolic profile in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *EuroMediterranean Biomedical Journal*. 2022;17(40):186-191. doi: 10.3269/1970-5492.2022.17.40 (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)

8. Radchenko A.O., Kolesnikova O.V. Evaluation of metabolic disorders and aging rates depending on SIRT1 polymorphism in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *Медичні перспективи*. 2022;(4):95-99. doi:10.26641/2307-0404.2022.4.271180 (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)

9. Радченко АО, Колеснікова ОВ. Відмінності в темпі старіння пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом залежно від методу розрахунку. *Український терапевтичний журнал*. 2024;(1):21-28. doi: 10.30978/UTJ2024-1-21 (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено

обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Особливості змін антиоксидативного стресу в поєднанні з порушеннями ліпідного та вуглеводного профілю у хворих на артеріальну гіпертензію та субклінічний гіпотиреоз. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у полі профільній лікарні»; 2020 Травн 22; Харків. Харків; 2020; с. 49. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

11. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Relationship between aging rates and clinical biochemical parameters in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. В: Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних, присвячену Дню Науки; 2020 Травн 22; Харків. Харків; 2020; с. 64. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

12. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Бондар ТМ, Потапенко АВ, Радченко А. О. Лавренко Т. А. Довжина теломер як маркер біологічного віку у пацієнтів з помірним серцево-судинним ризиком. В: Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю; 2020 Лист 4; Харків [Електронний ресурс]. Харків; 2020; с. 63. Режим доступу: https://therapy.org.ua/files/tezu_04_11_2020.pdf *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

13. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Оцінка біологічного віку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю; 2020 Лист 4; Харків [Електронний ресурс]. Харків; 2020; с. 65. Режим доступу: https://therapy.org.ua/files/tezu_04_11_2020.pdf (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)
14. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Оцінка індексу стеатозу печінки та його зв'язку з темпами старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: III Міжнародна науково-практ. конференція «Інформаційні системи та технології в медицині»; 2020 Лист 26-27; Харків. Харків; 2020; с.128-129 (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)
15. Kolesnikova O, Radchenko A. Premature aging assessment in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. European Geriatric Medicine: Abstracts of the 16th International E-Congress of the European Geriatric Medicine Society 2020 7–9 October. 2020;11 (Suppl 1):S154-S155. PM95. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)
16. Kolesnikova OV, Radchenko AO. Biological age as indicator of atherogenic changes due to subclinical hypothyroidism in patients with arterial hypertension. Atherosclerosis. 2021;331(Suppl.):e94. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)
17. Kolesnikova O, Radchenko A, Galchinskaya V. Association Between Insulin Resistance and Other Metabolic Risk Factors in Patients with Hypertension and Subclinical Hypothyroidism. Metabolism-Clinical and Experimental. 2021;116 (Suppl):P.47, P0116. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено

електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)

18. Колеснікова ОВ., Радченко АО. Особливості метаболічних параметрів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом залежно від віку. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання); 2021 Бер 4 –5; Харків. Харків; 2021; с. 150-151. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

19. Колеснікова ОВ., Радченко АО. Оцінка тиреоїдної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від темпів старіння. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 72. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

20. Радченко АО, Колеснікова ОВ. Зв'язок між показниками оксидативного стресу і ліпідним профілем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2021 Трав 21; Харків. Харків; 2021; с. 38. Режим доступу: <https://therapy.org.ua/files/tezu21-05-2021.pdf> *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

21. Радченко О. Вікові особливості ліпідного профілю та оксидативного стану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності субклінічного гіпотиреозу. Український кардіологічний журнал: матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України, Київ, 21-24 вересня 2021 р. 2021; 28 (Додаток 1):

128-129. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

22. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Новий метод оцінки темпів старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (ІСМ–2021): зб. наук. пр. Харків : Нац. аерокосм.ун-т ім. М. Є. Жуковського «Харків. авіац. ін-т»; 2021; с. 152-154. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

23. Kolesnikova OV, Radchenko AO, Zaprovalna OE, Potapenko AV. Age-associated changes in the vascular wall in patients with arterial hypertension with subclinical hypothyroidism. *Atherosclerosis*. 2022;355: 32. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

24. Радченко АО. Біологічний вік та кардіометаболічний профіль пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки та 30-ти річчю Національної академії медичних наук України; 2023 Трав 24; Харків. Харків; 2023; с. 21.

Режим доступу:
https://therapy.org.ua/files/Tezy_molodyth_vchenyth_NIT_24_05_23.pdf *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

25. Радченко АО. Асоціація стану щитоподібної залози з темпами старіння у пацієнтів на артеріальну гіпертензію. Український кардіологічний журнал: матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України, Київ, 20-23 вересня 2022. 2022;29 (1):79. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів,*

підготовлено тези до друку)

26. Kolesnikova O, Radchenko A, Zaprovalna O, Chupina V. Differences in lipid and carbohydrate profiles in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism depending on the SIRT1 RS7069102 polymorphism. *Atherosclerosis*. 2023;379:S132-S133. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

27. Колеснікова ОВ, Радченко АО, винахідники; Державна установа Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України. Спосіб визначення біологічного віку та швидкості старіння. Заявка № а 2021 07048. Бюлетень № 24. Опубліковано 14 червня 2023 року. *(Здобувачем проведено збір матеріалів, подано заявку на патент на винахід, оформлено формулу винаходу)*

28. Kolesnikova O, Radchenko A. Endothelial Dysfunction: Association with Age, Diagnosis, Treatment. *OAJ Gerontol & Geriatric Med*. 2022;6(5):555696. doi: 10.19080/OAJGGM.2022.06.555696 *(Здобувачем проведено оглядовий аналіз даних, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*

29. Колеснікова ОВ, Радченко АО, Запровальна О.Є. Діагностична цінність антропометричних показників і складу тіла як індикаторів темпу старіння та коморбідності у пацієнтів з кардіометаболічними захворюваннями. *Український терапевтичний журнал*.2023;(2):25-33. doi: 10.30978/UTJ2023-2-25 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*

30. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Радченко АО. Асоціація антропометричного та оксидативного статусу з темпами старіння у хворих на

артеріальну гіпертензію. Український терапевтичний журнал. 2022;(3-4):6-14. doi: 10.30978/UTJ2022-3-6 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпретацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*

ЗМІСТ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	40
1.1. Біологічний вік і основні маркери передчасного старіння.....	40
1.2. Фактори кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом.....	45
1.3. Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом.....	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	65
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	65
2.2. Методи обстеження і розрахунку.....	81
2.2.1 Клініко-біохімічні та імуноферментні дослідження	81
2.2.2 Колориметричні методи для оцінки оксидативного стресу.....	83
2.2.3 Молекулярно-генетичні методи.....	84
2.2.4. Методи оцінки темпів старіння.....	85
2.2.5. Методи статистичної обробки	86
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	88
3.1. Стратифікація кардіометаболічного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом в різних вікових групах	88
3.2. Оцінка оксидативного статусу, запальних процесів та їх зв'язок з темпами старіння	99
3.3. Роль поліморфізму гена сиртуїну 1 (SIRT1) в регуляції кардіометаболічних процесів поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу.....	120
3.4. Поліморфні варіації гена супероксиддисмутази 2 (SOD2) та їх вплив на	

коморбідний перебіг артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу... 132

3.5. Частота поліморфізму генів SIRT1 і SOD2 та її зв'язок з антиоксидантною активністю, маркерами запалення, вмістом сиртуїну, кардіометаболічними факторами ризику та біологічним віком за умов коморбідності артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу. 139

3.6. Діагностичний алгоритм оцінки категорії ризику передчасного старіння серед хворих з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом та оптимізація лікувально-профілактичних заходів. 147

3.6.1. Власний спосіб оцінки біологічного віку серед хворих з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. 147

3.6.2. Алгоритм оцінки ризику передчасного старіння серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. 155

3.6.3. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом категорії високого ризику передчасного старіння. 159

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....175

ВИСНОВКИ184

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....187

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ188

ДОДАТКИ.....209

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ΔBV – дельта віку

AG - артеріальна гіпертензія

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

АТд – діастолічний артеріальний тиск

АТс – систолічний артеріальний тиск

АтТПО – антитіла до тироїдної пероксидази

АФК – активні форми кисню

БВ – біологічний вік

БВ1 – біологічний вік розрахованих на основі даних об'єктивного обстеження

БВ2 – біологічний вік розрахований відповідно до антропометричних даних

БВ3 – біологічний вік за результатами клініко-біохімічних показників

БВ4 – біологічний вік розрахований за власним методом

ВТ – вага тіла

ДЛ – дисліпідемія

ЕД – ендотеліальна дисфункція

З – зріст

ЗАА – загальна антиоксидантна активність

ЗГП – загальні гідропероксиди

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КВ – календарний вік

КВР – кардіоваскулярний ризик

ЛФ – лужна фосфатаза

ЛФ – лужна фосфатаза

МС – метаболічний синдром
МТ – маса тіла
ОкС - оксидативний стрес
ОС – об'єм/окружність стегон
ОТ – об'єм/окружність талії
ПСС – передчасне судинне старіння
СГ - субклінічний гіпотиреоз
СН – серцева недостатність
СРП – С-реактивний протеїн
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТЗ – вільний трийодтиронін
Т4 – вільний тироксин
ТГ – тригліцериди
ТМБ – тетраметилбензидіну дігідрохлорид
ТТГ – тиреотропний гормон
ФВ – фенотипічний вік
ФНП – фактор некрозу пухлини альфа
ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС-ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД – цукровий діабет
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ШПХ – швидкість пульсової хвилі
DALY – кількість років життя, втрачених внаслідок інвалідності та передчасної смертності
FMD – дилатації плечової артерії опосередкованої течією крові
HbA1c – глікозильований гемоглобін
НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності
LYM – кількість лімфоцитів у відсотках
MCV – середній об'єм еритроцита

RDW – ширина розподілу еритроцитів

SIRT1 – сиртуїн 1

SOD2 – супероксиддисмутаза 2

T-SOD – супероксиддисмутаза загальна

WBC – кількості лейкоцитів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вік - один з найбільш важливих факторів ризику ряду захворювань з несприятливим для життя прогнозом, в тому числі і серцево-судинних. Однак хронологічний (календарний) вік (КВ) не завжди відповідає біологічному (БВ), що проявляється у відмінностях в стані здоров'я і функціональному статусі [1-4]. Люди з прискореним темпом старіння порівняно з однолітками, у яких КВ відповідає чи менше БВ, мають знижену фізичну працездатність, демонструють зниження когнітивного стану, погіршене самопочуття та виглядають старшими, окрім того частота випадків ускладнень наявних захворювань, інвалідизації та смертності теж збільшується серед цієї категорії людей [5-8]. Причинами різної швидкості старіння можуть бути генетичні та епігенетичні фактори, а також фактори зовнішнього середовища [9-13]. Оцінка впливу передчасного старіння на кардіоваскулярний ризик (КВР) є визначальним інструментом впливу на поліпшення здоров'я і зниження показників захворюваності та смертності населення. Оскільки багато ефектів кардіоваскулярного старіння можуть бути відстрочені або ослаблені змінами в способі життя, або доступними в даний час лікарськими засобами, то дослідження в цьому напрямку є перспективними в профілактичній медицині [14-18]. Для визначення темпів старіння широко досліджуються антропометричні показники, лабораторні маркери (склад периферичної крові та різні метаболічні показники), інструментальні параметри (товщина комплексу інтима-медіа, дані ехокардіографії та інші), генетичні особливості (рівень метилювання ДНК, довжина теломер), різноманітні комп'ютерні моделі з використанням штучного інтелекту [19-23]. Проте їх специфічність, чутливість та особливо доступність різняться в клінічній практиці. Тому актуальним залишається пошук індексу або шкали, які б спростили розрахунок БВ та надали змогу ефективно оцінювати темпи старіння в рутинній практиці лікаря з метою виявлення груп ризику та попередження розвитку ускладнень у цієї категорії людей.

Метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, дисліпідемію,

резистентність до інсуліну та гіперінсулінемію, індукують взаємопов'язані процеси у стінці судин та сприяють посиленню окислювального стресу, апоптозу та проникності судин, сприяючи кардіоваскулярному старінню та підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ускладнень з боку органів-мішені за допомогою безлічі механізмів. Вже доведено, що цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки та інші захворювання сприяють розвитку передчасного старіння [24-27]. Проте даних щодо впливу гіпотиреозу, особливо субклінічного, на БВ досі недостатньо для розуміння взаємозв'язку між ними, а сам механізм впливу залишається недостатньо вивченим [28-31].

Разом з цим, поширеність гіпотиреозу в Україні також зростає в останні роки. Кожен рік 5 % випадків субклінічного гіпотиреозу (СГ) переходять у клінічну форму. Поширеність СГ серед населення становить близько 10 %, підвищуючись до 18 % –22 % у літніх людей [32-34]. Дані щодо впливу СГ на прогресування і смертність від ССЗ, в тому числі АГ, досить суперечливі і відрізняються у різних вікових групах. Зважаючи на відсутність клінічних проявів в переважній більшості випадків СГ, діагностика захворювання зазвичай відбувається на етапі маніфестації [35-38]. Тому важливо правильно оцінювати вплив СГ на формування КВР і передчасного старіння для оптимізації профілактичних заходів для загальної популяції населення та для пацієнтів з вже наявними ССЗ.

Найбільш розповсюдженим захворюванням серцево-судинної системи як у всьому світі, так і в Україні є АГ. В 2017 р. в Україні зареєстровано 10,357 млн хворих на АГ. На долю АГ припадає від 1/4 до 1/2 усіх випадків смерті від патології органів кровообігу [39]. Підвищення артеріального тиску (АТ) є причиною 9,4 млн випадків смерті у світі, що становить 12,8 % загальної кількості. В Україні за даними Глобальної обсерваторії підвищений АТ мають 34,9 % чоловіків та 30,4 % жінок віком 18 років і старше. Стандартизовані за віком показники становлять 32,3 % та 22,3 % дорослого чоловічого та жіночого населення [40]. Тому оптимізація існуючих алгоритмів профілактичних заходів і медикаментозного лікування на ранніх етапах розвитку АГ з метою попередження

кардіоваскулярних ускладнень залишається актуальним питанням.

Поєднаний перебіг СГ і АГ може призводити до пришвидшення темпів передчасного старіння та формування кардіоваскулярних ускладнень, що стає причиною негативного впливу на якість життя пацієнтів. Відомо, що порушення відповіді на оксидативний стрес та запалення низьких градацій, є важливим фактором патогенезу обох захворювань. Проте достовірні дані щодо цих порушень у пацієнтів з поєднаною патологією АГ та СГ на ранніх етапах захворювання та їх впливу на розвиток судинного старіння та вплив на вже відомі фактори КВР дуже обмежені і суттєво відрізняються відповідно до результатів різних авторів [41-45].

Необхідним для ранньої профілактики передчасного старіння є виявлення змін у досліджуваних параметрах, пов'язаних з БВ, ще до розвитку захворювань, асоційованих з віком або появи коморбідних станів. Тому дослідження має на меті вивчення популяції людей молодого та середнього віку, згідно до класифікації ВОЗ (2012).

Отримані дані зможуть розширити наші уявлення про механізми передчасного старіння та формування КВР, а також індивідуалізувати на цій основі профілактичні та лікувальні заходи цієї категорії пацієнтів з метою покращення якості життя та прогнозу для працездатності.

Важливою у судинному гомеостазі та ССЗ є роль сиртуїнів, оскільки всі вони, експресуються на судинному рівні, беруть участь у нормальних та патологічних процесах у судинах. Залучення Sirt1 до регуляції інсуліну, а також холестерину, жирних кислот та гомеостазу глюкози пов'язано із ожирінням, діабетом, ССЗ та врешті-решт хворобою Альцгеймера. Експресія та активність ферментів SIRT є високочутливими до різноманітних факторів. SIRT1 є високочутливим до клітинних реактивних форм кисню (АФК), забезпечує кардіозахист та підтримку судинної функції, протидіючи окислювальному стресу і запаленню низьких градацій, що є ключовими механізмами, що відбуваються в артерії з віком. SIRT1 інгібує апоптоз кардіоміоцитів і регулює серцевий енергетичний обмін. Деякі автори вважають, що захисний ефект SIRT1 на серце щодо окисного стресу в

серці залежить від концентрації [46-50].

SIRT1 впливає на перебіг гіпотиреозу, але механізм не є достатньо вивченим. Відомо, що гіпотиреоз супроводжується окислювальним стресом [51]. У дослідженні Al-Khaldi A., Sultan S. (2019) виявили, що рівні експресії мРНК SIRT1 знижувались у пацієнтів з гіпотиреозом та ЦД, тоді як експресія SOD2 збільшувалася на рівнях мРНК та білка у всіх групах порівняно з рівнями в контрольній групі [51].

У мультिवаріантному аналізі Casarotto A. A. F. et al. (2019) наявність дисліпідемії виявилася статистично достовірною у більшій кількості людей (42 % бразильців) з поліморфізмом rs7895833 гену SIRT1 [53]. Літні люди, носії мутантного гомозиготного генотипу (GG) для rs7069102 мали значно вищий рівень індексу ОкС, ніж у дорослих та дітей, що може свідчити на користь зв'язку між мутантним алелем (G) генотипу та окислювальним стресом, окрім того літні люди з усіма типами генотипів, мали значно вищий рівень SIRT1, порівняно з дорослими та дітьми, що може свідчити на користь збільшення рівня SIRT1 як фактору ризику передчасного старіння у пацієнтів. [54]. Частоти генотипу GG та G-алелі rs7069102 C/G були значно вищими у пацієнтів з ЦД 2 типу з та без АГ порівняно з контрольною групою (без АГ та ЦД) у єгипетського населення [55]. Figarska et al. (2013) не виявили достовірної асоціації між генотипами та ризиком смертності для rs7069102 серед населення Нідерландів [56].

Хоча SNP rs4880 є найбільш вивченим серед SOD2, результати різних досліджень щодо впливу на розвиток оксидативного стресу при різних захворюваннях суперечливі. Поліморфізм SOD2 (Val16Ala або rs4880) є незалежним фактором ризику розвитку захворювання коронарних артерій у населення Китаю [57]. Носії 47C>T SOD2 (rs4880) з ожирінням проявляють різні результати клінічних, біохімічних та антропометричних показників після харчового втручання, залежно від антиоксидантного генетичного фону ферментів SOD та CAT [58].

Активатори SIRT1, такі як ресвератрол і SRT1720, усувають окислювальний стрес серця при діабеті, захищають ЕК від пошкодження фактором некрозу

пухлини- α (TNF- α) та зменшують ступінь ендотеліальної дисфункції судин. Добавка ресвератролу у пацієнтів, які перенесли Т2ДМ rs12778366 поліморфізм асоціювався із низьким рівнем експресії SIRT1, але відсутні відмінності в їх метаболічних або запальних змінних [59].

Відомі на теперішній час дані досить відрізняються в різних дослідженнях, особливо результати різняться залежно від віку. Все це є передумовою для пошуку нових способів ранньої діагностики, мішеней терапевтичного впливу і забезпечення індивідуального підходу доля профілактики раннього судинного старіння і ССЗ у цієї категорії пацієнтів.

Наведені дані стали підставою до проведення означеної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи відділу вивчення процесів старіння та профілактики метаболічно-асоційованих захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Визначити вплив генетичних та епігенетичних факторів на розвиток передчасного старіння при метаболічно-асоційованих захворюваннях та розробити персоналізовані підходи до їх профілактики» (№ держ. реєстрації 0120U000067).

Матеріали клінічного дослідження були розглянуті на засіданні комісії з біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 11 від 17.10.2019 р.). Члени комісії дійшли узгодженої думки, що протокол дослідження, процедура залучення та інформування учасників дослідження відповідають біоетичним нормам та правилам, прийнятим міжнародним співтовариством та українським законодавством; проведене дослідження відповідає сучасним етичним нормам та принципам проведення клінічних досліджень.

Мета дослідження: підвищити ефективність ранньої діагностики передчасного старіння у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом на підставі визначення окремих патогенетичних механізмів його розвитку з оцінкою маркерів запалення (С-реактивного протеїну,

фактора некрозу пухлини альфа), маркерів оксидативного стресу (загальної супероксиддисмутази, загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності), індикаторів старіння (біологічного віку, сиртуїну 1) та поліморфізмів генів сиртуїну 1 та супероксиддисмутази 2.

Для реалізації цієї мети були сформовані наступні завдання:

1. Визначити частоту кардіометаболічних факторів ризику, таких як інсулінорезистентність, дисліпідемія, ожиріння, у пацієнтів різних вікових груп (від 25 років до 44 років; від 45 років до 59 років) без наявних захворювань, у пацієнтів з АГ помірного ступеня ризику та у хворих з АГ помірного ступеня ризику в поєднанні з СГ;
2. Визначити антиоксидантну активність, маркери запалення (С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлини- α), вміст сиртуїну 1.
3. Визначити БВ у всіх пацієнтів, та оцінити темпи старіння.
4. Співставити результати антиоксидантної активності, маркерів запалення, вмісту сиртуїну з поліморфними варіантами генів супероксиддисмутази 2 (SOD2 rs4880), сиртуїну 1 (SIRT1 rs7069102), БВ та кардіометаболічними факторами ризику та оцінити їх вплив;
5. Розробити алгоритм ранньої діагностики старіння, який передбачає його темпи (прискорені та уповільнені) у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ;
6. Оптимізувати лікувально-профілактичні заходи у хворих з АГ у поєднанні з СГ на підставі виявлених порушень.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія у поєднанні субклінічним гіпотиреозом.

Предмет дослідження: клінічні прояви артеріальної гіпертензії у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом, антропометричні характеристики, вуглеводний, ліпідний та тиреоїдний статус, окисний стан та антиоксидантна активність, генетичний поліморфізм та індикатори передчасного старіння.

Методи дослідження: стандартизовані загальноклінічні, біохімічні, генетичні, інструментальні та статистичні.

Діагностику АГ проводили за рекомендаціями Європейського товариства з

АГ (ESH) (2018) та на основі клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2017) з урахуванням класифікації ступеня та стадії АГ, ризику АГ (стратифікація ризику для оцінки прогнозу АГ). Проводили вимірювання АТ у стандартних умовах на обох руках та реєстрували ЕКГ в 12-ти відведеннях. Для оцінки сумарного КВР в якості одного з критеріїв набору пацієнтів використовували шкалу SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation). СГ було діагностовано згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013) і консультації ендокринолога.

Антропометричне обстеження всіх пацієнтів натще включало вимірювання зросту, маси тіла (МТ) за допомогою монітора складу тіла моделі OMRON BF 511, об'єма стегон (ОС), об'єма талії (ОТ) та обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Клінічний аналіз крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі MYTHIC18. Забір крові для імуноферментних та біохімічних досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакуумні пробірки (вакутайнери) з гелем та активатором згортання для отримання сироватки та з K_3EDTA – плазми крові. Вміст у сироватці крові інсуліну, СРП, ФНП- α , тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного, тироксину вільного, антитіл до тиреоїдної пероксидази (АтТПО) та сиртуїну 1 (SIRT1) визначали імуноферментним методом з використанням відповідних наборів реактивів: «Insulin ELISA» (Cat. No EIA-2935) виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина), «C-Reactive Protein HS ELISA» (Cat. No EIA-3954) виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина), «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Кат. No A-8756) виробництва «Вектор-Бест-Україна», «ТироїдІФА-ТТГ» (Кат. No 100-11), «ТироїдІФА-вільний Т3» (Кат. No 100-36), «ТироїдІФА-вільний Т4» (Кат. No 100-09), «ТироїдІФА-атТПО» (Кат. No 100-13) виробництва «Alkor Bio Group», «Human SIRT1 (Sirtuin 1) ELISA Kit» (Cat. No E-EL-H1546) виробництва «Elabscience» (КНР).

Активність загальної супероксиддисмутази (T-SOD) в сироватці крові визначали колориметричним методом (за перетворенням солі тетразолію WST-1

(4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene sulfonate) у формазан) з використанням набору реактивів «Total Superoxide Dismutase (T-SOD) Activity Assay Kit» виробництва «Elabscience» (КНР). Прооксидантно-антиоксидантний баланс сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту загальних гідропероксидів (ЗГП) та загальної антиоксидантної активності (ЗАА). Вміст ЗГП визначали колориметричним методом в реакції з пероксидазою хрому з використанням у якості хромогенного субстрату 3,3,5,5-тетраметилбензидіну дігідрохлориду (ТМБ). ЗАА визначали колориметричним методом за реакцією з персульфатом амонію з використанням ТМБ у якості хромогенного субстрату. Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США) (зав. №501322057FSE, 2012 р. вип.).

Генотипування поліморфних сайтів: С47Т (rs4880) гена супероксиддисмутази (*SOD2*) та С/Г (rs7069102) гена сиртуїну (*SIRT1*), проводили методом ПЛР в режимі реального часу з використанням алель-специфічних зондів за допомогою відповідних наборів реактивів «SNP-Скрин» виробництва «Синтол». Ампліфікацію при проведенні ПЛР-досліджень здійснювали з використанням Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур) (Зав. № СТ 014010, 785 BR11304, 2015 р. вип.). Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software. ДНК зі зразків крові виділяли з використанням наборів реагентів «ДНК-сорб В» виробництва «Амплісенс». Мононуклеарні клітини виділяли з 5 мл крові з К₃EDТА методом градієнтного центрифугування (не менше 10⁵ – 10⁶ клітин на зразок), аліквотували.

Для оцінки темпів старіння всім пацієнтам обчислювали БВ за трьома різними методами, які можуть бути застосовані в рутинній практиці. До них належали розрахунок БВ за даними об'єктивного обстеження (Войтенко В.П. та ін., 1989), за антропометричними даними (Горелкін О.Г., Пінхасов Б.Б, 2010) (БВ₂), та розрахунок фенотипічного віку (Левін М.Е. та ін., 2018). Темпи старіння визначали на основі розрахунку різниці між БВ і КВ (ΔБВ).

Проведено статистичний аналіз за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows и STATISTICA (GRDKR-JFFPD-B34B-3GBV9-QTTHJ серійний № X12-53766) for Windows.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані щодо клінічного фенотипу АГ у поєднанні з СГ, характерною ознакою якого є змінені кардіометаболічні показники з високою розповсюдженістю надлишкової ваги, ожиріння та гіперліпідемії за рахунок холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності незалежно від віку, знижене порівняно з ізольованим перебігом АГ співвідношення окружності талії до стегон та підвищена розповсюдженість інсулінорезистентності серед хворих молодого, але не середнього, віку.

Визначено, що АГ у поєднанні з СГ є предиктором виникнення порушень перебігу основних механізмів старіння: окисно-відновних порушень та прозапального стану, - з ризиком розвитку передчасного старіння. За результатами комплексного обстеження хворих стратифіковано сукупний кардіометаболічний ризик з урахуванням індикаторів старіння у хворих з поєднаним перебігом АГ та СГ.

Розширено уявлення про патогенетичний вплив маркерів запалення (С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини альфа), окисно-відновних порушень (загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності, загальної супероксиддисмутази) на темпи настання та прогресування старіння у хворих з АГ у поєднанні з СГ залежно від вікової категорії.

Вперше в українській популяції визначена частота зустрічальності поліморфних варіантів rs7069102 гена SIRT1 та rs4880 гена SOD2, зміни в яких передбачають схильність до формування ранніх кардіометаболічних порушень та прискорюють темпи настання старіння. Встановлено зв'язок між носійством G-алелю rs7069102 гена SIRT1 та формуванням більш несприятливого кардіометаболічного профілю, однак більш повільних темпів старіння порівняно з іншими генотипами, а також зв'язок між генотипом C/C rs4880 гена SOD2 та формуванням більш несприятливого кардіометаболічного профілю та прискорених темпів старіння порівняно з іншими генотипами.

Результати роботи вперше дозволили у хворих з коморбідним перебігом АГ у поєднанні з СГ визначити два різновиди клінічних фенотипів старіння: нормальне/уповільнене та прискорене, - за результатами оцінки БВ за власним способом, який включає визначення тиреотропного гормону та рівня загальних гідропероксидів, які не використовувалися раніше у калькуляторах темпів старіння.

Розроблено алгоритм оцінки ризику передчасного старіння серед хворих з АГ у поєднанні СГ.

На підставі визначення категорій ризику передчасного старіння у пацієнтів з АГ у поєднанні СГ запропоновано шляхи оптимізації лікувально-профілактичних заходів. За наявності відповідних клінічних показань призначення метформіну та розувастатину у пацієнтів з ризиком передчасного старіння має бути рекомендованим не тільки з метою зниження кардіометаболічних ризиків, але і в якості терапії, яка дозволяє уповільнити швидкість старіння. Покращення балансу окисно-відновних процесів є обов'язковою складовою в використанні додаткових лікувально-профілактичних заходів.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та обґрунтовано необхідність застосування алгоритму оцінки ризику передчасного старіння у пацієнтів з АГ та СГ. Визначення ризику передчасного старіння на основі оцінки БВ за даними антропометричного профілю, клініко-біохімічних показників, рівня тиреотропного гормону та загальних пероксидів дає змогу лікарям терапевтичних, кардіологічних та ендокринологічних напрямків проводити ранню діагностику (скринінг) передчасного старіння, ефективно стратифікувати пацієнтів з ризиком прискорених темпів старіння та надає можливість лікарям практичної ланки охорони здоров'я призначати персоналізовані лікувально-профілактичних заходи з урахуванням кардіометаболічних порушень з метою уповільнення темпів старіння у пацієнтів на АГ в поєднанні з СГ залежно від віку та статі.

Комплексне дослідження хворих з включенням загальної антиоксидантної активності, рівня загальної супероксиддисмутази, С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини альфа та визначення поліморфних варіантів генів

rs7069102 гена SIRT1 та rs4880 гена SOD2 надає додаткові критерії оцінювання щодо уповільнених темпів старіння, що сприятиме оптимізації кардіометаболічного моніторингу у хворих на АГ з СГ.

Вчасне виявлення та корекція кардіометаболічних факторів ризику, особливо на тлі терапії метформіном та розувастатином, та оцінка маркерів прозапального стану (С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлини альфа), окисно-відновних порушень (загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності, загальної супероксиддисмутази) дозволяє лікарям-терапевтам, кардіологам, ендокринологам та сімейним лікарям не тільки зменшити кардіоваскулярний ризик та частоту пов'язаних з цим ускладнень, але й удосконалити клінічний моніторинг ранніх проявів передчасного старіння та використовувати ці дані у якості індикаторів ефективності лікування у системі індивідуальної оцінки перебігу поєданого перебігу АГ та СГ.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практику відділень КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфософського Полтавської обласної ради», КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії Закарпатської обласної ради», клініко-діагностичного терапевтичного відділення ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено напрямок дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук за темою роботи, розроблено дизайн дослідження; проведено набір хворих, їх клінічне обстеження, проаналізовано результати лабораторних та інструментальних досліджень. Самостійно підготовлена база даних, виконана статистична обробка та аналіз результатів дослідження. Особисто здобувачем було проведено узагальнення отриманих даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій, здійснено впровадження результатів у практичну діяльність закладів охорони здоров'я та навчальний процес.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були оприлюднені в матеріалах наступних конференцій: науково-практична

конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена дню науки «Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців» - 24 травня 2023, XXIII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 20-23 вересня 2022 р., міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» ISM–2021, м. Харків, 25 листопада 2021 р., XXII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 21-24 вересня 2021 р., науково-практична онлайн-конференція молодих вчених з міжнародною участю «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання відкриття і досягнення», присвяченій Дню науки, м. Харків, 21 травня 2021 р., 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 з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання), Харків, 4 –5 березня 2021 р., міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (ISM–2020), м. Харків, 26 листопада, 2020 р., науковий симпозиум з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя», м. Харків, 4 листопада 2020 р., науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвячена Дню науки, м. Харків 22 травня 2020 р., науково-практична конференції з міжнародною участю «Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у полі профільній лікарні», м. Харків, 22 травня 2020 року, а також на європейських регулярних щорічних конференціях EAS Congress 2023, EAS Congress 2022, EAS Congress 2021, EAS Congress 2020, 16th International E-Congress of the European Geriatric Medicine Society 2020.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 30 наукових праць, серед яких 9 статей, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (з них 1 – у фаховому виданні, 1 – у науковому виданні України та 7 – у виданнях, що індексуються в базі даних SCOPUS та Web of Science); 17 тез в

матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів. Отримано рішення про видачу патенту на винахід, що стосується заявки № а202107048 від 09.12.2021 р.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 227 сторінках машинописного тексту; складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 180 наукових праць (6 – кирилицею, 174 – латиницею), 3 додатки. Роботу ілюстровано 19 таблицями, 16 рисунками, в тому числі 1 схемою.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Біологічний вік і основні маркери передчасного старіння

Артеріальна гіпертензія (АГ) та субклінічний гіпотиреоз (СТ) мають схожі механізми розвитку з процесами старіння, в тому числі і судинного старіння. До них належать розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД), запалення низьких градацій та підвищення активності процесів оксидативного стресу (ОкС) і, як наслідок, порушення різноманітних сигнальних шляхів [35, 60, 61]. Темпи, вираженість і час появи цих процесів можуть відрізнятися у пацієнтів в залежності від наявності супутніх захворювань та інших факторів. Особливе місце серед патологічних процесів, асоційованих з віком займає васкулярне (або «судинне») старіння. У процесі судинного старіння на сьогодні розглядаються три основні чинники: порушення сигнальних шляхів оксиду азоту, ОС та запалення низьких градацій.

Календарний вік (КВ) є загальноживаним індикатором старіння, але він не завжди відображає ступінь вираженості як процесів старіння в цілому, так і безпосередньо васкулярного старіння. Темпи старіння і, як наслідок, тривалість життя можуть суттєво відрізнятися у людей з подібним календарним віком внаслідок різноманіття генетичних та епігенетичних факторів. Тому в якості маркера нормальних темпів старіння використовують БВ, який залежить не тільки від КВ, але і від функціонального і структурного стану організму. Вважається, що чим менший БВ людини в порівнянні з його КВ, тим менший у неї ризик розвитку вік-асоційованих захворювань і тим більше очікувана тривалість життя. Оскільки багато ефектів кардіоваскулярного старіння можуть бути відстрочені або ослаблені змінами в способі життя, або доступними в даний час лікарськими засобами, то дослідження в цьому напрямку є перспективними в профілактичній медицині з метою покращення діагностики передчасного старіння населення. Існує багато різних формул і методів для розрахунку БВ. Для визначення темпів старіння широко досліджуються антропометричні показники,

лабораторні маркери (склад периферичної крові та різні метаболічні показники), інструментальні параметри (товщина інтимо-медіа-комплексу, дані ехокардіографії та інші), генетичні особливості (рівень метилювання ДНК, довжина теломер). Найбільш відомими та точними вважають епігенетичні годинники Ханнума (2013) та Хорварта (2013) на основі даних метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти. Проте такі способи внаслідок надзвичайно високої вартості не можуть бути використані в рутинній практиці лікаря та переважною більшістю вітчизняних науковців.

Отож, специфічність, чутливість та особливо доступність (в тому числі і вартість) оцінки БВ та темпів старіння різняться в клінічній практиці. Тому актуальним залишається пошук індексу або шкали, які б спростили розрахунок БВ та надали змогу ефективно оцінювати темпи старіння в рутинній практиці лікаря. Пошук БВ, який би був пов'язаний з кардіометаболічними параметрами та основними механізмами старіння, а саме маркерами ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, запалення низьких градацій, активно продовжується. Особливості цих процесів у пацієнтів з ССЗ та СГ розглянуті далі.

Судинне старіння артерій великого калібру характеризується зниженням вмісту еластину, а також збільшенням вмісту колагену, що в сукупності збільшує жорсткість артерій. Отримані дані за останні роки досліджень та краще розуміння цих процесів призвело до появи терміну передчасного судинного старіння (ПСС) у суб'єктів з більш високою жорсткістю артерій, ніж очікувалося для їх віку та статі. Структурно ПСС можна розглядати як неадекватну здатність відновлювати пошкодження артерій у відповідь на різні механічні, метаболічні та хімічні навантаження. Найбільш поширеним неінвазивним маркером ПСС є вимірювання жорсткості артерій. Окрім того, жорсткість судин є біомаркером ССЗ, який відображає наслідок тривалого сумісного впливу усіх ідентифікованих та неідентифікованих факторів КВР [62]. Cunha та ін. досліджували особливості ПСС у популяції північної Португалії, району, де реєструється особливо висока поширеність АГ та частота інсульту, порівняно з іншими пацієнтами південної Європи. Було виявлено, що загальна поширеність ПСС була вищою, ніж

очікувалося, у цій так званій зоні низького серцево-судинного ризику: 12,5 %. Більш того, 26,1 % осіб до 30 років з ПСС, і 40,2 % осіб у цій віковій категорії мали значення швидкості пульсової хвилі (ШПХ) вище 90-го перцентиллю. Таким чином, були виявлені високі показники поширеності ПСС та помітні великі ураження артерій у молодих людей, серед яких великий відсоток пацієнтів страждав від АГ [62]. Тому можна сказати, що цей показник досить чутливий для того, щоб стати не тільки маркером патологічних порушень у пацієнтів з низьким та помірним КВР молодого та середнього віку з АГ, але й раннім індикатором судинних порушень у пацієнтів з ССЗ на тлі СГ.

ЕД як один із механізмів ПСС сприяє активації тромбоцитів, вазоконстрикції, активації/інфільтрації лейкоцитів та проліферації клітин гладкої мускулатури у стінці судини, тому є одночасно і раннім предиктором розвитку атеросклерозу, АГ та майбутніх серцево-судинних подій. Порушена функція ендотелію у пацієнтів з СГ часто проявляється у вигляді пригніченої ендотелій-залежної вазодилатації та зменшеної доступності оксиду азоту. У дослідженні Cardiovascular Health Study було виявлено, що порушення дилатації плечової артерії опосередкованої течією крові (flow-mediated dilation, FMD) було незалежним предиктором серцево-судинних подій після коригування впливу традиційних факторів серцево-судинного ризику. Yao et al. у метааналізі контрольованих випадків спостерігали порушення ендотеліальної функції (виражене зменшеним FMD та дилатацію, індуковану гліцерилем тринітратом) у пацієнтів із СГ [63]. Проте наявні дослідження не вивчали зв'язок маркерів ЕД з іншими маркерами процесів старіння у пацієнтів молодого та середнього віку. Окрім того, дуже важливим є раннє виявлення подібних судинних порушень для попередження їх прогресування та виникнення серцево-судинних ускладнень у майбутньому. Досі невідомо, що стає тригером прискорення темпів серцево-судинного старіння у пацієнти з АГ низького та помірного КВР і які саме показники можуть слугувати маркерами таких змін.

ОкС визначається як комплекс процесів окислення і антиоксидантного захисту, порушення динамічної рівноваги яких призводить до незворотних

хімічних модифікацій та загибелі клітин та є основою різноманітних патологій. Теорія старіння на тлі ОкС заснована на гіпотезі про те, що вікові функціональні втрати обумовлені накопиченням пошкоджень, викликаних вільними радикалами. Нормальні рівні циркулюючих вільних радикалів забезпечують підтримання гомеостазу, а у літніх людей – своєчасну активацію імунних, запальних реакцій організму з метою захисту від наявних пошкоджень. Проте їх надмірна кількість навпаки стимулює прискорення темпів старіння і розвиток нових порушень. Але порушення процесів ОкС займає важливе місце не тільки у серед процесів старіння, але й у розвитку ЕД, пошкодження артерій, прогресуванню ССЗ. Тонус судин модулюється балансом між вазоконстрикцією і вазодилатацією і на обидва ці процеси впливають АФК, які вільно циркулюють у плазмі. На ранніх стадіях атерогенезу ЛПНЩ окислюються під впливом активних форм кисню (АФК) з утворенням окислених ЛПНЩ, які накопичуються в субендотелії і сприяють посиленню процесів запалення. Крім участі в процесі утворення бляшки, АФК впливають на розвиток гіпертрофії гладких м'язів судин і стимулюють продукцію колагену і фібронектину, в результаті чого підвищується загальний периферичний опір судин, а в великих центральних артеріях ці процеси ведуть до підвищення швидкості пульсової хвилі (ШПХ) і збільшення судинної жорсткості, що призводять до розвитку атеросклерозу, а фіброз, периваскулярне запалення і кальцифікація судин, в свою чергу, стають причиною прогресування АГ [64]. Часті при серцево-судинній патології метаболічні розлади, такі як гіперглікемія і гіперліпідемія стають причиною мітохондріального гіперацетилювання, яке призводить до мітохондріальної дисфункції і підвищеної продукції мітохондріальних АФК. В результаті цього розвивається мітохондріальний ОкС, який збільшує вже наявну ЕД і викликає прогресування ССЗ [65]. Тому разом з маркерами порушення ОкС часто досліджують параметри вуглеводного, ліпідного профілю та судинної жорсткості.

ОкС також впливає і на перебіг СГ, але гормони щитоподібної залози також відіграють вирішальну роль у регуляції ОкС. Відомо, що гіпотиреоз спричиняє посилення процесів ОкС [66]. Одними з перших внутрішньоклітинних мішеней

ОкС внаслідок порушення функції тиреоїдної залози є мітохондрії, що може стати причиною поширеного ураження тканин, особливо міокарда. Однак механізми, що лежать в основі підвищення рівня ОкС у пацієнтів з СГ включають багато факторів і досі повністю не вивчені [67]. Відомо, що тиреоїдні гормони (ТГ) беруть участь у регуляції вироблення вільних радикалів, зменшувати окислювальні порушення та, навпаки, пригнічувати роботу антиоксидантних систем [63, 68-70]. Досі залишається невідомим як саме змінюється оксидативний статус у пацієнтів з СГ, а тим паче у поєднанні з АГ, і які фактори впливають на направленість цих змін. Окрім того, продовжується пошук маркерів ОкС, які б були характерними для пацієнтів з СГ. Найважливішими прооксидантами є активні форми кисню (АФК) та активні форми азоту, проте вони, як правило, занадто реактивні і мають занадто короткий період напіввиведення для їх вимірювання. Тому ці показники зазвичай не вивчаються для оцінки ОкС у пацієнтів. Замість них використовують непрямі біомаркери ОкС. До таких біомаркерів належать кінцеві продукти взаємодії макромолекул з вільними радикалами та антиоксиданти, бо їх концентрації змінюються у відповідь на окисний стан. Одним з таких індикаторів вираженості ОкС є оксидативний індекс, що відповідає відношенню загального окислювального до загального антиоксидантного статусу. І хоча методи його визначення відрізняються у різних дослідженнях, цей індекс є досить поширеним для оцінки ОкС при різних патологіях, в тому числі ССЗ [71].

Запалення низьких градацій є основним механізмом розвитку багатьох захворювань, в тому числі АГ та СГ. Gupta G. et al. виявили підвищену концентрацію СРП разом із збільшенням ІЛ-6 у пацієнтів з СГ, що вказувало на наявність низького ступеня запалення. оскільки захворювання прогресує, воно може сприяти прогресуванню ураження міокарда [72]. Tomiyama et al. розглядали хронічний вплив запалення на розвиток АГ та жорсткості артерій, оцінюючи 3274 середньостатистичних нормотензивних пацієнта протягом 9 років. Вони щорічно вимірювали жорсткість артерій, високочутливий СРП та артеріальний тиск і показали, що більш високі рівні циркулюючого високочутливого СРП були

пов'язані з більшими змінами вимірювань жорсткості артерій, що, в свою чергу, було пов'язано зі збільшенням АТ. Подібні спостереження (стосовно впливу запалення низьких градацій на посилення жорсткості артерій) були також виявлені в дослідженні дієти та новоутворень (Malmo Diet and Cancer Study), в яке були включені 1738 особи протягом 17 років [62]. Зважаючи на отримані дані та хронічний перебіг АГ та СГ, СРП може бути корисним в якості додаткового маркера для прогнозування серцево-судинного ризику у таких пацієнтів.

Підсумовуючи вищенаведене, БВ є одним з сучасних предикторів не тільки функціональних та структурних порушень організму загалом, але й індикатором прогресування захворювань серцево-судинної системи. Необхідність визначення цього параметру підтверджується наявністю кореляцій з основними механізмами розвитку ССЗ та процесами старіння, до яких відносять ЕД, ОкС і запалення низьких градацій. Проте біомаркерів цих процесів велика кількість і досі не було обрано найбільш чутливі та специфічні з них для використання у рутинному скринінгу. Окрім того, для пацієнтів з АГ та СГ притаманні певні фактори КВР та кардіометаболічні параметри, які з ними пов'язані. Тому важливою є розробка методу розрахунку БВ, який би враховував характерні порушення для пацієнтів з АГ на тлі СГ. З цією метою у пацієнтів з СГ та АГ необхідним є пошук потенційних зв'язків між факторами КВР, кардіометаболічними порушеннями і важливими індикаторами судинного старіння, запалення низьких градацій та ОкС з іншого боку.

1.2. Фактори кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом

Відомо, що як в країнах Європейського Союзу (ЄС), так і поза їх межами поширеність АГ серед населення країн становить близько 40 %, найбільша поширеність спостерігається в країнах Центральної та Східної Європи [73]. Одним з негативних наслідків цього захворювання є інвалідність, збільшення тривалості якої є тягарем як для окремої людини, так і для суспільства в цілому. Кількість років життя, втрачених внаслідок інвалідності та передчасної смертності

(disability-adjusted life years, DALYs) внаслідок ССЗ майже вдвічі більші серед чоловіків порівняно з жінками та втричі вищі серед населення країн з середнім порівняно з високим рівнем доходу. На жаль, середня тривалість життя українців, особливо чоловіків, менша за середній показник в європейських країнах, а рівень доходів загалом не вище середнього. У 2017 році середня кількість стандартизованих за віком DALY внаслідок ССЗ в середньому становила 4530 на 100 000 жителів країн-членів ESC, коливаючись від 10 000 в Україні та Єгипті. Для чоловіків середня кількість DALYs на 100 000 осіб через ССЗ була майже вдвічі більшою – в середньому 5 925, а саме від 1938 років в Швейцарії до 15 077 втрачених років в Україні [74]. У 2019 році в Україні внаслідок ССЗ було втрачено ще більше – 8 305 261 DALYs, або 18 857,4 на 100 тис. всього населення [75]. Основними факторами ризику формування DALY внаслідок ССЗ у чоловіків і жінок в Україні за наведеними даними був високий рівень систолічного артеріального тиску (АТ) (зумовлює 54,2 % DALY внаслідок ССЗ), нераціональне харчування (42,1 %), дисліпідемії (37,3 %), надмірна вага (28,1 %) та паління (22,9 %). При цьому підвищення систолічного АТ є також найвагомим фактором глобальної втрати працездатності, на нього припадає 218 мільйонів (95 % СІ 198–237 мільйонів) DALYS для обох статей. У період з 2007 по 2017 рік кількість DALYS внаслідок гіпертонічної хвороби серця зросла на 31 % [76]. Причиною смертності, пов'язаної з АГ, найчастіше були ішемічна хвороба серця (ІХС), геморагічний та ішемічний інсульт, відповідно 4,9, 2,0 та 1,5 мільйони смертей щороку у світі [77]. ІХС та інсульт становили 82 % всіх DALYS внаслідок ССЗ у країнах-членах ESC. Лише Україна, Азербайджан, Киргизстан, Лівія та Білорусь зафіксували збільшення рівня стандартизованої за віком DALYS внаслідок ІХС [74]. Як можна побачити, поширення АГ серед населення України, розвиток її ускладнень та, як наслідок, підвищення інвалідності і смертності є вкрай важливою проблемою в наш час. Одним з можливих варіантів вирішення цього питання, може стати своєчасне виявлення ранніх кардіометаболічних порушень серед пацієнтів низького та помірного КВР з метою попередження подальшого виникнення субклінічного атеросклерозу чи інших ССЗ. Саме тому актуальним є

пошук ранніх маркерів таких порушень серед людей молодого та середнього віку з АГ.

Поширеність гіпотиреозу в Україні також зростає в останні роки. Досі суперечливим залишається діапазон нормальних значень ТТГ, особливо його верхньої межі. Багато рекомендацій зазначають верхню межу в діапазоні від 4,4 мМО/л до 5,0 мМО/л., але у більшості еутиреоїдних пацієнтів значення ТТГ коливаються між 0,4 і 2,5 мМО/л, залежно від споживання йоду. СГ є патологічним станом, при якому спостерігається підвищення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) вище норми на фоні нормальних лабораторних значень вільних тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3). Поширеність СГ серед населення становить близько 10 %, підвищуючись до 18 % –22 % у літніх людей [78]. Проте результати багатьох досліджень показують, що ТТГ має тенденцію до зростання з віком, і можливо є фізіологічним процесом старіння або маркером синдрому слабкості, а не патологією [79]. Тому залишається невизначеним питання щодо переваги користі від медикаментозної корекції рівня ТТГ при СГ над можливими побічними явищами від терапії. Кожен рік 5 % випадків СГ переходять у клінічну форму [32, 80]. В переважній більшості випадків діагностика захворювання СГ зазвичай відбувається на етапі маніфестації внаслідок малої кількості або відсутності клінічних проявів. Це стосується і пацієнтів з АГ, адже настороженість щодо виявлення СГ у таких пацієнтів відсутня. Основні механізми, що призводять до розвитку маніфестного гіпотиреозу, також досі не зрозумілі, хоча є дослідження, що підкреслюють вплив на темпи цих процесів наявності антитіл до тиреоїдної пероксидази і початкового рівня ТТГ більше 6 мМО/л [79].

