

22. Анисимов В. Н. Функция эпифиза при раке и старении / В. Н. Анисимов, R. J. Reiter // Вопросы онкологии. – 1990. – Т. 36. – С. 259–268.
23. Виноградова И. А. Влияние световых режимов на показатели биологического возраста и возрастную патологию / И. А. Виноградова, А. И. Шевченко // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т. 5, № 3. – Прил. 7. – С. 18–20.
24. Денисова С. В. Особенности сезонных изменений биоэлектрической активности головного мозга и продукции циркадного фактора мелатонина при эпилепсии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.13 / С. В. Денисова. – М., 2008. – 24 с.
25. Захарчук О. І. Біологічні ритми і сон / О. І. Захарчук, В. П. Пішак, М. І. Кривчанська // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2013. – № 2 (47). – С. 145–149.
26. Кветная Т. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Т. В. Кветная, И. В. Князькин ; под ред. В. Х. Хавинсона ; РАМН, Сев.-Зап. отд. С.-Петербур. ин-т биорегуляции и геронтологии. – 2-е изд., доп. и расшир. – СПб. : ВМедА, 2004. – 109 с.
27. Кривчанська М. І. Мелатонін: біологічна роль, механізм дії / М. І. Кривчанська, В. П. Пішак, М. І. Грицюк // Інтегративна антропологія. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 36–41.
28. Кривчанська М. І. Хроноритми функцій нирок за умов блокади бета-адренорецепторів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.03.03 / М. І. Кривчанська. – Вінниця, 2012. – 19 с.
29. Лазарев Н. И. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний / Н. И. Лазарев, Е. А. Ирд, И. О. Смирнова. – М. : Медицина, 1976. – 175 с.
30. Малиновская Н. К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра / Н. К. Малиновская // Клиническая медицина. – 2002. – № 80 (6). – С. 71–73.
31. Мелатонин: теория и практика / А. Ю. Беспярых, В. Я. Бродский, О. В. Бурлакова [и др.] ; под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Голиченкова. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2009. – 100 с.
32. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы / О. М. Олейникова, Е. Н. Карева, М. А. Богомазова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – № 4. – С. 22–27.
33. Підходи до застосування мелатоніну в хемопроменевої терапії злоякісних новоутворів / І. П. Москаленко, П. П. Сорочан, Н. А. Никифорова, О. М. Сухіна // Український радіологічний журнал. – 2005. – № 13. – С. 100–105.
34. Пішак В. П. Молекулярно-генетичні механізми часової організації фізіологічних функцій у ссавців (огляд літератури та власні дослідження) / В. П. Пішак, Р. Є. Булик, К. В. Власова // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 1 (69). – С. 172–177.
35. Пішак В. П. Фізіологічна роль мелатоніну в ембріональному розвитку плода / В. П. Пішак, М. І. Кривчанська, О. О. Громик // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. 3, № 4 (10). – С. 123–126.
36. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло: порівняльні ембріологічні паралелі / В. П. Пішак, В. М. Круцяк. – Чернівці : Медик, 2000. – 128 с.
37. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В. П. Пішак, Р. Є. Булик, І. І. Заморський, С. С. Ткачук. – Чернівці, 2012. – 264 с.
38. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы / О. М. Олейникова, Е. Н. Карева, М. А. Богомазова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – № 4. – С. 22–27.

УДК 616.12-008.331.11:575.113

В. А. Штанько, канд. мед. наук, доц.,
С. А. Тихонова, д-р мед. наук, проф.,
О. В. Хижняк, канд. мед. наук, доц.,
М. Ю. Маріш,
Г. Б. Теслюк

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ І ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ ГІПЕРТЕНЗИВНОГО ФЕНОТИПУ ТА СУПРОВІДНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.331.11:575.113

В. А. Штанько, С. А. Тихонова, О. В. Хижняк, М. Ю. Маріш, Г. Б. Теслюк
РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ І ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ
ГІПЕРТЕНЗИВНОГО ФЕНОТИПУ ТА СУПРОВІДНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ
У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У статті наведено огляд механізмів генетичних й епігенетичних мутацій, які спричинюють розвиток кардіоваскулярних захворювань та їх ускладнень, а також метаболічних розладів. Проаналізовані дані щодо можливої асоціації гіпертензивних фенотипів із клінічними особливостями перебігу артеріальної гіпертензії. За наведеними даними зроблено висновок щодо важливості розуміння епігенетичних і генетичних механізмів у виборі превентивних, реабілітаційних заходів і антигіпертензивної фармакотерапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетика, епігенетичні мутації, соматотип, серцево-судинний ризик.

