

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

РУЖАНСЬКА ВІТА ОЛЕКСАНДРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**Роль поліморфізму гена АТ1-рецепторів в діагностичній та прогностичній
інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду при
гіпертонічній хворобі у чоловіків**

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів
і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



В.О.Ружанська

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник - Жебель Вадим Миколайович, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2019

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» - Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної проблеми сучасної кардіології - покращення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка та хронічної серцевої недостатності, а також прогнозування ефективності терапії у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р з використанням визначення рівня плазмових концентрацій галектину-3, МНУП та дерматогліфів пальців рук.

В ході проведеного дослідження обстежено 191 чоловіка, 40-60 років, що проживають на території Подільського регіону України та знаходились на лікуванні у Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону (м.Вінниця) з грудня 2013 року по червень 2015 року. Обстеження проводилось двічі - до та після 6 місяців лікування. Анамнестичні, клінічні, лабораторні дані, антропометричні вимірювання та показники дерматогліфіки заносили до спеціально розробленої карти.

У контрольну групу дослідження (особи без ознак серцево-судинної патології) увійшли 79 чоловіків 40-60 років, у яких за результатами медичного обстеження системи органів кровообігу патології не виявлено. До першої основної групи

увійшли особи з неускладненою ГХ II стадії, а до другої основної – ГХ III стадії, що ускладнилась ХСН II А ст. (рекомендації Асоціації кардіологів України), II-III ФК за NYHA. Включення в дослідження проводилось після підписання інформованих згод на участь в ньому та на забір біоматеріалу, а також згоди на обробку персональних даних і проведення дактилоскопії. Усім хворим була призначена базисна терапія, яка відповідала рекомендаціям чинним національним (2014 р.) та європейським (2013 р.). Перше обстеження проводилось на 4 добу перебування у стаціонарі.

Діагноз гіпертонічної хвороби верифікували згідно з Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384. Діагноз хронічної серцевої недостатності встановлювався 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).

В результаті проведеного дослідження: визначено, що серед чоловіків 40-60 років без ознак серцево-судинної патології переважають гомозиготи A1166A гена AT1-R (62,03%), серед хворих на гіпертонічну хворобу II та III стадій носії алелі С гена AT1-R (53,23% та 52% відповідно).

Рівень галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду у носіїв алелі С гена AT1-R був достовірно вищим порівняно з гомозиготами A1166A, а також їх рівні були найвищими у пацієнтів з ГХ III стадії.

У осіб з ожирінням рівень галектину-3 ($25,74 \pm 0,71$ нг/мл; $56,63 \pm 3,3$ нг/мл) був вищим порівняно з особами з нормальною масою тіла ($21,01 \pm 0,53$ нг/мл; $34,61 \pm 3,76$ нг/мл) та надмірною масою тіла ($23,44 \pm 0,89$ нг/мл; $47,31 \pm 3,12$ нг/мл) у хворих на ГХ II та III стадій. Для мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) залежність була протилежною – у осіб з супутнім ожирінням рівень МНУП складав ($158,08 \pm 7,05$) пг/мл і був найнижчим порівняно з хворими з надмірною масою тіла ($179,38 \pm 8,97$) пг/мл та нормальною масою тіла ($197,52 \pm 7,94$) пг/мл для пацієнтів з ГХ III стадії.

Отримані дані щодо величин концентрацій галектину-3 та МНУП при різних структурно-функціональних показниках в міокарді та носійстві поліморфних варіантів гена AT1-R показали, що рівень біомаркерів, що вивчалися, був вищим у осіб з вираженою та ексцентричною гіпертрофією порівняно з особами з помірною та концентричною гіпертрофією лівого шлуночка у носіїв алелі С та найвищим у осіб з ГХ III стадії.

У групі хворих на ГХ II стадії рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові у чоловіків з нормальним типом ТМК є нижчими, порівняно з особами з гіпертрофічним та псевдонормальним типами ТМК ($p < 0,05$). У хворих на ускладнену ГХ 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 ($p > 0,05$).

Рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові у носіїв алелі С гена AT1-R хворих на неускладнену та ускладнену ГХ при різних типах ТМК, вищі ніж у гомозигот A1166A ($p < 0,05$). Плазмові рівні галектину-3 та МНУП у пацієнтів з ускладненою ГХ та гіпертрофічним типом ТМК вищі, ніж у хворих на неускладнену ГХ, незалежно від поліморфного варіанта гена AT1-R при відповідному типі ТМК ($p < 0,05$).

У носіїв різних варіантів гена AT1-R виявлені розбіжності в рівні плазмової концентрації галектину-3 та МНУП у хворих на неускладнену та ускладнену ГХ із $ФВ > 40 \%$ і $ФВ < 40 \%$. У чоловіків з ГХ II та III стадій, незалежно від значення $ФВ$, у носіїв алелі С зареєстровано вищі рівні плазмової концентрації галектину-3 і МНУП, порівняно з носіями генотипу A1166A. А також рівень галектину-3 достовірно вищий у хворих чоловіків на ГХ III стадії порівняно з особами з неускладненою ГХ.

Аналіз відбитків пальців рук виявив, що у осіб без серцево-судинної патології візерунок типу ульнарна петля на третьому пальці ЛК корелює ($p < 0,05$) із генотипом A1166A гена AT1-R. 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.

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

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.

Проаналізувавши показники проведеного 6-ти місячного лікування можна зробити висновок, що кращий ефект від проведеної терапії, а також нижчі показники біомаркерів зафіксовано у гомозигот А1166А гена АТ1-Р.

Було визначено, що для прогнозування ефективності і контролю лікування можна використовувати один із вивчених біомаркерів - галектин-3 або МНУП.

Проте були й особи у яких зниження рівня галектину-3 було не достовірним, не дивлячись на позитивний клінічний ефект. Фенотипові ознак таких пацієнтів: частота носійства алеля С гена АТ1-Р у них, була вища у 2 рази порівняно із дослідженою популяцією чоловіків, а також в 90% випадків це люди з ожирінням та дещо старшого віку.

Практична цінність отриманих результатів: оптимізація виявлення та діагностики, а також перебігу лікування осіб хворих на гіпертонічну хворобу та хронічну серцеву недостатність.

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

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.

The thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 "Cardiology" – National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

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 left ventricular hypertrophy and 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. They took a course of treatment at Military Medical Clinical Center of Central Region of Air Forces of Ukraine (Vinnytsia) from December 2013 to June 2015. The examination was carried out during in-patient treatment at Cardiology Department twice (at admission and in 6 months after completion of administered treatment). 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. The patients were enrolled in the study after they had signed an informed consent for participation and collection of biomaterials, processing of personal data and dactylography (Appendix A). All patients were administered background therapy according to current Ukrainian (2014) and European (2013) recommendations. Examination of patients was carried out after stabilization of their state on the 4-th days of stay in the hospital.

The diagnosis of hypertension was verified in accordance with the Order of Ministry of Health of Ukraine No 384 of May 24, 2012. Chronic heart failure was diagnosed in accordance with the Order of Ministry of Health of Ukraine No 436 of July 3, 2006, and the Ukrainian Association of HF Specialists (2012), as well as recommendations of European Cardiology Society for HF diagnosis and treatment (2016).

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 obtained data on concentration values of galectin-3 and BNP in different structural and functional parameters of the myocardium and the carriership of polymorphic variants of AT1-R gene showed that the level of study biomarkers was higher in subjects

with severe and eccentric hypertrophy compared to those with moderate and concentric hypertrophy of the left ventricle in the carriers of C allele, and the highest in those with III stage HD.

In the group of patients with stage II HD, blood plasma levels of galectin-3 and BNP in males with normal type of TMF (transmitral flow) were found to be lower compared to those with hypertrophic and pseudonormal types of TMF ($p < 0.05$). In patients with complicated HD blood plasma concentrations of galectin-3 and BNP, irrespective of the type of diastolic function disorders, were higher than in those with uncomplicated HD, and they were similar in different states of systolic function of the lungs ($p > 0.05$).

Blood plasma levels of galectin-3 and BNP in carriers of C allele of AT1-R gene with uncomplicated and complicated HD in different types of TMF were higher than in homozygotes A1166A ($p < 0.05$). Plasma levels of galectin-3 and BNP in patients with complicated HD and hypertrophic type of TMF were higher than in those with uncomplicated HD, irrespective of polymorphic variant of AT1-R gene in corresponding TMF type ($p < 0.05$).

Carriers of various variants of the AT1-R gene showed differences in the level of plasma concentration of galectin-3 and BNP in patients with uncomplicated and complicated HD with EF $> 40\%$ and EF $< 40\%$. Higher plasma levels of galectin-3 and BNP were observed in men with HD stages II and III, regardless of EF value, compared to carriers of the A1166A genotype. And also the level of galectin-3 is significantly higher in patients with stage III HD compared with people with uncomplicated HD.

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.

Direct stepwise analysis determined with sufficient confidence, $F(9.181) = 132.82$ ($p < 0.001$), indirect effect of BMI, DAP value and LDL levels on HD development.

The obtained data on structural and functional changes in the myocardium and changes in the levels of galectin-3 and brain natriuretic peptide in carriers of polymorphic variants of AT1-R gene demonstrated higher level of study biomarkers in subjects with severe and eccentric hypertrophy compared to those with moderate and concentric left ventricular hypertrophy in carriers of C allele and the highest one - in persons with III stage HD.

The analysis of 6-month treatment outcomes led to the conclusion that homozygotes A1166A 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.

Practical value of obtained results: optimization of detection and diagnosis, as well as prediction of the course of treatment for individuals with essential hypertension and chronic heart failure.

Key words: essential hypertension, chronic heart failure, AT1receptor gene, biomarker, galectin-3, brain natriuretic peptide, dermatoglyphs.

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 AT1R. Проблеми екології та медицини. 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. Рациональна 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).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. Роль та інформативність сучасних біомаркерів в діагностиці розвитку та наслідків гіпертонічної хвороби.....	29
1.1. Патогенетичні механізми розвитку серцевої недостатності у хворих з гіпертонічною хворобою.....	29
1.2. Фенотипові прогностичні прояви генетичних поліморфізмів та пов'язаних з ними змін залежних біомаркерів при ХСН.....	32
1.3. Мозковий натрійуретичний пептид, галектин-3, як сучасні маркери виникнення і прогресування СН.....	34
1.3.1. Мозковий натрійуретичний пептид.....	34
1.3.2. Використання МНУП для контролю ефективності лікування.....	40
1.3.3. Галектин-3.....	42
1.3.4. Використання галектину-3 для контролю ефективності лікування.....	44
1.4. Роль дерматогліфіки.....	46
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	49
2.1.1. Обстежені особи без серцево-судинної патології	49
2.1.2. Особи хворі на гіпертонічну хворобу.....	50
2.2. Методи дослідження.....	54
2.2.1. Методика вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень.....	54
2.2.2. Методика визначення варіантів генотипу гена рецептора ангіотензину II типу 1 (AT1-R) шляхом полімеразної ланцюгової реакції	55

2.2.3. Методика визначення концентрації галектину-3 шляхом імуноферментного аналізу	56
2.2.4. Методика визначення показників ліпідного спектру та концентрації глюкози в крові.....	56
2.2.5. Методи дослідження стану внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки.....	56
2.2.6. Методика велоергометричного дослідження.....	58
2.2.7. Методика дерматогліфічного обстеження.....	59
2.3. Лікування.....	60
2.4. Методи математичної обробки результатів дослідження.....	61
РОЗДІЛ 3. ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ТИПУ 1 ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 І МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ДЕРМАТОГЛІФИ ПАЛЬЦІВ РУК У ЧОЛОВІКІВ ЯКІ НЕ МАЮТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ (ГРУПА КОНТРОЛЮ), ЩО МЕШКАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЇ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ.....	63
3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена AT1-R серед чоловіків, без серцево-судинної патології.....	64
3.1.1. Розподіл частот генотипів гена рецептора ангіотензину II типу 1 з урахуванням сімейного анамнезу по гіпертонічній хворобі.....	66
3.1.2. Показники індексу маси тіла у осіб без серцево-судинних захворювань, носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.....	67
3.1.3. Показники ліпідного спектру і глюкози крові у осіб без серцево-судинних захворювань, носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.....	67
3.2. Рівень галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків без серцево-судинних захворювань, носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.....	68

3.3. Показники центральної гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда у осіб, що увійшли в контрольну групу, носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.....	71
3.4. Дерматогліфічні малюнки у осіб, без серцево-судинних захворювань, носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.....	73
РОЗДІЛ 4. ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 ТА МНУП У ЧОЛОВІКІВ НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ТИПУ 1 ТА РІЗНИХ ДЕРМАТОГЛІФІЧНИХ ВІЗЕРУНКІВ ПАЛЬЦІВ РУК З НЕУСКЛАДНЕНОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ПРИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	80
4.1. Частотний розподіл генотипів і алелей гена рецептора ангіотензину II типу 1 серед чоловіків, мешканців Поділля, хворих на гіпертонічну хворобу.....	80
4.1.1. Плазмові рівні галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду у осіб з гіпертонічною хворобою, носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.....	84
4.1.2. Показники ліпідного спектру та глюкози в плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.....	93
4.2. Показники артеріального тиску у чоловіків з гіпертонічною хворобою та гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю, що виникла на її тлі – носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.....	94
4.3. Дані анамнезу, варіанти генотипів гена рецептору ангіотензину II типу 1, показники УЗД, біохімічного та дерматогліфічного обстеження, які можуть бути використані для прогнозу розвитку ГХ та ХСН.....	96
4.4. Показники структурно-функціонального стану міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії та гіпертонічною хворобою, що зумовила хронічну серцеву недостатність – носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R.....	101
4.5. Залежність концентрації галектину-3 у чоловіків з ГХ персоналізованих показників гемодинамічних і біохімічних параметрів.....	115

4.6. Дерматогліфічні візерунки у мешканців Поділля, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.....	116
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 І МНУП ТА ПРЕДИКТОРІВ ГХ І ХСН ПІСЛЯ 6 МІСЯЦІВ ЛІКУВАННЯ.....	127
5.1. Концентрації галектину-3 та МНУП після 6-ти місячного лікування у чоловіків з ГХ.....	127
5.2. Показники предикторів ГХ та ХСН на її тлі у чоловіків після 6-ти місячного лікування.....	136
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	139
ВИСНОВКИ.....	159
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	162
ДОДАТКИ.....	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

а.з. – амінокислотний залишок

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

АТ- II – ангіотензин II

АТ1-Р – рецептор ангіотензину II першого типу

АТ2-Р - рецептор ангіотензину II другого типу

ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГР – гребінцевий рахунок

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕГ – есенціальна гіпертензія

ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ЕТ-1 – ендотелін -1

ЗГР – загальний гребінцевий рахунок

іКДО - індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка

іКСО - індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуно-ферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІХОК – індекс хвилинного об'єму кровотоку

КГЛШ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка

КДО – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка

КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

КСО – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка

КСР – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

ЛК – ліва кисть

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

МНУП – мозковий натрійуретичний пептид

ПК – права кисть

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

п.н. – пари нуклеотидів

ПНП –передсердний натрійуретичний пептид

НУП – натрійуретичні пептиди

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СГР – сумарний гребінцевий рахунок

СІ - серцевий індекс

СНП – судинний натрійуретичний пептид

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево – судинна система

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТГ - тригліцеридів

УЗД – ультразвукове дослідження

УІ - ударний індекс

УО - ударний об'єм

ФВ - фракції викиду

ФК – функціональний клас

ХОК – хвилинний об'єм кровотоку

ХСК - хвороби системи кровообігу

ХС – холестерин загальний

XCH – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

A - швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E - швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E/A - співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка

NYHA – функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів

S – фракція передньо-заднього укорочення лівого шлуночка

SNP - однонуклеотидні заміни (single nucleotide polymorphism)

Ta - час пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

Te - час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

TD – час сповільнення фази раннього діастолічного наповнення

ВСТУП

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 [Enina 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 B., 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 тону та водно-електролітного балансу в організмі людини. Встановлений та описаний зв'язок поліморфних варіантів рецепторів до ангіотензину II першого типу (AT1-R) з виникненням ГХ та гіпертрофії ЛШ у мешканців Франції [Bonpardeaux 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 A1166C. 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 AT1-R 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 AT1-R, 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 AT1-R 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 AT1-R 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 НУНА, при відповідних структурно-функціональних показниках міокарда і успадкуванні поліморфних варіантів гена AT1-R (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 AT1-R 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 AT1-R, 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 AT1-R.

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 AT1-R; 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 AT1-R 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 AT1-R (A1166C).

Вперше встановлено, що плазмова концентрація галектину-3 є достовірно вищою у осіб з алелем С гена AT1-R, 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 AT1-R. 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 AT1-R 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, монітував 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 конференцій «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 наукометричною 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.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ ТА ІНФОРМАТИВНІСТЬ СУЧАСНИХ БІОМАРКЕРІВ В ДІАГНОСТИЦІ РОЗВИТКУ ТА НАСЛІДКІВ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

1.1. Патогенетичні механізми розвитку серцевої недостатності у хворих з гіпертонічною хворобою.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають перші позиції в структурі інвалідизації та загальної смертності. Захворюваність на хронічну серцеву недостатність (ХСН) серед хвороб серця становить 6-8% дорослого населення в економічно розвинених країнах і зростає стрімкими темпами. Ризик захворіти на СН зростає з віком і після 55 років складає 33% для чоловіків та 28% для жінок. 17% госпіталізованих та 7% амбулаторних пацієнтів помирають протягом року. Найчастіше від стрімкого погіршення перебігу СН та раптової смерті [111]. Основними етіологічними причинами СН у нашій країні є АГ і ішемічна хвороба серця (ІХС) [44,46]. Більшість пацієнтів хворих на ХСН в Україні особи з віком до 70 років (86,6%) [18]. Аналізуючи показники смертності внаслідок ГХ по гендерному принципу, виявилось, що домінують чоловіки, у віці до 60 років [43].

Асимптомна діастолічна дисфункція в популяції США (середній вік пацієнтів 67 років) реєструється у 28%, а Європи (середній вік пацієнтів 58 років) – 27%. 17-25% пацієнтів у яких діагностовано хронічну серцеву недостатність (ХСН) помирають на протязі 12 міс. після госпіталізації [132]. Тому успіх у вчасній профілактиці, діагностиці та лікуванні ГХ та ХСН, нерозривно пов'язаний із вивченням механізмів їх виникнення та прогресування [2,194]. Новітні технології, що використовуються при встановленні діагнозу та лікуванні пацієнтів сприяли продовженню їх життя, що в свою чергу підвищило поширеність СН. Серед хворих із II та III стадіями СН смертність коливається в межах 35-50% протягом першого року, складає 50 - 70% через два роки і перевищує 70% через три роки після встановлення діагнозу [227]. Ступінь зниження систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) асоціюють із важкістю. Проте, ознаки недостатності кровообігу відзначають у частини хворих при незначно зміненій або навіть нормальній систолічній функції ЛШ. Питома вага цієї групи

пацієнтів достатньо висока – від 35% до 50% [262]. Показано, що серед 6806 пацієнтів з ХСН, проживаючих у 24 країнах Європейського Союзу, у 54% діагностують ХСН з систолічною дисфункцією ЛШ і у 46% - ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ [172]. Цей фенотип ХСН превалює у пацієнтів з ГХ [93]. Необхідно підкреслити високу поширеність діастолічної дисфункції у пацієнтів з ГХ в 50-90% випадків, що тісно корелює із ступенем підвищення АТ та тривалістю захворювання [262]. Суттєвої різниці у частоті більшості коморбідних станів між двома фенотипами ХСН не було виявлено, як і не виявлено появи будь-яких клінічних особливостей для осіб з ХСН в залежності від величини ФВ ЛШ [151]. Щорічна смертність пацієнтів з ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ досягає 19%. При діастолічному варіанті ХСН цей показник в 2,4 рази нижче і складає приблизно 8% [262], проте це в 8 разів перевищує щорічну смертність у осіб відповідного віку без серцево-судинної патології. Тривалий прогноз, зокрема виживання пацієнтів на протязі 5 років та частота повторних госпіталізацій у хворих на ХСН з систолічною дисфункцією ЛШ та у хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ співставна [237]. У частини пацієнтів з ХСН систолічна і діастолічна дисфункції співіснують. Під нормальною діастолічною функцією розуміють здатність ЛШ приймати об'єм крові, достатній для підтримання адекватного серцевого викиду при тиску в легеневих венах, що не перевищує 12 мм.рт.ст. Нemoжливiсть заповнення кров'ю ЛШ без компенсаторного підвищення тиску у лівому передсерді приводить до розвитку застійної серцевої недостатності. Наповнення ЛШ при цьому уповільнене, відстрочене чи неповне. Нездатність ЛШ при навантаженні збільшувати свою порожнину обумовлює зменшення ударного об'єму та супроводжується клінічними проявами серцевої недостатності [70]. В цілому сформувалась точка зору про те, що рання стадія дисфункції міокарда тісно пов'язана з формуванням діастолічних порушень внаслідок підвищення «жорсткості» міокарда, що відображається в появі механічних дисенергій стінок шлуночків при збереженій величині глобальної ФВ ЛШ. Клінічні ознаки ХСН, що виникають у пацієнтів з ізольованим діастолічним порушенням, свідчить про формування діастолічної ХСН. У подальшому прогресування дисфункції міокарда невід'ємно пов'язане з погіршенням механічних якостей стінок шлуночків, що веде до сферичної

трансформації порожнин серця, редукції величини глобальної ФВ ЛШ та дисрегуляцію міжвентрикулярної взаємодії. Прийнято вважати, що на етапі виникнення контрактильної дисфункції міокарда домінування діастолічних порушень зникає, а прогресуюче зниження ФВ ЛШ є індикатором важкості ХСН [10]. На протязі останніх десятиріч уявлення про формування ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у значній мірі підтримувалось доказами тісного взаємозв'язку між «перенавантаженням тиском» ЛШ, з одного боку, та порушенням його структури і функції з іншого [214].

В дослідженнях проведених Сакович О.О. доведено, що успадкування пацієнтками хворими на гіпертонічну хворобу поліморфних варіантів гена АТ1-Р із алеллю С – АС та СС було асоційоване із переважним виявленням ексцентричної та більш вираженої ГЛШ, діастолічної дисфункції по рестриктивному та псевдонормальному типах, систолічною дисфункцією. Успадкування генотипу СС хворими на ГХ із ознаками ХСН ІІА стадії асоціюється із вищим рівнем АТ: систолічного і не залежить від стану систолічної функції лівого шлуночка, та діастолічного тиску – у пацієток із дисфункцією лівого шлуночка [69]. А в роботі Бланар О.Л. виявлено, що при носійстві генотипу АС у чоловіків з ГХ визначається найвища ймовірність – 77% розвитку СН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка ($\chi^2=8,86$, $p<0,05$). Наявність генотипу АС достовірно корелює з обтяженою щодо ГХ спадковістю та асоціюється з раннім розвитком ускладненого варіанту захворювання [14].

Фенотипова відповідь у вигляді ХСН зі збереженою ФВ ЛШ формується внаслідок домінування низько інтенсивної системної прозапальної активації, індукованої коморбідними станами, котрі, в свою чергу, розглядаються, як безпосередня причина ХСН [6].

Вентрикулярне ремоделювання у осіб з ХСН та збереженою ФВ ЛШ помітно відрізняється від такої ж при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. В основі цих відмінностей лежать ініціальні процеси, котрі при зниженій ФВ ЛШ пов'язані з ранньою та відносно швидкою втратою функціонуючих кардіоміоцитів, тоді як при ХСН зі збереженою ФВ ЛШ провідну роль в патогенезі набувають так звані

фібропроліферативні процеси, а саме: концентрична гіпертрофія, позаклітинне ремоделювання з поширеним фіброзом [215]. Дві фенотипові відповіді у вигляді ХСН з різною величиною ФВ ЛШ відображають швидкість природної прогресії та можуть бути пов'язані з однаковими ініціальними причинами. Не виключено, що формування того чи іншого фенотипу ХСН може бути пов'язана з деякими генетичними передумовами, такими як поліморфізм генів цитокінової вісі, NO-синтетази, ангіотензинперетворюючого ферменту та АТ1-рецепторів, суперсімейств факторів росту фібробластів, факторів некрозу пухлини-альфа, рецепторів до ендогенних катехоламінів [107,109,209].

1.2. Фенотипові прогностичні прояви генетичних поліморфізмів та пов'язаних з ними змін залежних біомаркерів при ХСН.

Підвищення АТ і розвиток есенціальної гіпертензії (ЕГ) детермінується генетичними чинниками на 30-40% і приблизно на 50% залежить від факторів навколишнього середовища. За сучасними даними встановлено 107 генних локуса, які беруть участь в регуляції АТ [277]. В межах спадкової схильності розглядаються окремі гени SNPs, які можуть мати вплив на згадані вище процеси. Одним з найбільш дослідженим є поліморфізм гена АТ1-Р [16,57]. За даними досліджень у переважної більшості хворих не виявлено одного гена, який відповідає за виникнення ГХ. З поміж них ген рецепторів ангіотензину II типу 1 (АТ1-Р) може відігравати одну з провідних ролей, адже він відповідає за кінцеві ефекти всієї ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [49]. А у пацієнтів з СН активація РААС спостерігається майже стовідсотково [78].

РААС являється одним з провідних регуляторів судинного тону та водно-електролітного балансу в організмі людини, відповідає за адаптивні реакції організму, в тому числі за оптимізацію центральної гемодинаміки при гострих її порушеннях. В той же час тривала стійка гіперфункція РААС супроводжується розвитком неблагоприємних ефектів та лежить в основі розвитку та прогресування різноманітних патологічних станів, насамперед патології серцево-судинної

системи. Активність РААС регулюється величиною продукції реніну, ангіотензиногену і ангіотензинперетворювального фермента.

На сьогодні описані 4 підтипи ангіотензинових рецепторів. Проте, більшість негативних ефектів, викликаних ангіотензином II, опосередковані рецепторами першого типу [16]. Стимуляція AT1-R супроводжується шкідливою дією ангіотензину II на серцево-судинну систему, включаючи розвиток гіпертрофії міокарда, потовщення стінок артерій [160].

Згідно сучасних уявлень, поліморфізм у генотипі AT1-R, у вигляді заміни у положенні 1166 аденіну (A) на цитозин (C), пов'язаний з функціональною активністю рецептора [124]. Показано, що саме з ним пов'язують розвиток ГХ у жителів Москви. У них алель A та генотип AA зустрічається значно рідше, а питома вага алелі C та CC-генотипу суттєво вища серед осіб з ГХ [84].

У представників французької популяції алель C достовірно частіше виявлялась серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та при наявності у них обтяженої спадковості [251]. Повідомляється також, що для мешканців Японії існує асоціація між носійством CC-генотипу та підвищеним індексом маси міокарда ЛШ, як при нормальному артеріальному тиску, так і у осіб з гіпертензією [249]. Кореляція носійства генотипу CC з розвитком ГХ знайдена і у мешканців Китаю [135]. В Україні – для жителів Полтави частота виявлення генотипів AC та CC вдвічі більша, а питома вага носіїв генотипу AA у 4 рази менша ($p \leq 0,05$) у порівнянні з особами без серцево-судинних захворювань. У роботах Старжинської О.Л. та Бланар О.Л. вказується, що у чоловіків з ГХ, мешканців Поділля, такі варіанти гена AT1-R, як AC та CC реєструються частіше, ніж серед осіб без серцево-судинної патології ($p < 0,05$). При СН кількість виявлених осіб із генотипом AC у 1,3 рази вище, ніж серед хворих на неускладнену ГХ ($p < 0,01$) [13, 75].

Тому вивчення закономірностей успадкування ГХ та інших захворювань серцево-судинної системи необхідно для лікувальної практики. В останній час

значну увагу привертає структурний стан генів РААС, які багатьма дослідниками розглядаються, як можливі генетичні маркери ГХ та ХСН.

Фенотипові ознаки, що пов'язуються з певними генотипами АТ1-Р можуть бути асоційовані і із змінами в показниках біомаркерів, що потребує спеціального вивчення.

1.3. Мозковий натрійуретичний пептид, галектин-3, як сучасні маркери виникнення і прогресування СН.

Враховуючи, що інтенсивність ремоделювання серця та судин пов'язана з появою низько інтенсивної прозапальної активації та реалізується шляхом залучення промітотичних, прооксидантних, фібропластичних та нейрогуморальних факторів, одним з методів, що дозволяють оцінити вклад цих факторів у еволюцію СН є використання молекулярних біологічних індикаторів [7]. А також для того щоб покращити прогноз та визначити ризик кардіоваскулярної смертності у хворих на СН проводиться пошук нових біомаркерів, які б підвищували ймовірність встановлення точного діагнозу при незначній кількості клінічних симптомів.

1.3.1. Мозковий натрійуретичний пептид

Натрійуретичні пептиди розглядаються, як речовини, що здатні виконувати цю роль. «Сімейство» натрійуретичних пептидів включає передсердний натрійуретичний пептид (А-тип, atrial, АНУП), мозковий натрійуретичний пептид (В-тип, brain, МНУП), натрійуретичний пептид С-типу, натрійуретичний пептид Д-типу, а також уродилатин та остеокрин. Слід зауважити, що концентрація МНУП у міоцитах шлуночків приблизно у 1000 разів вища, ніж концентрація АНУП. Отже, саме МНУП заслуговує особливу увагу, як маркер патологічних процесів у міокарді шлуночків [9]. Натрійуретичні пептиди синтезуються у вигляді білків-попередників. ПрергоBNP (134 амінокислоти) проходять процес розщеплення та потрапляють у кров у вигляді N-термінального фрагменту, що складається з 76 амінокислот та гормону МНУП, що складається з 32 амінокислот (рис.1.1). МНУП

також зберігається у вигляді накопичувальних гранул [222]. Внаслідок підвищення кінцево-діастолічного тиску у камерах серця та їх перевантаженні об'ємом він вивільнюється із кардіоміоцитів шлуночків, міокардіальних фібробластів та з клітин головного мозку [158]. Після вивільнення у плазму МНУП зв'язується з високо афінними рецепторами натрійуретичного пептиду, що знаходяться на поверхні клітин-мішеней, викликаючи декілька фізіологічних механізмів: зниження системного тиску крові та венозного повернення крові до серця, балансування електролітного гомеостазу – збільшення клубочкової фільтрації, інгібування реабсорбції натрію, посилення натрійурезу та діурезу, гальмування реакцій відповіді вазопресину/антидіуретичного гормону, розслаблення гладко м'язових клітин; зменшення впливу симпатичної нервової системи на серце та судини - гальмує функцію РААС шляхом інактивації реніну та альдостерону, ангіотензину II; зашкоджує ремоделюванню серця та судин – інгібування запальних, гіпертрофічних, проліферативних процесів у ендотелії, гладко м'язових клітин, міокарді, зниження активності РААС та системи цитокінів, факторів росту, матриксних металопротеїназ, катехоламінів, впливає на процеси коагуляції та атеротромбозу [158,173,202,222]. Отже, МНУП входить до основних стримуючих сил по відношенню до розвитку гіпертрофії серця, зміни його рівня можна вважати патогномонічною ознакою процесу ремоделювання міокарда [77].