Відомо, що велике значення у прогресуванні СГ та АГ має стресові чинники. З початку повномасштабного вторгнення в Україну поширеність і вираженість стресових чинників навіть неможливо оцінити повною мірою. Тому слід очікувати, що в довгостроковій перспективі наслідком таких виражених негативних змін на нервову систему жителів України та перебіг метаболічних процесів, асоційованих з цим, буде суттєве збільшення не тільки поширеності СГ, але й збільшення випадків його маніфестації. Тому вкрай необхідними є

створення нових та збільшення ефективності наявних лікувально-профілактичних заходів серед пацієнтів з СГ та СГ [81].

Дані щодо впливу СГ на прогресування і смертність від ССЗ, в тому числі АГ, досить суперечливі і відрізняються у різних вікових групах [35, 61]. При гіпотиреозі зниження рівня ТЗ призводить до підвищення судинного опору, порушення обміну натрію, збільшення активності симпатичної нервової системи та зниження швидкості клубочкової фільтрації, що стає причиною підвищення АТ. Проте все ще невизначено, чи впливає легка дисфункція щитоподібної залози, а саме наявність СГ, на рівень АТ. Cai Y. et al. у мета-аналізі досліджень виявили статистично достовірно вищий середній систолічний та діастолічний АТ у пацієнтів із СГ, порівняно з пацієнтами з еутиреодним статусом [82]. Ці висновки були підтверджені у дослідженнях Rajendra et al. та Stratigou et al [83, 84]. Однак Gonzalez Gil et al. не спостерігали більш високої поширеності АГ у пацієнтів із СГ [85]. У дорослих молодше 65 років СГ асоціюється з підвищеним ризиком ІХС, СН та порушенням мозкового кровообігу [61]. Міжнародний консорціум «Співпраця з дослідження щитоподібної залози» (Thyroid Studies Collaboration), що включав результати 18 проспективних когортних досліджень серед 73 000 пацієнтів з чотирьох континентів, вивчав вплив дисфункцій щитоподібної залози на розвиток ССЗ. За отриманими даними, відношення ризиків (Hazard ratios, HR) для смертності від ІХС при $p < 0,05$ становило: 1,09 (95 % СІ 0,91–1,30) у пацієнтів з ТТГ від 4,5 мМО/л до 6,9 мМО/л; 1,42 (95 % СІ 1,03–1,95) – з ТТГ від 7,0 мМО/л до 9,9 мМО/л; і 1,58 (95 % СІ 1,10–2,27) – з ТТГ більше 10 мМО/л. Наявність СГ не сприяла збільшенню загальної смертності. Аналогічний аналіз щодо асоціації СГ з серцевою недостатністю (СН) у 25 390 учасників (8,1 % із СГ) виявив, що ризик СН збільшується як при підвищенні, так і при зниженні ТТГ від діапазону норми ($p < 0,01$). Відомо, що гормони щитоподібної залози регулюють численні процеси обміну речовин та мітохондріальні процеси міокарда. Проте наразі зміни в енергетичному обміні міокарда розглядають в якості причини, а не асоціативних порушень в патогенезі СН. Це може пояснити той факт, що частота СН у пацієнтів з СГ досить висока, а діастолічна дисфункція є найбільш частим

кардіальним проявом СГ. В свою чергу, СН ініціює зміни в рецепторах гормонів щитоподібної залози, які пов'язані з розвитком некомпенсованої гіпертрофії. Окрім того, аналіз 47 573 осіб із 17 когортних досліджень (поширеність СГ склала 0,4–16,3 %, в середньому 7,3 %) виявив підвищений ризик летального інсульту у пацієнтів з СГ віком від 18 років до 49 років (HR 4,22; 95 % CI 1,08–16,55) та від 50 років до 64 років (HR 2,86; 95 % CI 1,31–6,26). Була визначена закономірність підвищеного ризику інсульту з ростом рівня ТТГ, незалежно від віку і статі: значення HR для летального інсульту склало 1,18 (95 % CI 0,83–1,69) при ТТГ від 4,5 мМО/л до 6,9 мМО/л, 1,63 (95 % CI 1,09–2,43) при ТТГ від 7,0 мМО/л до 9,9 мМО/л та 1,69 (95 % CI 0,88–3,27) при ТТГ від 10,0 мМО/л до 19,9 мМО/л. Порушення процесів коагуляції та фібринолітичного каскаду, які пов'язані з СГ, могли бути причиною збільшення ризику інсульту у осіб з СГ молодше 65 років [63, 79].

Хоча багато факторів КВР є поширеними серед пацієнтів з СГ, досі залишається предметом дискусії чи може наявність СГ сприяти погіршенню наявних факторів КВР та виникненню нових, і що саме може цьому посприяти. Частина таких факторів КВР є традиційними факторами, до яких належать ожиріння, низька фізична активність, надмірне споживання натрію та інші, але є й інші потенційно важливі фактори, що впливають на ризик АГ, наприклад, запалення низьких градацій, порушення процесів оксидативного стресу тощо [60]. Поєднання факторів КВР значно підвищує ризик прогресування АГ. Одним з досліджень, які це підтверджують є результати Cherfan M. et al. (2019), обстежили 48 346 людей з дослідження CONSTANCES. Поширеність АГ серед обстежених пацієнтів в цьому дослідженні становила 31,6 % з переважанням серед чоловіків (39,0 % проти 24,5 %, $p < 0,001$). Надмірне вживання алкогольних напоїв, малорухливий рівень життя, низьку/середню дієтичну прихильність та надмірну вагу/ожиріння було визнано нездоровими формами поведінки. В ході дослідження було виявлено, що 3,3 %, 31,7 %, 48,8 % та 16,2 % пацієнтів з АГ мали відповідно 0, 1, 2, 3 або більше нездорових форм поведінок. Поєднання декількох нездорових форм поведінки було пов'язане зі збільшенням шансів виникнення АГ ($p < 0,001$); у

чоловіків, які мали 2 або 3 та більше нездорових форм поведінки скоригований коефіцієнт шансів (ORa) склав 2,08 та 2,93 відповідно, а у жінок ORa 1,98 та 2,46 відповідно [86]. Сукупність факторів КВР і у пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ може викликати більш виражені порушення та пришвидшити прогресування обох захворювань. Тому важливо своєчасно оцінювати вплив СГ на формування КВР для оптимізації профілактичних заходів у пацієнтів з АГ, особливо на ранніх стадіях до розвитку ускладнень.

Відомими та доведеними фактором КВР у пацієнтів з АГ є стать (чоловіки) та вік. З роками росте також поширеність СГ та вираженість порушень ТТГ. Проте на відміну від АГ, фактором ризику розвитку і прогресування СГ є жіноча стать. Тому темпи прогресування обох захворювань і появи нових порушень, імовірно, залежать від загального впливу інших наявних факторів ризику. Хоча деякі дослідження продемонстрували, що СГ є незалежним предиктором ССЗ і у молодих чоловіків [87, 88].

Порушення ліпідного профілю є факторами КВР, виявленню і корекції яких приділяють чи не найбільшу увагу в терапії АГ. Хоча дисліпідемія є розповсюдженою патологією у пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом, СГ досі не визнано фактором ризику дисліпідемій. Діапазон порушень ліпідного профілю у пацієнтів з СГ сильно відрізняється за даними різних дослідженнях. Тому і вплив цього захворювання на прогресування АГ внаслідок порушення обміну ліпідів залишається невизначеним. Більшість досліджень не виявили суттєвої різниці в концентраціях ЗХС в сироватці крові серед пацієнтів із СГ та еутиреїдними пацієнтами. Проте є ряд досліджень, які підкреслюють вплив СГ на розвиток різноманітних ліпідних порушень. Наприклад, атерогенна ліпідограма з невеликими щільними частинками ЛПНЩ за даними Teixeira P. F. et al була пов'язана з більш високими значеннями ТТГ (більше 10 мМО/л), що дозволило припустити, що підвищений рівень ТТГ асоціюється з дисліпідемією, а несприятливий ліпідний профіль при СГ може бути проміжним типом між профілем здорових пацієнтів та пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом [88]. У дослідженні аполіпопротеїн В-48, маркер ліпопротеїдів, багатих тригліцидами

кишкового походження, був вищим у пацієнтів з СГ порівняно з еутироїдними пацієнтами [89]. З іншого боку, під час Копенгагенського загального дослідження населення понад 100 000 осіб, у яких ожиріння та ЦД 2 типу були основними факторами ризику, не було виявлено, що гіпотиреоз був пов'язаний з хіломікронемією, визначеною як рівень тригліцеридів вище 177 мг/дл при звичайному вимірюванні (не натщесерце) [90]. Дослідження вибіркової популяції 25 862 штату Колорадо в США показало, що пацієнти з СГ, навіть з легко вираженою патологією, що відповідало рівню ТТГ між 4,5 і 10 мМО/л), мали більш високий рівень ЗХС порівняно з еутироїдними пацієнтами. Однак у цьому дослідженні концентрація ЗХС не була скоригована за віком і статтю. У дослідження здоров'я Бассельтона (Busselton Health Study) було виявлено, що загальний рівень ЗХС був вищим у пацієнтів із СГ порівняно з еутироїдними особами, і результат залишався достовірним для рівня ХС-ЛПНЩ у пацієнтів із невираженим СГ (ТТГ менш або дорівнює 10 мМО/л), навіть після корекції за віком та статтю. В дослідженні населення Австрії серед більш ніж 6000 пацієнтів було виявлено, що рівень ЗХС при СГ, подібний до рівня у еутироїдних пацієнтів, тоді як вищі значення ЗХС спостерігалися тільки у групі з маніфестним гіпотиреозом. Аналогічно, поперечний аналіз популяції Третього обстеження національного здоров'я та харчування в США (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) продемонстрував, що хоча рівні ЗХС та ТГ у пацієнтів із СГ були більшими порівняно з еутироїдними пацієнтами, після коригування результатів з урахуванням статі, раси, віку та того, чи приймав пацієнт ліпідознижуючі препарати, наявність СГ більше не була пов'язана з аномальним ліпідним профілем. Негативні результати були також отримані в японсько-бразильському дослідженні щитоподібної залози, проведеному в Латинській Америці, коли значення ліпідів були схожими після урахування кофакторів. Що стосується статі, то в перспективному європейському дослідженні новоутворень та харчування в Норфолку (European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition-Norfolk) майже у 12 000 осіб віком від 45 років до 79 років було виявлено, що у жінок із СГ були значно вищі рівні ЗХС, ХС-ЛПНЩ та ТГ та

нижчий рівень ХС-ЛПВЩ, ніж у чоловіків з СГ [63]. Асоціація між дисфункцією щитоподібної залози та дисліпідемією також була більш очевидною у жінок, зокрема молодших 55 років, які були учасниками Шостого Корейського національного огляду здоров'я та харчування [91]. Проаналізувавши отримані дані, можна стверджувати, що пацієнти з СГ мають вищі рівні ліпідів, які можуть не відповідати діапазону дисліпідемій, проте вносити свій незалежний додатковий вклад в КВР пацієнтів. Проте досі залишається невизначеним вираженість цих порушень у різному віці і в залежності від статі у пацієнтів з ССЗ на тлі СГ.

Рівень загального холестерину (ЗХС) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), зайва вага або ожиріння є загально прийнятими факторами КВР у пацієнтів з АГ, які пов'язані з розвитком метаболічного синдрому (МС) [87]. Щодо зв'язку ризику розвитку МС з наявністю СГ, то результати досліджень суперечливі. Хоча пацієнти з маніфестним гіпотиреозом часто скаржаться на збільшення ваги, зв'язок між СГ та вагою менш очевидний, а досліджувані пацієнти загалом старше 60 років. За результатами наявних невеликих досліджень у пацієнтів з СГ спостерігається більша середня вага та ІМТ порівняно з пацієнтами контрольної групи [84]. Автори деяких досліджень підкреслюють підвищену частоту ліпідних порушень та випадків гіперглікемії у пацієнтів з СГ, порівняно з пацієнтами контрольної групи [85, 92], зв'язок між підвищенням рівня ТТГ та розвитком предіабету та МС [93, 94], ще одне когортне дослідження встановило, що навіть у сироватці крові еутиреоїдних пацієнтів низький рівень тиреоїдних гормонів позитивно корелював (з урахуванням віку та статі) із рівнем ЗХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, окружністю талії та розвитком МС [95]. Тоді як інші дослідження вказували на зв'язок СГ з МС тільки у пацієнтів старше 50 років або взагалі не підтвердили зв'язок порушень ТТГ з розвитком МС [92, 96].

Наявність ЦД є ще одним доведеним фактором КВР у пацієнта з АГ [87]. Тому виявлення поширеності порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з СГ та їх впливу на розвиток ЦД та підвищенню КВР є вкрай важливим для пацієнтів з низьким КВР та ССЗ на тлі СГ. Оглядові дослідження повідомляють, що більш високий рівень ТТГ, і низький рівень вільного тироксину, навіть у межах їх

базових діапазонів, пов'язані з більш високим ризиком ЦД 2 типу [97]. У систематичному огляді та метааналізі Han et al. виявили, що у пацієнтів із ЦД 2 типу частіше спостерігається СГ, який також може впливати на розвиток діабетичних ускладнень [98]. Існує багато різних механізмів, за допомогою яких щитоподібна залоза регулює обмін вуглеводів, включаючи всмоктування глюкози в кишечнику, печінкову секрецію глюкози, клітинний транспорт глюкози та секрецію інсуліну. Своєчасне виявлення порушень цих механізмів у пацієнтів з ССЗ на фоні СГ може запобігти розвитку ЦД та знизити частоту ускладнень ССЗ у майбутньому. Проте досі невідомо поширеність цих порушень залежно від статі та тривалості ССЗ та СГ, а також їх вплив на інші кардіометаболічні маркери.

C-реактивний протеїн не є традиційним фактором КВР у пацієнтів з АГ, проте відіграє важливу роль у виникненні запалення низьких градацій. Цей процес є одним з основних механізмів розвитку багатьох різних захворювань, в тому числі і АГ [99]. Досі є незрозумілим, чи є рівень СРП вищим у пацієнтів з СГ порівняно з еутиреоїдними пацієнтами, чи ні. Деякі дослідження показали тенденцію до збільшення СРП у пацієнтів із СГ, проти дослідження серцево-судинних подій не проводилося належним чином. Однак у кількох великих когортних дослідженнях не було виявлено зв'язку між СГ та підвищеним рівнем високочутливого СРП, включаючи дані NHANES, дослідження серцево-судинного здоров'я (Cardiovascular Health Study) та ELSA-Brasil [63, 100].

Деякі порушення при АГ в організмі можуть тривалий час залишатися непоміченими пацієнтом і лікарем, проте бути чи не першими проявами наявної АГ. Такі ознаки включають підвищену жорсткість артерій, пульсовий тиск (у літніх людей) більше або на рівні 60 мм рт. ст, каротидно-феморальну швидкість поширення пульсової хвилі (carotid-femoral pulse wave velocity, ШПХ) більше 10 м/с, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ), підвищене співвідношення альбумін-креатинін тощо. Проте ці порушення не завжди є маркером АГ, інколи вони є тільки факторами, які можуть стати причиною розвитку АГ у майбутньому [87]. Наприклад, підвищений пульсовий тиск у пацієнтів з АГ можуть прискорити процес ущільнення судин з віком, що стає причиною ураження різних органів,

особливо мозку та нирок. Проте недавні дослідження показали, що жорсткість артерій може, в свою чергу, передувати і сприяти патогенезу АГ, а не бути його наслідком [62]. Відомо, що маніфестний гіпотиреоз впливає на функцію та структуру периферичних судин та ендотелію. Наразі вже є велика кількість досліджень, що підкреслюють подібну роль СГ в регуляції цих процесів, але досі немає загальновизнаної концепції щодо пояснення збільшення жорсткості артерій у пацієнтів з СГ. Деякі вчені вважають що причини у підвищенні діастолічного АТ у пацієнтів з СГ; за результатами інших – немає різниці у функціональному резерві серця між пацієнтами з СГ та без нього; результати деяких досліджень підкреслюють, що саме підвищена жорсткість судин великого калібру, а не периферійних артерій, впливає на збільшення загальної судинної жорсткості [63, 100].

Оскільки прискорення темпів атеросклеротичних процесів вважається одним із основних шляхів збільшення КВР як у пацієнтів з АГ, так і з СГ, ТКІМ може бути надійним та неінвазивним показником атеросклерозу у цієї категорії пацієнтів. В ході мета-аналізу було виявлено, що збільшення ТКІМ на 0,10 мм відповідало збільшенню відносного ризику при ІМ в 1,15 разів (95 % СІ 1,12–1,17) та інсульті – 1,18 (95 % СІ 1,16–1,21) [79]. Негативний зв'язок між рівнями вільного Т3 та ТКІМ був виявлений у людей похилого віку [101]. Підвищення ТКІМ у пацієнтів із СГ порівняно з еутиреоїдними пацієнтами було виявлено у дослідженні Carbotta G. et al. У мета-аналізі 8 обсерваційних досліджень, що включали 3 602 пацієнта, опублікованому в 2013 році, Gao et al. зробили висновок, що СГ асоціюється із збільшенням ТКІМ, але для обґрунтування цих асоціацій потрібні подальші великі перспективні дослідження. У перехресному аналізі дослідження ELSA-Brasil, що включав 8 623 суб'єкти, були виявлені подібні результати, які знову були підтверджені Yao K. et al. в мета-аналізі 27 досліджень з контрольними випадками [63, 102, 103]. Цікаво, що, хоча не було виявлено різниці в значенні ТКІМ дослідженні Yazici між пацієнтами з СГ та еутиреоїдним контролем, лікування левотироксином призвело до зниження ТКІМ [85]. Ці висновки не були підтверджені у великому популяційному італійському

дослідженні 2015 року, не було виявлено зв'язку між гормонами щитоподібної залози та підвищенням ТКІМ або наявністю бляшок у сонних артеріях [104]. Крім того, у японському перспективному 5-річному дослідженні 21 342 дорослих СГ також не був фактором ризику виникнення або розвитку сонних бляшок [105]. Тому постає питання щодо часу виникнення та перших проявів змін ТКІМ у пацієнтів з низьким КВР не похилого віку та вираженості цих змін у пацієнтів з ССЗ та фоні з СГ порівняно з пацієнтами без СГ.

Генетичні фактори ризику, хоча і не можуть бути модифіковані, проте мають вплив як на виникнення та прогресування ССЗ, а саме АГ, так і на фактори КВР навколишнього середовища. Варіанти генів впливають не тільки на ризик розвитку АГ, але й на всі види обміну в організмі. Незважаючи на значний прогрес у виявленні генетичних варіантів, пов'язаних із більшим КВР, та механізмів регуляції експресії генів епігенетичними модифікаціями було підраховано, що генетичний ризик, отриманий в результаті комбінації декількох генетичних варіантів, є пов'язаним із ризиком АГ і становить 3,5 % дисперсії ознак [60].

Є багато генів, вплив яких на КВР вже доведений і використовується в дійсних рекомендаціях з АГ. Однак, залишається багато інших генів, результати дослідження поліморфізмів та експресії яких залишаються суперечливими. Одними з таких генів, що впливають на розвиток ССЗ є сімейство сиртуїнів (SIRT). Їх роль важлива у судинному гомеостазі та ССЗ, оскільки всі вони, експресуються на судинному рівні, беруть участь у нормальних та патологічних процесах у судинах [106]. Залучення Sirt1 до регуляції інсуліну, а також холестерину, жирних кислот та гомеостазу глюкози пов'язано із ожирінням, ЦД та ССЗ [107]. Експресія та активність ферментів SIRT є високочутливими до різноманітних факторів, в т. ч. і до ОкС та запалення низьких градацій, що є ключовими механізмами старіння артерій [108]. SIRT1 інгібує апоптоз кардіоміоцитів і регулює серцевий енергетичний обмін [109]. Є припущення, що захисний ефект SIRT1 від ОкС в серці залежить від концентрації, адже було показано, що напочатку високий рівень експресії SIRT1 у серці мишей навпаки індукує ОкС через порушення регуляції мітохондріальної функції [110]. Проте цей

факт потребує подальшого дослідження. SIRT1 впливає і на перебіг гіпотиреозу, але механізм не є достатньо вивченим [111]. Окрім того, поліморфізм гену SIRT1, особливо rs7069102, був пов'язаний з віком та розвитком дисліпидемій, ЦД, АГ, порушенням процесів ОкС серед населення різних країн [53-56]. Ряд результатів наукових досліджень показали, що rs7069102 SIRT1 може бути пов'язаним із ступенем КВР внаслідок впливу на обмін речовин та окисно-відновні процеси в організмі. Так, Kilic U. et al. (2014) виявили, що алель G rs7069102 C>G у турецькій популяції асоціювався зі збільшенням у 2,4 рази ризику стабільної ІХС [73]. У подальшому автори показали, що гомозиготний мутантний генотип G/G та мутантний алель G для rs7069102 частіше зустрічалися серед пацієнтів з атеросклерозом порівняно з контрольною групою ($p < 0.001$) [74]. Більш того, в цьому дослідженні було показано, що у носіїв G-алелі спостерігалися загальний антиоксидантний статус порівняно з контролем, які на відміно від групи пацієнтів з CC генотипом не коригувалися статинотерапією. Це може свідчити про додатковий опосередкований негативний вплив на метаболічний профіль пацієнтів внаслідок порушення окисно-відновної рівноваги. Yamac A.N. et al. (2019) носії G алелі в тій самій популяції з ІМ малий гірший кардіометаболічний профіль, а також підвищений ІМТ, підвищений рівень ТГ, ЛПДНЩ порівняно з генотипом CC та рівень глюкози в крові натще порівняно з контролем [76]. За результатами дослідження серед японців чоловіки, які були носіями G/G rs7069102 мали вищий коефіцієнт жиру в організмі та АТс (Shimoyama Y. et al., 2011) [77]. Серед пацієнтів європеїдної раси з ЦД 2 типу поліморфізм rs7069102 був пов'язаний з розвитком діабетичної нефропатії, хоча фактором ризику виступав генотип CC [86]. На жаль, більшість представлених результатів не є сучасними, а більше новітніх дослідження з цього питання не було знайдено. Окрім того, результати проведені у різних популяціях є досить суперечливими, а визначення поширеності поліморфізмів гену SIRT1 у пацієнтів з CC3 та CG та їх впливу на перебіг захворювання серед населення України не проводилось.

Як вже було наведено, ОкС сьогодні розглядається як один з головних механізмів розвитку багатьох неінфекційних захворювань, в тому числі АГ та CG.

Прикладом генів, що впливають на процеси ОкС є сімейство супероксиддисмутаза (SOD). Щодо впливу на розвиток ССЗ, то поліморфізм SOD2 (Val16Ala або rs4880) є незалежним фактором ризику розвитку захворювання коронарних артерій у населення Китаю [57]. Підвищення активності SOD було зафіксовано у нирках гіпотиреоїдних щурів порівняно з рівнями у контрольних групах за результатами Jena S. et al. [112]. У дослідженні Al-Khaldi A., Sultan S. виявили, що рівні експресії мРНК SIRT1 знижувались у пацієнтів з гіпотиреозом та ЦД, тоді як експресія SOD2 збільшувалася на рівнях мРНК та білка у всіх групах порівняно з рівнями в контрольній групі [52]. Серед відомих поліморфізмів SOD2 rs4880 є найбільш вивченим, проте результати різних досліджень щодо впливу на розвиток оксидативного стресу при різних захворюваннях суперечливі [113]. Досі залишається невідомою роль цього поліморфізму у розвитку кардіометаболічних порушень у пацієнтів з ССЗ на тлі СГ.

Результати наявних досліджень свідчать про те, що поліморфізм rs4880 SOD2 також може виступати в якості фактора ризику КВР. З одного боку, це обумовлено його роллю у регуляції окисно-відновної рівноваги, з іншої, є дані щодо впливу наведеного поліморфізму на формування кардіометаболічного профілю пацієнтів. Ген SOD2 rs4880 є найбільш вивченим однонуклеотидним поліморфізмом серед усіх поліморфних варіантів цього гена. Тому знання ролі цього поліморфізму у формуванні КВР більш широкі, проте досі частина результатів залишається суперечливою і різниться залежно від авторів. Наприклад, алель С, особливо С/С генотип, була пов'язана з більшим ризиком розвитку хронічного захворювання нирок та діабетичної нефропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу серед жителів Ірану та китайського населення Хань [87, 114]. Протилежні результати були отримані серед населення Малазії трьох різних етнічних груп (китайці, малайці та індійці), а саме автори встановили, що С алель поліморфізму rs4880 гена SOD2 мала виражений захисний вплив на ризик розвитку діабетичної нефропатії [62]. Також було помічено, що С-алель є більш поширеною серед іранських жінок з преєклампсією [60], що може свідчити про можливий зв'язок цієї алелі з ризиком розвитку АГ у подальшому. Проте у недавньому метааналізі не було виявлено жодних асоціацій

між поліморфізмом rs4880 гена SOD2 і прееклампсією в азійців, європейців та жителів Близького Сходу [35]. Decharatchakul N. et al. (2019) виявили, що С/С генотип SOD2 rs4880 сприяє підвищенню ризику дисліпідемії, пов'язаної з тяжкістю атеросклеротичного захворювання [61]. Крім того, Lewandowski Ł. Et al. (2020) припустили, що цей поліморфізм може бути спадковим фактором розвитку ожиріння, адже Т/С генотип зустрічався у понад 90 % групи хворих на ожиріння [79]. Однак, саме в групі пацієнтів без ожиріння автори відзначили достовірне збільшення рівнів глюкози натще, інсуліну та ІР серед пацієнтів з Т/Т генотипом порівняно з пацієнтами-носіями алелі С.

Підсумовуючи відомі факти щодо поширеності та патогенезу АГ та СГ, можна сказати, що обидва захворювання досить розповсюджені і часто можуть зустрічатися у складі коморбідної патології. Враховуючи хронічний перебіг СГ та АГ, навіть незначні порушення необхідно враховувати при корекції терапії та прогнозуванні перебігу обох захворювань. Порушення ліпідного і вуглеводного профілю, підвищення жорсткості артерій, рівня СРП, змінені параметри згортання крові, діастолічна гіпертензія, підвищення ваги є факторами, що супроводжують прогресування обох захворювань та розвитку їх ускладнень. Тому з метою вторинної профілактики важливо знати як саме наявність відомих традиційних і потенційних факторів КВР у пацієнтів з СГ та їх комбінації впливають на перебіг поєднаної патології АГ на тлі СГ і як змінюється сила цього впливу, залежно від значень АТ, рівнів ТТГ та гормонів щитоподібної залози. А розуміння впливу генотипу і його оцінка разом з сукупністю інших факторів КВР та біомаркерів можуть стати інструментом ранньої ідентифікації суб'єктів ризику до розвитку патологічного фенотипу, та використовуватися з метою підбору цілеспрямованих втручань у спосіб життя пацієнтів з АГ та вибору найбільш безпечних і ефективних препаратів.

1.3. Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом

Терапія пацієнтів з АГ включає корекцію образу життя, а саме правильне

харчування, наявність регулярної помірної фізичної активності, зменшення ваги за необхідністю та медикаментозну підтримку, яка направлена на нормалізацію АГ, зменшення симптомів захворювання та профілактику найбільш частих ускладнень АГ залежно від КВР та лабораторних показників. Що стосується пацієнтів з СГ, то в цьому випадку немає чітких рекомендацій з доведеною ефективністю. Також відсутні особливості корекції медикаментозної терапії АГ у пацієнтів з СГ [115-120]. Vasiliu D. et al. становили, що складніше контролювати рівень АГ у пацієнтів з АГ, які застосовують високі дози замісної терапії ТГ, більшу кількість антигіпертензивних засобів та частішим приймають діуретики та блокатори кальцієвих каналів [121]. Проте дані, щодо ефективності окремих антигіпертензивних препаратів у пацієнтів з СГ відсутні.

Попередження ЕД та зменшення темпів судинного старіння є поширеними предметами дослідження в останні роки. Проте отримані результати здебільшого стосуються патогенетичних механізмів розвитку порушень та факторів, які можуть впливати на цей процес [122-129]. Щодо методів корекції ЕД, то в наш час наявні результати пов'язані з додатковим впливом препаратів для лікування основного захворювання, наприклад, АГ, на розвиток ЕД. Майже немає результатів лікування ЕД у пацієнтів з ССЗ на тлі СГ [130]. Було виявлено, що глюкагоноподібний пептид-1 захищає ендотеліальні клітини від ОкС, запобігаючи ЕД та аутофагії [131]; амлодипін та прийом статинів пригнічують запалення та захищає від ЕД [130, 132]; інгібітори протонної помпи зменшують прояви ЕД та знижують тиск, а також мають антизапальні та антиоксидантні властивості [133]. Окрім того, за результатами Buda V. et al. тривале лікування периндоприлом, порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів та / або діуретиками) було пов'язане зі зниженням рівня розчинного ендогліну плазми крові [134]. Селективні інгібітори фосфодіестерази покращували функцію ендотелію при різних ССЗ за даними Blanco-Rivero J. and Xavier F. E. [135].

Що стосується корекції ОкС, особливу увагу приділяють ресвератролу і неферментним антиоксидантам, до яких в тому числі належать вітаміни А, Е, а

також D (проте не у пацієнтів з СГ) та глутатіон [136-142]. Більшість останніх результатів впливу антиоксидантів було отримано на тваринних моделях [143, 144]. Активатори SIRT1, такі як ресвератрол і SRT1720, зменшують вираженість ОкС при ЦД, захищають ендотеліальні клітини від пошкодження фактором некрозу пухлини- α (TNF- α) та зменшують ступінь ендотеліальної дисфункції судин [145]. Додавання ресвератролу протягом 6 місяців до терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу і rs12778366 поліморфізмом асоціювалася із низьким рівнем експресії SIRT1, але були відсутні відмінності в метаболічних або запальних параметрах пацієнтів [59]. Згідно з İzmirli M. et al. ресвератрол і фізичні вправи мали позитивний кардіопротекторний ефект [146]. SIRT1 також підвищувався після вживання природних антиокислювачів та протизапальних сполук, таких як ресвератрол, вітамін D тощо, а також після лікування стандартними антигіперглікемічними (метформін, екзенатид, ліраглутид), антигіпертензивними (сартани), ліпідознижуючими (фібрати, статини) та антикоагулянтними (фідарестатом) препаратами [147]. Дані, отримані Thanekar U. et al. свідчать про ренопротекторні ефекти канагліфлозину, які можуть бути опосередковані регуляцією експресії ниркового SIRT1 та характеризуються зниженням індикаторів ниркового ушкодження [148]. Параметри ОкС були значно підвищені у пацієнтів із захворюваннями коронарних артерій та зменшувались при лікуванні статинами (аторво- і розувостатин), демонструючи антиоксидативний вплив статинів на атеросклероз. Отримані результати також свідчили про те, що лікування статинами може мати захисний вплив у випадку ССЗ шляхом інгібування експресії SIRT1 [149]. Протилежні дані були отримані у дослідженні Yamaç A. H. et al. у пацієнтів з поліморфізмом rs7069102, де було виявлено збільшення експресії SIRT1 в результаті лікування статинами у носіїв всіх варіантів генотипу з інфарктом міокарда в анамнезі порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) [150].

З метою зменшення запалення низьких градацій у пацієнтів з АГ розглядаються можливі шляхи зменшення рівнів СРП, але наявних результатів небагато [151-154]. Лікування антигіпертензивними препаратами, а саме

периндоприлом 5мг та бісопрололом 5 мг, було пов'язане зі зниженням високочутливого СРП у дослідженні Madej A. et al. [155]. Мета-аналіз, авторами якого є Jafarnejad S. et al. показав, що додавання до терапії вітаміну С знижує рівень СРП у сироватці крові, особливо у пацієнтів молодого віку із вищим базовим рівнем СРП [156]. За результатами деяких випробувань, ліпідознижуюча терапія з використанням статинів або езетимібу, асоціюється зі зниженням концентрації високочутливого СРП. Одним з останніх таких досліджень було використання канакінумабу в якості протизапальної терапії [157, 158]. Проте наразі відсутні будь-які дослідження, які б показували вплив протизапальної терапії у пацієнтів з ССЗ на тлі СГ.

Шляхи корекції тиреоїдної функції у пацієнтів з СГ, особливо на тлі АГ, активно досліджуються [159-166]. В рекомендаціях щодо ведення аутоімунного тиреоїдиту можна зустріти призначення селену. Але ефективність йодотерапії та призначення селену у пацієнтів з СГ потребує додаткових досліджень. Більшість даних стосується замісної терапії гормонами щитоподібної залози в низьких дозах, як за допомогою левотироксину, так і трийодтироніну. Проте результати досліджень щодо користі замісної терапії ТГ та її негативного впливу на наявні фактори КВР та ризик появи нових залишаються суперечливими. Гормони щитоподібної залози мають багато сприятливих ефектів, направлених на серцево-судинну систему, такі як підвищення скоротливості серця, вазодилатація та ангіогенез. Такий вплив гормонів може бути корисним у лікуванні ССЗ, особливо такого частого ускладнення у пацієнтів з АГ як СН. Weltman et al. повідомили, що замісна терапія низькими дозами трийодтироніну може бути безпечною та ефективною додатковою терапією для зменшення та / або зворотного ремоделювання серця та його дисфункції внаслідок експериментального ЦД. Багато механізмів, пов'язаних з функцією щитоподібної залози, можуть сприяти поліпшенню функції ендотелію завдяки судинорозширювальним ефектам, зниженню судинного опору коронарних та периферичних артерій. Однак ТГ також можуть сприяти розвитку аритмій, а механізм та ризик їх виникнення внаслідок терапії ТГ є досі невизначеним. Проте результати досліджень на тваринах щодо

впливу гормонів щитоподібної залози на розвиток ФП говорять про те, що фізіологічні дози трийодтироніну в умовах низького рівня гормонів щитоподібної залози не сприяють аритмії, що підтвердило нещодавно дослідження TRUST. Що стосується впливу на СРП, то лікування левотироксином призводило до нормалізації рівня СРП у пацієнтів з СГ лише за результатами Ozcan et al. В іншому перспективному відкритому дослідженні Anagnostis P. et al. лікування хворих левотироксином не призвело до зниження рівня СРП. Nagasaki et al. досліджували вплив лікування левотироксином на ШПХ у пацієнтів з СГ і виявили значне її зниження на фоні нормалізації ТТГ лише у пацієнтів з підвищеним базовим значенням ШПХ [63]. Результати дослідження Özben V. et al. показали, що лікування левотироксином зменшує товщину комплексу інтима медіа (ТКІМ) у пацієнтів із СГ, що може зменшити серцево-судинний ризик, пов'язаний із СГ [167]. Цікаво, що за результатами подвійного сліпого перехресного дослідження у пацієнтів середнього віку без дисфункції щитоподібної залози після лікування левотироксином протягом року порівняно з плацебо спостерігалось зниження ТКІМ, ЗХС, ХС-ЛПНЩ, зменшення дилатація протоки плечової артерії, що є маркером ендотеліальної функції [79]. У огляді Cochrane щодо замісної терапії тироксином при СГ було зроблено висновок про відсутність значних доказів впливу на ліпідний профіль у пацієнтів з СГ, хоча існувала тенденція до сприятливого впливу [88].

Поточна рекомендована межа для початку замісної терапії гормонами щитоподібної залози ґрунтується на даних спостережень та клінічних випробувань з коротким періодом спостережень. Їх результати свідчать про поріг лікування ТТГ більше або на рівні 10 мМО/л, це значення також використовується у рекомендаціях Американської асоціації щитоподібної залози (American Thyroid Association, АТА) та Американської асоціації ендокринологів (American Association of Clinical Endocrinologists, ААСЕ). Рішення щодо лікування пацієнтів з ТТГ менше 10 мМО/л повинно прийматися індивідуально, відповідно до профілю ризику кожного пацієнта. Пацієнти з ССЗ або підвищеним ризиком маніфестації гіпотиреозу можуть отримати користь від замісної терапії, хоча такі

показання досі залишаються суперечливими [168-173]. Є дослідження, що вивчають застосування ліотіроніну (синтетичного трийодтироніну), окремо або в поєднанні з левотироксином, для кращого контролю над функцією щитоподібної залози; однак, поточні докази є занадто обмеженими та за короткий період, щоб рекомендувати цю форму лікування [174-176]. У людей похилого віку внаслідок вживання гормонів щитоподібної можуть виникати тяжкі побічні явища, такі як аритмія та загострення. Такі побічні ефекти також слід враховувати для оцінки користі та ризиків від замісної терапії [79].

Отже, відомі на теперішній час дані щодо результатів лікування АГ на тлі СГ небагато. Корекція ендотеліальної дисфункції, запалень низьких градацій та порушень ОС вивчається у пацієнтів з ССЗ, тоді як дані щодо впливу препаратів на ці процеси у пацієнтів з ССЗ на тлі СГ небагато. Залишається невизначеним питання доцільності та необхідності призначення замісної гормональної терапії та її вплив на перебіг ССЗ та супутніх порушень. Все це є передумовою для пошуку нових мішеней терапевтичного впливу і забезпечення індивідуального підходу доля профілактики раннього судинного старіння і серцево-судинних захворювань у пацієнтів з АГ на тлі СГ.

Зважаючи на вплив віку в умовах передчасного судинного старіння на перебіг АГ та СГ та на наявність спільних патогенетичних механізмів розвитку АГ та СГ, втручання у категорії хворих з такою коморбідністю повинно базуватися на досягненні основного завдання, а саме відтермінування прогресування та розвитку ускладнень поєданого перебігу АГ та СГ на тлі контролю спільних механізмів розвитку та урахування БВ хворого.

Матеріали глави 1 представлені у наступних публікаціях:

1. Kolesnikova OV, Radchenko AO. Сучасний погляд на механізми розвитку оксидативного стресу і його біомаркери при найбільш поширених неінфекційних захворюваннях. Український терапевтичний журнал. 2020 Feb 5(1):51-61. doi: 10.30978/UTJ2020-1-51
2. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. arterial hypertension.

2021;25(3):127-34. doi: 10.5603/АН.a2021.0022

3. Kolesnikova OV, Radchenko AO. Endothelial Dysfunction: Association with Age, Diagnosis, Treatment. OAJ Gerontol & Geriatric Med. 2022; 6(5):555696. doi: 10.19080/OAJGGM.2022.06.555696

4. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Ємельянова НЮ, Радченко АО, Гальчинська ВЮ. Вплив стресових чинників воєнного часу на метаболічний статус цивільного населення. Український терапевтичний журнал. 2023 Oct 5(3):37-43. doi: 10.30978/UTJ2023-3-37

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Дисертаційна робота виконана у відділі вивчення процесів старіння та профілактики метаболічно-асоційованих захворювань на базі клініко-діагностичного терапевтичного відділення та поліклінічного відділення ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (сертифікована ліцензія № МЗ 009214 від 29.09.2011 р., Міністерства охорони здоров'я України) в період з 2019 по 2024 роки в рамках науково-дослідної роботи «Визначити вплив генетичних та епігенетичних факторів на розвиток передчасного старіння при метаболічно-асоційованих захворюваннях та розробити персоналізовані підходи до їх профілактики» № держ. реєстрації 0120U000067. На проведення дослідження було отримано дозвіл комітету з біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», який засвідчив, що дисертаційна робота відповідає принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1947 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

Всі обстежувані пацієнти знаходились на амбулаторному та/або стаціонарному лікуванні. Джерелами інформативних даних були «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) та «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о). Всі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами та отримували загальноприйняте лікування згідно з наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р.

Критеріями включення в дослідження були:

- 1) вік досліджуваних - від 25 років до 60 років;
- 2) підтверджений діагноз СГ - при наявності дворазового, з інтервалом 3 або 6 місяців, виявлення рівня ТТГ, що перевищує верхню межу референтного

діапазону (4,0 мкМОд/мл), на тлі нормальних рівнів Т4 (від 10,3 пмоль/л до 24,5 пмоль/л) і Т3 (від 2,3 пг/мл до 6,3 пг/мл);

3) наявність АГ 1-2 ступеня I-II стадії;

4) наявність підписаної інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженні.

До критеріїв виключення з дослідження належали: вік молодше 18 та старше 60 років; відсутність інформованої згоди або відмова від участі в дослідженні на будь-якому етапі; наявність гострих або загострення хронічних запальних захворювань на початку дослідження; наявність цереброваскулярних захворювань; АГ 3 ступеня або III стадії згідно критеріям, рекомендованим Європейським товариством гіпертензії (ESH, 2018); захворювання серця (ІХС в анамнезі, інфаркт міокарда в анамнезі, коронарна ревазуляризація, хронічна серцева недостатність ІБ і III стадій); маніфестний гіпотиреоз (ТТГ понад 4,0 мкМОд/мл); замісна гормональна терапія з приводу СГ; терапія тиреостатиками або I¹³¹ в анамнезі; цукровий діабет; ожиріння 2 або 3 ступеня; декомпенсовані захворювання печінки та нирок з порушенням їх функції; онкологічне захворювання; ревматичні захворювання; ВІЧ-позитивні або особи, хворі на СНІД; алергічні, вірусні та аутоімунні захворювання; вагітність; надмірне вживання алкогольних напоїв (більше 20 г чистого алкоголю в день); тютюнопаління більше 20 цигарок/добу; дуже високий КВР відповідно до шкали SCORE2. Таким чином, обрані пацієнти повністю відповідали задачам дослідження, що дозволило включити їх до даної роботи.

Згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 до роботи залучались хворі з підтвердженим діагнозом АГ 1-2 ступеня I-II стадії. Діагностику АГ проводили за рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) (2018) та на основі клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2017) з урахуванням класифікації ступеня та стадії АГ, ризику АГ (стратифікація ризику для оцінки прогнозу АГ). Субклінічний гіпотиреоз було діагностовано згідно з рекомендаціями Європейської тиреодологічної асоціації

(2013) і консультації ендокринолога.

Перед початком дослідження усі хворі отримали письмову інформацію щодо мети та суті дослідження. Пацієнтів попередили про можливість у будь-який момент припинити участь у дослідженні без пояснень причини, а також додатково проконсультуватися з приводу дослідження у іншого лікаря. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усього до роботи було залучено 150 пацієнтів (жінки 54,7 %, $n = 82$), що дозволило сформувати три групи: основну групу склали 70 осіб з АГ у поєднанні з СГ, групу порівняння – 50 осіб із ізольованою АГ, контрольну – 30 здорових добровольців реципрокних за віком і статтю. Основна група та група порівняння також були співставні за віком: медіана віку пацієнтів з АГ та СГ склала 47,3 роки з інтерквартильним розмахом від 40,4 років до 55,0 років, в групі з ізольованим перебігом АГ медіана віку склала 47,6 років з інтерквартильним розмахом від 39,9 років до 54,7 років (критерій Манна-Уїтні, $p > 0,05$).

Кожна з трьох груп була поділена залежно від вікової категорії відповідно до класифікації ВООЗ: 1 підгрупа молодого віку – пацієнти віком від 25 років до 44 років; 2 підгрупа пацієнти середнього віку – від 45 років до 59 років. Розподіл хворих за віком продемонстрував, що переважна більшість хворих в основній групі та групі порівняння потрапили у віковий інтервал від 45 років до 59 років – 57,1 % та 60,0 %, відповідно, що додатково свідчить про високу поширеність цих патологій у старшої категорії пацієнтів (табл. 2.1). В групі контролю медіана віку склала 45,7 років з інтерквартильним розмахом від 33,6 до 51,2 років, а частка досліджуваних від 25 років до 44 років склала 50 % ($n = 15$).

Таблиця 2.1 - Розподіл обстежених хворих відповідно до вікових груп (n, %)

Вікова група	Пацієнти з АГ та СГ, n = 70		Пацієнти з АГ, n = 50	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
Молодий вік: 25-44 років	30	42,9	20	40,0
Середній вік: 45-59 років	40	57,1	30	60,0
Примітка. Відмінність між показниками є статистично незначущою ($p > 0,05$)				

Розподіл хворих в основній групі згідно гендерних відмінностей продемонстрував переважання серед обстежених жінок – 61,4 % (табл. 2.2), в групі порівняння жінки склали 50,0 %. В групі контролю частка жінок була 46,7 % (n = 14).

Таблиця 2.2 - Розподіл обстежених хворих згідно з гендерним відмінностями (n, %)

Клінічна група	Пацієнти з АГ та СГ, n = 70		Пацієнти з АГ, n = 50	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
Жінки	43	61,4	25	50,0
Чоловіки	27	38,6	25	50,0
Примітка. Відмінність між показниками є статистично незначущою ($p > 0,05$)				

Анамнез АГ у пацієнтів коливався від 2 років до 19 років з інтерквартильним розмахом – 5-12 років та медіаною – 9 років. Тривалість документованого анамнезу СГ серед пацієнтів з поєднаним перебігом складала від 0,8 років до 4,1 років з інтерквартильним розмахом 1,1 - 2,7 років та медіаною 1,8 років. У всіх випадках СГ був діагностований на тлі вже наявної АГ.

Результати визначення функціонального стану ЩЗ імуноферментним методом з використанням відповідних наборів реактивів представлені у табл. 2.3. Достовірні відмінності між основною групою з одного боку та групою порівняння і контролю з

іншого боку пояснюються наявністю в основній групі СГ.

Таблиця 2.3 - Характеристики функції щитоподібної залози обстежених хворих

Індикатори функції ЩЗ	Пацієнти з АГ та СГ, n = 70	Пацієнти з АГ, n = 50	Контрольна група, n = 30
ТТГ, мкМОд/мл	5,87 [4,89;6,78]	2,66 [2,08;3,19]*	2,67 [2,02;3,24]*
вільн Т3, пмоль/л	5,27 [4,70;5,85]	5,41 [4,91;6,20]	4,50 [4,17;4,75]*
вільн Т4, пмоль/л	11,26 [10,49;12,42]	13,34 [12,23;14,81]*	12,10 [11,10;13,78]*
АТ-ТПО, МОд/мл	16,08 [15,79;25,24]	16,29 [15,88;23,11]	15,87 [15,69;17,10]
Примітка. * статистично значущі відмінності від основної групи ($p < 0,05$)			

Для оцінки сумарного кардіоваскулярного ризику в якості одного з критеріїв набору пацієнтів використовували шкалу SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation). Відповідно до цієї шкали пацієнти основної групи та групи порівняння були розподілені на групи з низьким, помірним та високим ризиком (табл. 2.4). Для осіб молодше 40 років було використано шкалу відносного ризику. Наявність у дослідженні пацієнтів високого ризику була обумовлена тим, що за останніми даними ВООЗ Україна належить до країн з дуже високим ризиком серцево-судинної смертності навіть за відсутності у пацієнтів факторів ризику. Розподіл учасників дослідження за розрахунком КВР наведено у таблиці 2.4. Переважна більшість пацієнтів в обох групах мала низький/помірний КВР. У пацієнтів основної групи була в 2,1 рази більша частка пацієнтів високого КВР, аніж в групі порівняння (37,1 % проти 18,0 %), однак ці розбіжності виявилися статистично недостовірними ($p > 0,05$).

Таблиця 2.4 - Розподіл обстежених хворих відповідно до ступеня КВР (n, %)

Ступінь ризику	Пацієнти з АГ та СГ, n = 70		Пацієнти з АГ, n = 50	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
Низький	19	27,2	16	32
Помірний	25	35,7	25	50
Високий	26	37,1	9	18
Примітка. Відмінність між показниками є статистично незначущою ($p > 0,05$)				

При первинному огляді всі хворі проходили загально клінічне обстеження. Проводився огляд пацієнта за стандартною процедурою, в тому числі оцінювалась частота серцевих скорочень у спокої (ЧСС) та артеріальний тиск (АТ) на обох руках.

Характеристика систолічного, діастолічного і пульсового АТ (АТс, АТд і АТп відповідно) у всіх досліджуваних незалежно від віку наведена у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 - Характеристики АТ у обстежених хворих незалежно від віку

АТ	Пацієнти з АГ та СГ, n = 70	Пацієнти з АГ, n = 50	Контрольна група, n = 30
АТс, мм рт ст	130 [120;139]*	130 [120;137]*	116 [114;120]
АТд, мм рт ст	83 [76;90]*	80 [75;90]*	74 [70;77]
АТп, мм рт ст	48 [40;54]*	46 [40;53]*	45 [42;45]
Примітка. *Статистично значущі відмінності від контрольної групи ($p < 0,05$)			

Характеристика систолічного, діастолічного і пульсового АТ (АТс, АТд і АТп відповідно) у всіх досліджуваних залежно від віку наведена у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 - Характеристики АГ у обстежених хворих залежно від вікової категорії

АГ	Молодого віку (25-44 роки)		
	Пацієнти з АГ та СГ, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 20	Контрольна група, n = 15
АТс, мм рт ст	125 [117;133]*	125 [113;136]*	115 [112;118]
АТд, мм рт ст	79 [75;83]*	78 [73;90]*	74 [70;80]
АТп, мм рт ст	45 [40;50]	43 [36;52]	42 [36;45]
АГ	Середнього віку (45-59 років)		
	Пацієнти з АГ та СГ, n = 40	Пацієнти з АГ, n = 30	Контрольна група, n = 15
АТс, мм рт ст	136 [124;145]*	130 [120;140]*	118 [116;120]
АТд, мм рт ст	88 [81;90]*	82 [76;90]*	73 [70;75]
АТп, мм рт ст	50 [41;55]	50 [42;55]	45 [43;46]
Примітка. *статистично значущі відмінності від контрольної групи (p < 0,05)			

Після розподілу пацієнтів відповідно до ступеня АГ на тлі наявної або відсутньої терапії було виявлено, що АТс в основній групі та групі порівняння коливався в межах від 100 мм рт. ст. до 170 мм рт. ст. (табл. 2.7). Загалом контрольований перебіг АГ, визначений на основі середніх значень АТс, мали 75,6 % пацієнтів. Достовірних відмінностей між групами у розподілі систолічного АГ виявлено не було.