This article provides an overview of the genetic and epigenetic mutations, which lead to cardiovascular diseases, their complications and metabolic disorders. The possible association of the hypertensive phenotypes and clinical peculiarities of arterial hypertension was analyzed. The conclusion about the prevention, rehabilitation and appropriate choice of antihypertensive pharmacotherapy was formed.

Key words: hypertension, genetic, epigenetic mutations, somatotype, cardiovascular risk.

Артеріальна гіпертензія (АГ) належить до мультифакторіальних хвороб з полігенним типом успадкування [8]. Вивчення її патогенезу ускладнено значною мірою ген-генними взаємодіями, а також різними факторами навколишнього середовища, які можуть спричинювати епігенетичні модифікації. В їх основі лежать порушення генетичної експресії без зміни послідовності нуклеотидних основ, що входять до складу молекул ДНК [7]. За характером епігенетичні мутації можна поділити на адаптивні, які полегшують пристосування організму, і патологічні, які лежать в основі різних нозологічних форм, у тому числі АГ.

Вивчення епігенетичних механізмів кардіоаскулярної патології — новий перспективний напрям клінічної кардіології та фармакології, оскільки він створює базис для розробки лікувальних і превентивних підходів до серцево-судинних захворювань [12].

Формування гіпертензивного фенотипу починається ще у фетальному періоді, коли короткочасні та/або тривалі зміни у регуляції кардіоаскулярної системи можуть бути наслідком впливу зовнішніх факторів [5]. Так, брак живильних речовин у внутрішньоутробному періоді спричинює реорганізацію кровообігу, зменшення кількості нефронів, гіперфільтрацію та ушкодження артеріальної стінки. Це пояснює збільшення частоти виникнення АГ у осіб з низькою масою тіла або плаценти при народженні [7]. Гіпотрофія плода та підвищення загального рівня фетального глікозильованого гемоглобіну асоціюється з генотипом M235T гена ангіотензиногену, що може в подальшому призводити до формування АГ і цукрового діабету 2 типу [6]. Також показано, що умови раннього онтогенезу можуть бути асоційованими із ризиком розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, депресії та остеопорозу [6; 9]. Враховуючи викладене вище, інтранатальний розвиток є одним із критичних періодів, в якому можуть виникати кардіоаскулярні та метаболічні дисрегуляції. Це пояснює значні епідеміологічні відмінності у популяційній структурі вікозалежних захворювань, оскільки їх розвиток можуть провокувати різні екзогенні тригери [5].

Незважаючи на свою динамічність, епігеном достатньо жорстко контролюється. Втрата репаративних механізмів з віком може бути однією з головних причин виникнення старіння та віко-

асоційованих захворювань. Так, наприклад, епігенетичний дрейф у тканинах, отриманих від пацієнтів з хворобою Альцгеймера, виявився дуже вираженим [9]. Існує думка, що тимчасом як темп нагромадження генетичних мутацій зростає з віком лінійно, рівень нагромадження епімутацій після того, як досягнутий відповідний поріг клітинної дерегуляції, збільшується експоненціально. Досягаючи порога, ці зміни можуть порушувати генетичний та епігенетичний гомеостаз, призводячи до значно швидшого епігенетичного дрейфу. Припускається, що ті або інші впливи середовища можуть призвести до виникнення сталих «епігенетичних відбитків», які можуть негативно впливати на організм навіть через багато років після їх дії [8]. З-поміж екзогенних факторів на епігенетичні механізми впливають фізичний розвиток у дитинстві, хімічні полютанти, фармакотерапевтичні препарати, вік і харчові звички.