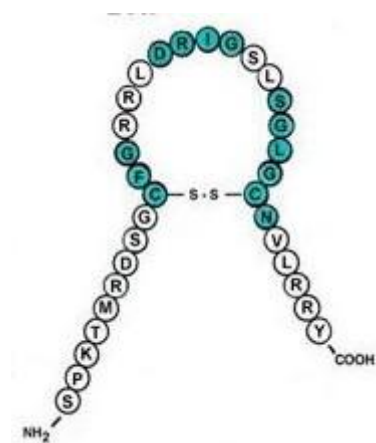


Рис.1.1 Структура МНУП

Великий масив робіт присвячений дослідженню можливостей використання межового рівня МНУП у плазмі крові для діагностики уражень серця, зокрема, як маркера СН [97,145,157,175,183,267]. Відомо про збільшення концентрації МНУП у хворих на ГХ [19,76,205]. У чоловіків, хворих на неускладнену ГХ, при наявності гіпертрофії лівого шлуночка, вищий рівень МНУП у плазмі крові асоціюється з наявністю діастолічної дисфункції серця [75]. У роботі Бланар та співав. визначено, що у осіб чоловічої статі без серцево-судинних захворювань рівень МНУП у плазмі крові зростає з віком та негативно асоціюється з масою та площею поверхні тіла. Рівень МНУП у плазмі крові хворих на ГХ більший порівняно з таким у практично здорових осіб у 2,4 рази. Він зростає з віком - 2,2 пг/мл на рік [14]. Встановлено, що рівень цього пептиду в плазмі крові хворих на ХСН може вказувати на величину індивідуального кардіоваскулярного ризику. Оскільки, скарги у пацієнтів з СН є неспецифічними рівень МНУП можна використати, як маркер ураження серця [176,204]. На сьогоднішньому етапі МНУП використовують в першу чергу для виключення задишки серцевого генезу [111]. МНУП в нормальних умовах продукується передсердями, але при СН велика кількість МНУП виявляється і в шлуночках серця [153]. Секрецію МНУП стимулює регіонарне та дифузне порушення систолічної і діастолічної функції ЛШ та ішемія міокарда, а також паракринні фактори, такі як ангіотензин II, ендотелін та цитокіни. Є дані, про те, що циркулюючий пул МНУП у пацієнтів з ХСН та збереженою ФВ ЛШ достовірно нижчий, ніж у осіб зі зниженою ФВ ЛШ [105]. Показано, що у хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ, симптомами СН і вмістом МНУП ≥ 200 пг/мл вірогідність наявності діастолічної дисфункції ЛШ складає 80% [263]. Для пацієнтів із поступовим початком і стабільним перебігом ХСН пороговий рівень МНУП становить ≥ 35 пг/мл. При загостренні СН необхідно використовувати більші значення для верхньої межі норми – < 100 пг/мл. В цілому для МНУП нормальним референтним значенням є 0,5-30 пг/мл [116]. МНУП є кількісним маркером ступеню дисфункції лівого шлуночка та важкості СН, хоча його концентрація не відповідає певним функціональним класам. Первинним стимулом до вивільнення МНУП слугує кінцево-діастолічний міокардіальний стрес

[173,185]. Мультиваріантний аналіз показав, що у випадку плазмового пулу більше 73 пг/мл на кожні 10 пг/мл ризик кардіоваскулярної смерті зростає на 3%. У хворих з СН підвищення плазмової концентрації цього пептиду вище 106 пг/мл асоціюється з 80% летальністю на протязі найближчих 2 років [236]. Негативний вплив МНУП на віддалений прогноз зберігається навіть у пацієнтів з безсимптомною СН [254]. Оцінка вмісту натрійуретичних пептидів у крові може допомогти у виявленні осіб котрим загрожує розвиток СН. T.Wang та ін. оцінили прогностичне значення рівня МНУП у 3346 осіб середнього віку без серцево-судинних захворювань, що приймали участь у Фремінгемському дослідженні, період спостереження в середньому 5,2 роки. Рівень мозкового натрійуретичного пептиду виявився незалежним фактором, що прогнозував ризик смерті, СН, фібриляції передсердь та інсультів. Високий рівень вмісту МНУП відповідав підвищенню ризику СН у три рази [266]. Роль визначення натрійуретичних пептидів у крові зростає при обстеженні осіб з високим ризиком розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань. Дослідження L.S.Nielsen та співавторів [208], що включало 345 пацієнтів зі скаргами на задишку, що були направлені лікарями загальної практики на ЕхоКГ для уточнення її причини. Середній вміст МНУП був достовірно вищим у пацієнтів з СН, ніж при задишці несерцевого походження (189 та 17 пмоль/л, відповідно). У пацієнтів старших за 50 років із задишкою дослідження вмісту НУП у крові дозволило б виключити діагноз СН у 97% випадків та знизити необхідність проведення ЕхоКГ на 50%. Аналогічні дані були отримані у дослідженні M.Cowie та співавторів у 122 пацієнтів, направлених у клініку з попереднім діагнозом СН. Після ретельного клініко-інструментального обстеження консиліум, який складався із трьох лікарів-кардіологів встановив діагноз СН у 29% пацієнтів. Рівень МНУП виявився у них достовірно вищим, та використання пептидів дозволило б виключити діагноз СН у 98% випадків [115]. Перевагою використання натрійуретичних пептидів для діагностики СН в умовах приймального відділення були доведені в дослідженнях BNP MS, у котрому прийняли участь 1586 пацієнтів, основною скаргою яких була задишка в спокої чи при навантаженні. Вірогідність СН у кожного хворого, на основі анамнезу,

клінічного обстеження, інструментальних та лабораторних обстежень оцінювались у відсотках по візуально-аналоговій шкалі. Внаслідок цього було сформовано три групи: з високою вірогідністю СН, сумнівною та низькою. Остаточний діагноз СН встановлювали два незалежних кардіологи, що мали усю інформацію за виключенням даних про вміст МНУП у крові. Діагноз СН, як головної причини задишки був встановлений у 744 пацієнтів. Для рівня мозкового натрійуретичного пептиду більше 100 пг/мл діагностична точність виявилась 83% [187]. Якщо б концентрація МНУП була використана лікарями приймального відділення для діагностики СН у групі з високою вірогідністю, то достовірно вірний діагноз був би встановлений у 81,5% пацієнтів, у групі сумніву – у 74%, а у групі низької вірогідності – у 90,2% [191]. У 2004 році С. Tschope та співавтори вивчали роль N-кінцевого мозкового натрійуретичного пептиду у діагностиці діастолічної дисфункції ЛШ. У 68 пацієнтів з ізольованою діастолічною дисфункцією та СН I-III ФК та у 50 пацієнтів групи контролю визначали показники діастолічної дисфункції. При цьому рівень N-кінцевого мозкового натрійуретичного пептиду збільшувався відповідно функціонального класу СН [253]. При важкій діастолічній дисфункції асоційованій з підвищенням кінцево-діастолічного тиску (КДТ) у ЛШ (≥ 15 мм.рт.ст.) та зниженою ФВ ЛШ ($\leq 40\%$) плазмова концентрація МНУП суттєво підвищена [184,212]. При цьому між абсолютною величиною плазмового пула цього пептиду та ФВ ЛШ визначається стійкий кореляційний взаємозв'язок з коливанням значення коефіцієнта r Спірмена від -0,57 до -0,78 ($p \leq 0,0001$) [119,144]. При цьому для пацієнтів з ФВ ЛШ менше 40% та супутньою діастолічною дисфункцією позитивна прогностична цінність елевації МНУП вище 41 пмоль/л склала 79% [146]. У тих випадках коли діастолічна дисфункція верифікувалась за допомогою інвазивних вимірів (при безпосередньому вимірюванні КДТ вище 15 мм.рт.ст.) або супроводжувалась зниженням ФВ, або збільшенням порожнини серця, був виявлений асоціативний взаємозв'язок між концентрацією МНУП та важкістю діастолічних порушень [142].

С.М. Yu та співавтори вважають, що елевація МНУП звичайно реєструється тільки в тому випадку, коли у пацієнта має місце рестриктивний профіль

діастолічного наповнення. Разом з тим, гіпертрофічний та псевдонормальний профіль трансмітрального кровотоку не асоціюється з діагностично значимим підвищенням плазмового пула МНУП, хоча є дані про можливість підвищення цього пептиду у плазмі крові пацієнтів з ізольованою дисфункцією [189]. У пацієнтів з превалюванням діастолічної дисфункції ЛШ прогностична цінність елевації МНУП була надзвичайно малою (16%) [244]. S. Kruger та співавтори вивчали взаємозв'язок між рівнем МНУП та толерантністю до фізичних навантажень у 70 пацієнтів з СН. Концентрацію МНУП вимірювали перед проведенням велоергометрії. Виявилось, що підвищення концентрації МНУП з високою вірогідністю визначає толерантність до фізичних навантажень [167]. Підвищена концентрація натрійуретичних пептидів є незалежним фактором за допомогою якого можна спрогнозувати розвиток декомпенсації та смертність у пацієнтів з СН. R.Berger та співавтори спостерігали на амбулаторному етапі за 452 пацієнтами з помірною та важкою СН та фракцією викиду ЛШ менше 35% на протязі трьох років. Рівень МНУП був виміряний на початку спостереження виявився незалежним фактором, що прогнозував раптову смерть: тільки 1% пацієнтів з рівнем пептиду менше 138 пг/мл померли раптово, тоді як серед пацієнтів з рівнем мозкового натрійуретичного пептиду більше 130 пг/мл померло 19% пацієнтів [99]. Високе прогностичне значення натрійуретичних пептидів було продемонстровано у дослідженні G.C. Fonarow та співавторів. внутрішньолікарняна смертність оцінювалась у всіх учасників дослідження (48629 чоловік) та окремо у пацієнтів зі зниженою та збереженою систолічною функцією ЛШ [138]. Плазмова концентрація МНУП чітко корелює з важкістю дисфункції ЛШ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, клапанними вадами серця, кардіоміопатією та стабільною ІХС [223]. Межовий рівень МНУП у плазмі крові, який можна використати як додатковий критерій діагностики діастолічної дисфункції, при умові збереження систолічної функції серця, складає 59 пг/мл [14]. В зв'язку з тим, що МНУП вивільнюється із кардіоміоцитів шлуночків, міокардіальних фібробластів та з клітин головного мозку внаслідок підвищення кінцево-діастолічного тиску у камерах серця та їх перевантаженні об'ємом

[89,104,158,198] він не може повністю відображати інші механізми у рамках комплексної патофізіології СН. Плазмова концентрація МНУП у хворих з безсимптомною СН асоціювалась з ізольованою діастолічною дисфункцією ЛШ і була достовірно нижчою, ніж з маніфестною СН та у ряді спостережень суттєво не відрізнялась від нормальних значень [169,275].

В багатьох наукових дослідженнях доведено, що на рівень плазмової концентрації МНУП також впливають такі фактори, як вік (зростає з віком), стать (вищий у пацієнтів жіночої статі) та збільшення маси тіла (ожиріння) [131]. Середня концентрація МНУП у обстежуваній популяції зростає на кожну декаду життя. На думку багатьох авторів, це може відображати вікову і статеву різницю у масі міокарда, а також, можливо, зі зниженням ренального кліренсу мозкового натрійуретичного пептиду з віком. При вивченні особливостей продукції МНУП у хворих з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю, що виникла на її тлі, які страждають на ожиріння були отримані наступні дані, у таких пацієнтів навіть в межах однієї стадії хронічної серцевої недостатності, концентрація мозкового натрійуретичного пептиду була нижчою, порівняно з особами з нормальною масою тіла. Дослідники пов'язують це з тим, що на нейтральну ендопептидазу багаті клітини жирової тканини – це фермент, який відповідає за кліренс мозкового натрійуретичного пептиду, що потрібно враховувати використовуючи для діагностики існуючі межові рівні МНУП у осіб з надлишковою масою тіла [194].

1.3.2. Використання МНУП для контролю ефективності лікування.

Лікування СН спрямовано на попередження розвитку її клінічної симптоматики, усунення симптомів СН, гальмування прогресування захворювання шляхом захисту серця та інших органів-мішеней, покращення якості життя, зниження частоти госпіталізацій та покращення прогнозу захворювання [52]. Як було показано, МНУП об'єктивно відображає прогноз захворювання, прогнозує необхідність повторних госпіталізацій та смертність. Це може слугувати обґрунтуванням для визначення концентрації МНУП в оцінці ефективності

медикаментозних способів лікування СН. Першим великомасштабним дослідженням, котре вказувало на необхідність динамічного контролю МНУП у ході медикаментозного лікування було дослідження Val-HeFT (призначення валсартану при СН). Серед 4300 пацієнтів найвища смертність була у групі з підвищеним рівнем МНУП. При повторному визначенні МНУП через 4 місяці серед пацієнтів з підвищеним рівнем МНУП більш ніж на 30% від вихідного рівня смертність склала 19,1%, а при зниженні концентрації МНУП більш ніж на 45%, - 13,6 [95]. Стабільно висока концентрація цього пептиду у крові пацієнтів, що отримують лікування з приводу СН, навіть не зважаючи на клінічне покращення асоціюється з поганим індивідуальним прогнозом [116]. P.Jourdain та співавтори у дослідженні в якому прийняли участь 220 пацієнтів з II і III ФК які отримували оптимальну терапію, були розподілені випадковим чином у групу МНУП (мета лікування – зниження концентрації МНУП до рівня нижче 100 пг/мл). У середньому за 15 місяців спостереження достовірно спостерігалась менша кількість пацієнтів із групи МНУП (24% проти 52%) було госпіталізовано чи померли. Також було відмічено, що терапія змінювалась більш часто у групі МНУП та середня доза ІАПФ і β -блокаторів, що була підібрана для цих пацієнтів була значно вищою, ніж у «клінічній» групі [159]. Таким чином, корекція терапії з урахуванням рівня МНУП більш ефективна, ніж на основі клінічних даних. Пацієнти досягають цільових доз препаратів, отримують оптимальні лікарські комбінації. У підсумку знижується частота неблагоприятних наслідків та затримується час їх настання [3]. Всі ці обставини стали причиною внесення змін до рекомендацій по діагностиці та лікуванню ХСН Європейського товариства кардіологів, пов'язаних з необхідністю широкого використання вимірювання плазмової концентрації МНУП, як еталонного біомаркера з метою первинної діагностики СН, а також оцінки найближчого ризику і віддаленого прогнозу.

Велике значення у інтерпретації рівнів біологічних маркерів має їх перемінність на протязі часу. R. O'Hanlon та співавтори оцінили індивідуальну мінливість МНУП у 55 пацієнтів зі стабільною СН. МНУП показав велику мінливість, як на

протязі години так і за тижневий період [210]. Можна, зробити припущення, що відносно висока мінливість концентрації МНУП відображає стан міокарда у момент визначення та швидко змінюється в залежності від стану пацієнта та функції ЛШ, що можна використовувати при лікуванні декомпенсації.

1.3.3. Галектин-3

Одним із небагатьох нових біомаркерів є галектин-3 (рис.1.2)[216].

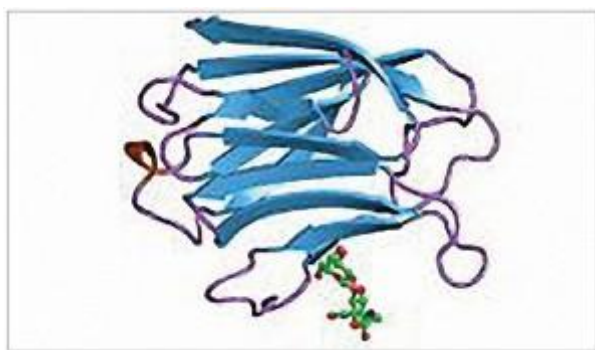


Рис.1.2 Просторова структура галектину-3

Він являється представником родини лектинів, є індуктором міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагену. Практично не виявляється у кардіоміоцитах, в той час як фібробласти міокарда експресують його високі рівні [126]. Потрапляючи у міокард через паракринний ефект він стимулює швидке збільшення міофібробластів та вивільнення проколагену 1 у позаклітинну матрицю і як наслідок серцевий фіброз [246]. Збільшення вивільнення галектину-3 достовірно корелює з фракцією викиду лівого шлуночка, тобто його рівень підвищується у пацієнтів зі збереженою та зниженою фракцією викиду ЛШ не залежно від етіології серцевої недостатності, ще коли клінічні прояви відсутні [121]. Рівень галектину-3 у плазмі крові найбільше корелює з ризиком виникнення смертельних результатів та повторної госпіталізації у пацієнтів з ХСН[197]. Галектин-3 був затверджений Американською асоціацією кардіологів, як біомаркер з незалежним прогностичним значенням у пацієнтів з гострою та ХСН, а також з його допомогою можна спрогнозувати короточасну (60-денну) смертність. Концентрація галектину-3 не корелює з розміром ЛШ, а корелює з ЄхоКТ

параметрами діастолічної релаксації та дисфункцією правого шлуночка [273]. У плазмі здорового індивіду рівень галектину-3 складає в середньому 7,07 нг/мл (4,67-10,30 нг/мл). Галектин-3 співвідноситься з важкістю СН: чим вищий функціональний клас, тим вище рівень галектину-3 та тим вищими є показники смертності [225]. (Рис.1.3).

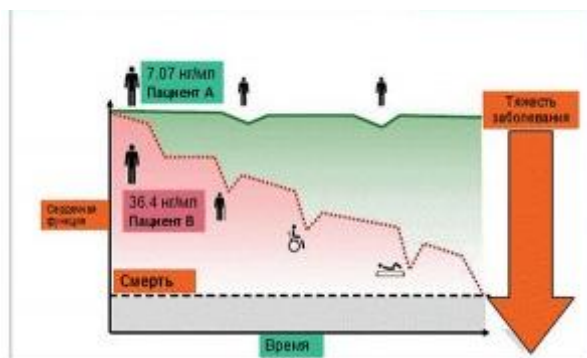


Рис.1.3 Кореляція важкості СН та рівня галектину-3.

У результаті дослідження R.R. Kimmenade et al. було ідентифіковано точку поділу для плазмової концентрації галектина-3, що свідчить про наявність хронічної СН. Вона склала 26,88 нг/мл при чутливості 80% і специфічності 52% [257]. В залежності від концентрації галектину-3 виділяють 3 категорії ризику: $\leq 17,8$ нг/мл (низький ризик), 17,9-25,9 нг/мл (середній ризик) та $\geq 25,9$ нг/мл (високий ризик) (Табл.1.1) [225].

Таблиця 1.1

Кумулятивна вірогідність розвитку кардіоваскулярної смерті у хворих на СН в залежності від рівня галектинну-3 на протязі 36 міс. спостереження

Галектин-3	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
$\leq 17,8$ нг/мл	0,9%	2,4%	7,0%	23,0%
17,9-25,9 нг/мл	4,8%	7,2%	17,9%	26,8%
$\geq 25,9$ нг/мл	2,6%	9,1%	23,6%	30,9%

Не менш цікавою є інформація про підвищення концентрації галектину-3 у пацієнтів з високим тиском наповнення ЛШ та при порушенні його розслаблення

під час діастоли і зниженні ФВ правого шлуночка та порушенні роботи мітрального чи трикуспідального клапанів [225].

Виявлено, що галектин-3 здатен здійснювати внутрі- та позаклітинні ефекти, котрі в свою чергу, опосередковуються різноманітними сигнальними системами. Так, шляхом зв'язування з поверхневим рецептором Fc γ макрофагів модулюють фагоцитоз, а також приймають активну участь у регулюванні процесів апоптозу активованих Т-лімфоцитів, проліферації та синтезу екстрацелюлярного матриксу у різноманітних тканинах за рахунок активації фібробластів і міофібробластів. Останній ефект реалізується після транслокації галектину-3 в цитоплазмі клітини-мішені з наступною безпосередньою взаємодією з сигнальною молекулою тетрапептиду N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (ac-SDKP), котрий деградує за участю АПФ. Отримані дані про здатність галектину-3 регулювати інтенсивність процесів глікації внутріклітинних протеїнів. Припускають, що позитивний вплив ІАПФ у відношенні реверсії гіпертрофії лівого шлуночка може бути обумовлений зниженням тканинної експресії ac-SDKP, як вторинного месенджера галектину-3. За рахунок супресії накопичення кінцевих продуктів глікації внутріклітинних протеїнів шляхом зниження експресії тетрапептиду ac-SDKP ІАПФ здатні надавати сприятливий вплив у відношенні «жорсткості» судинної стінки. Можна зробити припущення, що галектин-3 є інтегральним протеїном котрий забезпечує взаємодію різноманітних індукторів кардіореваскулярного ремоделювання, таких як трансформуючий фактор росту- β , інтерферон- γ , ангіотензин-2 та альдостерон.

Однак потрібно враховувати певні обмеження прогностичної цінності галектину-3. Описано його залежність від статевих, вікових особливостей, від стану видільної функції нирок, обміну жирів, наявних цукрового ожиріння та діабету [7].

1.3.4. Використання галектину-3 для контролю ефективності лікування

Схоже, що після тривалого лікування, рівень галектину-3 повертається до початкового значення. Отже, він може бути використаний для моніторингу

пацієнтів в ході лікування [96]. Терапія блокаторами альдостерона, які блокували серцевий фіброз стимулювала вивільнення галектину-3 [94]. У ході досліджень виявлено, що лікування статинами знижувало рівень галектину-3 [165]. У хворих, що приймали цільову дозу β -блокаторів (карведилола у дозі 50 мг.) спостерігалось достовірне зниження у 1,5 разів, проте у хворих, що не приймали цільову дозу відмічалось підвищення рівня галектину-3. Котре, можливо, було пов'язано з прогресуванням СН [82].

На сьогодні вважається, що діагностична цінність біомаркерів може значно підвищуватись якщо їх визначати в комплексі з МНУП, оскільки останній, синтезується у кардіальних міоцитах та кардіальних фібробластах, як прогормон [125]. У галектина-3 нижчий діагностичний рівень, але вищий прогностичний повторних госпіталізацій та несприятливого прогнозу порівняно з натрійуретичним пептидом МНУП/NT-proМНУП при СН, що особливо корисно для пацієнтів з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [88]. У дослідженні PRIDE при аналізі короткострокового (60 днів) прогнозу виживання галектин-3 виявився більш сильним критерієм, ніж NT-proМНУП, таким чином галектин-3 виявився найбільш інформативним маркером не тільки виживання, а й частоти повторних госпіталізацій хворих з приводу СН. Внаслідок ще одного проведеного дослідження, що тривало ($4\pm 1,9$) років було виявлено, що верхня межа галектину-3 у здорових осіб сягала 17,7 нг/мл, середній рівень галектину-3 у когорті хворих сягав ($18,6\pm 7,8$) нг/мл, NT-proМНУП – 253 пмоль/л (2140 пг/мл). Відповідно до концентрації галектину-3 всі хворі були розподілені на квартилі. По кривим виживання Каплана-Мейєра смертність поступово підвищувалась від 1-го квартиля з рівнями галектину-3 $\leq 13,63$ нг/мл до 4 квартиля з рівнем галектину-3 $\geq 21,62$ нг/мл. Після корекції за віком, статтю та швидкістю клубочкової фільтрації галектин-3 залишився статистично достовірним предиктором смертності. Найвищою була смертність у пацієнтів з одночасним підвищенням рівня галектину-3 та NT-proМНУП. У такій когорті смертність виявилась вищою у 1,5-2 рази, ніж у інших групах [203]. При цьому, NT-proМНУП та галектин-3 зберігались

в якості основних біологічних маркерів, що відображають відповідно напругу біомеханічної відповіді при міокардіальному «перенавантаженні» та фенотиповий ризик ХСН [11].

Таким чином, можна зробити припущення, що різноманітні біологічні маркери здатні персоналізувати оцінку ризику пацієнтів з ХСН в залежності від характеру попередньо існуючого фенотипу дисфункції міокарда. А їх комбінація може дати більше переваг для створення найбільш адекватної діагностичної та прогностичної моделі для пацієнтів з ХСН [90]. Оскільки біологічні маркери, такі як МНУП, галектин-3 відображають різні сторони патогенезу ХСН, використання мультимаркерних систем підвищує чутливість теста без втрати його специфічності, може виявитись дуже корисним [120,137,260]. Оптимальна комбінація біомаркерів може дати більше переваг для утворення найбільш адекватної моделі для пацієнтів з ХСН [91,92]. Асоціація змін галектину-3 та МНУП у хворих з ГХ, що ускладнилась ХСН раніше не досліджувалось.

1.4. Роль дерматогліфіки.

Для щоденної лікарської практики потрібні прості у виконанні діагностичні тести, які можуть мати і прогностичне значення. До таких відносять і дерматогліфи пальців рук, адже вони закладаються одночасно з серцево-судинною та нервовою системами і відповідними регуляторними системами [61].

Фактори зовнішнього середовища мають важливий вплив на формування гребінцевої шкіри, а саме до дев'ятого тижня розвитку дитини. В подальшому, дерматогліфи не змінюються до кінця життя людини, вони є генетично детермінованими.

Інформація, яку дають відбитки пальців є цінною тому що саме в період пренатального розвитку у дитини формуються серцево – судинна система і зокрема мікроциркуляторне русло, нервова система. Дерматогліфи використовуються в якості успадкованих маркерів схильності до серцево-судинних захворювань (ССЗ) і зокрема до ГХ [45,84]. Саме це робить гребіневу шкіру людини зручною

інформативною системою розвитку та успадкування фенотипових ознак. Визначені характерні комбінації пальцевих узорів, які можна використовувати для прогнозу виникнення ІХС у чоловіків середнього віку [32].

Структурною одиницею шкірного рельєфу пальців, долоней та стоп є папілярний гребінь та міжгребнева борозна. Гребені утворюють малюнки різного виду, котрі не змінюються в онтогенезі. Узори внутрішньої поверхні пальців рук серед всіх показників гребінцевої шкіри є найбільш інформативними [117,178,190,235]. Індивідуальна варіабельність гребінцевих малюнків надзвичайно велика. Відповідно до класифікації F.Galton – E.Henry, враховується форма узору та кількість трирадіусів чи дельт, розрізняють три основні типи.

Тактильна насиченість (довжина гребенів на 1 см²) різних типів візерунків суттєво відрізняється при мінімальному рівні для дугових візерунків [23], що скоріш за все, як і розподілення візерунків по пальцям рук людини, несе функціональний слід філогенезу. Найбільш рідкісний тип пальцевих візерунків у всіх народів – дуга (0-7%), петля частіше зустрічається у європеїдів та негроїдній расі (61-70% при 41-50% у монголоїдної раси), завитки у монголоїдів (41-50% при 21-40% у двох інших великих рас) [112]. Вплив раси на ознаки дерматогліфіки обумовлені популяційно-генетичним статусом раси та расово-конституційним компонентом. Однак в силу великої древності дерматогліфічних структур вплив расового компоненту проявляється лише на середньостатистичному рівні. В той же час окремі дані свідчать про зв'язок розподілення візерунків з інтенсивністю ростових процесів та обміну речовин, що являють собою конституційні особливості раси [21,56].

Сучасними вимогами до оцінки ризику є максимальна індивідуальність та точність. Така персоніфікація ризику дозволяє визначити найбільш вразливих пацієнтів, по відношенню до яких найбільш виправдана тактика інтенсифікації терапевтичного втручання [143].

У цьому відношенні багатомаркерна стратегія представляє великий інтерес у зв'язку з потенційно більш широкими можливостями у стратифікації ризику

хворих на ХСН, визначенню типу ХСН, уточненню важкості її перебігу, дати можливість оцінити ефективність проведеної терапії та прогнозу для хворих. Багатомаркерний підхід виправданий надзвичайною важкістю та багатогранністю біохімічних взаємодій, що лежать у основі патофізіології ХСН, що природньо не може об'єктивно відображатись якимось одним навіть найбільш «універсальним» маркером. В той же час, комбіноване використання декількох параметрів здатне більш точно відображати ключові ланки патогенезу, а отже і перебіг захворювання у кожного конкретного пацієнта [58]. Парадигма одночасного вимірювання декількох біомаркерів полягає в тому, що додавання другого та кожного наступного відібраного біомаркеру у загальну модель супроводжується підвищенням точності прогнозу. Необхідно відмітити, що на сьогоднішній день цінність багатьох сучасних біомаркерів для стратифікації ризику хворих на ХСН залишається нерозв'язаним питанням і потребує подальшого вивчення.

Подібних досліджень в Україні раніше не проводилось що і стало підґрунтям проведення даного дослідження. Також цікавить перевірити відповідність фенотипової ознаки успадкування схильності до гіпертонічної хвороби і реєстрація зазначених біомаркерів з дерматогліфами пальців рук.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.

З метою проведення дослідження відібрано 191 особу чоловічої статі віком 40 - 60 років, що мешкають у місті Вінниця та Вінницькій області (кожному 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 (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.

2.1.1. Обстежені особи без серцево-судинної патології.

До контрольної групи дослідження (особи без серцево-судинної патології) увійшли 79 чоловіків – мешканців Вінницької області, середній вік у даній когорті становив $(49,01 \pm 0,73)$ роки. До цієї групи було віднесено чоловіків у яких за результатами медичного обстеження органів кровообігу патології не виявлено, а також під час огляду скарг не вказували. Критеріями виключення із дослідження були:

- симптоматична артеріальна гіпертензія;
- хронічне обструктивне захворювання легень;
- наявність онкологічних захворювань;
- наявність гематологічних захворювань;
- наявність ендокринних захворювань;

- порушення функції нирок.

Усі чоловіки без серцево-судинних захворювань, що прийняли участь в дослідженні підписали інформовані згоди на участь у дослідженні, а також згоди на обробку персональних даних та на проведення дактилоскопії (додаток В).

Проаналізувавши дані анамнезу життя було встановлено, що 48 (60,76 %) чоловіків вели малорухомий спосіб життя, 42 (53,17 %) не дотримувались дієти з обмеженням вживання солі, 11 (13,92 %) – палили. За даними сімейного анамнезу 15 осіб (18,99%) із групи контролю - хоча б в одного з батьків була гіпертонічна хвороба. Визначивши індекс маси тіла (ІМТ) було встановлено, що серед осіб групи контролю переважали особи з нормальною та надмірною масою тіла - відповідно у 50 (63,29 %) осіб та у 29 (36,71 %) чоловіків. При проведенні фізикального обстеження серцево-судинної системи патологічних змін не виявлено. У чоловіків з контрольної групи рівень систолічного артеріального тиску становив ($121,53 \pm 1,17$) мм.рт.ст., рівень діастолічного артеріального тиску – ($74,35 \pm 0,89$) мм.рт.ст. Рівні офісного артеріального тиску у даних осіб знаходились на нормотензивному рівні, так у 33 (41,77 %) з них визначався нормальний артеріальний тиск, у 20 (25,32 %) осіб був визначений оптимальний АТ, а у 26 (32,91 %) чоловіків зареєстровано високий нормальний АТ.

