

## Генетичні детермінанти ліпідних аберацій у хворих на гіпертонічну хворобу

В. В. Буряк<sup>ID</sup>\*<sup>B,D</sup>, В. А. Візір<sup>ID</sup><sup>A,F</sup>, О. В. Деміденко<sup>ID</sup><sup>C,E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

аполіпопротеїн Е, генетичний поліморфізм, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 154-160

### \*E-mail:

buryak525@gmail.com

**Мета роботи** – дослідження генетичних детермінант ліпідних аберацій у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 310 хворих на ГХ. У всіх пацієнтів визначили однонуклеотидний поліморфізм аполіпопротеїну Е (АпоЕ) та компоненти ліпідного спектра крові.

**Результати.** Середні рівні загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і коефіцієнта атерогенності (КА) становили  $5,18 \pm 0,08$  ммоль/л,  $1,32 \pm 0,03$  ммоль/л,  $3,06 \pm 0,07$  ммоль/л,  $1,74 \pm 0,05$  ммоль/л та  $3,21 \pm 0,08$  од. відповідно. У хворих на ГХ генетичний поліморфізм АпоЕ представлений наявністю алелів E2 (13,26 %), E3 (93,87 %) та E4 (30,65 %), а також генотиповими варіантами E2/E2 (0,65 %), E2/E3 (10,97 %), E2/E4 (1,61 %), E3/E3 (57,74 %), E3/E4 (25,16 %) та E4/E4 (3,87 %). Порівняно з E2/E3 варіантом фіксували збільшення ЗХ і ЛПНЩ на 17,56 % ( $p < 0,05$ ) та 25,70 % ( $p < 0,01$ ) відповідно за наявності генотипу E2/E4, а також підвищення КА на 38,18 % ( $p < 0,05$ ) в гомозиготних носіїв E4. Гіпертензивні носії алеля E4 в гомозиготному варіанті характеризувалися елевацією сироваткового рівня ТГ на 20,23 % ( $p < 0,05$ ) проти гомозигот за E3, збільшенням ТГ і ЛПНЩ на 25,3 % ( $p < 0,05$ ) та 25,33 % ( $p < 0,05$ ) відповідно – проти E3/E4. Водночас порівняно з гетерозиготним варіантом E2/E4 спостерігали вірогідну редукцію концентрації ЗХ і ЛПНЩ на 12,90 % ( $p < 0,05$ ) і 15,69 % ( $p < 0,001$ ) відповідно у гомозиготних носіїв алеля E3, а також односпрямована динаміка аналогічних показників на 11,04 % ( $p < 0,05$ ) і 11,48 % ( $p < 0,05$ ) при верифікації генотипу E3/E4. Рівень ЛПВЩ не залежав від будь-якого варіанта генетичної гетерогенності АпоЕ.

**Висновки.** За даними верифікації однонуклеотидного поліморфізму АпоЕ, у хворих на ГХ найчастіше виявляють алель E3 (93,87 %) та його гомозиготний генотиповий варіант (57,74 %), в разі гетерозиготного варіанта ідентифікації переважає генотип E3/E4 (25,16 %). Наявність генотипу E2/E4 вірогідно асоціюється зі збільшенням сироваткової концентрації ЗХ і ЛПНЩ, а гомозиготний варіант за алелем E4 супроводжується елевацією рівнів ТГ, ЛПНЩ і КА.

### Key words:

apolipoprotein E, genetic polymorphism, essential hypertension, dyslipidemia.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (2), 154-160

## Genetic determinants of lipid aberrations in patents with essential hypertension

V. V. Buriak, V. A. Vizir, O. V. Demidenko

**Aim.** To reveal the relationship between apolipoprotein E gene polymorphism and lipid spectrum modification in patients with essential hypertension.

**Materials and methods.** The lipid spectrum components and apolipoprotein E gene polymorphism were analyzed in 310 patients with essential hypertension.

**Results.** The mean plasma levels of total cholesterol, high and low density lipoproteins, triglycerides and the atherogenic index were  $5.18 \pm 0.08$  mmol/l,  $1.32 \pm 0.03$  mmol/l,  $3.06 \pm 0.07$  mmol/l,  $1.74 \pm 0.05$  mmol/l and  $3.21 \pm 0.08$ , respectively. In patients with essential hypertension, the genetic polymorphism of apolipoprotein E was characterized by the alleles E2 (13.26 %), E3 (93.87 %) and E4 (30.65 %) presence. Based on single nucleotide polymorphism identification, there were defined the following genotypes: E2/E2 (0.65 %), E2/E3 (10.97 %), E2/E4 (1.61 %), E3/E3 (57.74 %), E3/E4 (25.16 %) and E4/E4 (3.87 %). Individuals with E2/E4 genotype had higher levels of total cholesterol (+17.56 %,  $P < 0.05$ ) and low density lipoproteins (+25.7 %,  $P < 0.01$ ), and atherogenic index was increased (+38.18 %,  $P < 0.05$ ) in E4/E4 carriers in comparison with E2/E3. Hypertensive E4/E4 carriers were found to have elevated plasma triglycerides (+20.23 %,  $P < 0.05$ ) in comparison with E3/E3, as well as increased triglycerides (+25.3 %,  $p < 0.05$ ) and very low density lipoproteins (+25.33 %,  $P < 0.05$ ) in comparison with E3/E4 carriers. E3/E3 and E3/E4 carriers demonstrated decrease in total cholesterol (-12.9 %,  $P < 0.05$ ) and (-11.04 %,  $P < 0.05$ ), respectively, as well as low density lipoproteins (-15.69 %,  $P < 0.001$ ) and (-11.48 %,  $P < 0.05$ ), respectively, as compared to E2/E4. The plasma content of high density lipoproteins was not dependent on ApoE genotype.