Незважаючи на те, що молекулярно-генетичні механізми відіграють суттєву роль у розвитку АГ, їх внесок у становлення цього захворювання не перевищує 5 % [11]. Значно більшу роль відіграють епігенетичні мутації та спосіб життя. Роботи багатьох учених містять дані щодо зв'язку особливостей соматотипу з певними функціональними станами та схильністю до деяких захворювань. Концепція «схильності» лежить і в основі виділення крайніх варіантів морфофункціональної організації в нормальних популяціях людини, оскільки відмічені у них порушення можуть мати значення в етногенезі деяких хвороб. Сьогодні соматотип розглядається як необхідна умова для фенотипової реалізації спадкової програми, у тому числі й АГ [10].

Серед основних типів епігенетичних модифікацій виділяють такі: метилування ДНК, ремоделювання хроматину, регуляція на рівні РНК, пріонізація білків та інактивація Х-хромосом [12].

Метилування молекули ДНК може відбуватися тоді, коли метилові групи, які надішли в організм із продуктами харчування, з'єднуються з молекулою ДНК і тимчасово або постійно змінюють активність деяких генів. Тривалість ефекту метилування визначається віком, у якому воно відбулося: що молодший організм, то більш сталою є мутація.

Процес метилування цитозинових основ ДНК полягає у приєднанні метильної групи до цито-

зину у складі CpG-динуклеотиду в позиції C5 цитозинового кільця. У людини метильовано близько 1 % геномної ДНК. За цей процес відповідають ДНК-метилтрансферази 1, 3a та 3b (DNMT1, DNMT3a та DNMT3b відповідно). Показано, що DNMT3a і DNMT3b — це *de novo* метилтрансферази, які здійснюють формування патерну метилування ДНК на ранніх стадіях розвитку, а DNMT1 — на більш пізніх етапах життя організму [5].

Ще одним епігенетичним механізмом, який впливає на формування в індивіда АГ, автоімунних захворювань, онкологічної патології та психічних розладів, є ацетилювання гістонів. Знижена афінитивність ацетилюваних гістонів з ДНК призводить до розпушення структури хроматину і, відповідно, до збільшення транскрипційної активності генів. Навпаки, деацетилювання гістонів асоційовано зі збільшенням транскрипційної активності та гетерохроматизації [8]. Так, ген *COX7A1*, залучений у метаболізм глюкози, демонструє збільшення метилування з віком, що може лежати в основі виникнення цукрового діабету 2 типу.

Взаємодія генетичних та епігенетичних факторів зумовлює формування у індивіда певного соматотипу. Він у цілому відображає основні особливості динаміки онтогенезу, метаболізму, реактивності організму, що визначають реакцію індивіда на динамічні фактори зовнішнього середовища, деякі з яких асоційовані з ризиком виникнення кардіоваскулярних захворювань [4].

Сьогодні у різних дослідженнях все частіше розглядається питання не лише про причини розвитку патологічних процесів, але й про механізми резистентності до їх виникнення. У роботах багатьох дослідників підтверджується більша ймовірність розвитку АГ у осіб гіперстенічної конституції, при цьому наводяться дані про те, що окремі варіанти соматотипу можуть сприяти стійкості до тих або інших умов внутрішнього або зовнішнього середовища [2]. Так, у юнаків черевного соматотипу АГ має більш сталий характер зі схильністю до більш високих значень систолічного артеріального тиску (АТ). У юнаків невизначеного соматотипу АГ асоційована з більш високим діастолічним АТ. Також встановлений зв'язок між компонентним складом тіла, ліпідним профілем і рівнем АТ у чоловіків молодого віку з АГ. Серед чоловіків АГ частіше спостерігається в осіб з черевним соматотипом (64,1 %), найменше — з грудним (30,6 %), у жінок — найбільше з мезосомним (33,6 %), найменше — з невизначеним соматотипом (15,1 %). Особи з черевним і м'язово-черевним соматотипами більш схильні до розвитку церебральної ішемії, спричиненої підвищенням АТ [3].