Проаналізувавши ЕКГ у осіб із групи контролю визначено - у 71 (89,87 %) особи нормальна частота, а синусова тахікардія реєструвалась - у 8 (10,13 %) чоловіків, середня частота ритму становила ($66,39 \pm 0,91$) в 1 хвилину.

2.1.2. Особи хворі на гіпертонічну хворобу.

Всі пацієнти на неускладнену та ускладнену ГХ брали участь в дослідженні після підписання інформованих згод на участь та згоди на обробку персональних даних, а також на проведення дактилоскопії (додаток В).

При проведенні відбору пацієнтів, окрім переліку критеріїв приведених вище (для осіб без серцево-судинних захворювань), верифікувався діагноз гіпертонічної

хвороби (з обов'язковим виключенням симптоматичної артеріальної гіпертензії), наявність гіпертрофії лівого шлуночка, яка була підтверджена даними клінічного та інструментального обстежень. До критеріїв включення віднесено: відсутність за даними медичної документації та зі слів хворого (анамнез життя та хвороби) даних про перенесений інфаркт міокарда, наявність ознак ІХС, які могли передувати розвитку ГХ, перенесене гостре порушення мозкового кровообігу. Усім хворим була призначена базисна терапія, яка відповідала рекомендаціям чинним національним (2014 р.) та європейським (2013 р.). Обстеження проводились після стабілізації стану пацієнтів.

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 (2017), 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.

Обстежено 112 чоловіків хворих на ГХ, середній вік яких становив $(49,66 \pm 0,40)$ років і чоловіки з групи контролю та пацієнти з ГХ різної стадії були репрезентативними за віком ($p > 0,05$). Серед них 62 пацієнти хворі на ГХ II стадії та їх середній вік становив $(49,19 \pm 0,66)$ років. 50 хворих на ГХ III стадії мали клінічні ознаки ХСН II А стадії за рекомендаціями Асоціації кардіологів України і знаходились в межах II-III ФК за NYHA, їх середній вік становив $(50,14 \pm 0,99)$ років.

Діагноз супутньої ІХС пацієнтам з ГХ виключали після проведення оцінки по шкалі пре-тестової імовірності захворювання. 4 (8,00 %) пацієнтів із другої основної підгрупи хворих на ГХ, що ускладнилась ХСН II А стадії, скаржились на болі в ділянці серця. Саме їм було проведено додатково пробу – велоергометрію, проте у них ознак стабільної стенокардії не було виявлено (тест

був

негативним).

У хворих на неускладнену ГХ тривалість захворювання становила ($9,12 \pm 0,77$) років. За даними анамнезу життя 53 (85,48 %) особи вели малорухливий спосіб життя, 15 (24,19 %) осіб - палили, 51 (82,25 %) – не дотримувались дієти з обмеженням солі. Серед 62 чоловіків, хворих на ГХ II стадії у 16,00 % ($n=10$) чоловіків були виявлені ознаки ХСН I ФК за NYHA, а у інших 84,00 % ($n=52$) пацієнтів – ознак ХСН не було виявлено. Вивчаючи сімейний анамнез було визначено, що у 51 хворого (82,26 %) на ГХ II стадії один, або двоє батьків страждали на АГ. Аналізуючи показники ІМТ визначено, що нормальна маса тіла була у 28 (45,16 %) осіб, надмірну вагу тіла мали 21 (33,87 %), а ожиріння I ступеня у 13 (20,97 %) чоловіків, що були хворі на ГХ II ст. Рівень систолічного артеріального тиску у осіб з ГХ II стадії становив ($153,69 \pm 2,11$) мм.рт.ст., ДАТ – ($91,54 \pm 0,97$) мм.рт.ст. Виявлено, що 1 ступінь артеріальної гіпертензії реєструвався у 20 (32,26 %) чоловіків, 2 ступінь артеріальної гіпертензії визначався у 23 (37,10 %) пацієнтів, 3 ступінь артеріальної гіпертензії – у 19 (30,65 %) осіб.

Провівши аналіз тривалості ГХ визначено, що найбільша тривалість захворювання була серед пацієнтів з ГХ III стадії порівняно з пацієнтами без серцево-судинною патологією та становила ($13,29 \pm 0,27$) років ($p<0,01$). За даними анамнезу життя виявлено: 45 (90,00 %) осіб вели малорухомий спосіб життя, 46 (92,00 %) – не дотримувались дієти з обмеженням солі, 26 (52,00 %) - палили. Вивчаючи сімейний анамнез виявлено, що обтяжена спадковість по ГХ була в усіх 50 (100,00 %) осіб. Було визначено, що осіб з ХСН, нормальну масу тіла мали 4 (8,00 %) чоловіків, надмірну масу тіла 21 (42,00 %) обстежуваних, ожиріння I ступеня - 22 (44,00 %) пацієнтів, ожиріння II ступеня у 2 (4,00 %) осіб, ожиріння III у 1 (2,00 %) чоловіка. Рівень систолічного артеріального тиску при ГХ III стадії становив ($174,72 \pm 2,17$) мм.рт.ст., діастолічний артеріальний тиск – ($106,70 \pm 1,53$) мм.рт.ст. Виявлено, що 1 ступінь АГ реєструвався у 6 (12,00 %) обстежуваних, 2 та 3 ступінь АГ визначалась у однакової кількості пацієнтів 22 і 22 (44,00 % і 44,00 % відповідно).

Враховуючи, що високий рівень АТ та ожиріння є відомими і доведеними

факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), було проаналізовано величини АТ та ІМТ у чоловіків без серцево-судинних захворювань, а також у пацієнтів хворих на ГХ. Отримали наступні дані, у чоловіків без ССЗ та у пацієнтів з ГХ II стадії переважають особи з нормальною масою тіла - 63,29 % (n=50) та відповідно у 45,16 % (n=28) чоловіків. У хворих на ГХ III стадії переважно реєструвалась надмірна маса тіла 21 (42,00 %) особа, а також ожиріння I ступеню 25 (50,00 %) чоловіків і лише 4 особи (8%) мали нормальну масу тіла. При проведенні порівняння між чоловіками із різних груп дослідження частоти зустрічання ІМТ виявлено, що у осіб без ССЗ нормальна маса тіла зустрічається достовірно частіше порівнюючи з чоловіками з ГХ. Порівнюючи показники частоти зустрічання надмірної маси тіла між особами з усіх груп дослідження достовірної різниці не знайдено ($p > 0,05$). Проте, ожиріння I ступеню визначалось частіше у чоловіків з ускладненою ГХ ніж у хворих на неускладнену ГХ ($p < 0,05$) (Табл 2.1).

Порівнюючи рівні офісного АТ було встановлено, що у хворих на неускладнену та ускладнену ГХ рівень, як САТ, так і ДАТ був вищим, ніж у осіб без ССЗ. Найвищий рівень, як САТ, так і ДАТ було визначено у пацієнтів з ГХ III стадії ($p < 0,05$).

За даними ЕКГ хворих на ГХ III стадії, спостерігалися такі порушення ритму і провідності: у 19 (38,00 %) осіб – синусова тахікардія, у 7 (14,00 %) - синусова брадикардія, 18 (36,00 %) – суправентрикулярна екстрасистоля, у 3 (6,00 %) - шлуночкові поодинокі екстрасистоли I градації по Lown B. (1971), у 10 (20,00 %) – блокада лівої ніжки пучка Гіса. За даними ЕКГ - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка були виявлені у 100,00 % (n=50) пацієнтів. При проведенні УЗД серця ГЛШ та діастолічну дисфункцію було виявлено у 50 (100,00 %) чоловіків. Пацієнтів з ускладненою ГХ було розділено на 2 групи – ФВ > 40 % та ФВ < 40 %. 20 пацієнтів склали першу групу та 30 другу.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика груп дослідження

Показник	Група контролю (n=79)	Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	Пацієнти з ГХ та ХСН ІІА ст. (n=50)	p
Вік, роки	49,01±0,73	49,19±0,66	50,14±0,99	p>0,05
Обтяжена спадковість	18,99% (n=15)	82,26% (n=51)	100% (n=50)	p ₂₋₁ <0,0001 p ₃₋₁ <0,0001 p ₃₋₂ <0,05
Початок ГХ, роки	-	40,17±0,99	36,90±1,22	p<0,05
Тривалість захворювання, роки	-	9,02±0,78	13,24±0,78	p<0,001
Ожиріння, %	-	20,97% (n=13)	50% (n=25)	p<0,05

2.2. Методи дослідження.**2.2.1. Методика вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень.**

Вимірювання АТ проводилось за методом Короткова М.С., після 5-хвилинного відпочинку. Манжету розміщували посередині плеча на рівні серця, щоб її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, між манжетою і поверхнею плеча

проходив палець. Спочатку визначався рівень САТ пальпаторним методом (визначався пульс на a.radialis), а потім швидко накачувалось повітря в манжету до 70 мм.рт.ст., далі накачувалось повітря повільно по 10 мм.рт.ст. до значення, при якому зникає пульсація, той показник при якому вона з'являлась знову відповідав рівню САТ. Повторно повітря накачувалось на 20-30 мм.рт.ст. вище за значення САТ (яке було визначено пальпаторно). Випускають повітря повільно – 2 мм. за секунду і визначають I фазу тонів Короткова (появу) і V фазу (зникнення), які відповідають САТ і ДАТ. Вимірювання проводилось тричі, з інтервалом 2-3 хв. При першому вимірюванні АТ визначали на обох руках, а також в положенні сидячи, стоячи і лежачи. До уваги брались більш високі значення.

Використовувався тонометр фірми Rossmax GB 102, Швейцарія.

Частоту серцевих скорочень визначали пальпаторно трьома пальцями на a.radialis, спочатку на обох руках, а в подальшому на одній руці.

2.2.2. Методика визначення варіантів генотипу гена рецептора ангіотензину II першого типу (АТ1-Р) за допомогою полімеразно - ланцюгової реакції.

Забір крові здійснювався у пацієнтів натще із кубітальної вени у охолоджені поліпропіленові пробірки, що містили ЕДТА (1мг/1мл крові) додавали 4 мл цільної крові. Усі пробірки з кров'ю зберігались за температури - 20°C та не довше 6 місяців до початку аналізу. Для виділення геномної ділянки ДНК із лейкоцитів периферичної крові використовували стандартну методику.

Шляхом ампліфікації, методом ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» проводили генотипування поліморфної ділянки (A1166C).

Дослідження виконане на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики. Виконавець старший науковий співробітник, кандидат медичних наук Шликова О.А.

2.2.3. Методика визначення концентрації галектину-3 шляхом імуноферментного аналізу.

Використовували метод ІФА з стандартним набором фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США) для визначення плазмової концентрації МНУП. Концентрацію галектину-3 в плазмі крові досліджували за допомогою реактивів фірми «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) та апарату для проведення імуноферментного аналізу «Stat Fact 330». Дослідження проводили в клінічно-діагностичній лабораторії ПМП «Центр В».

Відповідальний виконавець - завідувач лабораторією С.О. Степанець (лабораторія атестована 05 березня 2014). Дослідження рівня галектину-3 вказано в галузі атестації лабораторії. Референтне значення – від 0,0 до 2,28 нг/мл, середній рівень 0,54 нг/мл.

Інкубували при кімнатній температурі 10 хв. Потім додали по 100 мкл стоп-розчину у кожную комірку включаючи «Бланк». А далі визначили оптичну щільність комірок при довжині хвилі 450 нм та з диференційним фільтром 630 нм. У подальшому на імуно–ферментному аналізаторі будували калібрувальний графік та отримували результати.

2.2.4. Методика визначення показників ліпідного спектру та концентрації глюкози.

Визначення показників ліпідного спектру ферментативним калориметричним методом проводили на біохімічному аналізаторі «Specific Basic Kone» (Фінляндія) з використанням набору «Human» (Німеччина), глюкозу в крові визначали використовуючи набір «Філісіт» (Україна).

2.2.5. Методи дослідження стану внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки.

З метою оцінки параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки використовували ехокардіографічне дослідження, яке виконувалось на УЗД апараті «РАДМИР ULTIMARA» (Україна). Під час проведення ультразвукового дослідження серця

(УЗД) застосовано стандартну методику з парастернальним та апікальним доступами, за необхідності - субкостальний та супрастернальний доступи.

Показники, що вивчались: кінцево-сistolічний розмір (КСР, см), кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР, см), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗЛШ, см) у кінці діастоли, обчислювали фракцію викиду ЛШ (ФВ, %), передньозадній розмір лівого передсердя, фракцію передньо-заднього укорочення (S, %), кінцево-сistolічний об'єм (КСО, мл), кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), ударний об'єм (УО, мл), ударний індекс (УІ, мл/м^2), кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (іКДО, мл/м^2), індекс кінцевого систолічного об'єму ЛШ (іКСО, мл/м^2), серцевий індекс (СІ, $\text{л/хв.}\cdot\text{м}^2$) [41,72]. Визначали такі показники: площа поверхні тіла за формулою ($St_{\text{тіла}} = \text{вага}^{0,432} \cdot \text{зріст}^{0,725} \cdot 0,007183, \text{ м}^2$), частота серцевих скорочень (ЧСС), відносна товщина стінок міокарда ЛШ (ВТС) використовували формулу $= (ТЗСЛШ + ТМШП) / КДР$, маса міокарда ЛШ (ММЛШ) використовували формулу $= (1,04 \cdot [(КДР + ТМШП + ТЗСЛШ)^3 - КДР^3] - 13,6)$. Індекс маси міокарда ЛШ (іММЛШ, г/м^2) розраховували, як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла за формулою Американського товариства з ехокардіографії, критерієм гіпертрофії ЛШ для чоловіків вважалось $іММЛШ \geq 115 \text{ г/м}^2$.

Наявність та ступінь гіпертрофії ЛШ визначали за показниками іММЛШ, користуючись методичними рекомендаціями Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України (2012) [41], а також клінічними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [274] і артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH).

Геометричні моделі ЛШ визначали за допомогою ВТС: $ВТС \text{ ЛШ} \leq 0,42$ і при $іММ \text{ ЛШ} \leq 115 \text{ г/м}^2$ – нормальна геометрія ЛШ; $ВТС \text{ ЛШ} > 0,42$ та $іММЛШ \leq 115 \text{ г/м}^2$ – концентричне ГЛШ; $ВТС \text{ ЛШ} < 0,42$ і при $іММ \text{ ЛШ} > 115 \text{ г/м}^2$ – ексцентрична ГЛШ.

ГЛШ помірну визначали при значенні $іММЛШ < 170 \text{ г/м}^2$, а виражену – $> 170 \text{ г/м}^2$ [274].

При аналізі діастолічної функції враховувались такі показники: швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с); швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, м/с); їх співвідношення (Е/А,); час раннього та уповільненого діастолічного наповнення ЛШ (Te, мс), (TD, мс); час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT, мс); час пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Та, мс) [41,72].

2.2.6. Методика велоергометричного дослідження.

Для виявлення порушення з боку серцево-судинної системи яких немає в спокої застосовують навантажувальні проби, а саме велоергометрію (ВЕМ) на велоергометрі «VKK-12» (Україна). Початковий рівень навантаження звичайно становить 25 Вт (150 кг*м на 1 хв), з інкрементами по 25 Вт кожні 3 хв до досягнення кінцевих точок навантажувальної проби. Протокол включав 9–12 хв безперервного навантаження з постійною частотою педалювання і визначався індивідуально. При надто виснажливому протоколі з раннім припиненням проби повноцінно оцінити реакцію на навантаження неможливо. І, навпаки, при надто легкому протоколі тривалість дослідження збільшується. У цьому випадку вдається оцінити лише фізичну витривалість, а не максимальне споживання кисню й аеробну спроможність. Для підтвердження діагнозу ІХС, оцінки функціонального стану хворих та стратифікації ризику використовують навантажувальну пробу із субмаксимальною ЧСС, яка розраховувалась за формулою:

$$\text{Субмаксимальна ЧСС} = (220 - \text{вік (років)}) * 0,85.$$

Максимальну ЧСС розраховують за формулою: $220 - \text{вік (років)}$, із стандартним відхиленням до 10–12 ударів на 1 хв.

Реєстрацію ЕКГ здійснювали наприкінці кожної сходинки навантаження, не припиняючи педалювання. Контроль даних – нахил або зміщення сегменту ST (негативний, позитивний, а також горизонтальний $>$ на 0,2 мВ в будь-якому відведенні), амплітуди зубців R (зменшення амплітуди на 50 % від вихідного рівня) та зубця Т (інверсний по відношенню до вихідного рівня в будь-якому відведенні, а також якщо амплітуда $>$ 0,15 мВ по абсолютній величині), поява екстрасистол

13 – долонні поля, а, в, с, d – пальцеві трирадіуси; A, B, C, D – головні долонні лінії; t, t', t'' – осьові трирадіуси.

Основна увага в дерматогліфіці приділяється папілярним узорам (унікальним малюнкам, утвореним рельєфними лініями на поверхні шкіри) долонь і стоп людини. Як правило, особливо виділяються візерунки, розташовані на подушечках пальців рук, до них належать такі описові поняття (рис.2.2):

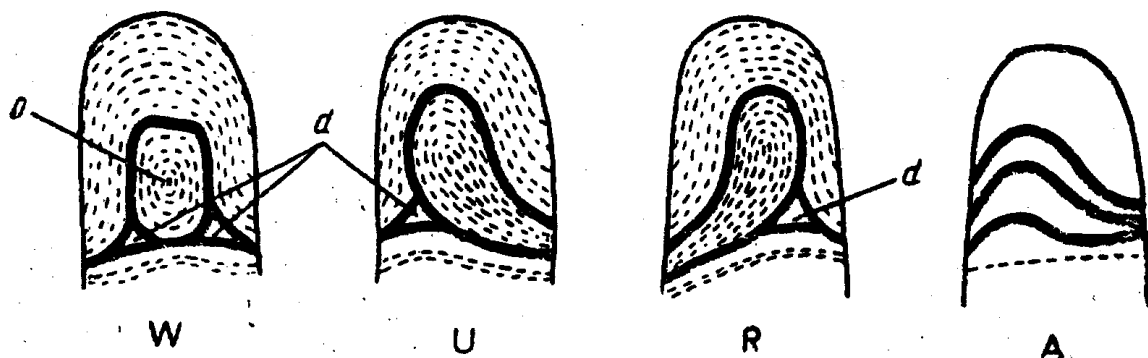


Рис. 2.2 Типи основних пальцевих узор людини: W –завиток, U – ульнарна петля, A – дуга, d – дельта узури, o – центр узури.

Трирадіус або дельта – місце сходження трьох груп паралельних папілярних ліній. В якості кількісної характеристики відбитків пальців застосовано гребінцевий рахунок (ГР). Загальний гребінцевий рахунок (ЗГР) – сума гребінцевих рахунків на 5 пальцях однієї кисті. Сумарний гребінцевий рахунок (СГР) – сума гребінцевих рахунків 10 пальців. Види пальцевих візерунків: дуга (А), радіальна петля (R) (якщо своїм відкритим кінцем петля спрямована в бік великого пальця), ульнарна петля (U) (якщо своїм відкритим кінцем петля спрямована в бік мізинця) завиток (W). Дузі відповідає відсутність трирадіуса у візерунку, петлі – один трирадіус, завитку – два трирадіуса [56].

2.3. Лікування

Усі хворі отримували базисну терапію яка відповідала рекомендаціям Української асоціації кардіологів (2014) щодо профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, а також уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, що був затверджений Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384, а також клінічними рекомендаціями з

артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року.

Препарати із групи блокаторів РААС отримували усі пацієнти, а також за показами індивідуально додавались інші препарати із переліку першого ряду.

2.4. Методи математичної обробки результатів дослідження.

З метою математичної обробки результатів використовувались такі методи: виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками, розрахунок первинних статистичних показників, встановлювався взаємозв'язок між перемінними з використанням параметричного (кореляція Пірсона) та непараметричного (кореляція Спірмена) кореляційного аналізу, аналіз таблиць супряженості, дисперсійний аналіз, дискримінантний аналіз.

Відповідність розподілу частот генотипів рівновазі Харді-Вайнберга у досліджуваних популяціях, а також відношення шансів (OR) перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок-контроль" (http://gen-expert.ru/calculator_or.php).

Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$. Відмінності між вибірками з нормальним розподілом, оцінювали за t-критерієм Стюдента (t) для незв'язаних вимірювань.

В інших випадках відмінності використовували критерій U - Манна-Уїтні. Для номінальних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок розраховували за таблицями спряженості за допомогою критерію χ^2 -Пірсона.

Множинний покроковий регресійний аналіз здійснювали з використанням прямого покрокового методу та визначенням відносного ризику (RR) спектру предикторів розвитку ГХ та ХСН з 95% СІ довірчим інтервалом були розраховані не скориговані співвідношення шансів ($RR = 1$ - відсутність асоціації, $RR > 1$ - підвищений ризик патології, $RR < 1$ - негативна асоціація).

Отримані незалежні предиктори ($p < 0,05$) визначалась за допомогою покрокового підходу із застосуванням дискримінантного аналізу. Чинники з $p \geq 0,05$

виключались з багатовимірних моделей.

При визначенні межового рівня галектину-3 та МНУП у плазмі крові використовували формулу, запропоновану М. Ю. Антомоновим у співавторстві з В. М. Жебелем, О. О. Сакович, Г. В. Вільчинським, О. О. Сінгх [4,31]: $X = [(M1 + 2 \cdot m1) + (M2 - 2 \cdot m2)] / 2$, де X – межовий рівень галектину-3/МНУП; $M1$ – середнє значення рівня галектину-3 або МНУП у групі з відсутністю ознаки (умовно здорових); $m1$ – похибка $M1$; $M2$ – середнє значення рівня галектину-3/МНУП у групі з наявністю ознаки (умовно хворих); $m2$ – похибка $M2$.

Розрахунки проводились з використанням статистичного пакету STATISTICA 10.0 на персональному комп'ютері.

РОЗДІЛ 3

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА AT1-R, ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 І МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ДЕРМАТОГЛІФИ ПАЛЬЦІВ РУК У ЧОЛОВІКІВ, ЯКІ НЕ МАЮТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ (ГРУПА КОНТРОЛЮ), ЩО МЕШКАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЇ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Роль спадкової обумовленості функціонування ССС у фізіологічних умовах є цікавою в основному тим, які саме тенденції у гемодинамічних процесах закладаються з народження. Від впливу зовнішніх факторів в значній мірі залежить реалізація генотипу у певний індивідуальний фенотип, однак, для ступеню змін які відбудуться велике значення має спадковість. Саме тому, перспективними напрямками є вивчення генома людини та ідентифікація генів, мутації яких сприяють розвитку ССЗ або абераціям біомаркерів які можуть свідчити про стан ССС. Оскільки активація РААС є важливою патогенетичною ланкою ГХ і ХСН детальне вивчення змін її компонентів необхідне для виявлення осіб у яких ризик розвитку, як гіпертонічної хвороби, так і її ускладнень підвищений.

В ряді робіт (в тому числі роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2, ВНМУ ім. М.І.Пирогова) показано, що носійство чоловіками генотипів AT1-R, що включають алель С сприяє розвитку, як ГХ, так і ХСН [69,75]. Показано, що прослідковується певна залежність між поліморфізмом гена AT1-R і концентрацією МНУП – біомаркера який на думку деяких авторів можна застосовувати для скринінгових обстежень не тільки з метою диференційного діагнозу задишки, але й для раннього виявлення осіб з різними варіантами дисфункції та гіпертрофії міокарда, що дозволяє відбирати претендентів для подальшого поглибленого обстеження [68,76].

Однак, як відзначалось в I розділі клінічна оцінка змін концентрації МНУП має ряд обмежень в залежності від фізіологічних властивостей пацієнтів. Тому продовжується пошук і досліджуються нові біомаркери ХСН, зокрема галектин-3.

Раніше визначення концентрації галектину-3 у носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R не проводилась.

3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена AT1-R серед чоловіків, без серцево-судинної патології.

Частотна характеристика розподілу генотипів і алелей гена AT1-R серед осіб групи контролю, що мешкають на території одного регіону (тобто осіб, які проживають на даній території в третьому поколінні) з урахуванням віку та статі, може дати уяву про деякі закономірності формування у фенотипу у носія того чи іншого варіанта гена AT1-R.

В цілому, отримані результати збігаються із представленими раніше даними, виконаними по матеріалах обстеження чоловіків, мешканців Подільського регіону [69,75].

Частотний розподіл генотипів та алелей гена AT1-R серед чоловіків без серцево-судинних захворювань відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. У цій групі чоловіків середній вік складав $(49,01 \pm 0,73)$ років. В ході дослідження виявлено, що у осіб чоловічої статі частота генотипу A1166A гена AT1-R складає 62,03 % ($n=49$), генотипу A1166C - 30,38 % ($n=24$), а генотипу C1166C - 7,59 % ($n=6$) ($p_{aa-cc} \leq 0,05$; $p_{ac-cc} > 0,05$; $p_{ac-aa} \leq 0,05$). (Рис. 3.1) [65].

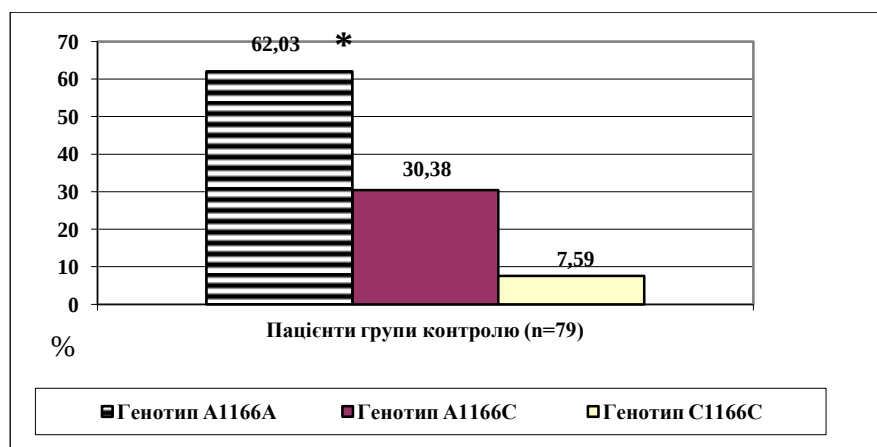


Рис. 3.1 Частотний розподіл генотипів гена AT1-R у чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ($p \leq 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом A1166C і C1166C в межах групи.

Зважаючи на відносно малу чисельність носіїв генотипу C1166C - було об'єднано гетерозигот A1166C гена AT1-P та гомозигот C1166C в спільну групу – носіїв алелі С для проведення подальшого статистичного аналізу. Частота зустрічаємості носіїв алелі С – 37,97% ($n=30$).

Вивчивши частотний розподіл алелей гена AT1-P було встановлено, що серед осіб без ССЗ алель А зустрічається у 75,16 % чоловіків, алель С – у 24,84 %. Порівнюючи частоти алелей гена AT1-P виявлено достовірні розбіжності ($p < 0,05$). Отже, у досліджуваного контингенту осіб переважає генотип A1166A гена AT1-P (Рис. 3.2) [65].

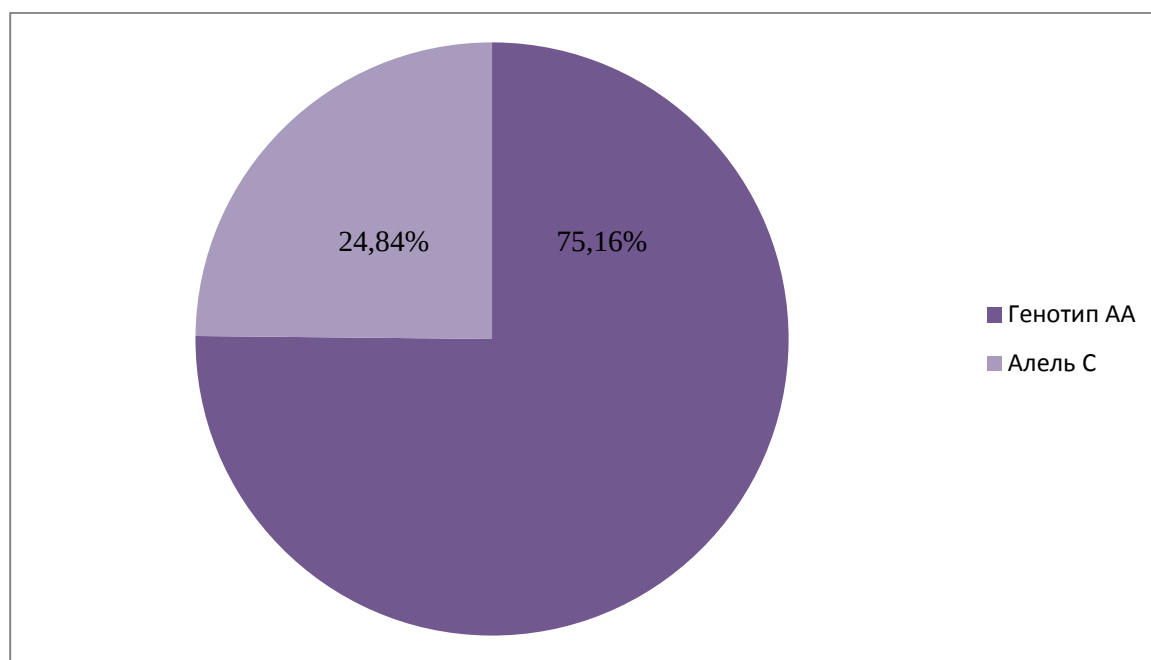


Рис. 3.2 Частотний розподіл алелей гена AT1-P серед осіб без ССЗ, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ($p \leq 0,05$) при порівнянні з: * - алеллю С в межах групи.

Співвідношення частот зустрічаємості алелей А та С гена AT1-P для чоловіків, мешканців Подільського регіону відповідав частотним розподілам отриманим раніше [55,69,75].

3.1.1. Розподіл частот генотипів AT1-R у осіб без ССЗ з урахуванням сімейного анамнезу по ГХ.

Беручи до уваги те, що з поліморфізмами AT1-R опосередковано може бути асоційований рівень артеріального тиску, було вирішено провести розподіл частот генотипів гена AT1-R серед чоловіків, мешканців Поділля які відрізняються за сімейним анамнезом щодо гіпертонічної хвороби.

Якщо хоча б один із членів родини першого ступеня спорідненості (батьки, рідні брати чи сестри) хворів на задокументовану гіпертонічну хворобу, то дана особа відносилась до групи із обтяженою спадковістю.