**Conclusions.** In patients with essential hypertension, the most common allele is E3 (93.87 %) and the E3/E3 genotype (57.74 %), while the E3/E4 genotype is 25.16 %. Presence of the E2/E4 genotype is significantly associated with the elevated total cholesterol and low density lipoproteins plasma levels, whereas the E4/E4 genotype is accompanied by the increased triglycerides, low density lipoproteins levels and atherogenic index.

## Генетические детерминанты липидных абераций у больных гипертонической болезнью

В. В. Буряк, В. А. Визир, А. В. Демиденко

**Цель работы** – исследование генетических детерминант липидных абераций у больных гипертонической болезнью (ГБ).

**Материалы и методы.** Обследовали 310 больных ГБ. Всем пациентам проведена идентификация однонуклеотидного полиморфизма аполипопротена Е (АпоЕ) и компонентов липидного спектра крови.

**Результаты.** Средние уровни общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и коэффициента атерогенности (КА) составляли  $5,18 \pm 0,08$  ммоль/л,  $1,32 \pm 0,03$  ммоль/л,  $3,06 \pm 0,07$  ммоль/л,  $1,74 \pm 0,05$  ммоль/л и  $3,21 \pm 0,08$  ед. соответственно. У больных ГБ генетический полиморфизм АпоЕ представлен наличием аллелей E2 (13,26 %), E3 (93,87 %) и E4 (30,65 %), а также генотипическими вариантами: E2/E2 (0,65 %), E2/E3 (10,97 %), E2/E4 (1,61 %), E3/E3 (57,74 %), E3/E4 (25,16 %) и E4/E4 (3,87 %). В сравнении с E2/E3 вариантом отмечено увеличение ОХ и ЛПНП на 17,56 % ( $p < 0,05$ ) и 25,70 % ( $p < 0,01$ ) соответственно при наличии генотипа E2/E4, а также повышение КА на 38,18 % ( $p < 0,05$ ) у гомозиготных носителей E4. Гипертензивные носители аллеля E4 в гомозиготном варианте характеризовались элевацией сывороточного уровня ТГ на 20,23 % ( $p < 0,05$ ) против гомозигот по E3, увеличением ТГ и ЛПНП на 25,3 % ( $p < 0,05$ ) и 25,33 % ( $p < 0,05$ ) соответственно – против E3/E4. Относительно гетерозиготного варианта E2/E4 отмечена достоверная редукция концентрации ОХ и ЛПНП на 12,90 % ( $p < 0,05$ ) и 15,69 % ( $p < 0,001$ ) соответственно у гомозиготных носителей аллеля E3, а также однонаправленная динамика аналогичных показателей на 11,04 % ( $p < 0,05$ ) и 11,48 % ( $p < 0,05$ ) при верификации генотипа E3/E4. Уровень ЛПВП не зависел от какого-либо варианта генетической гетерогенности АпоЕ.

**Выводы.** По данным верификации однонуклеотидного полиморфизма АпоЕ, у больных ГБ чаще всего определяли аллель E3 (93,87 %) и его гомозиготный генотипический вариант (57,74 %), в случае гетерозиготного варианта идентификации преобладает генотип E3/E4 (25,16 %). Наличие генотипа E2/E4 достоверно ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации ОХ и ЛПНП, тогда как гомозиготный вариант по аллелю E4 сопровождается элевацией уровней ТГ, ЛПНП и КА.

**Ключевые слова:** аполипопротеин Е, генетический полиморфизм, гипертоническая болезнь, дислипидемия.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 2(119).  
С. 154-160

За даними епідеміологічних досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до основних типів неінфекційних захворювань (НІЗ), що позиціонуються як хронічні патологічні стани й мають тривалий перебіг, а також є результатом впливу комбінації генетичних, фізіологічних, екологічних, поведінкових факторів тощо і становлять до 80 % у структурі смертності, належать серцево-судинна патологія, онкологічні хвороби та хронічні респіраторні захворювання, а також діабет, тягар яких є диспропорційно великим у країнах із низьким і середнім рівнем доходів, на які припадає понад три чверті летальних випадків від НІЗ у всьому світі (понад 85 % серед осіб віком від 30 до 70 років) [1]. До серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного ґенезу, які переважають у структурі загальної кардіо-васкулярної патології, належать ішемічна хвороба серця, церебро-васкулярна патологія, захворювання магістральних судин і периферичних артерій, артеріальна гіпертензія (АГ) [2,3]. За сучасною концепцією ВООЗ, найголовнішим метаболічним фактором (враховуючи нейрогуморальні механізми реалізації) ризику передчасної смерті є саме підвищення артеріального тиску (АТ) (у кожній п'ятій особі), за яким ідуть надлишкова маса тіла, ожиріння, гіперглікемія [4].

Загальносвітовий показник поширення АГ у дорослих осіб у 2014 р. становив 22 % [5]. Враховуючи показники «офісного» АТ, глобальна поширеність АГ у 2015 р. становила 1,13 млрд осіб, з них понад 150 млн – у країнах Центральної та Східної Європи [6]. Здійснивши багатфакторний аналіз загальної смертності, встановили: понад 7 % смертей у світі безпосередньо пов'язані з поєднанням АГ, тютюнопаління та високого рівня холестерину у крові [7]. Для пацієнтів з АГ щонайменше помірного рівня кардіо-васкулярного ризику або з уже наявною серцево-судинною патологією тільки зниження показників системного АТ не є оптимальним засобом редукції потенційного ризику фатальних ускладнень, тому ці особи потребують адитивного призначення статинів, приймання яких відповідає додатковому зниженню ризику виникнення інфаркту міокарда (на 30 %) та інсульту (на 25 %) навіть за умов адекватного контролю АТ [8].

