

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»**

РУЖАНСЬКА ВІТА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.12-008.331.1-055.1:616.12-008.46:577.12

**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АТ1-РЕЦЕПТОРІВ В ДІАГНОСТИЧНІЙ
ТА ПРОГНОСТИЧНІЙ ІНФОРМАТИВНОСТІ ГАЛЕКТИНУ-3 ТА
МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ
ХВОРОБИ У ЧОЛОВІКІВ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Жебель Вадим Миколайович**,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ
України, завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2,
м. Вінниця

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Березін Олександр Євгенович**,
Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри
внутрішніх хвороб № 2, м. Запоріжжя

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Міщенко Лариса
Анатоліївна**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут
кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних
наук України, завідувач відділу гіпертонічної хвороби, м. Київ

Захист відбудеться «19» листопада 2019 року о 12.00 годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний
науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»
Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного
Ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи
«Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151,
м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2019 року.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**

Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гіпертонічна хвороба (ГХ) - мультифакторіальне захворювання, у виникненні якого одну з головних ролей відіграють генетичні чинники [Wang Y., Wang J., 2018]. При цьому, показник смертності внаслідок гіпертонічної хвороби переважає серед чоловіків віком до 60 років при порівнянні із відповідними показниками смертності серед жінок [Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2012].

Особливо небезпечним для життя ускладненням ГХ є хронічна серцева недостатність (ХСН). Асимптоматична діастолічна дисфункція у популяції США (вік пацієнтів 67 років) реєструється у 28%, а у Європі (вік пацієнтів 58 років) – 27%. 17-25% пацієнтів у яких діагностовано ХСН помирають протягом 12 міс. після госпіталізації [Epina T.N. et al., 2018]. Успіх в своєчасній профілактиці, діагностиці і лікуванні ГХ та ХСН, що виникла на її тлі, нерозривно пов'язаний із своєчасною діагностикою їх виникнення та прогресування [Dickstein K. et al., 2008]. З цією метою застосовуються біомаркери які підвищують ймовірність встановлення точного діагнозу при незначній кількості клінічних симптомів. Вони також можуть допомогти відібрати осіб для подальшого поглибленого клінічного обстеження в тому числі ехокардіографічного та уточнення важкості хвороби і прогнозування ефективності антигіпертензивної терапії та лікування ХСН.

Одним із нових біомаркерів є галектин-3 [Pereira A. R., Falcao L.M., 2015]. Він максимально продукується сполучною тканиною і може бути однією з можливих ланок патогенезу розвитку серцевої недостатності між процесами запалення та фіброзу [De Filippi C.R., 2010]. Експресія галектину-3 підвищується у пацієнтів з збереженою і зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) не залежно від причин розвитку серцевої недостатності [De Boer R.A. et al., 2009]. Рівень галектину-3 у плазмі крові найбільше корелює з ризиком виникнення смертельних результатів та повторної госпіталізації у пацієнтів з ХСН [Milting H. et al., 2008]. Ефективність та інформативність нових біомаркерів має бути підтвердженою паралельною динамікою добре відомих показників до яких відносять плазмовий рівень мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) [Bayes-Genis A. et al., 2007; Gunstad J. et al., 2006; Jaba I.M. et al., 2019; Lim T.K. et al., 2007; Macdonald M.R. et al., 2008; Wang T.J. et al., 2007]. Відомо, що концентрація останнього зростає не тільки при ХСН, але й при ГХ [Гефтер Ю.О., Жебель В.М., 2006; Старжинська О.Л., Жебель В.М., 2005; Nakamura M., 2002]. У галектина-3 нижчий діагностичний рівень, але вищий прогностичний порівняно з натрійуретичним пептидом МНУП/NT-proBNP при ХСН, що особливо актуально для пацієнтів з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [Abela Mark, 2013]. Існує думка, що вивчення змін комбінації біомаркерів може дати більше переваг для створення найбільш адекватної діагностичної та прогностичної моделі у пацієнтів з ХСН [De Beradinis V., Januzzi J.L. Jr., 2012]. Однак, є проблема інформативності біомаркерів при носійстві певних варіантів генів, що можуть впливати як на виникнення та перебіг патологічних процесів, що маркуються так і на експресію самих біомаркерів.

Зокрема це стосується генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

(РААС), яка є одним з провідних регуляторів судинного тонуусу та водно-електролітного балансу в організмі людини. Встановлений та описаний зв'язок поліморфних варіантів рецепторів до ангіотензину II першого типу (АТ1-Р) з виникненням ГХ та гіпертрофії ЛШ у мешканців Франції [Bonnaardeaux A. et al., 1994], Австралії [Wang J.L. et al., 2010; Wang W.Y. et al., 1997], Москви [Чистяков Д.А. и др., 2000], Японії [Takami S. et al., 1998], в Україні – серед жителів Полтави [Кайдашев И.П. и др., 2004], Вінницької [Жебель В. М. та ін., 2009] та Одеської областей [Тихонова С.А., 2008], Дніпропетровщини [Дзяк Г.В., Колесник Т.В., 2008], Буковини [Сидорчук Л.П., 2008]. Вказувалось і на зв'язок розвитку ремоделювання ЛШ, як у здорових так і виникнення ХСН у хворих на ГХ при носійстві певного варіанту генотипу рецепторів А1166С. Зокрема, частота розвитку ХСН збільшується в 1,3 рази [Бланар О.Л., 2010].

З іншого боку система НУП є антагоністичною за дією до активації РААС і відповідно МНУП, який продукується кардіоміоцитами і опосередковано відбиває її стан. Однак чи існує подібна залежність відносно похідного сполучної тканини - галектину-3 при успадкуванні різних варіантів гена АТ1-Р питання є не з'ясованим. Подібних досліджень в Україні раніше не проводилось, що і стало підґрунтям проведення даної роботи. Крім того, цікавим було орієнтовне визначення фенотипових ознак (дерматогліфи пальців рук) успадкування певних варіантів гена АТ1-Р, що може бути корисним при обстеженні великих контингентів чоловіків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертант є співвиконавцем наукової теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь у формуванні фенотипу хвороби», (№ державної реєстрації 0116U005376).

Мета і завдання дослідження: Покращити діагностику хронічної серцевої недостатності та прогнозування ефективності терапії у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р шляхом визначення рівня плазмової концентрації галектину-3 (еталонний біомаркер стану міокарда - плазмовий рівень МНУП), дерматогліфів пальців рук.

Для досягнення поставленої мети були поставлені **завдання:**

1. Вивчити рівень галектину-3 у осіб чоловічої статі 40-60 років, що мешкають на території Поділля, без ознак серцево-судинної патології, носіїв різних варіантів АТ1-Р генотипу; з використанням в якості еталонного біомаркера стану міокарда - плазмової концентрації МНУП.

2. Дослідити концентрацію галектину-3 у чоловіків, мешканців Поділля, хворих на неускладнену та ускладнену гіпертонічну хворобу (ускладнення у вигляді хронічної серцевої недостатності II А стадії (рекомендації Асоціації кардіологів України), II-III ФК за NYHA, при відповідних структурно-функціональних показниках міокарда і успадкуванні поліморфних варіантів гена АТ1-Р (еталонний біомаркер стану міокарда - концентрацію в плазмі крові МНУП).