У осіб без ССЗ обтяжена спадковість по ГХ, за даними анамнезу життя, була виявлена у 15 чоловіків, що становить 19,00 %, в той самий час відсутність цього фактору ризику визначалась частіше у 64 (81,00 %) осіб ($p < 0,01$). Проводячи порівняння частоти розподілу генотипів AT1-R у осіб з обтяженою спадковістю щодо ГХ представників контрольної групи дослідження не виявлено достовірної різниці між носіями генотипу A1166A - 20,61 % ($n=10$) і носіями алелі С - 83,33 % ($n=25$) ($p > 0,05$). Виявлено меншу частоту зустрічаємості обтяженої спадковості у носіїв генотипу A1166A в 10 чоловіків (20,61%), а у носіїв алелі С у 25 осіб (83,33%) достовірно вищу частоту зустрічаємості обтяженої спадковості ($p < 0,005$). (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота обтяженої спадковості у практично здорових чоловіків - носіїв різних алелей гена AT1-R, %

Алелі гена AT1-R	Необтяжена спадковість, щодо ГХ	Обтяжена спадковість, щодо ГХ	p
Носії генотипу AA	79,59% ($n=39$) (1)	20,61% ($n=10$) (3)	$p_{3-1} < 0,001$
Носії алелі С	16,67% ($n=5$) (2)	83,33% ($n=25$) (4)	$p_{4-2} < 0,005$
p	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{4-3} > 0,05$	

3.1.2. Показники індексу маси тіла у осіб без ССЗ, носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R.

Одним із важливих факторів ризику розвитку ГХ є ожиріння. Беручи це до уваги, наступним кроком дослідження стала оцінка показників маси тіла розподіливши чоловіків на групи в залежності від ІМТ, а також враховуючи успадкування того чи іншого поліморфного варіанту гена AT1-R у осіб без серцево-судинної патології. Серед гомозигот A1166A гену AT1-R переважають представники з нормальною масою тіла ($IMT = 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$) 63,27% ($n=31$), а з надмірною масою тіла ($IMT = 25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$) 36,73% ($n=18$) ($p<0,05$). Чоловіки з надмірною масою тіла переважають серед носіїв алелі С – 63,33% ($n=19$), а з нормальною масою 36,67% ($n=11$).

Встановлено, що у чоловіків без серцево-судинних захворювань частота розподілу серед осіб з нормальною та надлишковою масою тіла враховуючи успадкування поліморфних варіантів гена AT1-R не відрізняється ($p>0,05$).

3.1.3. Показники ліпідного спектру та глюкози крові у осіб без ССЗ, носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R.

У осіб з групи контролю було досліджено показники обміну ліпідів та глюкози крові при носійстві поліморфних варіантів гена AT1-R у чоловіків. Згідно отриманих даних їх величини не виходять за межі вікової норми та не суттєво відрізняються у гомозигот A1166A та носіїв алелі С гена AT1-R (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Показники ліпідного спектру і глюкози в плазмі крові у осіб без ССЗ,
носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р**

Генотипи гена АТ1-Р	ХС, моль/л	ТГ, моль/л	ХС ЛПДН Щ, моль/л	ХС ЛПНЩ, моль/л	ХС ЛПВЩ, моль/л	Глюкоза крові, ммоль/л
Гомозиготи А1166А (n=49)	4,77 ± 0,02 (1)	1,55 ± 0,02 (3)	0,54 ± 0,11 (5)	1,71 ± 0,23 (7)	1,61 ± 0,03 (9)	4,77 ± 0,64 (11)
Носії алелі С (n=30)	4,82 ± 0,04 (2)	1,60 ± 0,11 (4)	0,63 ± 0,02 (6)	1,80 ± 0,07 (8)	1,75 ± 0,08 (10)	4,92 ± 0,66 (12)
p	p ₂₋₁ >0,05	p ₄₋₃ >0,05	p ₆₋₅ >0,05	p ₈₋₇ >0,05	p ₁₀₋₉ >0,05	p ₁₁₋₁₂ >0,05

**3.2. Рівень галектину-3 та МНУП в плазмі крові у чоловіків без ССЗ,
носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.**

Одним із небагатьох нових біомаркерів є галектин-3 його експресія мінімальна або практично відсутня у здорових осіб. Рівень галектину-3 в плазмі крові у осіб без ССЗ склав (7,03 ± 0,12) нг/мл. Достовірної різниці між рівнем галектину - 3 в плазмі крові у носіїв алелі С гену АТ1-Р (7,36± 0,4) нг/мл та гомозигот А1166А гену АТ1-Р – (6,82± 0,25) нг/мл не визначалось (p>0,05).

Рівень МНУП в плазмі крові у чоловіків, без серцево-судинної патології складав (21,74 ± 0,50) пг/мл. Виявлено незначну різницю рівнів МНУП у носіїв генотипу А1166А та алелі С гена АТ1-Р, зокрема у перших концентрація МНУП становила (20,05 ± 2,02) пг/мл і була меншою, ніж у другій підгрупі – (21,88 ± 0,62)

пг/мл, проте достовірності, як і у різниці концентрацій галектину-3 немає ($p > 0,05$) (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Рівень галектину-3 та МНУП в плазмі крові у осіб без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р

Група	Рівень галектину-3 у гомозигот А1166А, нг/мл (n=49) (1)	Рівень галектину-3 у носіїв алелі С, нг/мл (n=30) (2)	Рівень МНУП у гомозигот А1166А, пг/мл (n=49) (3)	Рівень МНУП у носії алелі С, пг/мл (n=30) (4)	p
Особи без ССЗ (n=79)	6,82±0,25	7,36±0,39	20,05 ± 2,02	21,88 ± 0,62	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$

Визначення плазмових концентрацій галектину-3 та МНУП у практично здорових чоловіків при різних категоріях нормального АТ стало наступним етапом дослідження. Встановлено вірогідну різницю в концентраціях галектину-3 у осіб без ССЗ при різних категоріях нормального артеріального тиску ($p < 0,05$) (Табл. 3.4) [65].

Таблиця 3.4

Рівень галектину-3 та МНУП в плазмі крові у чоловіків без ССЗ, носіїв різних варіантів гена АТ1-Р з різними категоріями нормального АТ

Група	Рівень галектину-3, нг/мл	Рівень МНУП, пг/мл
Оптимальний АТ	6,01±0,22 (n=21) (1)	22,23±1,3 (n=21) (1)
Нормальний АТ	7,12±0,31 (n=37) (2)	21,55±0,89 (n=37) (2)
Високий нормальний АТ	8,23±0,39 (n=21) (3)	21,56±1,04 (n=21) (3)
p	p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ <0,05	p ₂₋₁ >0,05 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05

Вірогідної різниці в рівнях МНУП у осіб без ССЗ при різних категоріях нормального артеріального тиску ($p>0,05$) не визначено.

Відомо, що концентрація МНУП в плазмі крові залежить від збільшення маси тіла, тому було вирішено дослідити рівні плазмової концентрації МНУП у осіб групи контролю при різних величинах ІМТ. Однак, у них рівні МНУП при наявності надмірної маси тіла не відрізнялись, від чоловіків з нормальною масою тіла ($p>0,05$), що відповідає результатам отриманим на нашій кафедрі [13]. Відносно галектину-3 таких досліджень не проводилось, тому було вирішено відстежити можливість такої залежності і між рівнями галектину-3 та ІМТ. За

отриманими даними рівень галектину-3 достовірно був вищим у осіб з більшим ІМТ (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Плазмова концентрація галектину- 3 та МНУП у осіб без серцево-судинної патології при різному ІМТ, (нг/мл,пг/мл)

Група	ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	p
Рівень галектину-3 у осіб без ССЗ (n=79)	6,4 ± 0,36 (n=50) (1)	7,31 ± 0,27 (n=29) (3)	p ₃₋₁ <0,05
Рівень МНУП, у осіб без ССЗ (n=79)	23,81 ± 0,78 (n=50) (2)	22,28 ± 0,94 (n=29) (4)	p ₂₋₄ >0,05

Порівнявши рівень галектину-3 та МНУП у чоловіків групи контролю різної вікової групи, проаналізувавши показники, виявилось, що плазмова концентрація і галектину-3, і МНУП достовірно підвищується із збільшенням віку та є достовірно вищою у носіїв алелі С гена АТ1-Р (Табл. Д.1.).

3.3. Показники центральної гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда у осіб, що увійшли в контрольну групу, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.

Провівши аналіз частоти розподілу з урахуванням категорій нормального артеріального тиску серед чоловіків, без серцево-судинних захворювань, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р виявилось, що в контрольній групі частіше

зустрічаються показники нормального АТ ($p < 0,05$). Між гомозиготами генотипу A1166 гена АТ1-Р і носіями алелі С достовірної різниці не визначалось при проведенні аналізу частоти по категоріям АТ ($p > 0,05$).

Оптимальний АТ зустрічається у 32,65% (1) осіб, нормальний АТ – 49,32% (2), високий нормальний АТ – 28,57% серед гомозигот A1166A (3) ($p_{2-1} < 0,05$, $p_{3-1} < 0,05$, $p_{3-2} > 0,05$). Серед носіїв алелі С визначався у 16,67% (1) чоловіків оптимальний АТ, нормальний АТ – 60% (2), високий нормальний АТ – 23,33% (3) ($p_{2-1} < 0,05$, $p_{3-1} < 0,05$, $p_{3-2} > 0,05$) [60].

Вивчаючи частотний розподіл окремих категорій нормального артеріального тиску серед осіб без ССЗ, при носійстві різних алелей гена АТ1-Р отримані дещо інші дані (Рис. 3.3) [65].

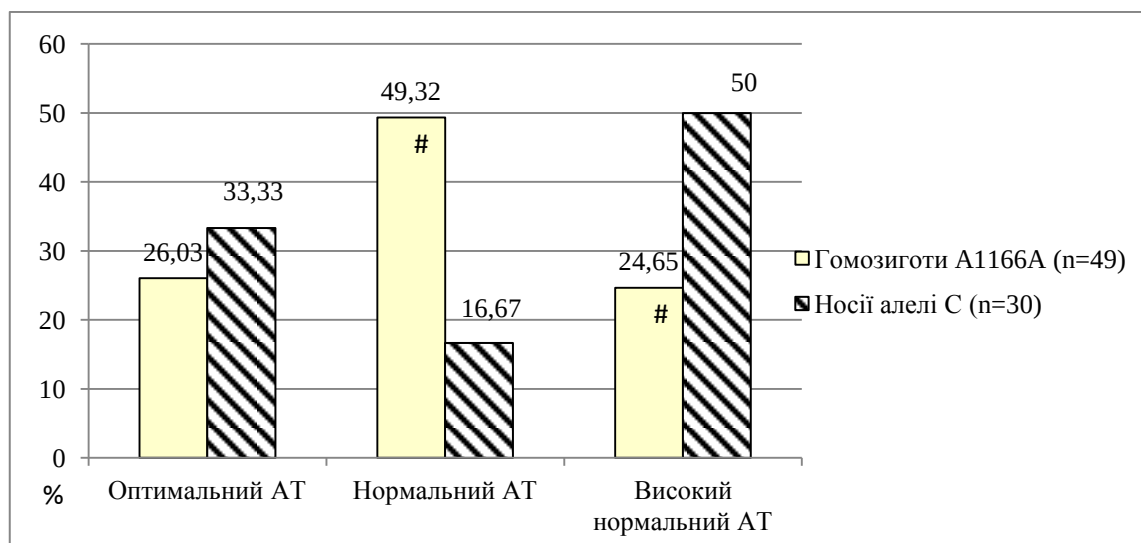


Рис. 3.3. Частота реєстрації різних категорій нормального АТ у осіб контрольної групи, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: # - оптимальним АТ в межах групи носіїв алелі С гена АТ1-Р.

За отриманими даними, високий нормальний артеріальний тиск у носіїв алелі С виявляється достовірно частіше, ніж у гомозигот A1166A гена АТ1-Р ($p < 0,05$).

Проаналізувавши залежність показників систолічного АТ та діастолічного АТ у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р чоловіків різного віку достовірної залежності не виявлено ($p > 0,05$).

Виявлено достовірне зростання рівня концентрації галектину-3 в залежності від збільшення рівня АТ.

Вивчивши показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у чоловіків без серцево-судинних захворювань, носіїв різних варіантів гена АТ1-Р визначено, що вони знаходяться в рамках загальновизнаних норм та не відрізняються у гомозигот генотипу А1166А та носіїв алелі С гена АТ1-Р ($p > 0,05$).

Дослідивши геометричні моделі лівого шлуночка виявлено, що нормальна геометрія зустрічалась у 100,00 % чоловіків, без ССЗ.

3.4. Дерматогліфічні малюнки у осіб без ССЗ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.

Дерматогліфічні відбитки пальців, як зазначалось вище (див. розділ 1) відносяться до прогностичних ознак. Аналіз відбитків пальців рук у чоловіків без ССЗ показав, що за сумою пальцевих узорів на обох кистях поширеність окремих візерунків у порядку зменшення є такою: $U > W > A > R$ (відповідно 430; 301; 36; 23 випадків). Вивчено, що серед чоловіків без серцево-судинної патології частіше зустрічається візерунок типу ульнарна петля ($p < 0,0001$) (Табл. 3.6) [229].

Таблиця 3.6

Поширеність і сума окремих пальцевих візерунків на обох кистях у осіб без ССЗ, що мешкають на території Поділля, України, (%), Σ - сума пальцевих візерунків

Група	1. Візерунок типу ульнарна петля (U)	2. Візерунок типу завиток (W)	3. Візерунок типу дуга (A)	4. Візерунок типу радіальна петля (R)	p
Особи без ССЗ (n=79)	54,40 % $\Sigma=430$	38,10 % $\Sigma=301$	4,50 % $\Sigma=36$	3,00 % $\Sigma=23$	$p_{2-1}<0,0001$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{4-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,0001$ $p_{4-2}<0,0001$ $p_{4-3}>0,05$

За сумою пальцевих узорів на правій кисті (ПК), поширеність окремих малюнків у порядку зменшення була такою: $U > W > A > R$ (відповідно 199; 160; 18; 18 випадків), на лівій кисті (ЛК): $U > W > A > R$ (відповідно 231; 141; 18; 5 випадків). Однак, на ЛК частота поширеності U достовірно вища, ніж на ПК ($p<0,01$).

Проведено дослідження і кількісного дерматогліфічного показника такого як - рівень сумарного гребінцевого рахунку, СГР дорівнював ($162,86 \pm 35,98$). На п'яти пальцях ПК ЗГР склав ($83,94 \pm 2,14$), на ЛК – ($80,49 \pm 2,19$) ($p>0,05$). Також нас зацікавила відповідність носійства окремих генотипів гена AT1-P та показників

дерматогліфіки. Достовірної різниці в рівнях СГР у обстежуваних без ССЗ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р не було ($p>0,05$) (Табл. 3.7) [61].

Таблиця 3.7

Рівень СГР у осіб без ССЗ, що мешкають на території Поділля, України, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р, ($M\pm m$)

Група	1. Гомозиготи А1166А (n=49)	2. Носії алелі С (n=30)	p
Особи без ССЗ (n=79)	160,67 ± 5,19	170,57 ± 6,40	$p_{2-1}>0,05$

Достовірної різниці в рівнях ЗГР на правій і лівій кистях рук при носійстві різних варіантів гена АТ1-Р у чоловіків без ССЗ, що мешкають на території Поділля не визначено ($p>0,05$) (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Рівень ЗГР на правій і лівій кистях у осіб з групи контролю, мешканців Поділля, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р, ($M\pm m$)

Рівень ЗГР	Гомозиготи А1166А (n=49)	Носії алелі С (n=30)	p
1. ЗГР на ПК	82,22 ± 2,83 (1)	86,57 ± 3,23 (3)	$p_{3-1}>0,05$
2. ЗГР на ЛК	78,35 ± 2,74 (2)	84,00 ± 3,60 (4)	$p_{4-2}>0,05$
p	$p_{2-1}>0,05$	$p_{4-3}>0,05$	

Слідуючим етапом дослідили ГР на окремих пальцях правої і лівої кистей у володарів різних варіантів гена АТ1-Р. На відповідних пальцях обох рук у осіб без ССЗ між носіями генотипу А1166А і алелі С гена АТ1-Р достовірної різниці в рівнях ГР не виявлено.

Однак, встановлено хоча і відносно слабкий, але достовірний позитивний кореляційний зв'язок між носійством певного гена АТ1-Р та візерунком на третьому пальці ЛК ($R = 0,22$, $p < 0,05$) (метод рангової кореляції Спірмена). (Табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники кореляції генотипів гена АТ1-Р та відповідних відбитків пальців на обох руках у осіб без ССЗ, мешканців Поділля (метод рангової кореляції Спірмена)

Пальцеві узли	Група контролю (n=79)	
	R	p
1d	0,087504	>0,05
2d	0,027561	>0,05
3d	0,045716	>0,05
4d	0,082683	>0,05
5d	0,020203	>0,05
1s	0,049622	>0,05
2s	0,142881	>0,05
3s	0,221862	<0,05

Продовження таблиці 3.9

Пальцеві узли	Група контролю (n=79)	
	R	p
1	2	3
4s	0,088407	>0,05
5s	0,129892	>0,05

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Отримані дані дали поштовх для дослідження частоти поширеності окремих типів візерунків на третьому пальці (3s) ЛК у осіб без ССЗ, носіїв різних варіантів гена АТ1-Р. Було виявлено, що на третьому пальці ЛК вірогідно більше зустрічається візерунок типу ульнарна петля ($p < 0,01$), візерунок радіальна петля (R) не зустрічався на третьому пальці взагалі у обстежуваної групи чоловіків.

У носіїв генотипу А1166А частота поширеності ульнарної петлі на третьому пальці ЛК достовірно вища, ніж у носіїв алелі С гена АТ1-Р (Табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Частота поширеності окремих типів візерунків на третьому пальці ЛК у осіб без ССЗ, носіїв різних варіантів гена АТ1-Р, (%)

Генотипи	Візерунок типу ульнарна петля (U)	Візерунок типу завиток (W)	Візерунок типу дуга (A)	p
1. Гомозиготи А1166А (n=49)	73,47 % (1)	20,41 % (2)	6,12 % (3)	$p_{2-1} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$

Продовження таблиці 3.10

Генотипи	Візерунок типу ульнарна петля (U)	Візерунок типу завиток (W)	Візерунок типу дуга (A)	p
1	2	3	4	5
2. Носії алелі C (n=30)	50 % (4)	43,33 % (5)	6,67 % (6)	$p_{5-4}<0,01$ $p_{6-4}<0,01$ $p_{6-5}<0,01$
p	$p_{4-1}>0,05$	$p_{5-2}>0,05$	$p_{6-3}>0,05$	

Узагальнивши всі вище приведені дані можна зробити висновок, що у осіб чоловічої статі, що мешкають на території Подільського регіону, 40-60 років, без серцево-судинних захворювань переважає генотип A1166A гена AT1-P.

Не виявлено достовірної різниці в частоті зустрічаємості обтяженої спадковості між носіями поліморфних варіантів гена AT1-P.

Аналіз плазмових концентрацій галектину-3 у осіб без ССЗ, при різних категоріях нормального артеріального тиску показав, що рівень галектину-3 у чоловіків з оптимальним АТ становив – $(6,41 \pm 0,42)$ нг/мл (n=21), у чоловіків з нормальним АТ він дорівнював – $(7,12 \pm 0,39)$ нг/мл (n=37), у осіб з високим нормальним АТ - $(7,33 \pm 0,31)$ нг/мл (n=21). Встановлено вірогідне зростання концентрації галектину-3 у представників контрольної групи по мірі зростання категорій АТ в рамках «нормальних» величин ($p<0,05$).

В той час, як такої різниці в рівнях МНУП не було встановлено на відміну від рівня галектину-3.

Плазмова концентрація і галектину-3, і МНУП достовірно зростає з збільшенням віку та є достовірно вищою у носіїв алелі C гена AT1-P.

Встановлено достовірну різницю в рівнях галектину-3 на відміну від МНУП при збільшенні ІМТ ($p<0,05$).

У чоловіків без серцево-судинної патології дослідження показників ліпідного спектру крові і глюкози в плазмі крові показало, що їхні середні рівні знаходяться в межах вікової норми та достовірно не відрізняються у носіїв різних варіантів гена AT1-R.

У осіб без серцево-судинної патології показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки знаходяться в межах загальновизнаних норм і не відрізняються у гомозигот A1166A та носіїв алелі C гена AT1-R.

Проте під час проведення дослідження визначено що при носійстві алелі C реєструється найвищий середній показник систолічного артеріального тиску (САТ).

Підрахунок дерматогліфічних візерунків, показав, що у осіб без ССЗ домінує візерунок типу ульнарна петля, однак на ЛК частота зустрічаємості U була достовірно більшою, ніж на ПК.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях:

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. 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 AT1R. Проблеми екології та медицини. 2018;22(1-2):33–37. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

РОЗДІЛ 4

ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 ТА МНУП У ЧОЛОВІКІВ НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА АТ1-Р ТА РІЗНИХ ДЕРМАТОГЛІФІЧНИХ ВІЗЕРУНКІВ ПАЛЬЦІВ РУК З НЕУСКЛАДНЕНОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ПРИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Одним з сучасних напрямків прогностичної діагностики в кардіології є вивчення генома людини та ідентифікація тих генів, мутації яких сприяють розвитку ССЗ. Найбільший інтерес викликає вивчення поліморфізму генів, що кодують білки, які входять до структури ферментів, гормонів і рецепторів регуляторних нейрогуморальних систем, що беруть участь в регуляції АТ або маркують патологічні зміни у органах мішенях. З цієї точки зору пошук нових індикаторів цих патологічних процесів є актуальним. Нами було проведено зіставлення діагностичної та прогностичної значимості плазмової концентрації галектина-3 – нового маркера ХСН і загальновизнаного її індикатору МНУП у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-рецепторів у пацієнтів з ГХ та при розвитку на її тлі ХСН.

4.1. Частотний розподіл генотипів і алелей гена АТ1-Р серед мешканців Поділля, хворих на ГХ.

Враховуючи вагомість носійства алелі С, як однієї з констатуючих ознак ГХ, що було показано в 1 розділі, особливу цікавість представляє частотний розподіл варіантів гена та алелей гена АТ1-Р серед чоловіків, мешканців Поділля. Згідно отриманих даних розподіл відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Визначено, що серед осіб чоловічої статі з ГХ переважає частота генотипів які включають алель С (Рис.4.1)[230].

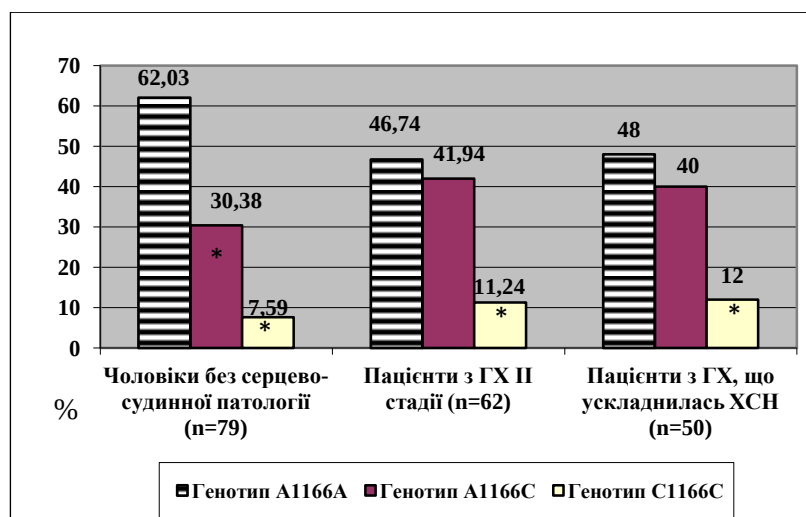


Рис.4.1 Розподіл частот варіантів генотипів гена AT1-R серед мешканців Поділля, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ($p \leq 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом A1166A в межах групи.

Враховуючи малу кількість осіб із генотипом A1166C у осіб без ССЗ та у хворих на ГХ з метою проведення статистичного аналізу для зручності їх було об'єднано із гомозиготами C1166C в групу – носіїв алелі С гена AT1-R. Серед осіб чоловічої статі, що хворіють на ГХ достовірно частіше зустрічаються носії алелі С, ніж гомозиготи A1166A гена AT1-R. Не виявлено достовірних відмінностей у носійстві обох варіантів генотипів гена AT1-R в порівнянні з особами без серцево-судинної патології не визначено ($p > 0,05$) (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Частотний розподіл генотипів гена AT1-R серед хворих з ГХ, (%)

Групи	Гомозиготи A1166A	Носії алелі С	p
Пацієнти без серцево-судинної патології (n=79)	62,03 % (n=49) (1)	37,97 % (n=30) (4)	$p_{4-1} < 0,0001$
Пацієнти з ГХ II стадії, (n=62)	46,77 % (n=29) (2)	53,23 % (n=33) (5)	$p_{5-2} > 0,05$

Продовження таблиці 4.1

Групи	Гомозиготи A1166A	Носії алелі С	p
1	2	3	4
Пацієнти з ГХ ІІІ стадії, (n=50)	48,00 % (n=24) (3)	52,00 % (n=26) (6)	$p_{6-3}>0,05$
p	$p_{2-1}\leq 0,05$ $p_{3-1}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$	$p_{5-4}>0,05$ $p_{6-4}>0,05$ $p_{6-5}>0,05$	

Вивчаючи частотний розподіл алелей гена АТ1-Р визначено, що у чоловіків з неускладненою ГХ алель А зустрічається у 30,80% осіб, алель С – у 69,20 % ($p<0,05$). Серед чоловіків хворих на ускладнену ГХ алель А зустрічається у 36,97 % осіб, алель С – у 63,03 % ($p<0,05$). Тобто, у чоловіків з ГХ переважають носії алелі С гена АТ1-Р. У частотному розподілі алелей А і С гена АТ1-Р порівнюючи серед групи пацієнтів з ГХ різних стадій та чоловіками без серцево-судинної патології достовірної різниці не було визначено. В цілому отримані дані відповідають результатам досліджень, які проводились серед мешканців регіону раніше [14,55,75].

Враховуючи вагомість носійства алеля С генотипу АТ1-Р (див. вище), як фактора ризику виникнення ГХ – було проведено розрахунок відношення шансів з метою оцінки ризику ступеня розвитку неускладненої ГХ у разі носійства певного варіанта генотипу гена АТ1-Р у мешканців Поділля 40-60 років. Виявлено, що варіант успадкованого генотипу А1166С та алелі С гена АТ1-Р асоціюється з ризиком розвитку ГХ ІІ стадії (для генотипів загальна модель наслідування достовірною $\chi^2 = 5,18$; $p < 0,05$; відношення шансів OR 1,68; 95 % CI 2,38 - 4,93; для алелей мультиплікативна модель наслідування достовірною $\chi^2 = 3,54$; $p<0,05$; OR 1,17; 95 % CI 1,11 - 2,89).

Аналогічно проведений розрахунок відношення шансів з метою оцінки ступеня ризику розвитку СН, що виникне на тлі ГХ при носійстві певного варіанта

генотипу AT1-P у мешканців Поділля. Встановлено, що носійство генотипу A1166C та алелі С гена AT1-P асоціюється з розвитком СН у загальній популяції захворілих на ГХ різних стадій (для генотипів загальна модель наслідування достовірна $\chi^2 = 6,66$; $p < 0,01$; OR 2,18; 95 % CI 1,98 - 5,92; для алелей мультиплікативна модель наслідування $\chi^2 = 6,97$; $p < 0,01$; OR 2,97; 95 % CI 1,69 - 3,89) [62].

Отримані результати по даній вибірці відповідають даним отриманим раніше [14,78].

Підраховано, що обтяжена спадковість у осіб з неускладненим перебігом ГХ, щодо даного захворювання за даними анамнезу визначалась у 51 (82,26 %) особи, а у 11 (17,74 %) чоловіків обтяженої спадковості не було ($p < 0,05$). Серед даних осіб було проведено аналіз по частоті зустрічаємості генотипів гена AT1-P (Рис.4.2).

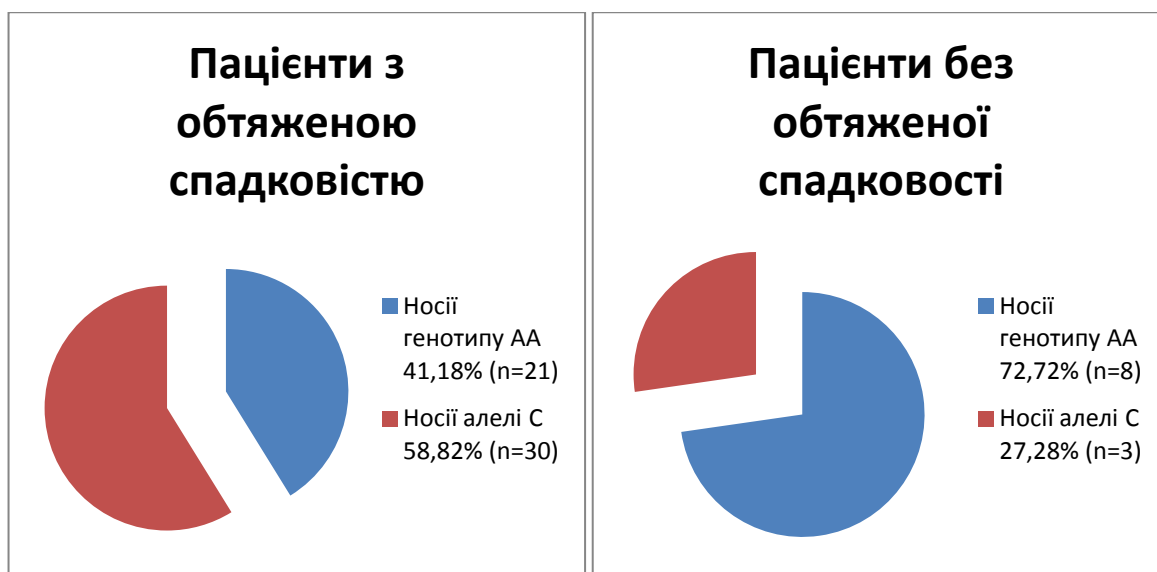


Рис.4.2 Частотний розподіл поліморфних варіантів гена AT1-P серед мешканців Поділля з ГХ II стадії за наявності або відсутності обтяженої спадковості (%).

Тобто, у 80,39% носіїв алелі С гена AT1-P, що хворі на неускладнену ГХ хоча б один із батьків також хворів на гіпертонічну хворобу.

У другій основній групі (хворі на ускладнену ГХ) у всіх обстежених пацієнтів виявлено обтяжену спадковість по гіпертонічній хворобі.

Початок розвитку ГХ у пацієнтів з ГХ II та III стадій при успадкуванні різних варіантів гена AT1-P не відрізняється ($p > 0,05$).