При дослідженні особливостей клінічного перебігу АГ, обтяженої гіперурикемією, у чоловіків різних соматотипів встановлено, що серед них частіше реєструвався м'язовий соматотип [2].

Ремодулювання лівого шлуночка (ЛШ) при різних соматотипах також має свої особливості: особи невизначеного соматотипу мають достовірно більш високі значення маси міокарда ЛШ порівняно з особами грудного типу конституції; в осіб невизначеного соматотипу частіше виявляється концентричний варіант гіпертрофії ЛШ порівняно з іншими соматотипами; в осіб грудного соматотипу за річний період виявлено достовірне збільшення маси міокарда ЛШ [1].

Вуглеводний обмін в осіб з різними соматотипами також має свої особливості. При обстеженні 129 чоловіків 30–59 років із встановленими діагнозами АГ або ішемічної хвороби серця виявлено, що серед пацієнтів з АГ частіше реєструвався черевний соматотип, а серед хворих на ішемічну хворобу серця — м'язовий. Установлені зв'язки між рівнями інсуліну, глікемії й антропометричними показниками, які є найбільш вираженими у чоловіків черевного та невизначеного соматотипів. У чоловіків з м'язовим і грудним соматотипом та з АГ встановлений менший рівень взаємозв'язку досліджуваних показників [2].

Особи з різним соматотипом мають різну схильність до виникнення цереброваскулярних катастроф. Так, при обстеженні 214 (55,6 %) чоловіків і жінок зрілого та похилого віку з синдромом центрального геміпарезу встановлено, що як у групі чоловіків, так і жінок перенесений інсульт діагностувався значно частіше при соматотипах з більшим відсотком загальної кількості жирової тканини (у чоловіків — при черевному соматотипі, у жінок — при мегалосомному соматотипі) [3].

Соматотипові особливості також відіграють свою роль у плануванні реабілітаційних заходів. При вивченні ефективності реабілітаційних заходів у пацієнтів з АГ III стадії та мозковим інсультом в анамнезі в окремих роботах було показано, що без урахування індивідуально-типологічних особливостей організму пацієнта вони практично неефективні [3].

Незважаючи на те, що вивченню соматотипу сьогодні приділяється багато уваги, стан вегетативного забезпечення кардіоваскулярної системи з урахуванням соматометричних показників залишається не вивченим. Існують окремі роботи, у яких визначаються зміни показників вегетативної регуляції гемодинаміки у відповідь на фізичне навантаження в осіб із різними типами конституції. На їх основі були розроблені критерії, які дозволяють прогнозувати розвиток вегетативної дисфункції у практично здорових молодих осіб [1].

Актуальною є детекція сполучених, а не роздільних функцій систем регуляції на тлі оцінки параметрів фізичного розвитку. Проведений аналіз дозволив би оптимізувати антигіпертензивну фармакотерапію в осіб різних соматотипів, а також створити нові критерії прогнозування кардіоваскулярних і цереброваскулярних катастроф.

Таким чином, сьогодні практично не викликає сумнівів значущість епігенетичних факторів у розвитку вікозалежних захворювань. Епігенетику вважають «епіцентром сучасної медицини». Генетико-епідеміологічні дослідження є основним джерелом знань щодо спільного впливу генотипу та навколишнього середовища на ризик розвитку захворювань. Поглиблення знань щодо епігенетичних процесів сприятиме до перегляду фундаментальних уявлень про природу патологічних процесів. Розуміння особливостей метаболізму лікарських засобів у пацієнтів з різними соматотипами дозволить обирати індивідуалізовану високоефективну фармакотерапію.