3. Оцінити можливість використання в клінічній практиці відбитків пальців рук, як можливих ознак носійства поліморфних варіантів гена АТ1-Р у чоловіків без серцево-судинних захворювань та у хворих на ГХ.

4. З'ясувати предикторну роль у розвитку ГХ у чоловіків і ХСН на її тлі досліджених біохімічних (концентрація галектину-3 та МНУП), гемодинамічних (параметри системної і в/серцевої гемодинаміки) та спадково обумовлених показників (поліморфні генотипи АТ1-Р, дерматогліфи пальців кистей).

5. Дослідити зміни плазмової концентрації галектину-3 і МНУП до і після шестимісячного лікування в групах чоловіків, що страждають на неускладнену ГХ та ГХ з ХСН для визначення можливості застосування цих біомаркерів (окремо і разом) для прогнозування та оцінки ефективності проведеної терапії у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.

Об'єкт дослідження: успадковані та нейрогуморальні чинники розвитку ХСН при ГХ.

Предмет дослідження: показники концентрації галектину-3 та МНУП у плазмі крові; структурна організація гена АТ1-Р; структурно-функціональний стан та гемодинаміка, індекс маси тіла, спектр ліпідів у здорових та хворих на ГХ і ГХ ускладнену СН.

Методи дослідження: загальноклінічні методи – використовувались з метою оцінки стану хворих та практично здорових осіб; цитогенетичні методи – встановлення варіанту генотипу АТ1-Р використовуючи полімеразно ланцюгову реакцію; імунологічні методи – визначення рівня галектину-3, МНУП у плазмі крові (імуноферментний аналіз); біохімічні методи: визначення рівня сечовини; креатиніну, ліпідного спектру крові, цукру крові, електролітів крові; Інструментальні методи - електрокардіографія, ультразвукове дослідження (УЗД) серця; дерматогліфічне обстеження пальців рук; математичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше отримано дані про концентрацію галектину-3 у осіб чоловічої статі, що мешкають на території Поділля без серцево-судинної патології, хворих на неускладнену та ускладнену ГХ (ускладнення у вигляді ХСН II А стадії рекомендації Асоціації кардіологів України, II-III ФК за NYHA), носіїв різних варіантів гена АТ1-Р (A1166C).

Вперше встановлено, що плазмова концентрація галектину-3 є достовірно вищою у осіб з алелем С гена АТ1-Р, ніж у носіїв варіанта генотипу A1166A. Визначено також, що рівень галектину-3 у чоловіків з ХСН, що виникла на тлі ГХ вищий порівняно з пацієнтами з неускладненим перебігом хвороби, як у носіїв генотипу A1166A, так і носіїв алелі С гена АТ1-Р. Відмічено, що концентрація галектину-3 більша у осіб з ожирінням ($p < 0,05$).

Вперше отримано дані відносно концентрації галектину-3 при різних варіантах гіпертрофії міокарда: вона найвища у осіб з ХСН та ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка носіїв алелі С і складає $61,6 \pm 3,49$ нг/мл, проти показника цього біомаркера при концентричній гіпертрофії ЛШ ($52,33 \pm 3,15$ нг/мл).

Наявність алелі С в генотипі АТ1-Р у хворих з ознаками ХСН асоціюється з вищими показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску, розвитком діастолічної дисфункції по гіпертрофічному типу та вищим рівнем галектину-3.

У осіб без ознак серцево-судинної патології знайдена відносно слабка, але вірогідна кореляція (за методом Спірмена) між частотою реєстрації генотипу A1166A та візерунком типу ульнарна петля на третьому пальці ЛК ($p < 0,05$).

У хворих з ГХ II стадії, виявилась більш часта асоціація поширеності завитка на другому пальці правої кисті та носійством алелі С ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що з метою прогнозування та контролю ефективності лікування у пацієнтів з ГХ можна використовувати практично з однаковою інформативністю галектин-3 або МНУП.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені та запропоновані рекомендації використання визначення концентрації галектина-3 в плазмі крові при обстеженні значних контингентів осіб з метою виявлення у них гіпертонічної хвороби з ХСН з відповідними структурно-функціональними змінами у міокарді, беручи до уваги можливість генетичного впливу на рівень біомаркера. Це дозволить відбирати осіб для подальшого поглибленого обстеження. Запропоновані межові рівні галектину-3, які можна також використовувати, як в експертних випадках при наявності обмежень у проведенні УЗД серця, так і для прогнозування, а також контролю ефективності довготривалого лікування ГХ з ХСН. За матеріалами дослідження отримано патент на винахід. Пат. 112124 Україна, МПК А61В 5/107 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років / Палагнюк Г.О., Жебель В.М., Антомонов М.Ю., Старжинська О.Л., Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Майко О.В., Антонюк Я.О.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № а201500796; заявл. 02.02.15; опубл. 25.07.16, Бюл. №14.

Впровадження результатів дослідження в практику. В клінічну практику впроваджено в роботу кардіологічного відділення – клініки кардіології Військово-медичного центру Центрального регіону України; кардіологічного відділення, консультативно-діагностичної поліклініки, терапевтичного відділення Обласної клінічної лікарні імені О.Ф. Гербачевського; кардіологічному відділенні міської лікарні №7 (м. Запоріжжя); інфарктному відділенні Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м.Ужгород); кардіологічному відділенні Хмельницького обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м. Хмельницький). Впровадження у навчальний процес: на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, на кафедрі госпітальної терапії медичного факультету Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертант обґрунтовував актуальність, сформулював мету та завдання дослідження, провів патентно-інформаційний пошук та клінічне обстеження хворих використавши загальноклінічні та інструментальні методи дослідження, моніторував клінічний стан пацієнтів через 6 місяців на фоні проведення терапії. Автор сформувала базу даних, провела статистичну обробку, проаналізувала та узагальнила отримані результати.

Апробація результатів дисертації. Результати, отримані в ході дослідження, були представлені на XV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, 2014р.), на науково-практичних конференціях «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м.Вінниця, 2015р.), XIII Міжнародній конференції студентів і молодих вчених (м.Вінниця, 2016р.).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3, внутрішньої та сімейної медицини, пропедевтики внутрішньої медицини,

нормальної фізіології людини та медичної біології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (2019 рік) і на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України (2019 рік) за участю відділів некоронарних хвороб серця та ревматології, серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, клінічної фізіології та генетики.

Публікації. За отриманими даними опубліковано 12 наукових праць, серед яких 9 статей у фахових виданнях України – з них 1 одноосібна, 6 статей у виданнях, що включені до наукометричних баз, 1 в іноземному науковому виданні, що індексується науко метричною базою Web of Science; 3 тези у матеріалах наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 233 сторінках машинописного тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 278 найменувань (87 кирилицею, 191 латиницею). Робота ілюстрована 25 рисунками та 42 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених осіб та методи дослідження. Обстежено 191 особу чоловічої статі віком 40 - 60 років, що мешкають в Подільському регіоні України (було проведено анкетування, ціллю якого було виокремити чоловіків, що проживають на певній території Вінницької області в третьому поколінні, на відстані понад 5 км один від одного і не були родичами).