Безперечно, застосування гіполіпідемічних та антигіпертензивних компонентів терапії у стратегії профілактики ССЗ на загальнопопуляційному рівні є економічно вигідним і цілком обґрунтованим в осіб високого ризику

[9–11], але чимала частина таких пацієнтів не досягає терапевтичних цілей [12,13]. Офіційні статистичні дані свідчать, що у 2016 р. в Україні наявність НІЗ (на частку яких припадав 91 % випадків загальної летальності при загальносвітовому показнику в 71 %) відповідала підвищенню ризику передчасної смерті в популяції віком 30–70 років до 35 % і 16 % в осіб чоловічої та жіночої статі відповідно саме внаслідок кардіо-васкулярних захворювань (63 %), а безпосередньо АГ – у чоловіків і жінок у 35 % та 30 % відповідно, посідаючи друге місце після тютюнопаління та ожиріння [14].

Встановлено, що певні генетичні маркери асоційовані з підвищенням ризику ССЗ, але ними їхнє практичне застосування не рекомендоване у клінічній практиці через відсутність погодженого консенсусу щодо того, які саме гени та відповідні однонуклеотидні поліморфізми мають бути включені до генетичної панелі та який метод слід використовувати для розрахунку генетичного ризику. Але можливість використання цих маркерів як предикторів кардіо-васкулярних подій поряд із традиційними факторами ризику доведено в майже половині досліджень у цій галузі, зокрема показана ефективність генетичного скринінгу при гіперхолестеринемії як ключового фактора розвитку ССЗ [15]. Тому наступні дослідження мають на меті оцінити потенціал широкого спектра генетичних чинників для оптимізації прогнозування ризику ССЗ.

Як відомо, ліпіди плазми крові циркулюють в асоціації з різними протеїнами, зокрема аполіпопротеїнами [15]. За сучасними настановами з питань дисліпідемії, для діагностики специфічних генетично зумовлених гіперліпідемій розглядають доцільність генотипування аполіпопротеїну Е (АпоЕ) [16–18], що є одним із ключових регуляторів рівня ліпідів плазми крові [19] і найчастіше представлений трьома ізоформами (АпоЕ2, АпоЕ3 та АпоЕ4). З позиції біомедицини, технологічна революція, що нині відбувається у сфері охорони здоров'я, щодо зміни уявлень про етіопатогенез і лікування захворювань людства, пов'язана з досягненнями в галузях біології, фармакології, молекулярної медицини та генетики [20].

Молекулярно-генетичні дослідження у світі сучасного пошуку новітніх детермінант неінфекційних захворювань, що підтверджується сталою динамікою патентування аналогічних розробок за попередні 5 років, можна вважати своєчасними й актуальними, оскільки на загальнодержавному рівні більш-менш фундамен-

тальні дослідження з цього питання не здійснювали. За останні 10 років у фахових наукових виданнях України трапляються поодинокі публікації [21] щодо цього питання, а отже потенційно воно має наукову новизну та практичну цінність.

Отже, враховуючи глобальні настанови з профілактики ССЗ, що передбачають застосування заходів щодо елімінації або мінімізації впливу факторів ризику цієї патології на загальнопопуляційному й індивідуальному рівнях [22], доцільним та актуальним є визначення особливостей генетичного поліморфізму АпоЕ у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) для оптимізації прогнозування та лікування дисліпидемії.

### Мета роботи

Визначити генетичні детермінанти ліпідних аберацій у хворих на гіпертонічну хворобу.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 310 повнолітніх осіб із верифікованою ГХ [8], які протягом 2018–2019 рр. перебували на стаціонарному лікуванні або під амбулаторним спостереженням в умовах КНП «Міська лікарня № 7» Запорізької міської ради. Залучаючи хворих у дослідження, використовували критерії: вік понад 18 років, верифікована гіпертонічна хвороба, підписана інформована згода. Критерії виключення: вторинні артеріальні гіпертензії, патологічні стани, що впливають на метаболізм холестерину (крім цукрового діабету), попереднє приймання гіполіпідемічних засобів, наявність супутньої хвороби Альцгеймера.

Аналізуючи клініко-анамнестичні та демографічні характеристики обстежених осіб, виявили, що середній вік хворих на ГХ і тривалість анамнезу захворювання становили  $56,11 \pm 0,68$  [54,78; 57,45] року та  $6,51 \pm 0,48$  [5,57; 7,44] року відповідно; рівні систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) –  $141,33 \pm 1,34$  [138,7; 143,96] мм рт. ст. і  $87,62 \pm 0,79$  [86,06; 89,17] мм рт. ст. відповідно; переважали чоловіки – 177 (57,1 %) осіб. Крім того, середній рівень загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) та коефіцієнта атерогенності (КА) відповідав значенням  $5,18 \pm 0,08$  [5,02; 5,34] ммоль/л,  $1,32 \pm 0,03$  [1,27; 1,37] ммоль/л,  $3,06 \pm 0,07$  [2,92; 3,2] ммоль/л,  $0,79 \pm 0,02$  [0,75; 0,83] ммоль/л,  $1,74 \pm 0,05$  [1,64; 1,83] ммоль/л та  $3,21 \pm 0,08$  [3,05; 3,38] од. відповідно.