Як відомо, підвищення маси тіла є одним із факторів, що може впливати на появу і розвиток ГХ. Саме тому було вирішено дослідити показники ІМТ у хворих на ГХ враховуючи варіант успадкування гена АТ1-Р. Отримані данні дозволили зробити висновок, що серед хворих на неускладнену ГХ частота розподілу чоловіків з нормальною та надлишковою масою тіла, а також ожирінням при успадкуванні поліморфних варіантів гена АТ1-Р не відрізняється ($p>0,05$).

Щодо носіїв алелі С хворих на ускладнену ГХ III ст., відсоток осіб, що мали ожиріння була більшою, ніж частка осіб гомозигот А1166А гена АТ1-Р (76,92 % проти 23,08 % відповідно) ($p<0,05$).

4.1.1. Плазмові рівні галектину-3 та МНУП у осіб з ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.

Згідно даних літератури, концентрація галектину-3 та МНУП в крові хворих з важкою серцевою недостатністю може відбивати величину індивідуального кардіоваскулярного ризику [125].

Зміни рівня МНУП при ГХ і ХСН показано у цілому ряді робіт [6,13,55,69,101,125,145,173,183,202,267]. Тому зміни концентрації МНУП можуть слугувати певним еталоном для оцінки рівнів нових біомаркерів різних патологічних процесів при згаданих патологічних станах.

Галектин-3, як відомо, може відбивати одну з можливих ланок патогенезу дисфункції міокарда при розвитку синдрому серцевої недостатності: співвідношення процесів запалення та фіброзу [126].

Тому важливо проводити аналіз плазмових концентрацій галектину-3 та МНУП у чоловіків з ГХ II та III стадій, при поліморфізмі гена АТ1-Р з метою первинної діагностики, а також оцінки найближчого і віддаленого прогнозу опираючись на біомаркери [63].

У чоловіків, що мешкають на території Поділля та хворіють на не ускладнену та ускладнену ГХ, плазмова концентрація МНУП є достовірно вищою у носіїв алелі С ніж у гомозигот А1166А гена АТ1-Р ($p<0,0001$).

Провівши порівняння встановлено, що у чоловіків хворих на ГХ різних стадій, концентрація галектину-3 в плазмі крові більша, порівняно з групою чоловіків без серцево-судинної патології ($p < 0,05$). (Табл. 4.2).

Крім того, цікавим з практичної точки зору видається той факт, що пацієнти з ГХ, носії алелі С подібно до МНУП [55] мають вірогідно більшу концентрацію галектину-3 в плазмі крові, порівняно з гомозиготами A1166A ($p < 0,05$) [64,230].

Таблиця 4.2

Рівні галектину-3 і МНУП в плазмі крові у групи контролю, хворих на ГХ II та III стадій, носіїв різних варіантів гена AT1-R

Групи	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл	Плазмовий рівень МНУП, пг/мл
Чоловіки без серцево-судинної патології (n=79)	7,03 ± 0,12 (n=79) (1)	21,74 ± 0,5 (n=79) (1)
Гомозиготи A1166A	6,82 ± 0,25 (n=49) (2)	20,05 ± 2,02 (n=49) (2)
Носії алелі С	7,36 ± 0,40 (n=30) (3)	21,88 ± 0,62 (n=30) (3)
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	21,31 ± 0,22 (n=62) (4)	77,40 ± 2,85 (n=62) (4)
Гомозиготи A1166A	20,82 ± 0,51 (n=29) (5)	56,56 ± 0,90 (n=29) (5)
Носії алелі С	22,87 ± 0,56 (n=33) (6)	88,79 ± 2,97 (n=33) (6)
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	46,65 ± 2,18 (n=50) (7)	185,88 ± 5,69 (n=50) (7)
Гомозиготи A1166A	44,27 ± 2,77 (n=24) (8)	163,50 ± 6,79 (n=24) (8)
Носії алелі С	59,23 ± 3,39 (n=26) (9)	216,20 ± 5,26 (n=26) (9)

Продовження таблиці 4.2

Групи	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл	Плазмовий рівень МНУП, пг/мл
1	2	3
p	$p_{3-2} > 0,05$; $p_{4-1} < 0,0001$; $p_{5-2} < 0,0001$; $p_{6-3} < 0,0001$; $p_{6-5} < 0,05$; $p_{7-1} < 0,0001$; $p_{7-4} < 0,0001$; $p_{8-2} < 0,0001$; $p_{8-5} < 0,0001$; $p_{9-3} < 0,0001$; $p_{9-6} < 0,0001$; $p_{9-8} < 0,05$	$p_{3-2} > 0,05$; $p_{4-1} < 0,0001$; $p_{5-2} < 0,0001$; $p_{6-3} < 0,0001$; $p_{6-5} < 0,05$; $p_{7-1} < 0,0001$; $p_{7-4} < 0,0001$; $p_{8-2} < 0,0001$; $p_{8-5} < 0,0001$; $p_{9-3} < 0,0001$; $p_{9-6} < 0,0001$; $p_{9-8} < 0,05$

Цікавим стало визначення рівнів галектину-3 та МНУП у крові пацієнтів з обтяженою та без обтяженої спадковості, виявилось, що у пацієнтів з обтяженою спадковістю рівень біомаркерів в крові вищий у осіб носіїв алелі С гену АТ1-Р. (Табл.4.3;4.4) [62].

Таблиця 4.3

Рівень галектину-3 в плазмі крові у хворих на ГХ, носіїв різних варіантів гена АТ1-Р

Групи	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл		p
	З обтяженою спадковістю	Без обтяженої спадковості	
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	$21,31 \pm 0,22$ (n=62) (1)		
Гомозиготи А1166А	$21,97 \pm 0,51$ (n=10) (2)	$19,16 \pm 0,47$ (n=8) (7)	$p_{7-2} < 0,001$
Носії алелі С	$24,78 \pm 0,63$ (n=41) (3)	$22,87 \pm 0,38$ (n=3) (8)	$p_{8-3} < 0,01$
Пацієнти з ГХ III ст. (n=50)	$46,65 \pm 2,18$ (n=50) (4)		

Продовження таблиці 4.3

Групи	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл		р
	З обтяженою спадковістю	Без обтяженої спадковості	
1	2	3	4
Гомозиготи A1166A	44,27 ± 2,77 (n=24) (5)		
Носії алелі С	59,23 ± 3,39 (n=26) (6)		
р	p ₃₋₂ <0,001; p ₈₋₇ <0,05; p ₆₋₅ <0,05; p ₅₋₂ <0,05; p ₅₋₃ <0,05; p ₆₋₂ <0,05; p ₆₋₃ <0,05		

Таблиця 4.4

**Рівень МНУП в плазмі крові у хворих на ГХ, носіїв різних варіантів гена
АТ1-Р**

Групи	Плазмовий рівень МНУП, пг/мл		р
	З обтяженою спадковістю	Без обтяженої спадковості	
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	77,40 ± 2,85 (n=62) (1)		
Гомозиготи A1166A	57,56 ± 0,9 (n=29) (2)	50,19 ± 0,81 (n=29) (7)	p ₇₋₂ <0,05
Носії алелі С	92,79 ± 2,42 (n=33) (3)	89,89 ± 2,37 (n=33) (8)	p ₈₋₃ >0,05
Пацієнти з ГХ III ст. (n=50)	185,88 ± 5,69 (n=50) (4)		
Гомозиготи A1166A	163,50 ± 6,79 (n=24) (5)		

Продовження таблиці 4.4

Групи	Плазмовий рівень МНУП, пг/мл		р
	З обтяженою спадковістю	Без обтяженої спадковості	
1	2	3	4
Носії алелі С	216,20 ± 5,26 (n=26) (6)		
р	p ₃₋₂ <0,05; p ₈₋₇ <0,05; p ₆₋₅ <0,05; p ₅₋₂ <0,05; p ₅₋₃ <0,05; p ₆₋₂ <0,05; p ₆₋₃ <0,05		

У ряді вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, вказують, що рівень концентрацій МНУП в плазмі крові менший у пацієнтів з ожирінням, порівняно з особами з нормальною масою тіла. Визначивши рівні плазмової концентрації МНУП у чоловіків хворих на ГХ II стадії при різному ІМТ вірогідної різниці не визначено при відсутності або наявності ожиріння ($p > 0,05$). У чоловіків з ускладненою ГХ значення плазмової концентрації МНУП є достовірно нижчим при $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$), що відповідає літературним даним [246].

Розраховано також і відповідні порогові рівні МНУП:

- рівень 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 гіпертензійно опосередковане ушкодження міокарда у осіб чоловічої статі;

- рівень 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, що зумовлена ГХ у осіб чоловічої статі.

Відповідно при врахуванні варіанта носійства певного генотипу АТ1-Р, рівні виглядають таким чином:

- рівень МНУП $\geq 44,175$ пг/мл (чутливість – 76,77 %, специфічність – 87,97 %, безпомилковість – 83,97 %, хибнонегативна відповідь – 6,2 %, хибнопозитивна

відповідь – 5,32 %) дозволяє діагностувати гіпертензійно опосередковане ушкодження міокарда у осіб чоловічої статі, гомозигот АА гена АТ1-Р;

- рівень МНУП $\geq 89,355$ пг/мл (чутливість – 73,23 %, специфічність – 82,03 %, безпомилковість – 78,16 %, хибнонегативна відповідь – 3,80 %, хибнопозитивна відповідь – 4,67 %) дозволяє діагностувати гіпертензійно опосередковане ушкодження міокарда у осіб чоловічої статі, носіїв алелі С гена АТ1-Р;

- рівень МНУП $\geq 85,77$ пг/мл (чутливість – 88,00 %, специфічність – 87,23 %, безпомилковість – 90,89 %, хибнонегативна відповідь – 12,00 %, хибнопозитивна відповідь – 12,77 %) дозволяє діагностувати ХСН, що зумовлена ГХ у осіб чоловічої статі, гомозигот АА гена АТ1-Р;

- рівень МНУП $\geq 129,53$ пг/мл (чутливість – 92 %, специфічність – 86,77 %, безпомилковість – 74,64 %, хибнонегативна відповідь – 8,00 %, хибнопозитивна відповідь – 13,23 %) дозволяє діагностувати ХСН, що зумовлена ГХ у осіб чоловічої статі, носіїв алелі С гена АТ1-Р.

Аналізуючи показники рівня галектину-3 у плазмі крові на відміну від МНУП виявлено протилежну тенденцію у чоловіків. Як і у пацієнтів з ГХ II ст. та при наявності ХСН збільшена маса тіла асоціювалась з вищими плазмовими концентраціями галектину-3. Отримані результати теж відповідають літературним даним [35] (Таблиця Е.1.).

Ще одним цікавим питанням було визначити чи є зміни у плазмовому рівні галектину-3 та МНУП в пацієнтів з ГХ II та III стадій у різних вікових групах. При аналізі плазмового рівня галектину-3 з'ясовано, що у пацієнтів з ГХ II та III стадії плазмовий рівень галектину-3 був вищим у старшому віці, а також порівняно з групою без серцево-судинної патології відповідного віку ($p < 0,0001$). Отримані результати відповідають літературним даним [243] (Рис. 4.3). Аналогічно змінюється і концентрація МНУП (Рис. 4.4), що теж раніше описувалось в літературі.

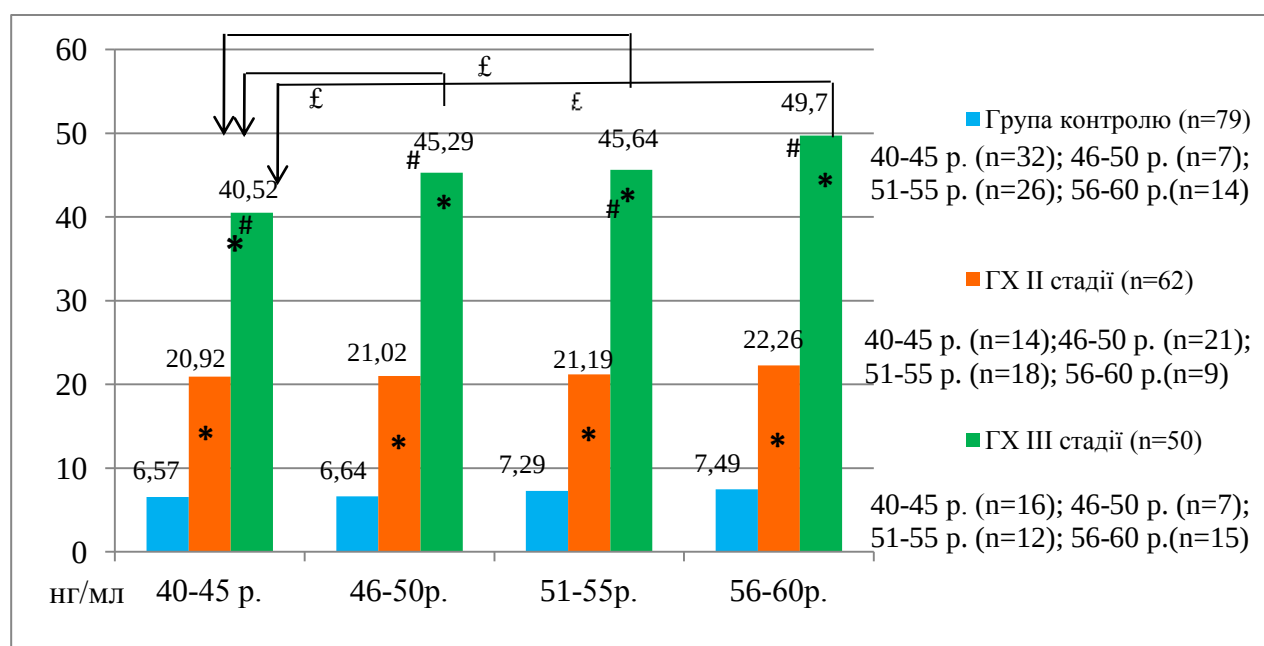


Рис. 4.3 Плазмовий рівень галектину-3 у осіб без серцево-судинної патології, хворих на ГХ II та III стадії різних вікових груп, (нг/мл)

* - Різниця достовірна, при порівнянні із групою без ССЗ в межах кожної вікової групи ($p < 0,0001$);

- Різниця достовірна, при порівнянні пацієнтів з ГХ II стадії із чоловіками з ГХ III стадії в межах кожної вікової групи ($p < 0,0001$);

£ - Різниця достовірна, при порівнянні між різними віковими категоріями у чоловіків із ускладненою ГХ ($p < 0,05$).

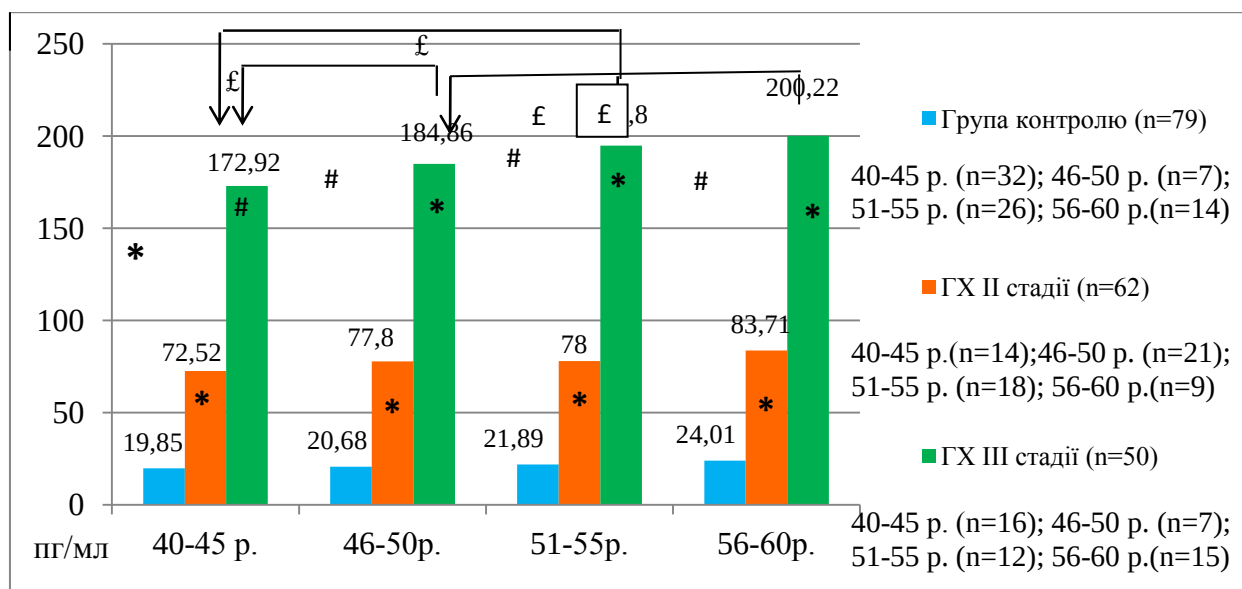


Рис. 4.4 Плазмовий рівень МНУП у осіб без серцево-судинної патології, хворих на ГХ II та III стадій різної вікової групи, (пг/мл)

* - Різниця достовірна, при порівнянні із групою без серцево-судинної патології в межах кожної вікової групи ($p < 0,0001$);

- Різниця достовірна, при порівнянні пацієнтів з ГХ в межах кожної вікової групи ($p < 0,0001$);

£ - Різниця достовірна, при порівнянні між різними віковими категоріями у хворих з ускладненою ГХ ($p < 0,05$).

Наступним етапом дослідження став розрахунок порогових рівнів галектину-3 для мешканців Поділля, які можна застосовувати, як зазначалось вище при скринінговому обстеженні великих груп людей з метою виділення чоловіків, 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 ушкодження 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.

Однак слід враховувати можливість і різних концентрацій галектину-3 в плазмі крові у носіїв визначених генотипів АТ1-Р. Як показано вище, успадкування генотипу АА гена АТ1-Р асоціюється з нижчою концентрацією галектину-3 в плазмі крові, тому було вирішено провести розрахунок його порогових рівнів для гомозигот АА гена АТ1-Р і носіїв алелі С (гетерозигот АС та гомозигот СС):

- рівень галектину-3 $\geq 20,56$ нг/мл (чутливість – 76,77 %, специфічність – 87,97 %, безпомилковість – 83,97 %, хибнонегативна відповідь – 6,2 %, хибнопозитивна відповідь – 5,32 %) дозволяє діагностувати гіпертензійно опосередковане ушкодження міокарда у осіб чоловічої статі, гомозигот АА гена АТ1-Р;

- рівень галектину-3 $\geq 24,89$ нг/мл (чутливість – 73,23 %, специфічність – 82,03 %, безпомилковість – 78,16 %, хибнонегативна відповідь – 3,80 %, хибнопозитивна відповідь – 4,67 %) дозволяє діагностувати гіпертензійно опосередковане ушкодження міокарда у осіб чоловічої статі, носіїв алелі С гена АТ1-Р;

- рівень галектину-3 $\geq 37,285$ нг/мл (чутливість – 88,00 %, специфічність – 87,23 %, безпомилковість – 90,89 %, хибнонегативна відповідь – 12,00 %, хибнопозитивна відповідь – 11,82 %)

хибнопозитивна відповідь – 12,77 %) дозволяє діагностувати ХСН, що зумовлена ГХ у осіб чоловічої статі, гомозигот АА гена АТ1-Р;

- рівень галектину-3 $\geq 43,72$ нг/мл (чутливість – 92 %, специфічність – 86,77 %, безпомилковість – 74,64 %, хибнонегативна відповідь – 8,00 %, хибнопозитивна відповідь – 13,23 %) дозволяє діагностувати ХСН, що зумовлена ГХ у осіб чоловічої статі, носіїв алелі С гена АТ1-Р [232].

4.1.2. Показники ліпідного спектру та глюкози в плазмі крові у хворих на ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.

При дослідженні показників ліпідного спектру та глюкози в плазмі крові у хворих на ускладнену та ускладнену ГХ при носійстві різних варіантів гена АТ1-Р. Визначено, що у чоловіків з ГХ рівні ХС, ТГ, ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ та глюкози крові у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р не відрізнялись ($p>0,05$).

Провівши підрахунок виявилось, що рівень ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ вище як у групі пацієнтів з ХСН порівняно з особами без серцево-судинної патології. Важливо відмітити, що рівень ХС, ТГ, ХСЛПНЩ та ХСЛПДНЩ був вищим у носіїв алелі С (Рис. 4.5)

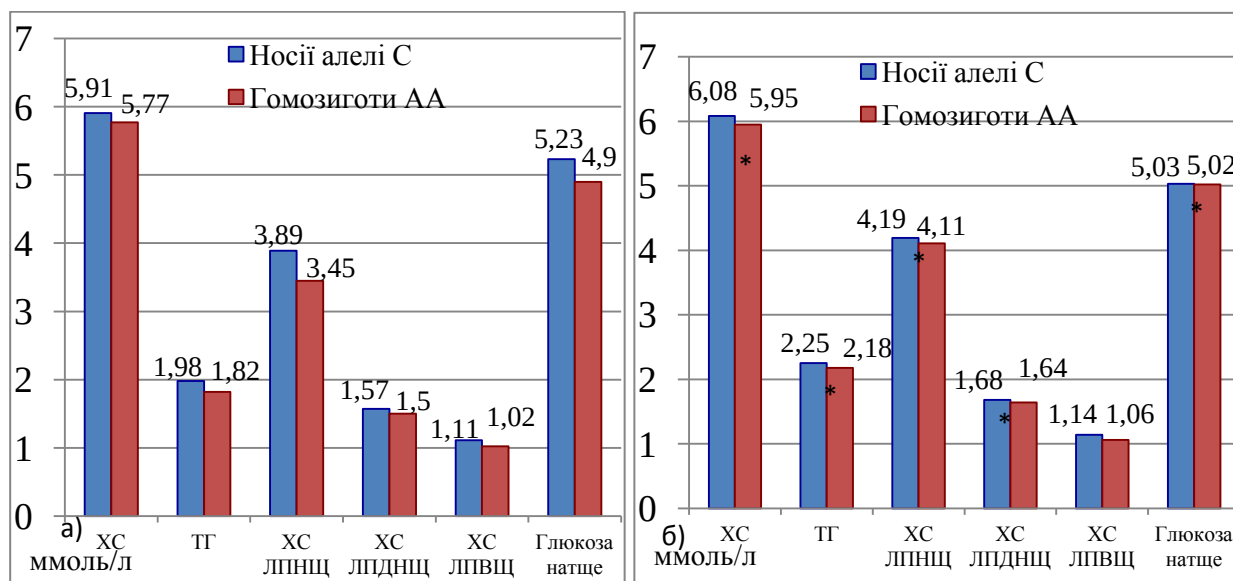


Рис.4.5. Показники ліпідного спектру і глюкози в плазмі крові у осіб з неускладненою ГХ (рис. 4.5.а) та чоловіків з ГХ III ст. (рис. 4.5.б) з різними варіантами генотипу гена АТ1-Р, (ммоль/л).

Примітка: * - різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з пацієнтами хворими на ГХ II стадії в межах генотипу A1166A.

Насамперед слід враховувати підвищення загального ХС та ХС ЛПНЩ, тому що саме з цими зрушеннями пов'язане зростання серцево-судинного ризику.

4.2. Показники артеріального тиску у чоловіків з гіпертонічною хворобою II та III стадії, носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R.

По ступеням артеріальної гіпертензії чоловіки з ГХ II ст. розподілились наступним чином: 1 ступінь – 20 чоловік, 2 ступінь – 23, 3 ступінь – 19. Серед пацієнтів з ГХ, що ускладнилась ХСН: 1 ступінь у 6 чоловік, 2 ступінь мали 22 та 3 ступінь – 22.

Порівнявши рівень САТ та ДАТ у хворих на ГХ II та III стадій, що мешкають на території Поділля різної вікової групи при носійстві різних варіантів гену AT1-R встановлено, що між показниками рівня САТ та ДАТ достовірної різниці між різними віковими групами не виявлено ($p > 0,05$). Проте, у хворих на ГХ II та III стадій САТ та ДАТ є достовірно вищим, ніж у чоловіків без ССЗ ($p < 0,0001$) (Рис.4.6, Рис.4.7).

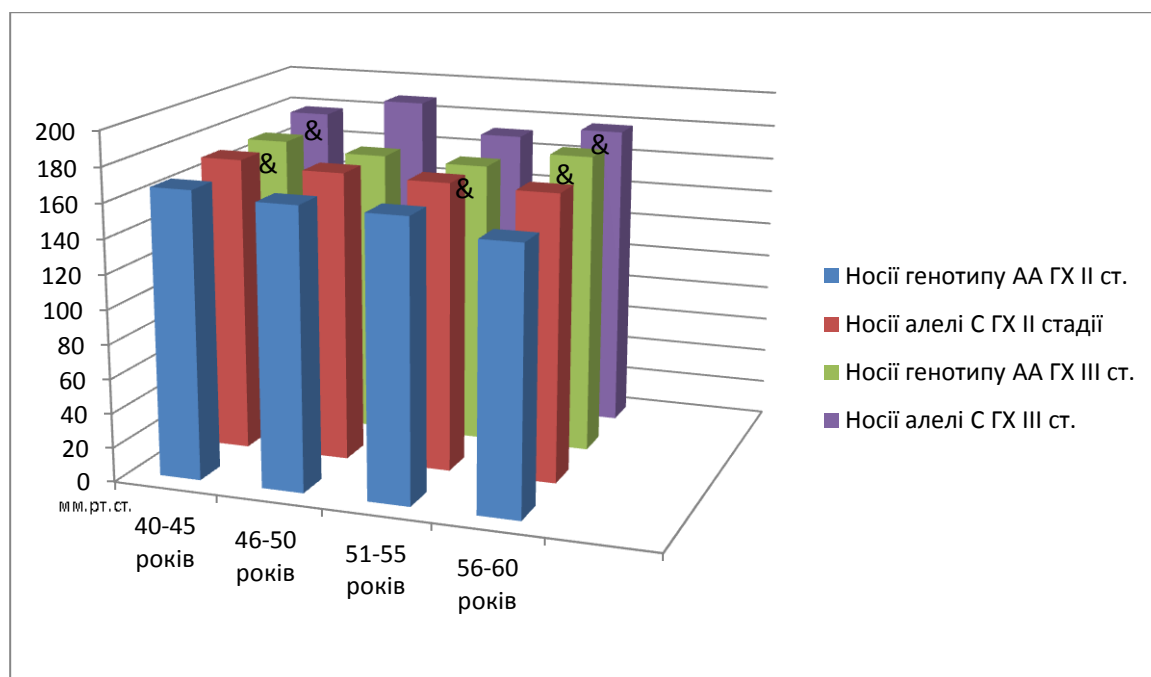


Рис. 4.6. Рівень САТ у хворих на ГХ II та III стадії при носійстві поліморфних варіантів гена АТ1-Р залежно від віку , $M \pm m$ (мм.рт.ст.)

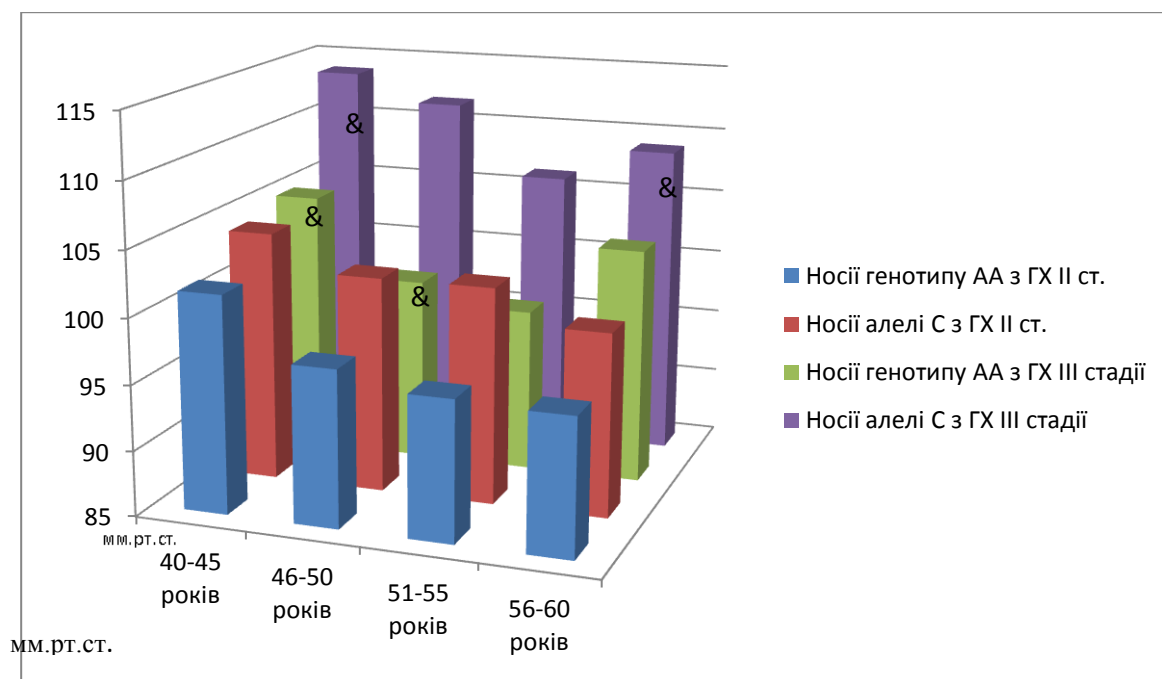


Рис. 4.7. Рівень ДАТ у хворих на ГХ II та III стадії при носійстві поліморфних варіантів гена АТ1-Р залежно від віку , $M \pm m$ (мм.рт.ст.)

Примітки: & - різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні між генотипами гена АТ1-Р.

Визначення рівнів галектину-3 та МНУП в плазмі крові у чоловіків при різних ступенях ГХ показало, що їх плазмова концентрація не асоціювались з ступенем АТ.

4.3. Дані анамнезу, варіанти генотипів АТ1-Р, показники УЗД, біохімічного та дерматогліфічного обстеження, які можуть бути використані для прогнозу розвитку ГХ та ХСН.

Згідно сучасних підходів до аналізу вагомості прогностичних показників перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок-контроль" у обстеженого контингенту чоловіків визначено спектри предикторів розвитку ГХ (Рис.4.8) та ХСН на її тлі (Рис.4.9) із розрахунком відносного ризику з 95 % СІ довірчим інтервалом. Це дало можливість в подальшому аналізувати величини лише показників, які могли відбивати клінічно значимі патологічні процеси, зокрема при спостереженні за результатами лікування.

Для обчислювання моделі пропорційних ризиків використовували метод множинного покрокового регресійного аналізу, були віднесені такі показники – вік, паління, ІМТ, обтяжена спадковість по ГХ, початок та тривалість захворювання на ГХ, варіант генотипу гена АТ1-Р, плазмова концентрація галектину-3 та МНУП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена АТ1-Р, показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук [66].