Усі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону Міністерство оборони України (м.Вінниця) із грудня 2013 року по червень 2015 року. Обстеження проводилось під час перебування в стаціонарі двічі (другий раз на фоні призначеного лікування через 6 місяців). Анамнестичні, клінічні, лабораторні дані, антропометричні вимірювання та показники дерматогліфіки заносили до спеціально розробленої карти. Біохімічні обстеження проводили двічі, при надходженні хворих до стаціонару та через 6 місяців спостереження.

До контрольної групи дослідження (без серцево-судинної патології) увійшли 79 чоловіків – мешканців Вінницької області, середній вік ($49,01 \pm 0,73$) роки. Діагноз гіпертонічної хвороби верифікували згідно з Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384. Діагноз ХСН відповідно наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року та Української Асоціації фахівців з СН (2012), а також рекомендаціями з діагностики та лікування СН Європейського кардіологічного товариства (2016). Оцінку систолічної функції міокарда ЛШ проводили за показниками фракції викиду (ФВ). Пацієнтів з ФВ ЛШ $\geq 40\%$ - було віднесено до класу хворих зі збереженою фракцією викиду; при ФВ ЛШ $< 40\%$ - зі зниженою. Діагноз супутньої ІХС пацієнтам з ГХ виключали після проведення оцінки по шкалі пре-тестової імовірності захворювання, навантажувального тесту «ВОЗ» на велоергометрі «VKK-12» (Україна).

Обстеження проводились після стабілізації стану пацієнтів. Усім хворим була призначена базисна терапія яка відповідала чинним національним (2014 р.) та європейським (2013 р.) рекомендаціям.

Критеріями виключення із дослідження були: симптоматична артеріальна гіпертензія; хронічне обструктивне захворювання легень; наявність онкологічних захворювань; наявність гематологічних захворювань; наявність ендокринних захворювань; порушення функції нирок; перенесений інфаркт міокарда або наявність ознак ІХС, які могли передувати розвитку ГХ, перенесене гостре порушення мозкового кровообігу.

Усі чоловіки які включались у дослідження підписали інформовані згоди на участь у ньому та згоди на обробку персональних даних, а також на проведення дактилоскопії.

Визначення алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена AT1-R проводили за допомогою ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» із використанням комплекту для виділення ДНК/РНК із сироватки чи плазми крові. Дослідження виконане на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики при Українській медичній стоматологічній академії.

Плазмові рівні галектину-3 та МНУП досліджено шляхом ІФА на апараті «Stat Fact 330» з використанням набору «Bender MedSystems GmbH» для галектину-3 та реактивів фірми «Peninsula laboratories Inc.» для МНУП. Визначення показників ліпідного спектру проводилось ферментативним калориметричним методом на біохімічному аналізаторі «Specific Basic Kone» з використанням набору «Human», глюкозу в крові визначали використовуючи набір «Філісіт».

Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки досліджено на УЗД апараті «РАДМИР ULTIMARA». Вимірювання офісного артеріального тиску проводилось усім хворим відповідно до діючих клінічних настанов із використанням тонометра фірми Rossmax GB 102.

Дерматогліфічне обстеження пальців обох кистей було проведено за допомогою портативного прокатного сканера Futronic FS50. Визначали якісні та кількісні показники [Гладкова Т.Д., 1964].

Математична обробка результатів включала: розрахунок первинних статистичних показників, встановлення взаємозв'язку між перемінними за допомогою параметричного (кореляція Пірсона) та непараметричного (кореляція Спірмена) кореляційного аналізу, аналіз таблиць супряженості, дискримінантний аналіз, дисперсійний аналіз.

Відповідність розподілу частот генотипів відповідала рівновазі Харді-Вайнберга у досліджуваних популяціях, перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок-контроль". Відношення шансів (OR) розраховували за допомогою програмного калькулятора (http://gen-expert.ru/calculator_or.php). Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$. Множинний покроковий регресійний аналіз здійснювали з використанням прямого покрокового методу. При визначенні межового рівня галектину-3 та МНУП у плазмі крові використовували формулу, запропоновану М. Ю. Антомоновим, та ін. (2004-2012]. Розрахунки проводились з використанням статистичного пакету "STATISTICA for Windows. Release 10.0" на персональному комп'ютері.

Результати дослідження та їх обговорення.

Першим етапом дослідження стало визначення частоти зустрічаємості генотипів гена АТ1-Р серед осіб без серцево-судинної патології, хворих на ГХ II та III стадій осіб чоловічої статі 40-60 років, встановлено, що генотип А1166А гена АТ1-Р переважає по зустрічаємості серед зазначеного контингенту осіб. За результатами проведеного статистичного аналізу було отримано відносно малу чисельність носіїв генотипу С1166С, тому було вирішено об'єднати гетерозигот А1166С гена АТ1-Р та гомозигот С1166С в одну групу – носіїв алелі С. Визначено, що серед хворих на ГХ переважають носії алелі С гена АТ1-Р. У чоловіків без серцево-судинної патології частота генотипу А1166А гена АТ1-Р складає 62,03 % (n=49), генотипу А1166С - 30,38 % (n=24), а генотипу С1166С - 7,59 % (n=6) ($p_{aa-cc} \leq 0,05$; $p_{ac-cc} > 0,05$; $p_{ac-aa} \leq 0,05$). У осіб хворих на неускладнену ГХ частота генотипу А1166А гена АТ1-Р складає 46,74 % (n=29), генотипу А1166С - 41,94 % (n=26), а генотипу С1166С - 11,24 % (n=7) ($p_{aa-cc} < 0,05$; $p_{ac-cc} > 0,05$; $p_{ac-aa} > 0,05$). У чоловіків хворих на ускладнену ГХ частота генотипу А1166А гена АТ1-Р складає 48,00 % (n=24), генотипу А1166С - 40,00 % (n=20), а генотипу С1166С - 12,00 % (n=6) ($p_{aa-cc} < 0,05$; $p_{ac-cc} > 0,05$; $p_{ac-aa} > 0,05$).

Використавши метод регресійного аналізу пропорційних ризиків було визначено спектр показників – предикторів розвитку ГХ у осіб без ССЗ із розрахунком відносного ризику з 95 % СІ довірчим інтервалом.

Слід відзначити, що у спектр показників – предикторів розвитку ГХ у чоловіків без ССЗ та ХСН увійшли плазмові рівні галектину-3 та МНУП. Для подальшого уточнення вагомості зазначених показників в матрицю для проведення поглибленого дискримінантного аналізу було відібрано інтервальні показники: вік, рівень МНУП в крові, рівень галектину-3 в крові, ІМТ, загальний холестерин, ЛПНЩ, розмір ЛП, іММЛЩ, рівень САТ та ДАТ.

При прямому покроковому аналізі визначено, що з достатньою достовірністю $F(9,181) = 132,82$ ($p < 0,001$), ІМТ, рівень ДАТ, рівень ЛПНЩ безпосередньо не впливають на розвиток ГХ. Отримані дані дозволили в оцінці результативності лікування використати в подальшому гемодинамічні, біохімічні та антропометричні показники визначені в якості предикторів.