Рівень системного АТ визначали за результатами вимірювання «офісних» показників САТ і ДАТ за методикою Короткова [23] та за рекомендаціями Європейського співтовариства кардіологів [8]. Для визначення однонуклеотидного поліморфізму АпоЕ та компонентів ліпідного спектра в усіх пацієнтів натще брали зразки крові з вени. Серед показників ліпідного спектра за допомогою клінічного біохімічного автоматичного аналізатора «Собас с311» діагностичної лабораторії «Брайт-Біо» (м. Запоріжжя, Україна) та відповідних реактивів визначили сироваткові рівні ЗХ, ЛПВЩ та ТГ. Рівень ЛПДНЩ верифікований за співвідношенням [ТГ/2,2], ЛПНЩ – за

формулою [ЗХ-ЛПВЩ-ЛПДНЩ] і КА – за формулою [(ЗХ-ЛПВЩ)/ЛПВЩ] [24]. Варіанти генетичного поліморфізму АпоЕ верифікували, використовуючи ампліфікатор «Thermal Cycler CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems», а також SNP-ідентифікатори (rs7412 та rs429358) в умовах навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології. Наявність відповідного генотипу АпоЕ визначали на підставі порівняння результатів однонуклеотидного поліморфізму [25]. Ідентифікацію лабораторних параметрів виконали в рамках чинних програм спільних наукових досліджень із кафедрою внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету.

Статистично результати опрацювали, використовуючи рекомендовані для медико-біологічних досліджень методики [26], які відповідають критеріям доказової медицини, із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Дані наведені як середнє арифметичне та стандартна помилка, а також 95 % довірчий інтервал. Значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати

Встановили, що у хворих на ГХ генетичний поліморфізм АпоЕ представлений наявністю алелів E2 ( $n = 41$ , 13,26 %), E3 ( $n = 291$ , 93,87 %) та E4 ( $n = 95$ , 30,65 %) (табл. 1).

На підставі ідентифікації однонуклеотидного поліморфізму АпоЕ верифікували генотипові варіанти: E2/E2 ( $n = 2$ , 0,65 %), E2/E3 ( $n = 34$ ; 10,97 %), E2/E4 ( $n = 5$ ; 1,61 %), E3/E3 ( $n = 179$ ; 57,74 %), E3/E4 ( $n = 78$ ; 25,16 %) та E4/E4 ( $n = 12$ ; 3,87 %). Отже, у хворих на ГХ виявили домінують гомозиготних варіантів АпоЕ ( $n = 193$ ; 62,26 %), більшість із них мала алель E3 і генотип E3/E3 (92,75 %). Ця тенденція зберігалася незалежно від статі та віку пацієнтів, але повний спектр генотипів АпоЕ притаманний тільки особам віком від 60 до 74 років, які становили третину групи спостереження ( $n = 105$ ; 33,87 %). З іншого боку, гетерозиготні індивідууми так само характеризувалися наявністю переважно алеля E3 ( $n = 112$ ; 95,73 %), але варіанта генотипу E3/E4 ( $n = 78$ , 66,67 %).

Вміст компонентів ліпідного спектра не мав статистично значущої різниці залежно від наявності гомо- чи гетерозиготних варіантів поліморфізму АпоЕ, але спостерігали тенденцію до збільшення рівнів ЗХ, ЛПНЩ і КА, а також редукції вмісту ЛПВЩ від E2 до E3 та E4. Вагоміші розбіжності показників ліпідного спектра встановили залежно від наявності специфічного фенотипового варіанта АпоЕ. Так, порівняно з E2/E3 варіантом зафіксували збільшення ЗХ і ЛПНЩ на 17,56 % ( $p < 0,05$ ) та 25,7 % ( $p < 0,01$ ) відповідно за наявності генотипу E2/E4, а також підвищення показника КА на 38,18 % ( $p < 0,05$ ) у гомозиготних носіїв E4. Гіпертензивні носії алеля E4 в гомозиготному варіанті характеризувалися елевацією сироваткового рівня ТГ на 20,23 % ( $p < 0,05$ ) проти гомозигот за E3, збільшенням ТГ і ЛПНЩ на 25,3 % ( $p < 0,05$ ) та 25,33 % ( $p < 0,05$ ) відповідно – проти E3/E4. Порівняно з гетерозиготним варіантом E2/E4 спостерігали вірогідну

**Таблиця 1.** Показники ліпідного спектра плазми крові залежно від варіантів генотипу аполіпопротеїну Е у хворих на гіпертонічну хворобу