Профілактичні стратегії, спрямовані на запобігання дії потенційно шкідливих екзогенних факторів (зміни у режимі харчування, способі життя, а також застосування фармакологічних препаратів), дозволять ефективно протидіяти виникненню патологічних станів. Саме персоналізована превентивна медицина у майбутньому лежатиме в основі повсякденної клінічної практики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гендерные особенности гемодинамических реакций на нагрузку* / Н. А. Бебякова, Н. А. Фадеева, О. М. Феликсова, А. В. Хромова // *Медицинские науки*. – 2013. – № 5. – С. 33–37.
2. *Влияние различных типов жировоголожения на состояние сердечно-сосудистой системы* / Т. Н. Василькова, Т. Б. Баклаева, С. И. Матаев [и др.] // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. – 2014. – Т. 75, № 1. – С. 45–49.
3. *Доронин Б. М.* Конституциональные характеристики мужчин пожилого возраста с ишемическим инсультом / Б. М. Доронин, Е. А. Васькина, О. А. Денисова // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2008. – Прил. 1. – С. 23–28.
4. *Пуликов А. С.* Конституциональные особенности кардио-респираторной системы и адаптационные возможности юношей / А. С. Пуликов, О. Л. Москаленко // *В мире научных открытий*. – 2012. – № 5 (29). – С. 87–111.
5. *Gravina S.* Epigenetic factors in aging and longevity / S. Gravina, J. Vijg // *Pflugers Arch*. – 2010. – Vol. 459. – P. 247–258.
6. *Guthmann F.* New evidence for fetal insulin hypothesis: fetal angiotensin M235T polymorphism is associated with birth weight and elevated fetal total glycated hemoglobin at birth / F. Guthmann, B. Hocher // *J Hypertens*. – 2010. – Vol. 28. – P. 732–739.
7. *Critical environmental periods in the pathogenesis of hypertension* / J. Kunes, M. Kadlecova, I. Vaneckova, J. Zicha // *Physiol. Res*. – 2012. – Vol. 61 (Suppl. 1). – P. 9–17.
8. *Ordovas J. M.* Epigenetics and cardiovascular disease / J. M. Ordovas, C. E. Smith // *Nat Rev Cardiol*. – 2010. – Vol. 7. – P. 510–519.
9. *Somatotype and schizophrenia. A case-control study* / G. Pailhez, A. Rodriguez, J. Ariza [et al.] // *Actas Esp Psiquiatr*. – 2009. – Vol. 37 (5). – P. 258–266.
10. *Effect of living conditions on somatotype components of young individuals belonging to different socioeconomic strata* / C. Pelin, B. Ozener, A. Kürkcüoğlu, R. Zapyapan // *EJA*. – 2010. – Vol. 1 (1). – P. 26–32.
11. *Turunen M. P.* Epigenetics and atherosclerosis / M. P. Turunen, E. Aavik, S. Ylä-Herttuala // *Biochim Biophys Acta*. – 2009. – Vol. 1790. – P. 886–891.
12. *Zicha J.* System analysis in hypertension: complementary role of physiologists and geneticists / J. Zicha, I. Vaneckova, J. Kunes // *Physiol Res*. – 2010. – Vol. 59. – P. 837–839.

УДК 612.12-005.4:616.12-008.46-089:615.837

Ю. І. Карпенко, д-р мед. наук, проф.,
О. В. Савельєва, канд. мед. наук, доц.,
О. В. Потапчук, канд. мед. наук, доц.,
О. І. Перстньов, канд. мед. наук, доц.,
О. В. Бліхар

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ КАРДІОЛОГІЧНОЇ УДАРНО-ХВИЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ ЯК ЗАСОБУ ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.12-005.4:616.12-008.46-089:615.837

Ю. І. Карпенко, О. В. Савельєва, О. В. Потапчук, О. І. Перстньов, О. В. Бліхар
ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ КАРДІОЛОГІЧНОЇ УДАРНО-ХВИЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ
ЯК ЗАСОБУ ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ
КАРДІОМІОПАТІЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У роботі представлені відомості про вплив методу кардіологічної ударно-хвильової терапії (КУХТ) на прихильність до лікування та на якість життя пацієнтів. Використання в комплексній терапії методу КУХТ підвищує прихильність хворих на ішемічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу до лікування і покращує якість життя за рахунок запланованих візитів пацієнтів, постійного контролю з боку лікаря, що в результаті об'єктивно поліпшує соматичний стан пацієнта.

Ключові слова: кардіологічна ударно-хвильова терапія, прихильність до лікування, ішемічна кардіоміопатія, цукровий діабет.