Наступним кроком було визначення концентрації галектину-3 та МНУП та носіїв окремих варіантів гена АТ1-Р. Визначено, що рівень галектину-3 у чоловіків з ГХ складає - $(21,31 \pm 0,22)$ нг/мл і є вірогідно вищим, ніж у осіб без серцево-судинної патології - $(7,03 \pm 0,12)$ нг/мл при цьому достовірно меншим, ніж у чоловіків при розвитку ХСН - $(46,65 \pm 2,18)$ нг/мл ($p < 0,001$). Рівень еталонного біомаркера - плазмової концентрації МНУП у чоловіків з ГХ складає - $(77,40 \pm 2,85)$ пг/мл і є вірогідно вищим, ніж у осіб без серцево-судинної патології - $(21,74 \pm 0,50)$ пг/мл при цьому достовірно меншим, ніж у осіб з ускладненим перебігом ГХ - $(185,88 \pm 5,69)$ пг/мл ($p < 0,001$).

Було розраховано порогові рівнів галектину-3 для мешканців Поділля, які можна застосовувати, як зазначалось вище при обстеженні великих груп людей з метою виділення чоловіків з ГХ та ХСН, яким необхідно пройти повне обстеження, в тому числі, УЗД серця:

- рівень галектину-3 $\geq 21,01$ нг/мл (чутливість - 95,00 %, специфічність -

82,20 %, безпомилковість – 89,23 %, хибнонегативна відповідь – 5,00 %, хибнопозитивна відповідь – 11,82 %) дозволяє діагностувати гіпертензійно опосередковане ураження міокарда у осіб чоловічої статі;

- рівень галектину-3 $\geq 42,18$ нг/мл (чутливість – 86,00 %, специфічність – 85,40 %, безпомилковість - 86,10 %, хибнонегативна відповідь – 12,00 %, хибнопозитивна відповідь – 17,00 %) дозволяє діагностувати ХСН, що зумовлена ГХ у осіб чоловічої статі.

Слід зазначити, за отримані результати підтверджують відомі дані відносно меншої плазмової концентрації МНУП у пацієнтів з ожирінням (при ІМТ ≥ 30 кг/м² – $(158,08 \pm 7,5)$ пг/мл (n=25) ніж у осіб з ІМТ 18,5-24,9 кг/м² ($197,52 \pm 7,94$) пг/мл (p<0,05). В той час, як рівень галектину-3 при надмірній масі тіла навпаки вищий і становить у осіб без серцево-судинної патології $7,31 \pm 0,27$ нг/мл проти $6,40 \pm 0,36$ нг/мл при нормальній масі тіла відповідно p<0,05). Таж тенденція зберігається і у осіб хворих на ГХ II ст.: при ІМТ 18,5-24,9 кг/м² рівень галектину-3 складає $21,01 \pm 0,53$ нг/мл (n=28), з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² рівень галектину-3 ($23,44 \pm 0,89$) нг/мл (n=21), з ІМТ ≥ 30 кг/м² рівень галектину-3 становив ($25,74 \pm 0,71$) нг/мл. При наявності ХСН збільшена маса тіла теж асоціювалась з вищими плазмовими концентраціями галектину-3: при ІМТ 18,5-24,9 кг/м² рівень галектину-3 становив ($34,61 \pm 3,76$) нг/мл (n=4), з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² рівень галектину-3 становив ($47,31 \pm 3,12$) нг/мл (n=21), з ІМТ ≥ 30 кг/м² рівень галектину-3 становив ($56,63 \pm 3,3$) нг/мл (n=25).

На другому етапі дослідження прослідковано плазмові рівні галектину-3 та МНУП у носіїв різних варіантів гена АТ1-Р, при цьому зверталась увага на величину фракції викиду лівого шлуночка серця (ФВ). З'ясовано, що у чоловіків з ГХ II та III стадій, незалежно від значення ФВ, у носіїв алелі С реєструються вищі рівні плазмової концентрації галектину-3 і МНУП, порівняно з носіями генотипу А1166А. А також рівень галектину-3 достовірно вищий у хворих чоловіків на ГХ з ХСН порівняно з особами з неускладненою ГХ (p<0,05) (Табл. 1).

Таблиця 1

Рівні галектину-3 і МНУП в плазмі крові у групи контролю, хворих на ГХ II та III стадій, носіїв різних варіантів гена АТ1-Р

Групи	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл	Плазмовий рівень МНУП, пг/мл
Чоловіки без серцево-судинної патології (n=79)	$7,03 \pm 0,12$ (n=79) (1)	$21,74 \pm 0,5$ (n=79) (1)
Гомозиготи А1166А	$6,82 \pm 0,25$ (n=49) (2)	$20,05 \pm 2,02$ (n=49) (2)
Носії алелі С	$7,36 \pm 0,40$ (n=30) (3)	$21,88 \pm 0,62$ (n=30) (3)
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	$21,31 \pm 0,22$ (n=62) (4)	$77,40 \pm 2,85$ (n=62) (4)
Гомозиготи А1166А	$20,82 \pm 0,51$ (n=29) (5)	$56,56 \pm 0,90$ (n=29) (5)
Носії алелі С	$22,87 \pm 0,56$ (n=33) (6)	$88,79 \pm 2,97$ (n=33) (6)
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	$46,65 \pm 2,18$ (n=50) (7)	$185,88 \pm 5,69$ (n=50) (7)
Гомозиготи А1166А	$44,27 \pm 2,77$ (n=24) (8)	$163,50 \pm 6,79$ (n=24) (8)

Продовження таблиці 1

Групи	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл	Плазмовий рівень МНУП, пг/мл
Носії алелі С	59,23 ± 3,39 (n=26) (9)	216,20 ± 5,26 (n=26) (9)
р	p ₃₋₂ >0,05; p ₄₋₁ <0,0001; p ₅₋₂ <0,0001; p ₆₋₃ <0,0001; p ₆₋₅ <0,05; p ₇₋₁ <0,0001; p ₇₋₄ <0,0001; p ₈₋₂ <0,0001; p ₈₋₅ <0,0001; p ₉₋₃ <0,0001; p ₉₋₆ <0,0001; p ₉₋₈ <0,05	p ₃₋₂ >0,05; p ₄₋₁ <0,0001; p ₅₋₂ <0,0001; p ₆₋₃ <0,0001; p ₆₋₅ <0,05; p ₇₋₁ <0,0001; p ₇₋₄ <0,0001; p ₈₋₂ <0,0001; p ₈₋₅ <0,0001; p ₉₋₃ <0,0001; p ₉₋₆ <0,0001; p ₉₋₈ <0,05

При цьому концентрація галектину-3 і МНУП в плазмі крові у хворих на неускладнену ГХ незалежно від стану діастолічної функції та носійства певного варіанту гена АТ1-Р вищі, ніж у чоловіків без ССЗ (p<0,05), проте нижчі, ніж у хворих на ускладнену ГХ – носіїв відповідних генотипів (p<0,05). Найбільші рівні галектину-3 та МНУП у плазмі крові зареєстровано у пацієнтів з ГХ III стадії, наявністю порушень діастолічної функції ЛШ і ФВ < 40 %, носії алелі С гена АТ1-Р (Табл. 2).