Компоненти ліпідного спектра	Варіанти генотипів АпоЕ					Δ, %
	E2/E3 (n = 34)	E2/E4 (n = 5)	E3/E3 (n = 179)	E3/E4 (n = 78)	E4/E4 (n = 12)	
	1	2	3	4	5	
ЗХ, ммоль/л	5,01 ± 0,22 [4,58–5,45]	5,89 ± 0,27 [5,36–6,42]	5,13 ± 0,11 [4,91–5,34]	5,24 ± 0,16 [4,93–5,56]	5,65 ± 0,36 [4,96–6,35]	Δ <sub>1-2</sub> +17,56 (p < 0,05) Δ <sub>2-3</sub> -12,9 (p < 0,05) Δ <sub>2-4</sub> -11,04 (p < 0,05)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,84 ± 0,21 [2,44–3,25]	3,57 ± 0,08 [3,41–3,73]	3,01 ± 0,10 [2,82–3,2]	3,16 ± 0,14 [2,88–3,45]	3,55 ± 0,36 [2,83–4,26]	Δ <sub>1-2</sub> +25,7 (p < 0,01) Δ <sub>2-3</sub> -15,69 (p < 0,001) Δ <sub>2-4</sub> -11,48 (p < 0,05)
ТГ, ммоль/л	1,80 ± 0,19 [1,48–2,12]	2,19 ± 0,58 [1,06–3,32]	1,73 ± 0,07 [1,6–1,86]	1,66 ± 0,09 [1,48–1,83]	2,08 ± 0,15 [1,78–2,38]	Δ <sub>3-5</sub> +20,23 (p < 0,05) Δ <sub>1-5</sub> +25,3 (p < 0,05)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,82 ± 0,07 [0,67–0,96]	0,99 ± 0,26 [0,48–1,51]	0,79 ± 0,03 [0,73–0,85]	0,75 ± 0,04 [0,67–0,83]	0,94 ± 0,07 [0,81–1,08]	Δ <sub>4-5</sub> +25,33 (p < 0,05)
КА, од.	2,96 ± 0,24 [2,49–3,43]	3,51 ± 0,33 [2,88–4,15]	3,19 ± 0,12 [2,96–3,41]	3,24 ± 0,16 [2,93–3,55]	4,09 ± 0,44 [3,22–4,96]	Δ <sub>1-5</sub> +38,18 (p < 0,05)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,07 [1,22–1,49]	1,33 ± 0,09 [1,14–1,51]	1,33 ± 0,04 [1,26–1,4]	1,31 ± 0,05 [1,22–1,4]	1,16 ± 0,08 [1,01–1,31]	

редукцію концентрації ЗХ і ЛПНЩ на 12,9 % (p < 0,05) і 15,69 % (p < 0,001) у гомозиготних носіїв алеля Е3, а також односпрямовану динаміку відповідних показників на 11,04 % (p < 0,05) і 11,48 % (p < 0,05) при верифікації генотипу Е3/Е4. Відзначимо, що у хворих на ГХ рівень ЛПВЩ не залежав від будь-якого варіанта генетичної гетерогенності АпоЕ.

## Обговорення

Аналізуючи клініко-демографічні дані пацієнтів, встановили, що серед гіпертензивних пацієнтів переважають чоловіки. Це можна пояснити як особливостями вибірки, так і збільшенням поширеності захворювання у них. Середній вік хворих на ГХ загалом відповідає загальновідомим епідеміологічним даним з АГ, зівставний із загальносвітовим показником [23]. Тривалість анамнезу захворювання порівняно з попередніми дослідженнями [27] має тенденцію до зменшення та майже не змінюється з віком за результатами регресійного аналізу, що за наявності популяційної вибірки більшої статистичної потужності можна пояснити тільки незадовільним станом питання щодо своєчасності верифікації підвищеного АТ, пізнім зверненням пацієнтів за допомогою тощо, зумовлюючи погіршення прогностичних характеристик або збільшенням відсотка пацієнтів з уперше діагностованою гіпертензією. Середні значення системного АТ відповідають критеріям формування ізольованої систолічної АГ I ступеня. Враховуючи вік пацієнтів, це можна аргументувати ініціацією процесів атерогенезу магістральних артерій. Крім того, виявлені біохімічні аберації підтверджують асоціацію АГ із формуванням несприятливого ліпідного профілю зі збільшенням його атерогенного потенціалу.

Частота виявлення генотипів та алелей гена АпоЕ у хворих на ГХ загалом відповідає загальнопопуляційному рівню та узгоджується з відомими раніше даними [19]. Так, за результатами аналізу однонуклеотидного поліморфізму наявність алелів Е2, Е3 і Е4 виявили у 13,26 %, 93,87 % та 30,65 % хворих відповідно, що підтверджує переважну поширеність єдиного «нормального» алеля Е3 в загальній євразійській популяції на рівні понад 70 % [28,29]. Спроба верифікації так званих «мутантних» алелів АпоЕ потребує розширення діапазону групи спостереження. Як наслідок, співвідношення виявлених варіантів генотипу Е2/Е2, Е2/Е3, Е2/Е4, Е3/Е3, Е3/Е4 та Е4/Е4 становило

0,006 : 0,110 : 0,016 : 0,577 : 0,252 : 0,039. Різниця частоти генетичного поліморфізму АпоЕ оцінена як вірогідна (p = 0,001) за результатами розрахунку критерію Пірсона ( $\chi^2$ ). Незважаючи на генетичну гетерогенність популяції, переважали гомозиготні варіанти комбінації алелів (62,26 %), серед них 92,75 % становив генотип Е3/Е3. Аналогічну ситуацію спостерігали у групі гетерозиготних носіїв алелів АпоЕ, а генотип Е2/Е2 зафіксований лише в поодиноких випадках у представників обох статей. Така закономірність розподілу алелів і генотипів АпоЕ у хворих на ГХ зберігалася незалежно від віку та статі, чим можна підтвердити клінічну одноманітність, кількісну достатність і репрезентативність наведеної вибірки. Відзначимо також наявність повного спектра поліморфізму АпоЕ тільки в осіб похилого віку, що потребує продовження вивчення для можливого пояснення феномена. Наведені особливості можуть бути специфічною ознакою тільки гіпертензивних хворих.