Таблиця 2.7 - Середні значення систолічного АТ обстежених хворих (n, %)

Систолічний АТ	Пацієнти з АГ та СГ, n = 70		Пацієнти з АГ, n = 50	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
100-139	53	75,7	38	76,0
140-159	13	18,6	10	20,0
160-170	4	5,7	2	4,0
Примітка. Відмінність між показниками є статистично незначущою ($p > 0,05$)				

Оцінка середніх значень АТс залежно від віку виявила, що пацієнти молодого віку порівняно з пацієнтами середнього віку мали в 1,5 разів частіше контрольований перебіг АГ відповідно до значень АТс в основній групі пацієнтів та в 1,1 разів частіше в групі порівняння (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 - Середні значення систолічного АТ обстежених хворих залежно від віку (n, %)

Систолічний АТ	Молодого віку (25-44 роки)			
	Пацієнти з АГ та СГ, n = 30		Пацієнти з АГ, n = 20	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
100-139	28	93,3	16	80,0
140-159	2	6,7	4	20,0
160-170	0	0	0	4,0
Систолічний АТ	Середнього віку (45-59 років)			
	Пацієнти з АГ та СГ, n = 40		Пацієнти з АГ, n = 30	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
100-139	25	62,5	22	73,3
140-159	11	27,5	6	20,0
160-170	4	10,0	2	26,7
Примітка. Відмінність між показниками є статистично незначущою ($p > 0,05$)				

АТд в основній групі та групі порівняння коливався в межах від 60 мм рт. ст. до 109 мм рт. ст. (табл. 2.9). Загалом контрольований перебіг АГ відповідно до середніх значень АТд мали 71,7 % пацієнтів. Достовірних відмінностей між групами у розподілі діастолічного АТ виявлено не було.

Таблиця 2.9 - Середні значення діастолічного АТ обстежених хворих (n, %)

Діастолічний АТ	Пацієнти з АГ та СГ, n = 70		Пацієнти з АГ, n = 50	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
60-89	52	74,3	34	68,0
90-99	16	22,9	12	24,0
100-109	2	2,9	4	8,0

Примітка. *статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$)

Оцінка середніх значень АТд залежно від віку виявила, що у пацієнтів молодого віку порівняно з пацієнтами середнього віку контрольований перебіг АГ зустрічався в 1,6 разів частіше в основній групі та в 1,2 рази частіше в групі порівняння (табл. 2.10).

Таблиця 2.10 - Середні значення діастолічного АТ обстежених хворих залежно від віку (n, %)

Діастолічний АТ	Молодого віку (25-44 роки)			
	Пацієнти з АГ та СГ, n = 30		Пацієнти з АГ, n = 20	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
1	2	3	4	5
60-89	28	93,3	15	75,0
90-99	2	6,7	4	20,0
100-109	0	0	1	5,0

Продовження до таблиці 2.10

Діастолічний АТ	Середнього віку (45-59 років)			
	Пацієнти з АГ та СГ, n = 40		Пацієнти з АГ, n = 30	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
60-89	24	60,0	19	63,3
90-99	14	35,0	8	26,7
100-109	2	5,0	3	10,0

Примітка. Відмінність між показниками є статистично незначущою ($p > 0,05$)

Отож, переважна більшість пацієнтів з основної групи та групи порівняння мали контрольовані параметри систолічного та діастолічного АТ, проте це не виключало у цих пацієнтів можливість формування кардіометаболічних порушень внаслідок впливу патогенетичних механізмів перебігу АГ. Слід зазначити, що у досліджених осіб спостерігалось підвищення АТ як на тлі недостатньої медикаментозної терапії, так і на тлі неприхильності пацієнта до призначеної терапії. Оцінка поширеності контрольованого перебігу АГ серед пацієнтів основної групи та групи порівняння залежно від віку продемонструвала, що старший вік (45-59 років проти 25-44 роки) в основній групі значно частіше (в 1,4 рази відповідно до АТс та 1,3 рази відповідно до АТд) супроводжувався неконтрольованим перебігом АГ, аніж в групі порівняння.

Антропометричне обстеження всіх пацієнтів натще включало вимірювання зросту, маси тіла (МТ) за допомогою монітора складу тіла моделі OMRON BF 511, об'єма стегон (ОС), об'єма талії (ОТ) та обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Пацієнтів з дефіцитом маси тіла (ІМТ до $18,5 \text{ кг/м}^2$) у дослідженні не було. Значення ІМТ від $25,0 \text{ кг/м}^2$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$ вважали надлишковою МТ, а антропометричними критеріями ожиріння вважався ІМТ понад $30,0 \text{ кг/м}^2$ (табл. 2.11). Загалом в основній групі та групі порівняння 15 % мали нормальну МТ. Переважна більшість пацієнтів мали надмірну МТ: в основній групі частка таких пацієнтів була 60 %, в групі порівняння – 58 %. При

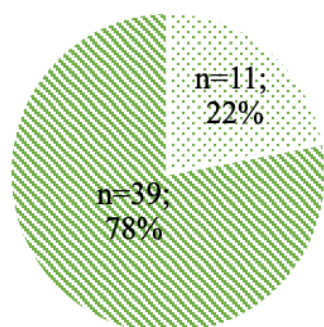
цьому частка пацієнтів з нормальною МТ була в 2,2 рази меншою в основній групі, аніж в групі порівняння (10,0 % проти 22,0 %). Відповідно, ожиріння 1 ступеня було в 1,5 рази більш поширеним серед пацієнтів основної групи, аніж групи порівняння (30,0 % проти 20,0 %). Достовірних відмінностей між групами відповідно до середніх значень ІМТ виявлено не було.

Таблиця 2.11 - Розподіл обстежених хворих відповідно до результатів вимірювання ІМТ

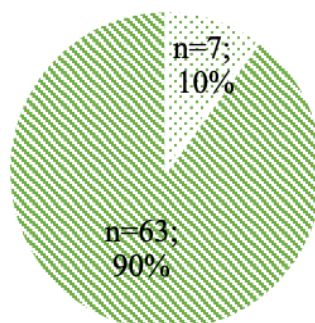
Категорія відповідно до ІМТ	Пацієнти з АГ та СГ, n = 70		Пацієнти з АГ, n = 50	
	Абс.знач.	%	Абс.знач.	%
ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м ²	7	10,0	11	22,0
ІМТ від 25,0 до 29,0 кг/м ²	42	60,0	29	58,0
ІМТ від 30,0 до 34,9 кг/м ²	21	30,0	10	20,0
Примітка. Відмінність між показниками є статистично незначущою ($p > 0,05$)				

Більш загальна оцінка розподілу пацієнтів на групи з нормальним та вищим за норму ІМТ (ІМТ ВН) продемонструвала достовірні відмінності між основною групою та групою порівняння ($\chi^2 = 3,294$, $p = 0,047$), а саме надлишкова вага/ожиріння в 1,2 рази частіше зустрічається в основній групі, аніж групі порівняння (рис. 2.1). Порівняння співвідношення інших антропометричних відхилень (відповідно до ОТ та ОТ/ОС) проводилося відповідно до загальноприйнятих референтних значень за шкалою: «Н» - норма, «ВН» - вищий за норму, – не виявило відмінностей у відсотковому складі між основною групою та групою порівняння.

Пацієнти з АГ, n=50



Пацієнти з АГ+СГ, n=70



∴ Нормальний ІМТ

■ ІМТ ВН

Рис. 3.1. Частота розподілу пацієнтів з нормальним ІМТ та ІМТ вищим за норму (n, %) у основній групі та групі порівняння

При порівнянні кількісних значень показників антропометричного статусу в основній групі був помітним достовірно вищий ІМТ, аніж в групі порівняння (28,6 [27,1;30,3] кг/м² проти 27,2 [25,2;29,4] кг/м², p = 0,007) та контролю (28,6 [27,1;30,3] кг/м² проти 23,2 [21,6;24,4] кг/м², p = 0,001) (табл. 2.12). Разом з тим, достовірно вищі рівні ОС спостерігалися в основній групі (105,0 [101,5;110,8] см), аніж в групі порівняння (101,0 [97,9;105,0] см, p = 0,002) та контролю (98,0 [95,4;103,3] см, p = 0,001). З одного боку, більший ІМТ пов'язаний з більш вираженими кардіометаболічними наслідками, з іншого – більший ОС та, відповідно, менше співвідношення ОТ/ОС, особливо до 0.90 для чоловіків та до 0.85 для жінок за даними ВООЗ (2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio), свідчать на користь формування більш сприятливого антропометричного профілю щодо ризику розвитку кардіометаболічних ускладнень. Тому не можна виключати різнонаправлений ефект наявного СГ на формування КВР з огляду на особливості антропометричного статусу пацієнтів основної групи.

Таблиця 2.12 - Антропометричні показники у досліджуваних пацієнтів

Параметри	Контрольна група, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 50	Пацієнти з АГ+СГ, n = 70	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
ОТ, см	80,0 [77,6;87,5]	93,5 [80,4;99,3]	93,0 [85,9;100,1]	0,001 0,001 >0,05
ОС, см	98,0 [95,4;103,3]	101,0 [97,9;105,0]	105,0 [101,5;110,8]	0,032 0,001 0,002
ОТ/ОС	0,80 [0,77;0,92]	0,91 [0,85;0,95]	0,88 [0,84;0,91]	0,001 0,021 0,025
ІМТ, кг/м ²	23,2 [21,6;24,4]	27,2 [25,2;29,4]	28,6 [27,1;30,3]	0,001 0,001 0,007
<p>Примітка. p¹⁻² – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p¹⁻³ – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p²⁻³ – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

Для виявлення вікових особливостей було проаналізовано досліджувані антропометричні показники залежно від віку: окремо у пацієнтів молодого та середнього віку серед усіх груп.

У пацієнтів молодого віку (від 25 років до 44 років) основної групи були виявлені вищі показники ІМТ (28,0 [27,0;29,6] кг/м²) на тлі меншого співвідношення ОТ/ОС (0,87 [0,83;0,90]) порівняно як з групою контролю (22,5 [21,5;24,7] кг/м², p = 0,0001 та 0,80 [0,77;0,87], p = 0,019 відповідно), так і з групою порівняння (27,4 [24,0;28,3] кг/м², p = 0,011 та 0,93 [0,86;0,95], p = 0,011)

(табл. 2.13).

Таблиця 2.13 - Антропометричні показники у досліджуваних пацієнтів молодого віку (25-44 роки)

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 20	Пацієнти з АГ+СГ, n = 30	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
ОТ, см	79,0 [78,0;86,5]	94,0 [79,9;95,5]	88,3 [82,1;96,0]	0,002 0,015 >0,05
ОС, см	99,0 [97,0;105,0]	100,8 [97,8;103,8]	102,5 [98,9;107,4]	>0,05 >0,05 >0,05
ОТ/ОС	0,80 [0,77;0,87]	0,93 [0,86;0,95]	0,87 [0,83;0,90]	0,001 0,019 0,011
ІМТ, кг/м ²	22,5 [21,5;24,7]	27,4 [24,0;28,3]	28,0 [27,0;29,6]	0,002 0,0001 0,011
<p>Примітка. p¹⁻² – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p¹⁻³ – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p²⁻³ – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

Аналіз антропометричних показників у пацієнтів середнього віку (від 45 років до 59 років) виявив достовірно вищі середні значення ІМТ серед пацієнтів основної групи, аніж серед пацієнтів групи порівняння (29,0 [27,1;31,4] кг/м² проти 26,9 [25,3;29,8] кг/м², p = 0,029) (табл. 2.14). Проте на відміну від пацієнтів молодого віку, не було виявлено суттєвих відмінностей у співвідношенні ОТ/ОС між пацієнтами основної групи та групи порівняння: для пацієнтів старшого віку

основної групи не було притаманне нижче ОТ/ОС.

Таблиця 2.14. - Антропометричні показники у досліджуваних пацієнтів середнього віку (45-59 років)

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 30	Пацієнти з АГ+СГ, n = 40	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
ОТ, см	85,5 [76,5;87,5]	92,5 [80,4;100,9]	94,3 [92,0;102,0]	0,006 0,001 >0,05
ОС, см	96,0 [93,0;101,0]	102,5 [97,5;107,0]	107,0 [102,4;114,9]	0,027 0,001 0,002
ОТ/ОС	0,91 [0,77;0,94]	0,89 [0,85;0,95]	0,90 [0,84;0,93]	>0,05 >0,05 >0,05
ІМТ, кг/м ²	23,2 [22,1;24,1]	26,9 [25,3;29,8]	29,0 [27,1;31,4]	0,001 0,001 0,029
<p>Примітка. p¹⁻² – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p¹⁻³ – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p²⁻³ – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

Оцінка критерію Критерій Крускала-Уолліса Н показала, що у пацієнтів групи порівняння серед усіх антропометричних показників тільки ІМТ впливав на підвищення середніх значень АТс (p = 0,017) та АТд (p = 0,032), а в основній групі спостерігався подібний вплив на АТд значень ІМТ (p = 0,045) та ОТ (p = 0,011). Подібні результати свідчать про внесок виявлених вище відмінностей антропометричного профілю між пацієнтами основної групи та групи порівняння

у формування підвищених значень АТ і, як наслідок, вищого очікуваного КВР, у пацієнтів з супутнім СГ.

Резюме. Пацієнти, які були залучені до дослідження, належали до осіб молодого і середнього віку, страждали від АГ (група порівняння) або мали АГ у поєднанні з СГ (основна група). Вираженість АГ у досліджуваних пацієнтів відповідала 1-2 ступеню I-II стадії перебігу хвороби. СГ у пацієнтів характеризувався низьким ризиком розвитку явного гіпотиреозу впродовж наступних 10 років (ТТГ менш за 10 мкМОд/мл). Таким чином, обрані пацієнти страждали від АГ та СГ на ранніх стадіях, а очікуваний ризик виникнення ускладнень був мінімальним.

Аналіз обраних пацієнтів показав, що більшість (понад 51 %) хворих основної групи та групи порівняння належали до низького/помірного КВР та мали контрольований перебіг АГ. У пацієнтів основної групи частка пацієнтів високого КВР була в 2,1 рази більшою, аніж в групі порівняння. Разом з тим, неконтрольований перебіг АГ значно частіше (в 1,4 рази відповідно до АТс та 1,3 рази відповідно до АТд) виявляли в основній групі старшого віку (від 45 років до 59 років), аніж в групі порівняння. Різниця між групами молодого віку була не значущою.

У пацієнтів основної групи незалежно від віку спостерігалися вищі середні значення ІМТ ($p = 0,007$) та більша в 1,2 рази поширеність надлишкової ваги/ожирінням ($p = 0,047$) порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ, що, імовірно, сприяло формуванню вищого кардіометаболічного ризику порівняно з іншими групами. Достовірне збільшення середніх значень ІМТ спостерігається серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ як молодого ($p = 0,011$), так і середнього віку ($p = 0,029$).

Разом з тим не можна було виключити у пацієнтів з АГ та СГ порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ сприятливого ефекту СГ на ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень за рахунок зменшення співвідношення ОТ/ОС ($p = 0,025$), здебільшого за рахунок збільшення ОС ($p = 0,002$). Проте такі

відмінності в співвідношенні ОТ/ОС залежно від вікової категорії спостерігалися лише у пацієнтів молодого віку ($p = 0,011$), але не у пацієнтів середнього віку.

Таким чином, всі обстежені пацієнти мали захворювання на початковій стадії перебігу (АГ без суттєвих ускладнень з боку органів мішеней і СГ без високого ризику маніфестації) і переважно належали до категорії низького/помірного ризику КВР. Але не зважаючи на це, серед пацієнтів основної групи та групи порівняння 75 % досліджуваних пацієнтів мали надлишкову вагу або ожиріння 1 ступеня і більш ніж 25 % пацієнтів мали неконтрольований перебіг АГ. З одного боку отримані результати можуть бути пов'язані з перебігом вік-асоційованих процесів, а з іншого – з формуванням підвищеного кардіоваскулярного ризику. При чому направленість причинно-наслідкового зв'язку в обох випадках та особливості формування таких зв'язків на тлі АГ та СГ залишаються невизначеними.

2.2. Методи обстеження і розрахунку

2.2.1 Клініко-біохімічні та імуноферментні дослідження

Визначення гематологічних та біохімічних показників (показники вуглеводного та ліпідного обміну) крові проводили у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0173/2018, чинний до 21.12.2021 р.).

Імуноферментні та молекулярно-генетичні дослідження проводили в лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень (свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0175/2018, чинний до 21.12.2021 р.).

Забір крові для досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом шляхом малотравматичної венопункції короткою силіконованою голкою із широким просвітом, самопливом у силіконовану центрифужну пробірку з попередньо внесеними у неї реактивами.

Для клінічного аналізу крові, як антикоагулянт, використовували етілендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА) з розрахунку 1 мг сухої динатрієвої солі на 1 мл цільної крові, для дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів, визначення вмісту та генетичних досліджень - 3,8 % розчин цитрату натрію в співвідношенні 1:9. Ліпідний спектр, вміст малонового диальдегіду та SH-груп визначали у сироватці крові.

Клінічний аналіз крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі MYTHIC18. Серед отриманих даних оцінювали динаміку кількості лейкоцитів (WBC), ширину розподілу еритроцитів (RDW), середній об'єм еритроцита (MCV), кількість лімфоцитів у відсотках (LYM).

Забір крові для імуноферментних та біохімічних досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакуумні пробірки (вакуутайнери) з гелем та активатором згортання для отримання сироватки та з K₃EDTA – плазми крові.

Сироватка крові для імуноферментного аналізу зберігалась при температурі мінус 20 °C не довше 6 міс., для біохімічних досліджень – при температурі мінус 70 °C не довше 6 міс.

Вміст у сироватці крові інсуліну, СРП, ФНП-α, тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного, тироксину вільного, антитіл до тироїдної пероксидази (АтТПО) та сиртуїну 1 (SIRT1) визначали імуноферментним методом з використанням відповідних наборів реактивів:

→«Insulin ELISA» (Cat. No EIA-2935) виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина), діапазон вимірювання від 1,76 мкМОд/мл до 100,0 мкМОд/мл, чутливість 1,76 мкМОд/мл;

→«C-Reactive Protein HS ELISA» (Cat. No EIA-3954) виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина), діапазон вимірювання від 0,1 мг/л до 10,0 мг/л, чутливість 0,1 мг/л;

→«альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Кат. No А-8756) виробництва «Вектор-Бест-Україна», діапазон вимірювання від 1,0 пг/мл до 250,0 пг/мл, чутливість 1,0 пг/мл;

→«ТироїдІФА-ТТГ» (Кат. No 100-11) виробництва «Alkor Bio Group», діапазон вимірювання від 0,05 мкМОд/мл до 15,0 мкМОд/мл, чутливість 0,05 мкМОд/мл;

→«ТироїдІФА-вільний Т3» (Кат. No 100-36) виробництва «Alkor Bio Group», діапазон вимірювання від 0,5 пмоль/л до 60,0 пмоль/л, чутливість 0,5 пмоль/л;

→«ТироїдІФА-вільний Т4» (Кат. No 100-09) виробництва «Alkor Bio Group», діапазон вимірювання від 1,0 пмоль/л до 120,0 пмоль/л, чутливість 1,0 пмоль/л;

→«ТироїдІФА-атТПО» (Кат. No 100-13) виробництва «Alkor Bio Group» діапазон вимірювання від 4,0 Од/мл до 500,0 Од/мл, чутливість 4,0 Од/мл;

→«Human SIRT1 (Sirtuin 1) ELISA Kit» (Cat. No E-EL-H1546) виробництва «Elabscience» (КНР); діапазон вимірювання від 0,31 нг/мл до 20,0 нг/мл, чутливість 0,31 нг/мл.

Референтні значення для вищенаведених наборів згідно з відповідними інструкціями наборів та результатами оцінки контрольної групи знаходилися у межах від 2,6 мкМОд/мл до 24,9 мкМОд/мл для інсуліну, від 0,1 мг/л до 4,9 мг/л для СРП, від 55,8 пг/мл до 90,1 пг/мл для ФНП-α, від 0,27 мкМОд/мл до 4,0 мкМОд/мл для ТТГ, від 4,0 пмоль/л до 8,3 пмоль/л для вільного Т3, від 10,3 пмоль/л до 24,5 пмоль/л для вільного Т4, від 0 Од/мл до 34 Од/мл для атТПО, від 3,25 нг/мл до 6,95 нг/мл для SIRT1.

2.2.2 Колориметричні методи для оцінки оксидативного стресу

Активність загальної супероксиддисмутази (T-SOD) в сироватці крові визначали колориметричним методом (за перетворенням солі тетразолію WST-1 (4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene sulfonate) у формазан) з використанням набору реактивів "Total Superoxide Dismutase (T-SOD) Activity Assay Kit" виробництва «Elabscience» (КНР), діапазон вимірювання (від 5,0 Од/мл до 100 Од/мл, чутливість 5,0 Од/мл).

Прооксидантно-антиоксидантний баланс сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту загальних гідропероксидів (ЗГП) та загальної антиоксидантної активності (ЗАА) [177]. Вміст ЗГП (мкМоль/л) визначали колориметричним методом в реакції з пероксидазою хрому з використанням у

якості хромогенного субстрату 3,3,5,5-тетраметилбензидіну дігідрохлориду (ТМБ). Діапазон вимірювання від 5,0 мкМоль/л до 1000,0 мкМоль/л, чутливість 5,0 мкМоль/л. ЗАА (мкМоль тролокс-еквівалент) визначали колориметричним методом за реакцією з персульфатом амонію з використанням ТМБ у якості хромогенного субстрату. Діапазон вимірювання від 10,0 мкМоль тролокс-еквівалент до 700,0 мкМоль тролокс-еквівалент, чутливість 10,0 мкМоль тролокс-еквівалент.

Референтні значення для вищенаведених наборів відповідно до результатів оцінки контрольної групи знаходилися у межах від 49,50 Од/мл до 64,50 Од/мл для T-SOD, від 68,00 мкмоль/л до 156,00 мкмоль/л для ЗГП та від 565,00 мкмоль тролокс еквівалент до 625,50 мкмоль тролокс еквівалент для ЗАА.

Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США) (зав. №501322057FSE, 2012 р. вип.).

2.2.3 Молекулярно-генетичні методи

Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення поліморфізмів С47Т (rs4880) гена супероксиддисмутази (*SOD2*) та С/Г (rs7069102) гена сиртуїну (*SIRT1*).

Генотипування поліморфних сайтів: С47Т (rs4880) гена супероксиддисмутази (*SOD2*) та С/Г (rs7069102) гена сиртуїну (*SIRT1*), проводили методом ПЛР в режимі реального часу з використанням алель-специфічних зондів за допомогою відповідних наборів реактивів «SNP-Скрин» виробництва «Синтол» (табл. 2.15).

Таблиця 2.15 - Характеристика досліджених поліморфізмів

Ген	Полі-морфізм	Нуклеотидна заміна	Амінокислотна заміна	Фланкуюча послідовність
<i>SIRT1</i>	rs7069102	C/G	Intron Variant	agaaaggcataatctctg(C>G) agaaaagccattatt
<i>SOD2</i>	rs4880	C47T	Ala16Val	accagcaggcagctggctccgg(C>T) ttgggggtatctgggct

Ампліфікацію при проведенні ПЛР-досліджень здійснювали з використанням Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур) (Зав. № СТ 014010, 785 BR11304, 2015 р. вип.). Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software.

Забір крові для молекулярно-генетичних досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакутайнери VACUTEST з K₃EDTA. Для визначення довжини теломер та поліморфізму цільових генів аліквоти цільної крові (300 мкл) зберігали при мінус 20 °С не більше місяця. ДНК зі зразків крові виділяли з використанням наборів реагентів «ДНК-сорб В» виробництва «Амплісенс» та зберігали до проведення ампліфікації при температурі мінус 20 °С не довше 6 місяців.

Мононуклеарні клітини виділяли з 5 мл крові з K₃EDTA методом градієнтного центрифугування (не менше 10⁵ – 10⁶ клітин на зразок), аліквотували та зберігали при мінус 70 °С до проведення подальших лабораторних досліджень не довше 6 місяців.

2.2.4. Методи оцінки темпів старіння

Для оцінки темпів старіння всім пацієнтам було обчислено БВ за трьома різними методами, які можуть бути застосовані в рутинній практиці. До них належали розрахунок БВ за даними об'єктивного обстеження (Войтенко В.П. та ін., 1989) (БВ1) [178], за антропометричними даними (Горелкін О.Г., Пінхасов Б.Б., 2010) (БВ2) [179], та розрахунок фенотипічного віку на основі клініко-біохімічних

показників (Левін М.Е. та ін., 2018) (БВ3) [180]. Темпи старіння за цією методикою визначали на основі розрахунку різниці між фактичним і належним БВ (або КВ, відповідно до методики) (Δ БВ).

2.2.5. Методи статистичної обробки

Всі отримані дані внесені до електронної бази даних, та проведений аналіз за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows и STATISTICA (GRDKR-JFFPD-B34B-3GBV9-QTTHJ серійний № X12-53766). Кількісні показники представлялися у вигляді медіан (Me), інтерквартильних розмахів (Q1 – нижній квартиль, Q3 — верхній квартиль) – Me (Q1; Q3). Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказувалося абсолютне число і відносна величина у відсотках (%).

Для перевірки кількісних показників на нормальність розподілу використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Оскільки розподіл числових показників, що досліджувалися, відрізнявся від нормального для оцінки різниці між двома незалежними вибірками був використаний U-критерій Манна-Уїтні. Для оцінки відмінностей у значеннях параметрів в одній групі з часом використовували критерій Уїлкоксона. Оцінку достовірності відмінностей частот зустрічальності ознак виконували з використанням критерію χ^2 Пірсона. Для оцінювання ступеня взаємозв'язку між показниками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена. Критерій Крускала-Уолліса H використовувався для перевірки того, чи існує значна різниця між групою незалежної змінної та її залежною змінною. Різницю параметрів вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Резюме. Лабораторні методи оцінки включали визначення у всіх учасників дослідження загального аналізу крові та стандартного біохімічного аналізу крові (оцінка ліпідного, вуглеводного профілю, ниркових та печінкових проб). Додатково імуноферментним методом визначали у сироватці крові вміст інсуліну, СРП, ФНП- α , ТТГ, Т3 вільного, Т4 вільного, АгТПО та SIRT1, а також колориметричним методом визначали T-SOD, ЗАА, ЗГП. На основі отриманих

даних додатково розраховували НОМА-IR та співвідношення ЗГП/ЗАА.

Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення поліморфізмів С47Т (rs4880) гена супероксиддисмутази (SOD2) та С/Г (rs7069102) гена сиртуїну (SIRT1).

Перебіг процесів старіння оцінювали на основі вмісту SIRT1 та розрахунку БВ відповідно до трьох різних методів: Войтенко В.П. та ін., 1989 (БВ1), Горелкін О.Г., Пінхасов Б.Б., 2010 (БВ2) та Левін М.Е. та ін., 2018 (БВ3). Темпи старіння (швидкість старіння) (ΔБВ) в межах кожної з трьох методик визначали на основі розрахунку різниці між фактичним і належним БВ (або КВ, відповідно до методики).

Матеріали глави 2 представлені у наступних публікаціях:

1. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *arterial hypertension*. 2021;25(3):127-34. doi: 10.5603/AH.a2021.0022
2. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension and subclinical hypothyroidism. *Zaporozhye Medical Journal*. 2021 Oct 29;23(6):800-5.
3. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Радченко АО. Асоціація антропометричного та оксидантного статусу з темпом старіння у хворих на артеріальну гіпертензію. *Український терапевтичний журнал*. 2022 Dec 30(3—4):6-14. doi: 10.14739/2310-1210.2021.6.232495
4. Колеснікова ОВ, Радченко АО, Запровальна ОЄ. Діагностична цінність антропометричних показників і складу тіла як індикаторів темпу старіння та коморбідності у пацієнтів з кардіометаболічними захворюваннями. *Український терапевтичний журнал*. 2023 Jun 27(2):25-33. doi: 10.30978/UTJ2023-2-25

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Стратифікація кардіометаболічного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом в різних вікових групах

З метою виявлення та оцінки ранніх кардіометаболічних змін у пацієнтів основної групи були співставлені показники вуглеводного та ліпідного обміну з результатами групи порівняння та групи контролю (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 -Кардіометаболічні показники у досліджуваних пацієнтів незалежно від віку

Параметри	Контрольна група, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 50	Пацієнти з АГ+СГ, n = 70	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
<i>Вуглеводний профіль</i>				
Глікозильований гемоглобін, %	5,14 [4,90;5,23]	5,19 [5,07;5,58]	5,91 [5,76;6,17]	0,028 0,001 0,001
Інсулін, мкМОд/мл	10,46 [9,45;11,16]	18,28 [12,51;25,75]	22,87 [17,43;30,29]	0,001 0,001 0,023
Глюкоза, ммоль/л	4,94 [4,79;5,23]	5,29 [4,97;5,60]	5,63 [5,07;5,82]	0,004 0,001 >0,05

Продовження до таблиці 3.1

Параметри	Контрольна група, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 50	Пацієнти з АГ+СГ, n = 70	p1-2 p1-3 p2-3
НОМА IR	2,34 [2,18;2,66]	4,02 [2,96;6,63]	5,85 [4,26;7,80]	0,001 0,0001 0,003
<i>Ліпідний профіль</i>				
ЗХС, ммоль/л	4,54 [4,30;5,12]	5,55 [4,77;6,22]	5,90 [5,34;6,63]	0,001 0,0001 0,043
ТГ, ммоль/л	0,87 [0,77;1,17]	1,16 [0,88;1,75]	1,51 [1,17;2,15]	0,009 0,001 0,011
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,42 [0,32;0,59]	0,55 [0,40;0,84]	0,77 [0,55;0,99]	0,007 0,001 0,004
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,39 [1,19;1,54]	1,26 [1,09;1,45]	1,11 [0,94;1,26]	0,001 0,001 0,001
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,62 [2,47;3,08]	3,68 [2,80;4,38]	4,02 [3,22;4,54]	0,001 0,001 >0,05
<p>Примітка. p¹⁻² – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p¹⁻³ – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p²⁻³ – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і з АГ+СГ</p>				

Серед усіх досліджених пацієнтів вуглеводний профіль був найбільш несприятливим щодо розвитку підвищеного КВР у пацієнтів основної групи, про що головним чином свідчили найвищі середні значення інсуліну (22,87 [17,43;30,29] мкМОд/мл проти 18,28 [12,51;25,75] мкМОд/мл, $p = 0,023$ для групи порівняння та 10,46 [9,45;11,16] мкМОд/мл, $p = 0,001$ для групи контролю), НОМА IR (5,85 [4,26;7,80] проти 4,02 [2,96;6,63], $p = 0,003$ для групи порівняння та 2,34 [2,18;2,66], $p = 0,0001$ для групи контролю) та HbA1c (5,91 [5,76;6,17] % проти 5,19 [5,07;5,58] %, $p = 0,001$ для групи порівняння та 5,14 [4,90;5,23] %, $p = 0,001$ для групи контролю) (табл. 3.1). Результати огляду сучасної наукової літератури дозволяють припустити, що виявлені відмінності у ІР пацієнтів основної групи порівняно з пацієнтами інших груп імовірно були пов'язані з пригніченням експресії білка субстрату інсулінового рецептора 1 (англ. Insulin receptor substrate 1) і фосфорилування тирозилу в адипоцитах 3T3-L1 під впливом підвищеного при СГ рівня ТТГ.

Подібні до вуглеводного профілю відмінності між досліджуваними групами спостерігалися і у ліпідному профілі незалежно від віку (табл. 3.1). Пацієнти основної групи мали найвищі середні значення ЗХС ($p = 0,043$ та $p = 0,0001$ для групи порівняння та контролю відповідно), ТГ ($p = 0,011$ та $p = 0,001$), ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,004$ та $p = 0,001$) та ХС-ЛПВЩ ($p = 0,001$ та $p = 0,001$). Середні значення ХС-ЛПНЩ також були найвищими серед пацієнтів основної групи (4,02 [3,22;4,54] ммоль/л), проте достовірні відмінності спостерігалися лише з групою контролю (2,62 [2,47;3,08] ммоль/л, $p = 0,001$), але не з групою порівняння (3,68 [2,80;4,38] ммоль/л, $p > 0,05$). Виявлені проатерогенні зміни у ліпідному профілі пацієнтів основної групи співвідносяться з даними огляду щодо високої поширеності серед пацієнтів з СГ дисліпідемій (переважно гіперхолестеринемій), та вірогідно пов'язані з впливом ТТГ на рецептори клітин печінки, а саме з посиленням експресії печінкової 3-гідрокси-3-метил-глутарил коензим А редуктази.

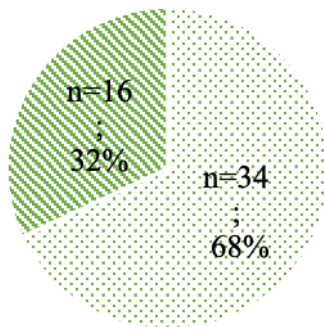
Для визначення відмінностей у поширеності підвищених понад норму

кардіометаболічних показників (вуглеводного та ліпідного профілю) між групами для кожного хворого було визначено відношення маркерного показника із референтними значеннями за шкалою «Н» - норма, «ВН» вищий за норму та визначено відсотковий склад цієї градації в основній групі та групі порівняння.

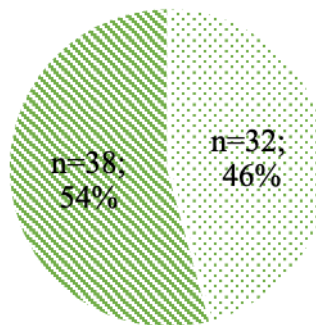
Відмінностей у поширеності ІР (без урахування вікової категорії) між групами знайдено не було.

Було продемонстровано достовірні відмінності у поширеності порушень ліпідного профілю між групами лише у середніх значеннях ХС-ЛПДНЩ ($\chi^2 = 5,853$, $p = 0,016$), а саме підвищення середніх значень цього показника понад норму в 1,7 разів частіше зустрічалося серед пацієнтів основної групи, аніж групи порівняння (рис. 3.1).

Пацієнти з АГ, n=50



Пацієнти з АГ+СГ, n=70



- Нормальний ХС-ЛПДНЩ
- ХС-ЛПДНЩ ВН

Рис. 3.1. Частота розподілу пацієнтів з середнім значенням ХС-ЛПДНЩ вище норми (n, %) у групах пацієнтів основної групи та групи порівняння незалежно від віку.

Для вивчення вік-асоційованих змін кардіометаболічного профілю у досліджуваних пацієнтів були проаналізовані показники вуглеводного та ліпідного профілів окремо у пацієнтів молодого та середнього віку (розподіл за віком наведений у табл. 2.1) серед усіх груп (контролю, порівняння, основної).

У пацієнтів молодого віку (від 25 років до 44 років) основної групи вираженим було погіршення у вуглеводному профілі, а саме спостерігалися вищі, аніж в групі порівняння, середні значення НbA1c (5,79 [5,52;5,91] % проти 5,09 [4,92;5,20] %, $p = 0,001$), інсуліну (22,25 [17,43;23,95] мкМОд/мл проти 17,43

[12,24;21,31] мкМОд/мл, $p = 0,027$) та, відповідно, НОМА IR, (4,63 [4,15;6,18] проти 3,92 [2,83;4,94], $p = 0,013$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Кардіометаболічні показники у досліджуваних пацієнтів молодого віку (від 25 років до 44 років)

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 20	Пацієнти з АГ+СГ, n = 30	p^{1-2} p^{1-3} p^{2-3}
<i>Вуглеводний профіль</i>				
Глікозильований гемоглобін, %	5,02 [4,72;5,23]	5,09 [4,92;5,20]	5,79 [5,52;5,91]	>0,05 0,001 0,001
Інсулін, мкМОд/мл	10,56 [9,71;11,05]	17,43 [12,24;21,31]	22,25 [17,43;23,95]	0,001 0,001 0,027
Глюкоза, ммоль/л	4,90 [4,79;5,24]	5,21 [4,93;5,54]	5,63 [5,20;5,77]	>0,05 >0,05 >0,05
НОМА IR	2,30 [2,15;2,70]	3,92 [2,83;4,94]	4,63 [4,15;6,18]	0,001 0,001 0,013
<i>Ліпідний профіль</i>				
ЗХС, ммоль/л	4,55 [4,22;5,11]	5,27 [4,70;5,71]	5,51 [5,11;5,92]	0,007 0,001 >0,05

Продовження до таблиці 3.2

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 20	Пацієнти з АГ+СГ, n = 30	p1-2 p1-3 p2-3
ТГ, ммоль/л	0,85 [0,69;1,34]	1,11 [0,82;2,04]	1,42 [1,11;1,60]	>0,05 0,009 >0,05
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,38 [0,30;0,60]	0,51 [0,39;1,07]	0,76 [0,48;0,88]	0,042 0,001 >0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,40 [1,28;1,55]	1,19 [1,07;1,37]	1,09 [0,94;1,25]	0,013 0,001 0,044
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,60 [2,42;2,86]	3,46 [2,73;3,85]	3,73 [3,07;4,19]	0,008 0,001 >0,05
<p>Примітка. p^{1-2} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p^{1-3} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p^{2-3} – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

Аналіз поширеності ІР серед пацієнтів молодого віку продемонстрував більшу в 1,3 рази поширеність цього порушення в основній групі, аніж в групі порівняння ($\chi^2 = 5,335$, $p = 0,021$), більш того, майже у всіх пацієнтів молодого віку основної групи (97 %) спостерігалась ІР (рис. 3.2). Отримані результати свідчать про те, що ІР серед пацієнтів з АГ молодого віку не тільки значно збільшується з приєднанням СГ, але й стає характерним для основної групи кардіометаболічним порушенням, який потребує обов'язкового моніторингу та

корекції.

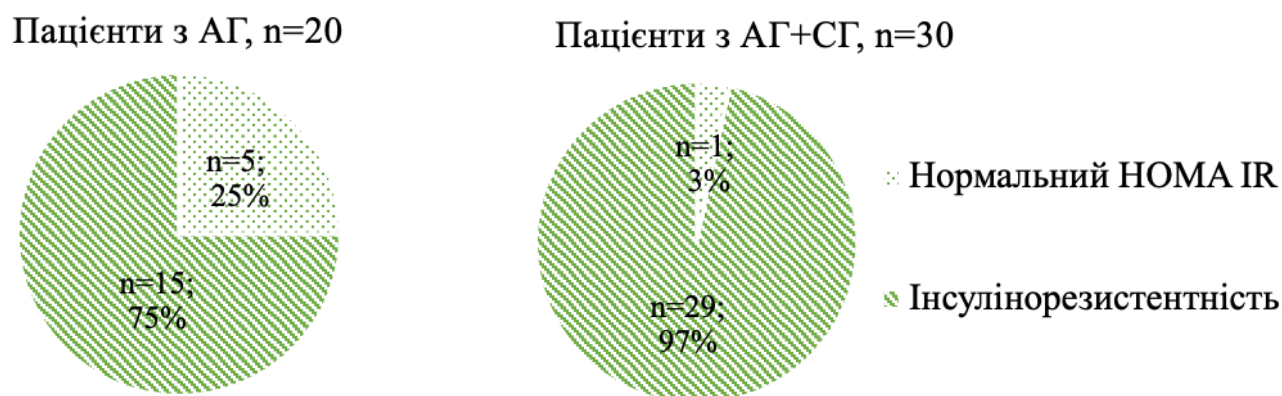


Рис. 3.2. Частота розподілу пацієнтів з ІР (n, %) у пацієнтів основної групи та групи порівняння молодого віку.

При порівнянні пацієнтів молодого віку не було виявлено відмінностей у значеннях ліпідних показників між основною групою та групою порівняння, окрім нижчих середніх значень ХС-ЛПВЩ в основній групі (1,09 [0,94;1,25] ммоль/л проти 1,19 [1,07;1,37] ммоль/л, $p = 0,044$). Можна припустити, що виявлені несприятливі зміни у ліпідному профілі серед всіх хворих основної групи обумовлені розвитком відмінностей в старшій віковій категорії.

Частота зустрічаємості порушень ліпідного профілю серед пацієнтів молодого віку основної групи також значуще не відрізнялося від результатів в групі порівняння.

Аналіз кардіометаболічних показників у пацієнтів середнього віку (від 45 років до 59 років) виявив, що у вуглеводному профілі спостерігалися відмінності між групами, які були подібними до результатів пацієнтів молодого віку: в основній групі спостерігалися вищі середні значення HbA1c (6,12 [5,84;6,24] % проти 5,32 [5,15;5,77] %, $p = 0,0001$) та НОМА ІР, аніж в групі порівняння (6,35 [4,45;8,54] проти 4,16 [3,15;7,34], $p = 0,029$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 - Кардіометаболічні показники у досліджуваних пацієнтів середнього віку (від 45 років до 59 років)

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 30	Пацієнти з АГ+СГ, n = 40	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
<i>Вуглеводний профіль</i>				
Глікозильований гемоглобін, %	5,21 [4,98;5,23]	5,32 [5,15;5,77]	6,12 [5,84;6,24]	0,027 0,001 0,0001
Інсулін, мкМОд/мл	10,15 [9,20;11,41]	18,64 [12,64;28,26]	25,03 [16,83;31,56]	0,001 0,001 >0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,11 [4,73;5,23]	5,37 [5,08;5,63]	5,63 [4,89;5,92]	0,029 >0,05 >0,05
НОМА IR	2,36 [2,21;2,59]	4,16 [3,15;7,34]	6,35 [4,45;8,54]	0,000 0,001 0,035
<i>Ліпідний профіль</i>				
ЗХС, ммоль/л	4,52 [4,33;5,15]	5,85 [4,90;6,70]	6,37 [5,62;6,98]	0,001 0,001 >0,05

Продовження до таблиці 3.3

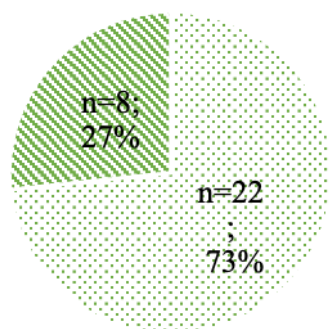
Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 30	Пацієнти з АГ+СГ, n = 40	p1-2 p1-3 p2-3
ТГ, ммоль/л	0,89 [0,78;1,12]	1,27 [0,88;1,61]	1,68 [1,20;2,62]	0,034 0,001 0,005
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,43 [0,39;0,59]	0,58 [0,40;0,77]	0,8 [0,57;1,19]	>0,05 0,001 0,003
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,38 [1,17;1,49]	1,28 [1,09;1,69]	1,11 [0,92;1,31]	>0,05 0,001 0,008
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,62 [2,47;3,3]	3,95 [2,80;4,71]	4,13 [3,50;4,73]	0,005 0,001 >0,05
<p>Примітка. p^{1-2} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p^{1-3} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p^{2-3} – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

На відміну від результатів аналізу серед пацієнтів молодого віку, оцінка поширеності ІР серед пацієнтів середнього віку не продемонструвала суттєвих відмінностей між групами. Імовірно, внаслідок асоційованих зі старінням процесів, швидкість зниження чутливості до інсуліну не залежить від наявного СГ. Однак, більша поширеність ІР в молодому віці серед пацієнтів основної групи дає підставу очікувати у цих хворих вже в середньому віці розвиток вищого КВР за рахунок більшої тривалості ІР, порівняно з пацієнтами без СГ в молодому віці.

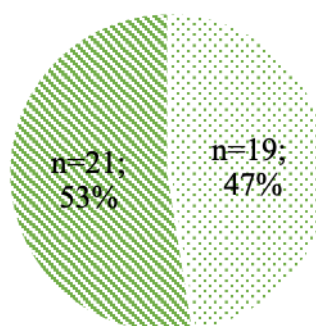
Серед пацієнтів середнього віку в основній групі спостерігалися більш виражені проатерогенні зміни, аніж серед пацієнтів групи порівняння, а саме були виявлені вищі середні значення ТГ (1,68 [1,20;2,62] ммоль/л проти 1,27 [0,88;1,61] ммоль/л, $p = 0,003$), ХС-ЛПДНЩ (0,8 [0,57;1,19] ммоль/л проти 0,58 [0,40;0,77] ммоль/л, $p = 0,005$) та нижчі середні значення ХС-ЛПВЩ (1,11 [0,92;1,31] ммоль/л проти 1,28 [1,09;1,69] ммоль/л, $p = 0,008$) (табл. 3.3). Імовірно, помітний негативний ефект СГ на ліпідний профіль серед пацієнтів середнього віку обумовлений прямим впливом ТТГ на обмін ліпідів.

Аналіз поширеності порушень ліпідного профілю серед пацієнтів середнього віку продемонстрував суттєву різницю між основною групою та групою порівняння лише у частоті підвищених значень ХС-ЛПДНЩ ($\chi^2 = 4,715$, $p = 0,030$), а саме в 2,0 разів частіше це порушення зустрічалося серед пацієнтів основної групи (рис. 3.3).

Пацієнти з АГ, n=30



Пацієнти з АГ+СГ, n=40



- ◇ Нормальний ХС-ЛПДНЩ
- ХС-ЛПДНЩ ВН

Рис. 3.3. Частота розподілу пацієнтів з ХС-ЛПДНЩ вище норми (n, %) у пацієнтів основної групи та групи порівняння.

Оцінка впливу показників вуглеводного та ліпідного профілю на рівень АГ (характеристика АГ залежно від групи наведена в табл. 2.5, 2.7, 2.9), показала, що в групі порівняння рівень інсуліну та ТГ впливали на АТс ($p = 0,001$ та $p = 0,040$, відповідно) та АТд ($p = 0,001$ та $p = 0,005$, відповідно). В основній групі було виявлено вплив ТГ ($p = 0,008$) та ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,040$) на АТс, а також вплив інсуліну ($p = 0,026$) та ТГ ($p = 0,016$) на АТд. Виявлені достовірні відмінності у вищенаведених кардіометаболічних показниках між основною групою та групою

порівняння додатково свідчать на користь формування вищих середніх значень АГ у пацієнтів з АГ з супутнім СГ, що безпосередньо пов'язано з очікуваним підвищенням КВР.

Резюме. Пацієнти з АГ у поєднанні з СГ незалежно від віку мають порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ підвищений кардіометаболічний ризик, про що свідчать вищі середні значення таких показників, як НbA1c ($p = 0,001$), НОМА IR ($p = 0,003$), ЗХС ($p = 0,043$), ТГ ($p = 0,011$), ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,004$) та нижчі середні значення ХС-ЛПВЩ ($p = 0,001$). Більш того, серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ достовірно частіше зустрічаються пацієнти з підвищеними в 1,7 рази значеннями ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,016$) порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ.

Збільшення середніх значень НbA1c, НОМА IR спостерігаються серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ як молодого ($p = 0,011$, $p = 0,001$, $p = 0,013$, відповідно), так і середнього віку ($p = 0,029$, $p = 0,0001$, $p = 0,035$, відповідно). У пацієнтів молодого віку з АГ у поєднанні АГ виявляється вища в 1,3 рази поширеність ІР порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ ($p = 0,021$).

Ліпідні порушення в молодому віці у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ характеризуються достовірно нижчими середніми значеннями ХС-ЛПВЩ ($p = 0,044$), тоді як серед пацієнтів середнього віку на тлі нижчих середніх значень ХС-ЛПВЩ ($p = 0,008$) спостерігаються також суттєво вищі середні значення ТГ ($p = 0,005$) та ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,003$), що може бути пов'язано зі збільшенням поширеності виявлених антропометричних порушень з віком. Можна також припустити, що у пацієнтів середнього віку збільшується активність вік-асоційованих процесів, і негативний вплив ТГ на формування ліпідних порушень стає більш помітним.

Загалом отримані результати відображають формування у пацієнтів основної групи вищого КВР порівняно з іншими групами за рахунок погіршення вуглеводного та ліпідного профілю. У пацієнтів молодого віку з АГ та СГ помітною стає необхідність у первинній профілактиці розвитку дисліпідемій,

здля попередження їх поширеності в середньому віці. Разом з тим, ІР навіть у молодому віці вже на етапі виявлення СГ переважно буде потребувати не первинної, а вторинної профілактики.