Таблиця 2

Показники плазмової концентрації галектину-3 та МНУП у хворих з ГХ II та III стадій з різним станом діастолічної та систолічної функцій ЛШ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р

Групи	1.Рівень галектину-3 у гомозигот АА, нг/мл	2.Рівень галектину-3 у носіїв алелі С, нг/мл	3.Рівень МНУП у гомозигот АА, пг/мл	4.Рівень МНУП у носіїв алелі С, пг/мл	p<0,05
1. Чоловіки без ССЗ (n=79)	6,82 ± 0,25 (n=49)	7,35 ± 0,40 (n=30)	21,70 ± 0,83 (n=49)	21,76 ± 0,82 (n=30)	p ₂₋₁ >0,05; p ₃₋₄ >0,05
2. Пацієнти з ГХ II стадії без ДД (n=42)	19,59 ± 0,65 (n=21)	26,07 ± 0,68 (n=21)	47,14 ± 1,31 (n=21)	89,50 ± 1,96 (n=21)	p ₂₋₁ ; p ₃₋₄
3. Пацієнти з ГХ II стадії з ДД (n=20)	22,38 ± 0,80 (n=8)	29,62 ± 1,13 (n=12)	53,36 ± 1,72 (n=8)	91,98 ± 1,18 (n=12)	p ₂₋₁ ; p ₃₋₄
4. Пацієнти з ГХ III стадії з ДД та ФВ > 40 % (n=36)	36,44 ± 1,20 (n=19)	58,08 ± 3,20 (n=19)	145,65 ± 4,88 (n=19)	192,43 ± 5,50 (n=19)	p ₂₋₁ ; p ₃₋₄
5. Пацієнти з ГХ III стадії з ДД та ФВ < 40 % (n=14)	47,16 ± 3,52 (n=5)	69,60 ± 3,69 (n=9)	192,88 ± 6,88 (n=19)	229,29 ± 7,86 (n=19)	p ₂₋₁ ; p ₃₋₄
p<0,05	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ;p ₄₋₁ ; p ₅₋₁ ;p ₄₋₂ ; p ₅₋₃	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ;p ₄₋₁ ; p ₅₋₁ ;p ₄₋₂ ; p ₅₋₃	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ;p ₄₋₁ ; p ₅₋₁ ;p ₄₋₂ ; p ₅₋₃	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ;p ₄₋₁ ; p ₅₋₁ ;p ₄₋₂ ; p ₅₋₃	

Отже, у хворих на ГХ ускладнену ХСН плазмові концентрації в крові галектину-3 та МНУП, незалежно від типу порушень діастолічної функції є вищими, ніж у хворих на неускладнену ГХ і не відрізняються при різному стані систолічної функції ЛШ (p>0,05).

Отримані дані свідчать, що рівні галектину-3 та МНУП можна застосовувати

не тільки як маркери ХСН, але і як додаткові показники гіпертрофії ЛШ при ГХ, що було використано при характеристиці ефективності 6 місячної терапії обстежених чоловіків.

Для оцінки ефективності лікування було розроблено клінічні критерії відносно яких і розглядались зміни концентрації біомаркерів галектину-3 та МНУП. Було виділено 2 градації хворих. Перша – особи з адекватним ефектом лікування у яких було досягнуто цільовий рівень АТ $\leq 140/90$ мм.рт.ст. та зменшення важкості ХСН при її наявності на 1 ФК клас і більше за NYHA. Друга (з помірним ефектом) пацієнти у яких АТ знизився на 10% і більше але цільовий тиск не досягнуто та зниження функціонального класу ХСН більше ніж на I.

Серед хворих на ГХ II стадії адекватний ефект від лікування спостерігався у 51 чол. (82,26%), помірний у 11 (17,74%). У хворих на ГХ III стадії адекватний ефект від лікування спостерігався у 33 чол. (66%), помірний у 17 (34%). В таблиці 2 представлено розподіл пацієнтів з різним ефектом лікування в групах гомозигот та гетерозигот по носійству гена АТ1-Р (Рис. 1).

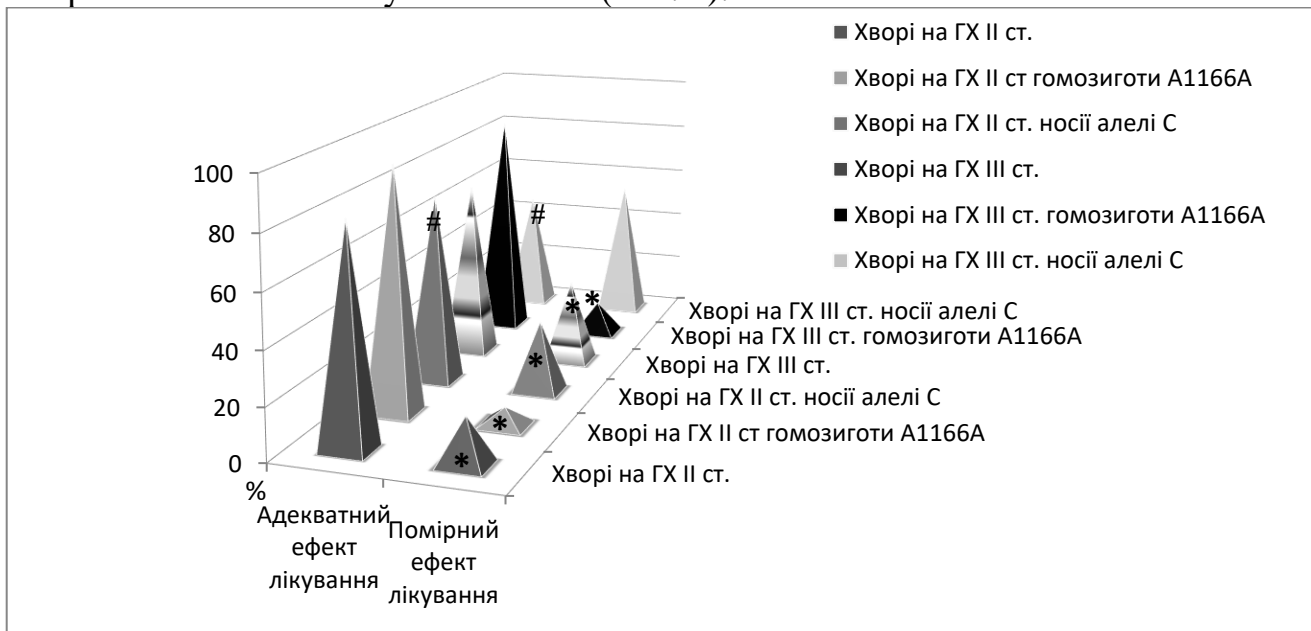


Рис.1. Показники ефективності проведеного лікування в групах чоловіків з ГХ II ст. та ГХ III ст. – носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.

Примітка: * - різниця показників достовірна, при порівнянні із групою з помірним ефектом від лікування ($p < 0,05$); # - різниця достовірна, при порівнянні пацієнтів з носіями алелі С гена АТ1-Р ($p < 0,05$).