Оскільки не встановили вірогідну різницю показників ліпідного спектра в обстежених осіб між гетеро- та гомозиготними варіантами генотипів АпоЕ, можна припустити, що тип наслідування не впливає на формування ліпідних аберацій. З іншого боку, не виявили вірогідну різницю між цими показниками, враховуючи окремі типи алелів, що свідчить про необхідність підсилення статистичної потужності результатів шляхом збільшення обсягу вибірки. Однак спостерігали тенденцію до підвищення рівнів ЗХ, ЛПНЩ та КА, а також редукції вмісту ЛПВЩ від Е2 до Е3 та Е4, що частково узгоджується з попередніми даними [21,30] і підтверджує наявність найбільш атерогенного потенціалу сироватки в носіїв алеля Е4, а наявність алеля Е2 асоціюється з відносно сприятливим профілем метаболізму ліпопротеїдів.

Враховуючи низький відсоток виявлення генотипу Е2/Е2 у хворих на ГХ, асоційовані з ними показники виключені з наступного статистичного аналізу. Однак наявність альтернативних варіантів генотипу АпоЕ зумовила суттєвіші відмінності показників, які досліджували. Так, генотип Е2/Е4 виявився найнесприятливішим за показником ЛПНЩ (менше – за рівнем ЗХ) порівняно іншими гетерозиготами і з найпоширенішим гомозиготним варіантом Е3/Е3, що підтверджує показаний раніше атерогенний потенціал комбінації алелів Е2 та Е4 [21,28]. Щодо рівня ТГ і значень КА, найбільш «агресивною» виявилася гомозиготна комбінація алеля Е4. Це вказує на підвищення атерогенного потенціалу сироватки крові у хворих на ГХ унаслідок гіпертригліцеридемії та асоці-

йованої з нею елевації ЛПДНЩ. Відсутність вірогідних відмінностей ЛПВЩ у хворих із різними генотипами ApoE дає змогу припустити, що останній не відіграє ключову роль у метаболізмі антиатерогенних компонентів ліпідного спектра або рівень ЛПВЩ є незалежною від варіанта наслідування категорією.

## Висновки

1. За даними верифікації однонуклеотидного поліморфізму ApoE, у хворих на ГХ найчастіше виявляють аallel E3 (93,87 %) та його гомозиготний генотиповий варіант (57,74 %), у разі гетерозиготного варіанта ідентифікації переважає генотип E3/E4 (25,16 %).

2. Наявність генотипу E2/E4 вірогідно асоціюється зі збільшенням сироваткової концентрації ЗХ і ЛПНЩ, а гомозиготний варіант за алелем E4 супроводжується елевацією рівнів ТГ, ЛПНЩ і КА.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження впливу генетичного поліморфізму ApoE на формування дисліпідемії у хворих на ГХ сприятиме розробленню відповідної прогностичної моделі, а також диференційному підходу до вибору гіполіпідемічної терапії для оптимізації лікування порушень ліпідного обміну.

## Фінансування

Дослідження частково показує результати виконання запланованої дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук «Прогностичне значення генетичного поліморфізму Apo-E ліпопротеїну в формуванні дисліпідемії та способи її корекції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії» доцента кафедри внутрішніх хвороб 2 ЗДМУ та НДР кафедри внутрішніх хвороб 2 ЗДМУ «Вплив коморбідних станів на перебіг серцево-судинних захворювань: клініко-патогенетичні, структурно-функціональні та лікувально-прогностичні аспекти», № державної реєстрації 0119U100452 (2019–2024).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflict of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 29.08.2019

Прийнято до друку / Accepted: 09.09.2019

## Відомості по авторів:

Буряк В. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-1343-2430

Візір В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-5486-2963

Деміденко О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-8431-037X

## Information about authors:

Buriak V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Vizir V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Demidenko O. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Буряк В. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Демиденко А. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственного медицинского университета, Украина.

## Список литературы

- [1] Noncommunicable diseases // *World Health Organization*. 2018; URL : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- [2] Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control / ed. : S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. World Health Organization, 2011. 164 p. [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/)
- [3] Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 42. P. 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [4] Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / M. H. Forouzanfar et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 388. Issue 10053. P. 1659-1724. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31679-8)
- [5] Global status report on noncommunicable diseases 2014 // *World Health Organization*. 2014. URL : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>
- [6] Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants / B. Zhou et al. *The Lancet*. 2017. Vol. 389. Issue 10064. P. 37-55. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31919-5)
- [7] Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis / M. A. Suchard et al. *The Lancet*. 2019. Vol. 394. Issue 10211. P. 1816-1826. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32317-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32317-7)
- [8] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [9] Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study / A. McConnachie et al. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. Issue 5. P. 290-298. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy232>
- [10] Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach / H. Mistry et al. *British Medical Journal Open*. 2012. Vol. 2. Issue 5. P. e001029. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001029>
- [11] Explaining the Decline in Coronary Heart Disease Mortality in Portugal Between 1995 and 2008 / M. Pereira et al. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013. Vol. 6. Issue 6. P. 634-642. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.113.000264>
- [12] Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study / J. R. Banegas et al. *European Heart Journal*. 2011. Vol. 32. Issue 17. P. 2143-2152. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr080>
- [13] Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project / D. De Smedt et al. *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. Issue 22. P. 2865-2872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs210>
- [14] Noncommunicable diseases country profiles 2018 // *World Health Organization*. 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>
- [15] 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 29. P. 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [16] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 39. P. 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [17] Refinement of Variant Selection for the LDL Cholesterol Genetic Risk Score in the Diagnosis of the Polygenic Form of Clinical Familial Hypercholesterolemia and Replication in Samples from 6 Countries /