Не можна виключати, що формування особливостей у кардіометаболічному профілі пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ може бути наслідком активізації вік-асоційованих механізмів, а саме надмірної активності запальних та окисно-відновних процесів в молодому віці та виснаженню компенсаторних механізмів в середньому віці. Це створює необхідність для поглибленого вивчення особливостей прозапального стану та розвитку ОкС у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ та обумовлює пошук генетично обумовлених детермінант виявлених вік-асоційованих змін.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *arterial hypertension*. 2021;25(3):127-34. doi: 10.5603/AH.a2021.0022
2. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension and subclinical hypothyroidism. *Zaporozhye Medical Journal*. 2021 Oct 29;23(6):800-5. doi: 10.14739/2310-1210.2021.6.232495
3. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Радченко АО. Асоціація антропометричного та оксидантного статусу з темпом старіння у хворих на артеріальну гіпертензію. *Український терапевтичний журнал*. 2022 Dec 30(3—4):6-14. doi: 10.30978/UTJ2022-3-6

3.2. Оцінка оксидативного статусу, запальних процесів та їх зв'язок з темпами старіння

Оцінка окисно-відновного балансу у досліджуваних пацієнтів незалежно від віку виявила суттєві відмінності між основною групою та групою порівняння (табл. 3.4). Середні значення ЗГП, які є маркером активності оксидативних процесів в організмі, були вищі в основній групі, ніж в групі порівняння

(152,21 [125,90;167,76] мкмоль/л проти 102,43 [89,07;145,45] мкмоль/л, $p = 0,001$). Схожі результати спостерігалися і щодо середніх значень T-SOD (46,16 [44,20;49,44] Од/мл проти 48,49 [46,12;51,49] Од/мл, $p = 0,002$), який є ще одним індикатором перебігу окисно-відновних процесів. Підвищення середніх значень цього ферменту зазвичай має протективне значення для організму. В цьому дослідженні найнижчі рівні T-SOD спостерігалися у пацієнтів основної групи. Середні значення ЗАА, які є індикатором активності антиоксидантного захисту організму, були достовірно нижчі у пацієнтів основної групи (494,14 [415,58;546,01] мкмоль тролокс еквівалент, $p = 0,001$) та групи порівняння (539,35 [419,91;597,85] мкмоль тролокс еквівалент, $p = 0,005$) порівняно з контролем (590,23 [570,75;620,26] мкмоль тролокс еквівалент), проте суттєвих відмінностей між основною групою та групою порівняння у середніх значеннях цього показника виявлено не було. Зважаючи на отримані результати, можна припустити, що дисбаланс окисно-відновної системи при СГ переважно характеризується значним збільшенням активності окисних процесів на тлі зниження активності специфічних ферментативних ланок антиоксидантних систем, таких як T-SOD. Зважаючи на результати огляду літератури, імовірно, такі зміни у процесах ОкС у пацієнтів основної групи обумовлені прямою дією ТТГ на NF-κB сигнальний шлях.

Таблиця 3.4 - Маркери оксидативного стресу та прозапального стану у досліджуваних пацієнтів незалежно від віку

Параметри	Контрольна група, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 50	Пацієнти з АГ+СГ, n = 70	p^{1-2} p^{1-3} p^{2-3}
<i>Маркери оксидативного стресу</i>				
T-SOD, Од/мл	54,55 [50,02;59,87]	48,49 [46,12;51,49]	46,16 [44,20;49,44]	0,001 0,001 0,002

Продовження до таблиці 3.4

Параметри	Контрольна група, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 50	Пацієнти з АГ+СГ, n = 70	p^{1-2} p^{1-3} p^{2-3}
ЗГП, мкмоль/л	89,96 [72,98;113,14]	102,43 [89,07;145,45]	152,21 [125,90;167,76]	0,030 0,001 0,001
ЗАА, мкмоль тролокс еквівалент	590,23 [570,75;620,26]	539,35 [419,91;597,85]	494,14 [415,58;546,01]	0,005 0,001 >0,05
ЗГП/ЗАА	0,16 [0,12;0,19]	0,19 [0,16;0,30]	0,30 [0,24;0,40]	0,002 0,001 0,001
<i>Прозапальні маркери</i>				
СРП, мг/л	1,5 [1,3;2,4]	1,7 [1,4;2,8]	3,4 [2,6;4,23]	0,001 0,001 0,001
ФНП, пг/мл	1,67 [1,62;2,64]	1,97 [1,63;2,60]	4,26 [3,60;5,17]	>0,05 >0,05 0,001
<p>Примітка. p^{1-2} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p^{1-3} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p^{2-3} – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

Аналіз прозапального стану серед досліджуваних незалежно від віку продемонстрував у пацієнтів основної групи вищі, аніж в групі порівняння,

середні значення ФНП (4,26 [3,60;5,17] пг/мл проти 1,97 [1,63;2,60] пг/мл, $p = 0,001$) та СРП (3,4 [2,6;4,23] мг/л проти 1,7 [1,4;2,8] мг/л, $p = 0,001$) (табл. 3.4). Можна припустити, що така порівняно висока прозапальна активність у пацієнтів основної групи може бути як першопричиною виникнення аутоімунних процесів в ЩЗ з подальшим формуванням СГ, так і впливом вже наявного СГ внаслідок виникнення кардіометаболічних порушень.

Для виявлення вік-асоційованих відмінностей було проведено порівняння досліджуваних показників залежно від вікової категорії: серед пацієнтів молодого та середнього віку для усіх трьох груп.

Серед пацієнтів молодого віку (від 25 років до 44 років) суттєві відмінності спостерігалися у маркерах ОкС: у пацієнтів основної групи на відміну від пацієнтів групи порівняння спостерігалися нижчі середні значення Т-SOD (45,95 [44,12;48,54] Од/мл проти 51,68 [49,23;55,02] Од/мл, $p = 0,0001$) та ЗАА (513,24 [487,07;564,33] мкмоль тролокс еквівалент проти 596,71 [538,03;630,62] мкмоль тролокс еквівалент, $p = 0,005$) і вищі середні значення ЗГП (149,39 [120,01;157,63] мкмоль/л проти 90,72 [75,35;110,24] мкмоль/л, $p = 0,001$), що може свідчити про формування окисно-відновного дисбалансу в основній групі (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 - Маркери оксидативного стресу та прозапального стану у досліджуваних пацієнтів молодого віку (від 25 років до 44 років)

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 20	Пацієнти з АГ+СГ, n = 30	p^{1-2} p^{1-3} p^{2-3}
<i>Маркери оксидативного стресу</i>				
Т-SOD, Од/мл	55,22 [49,56;62,10]	51,68 [49,23;55,02]	45,95 [44,12;48,54]	>0,05 0,001 0,0001
ЗГП, мкмоль/л	78,60 [68,29;154,00]	90,72 [75,35;110,24]	149,39 [120,01;157,63]	>0,05 0,022 0,001

Продовження до таблиці 3.5

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 20	Пацієнти з АГ+СГ, n = 30	p^{1-2} p^{1-3} p^{2-3}
ЗАА, мкмоль тролокс еквівалент	592,10 [571,70;619,57]	596,71 [538,03;630,62]	513,24 [487,07;564,33]	>0,05 0,020 0,005
ЗГП/ЗАА	0,16 [0,11;0,26]	0,16 [0,13;0,19]	0,29 [0,21;0,31]	>0,05 0,007 0,001
<i>Прозапальні маркери</i>				
СРП, мг/л	1,3 [0,8;1,8]	1,6 [1,4;1,9]	3,4 [2,3;4,8]	>0,05 0,001 0,001
ФНП, пг/мл	1,77 [1,45;2,47]	1,76 [1,53;2,59]	4,61 [3,78;5,43]	>0,05 0,001 0,001
<p>Примітка. p^{1-2} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p^{1-3} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p^{2-3} – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

Розподіл відповідно до віку виявив, що у пацієнтів молодого віку основної групи спостерігалися вищі середні значення СРП (3,4 [2,3;4,8] мг/л проти 1,6 [1,4;1,9] мг/л, $p = 0,001$) та ФНП (4,61 [3,78;5,43] пг/мл проти 1,76 [1,53;2,59] пг/мл, $p = 0,001$), аніж в групі порівняння, що свідчило про вищу прозапальну активність в основній групі (табл. 3.5). Зважаючи, що зміни активності запальних процесів, як і зміни у окисно-відновному балансі, належать до механізмів асоційованих зі старінням, можна припустити, що пацієнти основної групи більш схильні до появи прискорених темпів старіння і, імовірно, пов'язаних з цим вік-

асоційованих зміна у кардіометаболічному профілі.

Звертає увагу, що серед пацієнтів молодого віку не було виявлено достовірних відмінностей між групою порівняння та групою контролю у маркерах окисно-відновних процесів та маркерах прозапального стану, тобто суттєві зміни спостерігалися лише з приєднанням СГ, що, в свою чергу, може бути підґрунтям для прогресування кардіометаболічних порушень у пацієнтів основної групи. Зважаючи на те, що активізація запальних процесів та окисно-відновний дисбаланс є ключовими механізмами старіння, як фізіологічного, так і передчасного, можна стверджувати, що виявлені зміни можуть сприяти формуванню у пацієнтів основної групи прискорених темпів старіння вже в ранньому віці.

У пацієнтів середнього віку (від 45 років до 59 років) на відміну від пацієнтів молодого віку не було виявлено достовірних відмінностей між основною групою та групою порівняння у середніх значеннях T-SOD та ЗАА, хоча порівняно з контролем значення цих показників були достовірно нижчими ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь) (табл. 3.6). Середні значення ЗГП (155,92 [126,52;176,55] мкмоль/л проти 112,15 [95,06;151,95] мкмоль/л, $p = 0,002$) і відношення ЗГП/ЗАА (0,37 [0,25;0,44] проти 0,24 [0,19;0,32], $p = 0,002$) в основній групі були достовірно більшими, аніж у групі порівняння. Імовірно, у пацієнтів середнього віку основної групи виникнення АГ супроводжується поступовим підвищенням активності окисних процесів, яке стає значущим з подальшим приєднання СГ, тоді як низький антиоксидантний захист в цій віковій категорії вірогідно обумовлений іншими причинами, аніж безпосереднім впливом СГ.

Таблиця 3.6 - Маркери оксидативного стресу та прозапального стану у досліджуваних пацієнтів середнього віку (від 45 років до 59 років)

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 30	Пацієнти з АГ+СГ, n = 40	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
<i>Маркери оксидативного стресу</i>				
T-SOD, Од/мл	54,3 [51,5;56,3]	46,8 [45,25;48,77]	46,46 [44,31;50,1]	0,001 0,001 >0,05
ЗГП, мкмоль/л	92,31 [78,9;98]	112,15 [95,06;151,95]	155,92 [126,52;176,55]	0,002 0,001 0,002
ЗАА, мкмоль тролокс еквівалент	588,35 [567,89;622,31]	468,75 [387,77;574,46]	448,7 [355,16;539]	0,001 0,001 >0,05
ЗГП/ЗАА	0,16 [0,13;0,17]	0,24 [0,19;0,32]	0,37 [0,25;0,44]	0,001 0,001 0,002
<i>Прозапальні маркери</i>				
СРП, мг/л	1,2 [0,7;1,7]	1,9 [1,3;4,1]	3,4 [2,6;4,1]	0,004 0,001 0,002

Продовження до таблиці 3.6

Параметри	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 30	Пацієнти з АГ+СГ, n = 40	p^{1-2} p^{1-3} p^{2-3}
ФНП, пг/мл	1,80 [1,44;2,21]	2,04 [1,65;2,6]	4,22 [3,40;4,95]	>0,05 >0,05 0,0001
<p>Примітка. p^{1-2} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p^{1-3} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p^{2-3} – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

У пацієнтів середнього віку основної групи подібно до результатів порівняння пацієнтів молодого віку, були виявлені вищі, аніж у пацієнтів групи порівняння, середні значення СРП (3,4 [2,6;4,1] мг/л проти 1,9 [1,3;4,1] мг/л, $p = 0,002$) та ФНП (4,22 [3,40;4,95] пг/мл проти 2,04 [1,65;2,6] пг/мл, $p = 0,0001$) (табл. 3.6). Таким чином, суттєві відмінності у прозапальному стані пацієнтів основної групи порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом СГ з віком зберігаються.

Для оцінки вираженості процесів старіння серед пацієнтів різних груп були співставлені середні значення SIRT1, а також розрахований БВ всіх пацієнтів відповідно до трьох обраних методів (методи визначення БВ представлені у розділі 2.2.6) (табл. 3.7). Відмінності у цих показниках оцінювали серед усіх пацієнтів як незалежно від КВ пацієнтів, так і з урахуванням розподілу пацієнтів на підгрупи молодого та середнього КВ.

Таблиця 3.7. Індикатори старіння у досліджуваних пацієнтів залежно від календарного віку

Параметри	Контрольна група, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 50	Пацієнти з АГ+СГ, n = 70	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
<i>Усі: від 25 до 59 років</i>				
SIRT1, нг/мл	5,34 [3,75;6,76]	3,74 [3,59;4,14]	4,36 [4,07;4,88]	0,001 0,025 0,001
БВ1, років	38,0 [34,4;41,3]	48,1 [41,8;51,9]	45,6 [38,2;51,5]	0,001 0,001 >0,05
БВ2, років	38,9 [33,5;42,8]	46,1 [41,3;51,3]	46,8 [42,4;54,1]	0,001 0,001 >0,05
БВ3, років	34,0 [26,8;44,4]	43,8 [37,5;51,8]	46,8 [40,2;53,3]	0,003 0,001 0,003
<i>Молодого віку: від 25 років до 44 років</i>				
	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 20	Пацієнти з АГ+СГ, n = 30	
SIRT1, нг/мл	5,51 [3,88;6,75]	3,78 [3,68;4,03]	4,82 [4,33;5,79]	0,006 >0,05 0,0001

Продовження до таблиці 3.7

Параметри	Контрольна група, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 50	Пацієнти з АГ+СГ, n = 70	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
БВ1, років	35,3 [31,8;39,6]	46,0 [40,2;49,8]	39,8 [35,9;46,1]	0,001 >0,05 0,049
БВ2, років	33,5 [29,6;35,9]	40,5 [34,9;43,9]	41,1 [34,3;45,5]	0,006 0,005 >0,05
БВ3, років	30,0 [24,5;33,7]	34,8 [29,5;39,3]	39,2 [29,7;43,0]	0,036 0,006 >0,05
<i>Середнього віку: від 45 років до 59 років</i>				
	Контрольна група, n = 15	Пацієнти з АГ, n = 30	Пацієнти з АГ+СГ, n = 40	
SIRT1, нг/мл	4,98 [3,34;6,87]	3,71 [3,53;4,24]	4,21 [3,53;4,57]	0,011 0,021 >0,05
БВ1, років	40,6 [35,6;46,3]	48,8 [44,2;54,5]	49,3 [41;53]	0,001 0,001 >0,05
БВ2, років	42,4 [41,6;45,9]	48,8 [46,3;56,0]	52,8 [48,5;56,0]	0,001 0,001 >0,05

Продовження до таблиці 3.7

Параметри	Контрольна група, n = 30	Пацієнти з АГ, n = 50	Пацієнти з АГ+СГ, n = 70	p^{1-2} p^{1-3} p^{2-3}
БВЗ, років	43,7 [38,5;52,3]	49,9 [44,5;54,3]	52 [48,1;56,5]	0,013 0,001 >0,05
<p>Примітка. p^{1-2} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ; p^{1-3} – рівень значущості при співставленні показника контрольної групи і групи пацієнтів з АГ+СГ; p^{2-3} – рівень значущості при співставленні показника групи пацієнтів з АГ і групи пацієнтів з АГ+СГ</p>				

Аналіз середніх значень SIRT1 серед усіх досліджуваних пацієнтів без урахування віку продемонстрував найвищі значення у пацієнтів контрольної групи (5,34 [3,75;6,76] нг/мл) порівняно з основною групою (4,36 [4,07;4,88] нг/мл, $p = 0,025$) та групою порівняння (3,74 [3,59;4,14] нг/мл, $p = 0,001$) (табл. 3.7), що було очікуваним, адже SIRT1 прямо пов'язаний зі здоровим старінням, довшою тривалістю життя, в тому числі і за рахунок позитивного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін. Звертає увагу, що у пацієнтів основної групи спостерігалися достовірно вищі середні значення SIRT1, аніж в групі порівняння ($p = 0,001$). Можна припустити, що збільшення SIRT1 свідчить про частковий позитивний вплив СГ на тривалість життя у цих пацієнтів і, можливо, на кардіометаболічний профіль. Результати огляду літератури свідчать про те, що підвищення SIRT1 пов'язано зі збільшенням секреції ТТГ і, імовірно, може виникати внаслідок зниженої активності тиреоїдних гормонів у пацієнтів з СГ.

При порівнянні пацієнтів тільки молодого КВ було помітно, що в основній групі достовірно вищими, аніж в групі порівняння, були середні значення SIRT1 (4,82 [4,33;5,79] нг/мл проти 3,78 [3,68;4,03] нг/мл, $p = 0,0001$) (табл. 3.7).

У пацієнтів середнього КВ основної групи, на відміну від пацієнтів молодого

віку, вже не спостерігається протективних високих середніх значень SIRT1: значення SIRT1 були нижчими, ніж в контролі (4,21 [3,53;4,57] нг/мл проти 4,98 [3,34;6,87] нг/мл, $p = 0,021$) (табл. 3.7). Відповідно, зникла значуща різниця у середніх значеннях цього показника з групою порівняння.

БВ серед усіх досліджуваних (без розподілу на підгрупи за віком) був достовірно вищим в основній групі та групі порівняння порівняно з контролем незалежно від методів розрахунку ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь) (табл. 3.7). Проте суттєві відмінності між основною групою та групою порівняння спостерігалися лише за результатами оцінки БВ3, а саме вищий БВ3 спостерігався у пацієнтів основної групи (46,8 [40,2;53,3] років проти 43,8 [37,5;51,8] років, $p = 0,001$).

Аналіз БВ у пацієнтів молодого календарного віку виявив, що в основній групі був достовірно нижчий БВ1 (39,8 [35,9;46,1] років проти 46,0 [40,2;49,8] років, $p = 0,049$), аніж в групі порівняння, хоча достовірних відмінностей у БВ2 та БВ3 між основною групою та групою порівняння виявлено не було (табл. 3.7). З одного боку, отримані дані дозволяють припустити позитивний вплив СГ помірної вираженості на якість життя пацієнтів молодого віку, адже на відміну від інших методів БВ1 враховував результати суб'єктивної оцінки пацієнтів за даними анкетування. З іншого боку, так як метод оцінки БВ1 не включає показників крові, особливо кардіометаболічних параметрів, він не може враховувати вплив ряду традиційних факторів КВР на темпи старіння, а отож є недостатнім для оцінки старіння. Та навіть попри те, що БВ1 був достовірно кращим в основній групі, аніж в групі порівняння, було помітно, що і БВ1, і БВ2, і БВ3 були достовірно вищими як в основній групі так і в групі порівняння порівняно з контролем ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь). Таким чином, пацієнти молодого віку основної групи та групи порівняння вже можуть розглядатися в якості цільової категорії хворих для раннього виявлення прискорених темпів старіння та проведення ефективної профілактики передчасного старіння. Можна також зробити висновок, що обрані методи розрахунку БВ доповнюють один одного та різнобічно оцінюють вплив (в даному випадку АГ та СГ) на темпи старіння, особливо серед

пацієнтів молодого віку.

У пацієнтів середнього календарного віку відповідно до всіх трьох методів розрахунку достовірно найменший БВ спостерігався в контрольній групі ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь), але суттєвих відмінностей між групою контролю та групою порівняння виявлено не було (табл. 3.7).

На основі отриманих даних БВ залежно від методу розрахунку була проведена оцінка темпів старіння пацієнтів різних груп (без розподілу за КВ), яка продемонструвала в основній групі вищу в 1,3 рази поширеність прискорених темпів старіння відвідо до ΔБВ2 (65,7 % проти 52,0 %, $\chi^2 = 20,235$, $p = 0,0001$) та нижчу в 1,6 разів – відповідно до ΔБВ1 (50,0 % та 58,0 %, $\chi^2 = 10,808$, $p = 0,004$), аніж в групі порівняння (рис. 3.4). Можна припустити, що розрахунок БВ на основі антропометричних параметрів (БВ2) та клініко-біохімічних показників (БВ3) може бути корисним у виявленні серед досліджуваних пацієнтів тих, які можуть потребувати додаткової профілактики прискорених темпів старіння. Тоді як позитивний вплив СГ на основі результатів БВ1 може бути обумовлений позитивним впливом на якість життя (адже опирається на результати анкетування) і потребує подальших досліджень і перевірки.

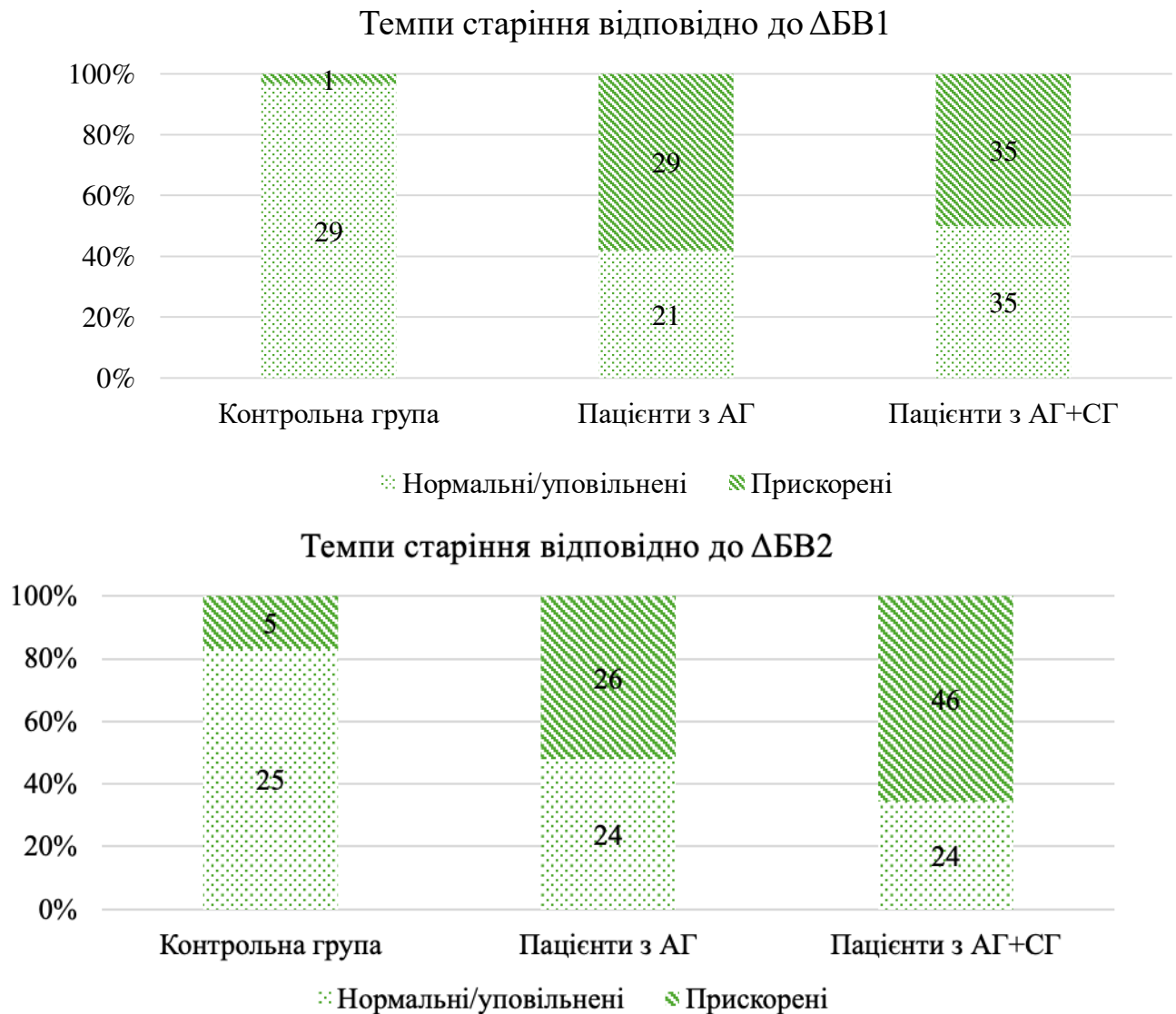


Рис. 3.4. Частота розподілу пацієнтів з нормальними/уповільненими та прискореними темпами старіння (n, %) відповідно до ΔБВ1 та ΔБВ2 серед досліджуваних пацієнтів незалежно від календарного віку.

Відповідно до ΔБВ3 частка пацієнтів з прискореним старінням серед основної групи була в 2,2 разів більшою, аніж в групі порівняння (40,0 % та 18,0 %, $\chi^2 = 25,195$, $p = 0,0001$) (рис. 3.5). Цей метод розрахунку заснований на оцінці 10-річної захворюваності та смертності серед загального населення, тобто показників, які потребують тривалого спостереження в динаміці, а також на основі даних метилювання. В нашому дослідженні, що не є поздовжнім, ми можемо опиратися на отримані розрахунки для оцінки ризику розвитку

передчасного старіння з плином часу. Таким чином, отримані нами дані додатково свідчать на користь того, що пацієнти з поєднаними перебігом АГ та СГ порівняно з іншими групами мають набагато вищий ризик розвитку прискорених темпів старіння та потребують відповідної профілактики передчасного старіння.

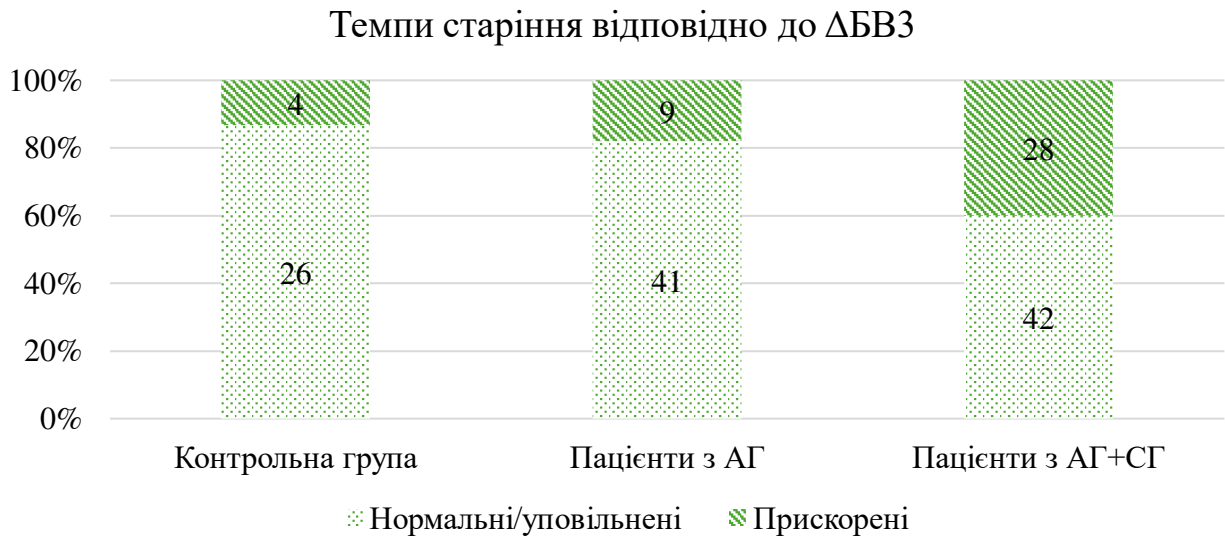


Рис. 3.5. Частота розподілу пацієнтів з нормальними/уповільненими та прискореними темпами старіння (n, %) відповідно до Δ БВ3 серед досліджуваних пацієнтів незалежно від календарного віку.

З метою виявлення змін у кардіометаболічному профілі, окисно-відновному балансі, прозапальному статусі та середніх значеннях SIRT1 асоційованих з темпами старіння на основі розрахунку БВ пацієнти основної групи та групи порівняння були співставлені між собою залежно від темпів старіння: нормальні та прискорені. В якості межового показника була обрана Δ БВ2 більше 0 для прискорених темпів старіння та Δ БВ2 менш або дорівнює 0 для нормальних темпів старіння. Розподіл за Δ БВ1 не проводився, адже при порівнянні абсолютних значень БВ1 в групах молодого віку ми не виявили достовірної різниці між контрольною та основними групами. Можна припустити, що такий метод є менш чутливим порівняно з іншими для виявлення пацієнтів з передчасним старінням серед людей молодого віку та поєднаним перебігом АГ та СГ. Δ БВ3, порівняно з іншими Δ БВ, виявився менш чутливим до виявлення

передчасного старіння серед пацієнтів з ізольованим АГ. Тому в поточному дослідженні розмежування темпів старіння відповідно до Δ БВ3 не допоможе у виявленні відмінностей між пацієнтами основної групи та групи порівняння. Натомість, велика частка пацієнтів групи порівняння та основної групи мали прискорені темпи старіння відповідно до Δ БВ2, тоді як в контрольній групі майже всі пацієнти мали нормальні темпи старіння. БВ2 теж був достовірно вищий в основній групі та групі порівняння на відміну від контрольної групи, що цілком відповідає вищенаведеним відмінностям в антропометричному статусі між групами і додатково свідчить про ефективність цього методу.

Отримані результати серед пацієнтів групи порівняння продемонстрували достовірні відмінності в групі з прискореними темпами старіння ($n = 24$) порівняно з групою з нормальними ($n = 26$) темпами старіння у середніх значеннях ТГ (1,33 [1,01; 2,02] ммоль/л проти 0,98 [0,69; 1,53] ммоль/л, $p = 0,019$), ХС-ЛПДНЩ (0,70 [0,46; 0,97] ммоль/л проти 0,44 [0,32; 0,69] ммоль/л, $p = 0,006$), ЗАА (580,31 [500,82; 620,79] мкмоль тролокс еквівалент проти 475,35 [400,25; 581,06] мкмоль тролокс еквівалент, $p = 0,040$). Імовірно, прискорені темпи старіння у пацієнтів групи порівняння переважно супроводжуються погіршенням ліпідного профілю та компенсаторною активізацією антиоксидантного захисту.

В основній групі у пацієнтів з прискореними ($n = 46$) порівняно з нормальними ($n = 24$) темпами старіння були виявлені достовірно вищі середні значення сечової кислоти (290 [277; 318] мкмоль/л проти 270 [238; 302] мкмоль/л, $p = 0,018$), ЗАА (509,98 [473,43; 549,72] мкмоль тролокс еквівалент проти 418,58 [320,56; 529,46] мкмоль тролокс еквівалент, $p = 0,010$) та SIRT1 (4,61 [4,21; 4,92] нг/мл проти 4,20 [3,47; 4,57] нг/мл, $p = 0,011$). На відміну від співставлення темпів старіння в групі порівняння, в основній групі не було виявлено відмінностей у ліпідному профілі, а окрім достовірно вищих середніх значень ЗАА, вищими були також і значення SIRT1 у пацієнтів з прискореними порівняно з нормальними/уповільненими темпами старіння, що є сприятливими факторами. Тому можна припустити, що серед пацієнтів основної групи з прискореними темпами старіння порівняно високі середні значення ЗАА та SIRT1 є

компенсаторним механізмом, який захищає їх від процесів старіння та виникнення кардіометаболічних порушень.

При порівняльному аналізі пацієнтів тільки з прискореним старінням в основній групі (n = 46) та групі порівняння (n = 26) були виявлені достовірні відмінності у кардіометаболічному профілі: у середніх значеннях АсАТ (31 [26;35] Од/л проти 24 [21;26] Од/л, p = 0,002), АлАТ (42 [31;47] Од/л проти 31 [26;39] Од/л, p = 0,029), НbА1с (5,87 [5,74;6,08] % проти 5,19 [5,05;5,41] %, p = 0,0001), НОМА-IR (5,89 [4,32;7,99] проти 4,53 [2,69;7,34], p = 0,020), ХС-ЛПВЩ (1,11 [0,92;1,27] ммоль/л проти 1,19 [1,06;1,37] ммоль/л, p = 0,031), ХС-ЛПНЩ (3,95 [3,22;4,4] ммоль/л проти 3,37 [2,66;4,08] ммоль/л, p = 0,044) (табл. 3.8). Таким чином, у пацієнтів основної групи з прискореними темпами старіння показники ліпідного, вуглеводного профілів та печінкові проби були гіршими, аніж у пацієнтів групи порівняння з прискореними темпами старіння.

Таблиця 3.8 - Порівняльна характеристика пацієнтів з прискореними темпами старіння відповідно до ΔБВ2 (ΔБВ2 більше 0) серед пацієнтів з основної групи та групи порівняння

Параметри	Пацієнти з АГ, n = 26	Пацієнти з АГ+СГ, n = 46	p
<i>Метаболічні показники</i>			
АсАТ, Од/л	24 [21;26]	31 [26;35]	0,002
АлАТ, Од/л	31 [26;39]	42 [31;47]	0,029
НbА1с, %	5,19 [5,05;5,41]	5,87 [5,74;6,08]	0,0001
НОМА-IR	4,53 [2,69;7,34]	5,89 [4,32;7,99]	0,020
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,19 [1,06;1,37]	1,11 [0,92;1,27]	0,031
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,37 [2,66;4,08]	3,95 [3,22;4,4]	0,044
<i>Прозапальні маркери</i>			
СРП, мг/л	1,8 [1,4;3,7]	3,5 [2,7;4,7]	0,0001

Параметри	Пацієнти з АГ, n = 26	Пацієнти з АГ+СГ, n = 46	p
ФНП, пг/мл	1,97 [1,55;2,64]	4,21 [3,4;5,17]	0,0001

Продовження до таблиці 3.8

Параметри	Пацієнти з АГ, n = 26	Пацієнти з АГ+СГ, n = 46	p
<i>Маркери оксидативного стресу</i>			
T-SOD, Од/мл	48,90 [46,90;52,76]	46,16 [44,29;48,80]	0,003
ЗАА, мкмоль тролокс еквівалент	580,31 [500,82;620,79]	509,97 [473,43;549,72]	0,026
ЗГП, мкмоль/л	104,73 [89,2;165,62]	152,21 [132,07;162,86]	0,018
ЗГП/ЗАА	0,18 [0,15;0,35]	0,29 [0,25;0,35]	0,009
<i>Індикатори старіння</i>			
SIRT1, нг/мл	3,8 [3,67;4,16]	4,61 [4,21;4,92]	0,0001

Маркери запалення також були вищими у пацієнтів основної групи, аніж у пацієнтів групи порівняння: СРП (3,5 [2,7;4,7] мг/л проти 1,8 [1,4;3,7] мг/л, $p = 0,0001$), ФНП (4,21 [3,4;5,17] пг/мл проти 1,97 [1,55;2,64] пг/мл, $p = 0,0001$).

У пацієнтів основної групи також спостерігалися вищі середні значення індикаторів окисних процесів на тлі нижчої антиоксидантної активності, аніж в групі порівняння: нижчими були середні значення T-SOD (46,16 [44,29;48,8] Од/мл проти 48,90 [46,90;52,76] Од/мл, $p = 0,003$) та ЗАА (509,97 [473,43;549,72] мкмоль тролокс еквівалент проти 580,31 [500,82;620,79] мкмоль тролокс еквівалент, $p = 0,018$), тоді як середні значення ЗГП (152,21 [132,07;162,86] мкмоль/л проти 104,73 [89,2;165,62] мкмоль/л, $p = 0,026$) та співвідношення ЗГП/ЗАА (0,29 [0,25;0,35] проти 0,18 [0,15;0,35], $p = 0,009$) були вищими.

Однак, середні значення SIRT1 серед пацієнтів з прискореним старінням були вищими в основній групі (4,61 [4,21;4,92] нг/мл проти 3,80 [3,67;4,16] нг/мл, $p = 0,0001$), що є індикатором більшого протективного впливу на темпи старіння в основній групі на відміну від групи порівняння.

Отже, можна припустити, що серед пацієнтів основної групи з прискореними темпами старіння більш виражені, на відміну від групи порівняння, зміни у кардіометаболічному профілі супроводжуються більш вираженими порушеннями окисно-відновного балансу, що, в свою чергу, впливає на розвиток прискорених темпів старіння в основній групі. Разом з тим, SIRT1 в основній групі, імовірно, є одним з найважливіших механізмів захисту від передчасного старіння.

Резюме. Пацієнти з АГ у поєднанні з СГ порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ мають більш виражений прозапальний стан та окисно-відновний дисбаланс за рахунок збільшення значень таких показників, як СРП ($p = 0,001$), ФНП ($p = 0,001$), ЗГП ($p = 0,001$), ЗГА/ЗАА ($p = 0,001$), зниження середніх значень T-SOD ($p = 0,002$) та підвищення ЗГП ($p = 0,001$).

Пацієнти з АГ у поєднанні з СГ також мають достовірно вищі результати БВ3 ($p = 0,003$) порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ. Хоча БВ1 та БВ2 в основній групі є вищими, ніж в контрольній, але відмінностей з групою порівняння виявлено не було. Проте відмінності між часткою людей з прискореними темпами старіння серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ спостерігалася відповідно до усіх трьох методів розрахунку: 50 % та 58 % відповідно до Δ БВ1, у 65,7 % та 52,0 % відповідно до Δ БВ2, 40,0 % та 18,0 % відповідно до Δ БВ3.

Ми також виявили, що у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ при порівнянні з групою пацієнтів з ізольованою АГ, протективний ефект СГ спостерігається не тільки у виявленому вищому ОС, але й у вигляді збільшення SIRT1 ($p = 0,001$). Імовірно, такі зміни SIRT1 пов'язані з секрецією ТТГ у відповідь на зниження активності гормонів ЩЗ та можуть розглядатися як компенсаторний механізм захисту від передчасного старіння та асоційованих кардіометаболічних порушень. Проте такий сприятливий ефект SIRT1 як і у випадку з ОС, був виявлений лише серед пацієнтів молодого віку ($p = 0,0001$), але не середнього.

З іншого боку, у пацієнтів молодого віку з АГ у поєднанні з СГ порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ спостерігається суттєве порушення в обох

ланках окисно-відновних процесів: вищою є активність окисних процесів та гіршим є антиоксидантний захист. Так, серед досліджених пацієнтів молодого віку з АГ у поєднанні з СГ це спостерігалось у вищих середніх значеннях ЗГП ($p = 0,001$), співвідношенні ЗГП/ЗАА ($p = 0,001$), і нижчих значеннях T-SOD ($p = 0,0001$) та ЗАА ($p = 0,005$).

Натомість, пацієнти середнього віку з АГ у поєднанні з СГ вже не демонструють суттєві змінами в перебігу антиоксидантних процесів, проте спостерігаються вищі середні значення ЗГП ($p = 0,002$) та співвідношення ЗГП/ЗАА ($p = 0,002$) порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ. Імовірно, у пацієнтів старшої вікової групи незалежно від наявності СГ знижується антиоксидантні властивості з віком, тоді як збільшена активність оксидативних процесів може бути характерною саме для пацієнтів з поєднаним СГ. Тому, використання маркерів ОкС з урахуванням вікової категорії може бути ефективним для профілактики прискорених темпів старіння у пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ.

Порівняльний аналіз відповідно до темпів старіння продемонстрував вищі середні значення ЗАА серед пацієнтів з прискореними порівняно з пацієнтами з нормальними/уповільненими темпами старіння як в групі пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ ($p = 0,010$), так і в групі з ізольованим перебігом АГ ($p = 0,040$). Звертає увагу, що вищі середні значення SIRT1 у пацієнтів з прискореними порівняно з нормальними/уповільненими темпами старіння спостерігалися в групі з АГ у поєднанні з СГ ($p = 0,011$), але не в групі з ізольованим перебігом АГ. Окрім того, серед пацієнтів з прискореними темпами старіння середні значення SIRT1 були вищими в групі АГ у поєднанні з СГ аніж в групі з ізольованим перебігом АГ ($p = 0,0001$). Не можна виключати, що таке підвищення SIRT1 може бути результатом компенсаторного впливу СГ, який направлений на уповільнення прискорених, внаслідок кардіометаболічних порушень, темпів старіння.

Зважаючи, на суттєві відмінності у середніх значеннях SIRT1 та індикаторах ОкС, особливо T-SOD, серед пацієнтів з АГ та СГ може бути корисним дослідження поліморфних варіантів асоційованих генів, які відповідають за рівень

та активність показників SIRT1 та T-SOD в крові.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Assessment of oxidative status and inflammation in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism and their relationship to aging rates. *Ukrain Therap J*, 2021;(2); 2:21-26. doi: 10.30978/UTJ2021-2-21
2. Радченко АО, Колеснікова ОВ. Зв'язок антиоксидантного захисту з календарним та біологічним віком у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Medical Science of Ukraine*. 2021;17(1):53-58. doi: 10.32345/2664-4738.2.2021.08
3. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Радченко АО. Асоціація антропометричного та оксидантного статусу з темпом старіння у хворих на артеріальну гіпертензію. *Український терапевтичний журнал*. 2022 Dec 30(3—4):6-14. doi: 10.30978/UTJ2022-3-6

3.3. Роль поліморфізму гена сиртуїну 1 (SIRT1) в регуляції кардіометаболічних процесів поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу.

Результати частоти виявлення генотипів поліморфного локусу rs7069102 гена *SIRT1* в досліджуваних групах представлено в таблиці 3.9. Розподіл генотипів досліджуваного поліморфізму відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (ХВР) ($p > 0,05$) в усіх трьох досліджуваних групах.

Таблиця 3.9 - Розподіл генотипів і алелей поліморфізму rs7069102 гена *SIRT1* у досліджуваних групах

Параметри	Контроль, (%)	n	АГ, n (%)	АГ+СГ, n (%)
<i>SIRT1</i> (rs7069102)				
Генотипи				
C/C	3 (10,0)		2 (4,0)	8 (11,4)
C/G	19 (63,3)		24 (48,0)	33 (47,2)
G/G	8 (26,7)		24 (48,0)	29 (41,4)
$\chi^2 = 5,24, p = 0,263$				
Алелі				
C	25 (41,7)		28 (28,0)	49 (35,5)
G	35 (58,3)		72 (72,0)	89 (64,5)
$\chi^2 = 3,30, p = 0,192$				

В кожній з досліджуваних груп була проведена порівняльна характеристика результатів об'єктивного обстеження, антропометричних та клініко-біохімічних показників, а також темпів старіння відповідно до поліморфного варіанту гену *SIRT1*.

Серед пацієнтів контрольної групи з генотипом C/G порівняно з G/G була помітною достовірною різниця лише у середніх значеннях АЛАТ (18,5 [15,5; 24] Од/л проти 25 [20;26] Од/л відповідно, $p = 0,022$). В групі порівняння пацієнти з генотипом C/G мали достовірно нижчі середні значення ХС-ЛПНЩ (3,22 [2,40;4,09] ммоль/л проти 3,91 [3,52;4,63] ммоль/л відповідно, $p = 0,038$), аніж пацієнти цієї групи з генотипом G/G. Більш того, носії генотипу G/G у групі порівняння переважно мали навіть вищі понад норму значення ХС-ЛПНЩ порівняно з пацієнтами з генотипом C/G. Тому можна припустити наявність

несприятливого внеску цього генотипу у формування КВР у пацієнтів групи порівняння.

Показники пацієнтів з генотипом С/С не оцінювалися, так як частота носіїв цього поліморфного варіанту в дослідженні була низькою.

В основній групі, на відміну від контрольної групи та групи порівняння, була виявлена низка достовірних відмінностей між носіями різних поліморфних варіантів гену *SIRT1* (табл. 3.10). Імовірно, наявність СГ у пацієнтів цієї групи пов'язана з впливом поліморфного варіанту цього гена *SIRT1* на формування кардіометаболічного профілю пацієнтів та їх темпів старіння. Носії генотипу С/С порівняно з носіями С/Г мали Нижчі середні значення інсуліну ($p = 0,016$), НОМА ІР ($p = 0,001$), ТГ ($p = 0,002$), ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,006$), ХС-ЛПНЩ ($p = 0,029$), меншу вагу ($p = 0,016$), ОТ ($p = 0,008$), співвідношення ОТ/ОС ($p = 0,035$), нижчий АТс ($p = 0,041$) та менший БВ1 ($p = 0,004$). Порівняно з носіями генотипу G/G носії генотипу С/С також мали нижчі середні значення інсуліну ($p = 0,013$), НОМА ІР ($p = 0,011$), ТГ ($p = 0,001$), ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,002$), ХС-ЛПНЩ ($p = 0,003$), менший ОТ ($p = 0,019$), ОТ/ОС ($p = 0,023$), БВ1 ($p = 0,007$), та, окрім того, менші середні значення АсАТ ($p = 0,023$), АлАТ ($p = 0,021$), НьА1с ($p = 0,029$), ЗХС ($p = 0,008$), ЗГП ($p = 0,023$), БВ2 ($p = 0,009$), БВ3 ($p = 0,029$) та вищу ШКФ ($p = 0,009$). Таким чином, пацієнти з С/С генотипом порівняно з іншими генотипами *SIRT1* мали більш сприятливий з огляду на КВР вуглеводний, ліпідний профіль, кращі антропометричні параметри та менший БВ, а порівняно з генотипом G/G додатково кращі показники функції нирок та печінки, меншу вираженість окисних процесів. Це може свідчити про протективну роль цього генотипу у розвитку кардіометаболічних порушень.

Таблиця 3.10 - Порівняльна характеристика пацієнтів за АГ та СГ залежно від поліморфного варіанту гена *SIRT1* (rs7069102)

Показники	Поліморфний варіант SIRT1		р-значення
	Генотип C/C (n = 8)	Генотип C/G (n = 33)	
Інсулін, мкМОд/мл	17,01 [12,17;18,89]	24,03 [17,34;35,08]	0,016
НОМА IR	3,86 [2,87;4,34]	6,01 [4,40;8,61]	0,001
ТГ, ммоль/л	0,93 [0,60;1,23]	1,54 [1,18;2,25]	0,002
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,41 [0,27;0,74]	0,77 [0,54;1,01]	0,006
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,00 [2,49;3,83]	3,70 [3,18;4,45]	0,029
Вага, кг	78,8 [63,9;84]	85,4 [78,3;89,8]	0,016
ОТ, см	86,0 [75,8;91,0]	93,0 [88,5;101,8]	0,008
ОТ/ОС	0,85 [0,79;0,86]	0,88 [0,84;0,92]	0,035
АТс, мм рт ст	121 [116;129]	135 [123;145]	0,041
БВ1	37,9 [33,6;40,5]	48,6 [38,6;51,7]	0,004
	Генотип C/C (n = 8)	Генотип G/G (n = 29)	
АсАТ, Од/л	22 [20;33]	33 [28;38]	0,023
АлАТ, Од/л	31 [24;33]	43 [32;47]	0,021
НbA1c, %	5,70 [5,39;5,90]	5,93 [5,77;6,20]	0,029
Інсулін, мкМОд/мл	17,01 [12,17;18,89]	23,29 [18,23;27,71]	0,013

Продовження до таблиці 3.10

Показники	Поліморфний варіант SIRT1		р-значення
НОМА IR	3,86 [2,87;4,34]	5,91 [4,35;7,11]	0,011
ЗХС, ммоль/л	5,36 [4,65;5,85]	6,10 [5,57;6,98]	0,008
ТГ, ммоль/л	0,93 [0,60;1,23]	1,52 [1,33;2,20]	0,001
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,41 [0,27;0,74]	0,87 [0,67;1,10]	0,002
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,00 [2,49;3,83]	4,28 [3,85;4,71]	0,003
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	103 [90;115]	87 [83;93]	0,009
ЗГП, мкмоль/л	125,46 [91,17;150,72]	156,38 [137,4;170,08]	0,023
ОТ, см	86,0 [75,8;91,0]	93,5 [87,8;100,8]	0,019
ОТ/ОС	0,85 [0,79;0,86]	0,90 [0,84;0,93]	0,023
БВ1, років	37,9 [33,6;40,5]	46,5 [39,3;51,6]	0,007
БВ2, років	43,4 [30,1;45,7]	51,6 [43,7;55,7]	0,009
БВ3, років	41,6 [28,4;47,4]	50,0 [42,7;54,9]	0,029
	<i>Генотип C/G</i> (n = 33)	<i>Генотип G/G</i> (n = 29)	
ЛФ, Од/л	1460 [1310;1617]	1640 [1446;1819]	0,010
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,70 [3,18;4,45]	4,28 [3,85;4,71]	0,037
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	97 [88;109]	87 [83;93]	0,001

Продовження до таблиці 3.10

Показники	Поліморфний варіант <i>SIRT1</i>		p-значення
СРП, мг/л	2,8 [2,3;3,9]	3,7 [3,1;5,9]	0,005
ФНП, пг/мл	3,84 [3,31;4,68]	4,90 [3,97;5,72]	0,000
T-SOD, Од/мл	47,39 [45,09;50,2]	44,84 [43,26;47,76]	0,027
Вага, кг	85,4 [78,3;89,8]	78,8 [72,1;89,1]	0,049
ΔБВ1, років	2,3 [-2,3;5,3]	-0,9 [-6,0;1,7]	0,034
ΔБВ2, років	1,7 [0,1;3,2]	-0,6 [-2,2;2,2]	0,013

Пацієнти основної групи з генотипом G/G порівняно з носіями генотипу C/G цієї групи мали вищі середні значення лужної фосфатази (ЛФ) ($p = 0,010$), ХС-ЛПНЦ ($p = 0,037$), СРП ($p = 0,005$), ФНП ($p = 0,000$), меншу вагу ($p = 0,049$), нижчу ШКФ ($p = 0,001$) та нижчі середні значення T-SOD ($p = 0,027$) (табл. 3.10). Отож, носії генотипу C/G основної групи порівняно з гомозиготами за алелем G гена *SIRT1* мали кращі показники функції нирок, печінки, ліпідного профілю та маркерів запалення і ОкС. Однак, пацієнти з генотипом G/G мали нижчі темпи старіння відповідно до ΔБВ1 ($p = 0,034$) та ΔБВ2 ($p = 0,013$) порівняно з носіями генотипу C/G. Імовірно, такі результати оцінки швидкості старіння обумовлені більшою вагою у пацієнтів з генотипом C/G, яка належить до одного з параметрів розрахунку БВ за цими методами. Однак, отримані дані щодо темпів старіння не співвідносяться з ΔБВ3, що свідчить про необхідність пошуку більш ефективного методу оцінки темпів старіння для цієї категорії пацієнтів.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що G алель у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ характеризується гіршими показниками кардіометаболічного профілю, прозапального стану та окисно-відновного стресу, що може значно збільшувати індивідуальний КВР серед пацієнтів цієї групи.