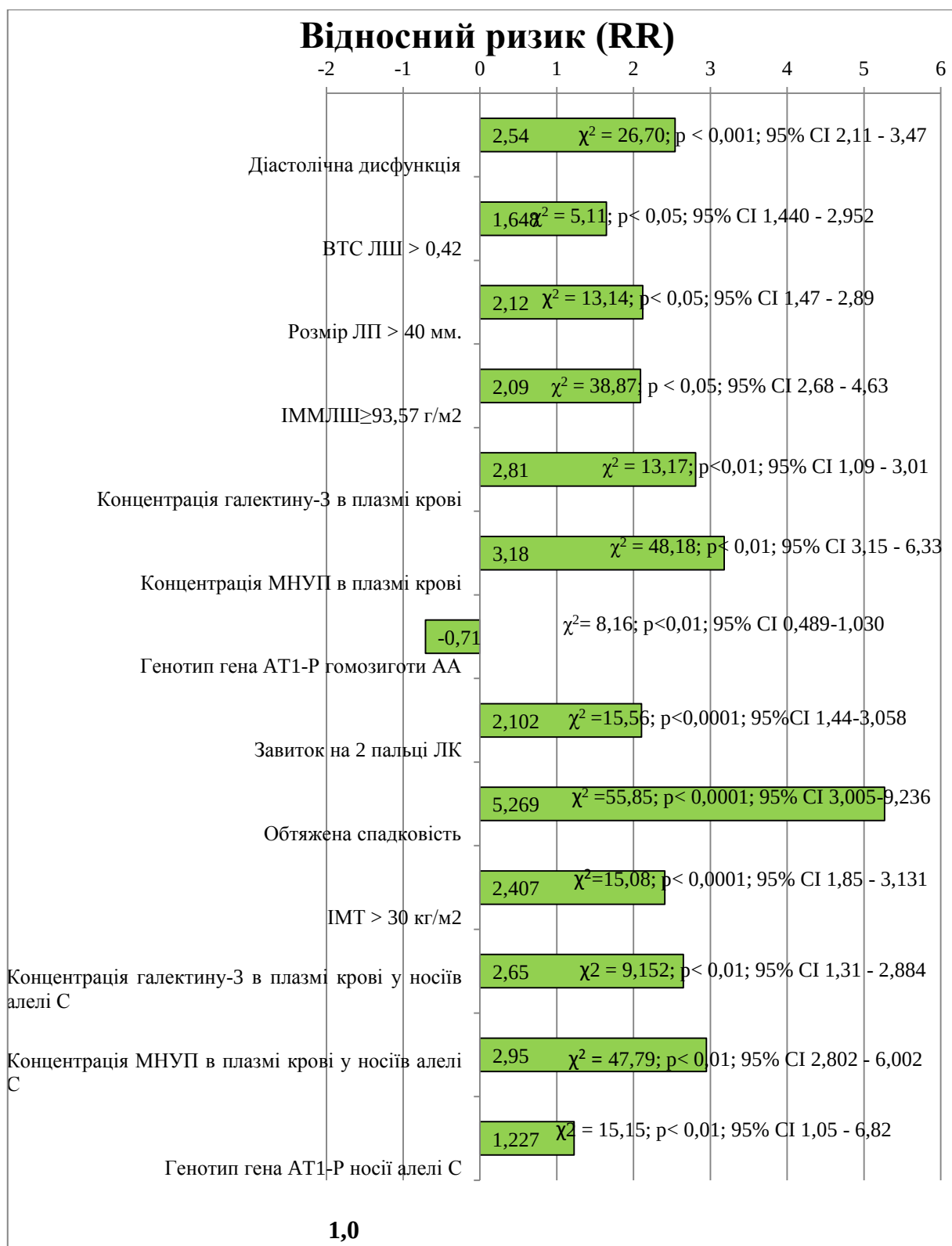


Рис.4.8 Вагомість показників у відносному ризику – які можна розглядати в якості предикторів розвитку ГХ серед чоловіків без серцево-судинної патології, (RR = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 – підвищений ризик патології, RR < 1 – негативна асоціація).

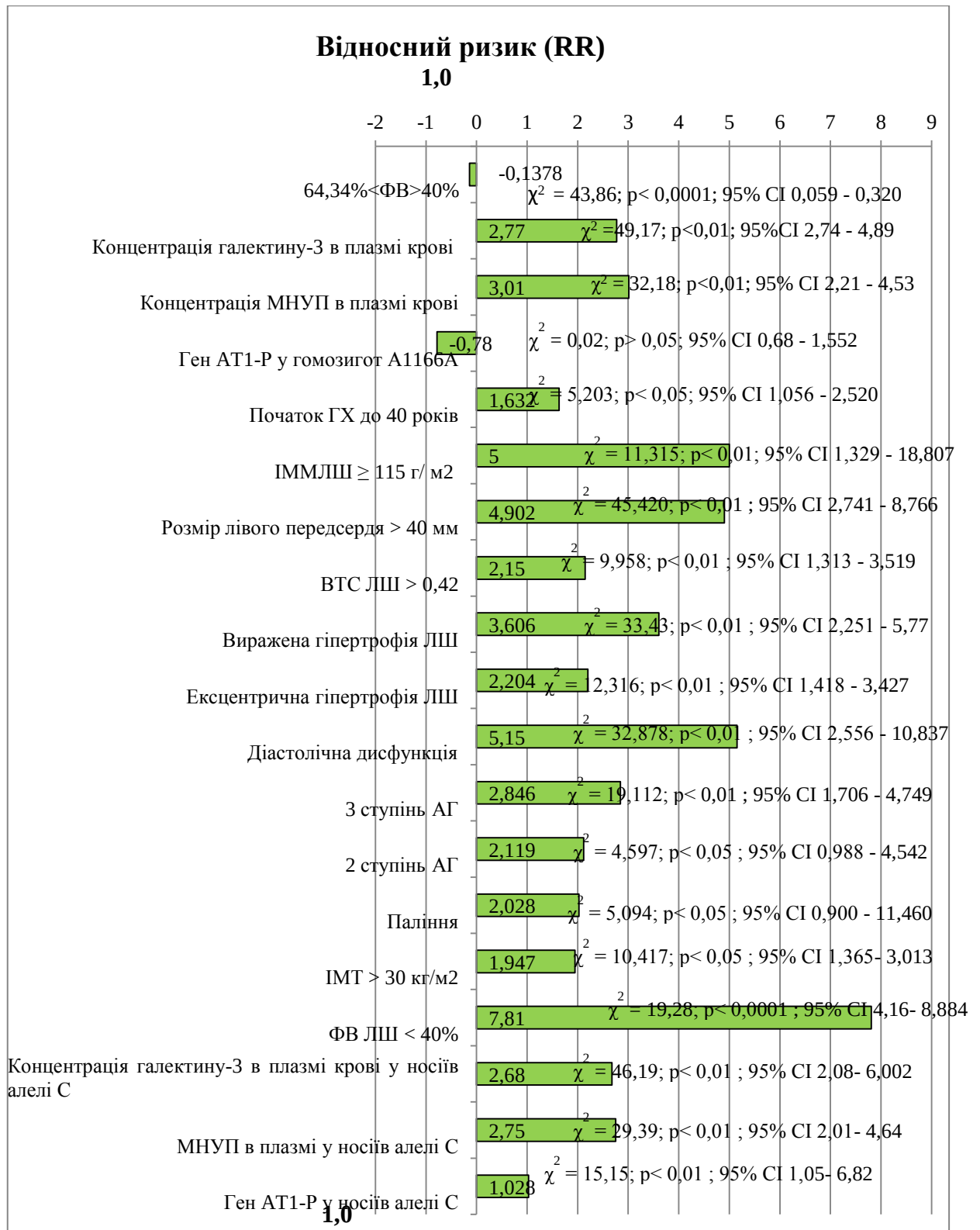


Рис.4.9 Вагомість показників у відносному ризику які можна розглядати в якості предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ серед чоловіків, (RR = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 – підвищений ризик патології, RR < 1 – негативна асоціація).

Предиктори виникнення ХСН в подібній популяції в перелік котрих включались дерматогліфічні дані та ряд SNPs поліморфізмів – генів-регуляторів АТ, було

зроблено в роботах нашої кафедри, в даному дослідженні додано носійство поліморфних варіантів гена AT1-R та концентрація галектину-3 у крові.

Звертає на себе увагу, що у вивченій популяції осіб чоловічої статі з ГХ крім очікуваних предикторів до вагомих із гемодинамічних показників віднесено наявність збільшеного лівого передсердя > 40 мм, різні види гіпертрофій ЛШ і його діастолічну дисфункцію, носійство генотипа С гена AT1-R [66].

Крім того вагомою прогностичною ознакою є наявність на відбитку 2 пальця лівої руки малюнку типу «завиток». Із анамнестичних даних вагомим є паління.

Не менш важливими є входження у групу прогностичних показників і концентрацій галектину-3 та МНУП (Рис.4.8, 4.9).

Беручи до уваги, що спектр вірогідних величин χ^2 при прогнозуванні ХСН у хворих на ГХ включає ті ж показники, що і при розрахунку прогнозу виникнення ГХ. Що підтверджує схожість ряду патогенетичних механізмів цих патологічних станів. Доцільно відмітити, певну тенденцію у величинах χ^2 : статистична значимість рівня МНУП в крові для прогнозування ХСН зменшилась, а рівня галектину—3 навпаки, зросла (Рис.4.10) [66].

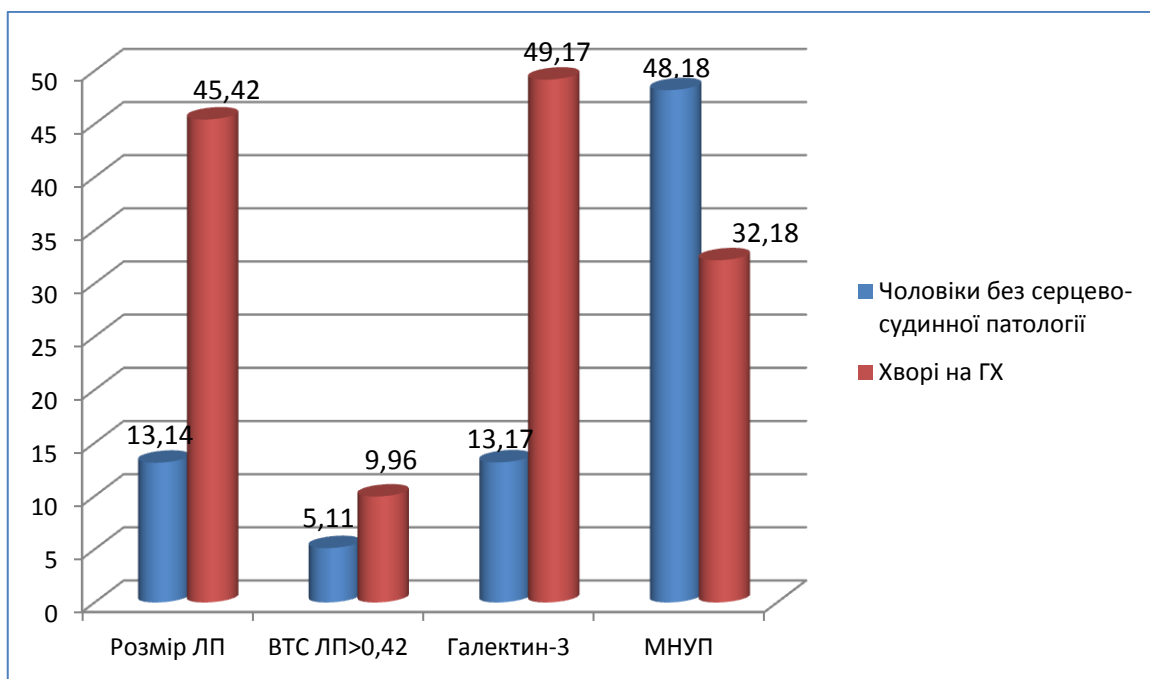


Рис. 4.10 Значення χ^2 Пірсона для предикторів виникнення у чоловіків без ССЗ - ГХ та у хворих на ГХ - СН.

Для обчислювання моделі пропорційних ризиків використовували метод множинного покрокового регресійного аналізу, були віднесені такі показники – вік, паління, ІМТ, обтяжена спадковість по ГХ, початок та тривалість захворювання на ГХ, варіант генотипу гена АТ1-Р, плазмова концентрація галектину-3 та МНУП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена АТ1-Р, показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук.

Для уточнення вагомості відібраних показників в матрицю для проведення поглибленого аналізу було відібрано інтервальні показники: вік, рівень МНУП в крові, рівень галектину-3 в крові, ІМТ, загальний холестерин, ЛПНЩ, розмір ЛП, іММЛШ, рівень САТ та ДАТ за допомогою дискримінантного аналізу.

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. Можна думати, що ці параметри асоціюються з виникненням хвороби.

Отримано такі дискримінантні функції:

$d1 = -232,198 + 1,44 * \text{вік} + 0,016 * \text{рівень МНУП в крові} + 21,548 * \text{рівень загального холестерину} - 1,129 * \text{розмір ЛП} + 0,309 * \text{іММЛШ} + 0,352 * \text{САТ} + 0,354 * \text{рівень галектину-3 в крові}.$

$d2 = -160,692 + 1,418 * \text{вік} - 0,062 * \text{рівень МНУП в крові} + 17,965 * \text{рівень загального холестерину} - 0,712 * \text{розмір ЛП} + 0,225 * \text{іММЛШ} + 0,212 * \text{САТ} + 0,171 * \text{рівень галектину-3 в крові}.$

Встановлено, що якість розпізнавання негативного прогнозу (можливість захворіти на ГХ) сягала 99%, при цьому стосовно відсутності захворювання 100%.

Таблиця 4.5

Значення коефіцієнтів Λ -Уїлкса та приватна Λ -Уїлкса для показників, що увійшли у модель прогнозу ГХ

Показник	Значення коефіцієнта Λ -Уїлкса	Значення коефіцієнта приватна Λ -Уїлкса	p
Вік	0,132	0,999	p<0,05
Галектин-3	0,144	0,928	p<0,05
МНУП	0,149	0,88	p<0,05
ХС загальний	0,145	0,904	p<0,05
ЛП	0,183	0,719	p<0,05
iММЛШ	0,158	0,834	p<0,05
САГ	0,140	0,94	p<0,05

Наведені величини коефіцієнтів майже однакові, це стало підставою для висновку, що усі перелічені фактори з однаковою силою можуть впливати на розвиток ГХ у чоловіків.

Проведена оцінка отриманих результатів за допомогою аналізу величин Λ -Уїлкса (0,13), χ^2 (374,3), а також Канонічний R (0,93) – дозволяє вважати представлену модель корисною.

4.4. Показники структурно-функціонального стану міокарда у хворих на ГХ II та III стадій – носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R.

За отриманими даними показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у носіїв різних варіантів гена AT1-R у осіб без ССЗ, знаходяться в рамках вікової норми і не відрізняються при окремих варіантах гена (див. розділ 3).

Помірну гіпертрофію ЛШ встановлювали при значенні імМЛШ менше 170 г/м², виражену – вище 170 г/м². У пацієнтів з наявністю ГЛШ та ВТС менш ніж 0,42 визначали ексцентричний тип гіпертрофії, а у пацієнтів з наявністю ГЛШ та ВТС більше ніж 0,42 – концентричний [59]. Виявлено, що у осіб з генотипом A1166A величини розмірів та об'ємів ЛШ: КСР, КДР, іКСО, іКДО, імМЛШ, серцевий індекс (СІ) та індекс хвилинного об'єму крові (ІХОК), а також показники товщини задньої стінки міокарда ЛШ, міжшлуночкової перегородки нижчі, ніж при носійстві алелі С ($p < 0,05$) (див. табл.4.5,4.6). Отримані дані доводять, що в процесі перебігу ГХ носійство різних варіантів гена АТ1-Р певною мірою асоціюється із ступенем розвитку ремоделювання міокарда та значенням показників системної гемодинаміки. Виявлено, що показники товщини задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки, розмірів та об'ємів ЛШ, показники системної гемодинаміки незалежно від носійства варіанта гена АТ1-Р вищі у хворих на ГХ II стадії, порівняно із чоловіками без ССЗ ($p < 0,05$), що підтверджує дані отримані раніше [14,55,78].

Як показано вище (підрозділ 4.3), в якості предикторів розвитку гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності на її тлі може розглядатись цілий ряд анамнестичних даних та параметрів генетичного, біохімічного, дерматогліфічного обстеження. З цього погляду, саме вони інтегративно відбивають стан обстежених чоловіків з ГХ або обтяженою нею ХСН. Тому в подальшому аналізі змін, що виникли при згаданих вище патологічних станах будуть розглядатись саме ці параметри (Табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Структурно-функціональні показники міокарда та системної
гемодинаміки у осіб без серцево-судинної патології та у хворих на ГХ II стадії,
носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р, (М±m)**

Показники	1. Чоловіки без СС патології, гомозиготи АА (n=49)	2. Чоловіки без СС патології, носії алелі С (n=30)	3. Пацієнти з ГХ II стадії, гомозиготи АА (n=29)	4. Пацієнти з ГХ II стадії, носії алелі С (n=33)	p
1	2	3	4	5	6
Галектин-3, нг/мл	6,82±0,25	7,36±0,39	20,82±0,51	22,87±0,56	p ₄₋₃ *
МНУП, пг/мл	20,05±2,02	21,88±0,62	56,56±0,90	88,79±2,87	p ₄₋₃ *
ВТС, ум. од.	0,42 ± 0,004	0,43 ± 0,005	0,49 ± 0,01	0,50 ± 0,01	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #
iММЛШ, г/м ²	79,23 ± 2,33	80,56 ± 2,55	137,40 ± 6,56	139,32 ± 4,58	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ #
ФВ, %	66,41 ± 1,05	64,24 ± 1,42	60,05 ± 1,54	57,49 ± 1,87	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *
ЛП, см	3,21 ± 0,06	3,33 ± 0,06	3,63 ± 0,07	3,71 ± 0,11	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *
Е/А, ум. од.	1,53 ± 0,06	1,55 ± 0,04	0,73 ± 0,05	0,83 ± 0,07	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *
DT, мс	164,94 ± 2,46	165,27 ± 3,36	240,79 ± 8,80	253,10 ± 7,71	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *
САТ, мм рт. ст.	119,90 ± 1,61	121,50 ± 1,27	163, 52± 2,30	165,59 ± 3,26	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ *
ДАТ, мм. рт. ст.	74,69 ± 1,21	76,17 ± 1,35	98,31 ± 1,57	100,82 ± 1,37	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ *

Примітка: * - різниця показників достовірна при ($p<0,05$); # - різниця показників достовірна при ($p<0,01$).

Згідно отриманих результатів, у носіїв алелі С гену АТ1-Р вірогідно більші розміри та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастоли, вищі показники іММЛШ та товщини стінок ЛШ, порівняно з гомозиготами А1166А ($p<0,05$). Величина ВТС у хворих на ускладнену ГХ є нижчою у носіїв алелі С, ніж у гомозигот А1166А, що може показувати тенденцію до формування ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка. Крім того визначено, що у хворих на ускладнену ГХ, найнижча середня величина ФВ у носіїв алелі С гена АТ1-Р. Проте, не залежно від носійства варіанта гена АТ1-Р показники розмірів та об'ємів ЛШ, товщини задньої стінки міокарда ЛШ, системної гемодинаміки вищі у хворих на ускладнену ГХ порівняно з чоловіками хворими на неускладнену ГХ ($p<0,05$). У пацієнтів хворих на ГХ, що ускладнилась ХСН будемо враховувати: 1) розміри ЛП (<40 мм. та ≥ 40 мм.), 2) іММЛШ >115 г/м², 3) ВТС, 4) виражена гіпертрофія ЛШ, 5) ексцентрична гіпертрофія, 6) показники діастолічної дисфункції при відповідних генотіпах, 7) ФВ. (Табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Структурно-функціональні показники міокарда та системної
гемодинаміки у чоловіків хворих з ГХ II та III стадій, носіїв поліморфних
варіантів гена АТ1-Р, (М $\pm$ м)**

Показники	1.Пацієнти з ГХ II стадії, гомозиготи А1166А (n=29)	2.Пацієнти з ГХ II стадії, носії алелі С (n=33)	3.Пацієнти з ГХ III стадії, гомозиготи А1166А (n=24)	4.Пацієнти з ГХ III стадії, носії алелі С (n=26)	p
	1	2	3	4	
Галектин- 3, нг/мл	20,82 $\pm$ 0,51	22,87 $\pm$ 0,56	44,27 $\pm$ 2,77	59,23 $\pm$ 3,39	p ₂₋₁ *; p ₄₋₃ *
МНУП, пг/мл	56,56 $\pm$ 0,90	88,79 $\pm$ 2,87	163,50 $\pm$ 6,79	216,20 $\pm$ 5,2 6	p ₂₋₁ *; p ₄₋₃ *

Продовження таблиці 4.7

Показники	1.Пацієнти з ГХ II стадії, гомозиготи A1166A (n=29)	2.Пацієнти з ГХ II стадії, носії алелі C (n=33)	3.Пацієнти з ГХ III стадії, гомозиготи A1166A (n=24)	4.Пацієнти з ГХ III стадії, носії алелі C (n=26)	p
	1	2	3	4	
ВТС,ум.од.	0,48 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,46 ± 0,02	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *;p ₄₋₃ *
іММЛШ, г/м ²	137,40 ± 6,56	139,32 ± 4,58	189,54 ± 7,61	191,64 ± 7,41	p ₂₋₁ #;p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ #;p ₄₋₃ *
ФВ, %	60,05 ± 1,54	57,49 ± 1,87	43,60 ± 1,18	39,31 ± 0,83	p ₃₋₁ #;p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
ЛП, см	3,63 ± 0,07	3,71 ± 0,11	4,50 ± 0,04	4,53 ± 0,03	p ₃₋₁ *;p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ *
Е/А, ум.од.	0,73 ± 0,05	0,83 ± 0,07	1,10 ± 0,09	1,26 ± 0,09	p ₃₋₁ *;p ₄₋₃ *
DT, мс	240,79 ± 8,80	253,10 ± 7,71	171,83 ± 6,03	173,77 ± 5,29	p ₃₋₁ *;p ₄₋₃ *

Примітки: * - різниця показників достовірна при (p<0,05); # - різниця показників достовірна при (p<0,01).

Проаналізувавши отримані результати показано, що рівні в плазмі крові галектину-3 та МНУП у пацієнтів з ГХ різних стадій, відрізняються в залежності від конституціональних особливостей, а також ступені важкості хвороби та варіанту успадкування поліморфних варіантів гена АТ1-Р. У осіб з ГХ, незалежно від стадії захворювання, вищі плазмові концентрації галектину-3 та МНУП носіїв алелі С, ніж у гомозигот А1166А гена АТ1-Р.

В процесі виникнення та прогресування ГХ проходить ремоделювання серця, яке зумовлене гемодинамічними та нейрогуморальними факторами. У багатьох

роботах доведено, що рівні САТ та ДАТ незалежно пов'язані з індивідуальним кардіоваскулярним ризиком та змінами у міокарді. А от значення у розвитку ремоделювання серця стримуючих та стимулюючих гуморальних агентів остаточно не визначено.

Згідно даних літератури та отриманих нами при визначенні значимості предикторів - гіпертрофія ЛШ та його діастолічна дисфункція є самостійними предикторами несприятливого перебігу ГХ.

У попередніх розділах виявлено, що рівні плазмової концентрації галектину-3 та МНУП у чоловіків без серцево-судинної патології та хворих на ГХ змінюються в залежності від носійства різних варіантів гена АТ1-Р. Ось чому, подальше вивчення особливостей організації структурно-функціонального стану міокарда та рівня концентрації в плазмі крові галектину-3 і МНУП хворих на ГХ II та III стадії, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р, є перспективним напрямком досліджень враховуючи з одного боку можливу роль поліморфізму гена АТ1-Р в розвитку та подальшому прогресуванні серцевих проявів захворювання, а з іншого величини концентрацій згаданих біомаркерів у носіїв поліморфних варіантів гена.

Отримані дані свідчать, що рівень галектину-3 можна використати, як додатковий маркер гіпертрофії ЛШ при ГХ. Що буде корисним при огляді (наприклад, диспансерному) великих контингентів чоловіків з метою подальшого поглибленого обстеження. Не менш важливим є експертна оцінка стану міокарда у випадках псевдонегативних змін на ЕКГ та неможливістю проведення УЗД дослідження (організаційні або економічні труднощі).

Необхідно відмітити, що у хворих на неускладнену ГХ не визначалось систолічної дисфункції.

Наступним кроком у нашому дослідженні стало проведення аналізу розподілу частот генотипів гена АТ1-Р у хворих на ускладнену ГХ із ФВ > 40 % і ФВ < 40 %. До першої групи увійшло 36 пацієнтів, до другої – 14 пацієнтів з ускладненою ГХ. Серед пацієнтів із ФВ < 40 % достовірно переважають носії алелі С гена АТ1-Р – у 85,71 % хворих (n=12) (p<0,05) (Рис. 4.11).

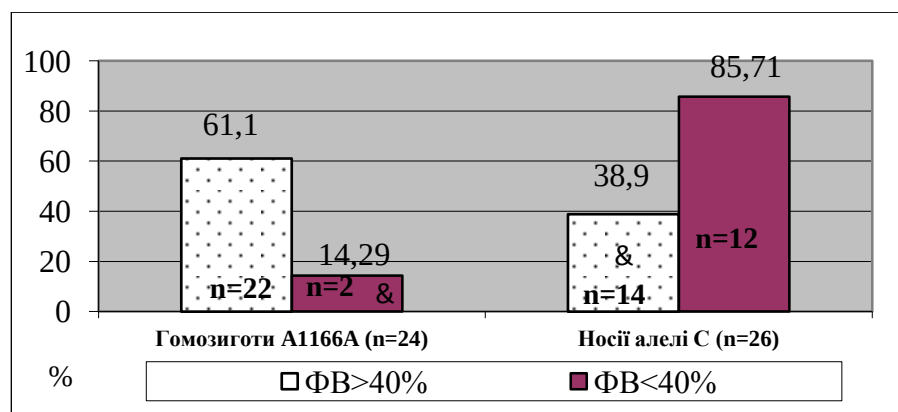


Рис.4.11 Розподіл частот генотипів гена AT1-R у мешканців Поділля, хворих на ГХ III стадії із ФВ > 40 % і ФВ < 40 %, (%).

Примітки: & - різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні між генотипами гена AT1-R.

Згідно даних проведеного аналізу у хворих з ГХ III стадії із ФВ > 40 % відмічаються достовірно більші показники галектину-3, МНУП, іММЛШ, ЛП у носіїв алелі С гена AT1-R, ніж у гомозигот A1166A (Табл. 4.7). Показники САТ і ДАТ, також є достовірно вищими у носіїв алелі С ніж у гомозигот A1166A гена AT1-R ($p < 0,05$). Рівень АТ був вищим у носіїв алелі С гена AT1-R і відповідають II ступеню ГХ, а у гомозигот A1166A – I ступеню ГХ.

Серед осіб хворих на ускладнену ГХ із ФВ < 40 %, реєструються найвищі показники галектину-3, МНУП, іММЛШ, ЛП у носіїв алелі С гена AT1-R. Рівні артеріального тиску також були вищими у носіїв алелі С і відповідають III ступеню ГХ, а у гомозигот A1166 гена AT1-R – II ступеню ГХ.

У носіїв різних варіантів гена AT1-R виявлені розбіжності в рівні плазмової концентрації галектину-3 та МНУП у хворих на неускладнену та ускладнену ГХ із ФВ > 40 % і ФВ < 40 %. У чоловіків з ГХ II та III стадій, незалежно від значення ФВ, у носіїв алелі С зареєстровано вищі рівні плазмової концентрації галектину-3 і МНУП, порівняно з носіями генотипу A1166A. А також рівень галектину-3 достовірно вищий у хворих чоловіків на ГХ III стадії порівняно з особами з неускладненою ГХ. ($p < 0,05$) (Таблиця Е.2.).

Вивчаючи різні геометричні моделі ЛШ та їх розподіл у хворих на неускладнену ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р встановлено, що у гомозигот А1166А КГЛШ визначалась у 18 (72 %) осіб проти 7 (28 %) пацієнтів із ЕГЛШ ($p \leq 0,05$). У носіїв алелі С гена АТ1-Р КГЛШ виявлена у 26 (72,97 %) чоловіків проти 11 (27,03 %) пацієнтів із ЕГЛШ ($p < 0,01$). Провівши частотний розподіл різних ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ було визначено, що у 25 (86,21 %) гомозигот А1166А була помірна та у 4 осіб (13,79 %) – ВГЛШ ($p < 0,01$). У пацієнтів носіїв алелі С у 28 (84,85 %) чоловіків була помірна та у 5 осіб (15,15 %) – ВГЛШ ($p < 0,01$). Особи з помірною КГЛШ переважають серед хворих на ГХ II стадії не залежно від носійства певного варіанта гена АТ1-Р. Достовірної різниці при аналізі частоти зустрічаємості різних геометричних моделей ЛШ та ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ, між носіями різних варіантів гена АТ1-Р не виявлено ($p > 0,05$) (Рис. 4.12).

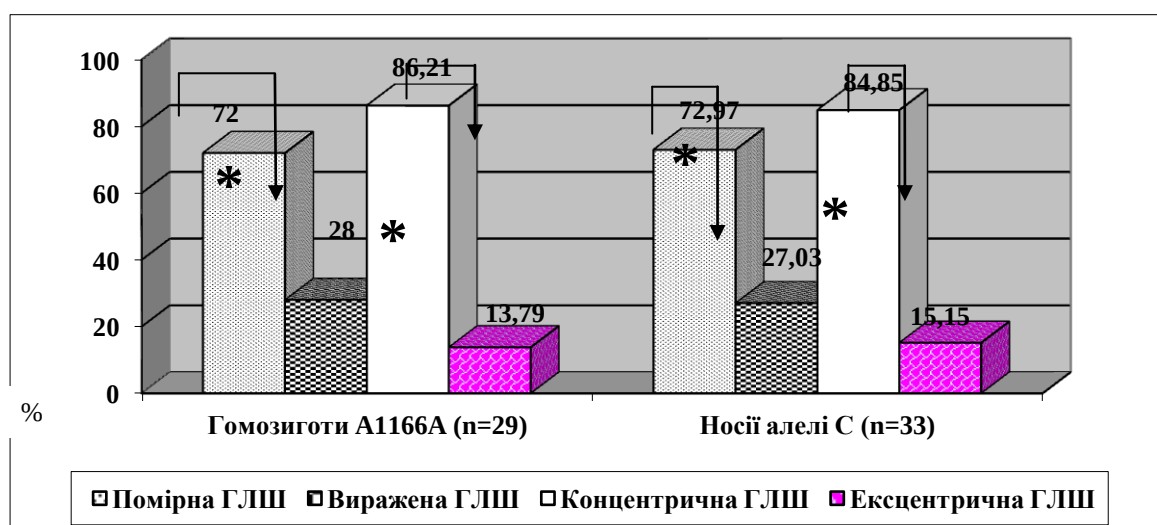


Рис. 4.12 Варіанти гіпертрофії ЛШ у хворих на ГХ II стадії, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р, (%)

Примітка: * - різниця показників достовірна при ($p < 0,01$).