- M. Futema et al. *Clinical Chemistry*. 2015. Vol. 61. Issue 1. P. 231-238. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.231365>
- [18] The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management / R. A. Hegele et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014. Vol. 2. Issue 8. P. 655-666. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70191-8)
- [19] Буряк В. В., Визир В. А. Генетический полиморфизм аполипопротеинов: прогностическое значение детекции и перспективы клинической аппликации. *Молодий вчений*. 2016. № 10. С. 49-53. URL : <http://molodyvycheny.in.ua/files/journal/2016/10/12.pdf>
- [20] Кутько І. І., Матушенко І. Ю. Перспективи розвитку біомедицини на основі NBIC-технологій в країнах світу і Україні. *Новини медицини та фармації*. 2016. № 3. С. 16-19. URL : <http://www.mif-ua.com/archive/article/42492>
- [21] Ковалева О. Н., Беловол А. Н., Виноградова С. В. Роль ε2/ε3/ε4-поллиморфизма гена аполипопротеина E в развитии дислипидопротеинемии и атеросклероза (обзор литературы). *Журнал АМН України*. 2008. Т. 14. № 2. С. 218-234.
- [22] A Dictionary of Epidemiology / ed. M. S. Porta. 6th ed. New York : Oxford University Press, 2014. 376 p.
- [23] Артеріальна гіпертензія: клінічна настанова : затв. наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012. URL : [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_arterijpert.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_arterijpert.pdf)
- [24] Hickman, P. E. Recommendations for lipid testing and reporting by Australian pathology laboratories. *Pathology*. 2007. Vol. 39. Issue 3. P. 297-298. <https://doi.org/10.1080/00313020701358129>
- [25] APOE. SNPedia, 2019. URL : <https://www.snpedia.com/index.php/APOE>
- [26] Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцова У. В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. *Проблемы эндокринологии*. 2009. Т. 55. № 5. С. 48-55. <https://doi.org/10.14341/probl200955548-55>
- [27] Буряк В. В. Липідний спектр та вміст гомоцистеїну у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з патологією екстракраніальних артерій : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Запорізь. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2011. 20 с.
- [28] Поллиморфизм гена аполипопротеина E и атеросклероз / М. И. Воевода и др. *Атеросклероз*. 2008. Т. 4. № 1. С. 11-26.
- [29] Малашенкова И. К., Крынский С. А., Мамашина М. В., Дидковский Н. А. Поллиморфизм гена APOE: влияние аллеля APOE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20. № 3. С. 303-312. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-312>
- [30] Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, and all-cause and cause-specific mortality in 105949 individuals from a white general population cohort / K. L. Rasmussen, A. Tybjaerg-Hansen, B. G. Nordestgaard, R. Frikke-Schmidt. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 33. P. 2813-2824. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz402>
- References**
- [1] World Health Organization. (2018, June 1). *Noncommunicable diseases*. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/non-communicable-diseases>
- [2] Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. (Eds.). (2011). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization. [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/)
- [3] Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37(42), 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [4] Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Anderson, H. R., Bhutta, Z. A., Biryukov, S., Brauer, M., Burnett, R., Cercy, K., Charlson, F. J., Cohen, A. J., Dandona, L., Estep, K., Ferrari, A. J., Frostad, J. J., Fullman, N., Gething, P. W., Godwin, W. W., Griswold, M., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1659-1724. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31679-8)
- [5] World Health Organization. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>
- [6] Zhou, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., Singh, G., Hajifathalian, K., Bennett, J. E., Taddei, C., Bilano, V., Carrillo-Larco, R. M., Djalalinia, S., Khatibzadeh, S., Lugo, C., Peykari, N., Zhang, W. Z., Lu, Y., ... Zuhiga Cisneros, J. (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *The Lancet*, 389(10064), 37-55. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31919-5)
- [7] Suchard, M. A., Schuemie, M. J., Krumholz, H. M., You, S. C., Chen, R., Pratt, N., Reich, C. G., Duke, J., Madigan, D., Hripcsak, G., & Ryan, P. B. (2019). Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *The Lancet*, 394(10211), 1816-1826. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32317-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32317-7)
- [8] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Brady, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [9] McConnachie, A., Walker, A., Robertson, M., Marchbank, L., Peacock, J., Packard, C. J., Cobbe, S. M., & Ford, I. (2014). Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *European Heart Journal*, 35(5), 290-298. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd232>
- [10] Mistry, H., Morris, S., Dyer, M., Kotseva, K., Wood, D., & Buxton, M. (2012). Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *British Medical Journal Open*, 2(5), Article e001029. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001029>
- [11] Pereira, M., Azevedo, A., Lunet, N., Carreira, H., O'Flaherty, M., Capewell, S., & Bennett, K. (2013). Explaining the Decline in Coronary Heart Disease Mortality in Portugal Between 1995 and 2008. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 6(6), 634-642. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.113.000264>
- [12] Banegas, J. R., Lopez-Garcia, E., Dallongeville, J., Guallar, E., Halcox, J. P., Borghi, C., Masso-Gonzalez, E. L., Jimenez, F. J., Perk, J., Steg, P. G., De Backer, G., & Rodriguez-Artalejo, F. (2011). Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *European Heart Journal*, 32(17), 2143-2152. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr080>
- [13] De Smedt, D., Kotseva, K., De Bacquer, D., Wood, D., De Backer, G., Dallongeville, J., Seppo, L., Pajak, A., Reiner, Z., Vanuzzo, D., Georgiev, B., Gotcheva, N., & Annemans, L. (2012). Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *European Heart Journal*, 33(22), 2865-2872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs210>
- [14] World Health Organization. (2018). *Noncommunicable diseases country profiles 2018*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>
- [15] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. -T., Corrà, L., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Lechen, M.-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [16] Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Z., Riccardi, G., Taskiran, M. -R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W. M. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., & Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [17] Futema, M., Shah, S., Cooper, J. A., Li, K., Whittall, R. A., Sharifi, M., Goldberg, O., Drogari, E., Mollaki, V., Wiegman, A., Defeseche, J., D'Agostino, M. N., D'Angelo, A., Rubba, P., Fortunato, G., Walus-Miarka, M., Hegele, R. A., Aderayo Bamimore, M., Durst, R., ... Humphries, S. E. (2015). Refinement of Variant Selection for the LDL Cholesterol Genetic Risk Score in the Diagnosis of the Polygenic Form of Clinical Familial Hypercholesterolemia and Replication in Samples from 6 Countries. *Clinical Chemistry*, 61(1), 231-238. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.231365>
- [18] Hegele, R. A., Ginsberg, H. N., Chapman, M. J., Nordestgaard, B. G., Kuivenhoven, J. A., Aversa, M., Borén, J., Bruckert, E., Catapano, A. L., Descamps, O. S., Hovingh, G. K., Humphries, S. E., Kovanen, P. T., Masana, L., Pajukanta, P., Parhofer, K. G., Raal, F. J., Ray, K. K., Santos, R. D., ... Wiklund, O. (2014). The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(8), 655-666. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70191-8)
- [19] Buriak, V. V., & Vizir, V. A. (2016). Генетический полиморфизм аполипопротеинов: прогностическое значение детекции и перспективы клинической