Визначення зв'язків між генотипом *SIRT1* та антропометричними і

біохімічними показниками дало змогу встановити, що в основній групі спостерігався прямий зв'язок середньої сили зі значеннями ЛФ ($r = 0,318$, $p = 0,007$), ЗХС ($r = 0,331$, $p = 0,009$), ХС-ЛПНЩ ($r = 0,384$, $p = 0,001$), ФНП ($r = 0,335$, $p = 0,005$) та зворотній зв'язок середньої сили з ШКФ ($r = -0,430$, $p = 0,0001$). Таким чином, результати кореляційного аналізу свідчать на користь імовірного внеску поліморфних варіантів rs7069102 гена *SIRT1* у розвиток порушень печінки, дисліпідемій та запальних процесів у пацієнтів основної групи.

Надалі кожний з досліджуваних маркерів був розподілений відповідно до референтного значення маркерного показника за шкалою «Н» - норма, «ВН» вищий за норму та визначено відсотковий склад цієї градації серед пацієнтів групи порівняння та основної групи.

Серед пацієнтів групи порівняння не було виявлено розбіжностей у розподілі генотипів rs7069102 гена *SIRT1* по відношенню до інтервалу норми антропометричних показників (ОТ, ОТ/ОС, ІМТ), показників кардіометаболічного профілю (показників ліпідного, вуглеводного профілю, функції печінки та нирок) та показників запального стану (СРП, ФНП).

Серед пацієнтів основної групи достовірні відмінності у розподілі генотипів rs7069102 гена *SIRT1* спостерігалися по відношенню до середніх значень АлАТ, ХС-ЛПНЩ та ШКФ. Достовірних відмінностей у розподілі генотипів *SIRT1* по відношенню до ризику КВР (розрахованого за шкалою SCORE2) серед пацієнтів з поєднаним перебігом не спостерігалось (рис. 3.6).

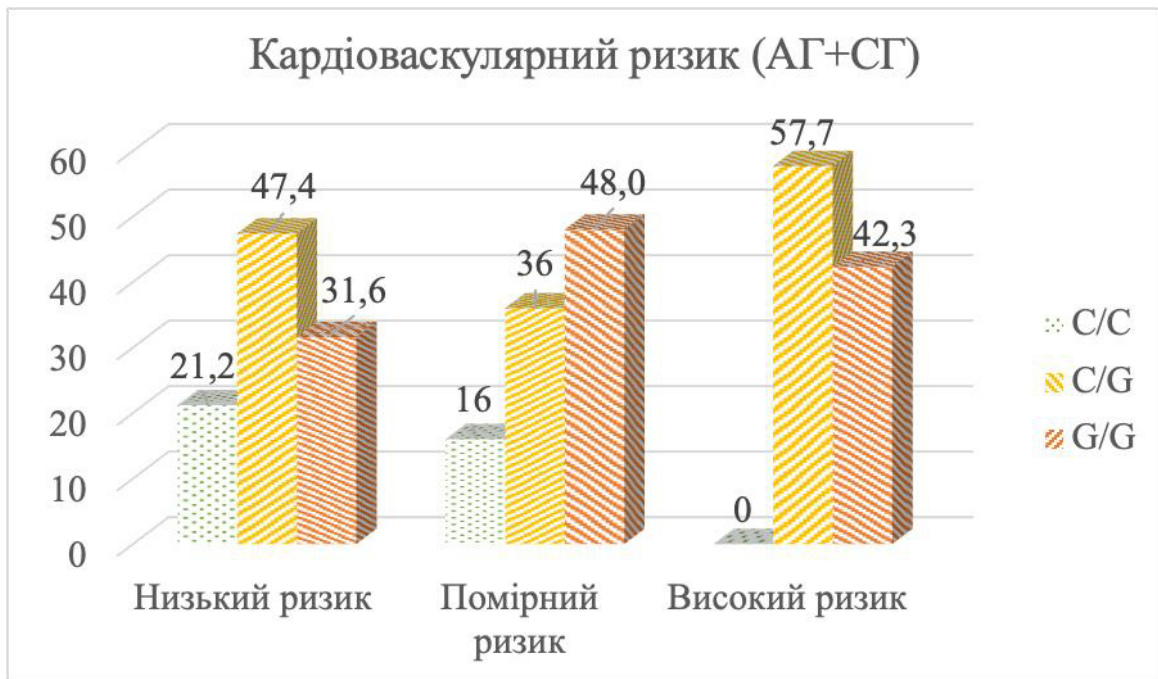


Рис. 3.6. Частота генотипів поліморфізму rs7069102 гена *SIRT1* по відношенню до КВР (відповідно до SCORE2) у пацієнтів з АГ та СГ.

В основній групі серед пацієнтів з показником АлАТ у межах «Н» (30 [27;33] Од/л) 20,6 % були носіями генотипу C/C (7 осіб); 47,1 % склали носії генотипу C/G (16 осіб), 32,4 % були носіями генотипу G/G (11 осіб); серед пацієнтів з показником АлАТ «ВН» (47 [43; 51] Од/л) носії генотипу C/C склали 2,8 % (1 особа); генотипу C/G – 47,2 % (17 осіб), генотипу G/G – 50,0 % (18 осіб) ($\chi^2 = 6,168$, $p = 0,046$) (рис. 3.7). Таким чином, пацієнти з підвищеним порівняно з нормальним рівнем АлАТ частіше були носіями генотипу G/G аніж C/C.

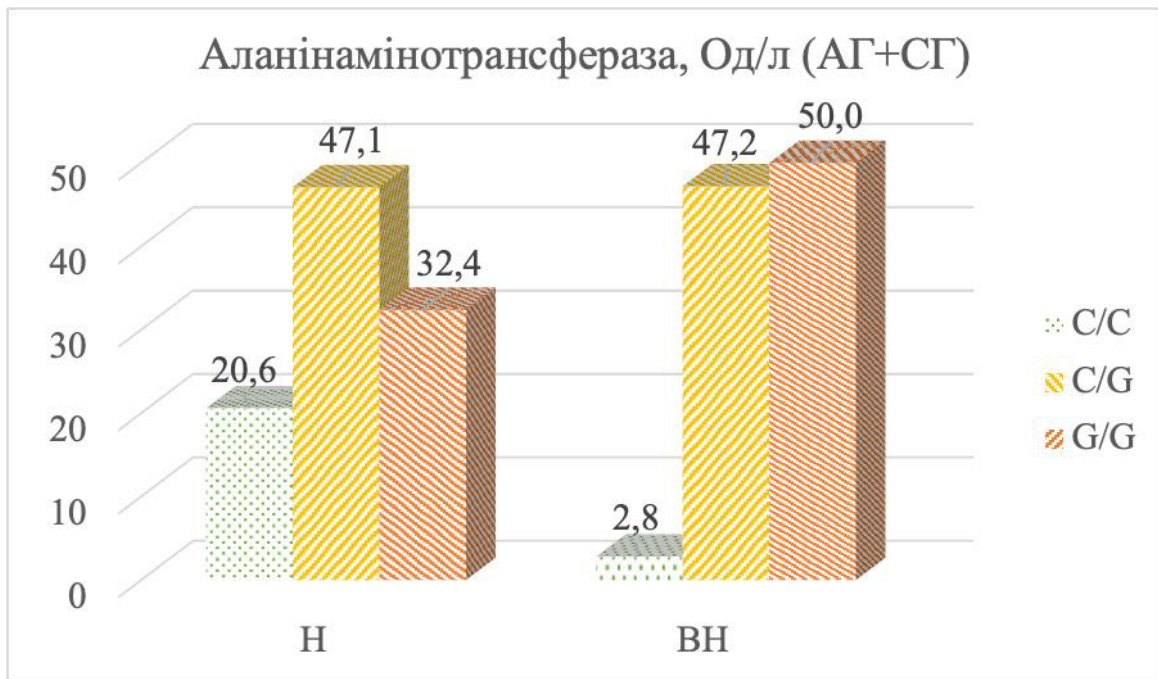


Рис. 3.7. Частота генотипів поліморфізму rs7069102 гена *SIRT1* по відношенню до інтервалу норми АЛАТ у пацієнтів з АГ та СГ.

При дослідженні ХС-ЛПНЩ також було виявлено суттєві відмінності у розподілі генотипів *SIRT1* у пацієнтів основної групи: серед пацієнтів, показник яких знаходився у межах «Н» (2,91 [2,68;2,99] ммоль/л), 37,5 % були носіями генотипу C/C (6 осіб); 43,8 % – генотипу C/G (7 осіб), 18,8 % були носіями генотипу G/G (3 особи); серед пацієнтів з показником «ВН» (4,16 [3,76; 4,69] ммоль/л) носії генотипу C/C склали 3,7 % (2 особи); генотипу C/G – 48,1 % (26 осіб), генотипу G/G – 48,1 % (26 осіб) ($\chi^2 = 14,961$, $p = 0,001$) (рис. 3.8). Таким чином, пацієнти з підвищеним порівняно з нормальним рівнем ХС-ЛПНЩ частіше були носіями генотипу G/G аніж C/C.

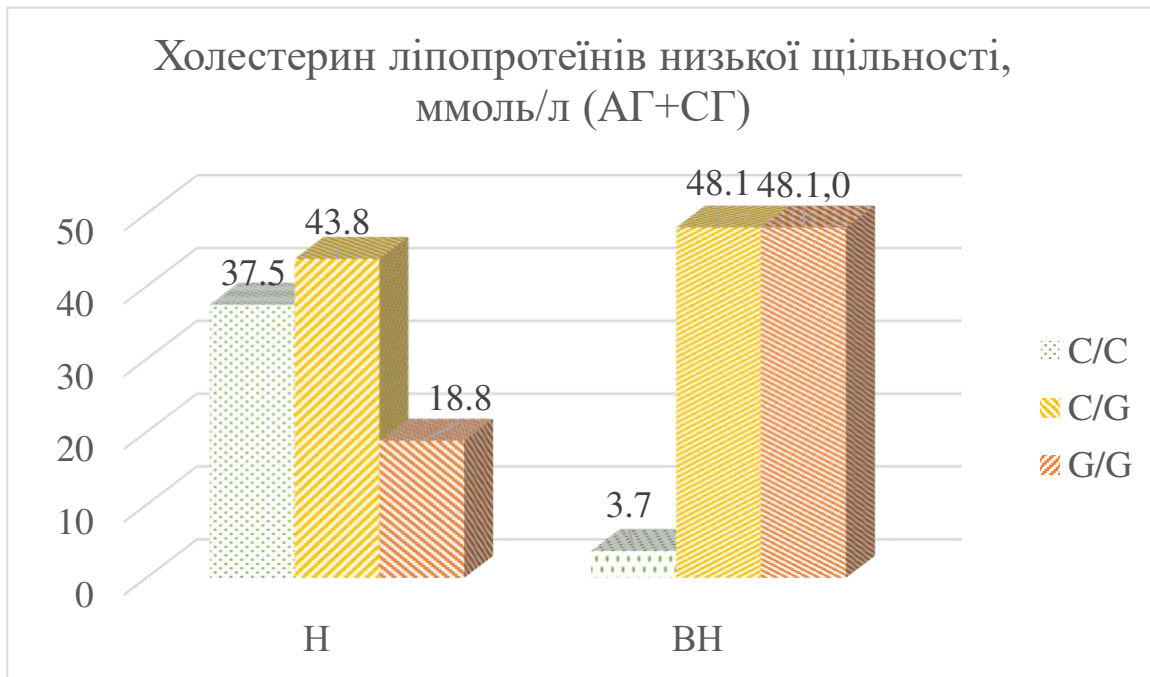


Рис. 3.8. Частота генотипів поліморфізму rs7069102 гена *SIRT1* по відношенню до інтервалу норми ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з АГ та СГ.

Показники ШКФ серед пацієнтів основної групи, які були «ВН» (84 [80; 87] мл/хв/1,73 м²), спостерігалися у 6,5 % випадків серед носіїв генотипу С/С (2 особи); 29,0 % – генотипу С/Г (9 осіб), 64,5 % були носіями генотипу G/G (20 осіб); серед пацієнтів з показником в межах «Н» (100 [96; 110] мл/хв/1,73 м²) носії генотипу С/С склали 15,4 % (6 осіб); генотипу С/Г – 61,5 % (24 особи), генотипу G/G – 23,1 % (9 осіб) ($\chi^2 = 12,236$, $p = 0,002$) (рис. 3.9). Таким чином, серед пацієнтів з порушеною функцією нирок носії генотипу G/G зустрічалися в 2,8 разів частіше, ніж серед пацієнтів з нормальною функцією нирок.

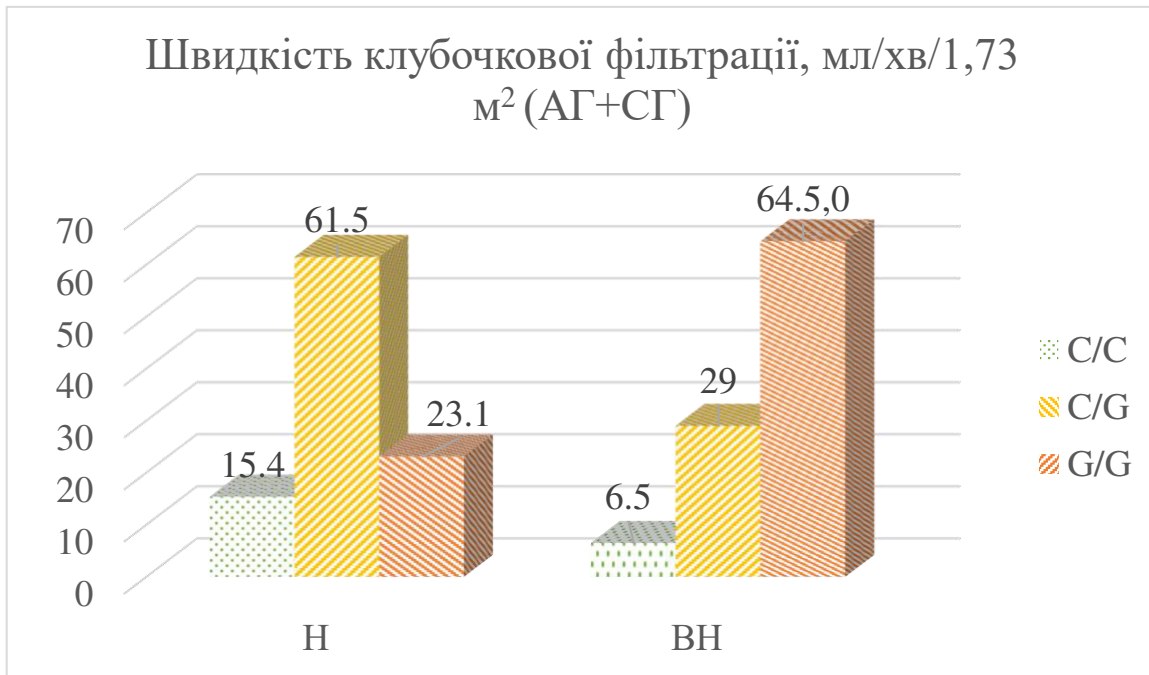


Рис. 3.9. Частота генотипів поліморфізму rs7069102 гена *SIRT1* по відношенню до інтервалу норми ШКФ у пацієнтів з АГ та СГ.

Незважаючи на наявні статистично значущі відмінності у вуглеводному профілі залежно від поліморфного варіанту гена *SIRT1* серед пацієнтів основної групи, суттєвої різниці у розподілі генотипів відповідно до наявності ІР виявлено не було. Так, підвищені значення НОМА-ІР спостерігалися у 9,5 % випадків серед носіїв генотипу C/C (6 осіб), у 50,8 % випадків – серед носіїв C/G генотипу (32 особи), у 39,7 % випадків – серед носіїв G/G (25 осіб), тоді як нормальні значення спостерігалися у 28,6 % (2 особи), 14,3 % (1 особа) та 57,1 % (4 особи) випадків серед носіїв генотипів C/C, C/G та G/G відповідно.

Окрім того, різниця у розподілі генотипів rs7069102 гена *SIRT1* спостерігалася також по відношенню до темпів старіння розрахованих за ΔВВ2 (табл. 3.11). Звертає увагу, що пацієнти з генотипом G/G зустрічалися вдвічі частіше у групі з нормальними темпами старіння, порівняно з прискореними. Враховуючи, що розрахунок ВВ та темпів в старіння в цьому випадку засновано на оцінці лише антропометричних параметрів пацієнтів, можна припустити, що урахування додаткових лабораторних показників може покращити оцінку темпів старіння з огляду на кардіометаболічний, прозапальний та оксидативний стан

пацієнтів.

Таблиця 3.11 - Частота генотипів поліморфізму rs7069102 гена *SIRT1* по відношенню до темпів старіння (розрахованих за ΔBB2) у пацієнтів основної групи

Генотипи <i>SIRT1</i>	$\Delta\text{BB2} \leq 0$ (n = 24), n (%)	$\Delta\text{BB2} > 0$ (n = 46), n (%)
C/C	2 (8,3)	6 (13,0)
C/G	7 (29,2)	26 (56,5)
G/G	15 (62,5)	14 (30,4)
$\chi^2 = 6,724, p = 0,035$		

Резюме. Носійство G алелі гена *SIRT1* (rs7069102) у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ можна розглядати як несприятливий фактор для формування підвищеного КВР, адже пацієнти з G алелем, особливо гомозиготи мають гірші показники вуглеводного, ліпідного профілю, антропометричні параметри, показники запального стану та ОкС порівняно з носіями С алелі. На додаток, відповідно до кореляційного аналізу, частота розподілу генотипу G/G збільшується, тоді як генотипу C/C, навпаки, зменшується серед пацієнтів з підвищенням ЛФ, ЗХС, ХС-ЛПНЩ, ФНП та зниженням ШКФ.

З іншого боку, носії генотипу G/G в основній групі мають нижчі темпи старіння відповідно до ΔBB1 та ΔBB2 порівняно з носіями інших поліморфних варіантів гена *SIRT1*. Окрім того, носії генотипу G/G в 2,44 рази частіше, ніж носії генотипу C/G (51,7 % проти 21,2 %) і в 2,07 рази частіше, ніж носії генотипу C/C (51,7 % проти 25,0 %) мають нормальні/уповільнені темпи старіння (ΔBB2 менше або дорівнює 0).

Таким чином, носії G-алелю гена *SIRT1*, «протективного» алелю з огляду на прискорення темпів старіння, потребують корекції будь-яких кардіометаболічних порушень для відтермінування часу реалізації вік-асоційованих захворювань (АГ, ЦД та інших). Окрім того, корисним може бути тривале спостереження цієї

категорії хворих з індивідуальним підбором лікувально-профілактичних заходів для виявлення сприятливих предикторів віку після проведених кардіометаболічних втручань.

Отож, визначення генотипу може сприяти покращенню оцінки індивідуального КВР та темпів старіння серед пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ. Однак, відмінності у формуванні ризику прискорених темпів старіння та КВР для носіїв окремих поліморфних варіантів гена *SIRT1* надають можливість припустити, що порушення кардіометаболічного профілю не є ключовим чинником формування прискорених темпів старіння серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ. Таким чином, при визначенні необхідності у призначенні лікувально-профілактичних заходів з метою попередження кардіометаболічних ускладнень та розвитку передчасного старіння, імовірно, більш ефективним є врахування не тільки індивідуальних, кардіометаболічних змін, але й оцінка поліморфного варіанту гена *SIRT1*, який пов'язаний з такими індикаторами старіння як Δ BB1, Δ BB2, T-SOD.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Evaluation of metabolic disorders and aging rates depending on SIRT1 polymorphism in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *Медичні перспективи*. 2022;4:95-99. doi:10.26641/2307-0404.2022.4.271180

3.4. Поліморфні варіації гена супероксиддисмутази 2 (SOD2) та їх вплив на коморбідний перебіг артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу

Результати дослідження частоти виявлення генотипів поліморфного локусу rs4880 гена в досліджуваних групах представлено в таблиці 3.12. Розподіл генотипів досліджуваного поліморфізму відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (HWE) ($p > 0,05$) як для випадків у групі контролю, так і для груп пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ, а також ізольованим перебігом АГ.

Таблиця 3.12 - Розподіл генотипів і алелей поліморфізму rs4880 гена SOD2 у досліджуваних групах

Параметри	Контроль (n = 30), n (%)	АГ (n = 50), n (%)	АГ+СГ (n = 70), n (%)
<i>SOD2</i> (rs4880)			
Генотипи			
Т/Т	3 (10,0)	10 (20,0)	21 (30,0)
Т/С	23 (76,7)	32 (64,0)	35 (50,0)
С/С	4 (13,3)	8 (16,0)	14 (20,0)
$\chi^2 = 7,25, p = 0,123$			
Алелі			
Т	29 (48,3)	52 (52,0)	76 (55,1)
С	31 (51,7)	48 (48,0)	62 (44,9)
$\chi^2 = 0,79, p = 0,674$			

Аналіз даних об'єктивного обстеження, антропометричних та клініко-біохімічних показників, а також темпів старіння серед пацієнтів контрольної групи залежно від генотипу не проводився внаслідок обмеженої кількості пацієнтів з гомозиготним генотипом.

Серед пацієнтів групи порівняння достовірні відмінності спостерігалися лише у середніх значеннях SIRT1 (3,91 [3,74;4,35] нг/мл проти 3,70 [3,58;4,05] нг/мл для пацієнтів з генотипом Т/Т та Т/С відповідно, $p = 0,048$). Можна припустити, що гомозиготи за алелем Т за рахунок вищих значень SIRT1 будуть мати більш повільні темпи старіння.

В основній групі носії генотипу С/С порівняно з носіями Т/Т генотипу мали вищі показники ІМТ ($p = 0,028$) та АГ ($p = 0,044$ для АГс та $p = 0,006$ для АГд) та, як наслідок, більш прискорені темпи старіння відповідно до Δ БВ1 ($p = 0,040$) та

ΔБВ2 ($p = 0,040$), які для розрахунку потребували вищенаведених показників (табл. 3.13). Порівняно з генотипом Т/С гомозиготи за алелем С гена *SOD2* мали достовірно вищі середні значення ЗХС ($p = 0,039$) та ХС-ЛПНЦ ($p = 0,010$). Звертає увагу, що подібних відмінностей не спостерігалось між генотипами Т/Т та С/С. Таким чином, носії С/С генотипу основної групи, імовірно, мають більш несприятливий кардіоваскулярний профіль порівняно з носіями інших генотипів за рахунок відмінностей у клініко-антропометричному статусі та ліпідному профілі.

Таблиця 3.13 - Порівняльна характеристика пацієнтів з АГ та СГ залежно від поліморфного варіанту гена *SOD2* (rs4880)

Показники	Поліморфний варіант <i>SOD2</i>		р-значення
	<i>Генотип Т/Т</i> ($n = 21$)	<i>Генотип Т/С</i> ($n = 35$)	
ОС, см	102,0 [99,8;105,5]	108,0 [102,5;115,0]	0,020
	<i>Генотип Т/Т</i> ($n = 21$)	<i>Генотип С/С</i> ($n = 14$)	
ІМТ, кг/м ²	27,3 [26,3;28,8]	29,9 [27,7;31,7]	0,028
АТс, мм рт ст	120 [117;134]	133[123;145]	0,044
АТд, мм рт ст	76 [71;84]	86 [81;90]	0,006
ΔБВ1, років	-3,9 [-6,6;1,9]	2,1 [-1,2;5,9]	0,040
ΔБВ2, років	0,2 [-1,9;2,5]	2,2 [0,4;4,0]	0,040
	<i>Генотип Т/С</i> ($n = 35$)	<i>Генотип С/С</i> ($n = 14$)	
ЗХС, ммоль/л	5,76 [5,16;6,39]	6,61 [5,55;7,44]	0,039
ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	3,70 [2,99;4,32]	4,59 [3,59;5,07]	0,010

Визначення зв'язків між генотипом *SOD2* та антропометричними і біохімічними показниками дало змогу встановити, що в групі з поєднаним перебігом АГ та СГ спостерігався лише слабкий прямий зв'язок тільки по відношенню до АТд ($r = 0,354$, $p = 0,003$).

Надалі кожний з досліджуваних маркерів був розподілений відповідно до референтного значення маркерного показника за шкалою «Н» - норма, «ВН» вищий за норму та визначено відсотковий склад цієї градації серед пацієнтів групи порівняння та основної групи.

Серед пацієнтів групи порівняння не було виявлено розбіжностей у розподілі генотипів rs4880 гена *SOD2* по відношенню до інтервалу норми досліджуваних параметрів.

Серед пацієнтів основної групи достовірні розбіжності у розподілі генотипів rs4880 гена *SOD2* спостерігалися по відношенню до рівнів АсАТ, АТс, АТд, ДБВ2. Достовірних відмінностей у розподілі генотипів *SOD2* по відношенню до ризику КВР (розрахованого за шкалою SCORE2) серед пацієнтів з поєднаним перебігом не спостерігалося (рис. 3.10).

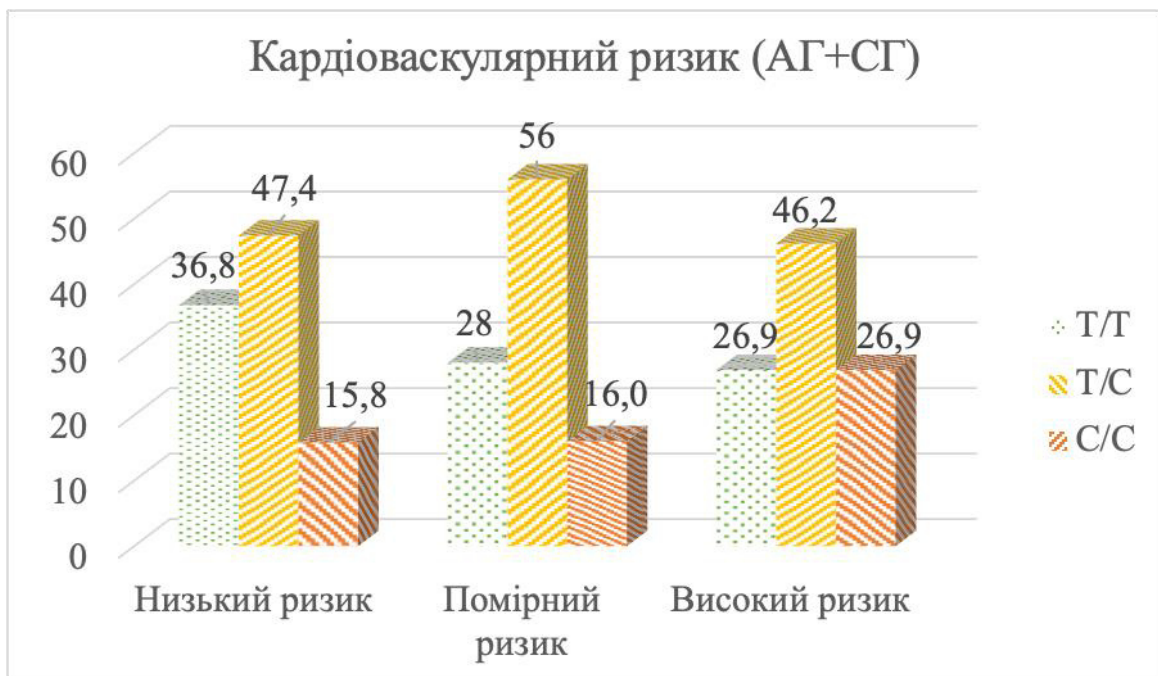


Рис. 3.10. Частота генотипів поліморфізму rs4880 гена *SOD2* по відношенню до КВР (відповідно до SCORE2) у пацієнтів з АГ та СГ.

Було встановлено, що серед пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ та показником АсАТ у межах «Н» (26 [20;28] Од/л) 18,9 % були носіями генотипу Т/Т (7 осіб); 64,9 % склали носії генотипу Т/С (24 особи), 16,2 % були носіями генотипу С/С (11 осіб); серед пацієнтів з показником «ВН» (37 [35; 44] Од/л) носії генотипу Т/Т склали 42,4 % (14 осіб); генотипу Т/С – 33,3 % (11 осіб), генотипу С/С – 24,2 % (8 осіб) ($\chi^2 = 7,243$, $p = 0,027$) (рис. 3.11). Таким чином, пацієнти з генотипом Т/С зустрічалися в 1,95 разів частіше серед пацієнтів з нормальним рівнем АсАТ порівняно з підвищеним рівнем. Можна припустити, що серед обстежених пацієнтів основної групи гетерозиготний генотип може бути протективним з огляду на рівні АсАТ.

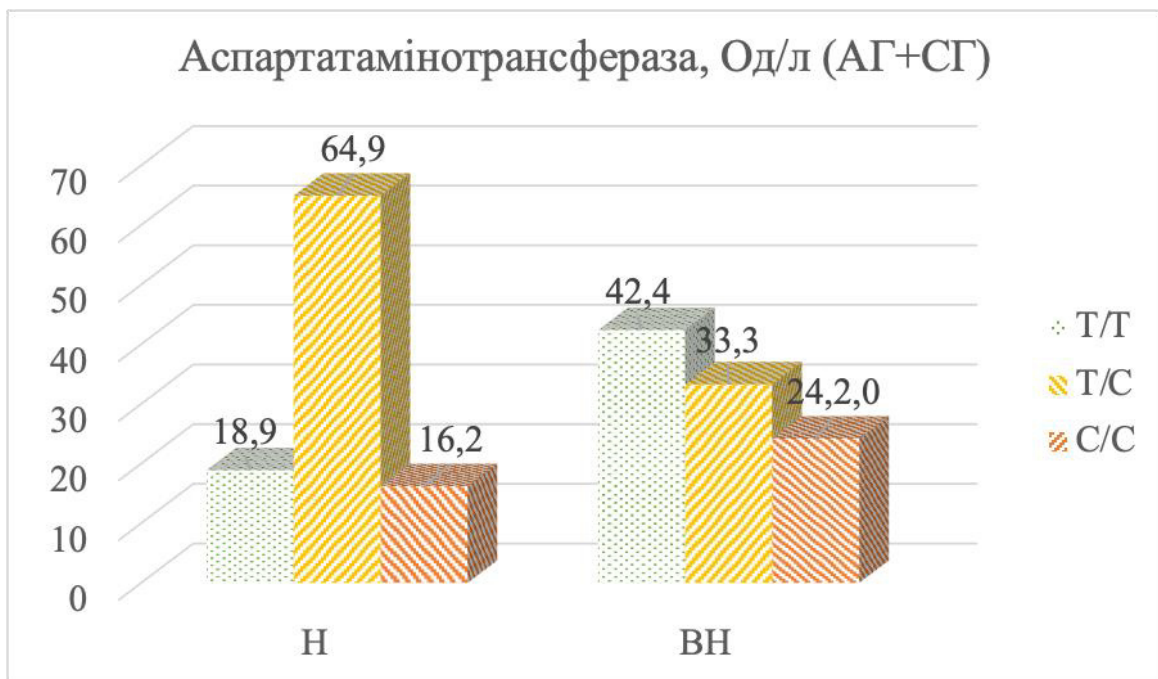


Рис. 3.11. Частота генотипів поліморфізму rs4880 гена *SOD2* по відношенню до інтервалу норми АсАТ у пацієнтів з АГ та СГ.

Серед пацієнтів основної групи зі значенням АТс у межах «Н» (120 [115;124] мм рт. ст.) 45,5 % були носіями генотипу Т/Т (15 осіб); 33,3 % склали носії генотипу Т/С (11 осіб), 21,2 % були носіями генотипу С/С (7 осіб); серед пацієнтів з показником «ВН» (139 [135; 145] мм рт. ст.) носії генотипу Т/Т склали 16,2 % (6 осіб); генотипу Т/С – 64,9 % (24 особи), генотипу С/С – 18,9 % (7 осіб) ($\chi^2 = 8,485$, $p = 0,014$) (рис. 3.12).

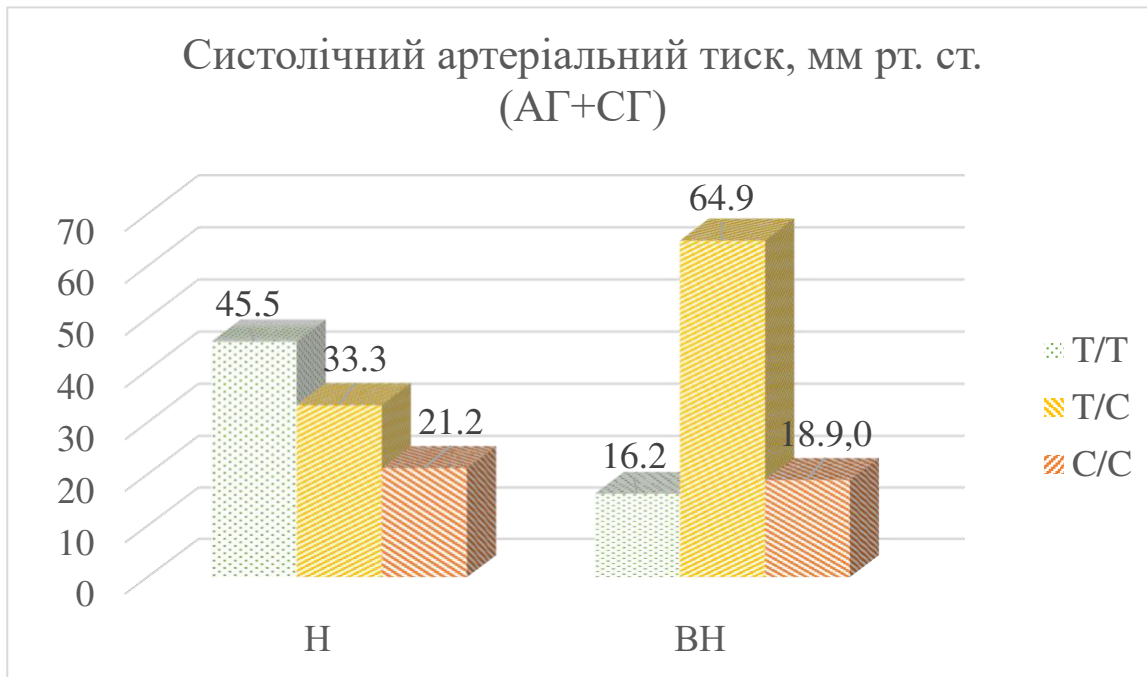


Рис. 3.12. Частота генотипів поліморфізму rs4880 гена *SOD2* по відношенню до інтервалу норми АТс у пацієнтів з АГ та СГ.

Серед пацієнтів основної групи зі значенням АТд у межах «Н» (76 [70;81] мм рт. ст.) 44,7 % були носіями генотипу Т/Т (17 осіб); 39,5 % склали носії генотипу Т/С (15 осіб), 15,8 % були носіями генотипу С/С (6 осіб); серед пацієнтів з показником «ВН» (90 [87; 92] мм рт. ст.) носії генотипу Т/Т склали 12,5 % (4 особи); генотипу Т/С – 62,5 % (20 осіб), генотипу С/С – 25,0 % (7 осіб) ($\chi^2 = 8,596$, $p = 0,014$) (рис. 3.13)

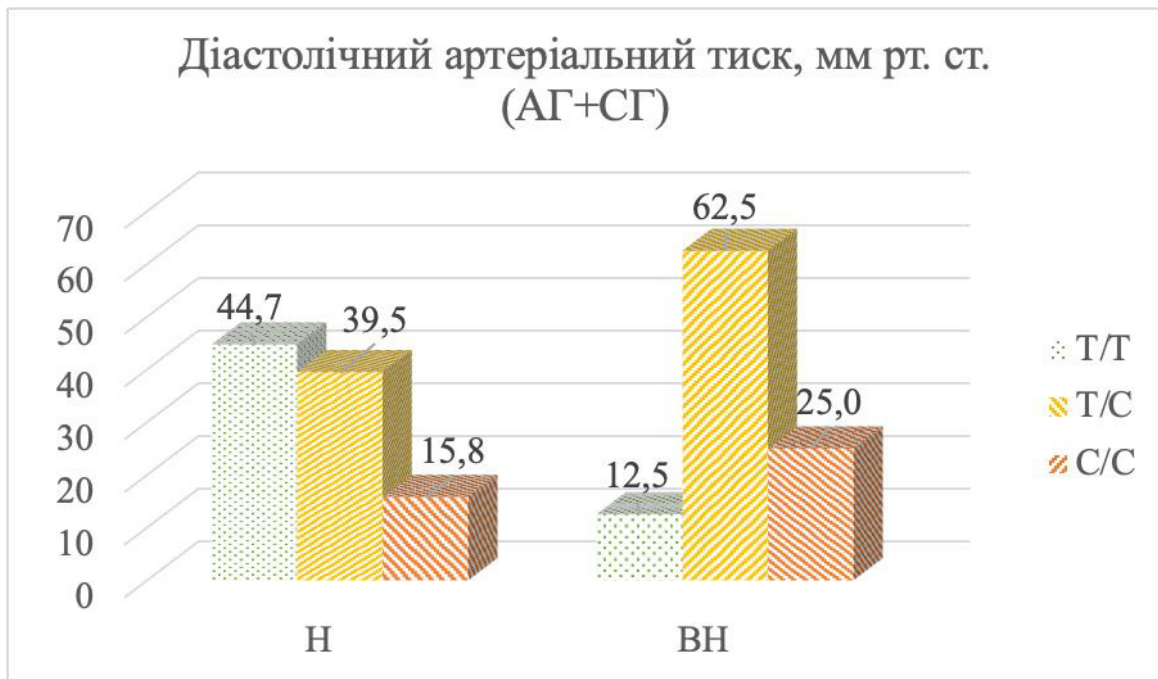


Рис. 3.13. Частота генотипів поліморфізму rs4880 гена *SOD2* по відношенню до інтервалу норми АТд у пацієнтів з АГ та СГ.

Таким чином, генотип Т/Т є найбільш частим генотипом у пацієнтів основної групи з контрольованим рівнем АТ: гомозиготи за Т алелем зустрічаються в 2,8 разів частіше серед пацієнтів з контрольованим АТс та в 3,6 разів частіше серед пацієнтів з контрольованим АТд. З іншого боку, Т/С в основній групі є найбільш частим генотипом пацієнтів з підвищеним рівнем як АТс, так і АТд. Отож, генотип Т/Т, імовірно, є протективним серед пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ по відношенню до рівнів АТ.

Розподіл генотипів rs4880 гена *SOD2* достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся також по відношенню до темпів старіння відповідно до результатів ΔБВ2: серед пацієнтів з нормальними/уповільненими темпами старіння 41,7 % склали носії генотипу Т/Т (10 осіб); 54,2 % – носії генотипу Т/С (13 осіб), 4,2 % – носії генотипу С/С (1 особа); серед пацієнтів з прискореними темпами старіння носії генотипу Т/Т склали 23,9 % (11 осіб); генотипу Т/С – 47,8 % (22 особи), генотипу С/С – 28,3 % (13 осіб). Таким чином, С/С генотип зустрічався в 6,7 разів частіше серед пацієнтів з підвищеною ΔБВ2 та, імовірно, є несприятливим з огляду на розвиток прискорених темпів старіння серед пацієнтів основної групи. Тобто, Т-

алель, імовірно, має протективне значення щодо контролю перебігу АГ та СГ.

Резюме. Було встановлено, що у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ носії С/С генотипу rs4880 гена *SOD2* з огляду на КВР мають більш несприятливий антропометричний статус та ліпідний профіль порівняно з носіями інших поліморфних варіантів гена *SOD2*.

Отримані дані та результати співставлення розподілу генотипів *SOD2* по відношенню до інтервалу норми клініко-антропометричних та біохімічних показників дозволяють припустити, що серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ генотип Т/Т є протективним по відношенню до клініко-антропометричного статусу, тоді як Т/С генотип, але не Т/Т генотип, є протективним по відношенню до функції печінки.

З огляду на формування прискорених темпів старіння, то носії генотипу С/С, імовірно, належать до категорії ризику передчасного старіння, адже переважно мають прискорені темпи старіння відповідно до результатів ДБВ2.

Таким чином, визначення генотипу С/С rs4880 гена *SOD2* може покращити оцінку індивідуального КВР серед пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ завдяки більш розширеному передбаченні змін у клініко-антропометричному стані, ліпідному профілі та темпах старіння.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Роль поліморфізму *SOD2* у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. *Терапевтика*. 2021 Nov 16;2(3):34-40. doi: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.34

3.5. Частота поліморфізму генів *SIRT1* і *SOD2* та її зв'язок з антиоксидантною активністю, маркерами запалення, вмістом сиртуїну, кардіометаболічними факторами ризику та біологічним віком за умов коморбідності артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу

Наступним напрямком роботи було визначення особливостей

антропометричного статусу, кардіометаболічного профілю, прозапального та оксидативного стану, а також темпів старіння залежно від поєднання генотипів rs7069102 гена *SIRT1* та rs4880 гена *SOD2* у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ та визначення несприятливих комбінацій з огляду на формування КВР та передчасного старіння.

Розподіл генотипів rs7069102 гена *SIRT1* та rs4880 гена *SOD2* серед пацієнтів різних груп представлений у таблиці 3.14. Було виявлено, що контрольній групі найбільш частим було поєднання гетерозиготних генотипів за обома генами, в групі порівняння та основній групі найбільш частим було поєднання гетерозиготного генотипу гена *SOD2* та алелю G гена *SIRT1* (генотипи C/G або G/G).

Таблиця 3.14 - Розподіл генотипів поліморфізмів rs7069102 гена *SIRT1* та rs4880 гена *SOD2* серед пацієнтів контрольної групи, пацієнтів з ізольованим перебігом АГ та поєднаним перебігом АГ та СГ (представлено у вигляді n (%))

Генотип <i>SIRT1</i>	Генотип <i>SOD2</i>		
	T/T	T/C	C/C
Контрольна група (n = 30)			
C/C	0 (0,0)	3 (13,0)	0 (0)
C/G	1 (33,3)	16 (69,6)	2 (50,0)
G/G	2 (66,7)	4 (17,4)	2 (50,0)
АГ (n = 50)			
C/C	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)
C/G	5 (50,0)	13 (40,6)	6 (75,0)
G/G	5 (50,0)	17 (53,1)	2 (25,0)

Продовження до таблиці 3.14

Генотип <i>SIRT1</i>	Генотип <i>SOD2</i>		
	T/T	T/C	C/C
АГ+СГ (n = 70)			
C/C	3 (14,3)	4 (11,4)	1 (7,1)
C/G	8 (38,1)	17 (48,6)	8 (57,1)
G/G	10 (47,6)	14 (40,0)	5 (35,7)

В групі порівняння пацієнтів з T/C генотипом гена *SOD2* залежно від генотипу *SIRT1* було виявлено, що пацієнти з генотипом C/G гена *SIRT1* (13 осіб) порівняно з генотипом G/G (17 осіб) мали нижчий рівень ХС-ЛПНЩ (2,96 [2,41;3,50] ммоль/л проти 3,86 [3,38;4,72], $p = 0,015$). Без урахування генотипу *SOD2* різниця у значеннях цього показника залежно тільки від поліморфного варіанту *SIRT1* була не такою вираженою, що додатково свідчить про несприятливий вплив саме G/G генотипу *SIRT1*.

Наступним кроком було порівняння між собою пацієнтів основної групи з T/T, T/C генотипами гена *SOD2* у поєднанні з C/G, G/G генотипом гена *SIRT1*.

Було встановлено, що в основній групі пацієнти з комбінованим генотипом T/C (*SOD2*) + G/G (*SIRT1*) мали вищі середні значення ЗХС ($p = 0,036$), ХС-ЛПНЩ ($p = 0,019$), СРП ($p = 0,005$), ФНП ($p = 0,044$) та нижчу ШКФ ($p = 0,003$) порівняно з носіями комбінованих T/C (*SOD2*) + C/G (*SIRT1*) генотипів, тоді як темпи старіння відповідно до Δ БВ2 ($p = 0,008$) та ІМТ ($p = 0,044$) були, навпаки, гіршими у носіїв комбінації генотипів T/C (*SOD2*) + C/G (*SIRT1*) (табл. 3.15). Отримані дані відповідали вищенаведеним результатам розподілу пацієнтів основної групи залежно від генотипу *SIRT1* без урахування поліморфного варіанту *SOD2*.

Таблиця 3.15 - Порівняльна характеристика пацієнтів основної групи, носіїв генотипу Т/С гена *SOD2* (rs4880) залежно від поліморфного варіанту гена *SIRT1* (rs7069102)

Показники	Поліморфні варіанти генів <i>SIRT1</i> та <i>SOD2</i>		р-значення
	<i>SIRT1</i> C/G + <i>SOD2</i> T/C (n = 17)	<i>SIRT1</i> G/G + <i>SOD2</i> T/C (n = 14)	
ЗХС, ммоль/л	5,44 [4,9;6,26]	6,03 [5,52;7,01]	0,036
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,49 [3,03;3,96]	4,24 [3,7;4,71]	0,019
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	101 [91;113]	87 [84;90]	0,005
СРП, мг/л	2,6 [2,3;3,5]	3,6 [3,1;5,7]	0,044
ФНП, пг/мл	3,84 [3,46;4,22]	5,18 [3,98;5,68]	0,003
ІМТ, кг/м ²	30,1 [28,6;31,3]	28,3 [27;29,8]	0,044
ΔБВ2, років	1,8 [0,3;3,9]	-1,1 [-2,5;1,3]	0,008

При порівнянні пацієнтів основної групи, які були носіями C/G генотипу гена *SIRT1* було виявлено, що носії комбінованого варіанту C/G (*SIRT1*) + T/T (*SOD2*) порівняно з носіями комбінованого варіанту C/G (*SIRT1*) + T/C (*SOD2*) мали меншу вагу (p = 0,043), ОТ (p = 0,005), ОС (p = 0,031), ІМТ (p = 0,002), АТд (p = 0,031) і БВ2 (p = 0,023), проте вищий рівень ХС-ЛПНЩ (p = 0,043) (табл. 3.16). Звертає увагу, що отримані раніше відмінності між носіями T/T та T/C генотипу серед пацієнтів основної групи без урахування генотипу *SIRT1* були виявлені тільки у рівнях ОС.

Таблиця 3.16 - Порівняльна характеристика пацієнтів основної групи, носіїв генотипу C/G гена *SIRT1* (rs7069102), залежно від поліморфного варіанту гена *SOD2* (rs4880)

Показники	Поліморфні варіанти генів <i>SIRT1</i> та <i>SOD2</i>		р-значення
	<i>SIRT1</i> C/G + <i>SOD2</i> T/T (n = 8)	<i>SIRT1</i> C/G + <i>SOD2</i> T/C (n = 17)	
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,99 [3,70;4,61]	3,49 [3,03;3,96]	0,043
Вага, кг	79,6 [69,7;85,0]	86,0 [79,7;92,0]	0,043
ОТ, см	84,5 [79,1;93,4]	100,0 [91,3;103,8]	0,005
ОС, см	103,0 [98,3;105,8]	110,0 [102,5;116,3]	0,031
ІМТ, кг/м ²	27,3 [25,4;28,5]	30,1 [28,6;31,3]	0,002
АТд, мм рт. ст.	76 [71;83]	88 [78;90]	0,031
ВВ2, років	42,8 [32,4;46,0]	48,7 [42,4;57,2]	0,023

Схожі відмінності у показниках прозапального стану між пацієнтами з поєднанням генотипів *SIRT1* C/G + *SOD2* T/T проти *SIRT1* G/G + *SOD2* T/C, а також між носіями генотипів *SIRT1* C/G + *SOD2* T/C проти *SIRT1* G/G + *SOD2* T/T, а саме, незалежно від поліморфного варіанту *SOD2*, достовірно вищі середні значення ФНП ($p \leq 0,042$) та СРП ($p = 0,020$) спостерігалися саме у носіїв генотипу G/G гена *SIRT1*. Це може бути обумовлено саме несприятливим впливом G/G генотипу *SIRT1* на прозапальний стан, тоді як вплив генотипу *SOD2*, імовірно, менш виражений на ці показники, адже суттєво не змінює відмінності між носіями досліджуваних поєднань поліморфних варіантів генів (табл. 3.17). У пацієнтів з поєднанням генотипів *SIRT1* G/G + *SOD2* T/T спостерігалася нижча ШКФ ($p = 0,035$) порівняно з поєднанням *SIRT1* C/G + *SOD2* T/C, проте достовірної різниці у середніх значеннях ШКФ між пацієнтами *SIRT1* C/G + *SOD2*

T/T та SIRT1 G/G + SOD2 T/C (95 [88;104] проти 86 [84;90] мл/хв/1,73 м²) вже не спостерігалось. Можна припустити, що поліморфні варіанти обох генів сприяють формуванню відмінностей у формуванні фільтраційної здатності нирок. Протективний вплив T/T гена *SOD2* на антропометричний статус пацієнтів спостерігався незалежно від генотипу SIRT1, а саме нижчі результати ОТ ($p = 0,029$) спостерігалися при співставленні SIRT1 C/G + SOD2 T/T та SIRT1 G/G + SOD2 T/C, тоді як нижчі показники ваги ($p = 0,031$) та ІМТ ($p = 0,031$) були виявлені при порівнянні SIRT1 G/G + SOD2 T/T та SIRT1 C/G + SOD2 T/C. Однак, несприятливий вплив G/G генотипу *SIRT1* на ХС-ЛПНЩ ($p = 0,027$), який вже спостерігався при порівнянні пацієнтів основної групи без урахування поліморфного варіанту *SOD2*, був помітним тільки при порівнянні SIRT1 G/G + SOD2 T/T та SIRT1 C/G + SOD2 T/C. Подібні результати дозволяють припустити, що генотип T/C є протективним з огляду на формування ліпідних порушень. При порівнянні SIRT1 C/G + SOD2 T/T та SIRT1 G/G + SOD2 T/C були виявлені відмінності у АТд. Раніше, при порівнянні АТд у носіїв різних поліморфних варіантів гена *SOD2* без урахування розподілу щодо генотипів *SIRT1* ми виявили, що носії T/C генотипу частіше мають підвищений АТд, тоді як генотип T/T може бути протективним щодо підвищення рівнів АТд. Так як не було виявлено відмінностей у АТд при співставленні SIRT1 C/G + SOD2 T/T та SIRT1 G/G + SOD2 T/C, можна припустити, що поліморфні варіанти *SIRT1* також вносять вклад у формування АТд, який не був виявлений вище.