Наступним кроком у дослідженні стало визначення концентрації в крові галектину-3 та МНУП до лікування та після лікування (Рис. 2). В цілому по підгрупах концентрації обох біомаркерів достовірно знижується після лікування. Проте рівень в крові галектину-3 на відміну від рівня МНУП у пацієнтів хворих на ГХ II стадії наблизився до нормальних величин, а у хворих на ГХ III стадії незначно перевищував його.

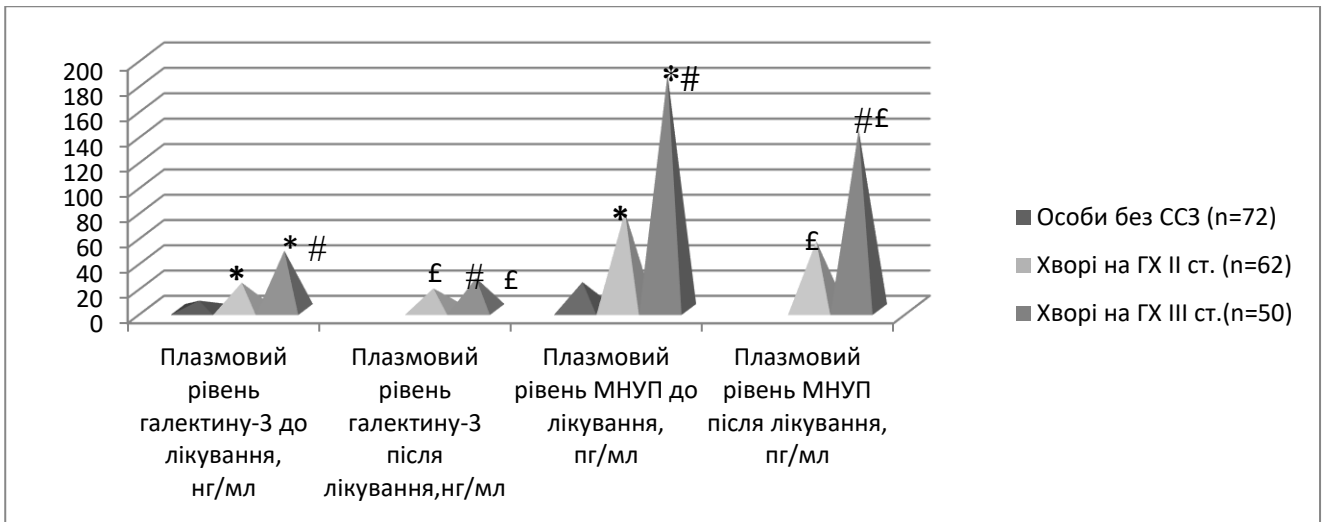


Рис.2. Рівні галектину-3 і МНУП до та після 6 місячного періоду лікування у хворих з ГХ.

Примітка: * - різниця показників достовірна, при порівнянні із групою без ССЗ ($p < 0,0001$); # - Різниця достовірна, при порівнянні пацієнтів з ГХ II стадії із чоловіками з ГХ III стадії ($p < 0,0001$); £ - Різниця достовірна, при порівнянні між плазмовими рівнями до та після лікування у хворих на ГХ ($p < 0,05$).

Однак, були й особи у яких зниження рівня галектину-3 було не достовірним. Хоча клінічно досягався ефект лікування. В цій групі частота носійства алеля С гена АТ1-Р, була вищою у 2 рази. Серед причин такого феномену можна припустити більш повільний розвиток фібротичних процесів та інволюції гіпертрофованого міокарду у носіїв цього алелю, патогенез зазначених проявів потребує додаткових досліджень.

Отримані дані дозволили розробити прогностичні (відносно ефективності лікування) стартові рівні галектину-3, що надає можливість виділити групу осіб для яких краще застосовувати більш агресивнішу терапію вже на початку лікування.

Для орієнтовного визначення носійства певного варіанта гена АТ1-Р було застосовано швидкий та маловартісний тест визначення дерматогліфічних відбитків пальців кистей. Встановлено, що у осіб без серцево-судинної патології візерунок типу ульнарна петля на третьому пальці ЛК корелює ($p < 0,05$) із генотипом А1166А гена АТ1-Р. У чоловіків з ГХ завиток на другому пальці ПК корелює ($p < 0,05$) з носійством алелі С.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове рішення актуальної задачі кардіології, щодо покращення діагностики ГЛШ і прогнозування ХСН у хворих на ГХ та контролю ефективності їх лікування при носійстві поліморфних варіантів гена АТ1-Р шляхом визначення відповідних плазмових концентрацій галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду, який був використаний в якості еталонного біомаркери.

1. Серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років без ознак серцево-судинної патології 62,03% є носіями генотипу A1166A, 37,97% - алелі С гена АТ1-Р. Рівні галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду у плазмі крові чоловіків 40-60 років без ознак серцево-судинної патології не залежали від носійства певного варіанта гена АТ1-Р. Концентрація галектину-3 в плазмі на відміну від мозкового натрійуретичного пептиду була вищою у осіб з нормальним та високим нормальним АТ, крім того його рівень на відміну від мозкового натрійуретичного пептиду більший при надмірній масі тіла ($p < 0,05$).

2. У хворих з ГХ частоти зустрічаємості генотипу АА та носіїв алелі С гена АТ1-Р суттєво не відрізнялись у осіб з різною важкістю захворювання. Однак, частота реєстрації алелі С, на відміну від осіб без серцево-судинних захворювань була вищою порівняно з носійством генотипу АА. Рівні галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів, як з ГХ II стадії, так і III стадії перевищують відповідні показники у осіб групи контролю та були більшими у носіїв алелі С ($p < 0,05$).

3. У пацієнтів з ГХ та з індексом маси тіла (ІМТ) більшим ніж 30 кг/м^2 концентрація галектину-3 - вища, а мозкового натрійуретичного пептиду - нижча ніж у осіб з нормальною та надмірною масою тіла, що потрібно враховувати при застосуванні цих біологічних активних речовин в якості біомаркера.

4. До предикторів розвитку ГХ у мешканців Поділля чоловічої статі віднесено: обтяжену спадковість, плазмову концентрацію галектину-3 та МНУП, наявну діастолічну дисфункцію, $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, розмір ЛП $> 40 \text{ мм}$, $\text{ІММЛШ} \geq 93,57 \text{ г/м}^2$, $\text{ВТС ЛШ} > 0,42$, носійство алелі С гена АТ1-Р та завитка на 2 пальці ЛК. Предикторами виникнення ХСН у пацієнтів з ГХ є: наявність діастолічної дисфункції, $\text{ІММЛШ} \geq 115 \text{ г/м}^2$, розмір ЛП $> 40 \text{ мм}$, $\text{ФВ} < 40 \%$, виражена гіпертрофія ЛШ, плазмова концентрація галектину-3 та МНУП, 3 ступінь АГ, паління, ексцентрична гіпертрофія ЛШ, $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, носійство алелі С гена АТ1-Р, ранній початок (до 40 років) захворювання.