У хворих на ГХ III стадії також були проаналізовані показники структурно-функціонального стану міокарда та системної гемодинаміки, визначено, що носії алелі С гену АТ1-Р мають вірогідно більші об'єми та розміри ЛШ в кінці систоли та діастоли, а також вищі показники товщини стінок міокарда ЛШ та iММЛШ в

порівнянні з гомозиготами A1166A ($p<0,05$). У хворих на ускладнену ГХ показник ВТС є нижчим у носіїв алелі С, ніж у гомозигот A1166A, що може бути показником тенденції до формування ЕГЛШ. Середня величина ФВ є найнижчою у носіїв алелі С гена AT1-P. Показники об'ємів та розміри ЛШ, показники системної гемодинаміки, товщини задньої стінки міокарда ЛШ незалежно від носійства варіанта гена AT1-P більші у чоловіків з ускладненою ГХ порівняно з хворими на неускладнену ГХ ($p<0,05$).

Вивчивши частотний розподіл типів гіпертрофії ЛШ у хворих на ГХ III стадії при носійстві поліморфних варіантів гена AT1-P. Отримані наступні результати: серед носіїв генотипу A1166A гена AT1-P у 18 (72 %) осіб мала місце КГЛШ та у 7 чоловіків (28 %) – ЕГЛШ ($p\leq 0,05$). Частота зустрічаємості КГЛШ дорівнювала 70,27 % ($n=26$) а ЕГЛШ 29,73 % ($n=11$) у носіїв алелі С ($p<0,05$). Частотний розподіл виявлених різних ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ показав, що у 25 (86,21 %) чоловіків гомозигот A1166A виявлена помірна та у 4 (13,79 %) осіб – ВГЛШ ($p<0,005$). А також помірна ГЛШ визначалась у 28 (84,85 %) хворих проти 5 (15,15 %) чоловіків з ВГЛШ у носіїв алелі С ($p<0,005$) (Рис. 4.13).

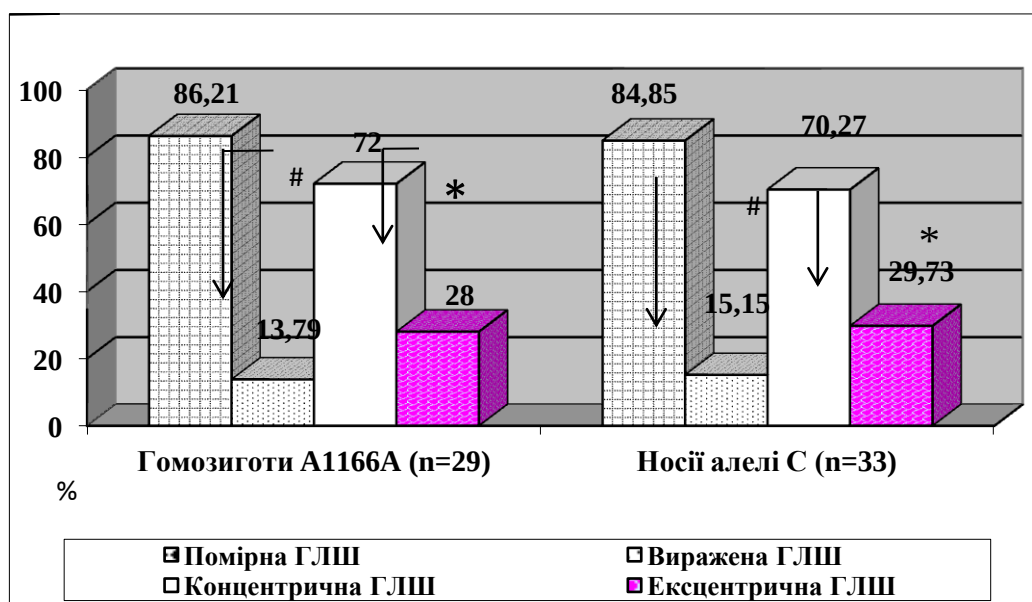


Рис. 4.13 Типи гіпертрофії ЛШ у хворих на ускладнену ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена AT1-P, (%)

Примітки: різниця показників достовірна ($p<0,05$) при порівнянні: * - між групами по типах гіпертрофії ЛШ в межах одного генотипу; # - між групами по

ступеням вираженості гіпертрофії ЛШ; & - при порівнянні між різними генотипами.

Наступним кроком став частотний аналіз розподілу типів гіпертрофій у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р враховуючи типи та вираженість гіпертрофії ЛШ із ФВ > 40 % і ФВ < 40 %. В ході дослідження були отримані такі результати. Серед пацієнтів із ускладненою ГХ та ФВ > 40 % носіїв різних варіантів гена АТ1-Р не визначено вірогідної різниці у частоті зустрічаємості ЕГЛШ і КГЛШ та ступенем вираженості ГЛШ ($p > 0,05$). Проте, у чоловіків з ускладненою ГХ та ФВ < 40 %, носіїв алелі С вірогідно частіше зустрічається ЕГЛШ – у 71,43 % ($n=10$) та ВГЛШ – у 11 (78,57 %) осіб, порівняно носіями генотипу А1166А відповідно ЕГЛШ реєструється у 1 (7,14 %) пацієнтів та ВГЛШ – у 2 (14,29 %) обстежених ($p < 0,05$).

Визначено, що у хворих при ускладненому та неускладненому перебігу ГХ рівні плазмової концентрації галектину-3 та МНУП при різних типах гіпертрофії ЛШ достовірно вищі у носіїв алелі С гена АТ1-Р ($p < 0,05$). У пацієнтів з ускладненим перебігом ГХ, не залежно від поліморфного варіанту успадкування гена АТ1-Р та стану систолічної функції серця, рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові при різних варіантах гіпертрофії ЛШ більші, ніж у пацієнтів з неускладненою ГХ ($p < 0,05$).

Визначено, що у пацієнтів з ускладненою ГХ та зниженою систолічною функцією ЛШ, гомозигот А1166А гена АТ1-Р, рівні плазмової концентрації галектину-3 та МНУП вищі у осіб із ЕГЛШ, ніж з КГЛШ ($p < 0,05$) (Таблиця Е.3.).

Діастолічна дисфункція була зареєстрована у 8 осіб (40,00 %) гомозигот А1166А та у 12 пацієнтів (60,00 %) носіїв алелі С гена АТ1-Р хворих на неускладнену ГХ ($p > 0,05$). Нормальний ТМК при збереженій діастолічній функції серця реєструвався у 21 чоловіка (72,41 %) гомозиготи А1166А та 22 хворих (66,67%) носіїв алелі С ($p > 0,05$). Аналізуючи варіанти порушень трансмітрального кровотоку виявилось, що у 7 осіб (24,14 %) гомозигот А1166А та 10 пацієнтів (30,30 %) носіїв алелі С гена АТ1-Р реєструвався гіпертрофічний тип ТМК ($p > 0,05$) (Рис. 4.14) [230].

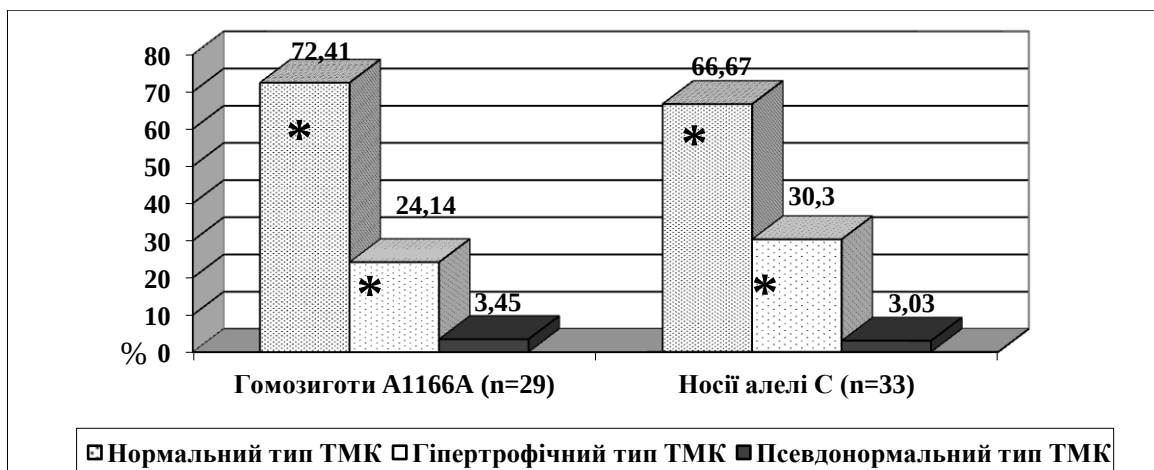


Рис. 4.14 Типи трансмітрального кровотоку у хворих з ГХ II стадії, носіїв різних варіантів гена AT1-P, (%)

Примітка: * - різниця показників достовірна при ($p < 0,05$) у порівнянні з псевдонормальним типом ТМК в межах кожної групи.

Внаслідок ремоделювання ЛШ під час перебігу ГХ порушується діастолічна функція серця. Концентрація галектину-3 і МНУП в плазмі крові у хворих на неускладнену ГХ незалежно від стану діастолічної функції та носійства певного варіанту гена AT1-P вищі, ніж у чоловіків без ССЗ ($p < 0,05$), проте нижчі, ніж у хворих на ускладнену ГХ – носіїв відповідних генотипів ($p < 0,05$). Найвищі рівні галектину-3 та МНУП у плазмі крові зареєстровано у пацієнтів з ГХ III стадії, наявністю порушень діастолічної функції ЛШ і $\Phi В < 40\%$ - носії алелі С гена AT1-P (Табл. 4.8) [230].

Таблиця 4.8

Показники плазмової концентрації галектину-3 та МНУП у хворих з ГХ II та III стадій та різним станом діастолічної функції ЛШ із ФВ > 40 % і ФВ < 40 %, 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	2	3	4	
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)	
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	

Розподіливши хворих на ускладнену ГХ з урахуванням показників діастолічної функції ЛШ із ФВ > 40 % і ФВ < 40 %, носіїв різних варіантів гена АТ1-Р також виявлені певні відмінності. Отже, у хворих на ГХ III стадії носіїв алелі С гена АТ1-Р незалежно від показників ФВ, переважає псевдонормальний тип ТМК

(виявлений у 80,55 % хворих із ФВ > 40 % та у 58,33 % пацієнтів з ФВ < 40 %) ($p > 0,05$). Щодо носіїв генотипу A1166A із ФВ < 40 %, то псевдонормальний тип ТМК реєструється у 1 (8,33 %) хворих і рестриктивний тип ТМК – у 1 (8,33 %) особи ($p > 0,05$). Проаналізувавши отримані результати для хворих на ГХ III стадії можна побачити асоціативний зв'язок між носійством алелі С гена AT1-R та порушенням його діастолічної функції по рестриктивному та псевдонормальному типам, а також наявністю ЕГЛШ, що може пояснюватись більш вираженими порушеннями процесів наповнення та розслаблення ЛШ в зв'язку з тим, що жорсткість зростає та зменшується піддатливість міокарда ЛШ.

Наступним кроком в дослідженні стало проведення визначення рівнів плазмової концентрації галектину-3 та МНУП у хворих на неускладнену та ускладнену ГХ при різних типах порушень діастолічної функції ЛШ. У групі хворих на ГХ II стадії рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові у чоловіків з нормальним типом ТМК є нижчими, порівняно з особами з гіпертрофічним та псевдонормальним типами ТМК ($p < 0,05$). У хворих на ускладнену ГХ 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 ($p > 0,05$).

Рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові у носіїв алелі С гена AT1-R хворих на неускладнену та ускладнену ГХ при різних типах ТМК, вищі ніж у гомозигот A1166A ($p < 0,05$). Плазмові рівні галектину-3 та МНУП у пацієнтів з ускладненою ГХ та гіпертрофічним типом ТМК вищі, ніж у хворих на неускладнену ГХ, не залежно від поліморфного варіанта гена AT1-R при відповідному типі ТМК ($p < 0,05$) (Таблиця Е.4.).

Під час проведення дослідження отримано дані, які показують, що на вираженість ремоделювання міокарда ЛШ може вказувати варіант поліморфізму гена AT1-R, формування змін у структурі та функції серця, а також системній гемодинаміці у хворих на ГХ та незалежить від наявності чи відсутності ХСН.

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда у хворих на ГХ II стадії, носіїв алелі С показав, що величини об'ємів та розмірів ЛШ: КСР, КДР,

іКСО, іКДО, СІ та ІХОК, показників товщини міокарда задньої стінки міокарда ЛШ та міжшлуночкової перетинки (див. таблиці В.5., В.6.) вищі, ніж у гомозигот А1166А гена АТ1-Р ($p < 0,05$). У пацієнтів з ускладненою ГХ, носіїв алелі С гена АТ1-Р незалежно від рівня ФВ ЛШ зареєстровано вищі показники розмірів та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастоли, більші показники іММЛШ та товщини стінок міокарда ЛШ, порівняно з гомозиготами А1166А гена АТ1-Р ($p < 0,05$). Величина ВТС у хворих на ускладнену ГХ, носіїв алелі С гена АТ1-Р нижча ніж у гомозигот А1166А, що може відбивати тенденцію до формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ. У пацієнтів з ускладненою ГХ, носіїв алелі С гена АТ1-Р найменша величина ФВ ($p < 0,05$).

Провівши аналіз результатів дослідження встановлено, що носійство алелі С асоціюється з вищими рівнями АТ у хворих на ГХ різних стадій. Можна зробити висновок, що генетичний поліморфізм гена АТ1-Р може визначати не тільки схильність до виникнення гіпертонічної хвороби у осіб чоловічої статі, а також визначає вираженість змін у серцево-судинній системі при хронічній серцевій недостатності у таких хворих.

У хворих на ГХ II стадії при успадкуванні поліморфних варіантів гена АТ1-Р не виявлено різниці у частоті зустрічаємості різних геометричних моделей ЛШ, а також ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ ($p > 0,05$). Ексцентрична ГЛШ частіше зустрічається у хворих на ускладнену ГХ, носіїв алелі С ($p < 0,05$), проте у гомозигот А1166А достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Серед хворих на ГХ II стадії незалежно від носійства поліморфного варіанта гена АТ1-Р із порушень ТМК переважає гіпертрофічний тип, який виявляється при початку формування діастолічної дисфункції міокарда ЛШ. Серед пацієнтів з ускладненою ГХ частіше зустрічається псевдонормальний тип ТМК незалежно від варіанту носійства гена АТ1-Р. Частота зустрічаємості гіпертрофічного типу ТМК достовірно вища у носіїв алелі С.

Провівши аналіз плазмових концентрацій галектину-3 та МНУП у пацієнтів з ГХ показав, що при різних типах ГЛШ у носіїв алелі С гена АТ1-Р рівні біомаркерів вищі ($p < 0,05$). Незалежно від варіанту поліморфізму гена АТ1-Р, рівні

концентрації в крові галектину-3 та МНУП у хворих на ускладнену ГХ при різних варіантах ГЛШ достовірно вищі, ніж у пацієнтів з неускладненою ГХ та не відрізняються при $\Phi В > 40 \%$ і $\Phi В < 40 \%$ ($p < 0,05$). У хворих на ускладнену ГХ, а саме у пацієнтів із $\Phi В < 40 \%$ носіїв алелі С гена АТ1-Р, рівні концентрації в крові галектину-3 та МНУП вищі у осіб із ЕГЛШ, порівняно з особами із КГЛШ ($p < 0,05$) [230].

У хворих на неускладнену ГХ, незалежно від стану діастолічної функції серця та носійства різних варіантів гена АТ1-Р концентрації галектину-3 та МНУП вищі, ніж у чоловіків групи контролю ($p < 0,05$), але нижчі, ніж у пацієнтів з ускладненою ГХ ІІІ ($p < 0,05$).

Результати дослідження, щодо концентрацій в плазмі крові галектину-3 та МНУП у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р, можуть бути використані для скринінгового обстеження осіб з метою виявлення як початкових проявів ХСН, що виникла на тлі ГХ, а також для виявлення осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ і $\Phi В < 40 \%$, коли є неможливість проведення інструментальних методів обстеження або відсутні чіткі клініко-інструментальні ознаки захворювання.

4.5. Залежність концентрації галектину-3 у чоловіків з ГХ персоналізованих показників гемодинамічних і біохімічних параметрів.

Застосувавши покроковий множинний регресійний з включенням предикторів аналіз було розроблено математичну модель впливу на галектин-3 вивчаємих факторів у хворих на ГХ ІІ. При неускладненому перебігу хвороби рівняння має вигляд:

$$y_1 = 2,486 + 0,1 \cdot x_3 + 0,077 \cdot x_1 + 0,08 \cdot x_6 + 0,06 \cdot x_{12}. (R^2 = 78,19\%, p < 0,05, F = 2,47).$$

Де, y_1 – рівень галектину-3 (показник залежної змінної), x_1 – $\Phi В$ у %, x_3 – УО, мл, x_6 – САТ, мм.рт.ст., x_{12} – ДАТ, мм.рт.ст.

А також модель впливу на галектин-3 вивчаємих факторів у хворих на ГХ, що ускладнилась ХСН чоловіків:

$$y_2 = 4,25 + 0,08 \cdot x_1 + 0,008 \cdot x_2 - 0,09 \cdot x_3 + 0,08 \cdot x_4 + 0,113 \cdot x_6 + 0,1 \cdot x_7 + 0,104 \cdot x_8 + 0,2 \cdot x_9 + 0,277 \cdot x_{10} - 0,23 \cdot x_{11}. (R^2 = 82,14\%, p < 0,05, F = 14,47).$$

Де, y_2 – рівень галектину-3 (показник залежної змінної), x_1 – ФВ у %, x_2 – ХСЛПДНЩ, ммоль/л, x_3 – УО, мл, x_4 – ЧСС, уд/хв, x_6 – САТ, мм.рт.ст., x_7 – вік, роки, x_8 – ФК, x_9 – ІММЛШ г/м², x_{10} – ТМШП, мм., x_{11} – ХС, ммоль/л.

4.6. Дерматогліфічні візерунки у мешканців Поділля, хворих на ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.

В зв'язку із показаною залежністю концентрації галектину-3 та МНУП від носійства поліморфних варіантів гена АТ1-Р необхідно мати методику скринінгу для орієнтовного індивідуального визначення наявності певного варіанту гену. Однією із загально відомих методологій є дерматогліфіка.

У всіх обстежених було проведено дослідження відбитків пальців рук.

Визначено, що у хворих на неускладнену ГХ, що мешкають на території Поділля частота поширеності візерунків на пальцях виглядає так: $U > W > A > R$ (відповідно 357; 193; 40; 30 випадків). Серед хворих на ускладнену ГХ - відповідно 207; 135; 23; 65 випадків. Ульнарна петля домінує серед усіх типів дерматогліфічних малюнків у осіб з ГХ ($p < 0,0001$). Цікавим виявився той факт, що поширеність ульнарної петлі частіше зустрічається у хворих на неускладнену ГХ порівняно з хворими на ускладнену ГХ ($p < 0,05$) (Табл. 4.9) [229].

Таблиця 4.9

Частота поширеності і сума окремих пальцевих візерунків на обох кистях у чоловіків хворих на ГХ, мешканців Поділля, (%)

Σ - сума пальцевих малюнків

Групи	Візерунок типу ульнарна петля (U)	Візерунок типу завиток (W)	Візерунок типу дуга (A)	Візерунок к типу радіальна петля (R)	p
	1	2	3	4	
1. Чоловіки без ССЗ (n=79)	54,40 % $\Sigma=430$	38,10 % $\Sigma=301$	4,50 % $\Sigma=36$	3,00 % $\Sigma=23$	$p_{2-1}<0,0001$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{4-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,0001$ $p_{4-2}<0,0001$ $p_{4-3}>0,05$
2. Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	57,60 % $\Sigma=357$	31,10 % $\Sigma=193$	6,50 % $\Sigma=40$	4,80 % $\Sigma=30$	$p_{2-1}<0,0001$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{4-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,0001$ $p_{4-2}<0,0001$ $p_{4-3}>0,05$
3. Пацієнти з ГХ III стадії (n=43)	48,00 % $\Sigma=207$	31,00 % $\Sigma=135$	5,40 % $\Sigma=23$	15,60 % $\Sigma=65$	$p_{2-1}<0,001$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{4-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,01$ $p_{4-2}<0,01$ $p_{4-3}>0,05$
p	$p_{2-1}>0,05$ $p_{3-1}>0,05$ $p_{3-2}<0,05$	$p_{2-1}>0,05$ $p_{3-1}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$	$p_{2-1}>0,05$ $p_{3-1}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$	$p_{2-1}>0,05$ $p_{3-1}>0,05$ $p_{3-2}<0,05$	

У пацієнтів з неускладненим перебігом ГХ на ПК візерунки частота поширеності візерунків така: $U > W > A > R$ (відповідно 170; 110; 19; 18 випадків), а на ЛК: $U > W > A > R$ (відповідно 187; 83; 21; 22 випадків). Звертає на себе увагу, що на відміну від осіб з групи контролю, тільки частота зустрічаємості W на ПК

більша, ніж на ЛК ($p < 0,05$). За сумою пальцевих узорів на ПК, у хворих на ускладнену ГХ, поширеність окремих візерунків є такою: $U > W > A > R$ (відповідно 99; 80; 34; 2 випадків), на ЛК: $U > W > A > R$ (відповідно 108; 54; 31; 22 випадків). Тільки частота зустрічаємості W достовірно вища на ПК, ніж на ЛК ($p < 0,05$) [229].

Рівень СГР у хворих на неускладнену ГХ становив ($133,8 \pm 45,50$) і є меншим, порівнюючи з хворими на ускладнену ГХ – ($169,13 \pm 46,74$) ($p < 0,0001$). На п'яти пальцях ПК у хворих на неускладнену ГХ рівень ЗГР становив ($69,11 \pm 2,90$), на ЛК – ($64,69 \pm 3,15$) ($p > 0,05$), у хворих на ускладнену ГХ на ПК – ($88,95 \pm 3,38$), а на ЛК – ($80,19 \pm 4,15$) ($p > 0,05$). У хворих на ускладнену ГХ рівень ЗГР на кистях обох рук достовірно вищий, ніж у хворих на неускладнену ГХ ($p < 0,05$). Аналізуючи кількісні дерматогліфічні показники не знайдено достовірної різниці в рівнях СГР у хворих на ГХ і відповідного носійства окремих варіантів гена АТ1-Р ($p > 0,05$). Проте, рівень СГР у хворих на ГХ II стадії, не залежно від поліморфного варіанту гена АТ1-Р нижчий, ніж у хворих на ускладнену ГХ, носіїв відповідних поліморфних варіантів гена АТ1-Р ($p < 0,05$) (Табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Показники СГР у чоловіків з ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р,
($M \pm m$)**

Групи	1. Носії генотипу AA	2. Носії алелі С	p
1. Чоловіки без ССЗ (n=79)	$160,67 \pm 5,19$ (n=49) (1)	$170,57 \pm 6,40$ (n=30) (4)	$p_{4-1} > 0,05$
2. Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	$129,15 \pm 7,86$ (n=29) (2)	$139,10 \pm 8,56$ (n=33) (5)	$p_{5-2} > 0,05$
3. Пацієнти з ГХ III стадії (n=43)	$167,57 \pm 9,69$ (n=21) (3)	$170,64 \pm 10,63$ (n=22) (6)	$p_{6-3} > 0,05$
p	$p_{2-1} < 0,001$ $p_{3-1} > 0,001$ $p_{3-2} < 0,05$	$p_{5-4} < 0,0001$ $p_{6-4} > 0,05$ $p_{6-5} < 0,001$	

Показники ЗГР на кистях обох рук у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р серед хворих на ГХ достовірно не відрізнялись при порівнянні між ПК і ЛК ($p>0,05$). Проте, рівень ЗГР на ПК, як і на ЛК у чоловіків з неускладненою ГХ II, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р нижчий, ніж у пацієнтів з ускладненою ГХ ($p<0,05$) (Табл. 4.11) [61].

Таблиця 4.11

Показники ЗГР на правій і лівій кистях у пацієнтів з ГХ, мешканців Поділля, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р, ($M\pm m$)

Групи	Варіант генотипу	ЗГР ПК	ЗГР ЛК	p
Чоловіки без серцево-судинних захворювань (n=79)	1. Гомозиготи А1166А	82,33 ± 2,83 (n=49)	78,35 ± 2,74 (n=49)	p>0,05
	2. Носії алелі С	86,57 ± 3,23 (n=30)	84,00 ± 3,60 (n=30)	p>0,05
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	3. Гомозиготи А1166А	66,97 ± 4,09 (n=29)	62,18 ± 4,28 (n=29)	p>0,05
	4. Носії алелі С	71,55 ± 4,12 (n=33)	67,55 ± 4,68 (n=33)	p>0,05
Пацієнти з ГХ III стадії (n=43)	5. Гомозиготи А1166А	87,09 ± 5,02 (n=21)	83,55 ± 6,14 (n=21)	p>0,05
	6. Носії алелі С	90,90 ± 4,60 (n=22)	76,67 ± 5,61 (n=22)	p>0,05
p		p ₂₋₁ >0,05; p ₄₋₃ >0,05; p ₆₋₅ >0,05; p ₃₋₁ <0,05; p ₃₋₂ <0,05; p ₄₋₁ <0,05; p ₄₋₂ <0,05; p ₅₋₁ >0,05; p ₅₋₃ <0,05; p ₅₋₄ <0,05; p ₆₋₂ >0,05; p ₆₋₃ <0,05; p ₆₋₄ <0,05	p ₂₋₁ >0,05; p ₄₋₃ >0,05; p ₆₋₅ >0,05; p ₃₋₁ <0,05; p ₃₋₂ <0,05; p ₄₋₁ <0,05; p ₄₋₂ <0,05; p ₅₋₁ >0,05; p ₅₋₃ <0,05; p ₅₋₄ <0,05; p ₆₋₂ >0,05; p ₆₋₃ <0,05; p ₆₋₄ <0,05	

Визначення ГР окремих пальцях правої і лівої кистей, при носійстві поліморфних варіантів гена АТ1-Р стало наступним кроком дослідження, однак, достовірної різниці в рівнях ГР на пальцях обох кистей у хворих на ГХ не виявлено ($p>0,05$).

Використовуючи метод рангової кореляції Спірмена визначалась наявність зв'язку між носійством поліморфних варіантів гена АТ1-Р та окремими пальцевими візерунками на обох кистях у хворих на ГХ, мешканців Поділля. Визначений позитивний кореляційний зв'язок між поліморфним успадкуванням гена АТ1-Р та візерунком на другому пальці правої руки ($R=0,34$, $p<0,05$) у хворих на ГХ II стадії (Табл. 4.12) [229].

Таблиця 4.12

**Показники кореляції поліморфних варіантів гена АТ1-Р та окремих
пальцевих візерунків на правій і лівій кистях у хворих на ГХ, мешканців
Поділля**

Пальцеві узори	Чоловіки без ССЗ (n=79)		Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)		ГХ III ст. (n=43)	
	R	p	R	p	R	p
1d	0,087504	>0,05	-0,040865	>0,05	0,196713	>0,05
2d	0,027561	>0,05	0,337332	<0,05	0,018182	>0,05
3d	0,045716	>0,05	0,204334	>0,05	0,057093	>0,05
4d	0,082683	>0,05	0,093489	>0,05	-0,042105	>0,05
5d	0,020203	>0,05	-0,032920	>0,05	-0,148864	>0,05
1s	0,049622	>0,05	0,013528	>0,05	0,185734	>0,05
2s	0,142881	>0,05	-0,107816	>0,05	0,061493	>0,05
3s	0,221862	<0,05	0,100875	>0,05	-0,134545	>0,05
4s	0,088407	>0,05	-0,029865	>0,05	-0,185437	>0,05
5s	0,129892	>0,05	0,024840	>0,05	-0,166253	>0,05

Примітка: 1-5D – це пальці правої кисті, 1-5S – пальці лівої кисті, R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Враховуючи отримані результати було вирішено дослідити частоту поширеності окремих типів візерунків на другому пальці (2d) ПК у носіїв поліморфних варіантів гена AT1-P. Вирахувано, що на другому пальці ПК достовірно частіше зустрічається візерунок типу завиток ($p < 0,0001$). Звертає увагу те, що частота зустрічаємості завитка на другому пальці ПК більша у носіїв алелі С більша, ніж у гомозигот A1166A гена AT1-P ($p < 0,05$) (Табл. 4.13) [229].

Таблиця 4.13

Частота поширеності окремих типів візерунків на другому пальці ПК у чоловіків з ГХ II стадії, мешканців Поділля, носіїв поліморфних варіантів гена AT1-P , (%)

Генотипи	1.Візерунок типу ульнарна петля (U)	2.Візерунок типу завиток (W)	3.Візерунок типу дуга (A)	4.Візерунок типу радіальна петля (R)	p
1. Гомозиготи A1166A (n=29)	24,14 %	34,48 %	10,34 %	24,14 %	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{4-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{4-2} > 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$
2. Носії алелі С (n=33)	21,21 %	69,7 %	3,03 %	6,06 %	$p_{2-1} < 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{4-1} > 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$
p	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{2-1} < 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$	

Створено математичну модель прогнозу носійства того чи іншого поліморфного варіанту гена AT1-P (лінійний дискримінантний аналізу по Фішеру), що дозволило розробити відповідні класифікаційні рівняння.

Модель прогнозу носійства того чи іншого варіанта гена AT1-P для пацієнтів на неускладнену ГХ 40-60 років, мешканців Поділля має такий вигляд:

$$(1) \text{ Носії генотипу A1166A} = - 4,41 + 3,04 * D2W$$

$$(2) \text{ Носії алелі C} = - 2,73 + 2,20 * D2W,$$

де, D2W - якщо на 2 пальці ПК (D2) присутній дерматогліфічний візерунок - W, то підставляємо замість комплексу D2W – 1; якщо R, U або A - підставляємо – 0;

Модель достовірна при значенні (Willks' Lambda = 0,28; F = 29,141; p = 0,0001). Чутливість методу становить 78,79 %, специфічність – 83,77 %. Інтерпритація результатів: особа буде належати до того варіанта гена AT1-P, для якого класифікаційне рівняння (1) / (2), порівнюючи з іншим, буде вище. Якщо отримане числове значення буде більшим у формулі (1) – це говорить про те, що пацієнт із ймовірністю 78,79 % є гомозиготою A1166A гена AT1-P, якщо числове значення буде більшим у формулі (2), то досліджуваний з ймовірністю 83,77 % є носієм алелі C гена AT1-P.