Таблиця 3.17 - Порівняльна характеристика пацієнтів основної групи залежно від поліморфного варіанту rs4880 гена *SOD2* та rs7069102 гена *SIRT1*

Показники	Поліморфні варіанти генів <i>SIRT1</i> та <i>SOD2</i>		р-значення
	<i>SIRT1</i> C/G + <i>SOD2</i> T/T (n = 8)	<i>SIRT1</i> G/G + <i>SOD2</i> T/C (n = 14)	
ЛФ, Од/л	1464 [1350;1521]	1584 [1477;1731]	0,035
ФНП, пг/мл	3,67 [3,19;4,96]	5,18 [3,98;5,68]	0,042
ОТ, см	84,5 [79,1;93,4]	94 [92;100,6]	0,029
АТд, мм рт. ст.	76 [71;83]	88 [83;92]	0,008
БВ2, років	42,8 [32,4;46]	52 [45,4;55,6]	0,006
БВ3, років	40,2 [30,6;46,8]	50 [46,7;57,6]	0,029
	<i>SIRT1</i> G/G + <i>SOD2</i> T/T (n = 10)	<i>SIRT1</i> C/G + <i>SOD2</i> T/C (n = 17)	
ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	4,11 [3,67;4,57]	3,49 [3,03;3,96]	0,027
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	86 [82;98]	101 [91;113]	0,035
СРП, мг/л	3,5 [3,1;4,7]	2,6 [2,3;3,5]	0,020
ФНП, пг/мл	4,71 [3,89;5,72]	3,84 [3,46;4,22]	0,040
Вага, кг	77,3 [71,2;83,6]	86,0 [79,7;92,0]	0,031
ІМТ, кг/м ²	27,2 [26,4;30,2]	30,1 [28,6;31,3]	0,031

При порівнянні пацієнтів основної групи з генотипами *SIRT1* G/G + *SOD2* T/T (10 осіб) та *SIRT1* G/G + *SOD2* T/C (14 осіб) середні значення АТс (120 [111;135] мм рт ст проти 135 [132;138] мм рт ст, $p = 0,042$) та АТд (78 [73;87] мм рт ст проти 88 [83;92] мм рт ст, $p = 0,026$) були нижчими у гомозигот T/T порівняно з

гетерозиготами Т/С, відповідно. Імовірно, такі відмінності обумовлені сприятливим впливом Т/Т на рівень АТ, що було припущено раніше.

Резюме. Серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ найбільш поширеними є комбінація генотипів Т/С гена *SOD2* з С/Г (17 осіб з 70) або G/G (14 осіб з 70) гена *SIRT1*.

Найбільш сприятливими щодо КВР були достовірні зміни в показниках антропометричного статусу, які відбувалися у пацієнтів з генотипом Т/Т гена *SOD2* незалежно від поліморфного варіанту *SIRT1*. Наявність низки відмінностей у середніх значеннях АТс, АТд, ліпідного профілю (ЗХС, ХС-ЛПНЦ), індикаторів функції нирок (ШКФ) та печінки (ЛФ), маркерів запалення (СРП, ФНП) між підгрупами пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ залежно від варіантів поєднання генотипів *SIRT1* та *SOD2* свідчить про діагностичну цінність поліморфного варіанту rs7069102 гена *SIRT1* та rs4880 гена *SOD2* для передбачення розвитку кардіометаболічних порушень. Проте для верифікації впливу цих поліморфних варіантів генів необхідними є дослідження набагато більшої вибірки.

Виявлені відмінності у індикаторах старіння, а саме БВ2, БВ3, ΔБВ2 додатково підтверджують зв'язок між комбінацією досліджуваних варіантів поліморфних генів *SOD2* та *SIRT1* та формуванням темпів старіння. Окрім того, серед обраних методів оцінки БВ та темпів старіння визначення БВ2 та ΔБВ2, імовірно, є найбільш ефективним для визначення групи ризику прискорених темпів старіння серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ, адже результати оцінки віку на основі цього методу пов'язані з поліморфними варіантами генів *SOD2* та *SIRT1*.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора:

1. Radchenko AO, Kolesnikova OV. SIRT1 (rs7069102) and SOD2 (rs4880) Genetic variants as a modifier of cardiometabolic profile in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. EuroMediterranean Biomedical Journal. 2022,17 (40) 186-191. doi: 10.3269/1970-5492.2022.17.40

3.6. Діагностичний алгоритм оцінки категорії ризику передчасного старіння серед хворих з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом та оптимізація лікувально-профілактичних заходів

У нашому дослідженні ми використовували три різні методи розрахунку БВ: на основі вимірювання фізіологічних показників (БВ1), оцінки антропометричного статусу (БВ2) та визначення клініко-біохімічних показників (БВ3). Серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ внаслідок поширеності антропометричних порушень серед переважної більшості пацієнтів оцінка БВ2 була найбільш прийнятною. Окрім того, БВ2 та Δ БВ2 у досліджуваних пацієнтів були пов'язані з поліморфними варіантами генів, що беруть участь у регуляції процесів старіння і розвитку вік-асоційованих захворювань. На відміну від БВ1, оцінка БВ2 є досить ефективною у людей молодого віку. До недоліків цього методу оцінки можна віднести низьку чутливість до біохімічних порушень, в тому числі і тих, які притаманні для пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ. Цей спосіб оцінки біологічного віку не включає жодних маркерів старіння або показників, які беруть участь у основних процесах старіння, наприклад, ОкС, що також є недоліком даного методу, адже отримана оцінка темпів старіння може не відображати повною мірою перебіг процесів старіння в організмі пацієнтів. Оцінка БВ3 дозволяє оцінити темпи старіння в загальній популяції, але також не враховує особливості перебігу СГ у поєднанні з АГ.

3.6.1. Спосіб оцінки біологічного віку серед хворих з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом за власним методом

Отримані нами та вищенаведені результати співставлення середніх значень усіх досліджуваних показників залежно від темпів старіння (нормальних/уповільнених проти прискорених) на основі оцінки БВ2 серед пацієнтів основної групи та групи порівняння свідчили з огляду на перебіг процесів старіння лише на користь наявних відмінностей у антиоксидантному профілі в обох групах та у середніх значеннях SIRT1 в основній групі, а з огляду

на формування кардіометаболічних ризиків лише на користь наявних ліпідних порушень у групі порівняння, але не основній групі, та у рівнях сечової кислоти в основній групі. Разом з тим, виявлені нами порушення кардіометаболічного профілю та їх висока поширеність серед пацієнтів обох груп, особливо основної, відповідно до даних сучасної наукової літератури, представлених у огляді літератури, свідчать про той факт, що у цих пацієнтів очікуються високі темпи старіння на тлі кардіометаболічних змін, що не відповідало повною мірою результатам отриманим на основі оцінки БВ2. Зважаючи на те, що перебіг процесів старіння та формування кардіометаболічних порушень на тлі наявних АГ та СГ мають спільні механізми розвитку, ми припустили, що включення в оцінку БВ за даними антропометрії маркерів основних механізмів старіння (прозапального стану та окисно-відновного балансу) або безпосередньо індикатору старіння (сиртуїну 1) може підвищити ефективність оцінки темпів старіння. Емпіричним методом було обрано ЗГП в якості одного з маркерів оксидативного стресу та, відповідно, індикатора перебігу процесів старіння, а також визначено його межове значення. З метою покращення моніторингу кардіометаболічних патологічних станів з огляду на виявлений нами внесок СГ у їх формування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією емпіричним методом було визначено межове значення ТТГ для оцінки БВ залежно від статі та вікової категорії.

Таким чином, нами був запропонований новий спосіб визначення БВ людини та швидкості її старіння, що включає КВ (роки), вимір зросту (м), ваги тіла (кг), ОТ і ОС (см), рівень ТТГ (мкМОд/мл) виміряного імуноферментним способом, вміст ЗГП (мкмоль/л) виміряного колориметричним способом, відповідність періоду 40 років чи більше у жінок. В якості норми онтогенетичного віку, що в середньому відповідає закінченню юнацького періоду, на відміну від первинних значень 21 та 18 років для чоловіків та жінок, відповідно, у формулі оцінки БВ ми використали 18 та 16 років, відповідно.

Було запропоновано власну оцінку БВ згідно з наведеними формулами:

Для чоловіків:

1) За умови, що ТТГ менше або на рівні 5,75 мкМОд/мл та ЗГП менше або на рівні 111,86 мкмоль/л,

$$БВ = 0,94 * (ОТ * ВТ * (КВ - 18)) / (ОС * 32 * (17,2 + 0,31 * (КВ - 18)) + 0,0012 * (КВ - 18)^2 + 18) \quad (2.1)$$

2) За умови, що ТТГ більше 5,75 мкМОд/мл та ЗГП більше 111,86 мкмоль/л,

$$БВ = 1,03 * (ОТ * ВТ * (КВ - 18)) / (ОС * 32 * (17,2 + 0,31 * (КВ - 18)) + 0,0012 * (КВ - 18)^2 + 18) \quad (2.2)$$

3) Інші випадки:

$$БВ = 1,009 * (ОТ * ВТ * (КВ - 18)) / (ОС * 32 * (17,2 + 0,31 * (КВ - 16)) + 0,0012 * (КВ - 18)^2 + 18) \quad (2.3)$$

Для жінок:

1) За умови, що ТТГ менше 5,78 мкМОд/мл,

$$БВ = 1,06 * (ОТ * ВТ * (КВ - 16)) / (ОС * 32 * (14,7 + 0,26 * (КВ - 16)) + 0,001 * (КВ - 16)^2 + 16) \quad (2.4)$$

2) За умови, що КВ більше або на рівні 40 та ТТГ більше або на рівні 5,78 мкМОд/мл та ЗГП більше або на рівні 125,5 мкмоль/л,

$$БВ = 0,99 * (ОТ * ВТ * (КВ - 16)) / (ОС * 32 * (14,7 + 0,26 * (КВ - 16)) + 0,001 * (КВ - 16)^2 + 16) \quad (2.5)$$

3) Інші випадки:

$$БВ = 0,93 * (ОТ * ВТ * (КВ - 16)) / (ОС * 32 * (14,7 + 0,26 * (КВ - 16)) + 0,001 * (КВ - 16)^2 + 16), \quad (2.6)$$

де ТТГ – тиреотропний гормон, ЗГП – загальні гідропероксиди, КВ – календарний вік, ОТ – об’єм талії, ВТ – вага тіла, ОС – об’єм стегон, З – зріст.

Відповідно до отриманих даних ми можемо оцінити ДБВ (різницю між БВ та КВ), при дельті віку більшій за 0 робимо висновок, що у людини прискорені темпи старіння; дельта віку 0 або менше свідчить про нормальні або уповільнені темпи старіння.

Для ілюстрації особливостей визначення БВ та оцінки темпів старіння відповідно до отриманих результатів представляємо два клінічні випадки.

Клінічний випадок 1.

Досліджувана людина чоловік А. 31,5 років скаржиться на періодичне підвищення тиску до 155/85 мм рт ст, періодичний головний біль, загальну слабкість.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба I стадія 2 ступінь. Ризик 1. СНО.

Антропометричні показники: зріст 1,78 м, вага тіла 85,0 кг; об'єм талії 83,0 см; об'єм стегон 110,0 см. Пацієнт мав надлишкову вагу. Біохімічні показники крові: ЗХС – 5,43 ммоль/л; ТГ – 0,95 ммоль/л; ХС-ЛПДНЩ – 0,43 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ – 1,21 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 3,39 ммоль/л; індекс НОМА-IR 5,49. Прозапальний стан: СРП – 1,7 мг/мл, ФНП 3,81 пг/мл. Показники ОкС: ЗГП – 72,92 мкмоль/л, ЗАА – 474,47 мкмоль тролокс еквівалент. Маркер старіння SIRT1 – 5,31 нг/мл. Показники функції щитоподібної залози: ТТГ – 3,22 мкМОд/мл, Т4в – 14,16 пмоль/л.

Отримані дані свідчать про те, що незважаючи на наявну ДЛ та наявну ІР, у досліджуваної людини відсутні виражені запальні процеси в організмі, збережений прооксидантно-антиоксидантний баланс та високий рівень SIRT1, що свідчить на користь відсутності ризику прискорення темпів старіння у досліджуваної людини.

Відповідно до заявленого способу, враховуючи стать та рівні ТТГ менше або на рівні 5,75 мкМОд/мл та ЗГП менше або на рівні 111,86 мкмоль/л – БВ складає 28,8 років.

Висновок: біологічний вік менше календарного, нормальні темпи старіння.

Рекомендації: на додаток до рекомендацій відповідно поточних клінічних протоколів з профілактичною метою необхідним є повторний скринінг темпів старіння пацієнта через один рік, тому що хворий А. має на момент обстеження швидкість старіння, що відповідає фізіологічній.

Клінічний випадок 2.

Досліджувана людина Б. 50,2 роки зі скаргами на періодичне підвищення тиску до 175/95 мм рт ст, періодичний головний біль, загальну слабкість.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадія 2 ступінь. Ризик 2. СН Іст, NYHA I.

Аутоімунний тиреоїдит, дифузна форма. Субклінічний гіпотиреоз. Ожиріння 1 ступеня.

Антропометричні показники: зріст 1,78 м, вага тіла 100,0 кг; об'єм талії 118,0 см; об'єм стегон 114,5 см. Біохімічні показники крові: ЗХС – 6,37 ммоль/л; ТГ – 1,78 ммоль/л; ХС-ЛПДНЩ – 0,82 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ – 1,26 ммоль/л; ХС-ЛПНЩ – 4,39 ммоль/л; індекс НОМА-IR 7,84. Прозапальний стан: СРПП – 6,8 мг/мл, ФНП 1,51 пг/мл. Показники ОкС: ЗГП – 184,95 мкмоль/л, ЗАА – 470,95 мкмоль тролокс еквівалент. Маркер старіння SIRT1 – 3,32 нг/мл. Показники функції щитоподібної залози: ТТГ – 5,78 мкМОд/мл, Т4в – 16,46 пмоль/л.

Отримані дані свідчать про те, у пацієнта виражена ДЛ, ІР, порушення функції щитоподібної залози, що супроводжуються формуванням прозапального стану, а також порушеннями прооксидантно-антиоксидантного балансу та низьким рівнем SIRT1, які грають ключову роль у прискоренні процесів старіння.

Відповідно до заявленого способу, враховуючи стать та рівні ТТГ більше за 5,75 мкМОд/мл та ЗГП більше за 111,86 мкмоль/л – БВ складає 56,5 років.

Висновок: біологічний вік більший за календарний, виявлено прискорені темпи старіння.

Рекомендації: своєчасна профілактика та медикаментозна корекція наявного КВР, повторна оцінка БВ та моніторинг темпів старіння мінімум двічі на рік, тому, що хворий Б. вже має ознаки передчасного старіння, які в подальшому можуть спричинити ускладнення перебігу наявних хронічних захворювань. Зменшення темпів старіння у хворого з АГ в поєднанні з СГ має не тільки медичний, але і соціально-економічний ефект, адже може зменшити витрати на охорону здоров'я категорії пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ.

Клінічний випадок 3.

Досліджувана людина жінка В. 37,7 років зі скаргами на періодичне підвищення тиску до 160/90 мм рт ст, періодичний головний біль, загальну слабкість.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадія 1 ступінь. Ризик 1. СН 0. Аутоімунний тиреоїдит, дифузна форма. Субклінічний гіпотиреоз.

Антропометричні показники: зріст 1,65 м, вага тіла 58,0 кг; об'єм талії 78,5 см; об'єм стегон 93,0 см. Біохімічні показники крові: ЗХС – 5,88 ммоль/л; ТГ – 1,60 ммоль/л; ХС-ЛПДНЩ – 0,65 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ – 1,16 ммоль/л; ХС-ЛПНЩ – 2,91 ммоль/л; індекс НОМА-IR 3,56. Прозапальний стан: СРПП – 2,8 мг/мл, ФНП 2,1 пг/мл. Показники ОкС: ЗГП – 154,95 мкмоль/л, ЗАА – 570,95 мкмоль тролокс еквівалент. Маркер старіння SIRT1 – 5,76 нг/мл. Показники функції щитоподібної залози: ТТГ – 6,01 мкМОд/мл, Т4в – 17,32 пмоль/л.

Отримані дані свідчать про те, у пацієнтки наявна ДЛ, ІР, порушення функції щитоподібної залози, але наявні зміни супроводжуються невираженим підвищенням окисних процесів на тлі сприятливих з огляду на перебіг процесів старіння результатів рівнів SIRT1, які грають ключову роль у підтриманні здорового довголіття.

Відповідно до заявленого способу, враховуючи стать, вік не більше 40 років та рівні ТТГ більше за 5,78 мкМОд/мл – БВ складає 32,3 років.

Висновок: біологічний вік є меншим за календарний, а темпи старіння знаходяться в межах норми. Виявлені підвищені рівні ТТГ мають протективний вплив на перебіг старіння, що в тому числі проявляється у високих рівнях SIRT1.

Рекомендації: на додаток до корекції виявлених порушень відповідно до діючих клінічних протоколів необхідним є повторний профілактичний скринінг темпів старіння через 1 рік. Незважаючи на сприятливий перебіг формування темпів старіння, стан щитоподібної залози потребує регулярного моніторингу задля вчасного попередження маніфестації гіпотиреозу і вчасного виявлення та корекції наявних факторів КВР.

Таким чином, зменшення норми віку, після якого зазвичай закінчується формування організму, та додавання маркерів, а саме ТТГ та ЗГП, що пов'язані з рядом кардіометаболічних змін в організмі та безпосередньо з механізмами старіння, дозволяє підвищити інформативність та об'єктивність оцінки темпів старіння досліджуваних пацієнтів та збільшити відповідність БВ поточному кардіометаболічному стану організму та ризику захворюваності та смерті, що обґрунтовує використання нашого оновленого способу для скринінгових

досліджень людей з АГ, особливо в поєднанні з СГ, в програмах первинної та вторинної профілактики хронічних захворювань, а також для пошуку нових маркерів старіння у наукових дослідженнях.

Ефективність визначення темпів старіння на основі власного способу оцінки БВ (далі – БВ4) була перевірена шляхом порівняння залежно від темпів старіння (нормальних/уповільнених проти прискорених) середніх значень кардіометаболічних показників та індикаторів перебігу процесів старіння в якості передбачуваних предикторів захворюваності та смертності, а також шляхом оцінки асоціацій між ними серед пацієнтів основної групи та групи порівняння. Окрім того, отримані результати оцінки темпів старіння були співставлені з результатами оцінки відповідно до розрахунку БВ3.

Відповідно до ΔБВ4, пацієнти групи порівняння з прискореними темпами старіння мали вищі середні значення інсуліну (24,09 [16,54;31,81] мкМОд/мл проти 14,86 [12,01;21,40] мкМОд/мл, $p = 0,019$), НОМА IR (5,60 [3,69;7,78] проти 3,61 [2,77;5,03], $p = 0,013$), ТГ (1,57 [1,10;2,00] ммоль/л проти 1,02 [0,71;1,54] ммоль/л, $p = 0,011$), ХС-ЛПДНЩ (0,71 [0,46;0,90] ммоль/л проти 0,46 [0,36;0,71] ммоль/л, $p = 0,020$), АТд (90 [76;92] мм рт ст проти 78 [75;85] мм рт ст, $p = 0,032$) та нижчі рівні загального білку (74 [71;77] г/л проти 77 [75; 79] г/л, $p = 0,048$), порівняно з пацієнтами з АГ та нормальними/уповільненими темпами старіння. Кореляційний аналіз в групі порівняння показав, що ΔБВ4 був пов'язаний з НОМА IR ($r = 0,399$, $p = 0,035$), ТГ ($r = 0,308$, $p = 0,029$), ХС-ЛПДНЩ ($r = 0,330$, $p = 0,019$). Таким чином, згідно з результатами ΔБВ4 пацієнти з АГ та прискореною швидкістю старіння характеризувалися гіршими з огляду на КВР вуглеводним та ліпідним профілем, нирковими пробами та вищим АТд, на відміну від ΔБВ2, відповідно до якого спостерігалися відмінності лише у ліпідному профілі.

Пацієнти з основної групи з прискореними темпами старіння за результатами оцінки ΔБВ4 мали вищі середні значення глюкози (5,68 [5,27;5,88] ммоль/л проти 5,35 [4,84;5,71] ммоль/л, $p = 0,045$), сечової кислоти (293 [274;317] мкмоль/л проти 271 [241;306] мкмоль/л, $p = 0,026$), порівняно з пацієнтами з

нормальними/уповільненими темпами старіння. Також був виявлений прямий зв'язок між ΔBV4 та SIRT1 ($r = 0,369$, $p = 0,002$). На відміну від ΔBV2 , власний спосіб оцінки BV серед пацієнтів основної групи також враховував зміни у вуглеводному профілі.

Отримані дані свідчать про те, що використання способу оцінки BV за власним методом є більш ефективним з огляду на передбачення кардіометаболічних порушень та змін індикатора тривалості життя SIRT1 як в основній групі, так і в групі порівняння.

Зважаючи на той факт, що розрахунок BV2 , на основі якого був розроблений власний спосіб оцінки BV , та BV3 не мали спільних розрахункових показників, окрім KV , та зважаючи на те, що метод розрахунку BV3 ґрунтувався на аналізі захворюваності, інвалідності та смертності впродовж 10 років серед 9,926 обстежених і, на відміну від BV2 , був підтверджений додатковими молекулярно-генетичними методами, а саме оцінкою метилювання 513 генів, асоціація яких зі старінням є доведеним науковим фактом, ми припустили, що додаткова оцінка ΔBV3 може збільшити ефективність виявлення пацієнтів з передчасним старінням серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом.

Порівняно з результатами оцінки ΔBV3 , які були представлені раніше, за результатами на основі оцінки ΔBV2 було виявлено більше людей з підвищеною швидкістю старіння як в групі порівняння (19 з 50 осіб; 38,0 %), так і в основній групі (40 з 70 осіб; 57,1 %) ($\chi^2 = 19,590$, $p = 0,0001$).

В основній групі пацієнтів з прискореними темпами старіння відповідно до ΔBV3 мали відмінні від пацієнтів з нормальними/уповільненими темпами старіння середні значення ЗГП (162,17 [131,06;197,79] мкмоль/л проти 147,94 [124,62;156,91] мкмоль/л, $p = 0,023$), сечової кислоти (303 [274;320] мкмоль/л проти 280 [259;300] мкмоль/л, $p = 0,044$) та ІМТ (29,5 [27,9;31,7] кг/м² проти 27,9 [27,0;30,1] кг/м², $p = 0,046$). Кореляційний аналіз не виявив асоціацій між досліджуваними показниками та ΔBV3 . З огляду на взаємозв'язок між тривалістю життя та передчасним старінням, визначення ΔBV4 у пацієнтів основної групи за рахунок його зв'язку з SIRT1 може бути більш ефективним за оцінку ΔBV3 .

Однак, серед пацієнтів основної групи та групи порівняння було 52 хворих, направленість темпів старіння яких (нормальні/уповільнені або прискорені) не співпадала при оцінці за ΔБВ3 та ΔБВ4. В групі порівняння 8 % (n = 4) пацієнтів мали прискорені темпи відповідно до ΔБВ3 та 28 % (n = 14) пацієнтів мали прискорені темпи відповідно до ΔБВ4, але нормальні/уповільнені темпи старіння при оцінці за іншим методом (ΔБВ4 та ΔБВ3, відповідно). В основній групі 15,7 % (n = 11) пацієнтів мали прискорену швидкість старіння відповідно до ΔБВ1, а 32,9 % (n = 23) пацієнтів – відповідно до ΔБВ2, при цьому темпи старіння за іншим методом у цих хворих не були прискореними.

Було виявлено, що серед вищенаведених 52 пацієнтів, ΔБВ яка відповідно до одного з двох методів оцінки була більше нуля, 50 % (n = 26) мали вищі понад норму (ВН) значення АлАТ, 32,7 % (n = 17) – АсАТ, 3,8 % (n = 2) – ЛФ, 90,2 % (n = 46) – НОМА IR, 80,8 % (n = 42) – ЗХС, 28,8 % (n = 15) – ТГ, 82,7 % (n = 43) – ХС-ЛПНЦ, 15,4 % (n = 8) – креатиніну, 15,4 % (n = 8) – підвищені рівні СРП, 3,8 % (n = 2) – ФНП-альфа, 50,0 % (n = 26) мали неконтрольований рівень АТс та 50,0 % (n = 26) неконтрольований рівень АТд, 26,9 % (n = 14) мали знижені понад норму значення ХС-ЛПВЩ, 46,2 % (n = 24) – ШКФ. Таким чином, було виявлено, що співставлені методи оцінки (один – на основі клініко-біохімічних показників крові, інший – на основі антропометричних даних, вмісту ЗГП, значень ТТГ) можуть доповнювати один одного у виявленні пацієнтів з передчасним старінням.

3.6.2. Алгоритм оцінки ризику передчасного старіння серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом

Для загального скринінгу пацієнтів з АГ у поєднанні СГ з метою виявлення пацієнтів з передчасним старінням для проведення лікувально-профілактичних заходів був запропонований алгоритм, представлений на рисунку 3.14.

Першим кроком у скринінгу передчасного старіння є оцінка поточної швидкості старіння відповідно до власного методу оцінки. Таким чином, у пацієнта можна виявити наслідки впливу несприятливих чинників, наприклад, стресу, у вигляді збільшення швидкості старіння, навіть якщо самі чинники вже

були усунуті чи їх вплив значно зменшений. І, навпаки, навіть якщо протягом нетривалого часу у людини спостерігаються ряд факторів ризику прискореного старіння, процеси передчасного старіння вже активуються, що виражається у збільшенні поточних темпів старіння, які потребують корекції. На основі власного методу оцінки темпів старіння ми виявляємо групу ризику передчасного старіння.

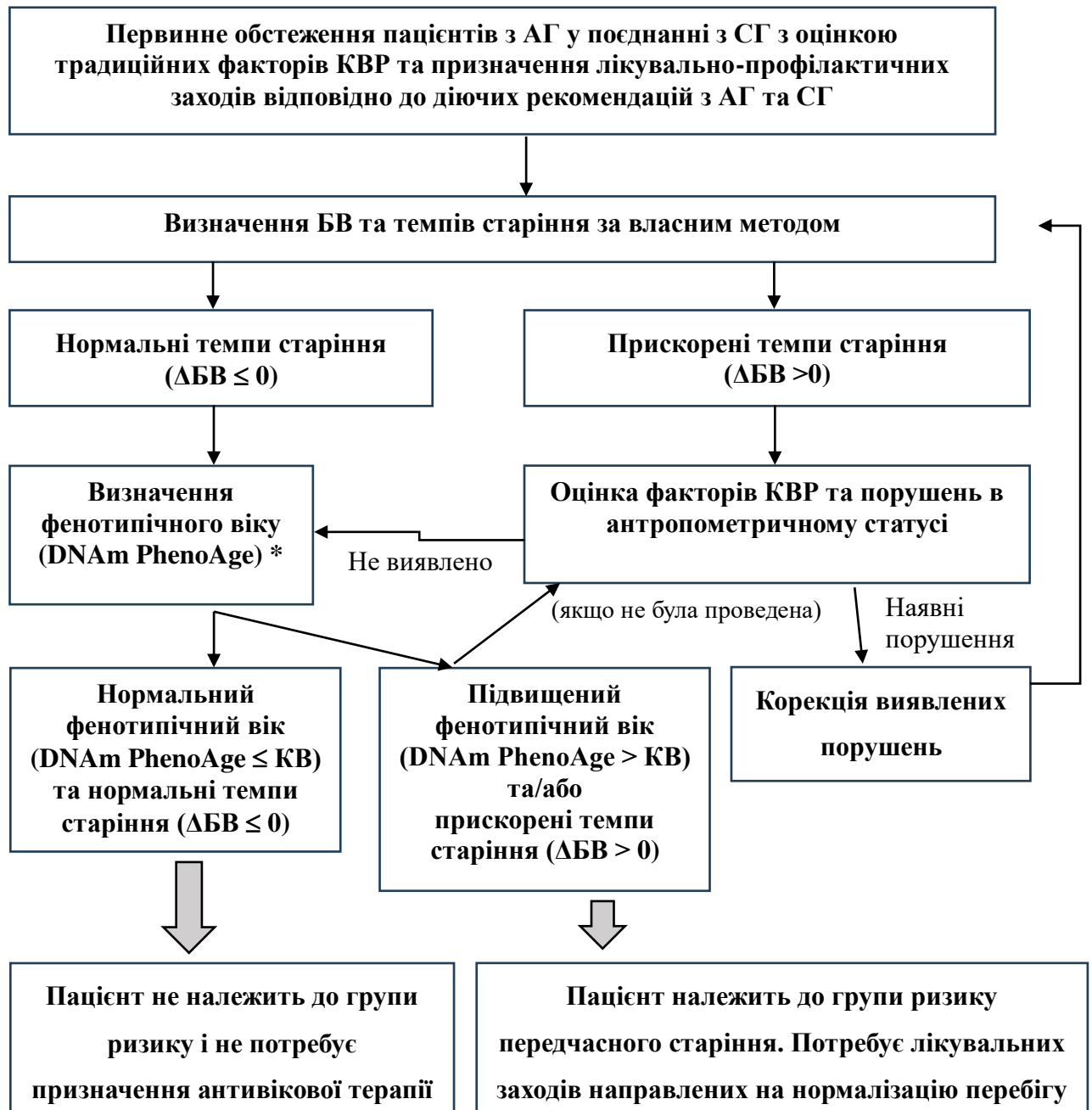


Рис. 3.14. Науково-дослідний алгоритм скринінгу передчасного старіння у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ.

Нотатки: КВ – календарний вік, БВ – біологічний вік, * - за допомогою онлайн калькуляторів на основі календарного віку та 9 клініко-біохімічних показників, до яких відносять ширину розподілу еритроцитів (RDW), середній об'єм еритроцита (MCV), кількість лімфоцитів у відсотках, абсолютну кількість лейкоцитів, глюкозу, альбумін, креатинін, лужна фосфатаза, С-реактивний протеїн (відповідає оцінці БВ3).

Проведене нами дослідження показало, що порушення в антропометричному статусі та погіршення кардіометаболічних показників асоціюються з передчасним старінням і можуть бути як причиною, так і наслідком вік-асоційованих змін у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ. Тому у випадку виявлення передчасного старіння у пацієнта необхідно переконатися, що на етапі первинного обстеження були виявлені всі традиційні фактори КВР та несприятливі (з огляду на ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень) антропометричні зміни. Виявлені зміни мають бути скориговані, і тільки після цього рекомендованим є проведення повторного визначення темпів старіння. Виключивши такі зміни ми можемо припустити, що скоригували кардіометаболічні процеси, які безпосередньо пов'язані з перебігом АГ та СГ у пацієнтів, незалежно від того чи були вони причиною або ж наслідком підвищених темпів старіння.

Наступним кроком є визначення поточного фенотипічного віку (ФВ), який би відображав вік який показав свою ефективність серед загального населення незалежно від наявних чинників навколишнього та внутрішнього середовища. Окрім того, ФВ пов'язаний зі смертністю (тобто безпосередньо пов'язаний з тривалістю життя, а не з поточною швидкістю старіння, що дозволяє оцінити перебіг старіння пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ з іншого боку) та асоціюється з епігенетичними процесами старіння, а саме метилюванням сайтів генів, асоційованих зі старінням. Для розрахунку він не потребує спеціального новітнього обладнання чи особливих витрат на придбання реактивів, адже використовує рутинні лабораторні показники, які в переважній більшості випадків визначаються у пацієнтів з АГ та СГ відповідно до клінічних протоколів.

У випадку виявлення підвищеного ФВ у пацієнтів необхідною є оцінка факторів КВР та антропометричного статусу, якщо раніше (під час оцінки темпів старіння за власним методом) така оцінка не проводилася. Підвищений ФВ може також бути наслідком прогресування АГ та СГ та розвитку кардіометаболічних порушень, пов'язаних з цими захворюваннями, тому раннє виявлення і корекція факторів КВР є необхідним не тільки при виявленні прискорених темпів старіння за власним методом, але й при виявленні підвищеного фенотипічного віку.

Після проведення оцінки темпів старіння та фенотипічного віку пацієнта можна визначити до якої категорії ризику належить обстежений пацієнт. Пацієнти з вищенаведеними показниками у межах норми належать до групи низького ризику, тому не потребують проведення спеціальних лікувально-профілактичних заходів для зменшення темпів старіння. Не можна виключати, що призначення геропротекторів може бути ефективним для ще більшого уповільнення швидкості старіння пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ. Пацієнти з підвищеним ФВ або темпами старіння потребують застосування антивікових лікувально-профілактичних заходів, направлених на гальмування цих процесів, та повторного моніторингу для контролю результатів проведених заходів.

3.6.3. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом категорії високого ризику передчасного старіння

Всім пацієнтам в нашому дослідженні було визначено БВ4. Серед усіх обстежених було обрано 60 пацієнтів з АГ, які мали прискорені темпи старіння відповідно до Δ БВ3 та/або Δ БВ4 з метою оцінки змін у темпах старіння на тлі проведеної терапії.

Обраним пацієнтам були рекомендовані корекція способу життя, було призначено антигіпертензивну терапію відповідно до діючих рекомендацій з ведення пацієнтів з АГ (далі – стандартна терапія) та повторний візит через 9 – 12 місяців від першого обстеження. До показників, які були повторно оцінені у обраних пацієнтів, належали клініко-біохімічні показники, маркери запалення та ОкС, а також індикатори швидкості старіння, а саме дельта віку, відповідно до запропонованих в алгоритмі методів оцінки ризику передчасного старіння (рис. 3.14).

Для порівняння ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів пацієнти були розподілені на 3 групи залежно від отриманої терапії: пацієнти групи 1 ($n = 20$) дотримувалися вищенаведеної стратегії лікування та навіть за наявності ДЛІ чи ІР відмовилися від медикаментозної корекції вуглеводного та

ліпідного профілю, пацієнти групи 2 ($n = 20$) на додаток до стандартної терапії приймали розувастатин в дозі 5-10 мг з 1 раз на добу подальшою корекцією дози для контролю показників ліпідного профілю, пацієнти групи 3 ($n = 20$) разом зі стандартною терапією приймали метформін 500-1000 мг двічі на добу з метою зниження ІР.

Комбінований перебіг АГ та СГ серед пацієнтів групи 1 мали 55 % ($n = 11$), в групі 2 – 75 % пацієнтів ($n = 15$), в групі 3 – 60 % пацієнтів ($n = 12$). Статистично значущої різниці у частоті поєданого перебігу АГ та СГ між різними групами залежно від отриманого лікування виявлено не було.

Аналіз змін у антропометричних та кардіометаболічних показниках серед обстежених пацієнтів виявив значуще покращення у рівнях показників антропометричного, вуглеводного та ліпідного профілю в усіх трьох групах (табл. 3.18). В усіх групах спостерігалось достовірне зниження рівнів ваги, ОТ, ОТ/ОС та ІМТ ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь), які є факторами КВР і є маркерами ризику загального та абдомінального ожиріння у пацієнтів з АГ.

Таблиця 3.18 - Антропометричні та кардіометаболічні показники у досліджуваних пацієнтів після проведення лікувально-профілактичних заходів

Параметри	Група 1 (до лікування), n = 20	Група 2 (до лікування), n = 20	Група 3 (до лікування), n = 20	Група 1 (стандартна терапія), n = 20	Група 2 (стандартна терапія + розувастатин), n = 20	Група 3 (стандартна терапія + метформін), n = 20
<i>Антропометричні показники</i>						
Вага, кг	76,9 [68,3; 88,8]	88 [79,6; 91,9]	86,2 [77,5; 90,7]	73,3 [66,4; 86,9]*	80,9 [73; 87,3]*	78,3 [73,7; 81,9]*
ОТ, см	93,5 [78,3; 96,8]	97,5 [91,3; 105,1]	97,5 [92,6; 104,3]	85,3 [76,3; 94,2]*	85,7 [80; 89,5]*	91,3 [83,4; 94]*
ОС, см	101,3 [96,5; 104,8]	106,3 [102; 115,3]	106 [103; 108,4]	101,2 [95,9; 106,2]	98,1 [95,6; 102,1]*	100,3 [97,6; 103,7]*
ОТ/ОС, см	0,90 [0,85; 0,95]	0,9 [0,88; 0,94]	0,91 [0,88; 0,95]	0,85 [0,80; 0,88]*	0,89 [0,82; 0,92]*	0,89 [0,85; 0,92]*

Продовження до таблиці 3.18

Параметри	Група 1 (до лікування), n = 20	Група 2 (до лікування), n = 20	Група 3 (до лікування), n = 20	Група 1 (стандартна терапія), n = 20	Група 2 (стандартна терапія + розувастатин), n = 20	Група 3 (стандартна терапія + метформін), n = 20
ІМТ, кг/м ²	27,1 [25,9; 27,7]	30,4 [28,1; 31,7]	30,3 [29,3; 31,8]	26,0 [24,8; 26,6]*	28,9 [26,2; 30]*	27,8 [26,9; 29]*
<i>Метаболічні показники</i>						
АсАТ, Од/л	26 [22; 33]	30 [22; 43]	31 [25; 35]	25 [22; 31]*	27 [21; 39]*	25 [23; 30]*
АлАТ, Од/л	32 [26; 49]	45 [31; 52]	38 [32; 46]	32 [26; 49]*	40 [28; 46]*	35 [30; 43]*
ЛФ, Од/л	1378 [1210; 1690]	1720 [1367; 1974]	1466 [1338; 1612]	1380 [1210; 1690]	1700 [1345; 1903]*	1424 [1295; 1562]*
Інсулін, мкМОд/мл	18,32 [12,44; 23,23]	29,67 [18,82; 36,63]	24,45 [22,35; 31,12]	18,17 [12,25; 22,69]*	27,74 [17,8; 34,34]*	19,44 [17,22; 23,26]*

Продовження до таблиці 3.18

Параметри	Група 1 (до лікування), n = 20	Група 2 (до лікування), n = 20	Група 3 (до лікування), n = 20	Група 1 (стандартна терапія), n = 20	Група 2 (стандартна терапія + розувастатин), n = 20	Група 3 (стандартна терапія + метформін), n = 20
Глюкоза, ммоль/л	5,39 [4,79; 5,75]	5,51 [4,96; 6,04]	5,82 [5,6; 5,92]	5,38 [4,78; 5,75]	5,1 [4,74; 5,49]*	4,91 [4,65; 5,14]*
НОМА-IR	4,41 [3; 5,9]	7,66 [4,5; 9,08]	6,04 [5,61; 7,77]	4,22 [2,95; 5,75]*	6,72 [4,00; 7,56]*	4,36 [3,31; 5,08]*
ЗХС, ммоль/л	5,28 [4,80; 5,72]	6,98 [6,42; 7,38]	5,53 [4,86; 5,9]	5,28 [4,78; 5,72]*	4,97 [4,78; 5,18]*	5,23 [5,02; 5,45]*
ТГ, ммоль/л	1,33 [1,05; 1,57]	1,8 [1,5; 2,42]	1,5 [1,16; 1,73]	1,29 [1,03; 1,55]	1,66 [1,54; 2,09]	1,41 [1,11; 1,60]*
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,67 [0,48; 0,85]	0,82 [0,68; 1,1]	0,79 [0,64; 0,93]	0,66 [0,46; 0,83]*	0,72 [0,57; 1,01]*	0,76 [0,55; 0,88]*

Продовження до таблиці 3.18

Параметри	Група 1 (до лікування), n = 20	Група 2 (до лікування), n = 20	Група 3 (до лікування), n = 20	Група 1 (стандартна терапія), n = 20	Група 2 (стандартна терапія + розувастатин), n = 20	Група 3 (стандартна терапія + метформін), n = 20
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 [0,96; 1,25]	1,12 [0,93; 1,33]	1,14 [0,99; 1,34]	1,17 [0,99; 1,4]*	1,26 [1,07; 1,59]*	1,14 [0,99; 1,34]
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,37 [2,88; 3,95]	4,7 [4,43; 5,16]	3,67 [3,1; 4,25]	3,30 [2,79; 3,57]*	2,94 [2,78; 3,08]*	3,34 [2,78; 3,9]*
Примітка. * статистично значущі відмінності від результатів на початку дослідження ($p < 0,05$)						

При оцінці печінкових проб було виявлено, що рівні АЛАТ та АсАТ знижувалися в усіх трьох групах ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь), проте рівні ЛФ достовірно відрізнялися тільки в групі 2 та 3. Зважаючи на роль ЛФ у перебігу процесів старіння відповідно до наявних калькуляторів оцінки БВ, можна припустити, що прихильність до терапії метформіном та до статинотерапії з метою корекції наявних кардіометаболічних порушень серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ або без нього сприяє не тільки поліпшенню стану печінки, але й позитивно впливає на сповільнення темпів старіння.

Вираженість ІР достовірно знизилася в усіх трьох досліджуваних групах, переважно за рахунок зниження рівнів інсуліну ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь). Проте при порівнянні індивідуальних змін у рівнях НОМА-ІР було виявлено, що найбільші зміни між двома візитами спостерігалося серед пацієнтів групи 3 (Δ НОМА-ІР: -2,23 [-2,82; -1,35]), які отримували метформін, порівняно з пацієнтами групи 1 (-0,04 [-0,12; -0,01], $p = 0,0001$) та групи 2 (-0,8 [-1,02; -0,47], $p = 0,0001$).

Достовірно нижчі ЗХС, ХС-ЛПДНЩ та ХС-ЛПНЩ спостерігалися після проведення лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів в усіх трьох групах ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь). Однак тільки в групі 3 спостерігалося достовірне зниження рівнів ТГ (1,41 [1,11; 1,60] проти 1,5 [1,16; 1,73] ммоль/л, $p = 0,0001$), тоді як достовірного підвищення ХС-ЛПВЩ не було виявлено тільки в цій групі. При порівнянні індивідуальних змін між двома візитами у показниках ліпідного профілю було виявлено, що пацієнти групи 2 (з наявною статинотерапією) мали більш виражене зниження рівнів ЗХС (-3,2 [-3,69; -2,9] ммоль/л), ХС-ЛПДНЩ (-0,08 [-0,16; -0,05] ммоль/л), ХС-ЛПНЩ (-1,76 [-2,22; -1,62] ммоль/л) порівняно з пацієнтами групи 1 (-1,2 [-1,42; -0,99] ммоль/л, -0,01 [-0,02; -0,01] ммоль/л та -0,07 [-0,26; -0,03] ммоль/л, відповідно, $p = 0,0001$ для всіх пар) та групи 2 (-1,42 [-1,64; -1,31] ммоль/л, $p = 0,0001$; -0,03 [-

0,07; -0,02] ммоль/л, $p = 0,013$; -0,23 [-0,35; -0,15] ммоль/л, $p = 0,0001$, відповідно).

Оцінка маркерів перебігу процесів старіння показала, що рівні СРП та ФНП були достовірно нижчими ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь) після проведення лікувально-профілактичних заходів, порівняно з базовими значеннями (табл. 3.19).

Рівні ЗАА під час другого візиту були значно вищими в усіх трьох групах у порівнянні з результатами до лікування ($p = 0,0001$ для групи 1, $p = 0,021$ для групи 2, $p = 0,001$ для групи 3). Однак, достовірне зниження рівнів ЗГП було виявлено тільки в групі 2 ($p = 0,001$) та 3 ($p = 0,0001$), тоді як стандартна терапія без додавання метформіну або розувастатину не сприяла появі такого ефекту ($p < 0,05$). При співставленні вираженості індивідуальних змін між візитами достовірні відмінності були виявлені тільки у мінах рівнів ЗГП між групою 2 та 3 (-4,95 [-8,43; 0] мкмоль/л проти -10,66 [-16,97; -7,63] мкмоль/л, $p = 0,001$). Таким чином, корекція способу життя, наявність антигіпертензивної терапії сприяють покращенню роботи антиоксидантних систем у пацієнтів з АГ, тоді як додавання метформіну або розувастатину сприяє додатковому зниженню активності оксидативних процесів. Тому призначення метформіну та розувастатину на додаток до стандартної терапії у пацієнтів з АГ сприяє відновленню окисно-відновної рівноваги, що порушення якої є основним механізмом формування прискорених темпів старіння.

Швидкість старіння за оцінкою ΔБВ4 зменшилася внаслідок лікувально-профілактичних заходів серед пацієнтів усіх трьох груп ($p = 0,030$ для групи 1, $p = 0,0001$ для групи 2, $p = 0,001$ для групи 3), однак суттєве зменшення темпів старіння за результатами ΔБВ3 спостерігалось тільки в групі 2 ($p = 0,0001$) та 3 ($p = 0,0001$). При співставленні змін темпів старіння на основі оцінки ΔБВ4 не було виявлено відмінностей між візитами, однак оцінка на основі змін ΔБВ3 виявила більш виражене

уповільнення старіння в групі 3 порівняно з групою 2 (-6,54 [-8,56; -4,8] років проти -3,84 [-4,77; -2,87] років, $p = 0,002$).

Таблиця 3.19 - Маркери перебігу процесів старіння у досліджуваних пацієнтів після проведення лікувально-профілактичних заходів

Параметри	Група 1 (до лікування), n = 20	Група 2 (до лікування), n = 20	Група 3 (до лікування), n = 20	Група 1 (стандартна терапія), n = 20	Група 2 (стандартна терапія + розувастатин), n = 20	Група 3 (стандартна терапія + метформін), n = 20
<i>Прозапальні маркери</i>						
СРП, мг/л	2,7 [2; 3,9]	4,2 [2,6; 6,7]	3,9 [2,3; 5,2]	2,7 [1,9; 3,2]*	3,6 [2,4; 6,3]*	3,3 [2,1; 4,8]*
ФНП, пг/мл	3,66 [2,06; 4,77]	3,35 [2,66; 5,06]	3,39 [2,48; 4,19]	3,61 [2,04; 4,6]*	3,24 [2,56; 4,79]*	3,39 [2,44; 4,07]*
<i>Маркери оксидативного стресу</i>						
ЗГП, мкмоль/л	-2,4 [-3,5; 0,4]	145,24 [99,41; 171,07]	150,21 [99,34; 163,4]	103,56 [90,58; 136,49]	143,95 [99,09; 160,64]*	139,81 [94,34; 148,58]*

Продовження до таблиці 3.18

Параметри	Група 1 (до лікування), n = 20	Група 2 (до лікування), n = 20	Група 3 (до лікування), n = 20	Група 1 (стандартна терапія), n = 20	Група 2 (стандартна терапія + розувастатин), n = 20	Група 3 (стандартна терапія + метформін), n = 20
ЗАА, мкмоль тролокс еквівалент	-2,4 [-3,5; 0,4]	528,64 [458,98; 576,05]	498,63 [445,03; 542,43]	552,06 [485,81; 655,22]*	553,84 [468,05; 601,74]*	520,7 [455,33; 561]*
ЗГП/ЗАА	-2,4 [-3,5; 0,4]	0,24 [0,16; 0,38]	0,3 [0,21; 0,38]	0,19 [0,14; 0,25]	0,24 [0,16; 0,33]*	0,27 [0,19; 0,31]*
<i>Індикатори швидкості старіння</i>						
ΔБВ3, років	-2,4 [-3,5; 0,4]	0,1 [-2,5; 2,6]	2,6 [-3,4; 4,3]	-3,9 [-6,1; -0,7]	-4,8 [-6,6; -0,8]*	-4,5 [-9,9; -0,6]*
ΔБВ4, років	1,6 [0,1; 4,4]	1,1 [0,2; 3,3]	3,7 [2,1; 8]	-1,1 [-2,9; 2,9]*	-0,2 [-3,9; 1,2]*	-0,2 [-1,4; 5,5]*
Примітка. * статистично значущі відмінності від результатів на початку дослідження (p < 0,05)						

Оцінка частоти прискорених темпів старіння серед обраних пацієнтів показала, що на початку дослідження третина хворих ($n = 20$) мали прискорені темпи старіння відповідно до обох методів оцінки, а всі інші мали ознаки прискорення швидкості старіння тільки відповідно до одного з методів. Після проведення лікувально-профілактичних заходів тільки у 4 пацієнтів (6,7 %) було виявлено передчасне старіння за обома методами обчислення БВ, тоді як у 29 пацієнтів (48,3 %) темпи старіння були нормальними/уповільненими відповідно до обох методів розрахунку. Таким чином, завдяки антигіпертензивній терапії з/без статинотерапії та метформіну майже у половини пацієнтів швидкість старіння знизилася до нормальної. Отримані результати свідчать на користь необхідності проведення додаткових заходів задля уникнення передчасного старіння у пацієнтів з АГ, наприклад, призначення геропротекторів. Однак, необхідні подальші дослідження щодо оцінки їх ефективності у пацієнтів з АГ залежно від наявних порушень. На основі отриманих результатів змін у рівнях маркерів ОкС можна також припустити, що у пацієнтів з АГ, особливо на тлі таких метаболічних патологій як СГ, ІР та/або ДЛ, з метою зниження темпів старіння можуть бути ефективними медикаментозні засоби з високою антиоксидантною активністю. Окрім того, можна стверджувати, вищенаведені методи оцінки темпів старіння є індикаторами відмінних один від одного механізмів старіння, а тому навіть після проведення лікувально-профілактичних заходів доцільним є оцінка темпів старіння відповідно до обох наведених методів.