5. Встановлено, що у осіб без серцево-судинної патології візерунок типу ульнарна петля на третьому пальці ЛК корелює ($p < 0,05$) із генотипом A1166A гена АТ1-Р. У чоловіків з ГХ завиток на другому пальці ПК корелює ($p < 0,05$) з носійством алелі С, що дозволяє орієнтовно визначати володіння певним варіантом генотипу АТ1-Р.

6. За результатами лонгітудіального (6 міс.) спостереження чоловіків 40-60 років з ГХ з'ясовано, що у носіїв генотипу A1166A частота адекватного ефекту лікування вища (90,57 %), ніж у осіб з алелем С гена АТ1-Р (61,02 %, $p < 0,05$). З метою прогнозування та контролю ефективності лікування хворих з ГХ достатньо визначати концентрацію одного з біомаркерів - галектину-3 або мозкового натрійуретичного пептиду. Крім того, потрібно враховувати, що у 13% носіїв алелі С з ожирінням ($\text{ІМТ} > 30,0 \text{ кг/м}^2$) рівень галектину-3 при згаданій тривалості спостереження може не змінюватись.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення носійства генотипу гену АТ1-Р рекомендується при проведенні масових обстежень чоловіків 40-60 років з ГХ, що дасть можливість виявлення осіб з алелем С, носійство якого асоційовано з високою ймовірністю розвитку ХСН та більш високим плазмовим рівнем галектину-3.

2. Для виявлення осіб чоловічої статі, яким в подальшому потрібно провести повне, в тому числі, УЗД серця і з'ясувати причину стійкого підвищення АТ та появи ознак ХСН та у експертних випадках і при неможливості проведення УЗД обстеження рекомендується використовувати в якості біомаркера галектин-3 або МНУП керуючись визначеними пороговими рівнями: рівень галектину-3 $\geq 21,01$ нг/мл, МНУП $\geq 47,22$ пг/мл (чутливість – 95,00 %, специфічність – 82,20 %, безпомилковість – 89,23 %, хибнонегативна відповідь – 5,00 %, хибнопозитивна відповідь – 11,82 %) дозволяє діагностувати ГХ II стадії; рівень галектину-3 $\geq 42,18$ нг/мл, МНУП $\geq 98,62$ пг/мл (чутливість – 86,00 %, специфічність – 85,40 %, безпомилковість - 86,10 %, хибнонегативна відповідь – 12,00 %, хибнопозитивна відповідь – 17,00 %) дозволяє діагностувати ХСН, яка зумовлена ГХ.

3. Рекомендовано для прогнозування і контролю терапії у осіб чоловічої статі хворих на ГХ III стадії застосовувати динаміку концентрації галектину – 3.

Рівень галектину-3 перед початком лікування $\geq 46,51$ нг/мл дає можливість передбачити помірний ефект від терапії (чутливість – 94,00 %, специфічність – 84,17 %, безпомилковість - 60,71 %, хибнонегативна відповідь – 6,0 %, хибнопозитивна відповідь – 15,83 %).

А в разі застосування в якості біомаркера МНУП $\geq 128,8$ пг/мл дає можливість передбачити помірний ефект від терапії (чутливість – 94,00 %, специфічність – 84,17 %, безпомилковість - 60,71 %, хибнонегативна відповідь – 6,0 %, хибнопозитивна відповідь – 15,83 %).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ruzhanskaya V.O. Dermatoglyphic pattern in the men with essential hypertension, who are carriers of the polymorphic genes of angiotensin II type 1 receptors. Biomedical and biosocial anthropology. 2018;31:29-36. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

2. Ruzhanskaya V.O., Sivak V.G., Sakovych O.O., Pashkova J.P., Zhebel V.M. Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. Biomedical research & therapy. 2018;5:2633-2644. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

3. Ружанська В.О., Сивак В.Г., Лозинська М.С., Жебель В.М. Галектин-3 як маркер функції міокарду у чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів АТ1R. 2018;22(1-2):33–37. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

4. Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М. Предиктори есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності у чоловіків мешканців Поділля. *Art of medicine*. 2018;3(7):111-117. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

5. Ruzhanskaya V.O., Sivak V.G., Sakovych O.O., Zhebel V.M. Galectin-3 as the marker of hypertrophy and myocardial dysfunction in males with essential hypertension, carriers of polymorphic genes of angiotensin II type 1 receptor. *Вісник морфології*. 2018;24(2):14-21. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

6. Ruzhanskaya V.O., Sivak V.G., Polishchuk T.V., Zhebel V.M. Galectin-3 - a modern biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy and chronic heart failure and control of treatment of patients with hypertension. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2018;33:30-35. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

7. Ружанська В.О., Сивак В.Г., Жебель В.М., Пашкова Ю.П. Галектин-3 як біомаркер хронічної серцевої недостатності у хворих на есенціальну гіпертензію чоловіків. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017;21(2):563-569. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

8. Пашкова Ю.П., Палагнюк Г.О., Ружанська В.О., Жебель В.М., Жебель Н.В. Новий погляд на дерматогліфіку – як метод діагностики гіпертонічної хвороби. *Буковинський медичний вісник*. 2015;3(75):237-239. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, приймала участь у написанні статті)*.

9. Ружанська В.О., Жебель В.М. Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. *Раціональна фармакотерапія*. 2018;4(49):21-25. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

10. Жебель В.М., Пашкова Ю.П., Вуколова Г.О., Сакович О.О., Ружанська В.О., Жебель Н.В. Методологія дерматогліфіки як сучасний підхід до діагностики есенціальної гіпертензії у чоловіків. *Матеріали XV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств; матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Чернівці 16-18 жовтня 2014р.)*. С. 125-126. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, його аналіз, та статистична обробка даних, написання тез)*.

11. Пашкова Ю.П., Палагнюк Г.О., Ружанська В.О., Жебель В.М. Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років. *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб; матеріали науково – практичної конференції (Вінниця, 15-16 квітня 2015р.)*. С. 56-57. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, приймала участь у статистичній обробці результатів та написанні тез)*.

12. Пашкова Ю.П., Палагнюк Г.О., Ружанська В.О. Зміни артеріального тиску при носійстві різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду у чоловіків без кардіоваскулярних захворювань, мешканців Подільського регіону України. *XIII Міжнародної науково - практичної конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в Науку 2016»*; матеріали науково – практичної конференції

(Вінниця, 7-8 квітня 2016р.). С. 263. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, приймала участь у статистичній обробці результатів та написанні тез).*

АНОТАЦІЯ

Ружанська В.О. Роль поліморфізму гена АТ1-рецепторів в діагностичній та прогностичній інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду при гіпертонічній хворобі у чоловіків. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія - Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної проблеми сучасної кардіології - покращити прогнозування перебігу та ефективності терапії у чоловіків 40-60 років з гіпертонічною хворобою використовуючи рівні біомаркерів.

Вперше отримано дані про концентрацію галектину-3 у осіб чоловічої статі без серцево-судинної патології, хворих на неускладнену та ускладнену ГХ (ускладнення у вигляді ХСН II А стадії рекомендації Асоціації кардіологів України, II-III ФК за NYHA), носіїв різних варіантів гена АТ1-Р (А1166С).