- aplikatsii [Apolipoprotein genetic polymorphism: detection prognostic value and clinical application perspectives]. *Molodyi vchenyi*, (10), 49-53. <http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2016/10/12.pdf> [in Russian].
- [20] Kutko, I. I., & Matiushenko, I. Yu. (2016). Perspektivy rozvytku biomedycyny na osnovi NBIC-tehnolohii v krainakh svitu i Ukraini [Prospects for the development of biomedicine based on NBIC technologies in countries around the world and in Ukraine]. *Novyny medycyny ta farmatsii*, (3), 16-19. <http://www.mif-ua.com/archive/article/42492> [in Ukrainian].
- [21] Kovaleva, O. N., Belovol, A. N., & Vinogradova, S. V. (2008). Rol'  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -polimorfizma gena apolipoproteina E v razvittii dislipoproteinemii i ateroskleroza (obzor literatury) [Role of  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -polymorphism of apolipoprotein gene in the development of dyslipoproteinemia and atherosclerosis (review of literature)]. *Zhurnal AMN Ukrainy*, 14(2), 218-234 [in Russian].
- [22] Porta, M. S. (Ed.). (2014). *A Dictionary of Epidemiology* (6th ed.). Oxford University Press.
- [23] Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy, & Asotsiatsiia kardiologiv Ukrainy. (2017). *Arterialna hipertenzia: klinichna nastanova: zatv. nakazom MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 roku № 384*. [Arterial hypertension: clinical guideline. Approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine from May 24, 2012 № 384]. [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf) [in Ukrainian].
- [24] Hickman, P. E. (2007). Recommendations for lipid testing and reporting by Australian pathology laboratories. *Pathology*, 39(3), 297-298. <https://doi.org/10.1080/00313020701358129>
- [25] (2019, November 5). APOE. SNPedia. <https://www.snpedia.com/index.php/APOE>
- [26] Rummyantsev, P. O., Saenko, V. A., & Rummyantseva, U. V. (2009). Statisticheskie metody analiza v klinicheskoi praktike. Chast' I. Odnomernyi statisticheskii analiz [Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 1. Univariate statistical analysis]. *Problemy endokrinologii*, 55(5), 48-55. <https://doi.org/10.14341/probl200955548-55> [in Russian].
- [27] Buriak, V. V. (2011). *Lipidnyi spektr ta vmist homotsysteinu u khvorykh z arterialnoi hipertenzieiu, asotsiovanoiu z patolohieiu ekstrakraniialnykh arterii*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Lipid spectre and homocysteine content in patients with arterial hypertension, associated with extracranial arteries pathology]. (Extended abstract of candidate's thesis). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [28] Voevoda, M. I., Schakhtschneider, E. V., Maximov, V. N., Kulikov, I. V., & Romashchenko, A. G. (2008). Polimorfizm gena apolipoproteina E i ateroskleroz [Polymorphism of apolipoprotein E gene and atherosclerosis]. *Ateroskleroz*, 4(1), 11-26. [in Russian].
- [29] Malashenkova, I. K., Krynskiy, S. A., Mamoshina, M. V., & Didkovskiy, N. A. (2018). Polimorfizm gena APOE: vliyanie alleleya APOE4 na sistemnoe vospalenie i ego rol' v patogeneze bolezni Al'tsgeimera [ApoE gene polymorphism: the impact of ApoE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Medical Immunology]. *Meditsinskaya immunologiya*, 20(3), 303-312. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-312> [in Russian].
- [30] Rasmussen, K. L., Tybjærg-Hansen, A., Nordestgaard, B. G., & Frikke-Schmidt, R. (2019). Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, and all-cause and cause-specific mortality in 105949 individuals from a white general population cohort. *European Heart Journal*, 40(33), 2813-2824. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz402>