Аналіз темпів старіння на основі результатів Δ БВЗ окремо в кожній групі виявив зменшення частки пацієнтів з прискореними темпами старіння після проведення лікувально-профілактичних заходів (*рис. 3.15*). Найбільше зниження частки хворих з передчасним старінням спостерігалось в групі 3 (-55 %), порівняно з групою 2 (-35 %) та 1 (-5 %).

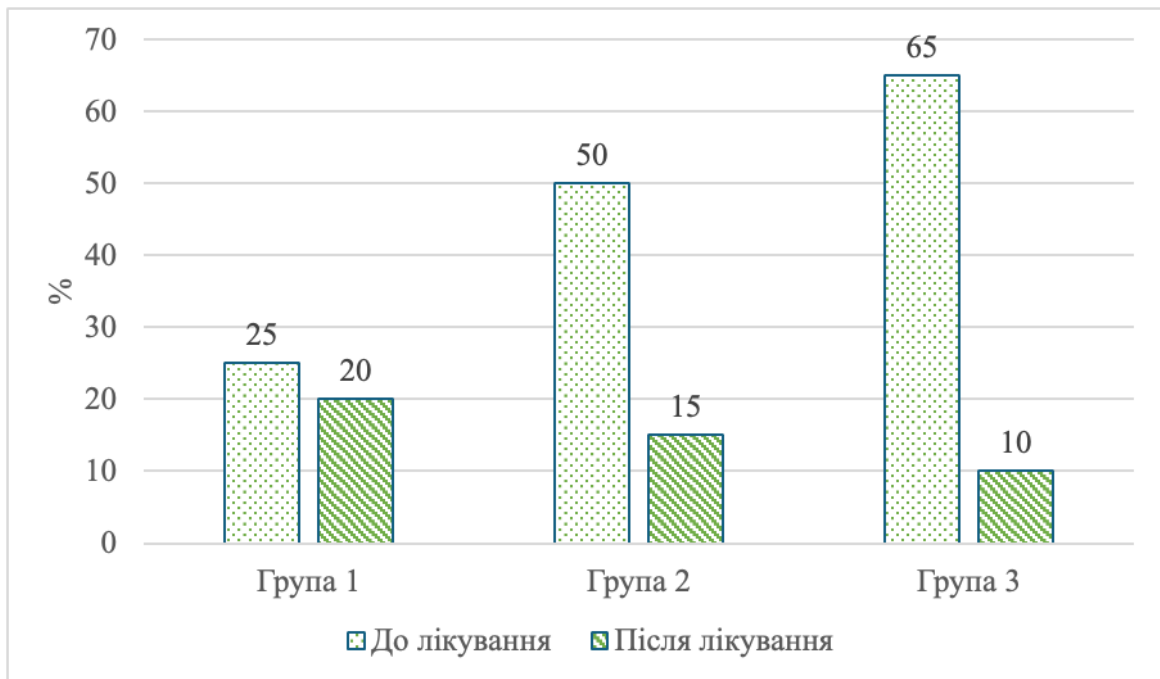


Рис. 3.15. Частота розподілу пацієнтів з АГ та прискореними темпами старіння відповідно до результатів $\Delta BV3$ до початку та після проведення лікувально-профілактичних заходів.

Схожі результати у зменшенні темпів старіння спостерігалися на основі оцінки $\Delta BV4$, а саме в кожній групі частка пацієнтів з прискореними темпами старіння зменшилась після проведення лікувально профілактичних заходів (рис. 3.16). Після проведення лікувально-профілактичних заходів частка пацієнтів з передчасним старіння зменшилась на 50 % в групі 3, та на 40 % в групі 1 та 2.

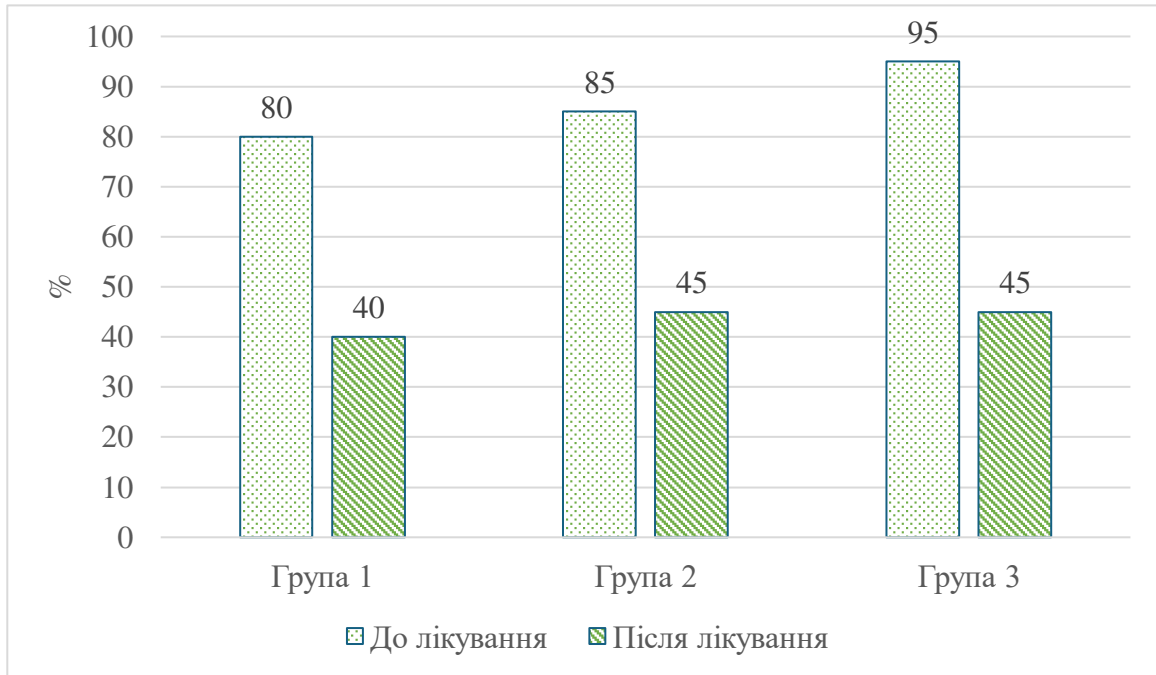


Рис. 3.16. Частота розподілу пацієнтів з АГ та прискореними темпами старіння відповідно до результатів Δ БВ4 до початку та після проведення лікувально-профілактичних заходів.

Резюме. Серед використаних в роботі методів оцінки темпів старіння методи на основі визначення клініко-біохімічних та антропометричних параметрів надають результати, які найбільш точно відображають зміни у кардіометаболічному стані пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ, а отож є більш точними індикаторами індивідуального ризику захворюваності та смертності. Проте темпи старіння, визначені за цими методами, не відображають повною мірою особливості перебігу основних механізмів старіння, ключовим з яких є формування окисно-відновного дисбалансу, що створює імовірність неправильної оцінки темпів старіння, наприклад несвоєчасного виявлення передчасного старіння. Розроблений метод оцінки, який включає оцінку рівнів ТТГ та ЗГП, що є одним з індикаторів перебігу основних механізмів старіння в нашому дослідженні, на додаток до антропометричних показників може покращити виявлення пацієнтів з прискореними темпами старіння.

Представлений діагностичний алгоритм оцінки категорії ризику передчасного старіння серед пацієнтів з АГ включає власний спосіб оцінки БВ

(який враховує у пацієнтів наявність СГ та порушень ОкС як одного з ключових механізмів старіння) та оцінку БВ на основі визначення клініко-біохімічних показників з використанням відомого калькулятора DNAm PhenoAge (М. Левін та співавтори, 2018).

Обидва вищенаведені методи були використані для оцінки ефективності щодо уповільнення темпів старіння проведених лікувально-профілактичних заходів протягом одного року серед пацієнтів з АГ (з/без СГ) та прискореними темпами старіння. Залежно від стратегії лікування пацієнти були поділені на групи: 1 – тільки корекція способу життя та антигіпертензивна терапія, 2 – додаткове призначення розувастатину, 3 – додаткове призначення метформіну.

Аналіз змін у антропометричних та кардіометаболічних показниках серед обстежених пацієнтів виявив значуще покращення у рівнях показників антропометричного, вуглеводного та ліпідного профілю в усіх трьох групах. При цьому вираженість змін у ліпідному профілі була вищою в групі 2, а зміни рівнів НОМА-IR були більш вираженими в групі 3.

Оцінка маркерів запалення та ОкС, в якості індикаторів перебігу процесів старіння, виявила зниження СРП, ФНП та ЗАА після проведення лікувально-профілактичних заходів в усіх трьох групах. Однак, достовірне зниження рівнів ЗГП було виявлено тільки в групі 2 ($p = 0,001$) та 3 ($p = 0,0001$), при цьому більше зниження рівнів цього показника спостерігалось в групі 3 ($p = 0,001$).

Темпи старіння на тлі проведеної терапії нормалізувалися у 48,3 % обстежених пацієнтів з АГ за результатами обох методів оцінки. Разом з тим, частка пацієнтів з передчасним старінням найбільше зменшилася в групі 3: за власним методом оцінки з 95 до 45 %, тоді як в групі 2 з 85 до 45 %, а в групі 1 з 80 до 40 %, а відповідно до розрахунку DNAm PhenoAge – з 65 до 10 % в групі 3, з 50 до 15 % в групі 2, з 25 до 20 % в групі 1.

Таким чином, корекція способу життя, наявність антигіпертензивної терапії, особливо з додаванням метформіну або розувастатину сприяє зниженню темпів старіння серед пацієнтів з АГ. Проте цих лікувально-профілактичних заходів було недостатньо для усунення передчасного старіння у

всіх пацієнтів з АГ протягом досліджуваного періоду. Отримані результати, дозволяють також стверджувати, що використання медикаментозних засобів з високою антиоксидантною активністю є потенціальним інструментом для нормалізації темпів старіння серед пацієнтів з АГ на тлі традиційних лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора:

1. Колеснікова ОВ, Радченко АО, винахідники; Державна установа Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України. Спосіб визначення біологічного віку та швидкості старіння. Бюлетень № 24, стор. а202107048. Опубліковано 14 червня 2023 року.
2. Радченко АО, Колеснікова ОВ. Відмінності в темпі старіння пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом залежно від методу розрахунку. Український терапевтичний журнал. 2024;1:21-28. doi: 10.30978/UTJ2024-1-21
3. Колеснікова О. В., Радченко А. О. Новий метод оцінки темпів старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. V Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (ІСМ–2021): зб. наук. пр. Харків: Нац. аерокосм.ун-т ім. М. Є. Жуковського «Харків. авіац. ін-т», 2021. С.152-154.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія (АГ) та субклінічний гіпотиреоз (СГ) мають схожі механізми розвитку з процесами старіння, ключовими з яких є запалення низьких градацій та підвищення активності процесів оксидативного стресу (ОКС). Календарний вік (КВ) є загальноживаним індикатором старіння, але він не завжди відповідає поточному кардіометаболічному стану організму. На противагу КВ, біологічний вік (БВ), може змінюватися під впливом різноманітних факторів (наявність шкідливих звичок, захворювань, терапії тощо), а тому краще відповідає дійсному функціональному стану організму. Проте наразі немає загальноприйнятого інструменту або сукупності маркерів для оцінки БВ та швидкості старіння, які б були однаково ефективними незалежно від наявних у пацієнтів порушень. Окрім того, методи оцінки БВ, ефективність яких у прогнозуванні ризику захворюваності і смертності є високою (наприклад, годинники Ханнума та Горварта), потребують використання високовартісних реактивів і спеціального обладнання, що робить наразі неможливою оцінку БВ в Україні відповідно до цих методів навіть в наукових установах. Тому пошук методів оцінки перебігу процесів старіння серед пацієнтів з АГ та СГ, який може бути впроваджений в практичну медицину закладів охорони здоров'я України, є вкрай актуальним.

Перебіг АГ у поєднанні з СГ часто супроводжується підвищеною частотою та вираженістю низки факторів кардіоваскулярного ризику (КВР). Тому важливим є розробка такого методу розрахунку БВ, який би враховував ці особливості. Задля цього необхідним є пошук потенційних зав'язків між факторами КВР, кардіометаболічними порушеннями і ефективними індикаторами передчасного старіння у пацієнтів з АГ та СГ.

Зважаючи на вплив передчасного старіння на перебіг АГ та СГ та наявність спільних патогенетичних механізмів розвитку АГ, СГ і старіння, лікувально-профілактичні заходи у категорії хворих з такою коморбідністю повинні базуватися на досягненні основного завдання, а саме відтермінування

прогресування поєднаного перебігу АГ та СГ на тлі контролю темпів старіння хворих.

Усе це обумовило необхідність детального вивчення взаємозв'язків між традиційними факторами КВР, маркерами ОС, прозапального статусу, генетичними детермінантами та індикаторами темпів старіння та розробку діагностичного алгоритму виявлення категорії ризику передчасного старіння серед пацієнтів з АГ та СГ з подальшою оптимізацією лікувально-профілактичних заходів. Метою нашого дослідження стало підвищення ефективності ранньої діагностики передчасного старіння у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом на підставі визначення окремих патогенетичних механізмів його розвитку з оцінкою маркерів запалення (С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини альфа), маркерів оксидативного стресу (загальної супероксиддисмутази, загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності), індикаторів старіння (біологічного віку, сиртуїну 1) та поліморфізмів генів сиртуїну 1 та супероксиддисмутази 2.

Для виконання поставленої мети і завдань було залучено 150 пацієнтів (жінки 54,7 %, $n = 82$), що дозволило сформувати три групи: основну групу склали 70 осіб з АГ у поєднанні з СГ, групу порівняння – 50 осіб із ізольованою АГ, контрольну – 30 здорових добровольців реципрокних за віком і статтю. Вибірка включала осіб з АГ 1-2 ступеню без суттєвих ускладнень та СГ з низьким ризиком маніфестації явного гіпотиреозу (ТТГ до 10 мкМОд/мл), що дозволило зосередитися на пацієнтах з мінімальним ризиком ускладнень навіть на тлі комбінованого перебігу захворювань.

Аналіз показав, що більшість пацієнтів (більше 51 %) мали низький або помірний КВР та контрольований перебіг АГ. Однак, у пацієнтів основної групи спостерігався вищий рівень КВР (в 2,1 рази) і частіше виявлявся неконтрольований перебіг АГ (в 1,4 рази за систолічним артеріальним тиском (АТс) та в 1,3 рази за діастолічним артеріальним тиском (АТд)), особливо серед осіб віком від 45 років до 59 років. У молодших пацієнтів значущих

відмінностей між групами виявлено не було.

У пацієнтів з комбінованим перебігом АГ та СГ були вищі середні значення індексу маси тіла (ІМТ) ($p = 0,007$) та більша поширеність надлишкової ваги/ожиріння (в 1,2 рази, $p = 0,047$), що сприяло збільшенню КВР. Однак, не можна було виключити позитивного ефекту СГ на ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень за рахунок зменшення співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (ОТ/ОС) ($p = 0,025$), здебільшого за рахунок збільшення об'єму стегон ($p = 0,002$). Однак такі відмінності в співвідношенні ОТ/ОС спостерігалися лише у пацієнтів молодого віку ($p = 0,011$), але не у пацієнтів середнього віку.

Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення поліморфізмів генів SOD2 (C47T, rs4880) та SIRT1 (C/G, rs7069102). Перебіг процесів старіння оцінювався на основі вмісту SIRT1 та розрахунку біологічного віку (БВ) за трьома методиками: Войтенко В.П. та ін. (1989), Горелкін О.Г., Пінхасов Б.Б. (2010), та Левін М.Е. та ін. (2018). Темпи старіння визначалися різницею між розрахованим БВ і фактичним КВ.

Таким чином, залучені пацієнти з АГ та СГ на ранніх стадіях захворювань, вже мали підвищений кардіометаболічний ризик, зокрема через надлишкову вагу та ожиріння. Окрім того, значна частка пацієнтів мала неконтрольований АГ. З одного боку отримані результати могли бути пов'язані з перебігом вік-асоційованих процесів, а з іншого – з формуванням підвищеного КВР. При чому направленість причинно-наслідкового зв'язку в обох випадках та особливості формування таких зав'язків на тлі АГ та СГ визначити не є можливим.

Оцінка кардіометаболічного ризику серед обстежених пацієнтів виявила, що пацієнти з АГ у поєднанні з СГ, незалежно від віку, мали підвищений кардіометаболічний ризик у порівнянні з пацієнтами з ізольованою АГ. Це підтверджувалося вищими середніми значеннями глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) ($p = 0,001$), індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) ($p = 0,003$), загального холестерину (ЗХС) ($p = 0,043$), тригліцеридів (ТГ) ($p = 0,011$),

холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) ($p = 0,004$) та нижчими значеннями холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) ($p = 0,001$). Серед пацієнтів з АГ та СГ частіше спостерігалися підвищені значення ХС-ЛПДНЩ (в 1,7 рази, $p = 0,016$) порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ.

Збільшення середніх значень HbA1c та НОМА-IR спостерігалися як серед пацієнтів молодого віку ($p = 0,011$, $p = 0,001$, $p = 0,013$ відповідно), так і середнього віку ($p = 0,029$, $p = 0,0001$, $p = 0,035$ відповідно). Пацієнти молодого віку з АГ та СГ мали в 1,3 рази вищу поширеність інсулінорезистентності (ІР) порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ ($p = 0,021$).

Ліпідні порушення у молодих пацієнтів з АГ та СГ характеризувалися нижчими середніми значеннями ХС-ЛПВЩ ($p = 0,044$). У пацієнтів середнього віку, крім нижчих середніх значень ХС-ЛПВЩ ($p = 0,008$), спостерігалися також вищі середні значення ТГ ($p = 0,005$) та ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,003$), що, імовірно, пов'язано зі збільшенням поширеності антропометричних порушень з віком, з посиленням активності вікових процесів, в тому числі з підвищенням негативного впливу ТТГ на ліпідний профіль у пацієнтів середнього віку.

Отримані результати вказують на вищий кардіометаболічний ризик у пацієнтів основної групи за рахунок погіршення вуглеводного та ліпідного профілю. У пацієнтів молодого віку з АГ та СГ важливо зосередитися на первинній профілактиці дисліпідемії для попередження їх поширеності у середньому віці. ІР у молодих пацієнтів вже на етапі виявлення СГ потребує вторинної профілактики.

Формування особливостей кардіометаболічного профілю у пацієнтів з АГ та СГ могло бути наслідком активізації вікових механізмів, таких як надмірна активність запальних та окисно-відновних процесів у молодому віці та виснаження компенсаторних механізмів у середньому віці. З метою перевірки цього припущення було проведено поглиблене вивчення прозапального стану та ОкС у пацієнтів з АГ та СГ.

Було виявлено, що пацієнти з поєднаним перебігом АГ та СГ мали більш

виражений прозапальний стан та окисно-відновний дисбаланс порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ. Це проявлялося вищими рівнями СРП ($p = 0,001$), ФНП ($p = 0,001$), ЗАА ($p = 0,001$), співвідношенням ЗГП/ЗАА ($p = 0,001$) та нижчими середніми значеннями T-SOD ($p = 0,002$).

Пацієнти з АГ у поєднанні з СГ також мали вищі показники біологічного віку за методом БВ3 ($p = 0,003$) порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ. Хоча показники БВ1 та БВ2 також були вищими, значущих відмінностей виявлено не було. Прискорені темпи старіння (Δ БВ) серед пацієнтів з АГ та СГ спостерігалися за всіма методиками: Δ БВ1 - 50 % проти 58 %, Δ БВ2 - 65,7 % проти 52,0 %, Δ БВ3 - 40,0 % проти 18,0 %.

Пацієнти з АГ та СГ мали підвищені рівні SIRT1 ($p = 0,001$), що може вказувати на компенсаторний механізм проти передчасного старіння. Це підвищення було значущим лише серед молодих пацієнтів ($p = 0,0001$), але не серед пацієнтів середнього віку. У молодих пацієнтів з АГ та СГ були вищі середні значення ЗГП ($p = 0,001$), співвідношення ЗГП/ЗАА ($p = 0,001$), та нижчі значення T-SOD ($p = 0,0001$) і ЗАА ($p = 0,005$). У пацієнтів середнього віку з АГ та СГ спостерігалися підвищені середні значення ЗГП ($p = 0,002$) та співвідношення ЗГП/ЗАА ($p = 0,002$). Це може свідчити про вікове зниження антиоксидантної активності при збільшеній активності окислювальних процесів у пацієнтів з АГ та СГ. Використання маркерів ОС може бути ефективним для профілактики прискореного старіння у цих пацієнтів.

Порівняльний аналіз показав вищі середні значення ЗАА у пацієнтів з прискореним старінням як у групі з АГ та СГ ($p = 0,011$), так і у групі з ізольованою АГ ($p = 0,040$). Вищі середні значення SIRT1 спостерігалися у пацієнтів з АГ та СГ з прискореним старінням ($p = 0,011$) порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ ($p = 0,0001$). Це може вказувати на компенсаторний вплив СГ на уповільнення метаболічно обумовленого старіння.

Враховуючи значні відмінності у індикаторах ОС та рівнях SIRT1, а також їх роль у перебігу АГ, СГ та процесів старіння, наступним кроком було

проведення дослідження поліморфних варіантів генів, що відповідають за рівень та активність SIRT1 та T-SOD у крові пацієнтів з АГ та СГ.

Було виявлено, що носійство G алелі гена SIRT1 (rs7069102) у пацієнтів з АГ та СГ є несприятливим фактором для формування підвищеного КВР, оскільки такі пацієнти мають гірші показники вуглеводного, ліпідного профілю, антропометричні параметри, маркери запалення та ОкС порівняно з носіями С алелі. Пацієнти з генотипом G/G поліморфного варіанту rs7069102 порівняно з носіями генотипу C/G мали вищі середні значення лужної фосфатази (ЛФ) ($p = 0,010$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) ($p = 0,037$), СРП ($p = 0,005$), ФНП ($p = 0,000$), нижчу швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ($p = 0,001$) та нижчі середні значення загальної супероксиддисмутази ($p = 0,027$), а порівняно з носіями генотипу C/C вищі середні значення інсуліну ($p = 0,013$), індексу НОМА ($p = 0,011$), ЗХС ($p = 0,008$), ТГ ($p = 0,001$), ХС-ЛПДНЩ ($p = 0,002$), ХС-ЛПНЩ ($p = 0,003$), ОТ ($p = 0,019$), відношення ОТ/ОС ($p = 0,023$), аспаратамінотрансферази ($p = 0,023$), аланінамінотрансферази ($p = 0,021$), HbA1c ($p = 0,029$), ЗГП ($p = 0,023$) та нижчі середні значення швидкості клубочкової фільтрації ($p = 0,009$). Кореляційний аналіз показав, що частота генотипу G/G збільшувалася зі зростанням рівнів ЛФ ($r = 0,318$, $p = 0,007$), ЗХС ($r = 0,331$, $p = 0,009$), ХС-ЛПНЩ ($r = 0,384$, $p = 0,001$), ФНП ($r = 0,335$, $p = 0,005$) та зниженням ($r = -0,430$, $p = 0,0001$).

Носії генотипу G/G у основній групі демонстрували нижчі темпи старіння за ΔБВ1 та ΔБВ2 порівняно з іншими поліморфними варіантами гена SIRT1. Також носії генотипу G/G мали нормальні/уповільнені темпи старіння (ΔБВ2 менш або дорівнює 0) у 2,44 рази частіше, ніж носії генотипу C/G; та у 2,07 рази частіше, ніж носії генотипу C/C ($p < 0,05$).

Таким чином, носії G-алелю гена SIRT1, хоча і мають кращі показники щодо темпів старіння, потребують корекції кардіометаболічних порушень для попередження вік-асоційованих захворювань. Довготривале спостереження та індивідуальний підбір лікувально-профілактичних заходів є необхідними для

цієї категорії пацієнтів. Визначення генотипу SIRT1 може сприяти покращенню оцінки індивідуального КВР та темпів старіння, а також підбору ефективних методів втручання для запобігання кардіометаболічних ускладнень.

При дослідженні поліморфного варіанту rs4880 гена SOD2 було виявлено, що серед пацієнтів з АГ та СГ носії генотипу С/С мали гірший антропометричний статус та ліпідний профіль порівняно з носіями інших варіантів гена SOD2. Носії генотипу С/С поліморфного варіанту rs4880 порівняно з носіями Т/Т генотипу мали вищі показники ІМТ ($p = 0,028$) та АТ ($p = 0,044$ для систолічного та $p = 0,006$ для діастолічного) та, як наслідок, більш прискорені темпи старіння відповідно до дельти віку, розрахованої на основі даних об'єктивного обстеження ($p = 0,040$) та дельти віку на основі оцінки антропометричних даних ($p = 0,040$), а порівняно з генотипом Т/С мали достовірно вищі середні значення ЗХС ($p = 0,039$) та ХС-ЛПНЩ ($p = 0,010$). Отримані дані також свідчать, що генотип Т/Т є протективним для клініко-антропометричного статусу, тоді як Т/С генотип має захисний вплив на функцію печінки.

Оцінка взаємозв'язку поліморфного варіанту rs4880 з темпами старіння виявила, що носії генотипу С/С належать до групи ризику передчасного старіння, оскільки мають прискорені темпи старіння відповідно до результатів ΔБВ2. Серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ і прискореними темпами старіння (на основі оцінки антропометричних даних) носії генотипу С/С гена SOD2 зустрічаються в 6,7 разів частіше, аніж серед пацієнтів з нормальними/уповільненими темпами старіння ($p < 0,05$).

Таким чином, визначення поліморфного варіанту rs4880 гена SOD2 може покращити оцінку індивідуального КВР серед пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та СГ завдяки передбаченню змін у клініко-антропометричному стані, ліпідному профілі та темпах старіння.

Серед пацієнтів з АГ та СГ найпоширенішими були комбінації генотипів Т/С гена SOD2 з С/С (17 з 70) або С/С (14 з 70) гена SIRT1. Найсприятливішими щодо КВР були зміни антропометричних показників у

пацієнтів з генотипом Т/Т гена SOD2 незалежно від варіанта гена SIRT1. Значні відмінності у середніх значеннях систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТс, АТд), ліпідного профілю (ЗХС, ХС-ЛПНЩ), функції нирок (ШКФ) та печінки (ЛФ), маркерів запалення (СРП, ФНП) свідчать про діагностичну цінність поліморфних варіантів rs7069102 гена SIRT1 та rs4880 гена SOD2 для передбачення розвитку кардіометаболічних порушень. Для верифікації впливу цих поліморфних варіантів генів потрібні дослідження з більшою вибіркою.

Відмінності у індикаторах старіння, таких як БВ2, БВ3, ΔБВ2, підтверджують зв'язок між комбінацією поліморфних варіантів генів SOD2 та SIRT1 і темпами старіння. Методики оцінки БВ та темпів старіння за БВ2 та ΔБВ2 є найбільш ефективними для визначення групи ризику прискореного старіння серед пацієнтів з АГ та СГ, оскільки результати цих методик пов'язані з поліморфними варіантами генів SOD2 та SIRT1.

Вищенаведені результати показали, що серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом (СГ) методи оцінки темпів старіння, які засновані на клініко-біохімічних та антропометричних параметрах, ефективно відображають зміни у функціональному стані. Однак для точнішої оцінки темпів старіння доцільно враховувати рівні ТТГ та ЗГП, тому їх оцінка була включена у власну формулу розрахунку біологічного віку (БВ).

Розроблений діагностичний алгоритм оцінки ризику передчасного старіння серед пацієнтів з АГ включає власний метод оцінки БВ з урахуванням СГ та порушень ОС, а також метод DNAm PhenoAge. Ці методи були використані в нашому дослідженні для оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів, які проводилися протягом року, серед 60 пацієнтів з АГ та прискореними темпами старіння. Залежно від стратегії лікування стратегіями обрані пацієнти були розподілені на групи: 1 – корекція способу життя та антигіпертензивна терапія в якості стандартної терапії, 2 – додавання розувастатину до стандартної терапії, 3 – додавання метформіну до стандартної терапії.

В усіх групах спостерігалось значне покращення антропометричних та кардіометаболічних показників. Ліпідний профіль покращився найбільше у групі 2, а показники НОМА-IR – у групі 3. Маркери запалення (СРП, ФНП) та антиоксидантної активності (ЗАА) знизилися в усіх групах, тоді як зниження ЗГП було значущим тільки у групах 2 ($p = 0,001$) та 3 ($p = 0,0001$), з більш вираженим зниженням у групі 3.

Темпи старіння нормалізувалися у 48,3 % пацієнтів за обома методами оцінки. Найбільше зниження передчасного старіння спостерігалось у групі 3.

Таким чином, корекція способу життя та антигіпертензивна терапія з додаванням метформіну або розувастатину сприяла зниженню темпів старіння, але цих лікувально-профілактичних заходів виявилось недостатньо для усунення передчасного старіння у всіх пацієнтів. Зважаючи на особливості змін маркерів ОС, які ми виявили в нашому дослідженні, використання медикаментозних засобів з високою антиоксидантною активністю є потенційним інструментом для нормалізації темпів старіння серед пацієнтів з АГ.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання сучасної медицини – підвищення ефективності ранньої діагностики передчасного старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом шляхом оцінки патогенетичних механізмів імунного запалення та порушень окисно-відновного стану на підставі вивчення С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини альфа, загальної супероксиддисмутази, загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності, індикаторів старіння: біологічного віку, сиртуїну 1, – та поліморфізмів генів *SIRT1* та *SOD2*.
2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом артеріальної гіпертензії частота кардіометаболічних факторів ризику є значно вищою: в 1,2 рази ($p = 0,047$) надлишкова вага/ожиріння незалежно від віку, в 1,7 рази ($p = 0,016$) гіперліпідемія (за рахунок холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності) незалежно від віку, інсулінорезистентність в 1,3 рази частіше серед пацієнтів молодого віку (від 25 років до 44 років) ($p = 0,021$).
3. Хворі з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом у всіх вікових категоріях мають більш виражений прозапальний стан: вищі рівні С-реактивного протеїну ($p = 0,001$), фактору некрозу пухлини альфа ($p = 0,001$), – більш виражений окисно-відновний дисбаланс, що характеризується вищими середніми значеннями загальних гідропероксидів ($p = 0,001$) та відношення загальних гідропероксидів до загальної антиоксидантної активності ($p = 0,001$). Пацієнти молодого (від 25 років до 44 років) віку мають нижчі середні значення загальної антиоксидантної активності ($p = 0,005$) та загальної супероксиддисмутази ($p = 0,0001$), вищі середні значення сиртуїну 1 ($p = 0,0001$), який є маркером здорового довголіття. Наявність субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

може виступати як несприятливий чинник розвитку прискорених темпів старіння та мати захисний вплив перебіг процесів старіння.

4. Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом прискорені темпи старіння у всіх вікових категоріях за оцінкою біологічного віку: відповідно до результатів клініко-біохімічних показників виявляються в 2,2 рази частіше ($p=0,0001$), на підставі визначення антропометричних показників – в 1,3 рази частіше ($p=0,0001$), за даними об'єктивного обстеження – в 1,6 разів рідше ($p=0,004$), що свідчить про пріоритетність отримання даних з метою оцінки поточного метаболічного стану пацієнта і ризику захворюваності та смертності за допомогою розрахунку біологічного віку на підставі результатів антропометричних та клініко-біохімічних показників.

5. Серед хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом кардіометаболічний профіль носіїв генотипу G/G поліморфного варіанту rs7069102 гена *SIRT1* асоційований з більш несприятливим перебігом, що виявляється у відмінностях у антропометричних показників (вищих значеннях окружності талії, $p = 0,019$); вуглеводному (вищі значення індексу НОМА, $p = 0,011$) та ліпідному (вищі значення загального холестерину, $p=0,008$; тригліцеридів, $p = 0,001$) профілях, печінкових (вищі значення лужної фосфатази, $p = 0,010$) та ниркових (нижчі значення швидкості клубочкової фільтрації, $p = 0,001$) пробах; - на тлі більш вираженого прозапального стану та окисно-відновного дисбалансу, про що свідчать вищі значення С-реактивного-протеїну ($p = 0,005$), фактору некрозу пухлини альфа ($p = 0,0001$), загальних гідропероксидів ($p = 0,023$) та нижчі середні значення загальної супероксиддисмутази ($p = 0,027$); носії генотипу C/C поліморфного варіанту rs4880 мають вищі показники артеріального тиску ($p = 0,044$ для систолічного та $p=0,006$ для діастолічного), індексу маси тіла ($p = 0,028$), загального холестерину ($p = 0,039$) та холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($p = 0,010$). Серед пацієнтів цієї категорії з прискореними темпами старіння (на основі оцінки антропометричних даних) носії генотипу C/C гена *SOD2*

зустрічаються в 6,7 разів частіше, аніж серед пацієнтів з нормальними/уповільненими темпами старіння ($p < 0,05$).

6. Створено алгоритм ранньої діагностики передчасного старіння, застосування якого дозволяє поетапно за власним методом, що включає визначення рівнів загальних гідропероксидів та тиреотропного гормону на додаток до антропометричних параметрів, та за існуючим методом (DNAm PhenoAge) на основі результатів оцінки клініко-біохімічних показників визначити прискорені (дельта віку більше нуля) або нормальні/уповільнені (дельта віку менше або на рівні нуля) темпи старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом.

7. Встановлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією призначення розувастатину 5-10 мг з 1 раз на добу та метформіну 500-1000 мг двічі на добу на додаток до лікувально-профілактичних заходів, що включають корекцію способу життя та антигіпертензивну терапію, сприяє більш вираженому уповільненню темпів старіння (за оцінкою на основі клініко-біохімічних показників: $p = 0,030$ для групи пацієнтів без розувастатину та метформіну, $p = 0,0001$ для групи з розувастатином, $p = 0,001$ для групи з метформіном; відповідно до результатів за власним методом оцінки: $p = 0,0001$ для групи з розувастатином та $p = 0,0001$ для групи з метформіном). Кожен другий пацієнт з артеріальною гіпертензією та передчасним старінням після традиційних лікувально-профілактичних заходів зберігає прискорені темпи старіння та виражені порушення окисно-відновних процесів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікарям первинної ланки медичної допомоги рекомендується щорічно проводити скринінг щодо наявності СГ та прискорення темпів старіння у хворих з АГ. З цією метою у обстежених пацієнтів слід визначати вагу тіла, об'єм талії та стегон, ширину розподілу еритроцитів, середній об'єм еритроцита, кількість лімфоцитів у відсотках, абсолютну кількість лейкоцитів, глюкозу, альбумін, креатинін, лужну фосфатаза, С-реактивний білок, тиреотропний гормон, рівень загальних гідропероксидів. Керуючись науково-дослідним діагностичним алгоритмом, рекомендовано на основі отриманих результатів оцінити категорію ризику передчасного старіння.
2. Хворим з АГ та прискореними темпами старіння у разі виявлення наявних традиційних факторів КВР та відхилень у антропометричних показниках слід провести їх корекцію з подальшою повторною оцінкою темпів старіння.
3. Рекомендовано не нехтувати призначенням розувастатину 5-10 мг 1 раз на добу, метформіну 500-1000 мг двічі на добу для пацієнтів з АГ та СГ за наявності відповідних показань, адже вони сприяють зниженню ризику передчасного старіння у цієї категорії хворих.

4. СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Elliott ML, Caspi A, Houts RM, Ambler A, Broadbent JM, Hancox RJ, Harrington H, Hogan S, Keenan R, Knodt A, Leung JH. Disparities in the pace of biological aging among midlife adults of the same chronological age have implications for future frailty risk and policy. *Nature aging*. 2021 Mar;1(3):295-308. doi: 10.1038/s43587-021-00044-4.
2. Baars J. Introduction: Chronological time and chronological age: problems of temporal diversity. In *Aging and Time* 2020 Nov 25 (pp. 1-13). Routledge.
3. Peretz L, Rappoport N. Deviation of Physiological from Chronological Age Is Associated with Health. *Stud Health Technol Inform*. 2022 May 25;294:224-228. doi: 10.3233/SHTI220442.
4. Koop BE, Reckert A, Becker J, Han Y, Wagner W, Ritz-Timme S. Epigenetic clocks may come out of rhythm—implications for the estimation of chronological age in forensic casework. *International Journal of Legal Medicine*. 2020 Nov;134(6):2215-28. doi: 10.1007/s00414-020-02375-0.
5. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological versus chronological aging: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75 (8): 919-930. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.062.
6. Li X, Ploner A, Wang Y, Magnusson PK, Reynolds C, Finkel D, Pedersen NL, Jylhävä J, Hägg S. Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up. *Elife*. 2020 Feb 11;9:e51507. doi: 10.7554/eLife.51507.
7. McGreevy KM, Radak Z, Torma F, Jokai M, Lu AT, Belsky DW, Binder A, Marioni RE, Ferrucci L, Pośpiech E, Branicki W. DNAmFitAge: biological age indicator incorporating physical fitness. *Aging (Albany NY)*. 2023 May 5;15(10):3904-3938. doi: 10.18632/aging.204538.
8. Elliott ML, Belsky DW, Knodt AR, Ireland D, Melzer TR, Poulton R, Ramrakha S, Caspi A, Moffitt TE, Hariri AR. Brain-age in midlife is associated with accelerated biological aging and cognitive decline in a longitudinal birth cohort.

- Molecular psychiatry. 2021 Aug;26(8):3829-38. doi: 10.1038/s41380-019-0626-7.
9. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 12;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
 10. Hillary RF, Stevenson AJ, McCartney DL, Campbell A, Walker RM, Howard DM, Ritchie CW, Horvath S, Hayward C, McIntosh AM, Porteous DJ. Epigenetic measures of ageing predict the prevalence and incidence of leading causes of death and disease burden. *Clin Epigenetics*. 2020 Dec;12:1-2. doi: 10.1186/s13148-020-00905-6.
 11. Li S, Nguyen TL, Wong EM, Dugué PA, Dite GS, Armstrong NJ, Craig JM, Mather KA, Sachdev PS, Saffery R, Sung J. Genetic and environmental causes of variation in epigenetic aging across the lifespan. *Clin Epigenetics*. 2020 Oct 22;12(1):158. doi: 10.1186/s13148-020-00950-1.
 12. Kabacik S, Lowe D, Fransen L, Leonard M, Ang SL, Whiteman C, Corsi S, Cohen H, Felton S, Bali R, Horvath S. The relationship between epigenetic age and the hallmarks of aging in human cells. *Nat Aging*. 2022 Jun;2(6):484-93. doi: 10.1038/s43587-022-00220-0.
 13. Simpson DJ, Chandra T. Epigenetic age prediction. *Aging cell*. 2021 Sep;20(9):e13452. doi: 10.1111/ace1.13452.
 14. Bruno RM, Nilsson PM, Engström G, Wadström BN, Empana JP, Boutouyrie P, Laurent S. Early and supernormal vascular aging: clinical characteristics and association with incident cardiovascular events. *Hypertension*. 2020 Nov;76(5):1616-24. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14971.
 15. Husted KL, Fogelstrøm M, Hulst P, Brink-Kjær A, Henneberg KÅ, Sorensen HB, Dela F, Helge JW. A biological age model designed for health promotion interventions: Protocol for an interdisciplinary study for model development. *JMIR research protocols*. 2020 Oct 26;9(10):e19209. doi: 10.2196/19209.
 16. Lohman T, Bains G, Berk L, Lohman E. Predictors of biological age: the implications for wellness and aging research. *Gerontol Geriatr Med*. 2021 Sep

26;7:23337214211046419. doi: 10.1177/23337214211046419.

17. Barragán R, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, St-Onge MP, Portolés O, Corella D. Effect of physical activity, smoking, and sleep on telomere length: a systematic review of observational and intervention studies. *J Clin Med*. 2021 Dec 24;11(1):76. doi: 10.3390/jcm11010076.

18. Kresovich JK, Park YM, Keller JA, Sandler DP, Taylor JA. Healthy eating patterns and epigenetic measures of biological age. *Am J Clin Nutr*. 2022 Jan 11;115(1):171-179. doi: 10.1093/ajcn/nqab307.

19. Vaiserman A, Krasnienkov D. Telomere length as a marker of biological age: state-of-the-art, open issues, and future perspectives. *Front Genet*. 2021 Jan 21;11:630186. doi: 10.3389/fgene.2020.630186.

20. Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet*. 2022 Dec;23(12):715-727. doi: 10.1038/s41576-022-00511-7.

21. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, Salimi S, Sierra F, de Cabo R. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020 Feb;19(2):e13080. doi: 10.1111/acel.13080.

22. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, Baccarelli A, Corcoran DL, Gao X, Hannon E, Harrington HL, Rasmussen LJ, Houts R, Huffman K. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *Elife*. 2020 May 5;9:e54870. doi: 10.7554/eLife.54870.

23. Li Z, Zhang W, Duan Y, Niu Y, Chen Y, Liu X, Dong Z, Zheng Y, Chen X, Feng Z, Wang Y. Progress in biological age research. *Front Public Health*. 2023 Apr 12;11:1074274. doi: 10.3389/fpubh.2023.1074274.

24. Tian YE, Cropley V, Maier AB, Lautenschlager NT, Breakspear M, Zalesky A. Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality. *Nat Med*. 2023 May;29(5):1221-1231. doi: 10.1038/s41591-023-02296-6.

25. Spinelli R, Parrillo L, Longo M, Florese P, Desiderio A, Zatterale F, Miele C, Raciti GA, Beguinot F. Molecular basis of ageing in chronic metabolic diseases. *J Endocrinol Invest*. 2020 Oct;43(10):1373-1389. doi: 10.1007/s40618-020-01255-z.

26. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 30;23(13):7273. doi: 10.3390/ijms23137273.
27. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: Two sides of the same coin. *Obes Rev.* 2020 Apr;21(4):e12991. doi: 10.1111/obr.12991.
28. van Heemst D. The ageing thyroid: implications for longevity and patient care. *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1038/s41574-023-00911-7.
29. Walsh JP. Thyroid function across the lifespan: do age-related changes matter? *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022 Apr;37(2):208-219. doi: 10.3803/EnM.2022.1463.
30. Hernandez A. Toward epigenetic profiling of thyroid hormone status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):e2444-e2446. doi: 10.1210/clinem/dgab141.
31. Balwan WK, Kour S. Thyroid Health & Methylation: What is the Link. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences.* 2022 Dec;12:2460-8. doi: 10.36347/sjams.2022.v10i12.065.
32. Ткаченко ВІ, Кухарчук ХМ. Субклінічний гіпотиреоз і фактори серцево-судинного ризику у практиці сімейного лікаря. *Семейная медицина.* 2015;(1):184.
33. Yoo WS, Chung HK. Subclinical hypothyroidism: prevalence, health impact, and treatment landscape. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Jun;36(3):500-513. doi: 10.3803/EnM.2021.1066.
34. Wyne KL, Nair L, Schneiderman CP, Pinsky B, Antunez Flores O, Guo D, Barger B, Tessnow AH. Hypothyroidism prevalence in the United States: a retrospective study combining national health and nutrition examination survey and claims data, 2009–2019. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 10;7(1):bvac172. doi: 10.1210/jendso/bvac172.
35. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Network Open.* 2020 Feb 5;3(2):e1920745. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20745.

36. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2019 Jul 9;322(2):153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
37. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: an alarming wake-up call? *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Feb;30(2):57-69. doi: 10.1016/j.tcm.2019.02.011.
38. Stojković M, Žarković M. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5617-5627. doi: 10.2174/1381612826666201118094747.
39. Приходько ВЮ, Стаднюк ЛА, Кононенко ОА. Артеріальна гіпертензія і вік: поширення, особливості перебігу та ускладнення. *Семейная медицина*. 2015(1):93-98.
40. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Стан здоров'я народу України в умовах війни : посібник. Київ; 2022. 220 с.
41. Alisherovna KM, Mansurovna MD, Erkinovna ND, Farxodovna XR, Toxirovna MM, Tolibovna RD, Yorkinovna EN. Arterial hypertension and thyroid status in patients of different ages. *Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi*. 2024 Apr 20;19(4):122-129.
42. Debmalya S, Saumitra R, Singh MH. Interplay between cardiovascular and thyroid dysfunctions: A review of clinical implications and management strategies. *Endocr Regul*. 2022 Oct 20;56(4):311-328. doi: 10.2478/enr-2022-0033.
43. Vidili G, Delitala A, Manetti R. Subclinical hyperthyroidism: the cardiovascular point of view. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2021 Apr 15;25(8).
44. Jamal MT, Li QL, Li QY, Liang WY, Wang LH, Wei JH, Liang Q, Hu NQ, Li LH. Association of thyroid hormones with blood pressure and arterial stiffness in the general population: the Dali study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Feb;23(2):363-372. doi: 10.1111/jch.14154.
45. Liu Q, Chang X, Wang Y, Fu S, Tang X, Jing G, Niu Q, Teng W. Hypertension and subclinical hypothyroidism: a cross-sectional survey based on population in Gansu Province. *Research Square*; 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2274033/v1.

46. Wang YJ, Paneni F, Stein S, Matter CM. Modulating sirtuin biology and nicotinamide adenine diphosphate metabolism in cardiovascular disease—from bench to bedside. *Front Physiol.* 2021 Oct 12;12:755060. doi: 10.3389/fphys.2021.755060.
47. Ministrini S, Puspitasari YM, Beer G, Liberale L, Montecucco F, Camici GG. Sirtuin 1 in endothelial dysfunction and cardiovascular aging. *Front Physiol.* 2021 Oct 6;12:733696. doi: 10.3389/fphys.2021.733696.
48. Lu CL, Liao MT, Hou YC, Fang YW, Zheng CM, Liu WC, Chao CT, Lu KC, Ng YY. Sirtuin-1 and its relevance in vascular calcification. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 26;21(5):1593. doi: 10.3390/ijms21051593.
49. Gonçalves GH, Kuwabara KL, Faria NF, Goes MF, Roggerio A, Avakian SD, Strunz CM, Mansur AD. Sirtuin 1 and vascular function in healthy women and men: a randomized clinical trial comparing the effects of energy restriction and resveratrol. *Nutrients.* 2023 Jun 29;15(13):2949. doi: 10.3390/nu15132949.
50. Hepp M, Werion A, De Greef A, de Ville de Goyet C, de Bournonville M, Behets C, Lengelé B, Daumerie C, Mourad M, Ludgate M, Many MC. Oxidative Stress-Induced Sirtuin1 Downregulation Correlates to HIF-1 α , GLUT-1, and VEGF-A Upregulation in Th1 Autoimmune Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 7;22(8):3806. doi: 10.3390/ijms22083806.
51. Kuzan A, Królewicz E, Nowakowska K, Stach K, Kaliszewski K, Domosławski P, Kotyra Ł, Gamian A, Kustrzeba-Wójcicka I. Contribution of glycation and oxidative stress to thyroid gland pathology - A pilot study. *Biomolecules.* 2021 Apr 10;11(4):557. doi: 10.3390/biom11040557.
52. Al-Khaldi A, Sultan S. The expression of sirtuins, superoxide dismutase, and lipid peroxidation status in peripheral blood from patients with diabetes and hypothyroidism. *BMC Endocr Disord.* 2019 Feb 8;19(1):19. doi: 10.1186/s12902-019-0350-y.
53. Casarotto AA, Galera BB, Sumiyoshi LM, Floôr TM. Polymorphism rs7895833 in the SIRT1 gene and its association with dyslipidaemia in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019 Jul-Aug;54(4):214-219. doi: 10.1016/j.regg.2019.01.008.