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, ген рецептора ангіотензину II типу 1, біомаркер, галектин-3, мозковий натрійуретичний пептид, дерматогліфи.

АННОТАЦИЯ

Ружанская В.А. Роль полиморфизма гена АТ1-рецепторов в диагностической и прогностической информативности галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида при гипертонической болезни у мужчин. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеска» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной проблемы современной кардиологии – улучшить прогнозирование течения и эффективности терапии у мужчин 40-60 лет с гипертонической болезнью используя уровни биомаркеров.

Впервые получены данные о концентрации галектина-3 у мужчин без сердечно-сосудистой патологии, больных не осложненной и осложненной гипертонической болезнью (осложнение в виде ХСН II А стадии, II-III ФК по NYHA), носителей разных вариантов гена АТ1-Р (А1166С).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ген рецептора ангиотензина II типа 1, биомаркер, галектин-3, мозговой натрийуретический пептид, дерматоглифы.

SUMMARY

Ruzhanska V.O. The role of AT1-receptor gene polymorphism in diagnostic and predictive informativeness of galectin-3 and brain natriuretic peptide in hypertension in males. - Qualification scientific on the rights of manuscript.

Thesis for obtaining a Candidate of Medical Sciences degree in specialty 14.01.11 "cardiology". - State Institution "National Scientific Center "Institute of Gardiology named after academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, 2019.

The dissertation is devoted to solving an urgent problem of modern cardiology – to improve the diagnosis of chronic heart failure and prediction of the effectiveness of treatment in 40-60 year old men with essential hypertension and chronic heart failure, carriers of polymorphic variants of AT1-R gene, using determination of plasma concentrations of galectin-3, BNP and dermatoglyphs of fingers.

In the course of study, 191 males aged 40-60, the inhabitants of Podillya region of Ukraine, were examined. Anamnestic, clinical and laboratory data, anthropometric measurements and dermatoglyphic indicators were registered in special charts.

The control group of subjects (individuals with no cardiovascular disease) consisted of 79 men aged 40-60 who presented with no complaints or abnormalities of circulatory system detected at admission. The first study group included individuals with stage II hypertensive disease and the second study group consisted of those with HD complicated by stage II A CHF by Ukrainian Association of Cardiologists, II-III FC according to NYHA classification. All patients were administered background therapy according to current Ukrainian (2014) and European (2013) recommendations.

The study found homozygotes A1166A of AT1R gene to dominate among 40-60 year-old men with no signs of cardiovascular disease (62.03%), while carriers of C allele of AT1R gene predominated among patients with essential hypertension stages II and III (53.23% and 52%, respectively).

The level of galectin-3 and brain natriuretic peptide proved to be significantly higher in carriers of C allele of AT1R gene than in homozygotes of A1166A, and it was the highest in patients with III stage HD.

The level of galectin-3 (25.74 ± 0.71 ng/ml, 56.63 ± 3.3 ng/ml) was higher in obese patients with essential hypertension stages II and III than in those with normal body weight (21.01 ± 0.53 ng/ml 34.61 ± 3.76 ng/ml), and excessive body weight (23.44 ± 0.89 ng/ml; 47.31 ± 3.12 ng/ml). Blood plasma BNP level in patients with essential hypertension stage III was (158.08 ± 7.05) pg/ml in subjects with concomitant obesity, being the lowest as compared to those with excessive body weight (179.38 ± 8.97) pg/ml and normal body weight (197.52 ± 7.94) pg/ml.

The study of fingerprints in individuals with no cardiovascular diseases revealed correlation ($r = 0.22$, $p < 0.05$) of ulnar loop pattern on the third finger of the left palm with the genotype A1166A of AT1-R gene. In men with HD, the whorl on the second

finger of RH was found to correlate ($r = 0.34$, $p < 0.05$) with carrier status of C allele, suggesting the possession of a certain variant of genotype AT1-R.

The following predictors for the development of essential hypertensive disease in males of Podillya region were determined: family history, plasma concentration of galectin-3 and brain natriuretic peptide, diastolic dysfunction, body mass index ≥ 30 kg/m², left atrium size > 40 mm, left ventricular mass index ≥ 93.57 g/m², relative wall thickness of the left ventricle > 0.42 , carrier status of C allele of AT1-R gene, and the whorl on the second finger of LH. Predictors for the onset of chronic heart failure in patients with HD proved to be: diastolic dysfunction, left ventricular mass index ≥ 115 g/m², size of the left atrium > 40 mm, ejection fraction $< 40\%$, severe left ventricular hypertrophy, plasma concentration of galectin-3 and brain natriuretic peptide, stage III HD, smoking, eccentric ventricular hypertrophy, body mass index ≥ 30 kg/m², carrier status of C allele of AT1-R gene, early onset (before 40 years) of essential hypertensive disease.

The analysis of 6-month treatment outcomes led to the conclusion that homozygotes of AT1-R gene have better therapy efficacy, as well as lower indicators of biomarkers. Thus, galectin-3 level can be used to predict therapy efficacy and control course of treatment.

It has been determined that one of the studied biomarkers - galectin-3 or BNP-can be used to predict the effectiveness and control of the treatment.

However, there were individuals with insignificant decrease of galectin-3 level in spite of positive clinical effect. Phenotypic features of those patients were the following: the frequency of C allele carriage (AT1-R gene) was twice as high as that in study male population, and in 90% of cases, they were obese and somewhat older.

Key words: essential hypertension, chronic heart failure, AT1-receptor gene, biomarker, galectin-3, brain natriuretic peptide, dermatoglyphs.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
АТ1-Р	– рецептор ангіотензину II 1-го типу
ВР	– відносний ризик
ВТС	– відносна товщина стінок лівого шлуночку
ВШ	– відношення шансів
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДД	– діастолічна дисфункція
ДІ	– довірчий інтервал
ЕКГ	– електрокардіографія
Ехо-КГ	– ехокардіографія
іКДО	– індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночку
іКСО	– індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночку
іММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІФА	– імуноферментний аналіз
ІХОК	– індекс хвилинного об'єму кровотоку
КДР	– кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КСР	– кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛК	– ліва кисть
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МНП	– мозковий натрійуретичний пептид
НУП	– натрійуретичні пептиди
ПК	– права кисть
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СІ	– серцевий індекс
СН	– серцева недостатність
СНП	– судинний натрійуретичний пептид
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМК	– трансмітральний кровотік
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ХС	– холестерин загальний
ХСН	– хронічна серцева недостатність
U	– дерматогліфічний малюнок ульнарна петля

Підписано до видання 16.10.2019 р.
Формат 60х90/16. Друк офсетний.
Умов. друк. арк. 0,9. Тираж 100 шт.

Виготовлено у ТОВ «ВІННИЦЬКА МІСЬКА ДРУКАРНЯ»
м. Вінниця, вул. Р.Скалецького, 15
Тел.: 53-50-23, факс 53-22-93, e-mail: vmdruk@gmail.com, www.vmdruk.com
Свідоцтво про державну реєстрацію суб'єкта видавничої діяльності
Серія ВЦ №24 від 20.08.2003 р.