54. Kilic U, Gok O, Erenberk U, Dundaroz MR, Torun E, Kucukardali Y, Elibol-Can B, Uysal O, Dundar T. A remarkable age-related increase in SIRT1 protein expression against oxidative stress in elderly: SIRT1 gene variants and longevity in human. *PloS one*. 2015 Mar 18;10(3):e0117954. doi: 10.1371/journal.pone.0117954.
55. Mahmoud AA, Moghazy HM, Ezat MA. Association of sirtuin 1 gene single nucleotide polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in essential hypertension patients. *Meta Gene*. 2016 Dec 1;10:8-12. doi: 10.1016/j.mgene.2016.09.003.
56. Figarska SM, Vonk JM, Boezen HM. SIRT1 polymorphism, long-term survival and glucose tolerance in the general population. *PLoS One*. 2013 Mar 7;8(3):e58636. doi: 10.1371/journal.pone.0058636.
57. Yeh HL, Kuo LT, Sung FC, Yeh CC. Association between polymorphisms of antioxidant gene (MnSOD, CAT, and GPx1) and risk of coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2018 Aug 26;2018:5086869. doi: 10.1155/2018/5086869.
58. Hernández-Guerrero C, Parra-Carriedo A, Ruiz-de-Santiago D, Galicia-Castillo O, Buenrostro-Jáuregui M, Díaz-Gutiérrez C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes CAT and SOD affect the outcome of clinical, biochemical, and anthropometric variables in people with obesity under a dietary intervention. *Genes Nutr*. 2018 Jan 8;13:1. doi: 10.1186/s12263-017-0590-2.
59. Gambino R, Fanni G, Togliatto G, Ponzio V, Goitre I, Cassader M, Brizzi MF, Bo S. Rs12778366 single nucleotide polymorphism of Sirtuin 1 (SIRT1) and response to resveratrol supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2019 Aug;56(8):963-966. doi: 10.1007/s00592-019-01341-6.
60. Taddei WB, Bruno S, RM, Masi S, Solini A. Epidemiology and pathophysiology of hypertension. In book: *ESC CardioMed*. 3-rd ed. 2019: 2378-2388. doi: 10.1093/med/9780198784906.003.0563_update_001.
61. Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, Banach M, von Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol*. 2019 Mar;108(3):225-233. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1.
62. Laurent S, Cunha PG. Arterial stiffness in early phases of prehypertension. In:

- Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome. Springer; 2019. p.101-126. doi: 10.1007/978-3-319-75310-2_8.
63. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(4):361–364. doi: 10.1007/s10741-016-9556-5.
64. Loperena R, Harrison DG. Oxidative stress and hypertensive diseases. *Medical Clinics.* 2017 Jan 1;101(1):169-93. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.004.
65. Dikalov SI, Dikalova AE. Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2019 Oct 1;31(10):710-721. doi: 10.1089/ars.2018.7632.
66. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, Currò D. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154.
67. Novakovic TR, Dolicanin ZC, Djordjevic NZ. Oxidative stress biomarkers in amniotic fluid of pregnant women with hypothyroidism. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Apr;32(7):1105-1110. doi: 10.1080/14767058.2017.1400005.
68. Reddy VS, Bukke S, Mahato K, Kumar V, Reddy NV, Munikumar M, Vodolu B. A meta-analysis of the association of serum ischaemia-modified albumin levels with human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Biosci Rep.* 2017;37(1):BSR20160268. doi:10.1042/BSR20160268.
69. Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, Shi YH, Shen LY, Le GW. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress markers in subclinical hypothyroidism/Povezanost Izme\U Tireoidnih Hormona, Lipida I Markera Oksidativnog Stresa U SubkliniĉKoj Hipotireozii. *J Med Biochem.* 2015;34(3):323-331. doi:10.2478/jomb-2014-0044
70. Erem C, Suleyman AK, Civan N, Mentese A, Nuhoglu İ, Uzun A, Coskun H, Deger O. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2016 Nov;41(4):350-360. doi: 10.3109/07435800.2016.1163722.
71. Kolesnikova OV, Radchenko AO. Сучасний погляд на механізми розвитку

оксидативного стресу і його біомаркери при найбільш поширених неінфекційних захворюваннях. Український терапевтичний журнал. 2020;(1):51-61. doi: 10.30978/UTJ2020-1-51.

72. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Sharma R. Is Cardiovascular Risk Associated with Subclinical Hypothyroidism: Role of C Reactive Protein and Interleukin-6. *J Cardiovasc Disease Res.* 2018;9(1):20-23. doi : 10.5530/jcdr.2018.1.5.

73. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. European cardiovascular disease statistics 2017. European Heart Network, Brussels; 2017. 192 p.

74. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.

75. Kovtun GI, Orlova NM. Analysis of the burden of cardiovascular diseases in Ukraine in 1990–2019. *Wiad Lek.* 2023 Jan 1;73(4):751-757. doi: 10.36740/WLek202304108.

76. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Buchbinder R, Mansournia MA, Bettampadi D, Ashrafi-Asgarabad A, Almasi-Hashiani A, Smith E, Sepidarkish M, Cross M, Qorbani M, Moradi-Lakeh M, Woolf AD, March L, Collins G, Ferreira ML. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990-2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m791. doi: 10.1136/bmj.m791.

77. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Bärnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catalá-López F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE,

Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):165-182. doi: 10.1001/jama.2016.19043.

78. Biondi B, Duntas LH. Subclinical Hypothyroidism. In: *The Thyroid and Its Diseases : A Comprehensive Guide for the Clinician*. Gewerbestrasse: Springer Nature; 2019. p. 255-263.

79. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14;39(7):503-507. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050.

80. Кваченюк ДА, Кваченюк АМ. Тактика ведення пацієнтів із маніфестним, субклінічним і післяопераційним гіпотиреозом (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(4):344-350. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174823.

81. В'юницька ЛВ, Юзвенко ТЮ, Дашук ТІ, Ніконов ВВ, Васюк ВЛ, Коротчук НВ. Стрес-індуковані невідкладні стани в ендокринології. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2024;20(1):68-72. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1360.

82. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res*. 2011 Oct;34(10):1098-105. doi: 10.1038/hr.2011.91.

83. Rajendra KC, Khatiwada S, Deo Mehta K, Pandey P, Lamsal M, Majhi S. Cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: a case control study in Nepalese population. *J Thyroid Res*. 2015;2015:305241. doi: 10.1155/2015/305241.

84. Stratigou T, Dalamaga M, Antonakos G, Marinou I, Vogiatzakis E, Christodoulatos GS, Karampela I, Papavassiliou AG. Hyperirisinemia is independently associated with subclinical hypothyroidism: correlations with cardiometabolic biomarkers and risk factors. *Endocrine*. 2018 Jul 1;61(1):83-93. doi:

10.1007/s12020-018-1550-3.

85. Gonzalez Gil L, de la Sierra A. Prevalence of hypertension and other cardiovascular risk factors in subjects with subclinical hypothyroidism. *Med Clin (Barc)*. 2017 Apr 21;148(8):351-353. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.10.041.

86. Cherfan M, Vallée A, Kab S, Salameh P, Goldberg M, Zins M, Blacher J. Unhealthy behavior and risk of hypertension: the CONSTANCES population-based cohort. *J Hypertens*. 2019 Nov;37(11):2180-2189. doi: 10.1097/HJH.0000000000002157.

87. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

88. Decandia F. Risk factors for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism. *Ir J Med Sci*. 2018 Feb;187(1):39-43. doi: 10.1007/s11845-017-1617-9.

89. Celi FS. Modalities of Thyroid Hormone Administration and Correlates Between Blood and Tissue Levels. In: *Thyroid and Heart: A Comprehensive Translational Essay*. 2-nd ed. Springer Cham; 2020. p. 363-372. doi: 10.1007/978-3-030-36871-5_26.

90. Brenta G, Schreier L. Thyroid, Lipids, and Risk of Atherosclerosis. In: *Thyroid and Heart: A Comprehensive Translational Essay*. 2-nd ed. Springer Cham; 2020. p. 245-262. doi: 10.1007/978-3-030-36871-5_19.

91. Oh HS, Kwon H, Ahn J, Song E, Park S, Kim M, Han M, Jeon MJ, Kim WG, Kim WB, Shong YK. Association between thyroid dysfunction and lipid profiles differs according to age and sex: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Thyroid*. 2018 Jul 1;28(7):849-56. doi:

10.1089/thy.2017.0656.

92. Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Thyroid function and metabolic syndrome: a population-based thyroid study. *Horm Metab Res.* 2017 Mar;49(3):192-200. English. doi: 10.1055/s-0042-117279.
93. Chang CH, Yeh YC, Shih SR, Lin JW, Chuang LM, Caffrey JL, Tu YK. Association between thyroid dysfunction and dysglycaemia: a prospective cohort study. *Diabet Med.* 2017 Nov;34(11):1584-90. doi: 10.1111/dme.13420.
94. Zhou YC, Fang WH, Kao TW, Wang CC, Chang YW, Peng TC, Wu CJ, Yang HF, Chan JY, Chen WL. Exploring the association between thyroid-stimulating hormone and metabolic syndrome: A large population-based study. *PloS one.* 2018;13(6):e0199209. doi: 10.1371/journal.pone.0199209.
95. Wolffenbuttel BH, Wouters HJ, Slagter SN, van Waateringe RP, Kobold AC, van Vliet-Ostaptchouk JV, Links TP, van der Klauw MM. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2017 Oct 16;17(1):65. doi: 10.1186/s12902-017-0215-1.
96. Gu Y, Wang Y, Zhang Q, Liu L, Meng G, Yao Z, Wu H, Xia Y, Bao X, Shi H, Wang H. The association between thyroid function and incidence of metabolic syndrome in euthyroid subjects: Tianjin chronic low-grade systemic inflammation and health cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 May;88(5):735-743. doi: 10.1111/cen.13576.
97. Chaker L, Ligthart S, Korevaar TI, Hofman A, Franco OH, Peeters RP, Dehghan A. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC medicine.* 2016 Dec;14(1):150. doi: 10.1186/s12916-016-0693-4.
98. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233.
99. Carbone F, Elia E, Casula M, Bonaventura A, Liberale L, Bertolotto M, Artom N, Minetti S, Dallegri F, Contini P, Verzola D. Baseline hs-CRP predicts hypertension remission in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2019 Aug;49(8):e13128. doi:

10.1111/eci.13128.

100. Peixoto de Miranda ÉJ, Bittencourt MS, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor IM. Thyroid Function and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cross-Sectional Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Effect of Adiposity and Insulin Resistance. *Eur Thyroid J.* 2016 Dec;5(4):240-246. doi: 10.1159/000448683.

101. Zhou Y, Zhao L, Wang T, Hong J, Zhang J, Xu B, Huang X, Xu M, Bi Y. Free triiodothyronine concentrations are inversely associated with elevated carotid intima-media thickness in middle-aged and elderly chinese population. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):216-24. doi: 10.5551/jat.30338.

102. Carbotta G, Tartaglia F, Giuliani A, Carbotta S, Tromba L, Jacomelli I, De Anna L, Fumarola A. Cardiovascular risk in chronic autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism patients. A cluster analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Mar 1;230:115-119. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.066.

103. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep.* 2018;8(1):4579. doi:10.1038/s41598-018-22897-3.

104. Delitala AP, Filigheddu F, Orrù M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, Scuteri A, Lobina M, Piras MG, Delitala G, Lakatta EG. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(12):1104-1110. doi:10.1016/j.numecd.2015.09.001.

105. Kim H, Kim TH, Kim HI, Park SY, Kim YN, Kim S, Kim MJ, Jin SM, Hur KY, Kim JH, Lee MK. Subclinical thyroid dysfunction and risk of carotid atherosclerosis. *PloS one.* 2017;12(7): e0182090. doi:10.1371/journal.pone.0182090.

106. Kitada M, Ogura Y, Koya D. The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis. *Aging (Albany NY).* 2016 Oct;8(10):2290-2307. doi:10.18632/aging.101068.

107. Pardo PS, Boriek AM. SIRT1 regulation in ageing and obesity. *Mech Ageing*

- Dev. 2020 Jun;188:111249. doi: 10.1016/j.mad.2020.111249.
108. Alam F, Syed H, Amjad S, Baig M, Khan TA, Rehman R. Interplay between oxidative stress, SIRT1, reproductive and metabolic functions. *Curr Res Physiol*. 2021 Mar 27;4:119-124. doi: 10.1016/j.crphys.2021.03.002.
109. Costantino S, Mengozzi A, Velagapudi S, Mohammed SA, Gorica E, Akhmedov A, Mongelli A, Pugliese NR, Masi S, Virdis A, Hülsmeier A. Treatment with recombinant Sirt1 rewires the cardiac lipidome and rescues diabetes-related metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Nov 13;22(1):312. doi: 10.1186/s12933-023-02057-2.
110. Alcendor RR, Gao S, Zhai P, Zablocki D, Holle E, Yu X, Tian B, Wagner T, Vatner SF, Sadoshima J. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res*. 2007 May 25;100(10):1512-21. doi: 10.1161/01.RES.0000267723.65696.4a.
111. Vazquez-Anaya G, Martinez B, Soñanez-Organis JG, Nakano D, Nishiyama A, Ortiz RM. Exogenous thyroxine improves glucose intolerance in insulin-resistant rats. *J Endocrinol*. 2017 Mar;232(3):501-511. doi: 10.1530/JOE-16-0428.
112. Jena S, Anand C, Chainy GB, Dandapat J. Induction of oxidative stress and inhibition of superoxide dismutase expression in rat cerebral cortex and cerebellum by PTU-induced hypothyroidism and its reversal by curcumin. *Neurol Sci*. 2012 Aug;33(4):869-73. doi: 10.1007/s10072-011-0853-4.
113. Gentschew L, Flachsbart F, Kleindorp R, Badarinarayan N, Schreiber S, Nebel A. Polymorphisms in the superoxidase dismutase genes reveal no association with human longevity in Germans: a case–control association study. *Biogerontology*. 2013 Dec;14(6):719-727. doi: 10.1007/s10522-013-9470-3.
114. Li J, Atasoy S, Fang X, Angerer P, Ladwig KH. Combined effect of work stress and impaired sleep on coronary and cardiovascular mortality in hypertensive workers: The MONICA/KORA cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Apr 10;28(2):220–226. doi: 10.1177/2047487319839183.
115. Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin*.

2023 Mar;39(3):351-365. doi: 10.1080/03007995.2023.2165811.

116. Calissendorff J, Falhammar H. To treat or not to treat subclinical hypothyroidism, what is the evidence? *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 19;56(1):40. doi: 10.3390/medicina56010040.

117. Simon C, Weidman-Evans E, Allen S. Subclinical hypothyroidism: To treat or not to treat? *JAAPA*. 2020 May;33(5):21-26. doi: 10.1097/01.JAA.0000660120.03250.55.

118. Sgarbi JA, Ward LS. A practical contemporary approach to decision-making on subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov 1;65(1):32-39. doi: 10.20945/2359-3997000000317.

119. Diab N, Desale S, Danielsen M, Köhrle J, Shara N, Jonklaas J. Changes in Thyroid Metabolites after Liothyronine Administration: A Secondary Analysis of Two Clinical Trials That Incorporated Pharmacokinetic Data. *Metabolites*. 2022 May 24;12(6):476. doi: 10.3390/metabo12060476

120. Ross DS. Treating hypothyroidism is not always easy: when to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. *J Intern Med*. 2022 Feb;291(2):128-140. doi: 10.1111/joim.13410.

121. Vasiliu D, Dobrovie M, Vintila VD, Vintila AM. [PP. 27.08] Hypertension control in patients with hypothyroidism. *Journal of Hypertension*. 2017 Sep 1;35:e313. doi: 10.1097/01.hjh.0000523925.69300.b2

122. Scioli MG, Storti G, D'Amico F, Rodríguez Guzmán R, Centofanti F, Doldo E, Céspedes Miranda EM, Orlandi A. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *J Clin Med*. 2020 Jun 25;9(6):1995. doi: 10.3390/jcm9061995.

123. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines*. 2021 Jul 6;9(7):781. doi: 10.3390/biomedicines9070781.

124. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, Luo S, Li Z, Liu P, Han J, Harding IC. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021 Jul;73(3):924-

967. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096.
125. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(1):38-51. doi:10.1038/s41569-022-00739-0.
126. Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 3;75(8):931-941. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.061.
127. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules.* 2020 Feb 13;10(2):291. doi: 10.3390/biom10020291.
128. Kostov K. The causal relationship between endothelin-1 and hypertension: Focusing on endothelial dysfunction, arterial stiffness, vascular remodeling, and blood pressure regulation. *Life.* 2021 Sep 20;11(9):986. doi: 10.3390/life11090986.
129. Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(3):243-249. doi: 10.2174/1570161118666200421142542.
130. Nemtsova V, Bilovol O, Zlatkina V, Ilchenko I. The Effect Of Middle-Dose Statin Therapy On The Vascular Endothelium Function In Patients With A Combined Course Of Hypertension, Type 2 Diabetes And Subclinical Hypothyroidism. *Atherosclerosis.* 2019 Aug 1;287:e260. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.803.
131. Cai X, She M, Xu M, Chen H, Li J, Chen X, Zheng D, Liu J, Chen S, Zhu J, Xu X. GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *Int J Biol Sci.* 2018;14(12):1696-1708. doi:10.7150/ijbs.27774.
132. Yang J, Si D, Zhao Y, He C, Yang P. S-amlodipine improves endothelial dysfunction via the RANK/RANKL/OPG system by regulating microRNA-155 in hypertension. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jun;114:108799. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108799.
133. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, Muto M, Senadheera SN, Parry L, Dilworth M, Renshall L, Brownfoot F, Hastie R. Proton pump inhibitors decrease

soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2017 Mar;69(3):457-468. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408.

134. Buda V, Andor M, Baibata DE, Cozlac R, Radu G, Coricovac D, Danciu C, Ledeti I, Cheveresan A, Nica C, Tuduce P. Decreased sEng plasma levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction under chronic treatment with Perindopril. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jun 4;13:1915-1925. doi: 10.2147/DDDT.S186378.

135. Blanco-Rivero J, Xavier FE. Therapeutic Potential of Phosphodiesterase Inhibitors for Endothelial Dysfunction-Related Diseases. *Curr Pharm Des*. 2020;26(30):3633-3651. doi: 10.2174/1381612826666200403172736.

136. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. The effects of vitamin D supplementation on metabolic and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: A 6-month follow up randomized controlled study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 19;12:610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893.

137. Ma H, Qiao Z, Li N, Zhao Y, Zhang S. The relationship between changes in vitamin A, vitamin E, and oxidative stress levels, and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. *Ann Palliat Med*. 2021 Jun;10(6):6630-6636. doi: 10.21037/apm-21-1036.

138. Alghadir AH, Gabr SA, Anwer S, Li H. Associations between vitamin E, oxidative stress markers, total homocysteine levels, and physical activity or cognitive capacity in older adults. *Sci Rep*. 2021 Jun 18;11(1):12867. doi: 10.1038/s41598-021-92076-4.

139. Margaritelis NV, Paschalis V, Theodorou AA, Kyparos A, Nikolaidis MG. Antioxidant supplementation, redox deficiencies and exercise performance: A falsification design. *Free Radic Biol Med*. 2020 Oct;158:44-52. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.029.

140. Ibuki FK, Bergamaschi CT, da Silva Pedrosa M, Nogueira FN. Effect of vitamin C and E on oxidative stress and antioxidant system in the salivary glands of STZ-induced diabetic rats. *Arch Oral Biol*. 2020 Aug;116:104765. doi:

10.1016/j.archoralbio.2020.104765.

141. Zakeri N, Asbaghi O, Naeini F, Afsharfar M, Mirzadeh E, Kasra Naserizadeh S. Selenium supplementation and oxidative stress: A review. *PharmaNutrition*. 2021 Sep 1;17:100263. doi: 10.1016/j.phanu.2021.100263.

142. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.

143. Esmaeilizadeh M, Hosseini M, Beheshti F, Alikhani V, Keshavarzi Z, Shoja M, Mansoorian M, Sadeghnia HR. Vitamin C improves liver and renal functions in hypothyroid rats by reducing tissue oxidative injury. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020 Jan;90(1-2):84-94. doi: 10.1024/0300-9831/a000495.

144. Baghcheghi Y, Mansouri S, Beheshti F, Shafei MN, Salmani H, Reisi P, Anaeigoudari A, Bideskan AE, Hosseini M. Neuroprotective and long term potentiation improving effects of vitamin E in juvenile hypothyroid rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020 Jan;90(1-2):156-168. doi: 10.1024/0300-9831/a000533.

145. Gano LB, Donato AJ, Pasha HM, Hearon Jr CM, Sindler AL, Seals DR. The SIRT1 activator SRT1720 reverses vascular endothelial dysfunction, excessive superoxide production, and inflammation with aging in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Dec 15;307(12):H1754-63. doi: 10.1152/ajpheart.00377.2014.

146. İzmirli M, Göktekin Ö, Bacaksız A, Uysal Ö, Kılıç Ü. The effect of the SIRT1 2827 A> G polymorphism, resveratrol, exercise, age and occupation in Turkish population with cardiovascular disease. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(2):103-106. doi:10.5152/akd.2014.5214.

147. Strycharz J, Rygielska Z, Swiderska E, Drzewoski J, Szmraj J, Szmigiero L, Sliwiska A. SIRT1 as a therapeutic target in diabetic complications. *Curr Med Chem*. 2018;25(9):1002-1035. doi: 10.2174/0929867324666171107103114.

148. Thanekar U, Gill RK, Dhakal S, Hosawi A, Elased KM. Abstract P2044: Renoprotective effects of canagliflozin in db/db diabetic mice. *Hypertension*. 2019 Sep;74(Suppl_1):AP2044. doi: 10.1161/hyp.74.suppl_1.P2044

149. Kilic U, Gok O, Elibol-Can B, Uysal O, Bacaksiz A. Efficacy of statins on sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase expression: the role of sirtuin 1 gene variants in human coronary atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015 Apr;42(4):321-30. doi: 10.1111/1440-1681.12362.
150. Yamac AH, Uysal O, Ismailoglu Z, Ertürk M, Celikten M, Bacaksiz A, Kilic U. Premature myocardial infarction: genetic variations in SIRT1 affect disease susceptibility. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:8921806. doi:10.1155/2019/8921806.
151. Murray EC, Nosalski R, MacRitchie N, Tomaszewski M, Maffia P, Harrison DG, Guzik TJ. Therapeutic targeting of inflammation in hypertension: from novel mechanisms to translational perspective. *Cardiovasc Res*. 2021 Nov 22;117(13):2589-2609. doi: 10.1093/cvr/cvab330.
152. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension. *Am J Hypertens*. 2021 Feb 18;34(1):15-27. doi: 10.1093/ajh/hpaa137.
153. Zanolini L, Briet M, Empana JP, Cunha PG, Mäki-Petäjä KM, Protogerou AD, Tedgui A, Touyz RM, Schiffrin EL, Spronck B, Bouchard P. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. *J Hypertens*. 2020;38(9):1682-1698. doi:10.1097/HJH.0000000000002508
154. Ruscica M, Corsini A, Ferri N, Banach M, Sirtori CR. Clinical approach to the inflammatory etiology of cardiovascular diseases. *Pharmacol Res*. 2020 Sep;159:104916. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104916.
155. Madej A, Dąbek J, Majewski M, Szuta J. Effect of perindopril and bisoprolol on IL-2, INF- γ , hs-CRP and T-cell stimulation and correlations with blood pressure in mild and moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018 Sep;56(9):393-399. doi: 10.5414/CP203249.
156. Jafarnejad S, Boccardi V, Hosseini B, Taghizadeh M, Hamedifard Z. A meta-analysis of randomized control trials: the impact of vitamin C supplementation on serum CRP and serum hs-CRP concentrations. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3520-3528. doi: 10.2174/1381612824666181017101810.

157. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJ. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
158. Zhang XL, Lan RF, Zhang XW, Xu W, Wang L, Kang LN, Xu B. Association Between Baseline, Achieved, and Reduction of CRP and Cardiovascular Outcomes After LDL Cholesterol Lowering with Statins or Ezetimibe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019 Aug 20;8(16):e012428. doi: 10.1161/JAHA.119.012428.
159. Peng CC, Huang HK, Wu BB, Chang RH, Tu YK, Munir KM. Association of thyroid hormone therapy with mortality in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):292-303. doi: 10.1210/clinem/dgaa777.
160. Biondi B. Subclinical Hypothyroidism in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023 Dec 27;16(1):87. doi: 10.3390/nu16010087.
161. Toloza FJ, El Kawkgi OM, Spencer HJ, Mathews SE, Garcia A, Gamboa A, Mirza N, Mohan S, Vallejo S, Bogojevic M, Rodriguez-Gutierrez R. Determinants for thyroid hormone replacement therapy in subclinical hypothyroidism: a multicenter electronic health records-based study. *Thyroid.* 2023 Sep;33(9):1045-1054. doi: 10.1089/thy.2023.0062.
162. Sitoris G, Veltri F, Jelloul E, Kleynen P, Rozenberg S, Poppe KG. Impact of thyroid hormone treatment on maternal pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism without TPOAb: a retrospective cross-sectional study. *Thyroid Res.* 2023 Sep 11;16(1):29. doi: 10.1186/s13044-023-00171-7.
163. Matlock CL, Vanhoof AR, Rangrej SB, Rathore R. Comparison between levothyroxine and lifestyle intervention on subclinical hypothyroidism in women: a review. *Cureus.* 2023 Apr;15(4): e38309. doi: 10.7759/cureus.38309.
164. Ettleson MD, Bianco AC, Wan W, Laiteerapong N. Suboptimal thyroid hormone replacement is associated with worse hospital outcomes. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2022 Jul 14;107(8):e3411-e3419. doi: 10.1210/clinem/dgac215.
165. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Bliddal S, Klose M. Consequences of undertreatment of hypothyroidism. *Endocrine*. 2023;84(2):301-308. doi: 10.1007/s12020-023-03460-1.
166. Jonklaas J. Optimal thyroid hormone replacement. *Endocr Rev*. 2022 Mar 9;43(2):366-404. doi: 10.1210/endrev/bnab031.
167. Yazıcı D, Özben B, Toprak A, Yavuz D, Aydın H, Tarçın Ö, Deyneli O, Akalın S. Effects of restoration of the euthyroid state on epicardial adipose tissue and carotid intima media thickness in subclinical hypothyroid patients. *Endocrine*. 2015 Apr;48(3):909-915. doi: 10.1007/s12020-014-0372-1.
168. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Frontiers in endocrinology*. 2020 Oct 21;11:591588. doi: 10.3389/fendo.2020.591588.
169. Liu G, Ren M, Du Y, Zhao R, Wu Y, Liu Y, Qi L. Effect of thyroid hormone replacement treatment on cardiac diastolic function in adult patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Sep 25;14:1263861. doi: 10.3389/fendo.2023.1263861.
170. Stamatouli A, Bedoya P, Yavuz S. Hypothyroidism: Cardiovascular endpoints of thyroid hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 9;10:888. doi: 10.3389/fendo.2019.00888.
171. Triggiani V, Cittadini A, Lisco G. Effect of levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and chronic heart failure: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 15;13:1013641. doi: 10.3389/fendo.2022.1013641.
172. Biondi B. Heart in Overt and Subclinical Hypothyroidism. In: *The Thyroid and Its Diseases : A Comprehensive Guide for the Clinician*. Gewerbestrasse: Springer Nature; 2019. p. 229-37.
173. Leng O, Razvi S. Treatment of subclinical hypothyroidism: assessing when treatment is likely to be beneficial. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2021 Mar;16(2):73-86. doi: 10.1080/17446651.2020.1738924.

174. Ahluwalia R, Baldeweg SE, Boelaert K, Chatterjee K, Dayan C, Okosieme O, Priestley J, Taylor P, Vaidya B, Zammitt N, Pearce SH. Use of liothyronine (T3) in hypothyroidism: Joint British Thyroid Association/Society for endocrinology consensus statement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Aug;99(2):206-216. doi: 10.1111/cen.14935.
175. Verma A. Supplementing liothyronine to levothyroxine therapy for management of hypothyroidism: Current clinical practice and beyond. *Int. J. Endocrinol. Sci*. 2024;6(1):12-16. doi: 10.33545/26649284.2024.v6.i1a.8.
176. Shakir MK, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, Hoang TD. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+ liothyronine in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Oct 21;106(11):e4400-e4413. doi: 10.1210/clinem/dgab478.
177. Alamdari DH, Paletas K, Pegiou T, Sarigianni M, Befani C, Koliakos G. A novel assay for the evaluation of the prooxidant-antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clin Biochem*. 2007 Feb;40(3-4):248-54. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.017.
178. Войтенко ВП, Токар АВ, Рудая ЭС. Методика определения биологического возраста. *Вопросы геронтологии*. 1989:(11):9 -16.
179. Горелкин АГ, Пинхасов ББ, изобретатели; Способ определения биологического возраста человека и скорости старения. Пат. 2387374: А61В5/107/- № 2008130456/1 ; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010, Бюл. № 12. – 15с.
180. Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, Hou L, Baccarelli AA, Stewart JD, Li Y, Whitsel EA. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (albany NY)*. 2018 Apr;10(4):573-591. doi: 10.18632/aging.101414.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Сучасний погляд на механізми розвитку оксидативного стресу і його біомаркери при найбільш поширених неінфекційних захворюваннях. Український терапевтичний журнал. 2020 Feb 5;(1):51-61. doi: 10.30978/UTJ2020-1-51 *(Здобувачем проведено оглядовий аналіз даних, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку)*
2. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. Arterial hypertension. 2021;25(3):127-34. doi: 10.5603/АН.а2021.0022 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
3. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension and subclinical hypothyroidism. Zaporozhye Medical Journal. 2021 Oct 29;23(6):800-5. doi: 10.14739/2310-1210.2021.6.232495 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
4. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Assessment of oxidative status and inflammation in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism and their relationship to aging rates. Український терапевтичний журнал. 2021;(2):21-26. doi: 10.30978/UTJ2021-2-21 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та*

аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)

5. Радченко АО, Колеснікова ОВ. Зв'язок антиоксидантного захисту з календарним та біологічним віком у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Medical Science of Ukraine*. 2021;17(2):53-58. doi: 10.32345/2664-4738.2.2021.08 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
6. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Роль поліморфізму SOD2 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. *Терапевтика*. 2021 Nov 16;2(3):34-40. doi: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.34 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
7. Radchenko AO, Kolesnikova OV. SIRT1 (RS7069102) and SOD2 (RS4880) genetic variants as a modifier of cardiometabolic profile in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *EuroMediterranean Biomedical Journal*. 2022;17(40):186-191. doi: 10.3269/1970-5492.2022.17.40 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
8. Radchenko A.O., Kolesnikova O.V. Evaluation of metabolic disorders and aging rates depending on SIRT1 polymorphism in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *Медичні перспективи*. 2022;(4):95-99. doi:10.26641/2307-0404.2022.4.271180 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*

9. Радченко АО, Колеснікова ОВ. Відмінності в темпі старіння пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом залежно від методу розрахунку. Український терапевтичний журнал. 2024;(1):21-28. doi: 10.30978/UTJ2024-1-21 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпритацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Особливості змін антиоксидативного стресу в поєднанні з порушеннями ліпідного та вуглеводного профілю у хворих на артеріальну гіпертензію та субклінічний гіпотиреоз. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у полі профільній лікарні»; 2020 Травн 22; Харків. Харків; 2020; с. 49. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

11. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Relationship between aging rates and clinical biochemical parameters in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. В: Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних, присвячену Дню Науки; 2020 Травн 22; Харків. Харків; 2020; с. 64. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

12. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Бондар ТМ, Потапенко АВ, Радченко А. О. Лавренко Т. А. Довжина теломер як маркер біологічного віку у пацієнтів з помірним серцево-судинним ризиком. В: Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю; 2020 Лист 4; Харків [Електронний ресурс].

- Харків; 2020; с. 63. Режим доступу: https://therapy.org.ua/files/tezu_04_11_2020.pdf (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)
13. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Оцінка біологічного віку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю; 2020 Лист 4; Харків [Електронний ресурс]. Харків; 2020; с. 65. Режим доступу: https://therapy.org.ua/files/tezu_04_11_2020.pdf (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)
14. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Оцінка індексу стеатозу печінки та його зв'язку з темпами старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: III Міжнародна науково-практ. конференція «Інформаційні системи та технології в медицині»; 2020 Лист 26-27; Харків. Харків; 2020; с.128-129 (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)
15. Kolesnikova O, Radchenko A. Premature aging assessment in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. European Geriatric Medicine: Abstracts of the 16th International E-Congress of the European Geriatric Medicine Society 2020 7–9 October. 2020;11 (Suppl 1):S154-S155. PM95. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)
16. Kolesnikova OV, Radchenko AO. Biological age as indicator of atherogenic changes due to subclinical hypothyroidism in patients with arterial hypertension. Atherosclerosis. 2021;331(Suppl.):e94. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)

17. Kolesnikova O, Radchenko A, Galchinskaya V. Association Between Insulin Resistance and Other Metabolic Risk Factors in Patients with Hypertension and Subclinical Hypothyroidism. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2021;116 (Suppl):P.47, P0116. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*
18. Колеснікова ОВ., Радченко АО. Особливості метаболічних параметрів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом залежно від віку. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання); 2021 Бер 4 –5; Харків. Харків; 2021; с. 150-151. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*
19. Колеснікова ОВ., Радченко АО. Оцінка тиреоїдної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від темпів старіння. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 72. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*
20. Радченко АО, Колеснікова ОВ. Зв'язок між показниками оксидативного стресу і ліпідним профілем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2021 Трав 21; Харків. Харків; 2021; с. 38. Режим доступу: <https://therapy.org.ua/files/tezu21-05-2021.pdf> *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

21. Радченко О. Вікові особливості ліпідного профілю та оксидативного стану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності субклінічного гіпотиреозу. Український кардіологічний журнал: матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України, Київ, 21-24 вересня 2021 р. 2021; 28 (Додаток 1): 128-129. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*
22. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Новий метод оцінки темпів старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (ICM–2021): зб. наук. пр. Харків : Нац. аерокосм.ун-т ім. М. Є. Жуковського «Харків. авіац. ін-т»; 2021; с. 152-154. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*
23. Kolesnikova OV, Radchenko AO, Zaprovalna OE, Potapenko AV. Age-associated changes in the vascular wall in patients with arterial hypertension with subclinical hypothyroidism. *Atherosclerosis*. 2022;355: 32. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*
24. Радченко АО. Біологічний вік та кардіометаболічний профіль пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. В: Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки та 30-ти річчю Національної академії медичних наук України; 2023 Трав 24; Харків. Харків; 2023; с. 21. Режим доступу:
https://therapy.org.ua/files/Tezy_molodyth_vchenyth_NIT_24_05_23.pdf
(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)

25. Радченко АО. Асоціація стану щитоподібної залози з темпами старіння у пацієнтів на артеріальну гіпертензію. Український кардіологічний журнал: матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України, Київ, 20-23 вересня 2022. 2022;29 (1):79. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*
26. Kolesnikova O, Radchenko A, Zaprovalna O, Chupina V. Differences in lipid and carbohydrate profiles in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism depending on the SIRT1 RS7069102 polymorphism. Atherosclerosis. 2023;379:S132-S133. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено тези до друку)*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

27. Колеснікова ОВ, Радченко АО, винахідники; Державна установа Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України. Спосіб визначення біологічного віку та швидкості старіння. Заявка № а 2021 07048. Бюлетень № 24. Опубліковано 14 червня 2023 року. *(Здобувачем проведено збір матеріалів, подано заявку на патент на винахід, оформлено формулу винаходу)*
28. Kolesnikova O, Radchenko A. Endothelial Dysfunction: Association with Age, Diagnosis, Treatment. OAJ Gerontol & Geriatric Med. 2022;6(5):555696. doi: 10.19080/OAJGGM.2022.06.555696 *(Здобувачем проведено оглядовий аналіз даних, інтерпретацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*
29. Колеснікова ОВ, Радченко АО, Запровальна О.Є. Діагностична цінність антропометричних показників і складу тіла як індикаторів темпу старіння та коморбідності у пацієнтів з кардіометаболічними захворюваннями. Український терапевтичний журнал.2023;(2):25-33. doi: 10.30978/UTJ2023-2-25 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих,*

створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпретацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)

30. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Радченко АО. Асоціація антропометричного та оксидативного статусу з темпами старіння у хворих на артеріальну гіпертензію. Український терапевтичний журнал. 2022;(3-4):6-14. doi: 10.30978/UTJ2022-3-6 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпретацію та аналіз отриманих даних, написано та оформлено статтю до друку)*

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

“Затверджую”
 Д. З. Б. К. О. Р. С. І.
 керівник закладу, в якому проведено
 впровадження
 “ 10 ” листопада 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження :

«Спосіб визначення біологічного віку та швидкості старіння»

2. Ким і коли запропонований :

Колеснікова О. В., Радченко А. О.

Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України

3. Джерело інформації :

Нововведення

4. Де і коли впроваджено :

КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії
 Закарпатської обласної ради»

Загальна кількість спостережень

30

5. Результати застосування за період з

14.06.2022 по 9.11.2022

кількість позитивних результатів

28

кількість невизначених результатів

1

кількість негативних результатів

1

6. Ефективність впровадження

Застосування нововведення дозволяє оцінити біологічний вік у людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом молодого віку, точніше прогнозувати кардіометаболічні зміни у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом, більш комплексно оцінювати темпи старіння людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом та сприяти профілактиці прискорення темпів старіння у цієї категорії людей, що сприяє зменшенню частоти госпіталізації пацієнтів та зниженню ризику розвитку у пацієнта кардіометаболічних порушень, пов'язаних з віком.

7. Зауваження та пропозиції

не має

« 10 » листопада 2022

Відповідальний за впровадження



Handwritten signature



керівник закладу, в якому проведено
впровадження

« 28 » листопада 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження :

«Спосіб визначення біологічного віку та швидкості старіння»

2. Ким і коли запропонований :

Колеснікова О. В., Радченко А. О.

Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України

3. Джерело інформації :

Нововведення

4. Де і коли впроваджено :

КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр»

Загальна кількість спостережень	30
5. Результати застосування за період з	<u>25.07.22 по 25.11.22</u>
кількість позитивних результатів	28
кількість невизначених результатів	1
кількість негативних результатів	1

6. Ефективність впровадження

Застосування нововведення дозволяє оцінити біологічний вік у людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом молодого віку, точніше прогнозувати кардіометаболічні зміни у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом, більш комплексно оцінювати темпи старіння людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом та сприяти профілактиці прискорення темпів старіння у цієї категорії людей, що сприяє зменшенню частоти госпіталізації пацієнтів та зниженню ризику розвитку у пацієнта кардіометаболічних порушень, пов'язаних з віком.

7. Зауваження та пропозиції

немає

« 28 » листопада 2022

Відповідальний за впровадження

“Затверджую”

керівник закладу, в якому проведено
впровадження

“ 21 ” 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження :

«Спосіб визначення біологічного віку та швидкості старіння»

2. Ким і коли запропонований :

Колеснікова О. В., Радченко А. О.

Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України

3. Джерело інформації :

Нововведення

4. Де і коли впроваджено :

КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»

Загальна кількість спостережень

30

5. Результати застосування за період з

25.07.2022 по 20.07.2022

кількість позитивних результатів

28

кількість невизначених результатів

1

кількість негативних результатів

1

6. Ефективність впровадження

Застосування нововведення дозволяє оцінити біологічний вік у людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом молодого віку, точніше прогнозувати кардіометаболічні зміни у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом, більш комплексно оцінювати темпи старіння людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом та сприяти профілактиці прискорення темпів старіння у цієї категорії людей, що сприяє зменшенню частоти госпіталізації пацієнтів та зниженню ризику розвитку у пацієнта кардіометаболічних порушень, пов'язаних з віком.

7. Зауваження та пропозиції

Немає

« 21 » 11 2022

Відповідальний за впровадження

“Затверджую”

керівник закладу, в якому проведено
впровадження

“ 21 ” 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження :

«Розробка діагностичних алгоритмів скринінгу в різних вікових групах населення та профілактично-лікувальних заходів метаболічно-асоційованих захворювань (цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіпотиреоз) в умовах воєнного часу»

2. Ким і коли запропонований :

Колеснікова О.В., Запровальна О.Є., Потапенко Г.В., Радченко А.О.
Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України

3. Джерело інформації :

Нововведення

4. Де і коли впроваджено:

КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»

Загальна кількість спостережень

32

5. Результати застосування за період з

21.07.2022 по 20.11.2022

кількість позитивних результатів

29

кількість невизначених результатів

2

кількість негативних результатів

1

6. Ефективність впровадження

Застосування розробки у медичній практиці дозволяє профілакувати та своєчасно скорегувати терапію хворих з метаболічно-асоційованими захворюваннями, зменшити частоту госпіталізації пацієнтів та знизити ризик розвитку у пацієнта кардіометаболічних порушень, пов'язаних з віком. Це особливо важливо в теперешній час, оскільки під впливом травматичного воєнного фактору у багатьох людей спостерігаються прискорення швидкості старіння.

7. Зауваження та пропозиції

НЕМАЄ

« 21 » 11 2022

Відповідальний за впровадження

КНП «ЗАКАРПАТСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ЦЕНТР КАРДІОЛОГІЇ ТА КАРДІОХІРУРГІЇ» ЗОР
 «Затверджую» Соскида Р.-О.І.
 керівник закладу, в якому проведено впровадження
 « 10 » листопада 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження :

«Розробка діагностичних алгоритмів скринінгу в різних вікових групах населення та профілактично-лікувальних заходів метаболічно-асоційованих захворювань (цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіпотиреоз) в умовах воєнного часу»

2. Ким і коли запропонований :

Колеснікова О.В., Запровальна О.Є., Потапенко Г.В., Радченко А.О.
 Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України

3. Джерело інформації :

Нововведення

4. Де і коли впроваджено:

КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії
 Закарпатської обласної ради»

Загальна кількість спостережень	32
5. Результати застосування за період з	4.07.2022 по 4.11.2022
кількість позитивних результатів	29
кількість невизначених результатів	2
кількість негативних результатів	1

6. Ефективність впровадження

Застосування розробки у медичній практиці дозволяє профілакувати та своєчасно скорегувати терапію хворих з метаболічно-асоційованими захворюваннями, зменшити частоту госпіталізації пацієнтів та знизити ризик розвитку у пацієнта кардіометаболічних порушень, пов'язаних з віком. Це особливо важливо в теперешній час, оскільки під впливом травматичного воєнного фактору у багатьох людей спостерігаються прискорення швидкості старіння.

7. Зауваження та пропозиції не має

« 10 » листопада 2022

Відповідальний за впровадження



[Handwritten signature]

“Затверджую”

керівник закладу, в якому проведено
впровадження

“ 22 ” 06 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження
«Спосіб визначення біологічного віку та швидкості старіння»

2. Ким і коли запропонований
Колеснікова О. В., Радченко А. О.
Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України

3. Джерело інформації
Нововведення

4. Де і коли впроваджено

Клініко-діагностичне терапевтичне відділення ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

5. Результати застосування за період з	12.01.23 - 22.06.23
Загальна кількість спостережень	17
кількість позитивних результатів	16
кількість невизначених результатів	1
кількість негативних результатів	—

6. Ефективність впровадження

Застосування нововведення дозволяє оцінити біологічний вік у людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом молодого віку, точніше прогнозувати кардіометаболічні зміни у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом, більш комплексно оцінювати темпи старіння людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом та сприяти профілактиці прискорення темпів старіння у цієї категорії людей, що сприяє зменшенню частоти госпіталізації пацієнтів та зниженню ризику розвитку у пацієнта кардіометаболічних порушень, пов'язаних з віком.

7. Зауваження та пропозиції
немає

“ 22 ” 06 2023

Відповідальний за впровадження
Крошова О.В.

“Затверджую”

керівник закладу, в якому проведено
впровадження

“ 12 ” квітня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження
«Спосіб визначення біологічного віку та швидкості старіння»
2. Ким і коли запропонований
Колеснікова О. В., Радченко А. О.
Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України

3. Джерело інформації
Нововведення

4. Де і коли впроваджено КНД ММР Міська лікарня №1
з 30 вересня по 11 квітня

Загальна кількість спостережень	<u>24</u>
5. Результати застосування за період з	
кількість позитивних результатів	<u>23</u>
кількість невизначених результатів	<u>1</u>
кількість негативних результатів	<u>1</u>

6. Ефективність впровадження

Застосування нововведення дозволяє оцінити біологічний вік у людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом молодого віку, точніше прогнозувати кардіометаболічні зміни у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом, більш комплексно оцінювати темпи старіння людини з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом та сприяти профілактиці прискорення темпів старіння у цієї категорії людей, що сприяє зменшенню частоти госпіталізації пацієнтів та зниженню ризику розвитку у пацієнта кардіометаболічних порушень, пов'язаних з віком.

7. Зауваження та пропозиції

немає

“ 12 ” квітня 2023

Відповідальний за впровадження

[Signature]



МІНЕКОНОМІКИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 «УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ»
 (УКРНОІВІ)

вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ, 01601, тел.: +380 44 209-27-06, +380 67 501-05-95
 e-mail: office@nipo.gov.ua, http://www.nipo.gov.ua, код згідно з ЄДРПОУ 44673629

18.06.2024 № 13183/ЗА/24

Адреса для листування
 ДУ "Національний інститут терапії ім. Л.Т.
 Малої", пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків,
 61039



Стосується заявки № а 2021 07048
 / при листуванні просимо посилатися на цей № /



Висновок про відповідність винаходу умовам патентоздатності за результатами кваліфікаційної експертизи

- (21) Реєстраційний номер заявки а 2021 07048
 (22) Дата подання 09.12.2021
 (71) Заявник(и)
 ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т.
 МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"
 (72) Повне ім'я винахідника(ів)
 Колеснікова Олена Вадимівна, Радченко Анастасія Олегівна
 (73) Власник(и) патенту
 ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т.
 МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
 пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, 61039, UA
 (51) МПК (2024.01)
 А61В 5/00
 А61В 5/107 (2006.01)
 (54) Назва винаходу
 СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ

Для доступу до цього документа з ідентифікатором 0811140624 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.nipo.gov.ua>.
2. Обрати пункт меню "Сервіси – Отримати оригінал документу".
3. Вказати ідентифікатор документу та натиснути кнопку "Завантажити".

a202107048

2

За результатами кваліфікаційної експертизи, проведеної Державною організацією «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій», встановлено, що заявлений винахід **відповідає умовам патентоздатності**.

Обсяг правової охорони визначається формулою винаходу, що додається.

Перелік документів попереднього рівня техніки, прийнятих до уваги експертизою, за кодом (56)

RU 2387374 C2, 27.04.2010

Gender-specific regulation of response to thyroid hormone in aging / S. Suzuki et al. // Thyroid Res. 2012 Jan 26. Vol. 5. No 1. Art. 1 DOI: 10.1186/1756-6614-5-1

Thyroid hormones and frailty in persons experiencing extreme longevity / B. Arosio et al. // Experimental Gerontology. 2020 Sep. Vol. 138. Art. 111000 DOI:10.1016/j.exger.2020.111000

Возрастзависимые изменения содержания фосфолипидов и нейтральных липидов при старении / Л. М. Овсепян и др. // Успехи геронтологии. 2012. Том 25. № 2. С. 250-254

Erythrocyte membrane alterations during ageing affect beta-D-glucuronidase and neutral sialidase in elderly healthy subjects / G. Goi et al. // Exp Gerontol. 2005 Mar. Vol. 40. No 3. P. 219-225 DOI: 10.1016/j.exger.2004.08.013

The physiology of endocrine systems with ageing / A.W. van den Beld et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 August. Vol. 6. No 8. P. 647-658 DOI: 10.1016/S2213- 8587 (18)30026-3

BROWN-BORG H. M. Hormonal regulation of longevity in mammals. Review // Ageing Res Rev. 2007 May. Vol. 6. No 1. P. 28-45 DOI: 10.1016/j.arr.2007.02.005

RU 2649456 C1, 03.04.2018

NEMTSOVA V. D. Impact of prooxidant-antioxidant imbalance on the biological age and the rate of aging in arterial hypertension with type 2 diabetes mellitus // Запорожский медицинский журнал. Январь-февраль 2020. Том 22. № 1(118). С. 19-24 DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194475

Державна реєстрація винаходу відповідно до частини другої статті 22 Закону України «Про охорону прав на винаходи і корисні моделі» (далі – Закон) буде здійснена за умови сплати державного мита за його видачу і збору за публікації про державну реєстрацію винаходу. Згідно з Порядком сплати зборів за дії, пов'язані з охороною прав на об'єкти інтелектуальної власності, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2004 р. № 1716 із змінами (далі - Порядок), розмір цього збору (код 12400) становить 50,4 грн, оскільки заявка містить сумарно 16 аркушів опису, формули винаходу і реферату.

Додаток до рішення: формула винаходу на 1 арк.

Провідний експерт сектору біотехнологій та харчової промисловості

Телефон

(044) 494-05-37



Інна
ЖДАНОВА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 18:52:38 27.06.2024

Назва файлу з підписом: Дисертація_Радченко.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 3.8 МБ

Назва файлу без підпису: Дисертація_Радченко.pdf.zip
Розмір файлу без підпису: 4.6 МБ

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

Підписувач: Радченко Анастасія Олегівна

П.І.Б.: Радченко Анастасія Олегівна

Країна: Україна

РНОКПП: 3464202926

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 18:49:36 27.06.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000E430FC0009378A02

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Серійний номер носія особистого ключа: Не визначено

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

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

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Підписані файли: Дисертація_Радченко.pdf

Версія від: 2024.05.30 13:00