Модель прогнозу носійства того чи іншого варіанту гена AT1-P у хворих на ускладнену ГХ 40-60 років, мешканців Поділля має такий вигляд:

$$(3) \text{ Носії генотипу A1166A} = - 4,56 - 0,99 * S1U + 5,59 * D4W$$

$$(4) \text{ Носії алелі C} = - 4,15 + 0,27 * S1U + 3,89 * D4W,$$

де, S1U - якщо на 1 пальці ЛК (S1) присутній дерматогліфічний візерунок - U, то підставляємо замість комплексу S1U – 1; якщо R, W або A - підставляємо – 0;

D4W - якщо на 4 пальці ПК (D4) присутній дерматогліфічний візерунок - U, то підставляємо замість комплексу D4W – 1; якщо R, U або A - підставляємо – 0

Модель достовірна при значенні (Willks' Lambda = 0,29; F = 30,187; p = 0,0001). Чутливість методу становить 90,91 %, специфічність – 86,16 %. Інтерпритація результатів: особа належатиме до того варіанту гена AT1-P, для якого класифікаційне рівняння (1) / (2), порівнюючи з іншим, буде вище. Якщо отримане числове значення буде більшим у формулі (1) – то, це говорить про те, що чоловік із ймовірністю 90,91 % є гомозиготою A1166A гена AT1-P, якщо числове значення буде більшим у формулі (2) – то, пацієнт з ймовірністю 86,16 % є носієм алелі C гена AT1-P.

Дана математична модель може дозволити провести аналіз дерматогліфів хворих на ГХ II стадії з метою прогнозування носійства певного варіанта гена АТ1-Р. Представлений метод обстеження дасть змогу полегшити відбір саме тих осіб, яким в подальшому необхідно провести весь обсяг досліджень для підтвердження діагнозу ГХ і попередити можливий розвиток ускладнень перебігу даного ССЗ.

Отже, у чоловіків, віком 40-60 років, хворих на ГХ домінує генотип А1166С, а саме алель С гена АТ1-Р. Використавши калькулятор генексперт виявлено, що певний варіант успадкування гена АТ1-Р асоціюється із ризиком розвитку гіпертонічної хвороби. Проведено розрахунок відношення шансів з метою оцінки ризику розвитку серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфному варіанті гена АТ1-Р. Отримані дані, свідчать, що носійство генотипу А1166С та алелі С гена АТ1-Р асоціюється з розвитком СН у загальній популяції захворілих на ГХ різних стадій. У чоловіків хворих на ГХ II стадії та з обтяженою спадковістю по ГХ частотний розподіл генотипів АТ1-Р показав вищі цифри у носіїв алелі С - 84,85 %, ніж у гомозигот А1166А - 20,69 % ($p < 0,001$). Серед хворих на ускладненню ГХ обтяжена спадковість по даному захворюванню виявлена у всіх 100,00 % пацієнтів. Тривалість ГХ більша у хворих на ускладненню ГХ, ніж у пацієнтів з неускладненою ГХ ($p < 0,05$). Аналізуючи показники маси тіла серед чоловіків з ускладненою ГХ, врахувавши успадкування поліморфних варіантів гена АТ1-Р, визначено, що частка пацієнтів з ожирінням була вищою серед носіїв алелі С, ніж серед гомозигот А1166А.

Концентрація галектину-3 у чоловіків з неускладненою ГХ вища ніж у чоловіків без серцево-судинних захворювань, а також в свою чергу нижча, порівняно з хворими на ускладнену ГХ ($p < 0,001$). Це ж стосується і рівня МНУП. Рівні даних біомаркерів в крові за результатами дослідження були вищими у носіїв алелі С гена АТ1-Р. Саме через це були розраховані порогові рівні галектину-3 та МНУП, які можна застосовувати з метою обстеження великих контингентів людей для виявлення осіб, яким в подальшому потрібно провести повне, в тому числі, УЗД серця і визначити наявність ГХ.

При цьому потрібно враховувати, що у пацієнтів з ускладненою ГХ та ожирінням значення плазмової концентрації МНУП є нижчим, ніж у осіб без ожиріння. В той ж час, рівень плазмової концентрації галектину-3 збільшувались у чоловіків з ГХ та надмірною масою тіла, також ожирінням ($p < 0,05$).

Згідно представлених вище даних успадкування генотипу A1166A гена AT1-R асоціюється з меншою концентрацією біомаркерів в плазмі крові, що дало можливість розрахувати порогові рівні галектину-3 та МНУП для носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R. У носіїв алелі С хворих на ГХ вища концентрація галектину-3 та МНУП в плазмі крові порівняно з гомозиготами A1166A. У пацієнтів з неускладненою ГХ при різних ступенях рівень плазмової концентрації МНУП не мав достовірної різниці в показниках, а у пацієнтів на ускладнену ГХ визначалась достовірна різниця в рівнях МНУП, його найвищий рівень був у хворих на ГХ III стадії, 3 ступені.

Виявилось, що у пацієнтів з ГХ II та III стадій різних вікових груп, плазмовий рівень МНУП вірогідно був більше у осіб старшого віку і був вищим порівняно з особами без серцево-судинної патології відповідного віку ($p < 0,0001$).

Плазмовий рівень галектину-3 у пацієнтів з ГХ у різних вікових групах вірогідно збільшувався в залежності від віку хворих, і був достовірно вищим порівняно з особами без ССЗ відповідного віку ($p < 0,0001$).

За допомогою лінійного регресійного аналізу встановлено, що на підвищення рівня галектину-3 асоціюється із зниженням ФВ, зменшенням УО, підвищенням АТ.

Проаналізувавши дерматогліфічні відбитки у чоловіків з ГХ виявилось, що візерунок типу ульнарна петлі зустрічається частіше. При цьому, при ГХ II стадії достовірно частіше цей візерунок зустрічається, порівняно з хворими на ускладнену ГХ. Частота зустрічаємості W на правій кисті більша, ніж на лівій визначено при аналізі пальцевих візерунків. Рівень СГР у пацієнтів з неускладненою ГХ не залежно від поліморфного варіанту гена AT1-R нижчий, ніж у пацієнтів з ускладненою ГХ, що є носіями відповідних варіантів гена AT1-R ($p < 0,05$) [229].

Створено математичну модель з метою можливості прогнозування носійства певного варіанту гена AT1-R, яка представлена у вигляді схеми класифікаційних рівнянь. В розрахунок даної моделі увійшли - наявність завитка на другому та четвертому пальцях правої кисті і ульнарної петлі на першому пальці лівої кисті. Отримані дані можна використовувати, як метод для орієнтовного визначення носійства варіанта гена AT1-R у чоловіків з ГХ.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях:

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., 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).*
4. 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).*
5. 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).*

6. 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).*

7. 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.

8. Ружанська В.О., Палагнюк Г. О., Жебель В. М., Антомонов М. Ю., Старжинська О. Л., Пашкова Ю. П., Майко О. В., Антонюк Я. О. (2016). Патент України 112124 , МПК А61В 5/107 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років. Бюл. № 14. *(Здобувачем проведено оформлення та подання до друку заявки, реферату та формули винаходу).*

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ КОНЦЕНТРАЦІЙ ГАЛЕКТИНУ-3 І МНУП ТА ПРЕДИКТОРІВ ГХ І ХСН ПІСЛЯ 6 МІСЯЦІВ ЛІКУВАННЯ

Одним із ускладнень ГХ є серцева недостатність, яка залишається кінцевою стадією будь-якого кардіоваскулярного захворювання. Використання біологічних маркерів які відображають різні сторони патогенезу ХСН потрібно розглядати як пріоритетний напрямок у ідентифікації пацієнтів з високим ризиком неблагоприємних клінічних станів, а також для проведення біомаркер-контрольованої терапії та моніторинг доцільності терапії, що проводиться [7].

5.1. Концентрації галектину-3 та МНУП після 6-ти місячного лікування у чоловіків з ГХ.

Досліджено зміни концентрації біомаркерів в процесі лікування які можуть стати одними з прогностичних критеріїв ефективності майбутнього антигіпертензивного лікування при будь-якому перебігу ГХ.

Протягом 6 місяців було проведено динамічне спостереження за пацієнтами яким призначалась антигіпертензивна терапія (корекція доз або/і призначених препаратів проводилась згідно зазначених вище клінічних настанов). В першу чергу цікавими були зміни концентрацій галектину-3 і як еталонного біомаркера МНУП у осіб які увійшли в групи з різним ефектом лікування.

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. (офісне 3 кратне з проміжком в 2-3 хв. вимірювання АТ лікарем та дані щоденника самонагляду) та покращення функціонального стану хворих з ХСН: зменшення на 1 ФК клас за NYHA. Друга (з помірним ефектом) пацієнти у яких АТ знизився на 10% і більше, але цільовий тиск не досягнуто та зниження у осіб з ХСН на I ФК. Крім того було розглянуто зміни зазначених параметрів у гомозигот A1166A гена AT1-R та носіїв алелі C (табл.5.1, 5.2) [67].

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 5.1. представлено розподіл пацієнтів з різним ефектом лікування в групах гомозигот та гетерозигот по носійству гена AT1-R. (Табл. 5.1).

Табл. 5.1.

Показники ефективності проведеного лікування у чоловіків з ГХ (об'єднана група) – носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R, %

Генотип гена AT1-R	Адекватний ефект лікування	Помірний ефект лікування	p
Пацієнти з ГХ (n=112)	75% (n=84) (1)	25% (n=28) (4)	$p_{4-1} < 0,001$
Гомозиготи A1166A (n=53)	90,57 % (n=48) (2)	9,43 % (n=5) (5)	$p_{5-2} < 0,001$
Носії алелі C (n=59)	61,02 % (n=36) (3)	38,98 % (n=23) (6)	$p_{6-3} < 0,05$
p	$p_{2-1} < 0,05$; $p_{3-1} \leq 0,05$; $p_{3-2} < 0,05$	$p_{5-4} > 0,05$; $p_{6-4} > 0,05$; $p_{6-5} \leq 0,05$	

Табл. 5.2

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

Генотип гена АТ1-Р	Адекватний ефект лікування	Помірний ефект лікування	p
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	82,26% (n=51) (1)	17,74% (n=11) (7)	$p_{7-1} < 0,001$
Гомозиготи А1166А	93,1 % (n=27) (2)	6,9 % (n=2) (8)	$p_{8-2} < 0,001$
Носії алелі С	72,73 % (n=24) (3)	27,27 % (n=9) (9)	$p_{9-3} < 0,05$
Пацієнти з ГХ III ст. (n=50)	68% (n=33) (4)	32% (n=17) (10)	$p_{10-4} < 0,05$
Гомозиготи А1166А	87,5% (n=21) (5)	12,5% (n=3) (11)	$p_{11-5} < 0,05$
Носії алелі С	46,15% (n=12) (6)	53,85% (n=14) (12)	$p_{12-6} > 0,05$
p	$p_{3-2} < 0,05$, $p_{4-1} \leq 0,05$, $p_{6-5} < 0,05$, $p_{5-2} > 0,05$, $p_{6-3} < 0,05$	$p_{9-8} > 0,05$, $p_{10-7} > 0,05$, $p_{12-11} \leq 0,05$, $p_{11-8} > 0,05$, $p_{12-9} > 0,05$	

З'ясовано, що в цілому, більша частота реєстрації адекватного ефекту лікування спостерігалась у носіїв генотипу A1166A гену AT1-R, а у випадку носійства алелі С при ГХ ІІІ ст. не відрізнявся.

Наступним кроком у дослідженні стало визначення концентрації в крові галектину-3 та МНУП до лікування та після лікування (Табл. 5.3) [231].

Табл. 5.3

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

Групи	Плазмовий рівень галектину-3 до лікування, (нг/мл)	Плазмовий рівень галектину-3 після лікування, (нг/мл)	Плазмовий рівень МНУП до лікування, (пг/мл)	Плазмовий рівень МНУП після лікування, (пг/мл)	р
Особи без серцево- судинної патології (n=79)	7,03 ± 0,12 (1)		21,74 ± 0,50 (6)		
Пацієнти з ГХ ІІ стадії (n=62)	21,31 ± 0,22 (2)	16,77 ± 0,38 (4)	77,40 ± 2,85 (7)	54,13 ± 2,68 (9)	p ₄₋₂ <0,05 p ₉₋₇ <0,05
Пацієнти з ГХ ІІІ стадії (n=50)	46,65 ± 2,18 (3)	24,99 ± 0,9 (5)	185,88 ± 5,69 (8)	142,30 ± 4,13 (10)	p ₅₋₃ <0,05 p ₁₀₋₈ <0,05
р	p ₂₋₁ <0,0001, p ₃₋₂ <0,0001, p ₃₋₁ <0,0001	p ₅₋₄ <0,0001	p ₇₋₆ <0,0001, p ₈₋₆ <0,0001, p ₈₋₇ <0,0001	p ₁₀₋₉ <0,0001	

Проте були й особи у яких зниження рівня галектину-3 було не достовірним, тому було вирішено проаналізувати їх за вивчаємими показниками (Таблиця Є.7.).

Аналіз біохімічних показників осіб, які спостерігались протягом 6 місяців і отримували лікування з індивідуалізованим дозуванням препаратів дозволив виявити групу пацієнтів з наявним клінічним ефектом терапії, але з не вірогідними зсувами рівнів досліджуваних біомаркерів (нереспондери). В цій групі частота носійства алеля С гена АТ1-Р, була вищою у 2 рази. Серед причин цього феномену можна припустити більш повільний розвиток фібротичних процесів та інволюції гіпертрофованих міоцитів у носіїв цього алелю, патогенез зазначених проявів потребує додаткових досліджень. Фенотип нереспондерів може бути доповнений тим, що це особи з ожирінням в 90% випадків та дещо старшого віку.

Не виключено, що існування групи нереспондерів певною мірою пояснюється поганим дотримання лікування протягом знаходження хворих вдома, свідченням цього є наявність у них лише відносно достатньої ефективності лікування у 60% випадків. Тобто, необхідним є проведення подальших досліджень на більшій кількості хворих, а також для порівняння у осіб жіночої статі.

Рівень і галектину-3, і МНУП достовірно вищий у пацієнтів з ГХ ІІІ стадії порівняно з пацієнтами без ХСН. При цьому концентрації обох біомаркерів достовірно знижується після лікування. Проте рівень в крові галектину-3 на відміну від рівня МНУП у пацієнтів хворих на ГХ ІІ стадії наблизився до нормальних величин, а у хворих на ГХ ІІІ стадії незначно перевищував його.

Крім того, було проаналізовано рівні біомаркерів до та після лікування у носіїв різних варіантів генотипа АТ1-Р (рис. 5.1., 5.2 та табл.5.4).

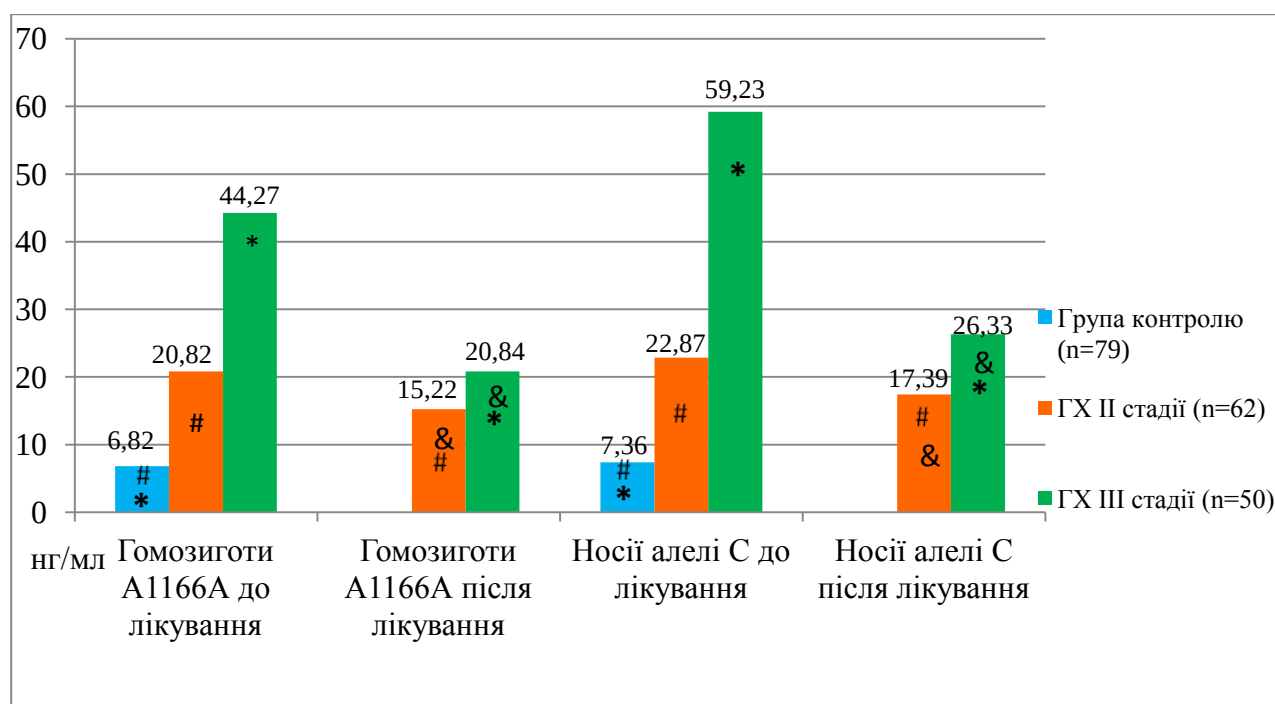


Рис. 5.1. Рівні галектину-3 в плазмі крові у хворих на ГХ носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р до та після лікування, нг/мл.

Примітка: Різниця достовірна, при порівнянні між рівнями біомаркеру до та після лікування ($p < 0,001$);

* - Різниця достовірна, при порівнянні із пацієнтами з ГХ II стадії ($p < 0,001$);

- Різниця достовірна, при порівнянні пацієнтів з ГХ III стадії, що виникла на її тлі ($p < 0,001$);

& - Різниця достовірна, при порівнянні пацієнтів гомозигот А1166А та носіїв алелі С ($p < 0,001$).

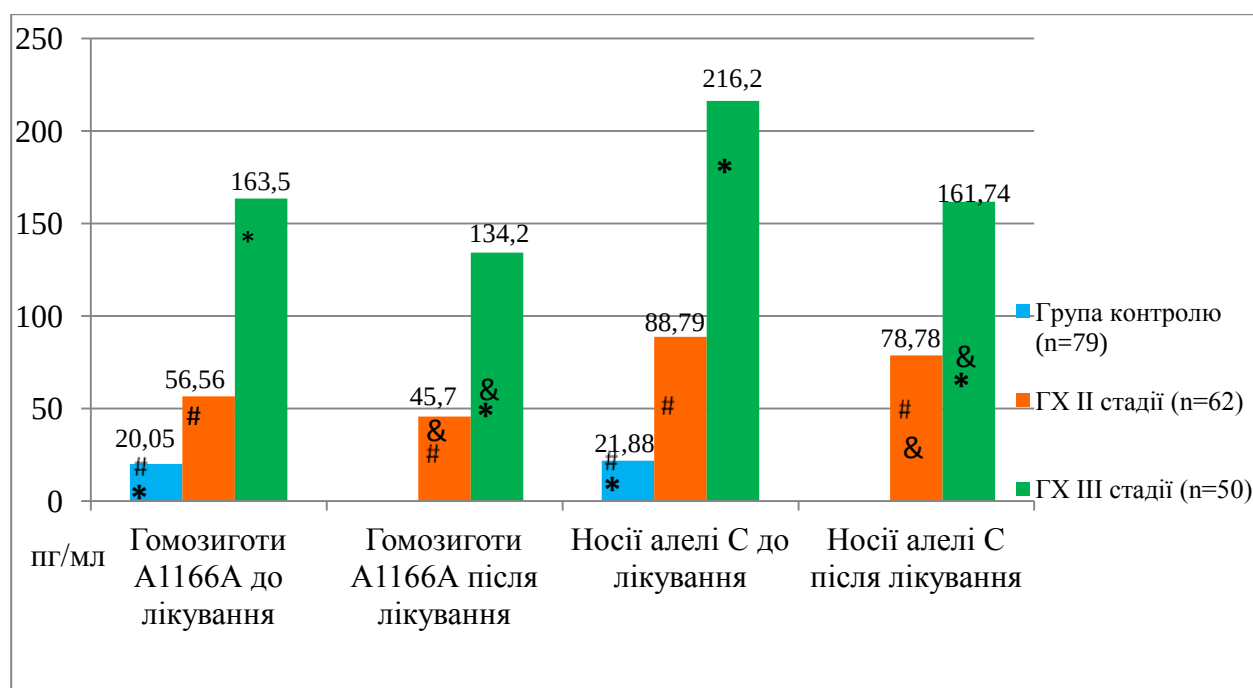


Рис. 5.2. Рівні МНУП в плазмі крові у хворих на ГХ носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р до та після лікування, пг/мл.

Примітка: Різниця достовірна, при порівнянні між рівнями біомаркеру до та після лікування ($p < 0,001$);

* - Різниця достовірна, при порівнянні із пацієнтами з ГХ II стадії ($p < 0,001$);

- Різниця достовірна, при порівнянні пацієнтів з ГХ III стадії, що виникла на її тлі ($p < 0,001$);

& - Різниця достовірна, при порівнянні пацієнтів гомозигот А1166А та носіїв алелі С ($p < 0,001$).

Виявилось, що у носіїв генотипу A1166A гена AT1-R рівень і галектину-3, і МНУП на фоні призначеного лікування знизився та був достовірно нижчим за рівень даних біомаркерів у носіїв алелі С гена AT1-R, а також достовірно нижчим у хворих на ГХ II стадії порівняно з хворими на ГХ та ХСН на її тлі. ($p < 0,05$).

Таким чином концентрації і галектину-3, і МНУП змінюються в результаті проведеного 6-ти місячного лікування як при адекватному, так і недостатньому ефектах з чого можна зробити висновок, що дані біомаркери можна використовувати для контролю та можливого прогнозування ефективності лікування пацієнтів з ГХ гіпертрофією ЛШ та при її ускладненні ХСН.

Вище наведені дані стали підставою для розрахунку межових рівнів галектину-3 та МНУП, які могли б сприяти прогнозуванню ефективності лікування:

- рівень галектину-3 $\geq 46,51$ нг/мл (чутливість – 94,00 %, специфічність – 84,17 %, безпомилковість – 60,71 %, хибнонегативна відповідь – 6,0 %, хибнопозитивна відповідь – 15,83 %) дозволяє передбачити помірний ефект від лікування у осіб чоловічої статі хворих на ГХ та ХСН;

Відповідно при врахуванні варіанта носійства певного генотипу AT1-R, рівні виглядають таким чином:

- рівень галектину-3 $\geq 43,46$ нг/мл (чутливість – 90,35 %, специфічність – 93,10 %, безпомилковість – 26,79 %, хибнонегативна відповідь – 9,65 %, хибнопозитивна відповідь – 6,9 %) дозволяє передбачити помірний ефект у осіб чоловічої статі хворих на ГХ та ХСН, гомозигот AA гена AT1-R;

- рівень галектину-3 $\geq 57,13$ нг/мл (чутливість – 93 %, специфічність – 88,9 %, безпомилковість – 76,4 %, хибнонегативна відповідь – 7,0 %, хибнопозитивна відповідь – 11,1 %) дозволяє передбачити помірний ефект у осіб чоловічої статі хворих на ГХ та ХСН, носіїв алелі С гена AT1-R.

- рівень МНУП $\geq 128,8$ пг/мл (чутливість – 94,00 %, специфічність – 84,17 %, безпомилковість – 60,71 %, хибнонегативна відповідь – 6,0 %, хибнопозитивна відповідь – 15,83 %) дозволяє передбачити помірний ефект від лікування у осіб чоловічої статі хворих на ГХ та ХСН;

Відповідно при врахуванні варіанта носійства певного генотипу АТ1-Р, рівні виглядають таким чином:

- рівень МНУП $\geq 104,4$ пг/мл (чутливість – 90,35 %, специфічність – 93,10 %, безпомилковість – 26,79 %, хибнонегативна відповідь – 9,65 %, хибнопозитивна відповідь – 6,9 %) дозволяє передбачити помірний ефект у осіб чоловічої статі хворих на ГХ та ХСН, гомозигот АА гена АТ1-Р;

- рівень МНУП $\geq 150,21$ пг/мл (чутливість – 93 %, специфічність – 88,9 %, безпомилковість – 76,4 %, хибнонегативна відповідь – 7,0 %, хибнопозитивна відповідь – 11,1 %) дозволяє передбачити помірний ефект у осіб чоловічої статі хворих на ГХ та ХСН, носіїв алелі С гена АТ1-Р [231].

Визначення межових рівнів галектину-3 та МНУП у пацієнта до лікування дасть змогу відібрати тих, у кого стартова терапія може не дати одразу адекватного ефекту і для них краще застосовувати агресивнішу терапію.

При цьому, зміни факторів, що увійшли в предикторну матрицю (див. розділ 4) могли впливати на динаміку рівнів в плазмі крові в процесі лікування як галектину-3, так і МНУП. Застосування методу лінійного регресійного аналізу дозволило створити математичну модель такого впливу на вивченні біомаркери при ГХ.

Отримано такі рівняння:

Δy_1 (Зміни концентрації в плазмі крові МНУП в результаті лікування) = $12,78 + 0,922 \cdot x_1$, де x_1 – значення МНУП до лікування ($R^2=85\%$, $p<0,01$, $F=637$)

Δy_2 (Зміни концентрації в плазмі крові галектину-3 в результаті лікування) = $-0,76 + 0,989 \cdot x_1$, де x_1 – галектин-3 до лікування. ($R^2=99,83\%$, $p<0,01$, $F=21976$).

Разом МНУП і галектин-3 = $0,922 \cdot 0,989 = 0,912$.

За даними наших рівнянь можна зробити висновок, що зміни МНУП (0,922) та галектина-3 (0,989) майже однаково залежать від факторів, що можуть впливати на їх рівень по одинці, так і при застосуванні їх в якості біомаркерів одночасно.

Тобто, з метою прогнозування контролю лікування можна використовувати один з цих біомаркерів [67].

5.2. Зміни величин показників які було вибрано, як предиктори в результаті проведеного 6-ти місячного лікування.

Для оцінки ефективності лікування в якості показників гемодинаміки (як більш індивідуалістичних) було обрано ті, що увійшли після математичної обробки в перелік предикторів розвитку ГХ та ХСН, як її ускладнень. В групі неускладненої ГХ не дивлячись на ефективне зниження АТ в підгрупах з адекватним та недостатнім ефектом лікування спостерігалось помірне зменшення лише діаметру ЛП у пацієнтів з адекватною ефективністю лікування (Рис.5.3). Було вирішено розглянути відповідні показники у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р. З'ясовано, що у гомозигот А1166А адекватний ефект лікування асоційований із певними тенденціями у зміні структури міокарда у вигляді більшого зменшення індексу маси міокарда порівняно з носіями алелі С гена АТ1-Р з недостатньою ефективністю (Таблиця Є.5.).

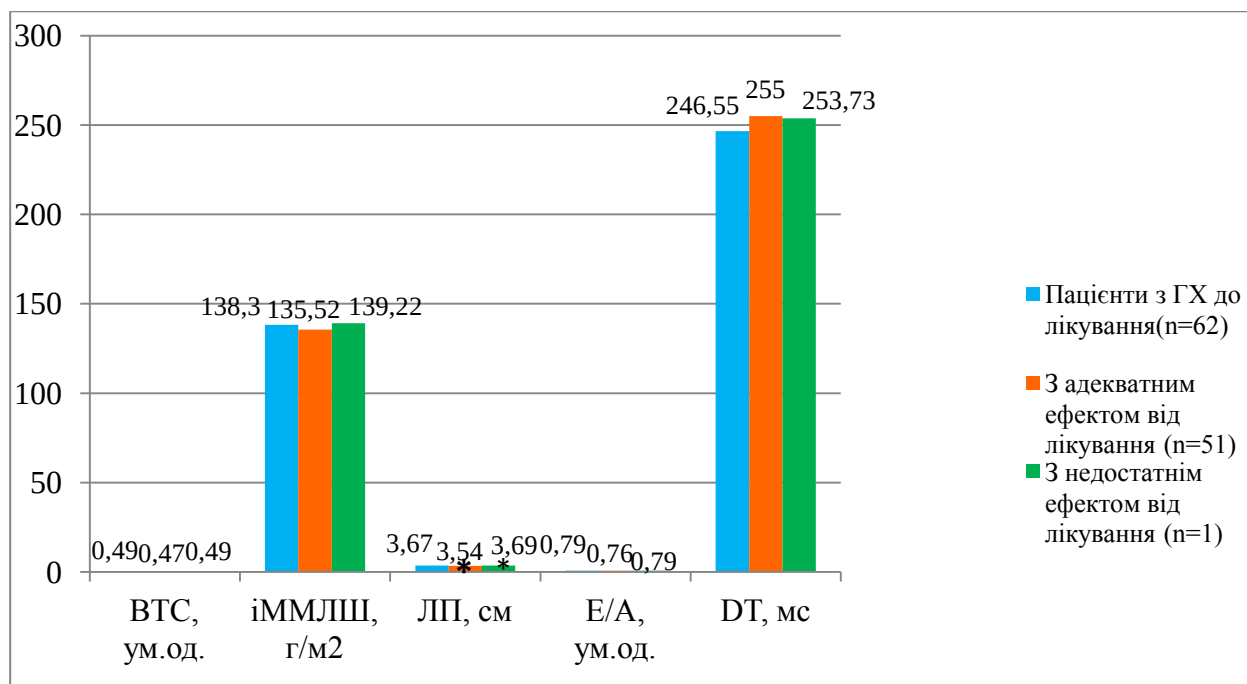


Рис. 5.3. Показники предикторів розвитку ГХ у чоловіків з ГХ після проведеного 6-місячного лікування.

Примітка: * - Різниця достовірна, при порівнянні між рівнями до та після лікування ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ХСН за допомогою математичного розрахунку було обрано для аналізу більшу кількість показників (див. розділ 4). Звертає на себе увагу те, що 6 місячне лікування супроводжувалось, крім зниження АТ, зростанням ФВ при адекватному ефекті лікування (Таблиця Є.6.). В той же час певна перевага лише у більшому зниженні АТ спостерігалася у носіїв генотипу A1166A.

Внаслідок проведеного 6-ти місячного лікування серед хворих на ГХ II стадії адекватний ефект від лікування спостерігався у 82,26%, помірний у 17,74%, у хворих на ГХ III стадії адекватний ефект від лікування спостерігався у 66%, помірний у 34%. З'ясовано, що в цілому, частота реєстрації адекватного ефекту лікування спостерігалась у гомозигот A1166A гену AT1-R. Концентрація в крові галектину-3 та МНУП на фоні проведеного лікування знизилась порівняно з вихідними рівнями проте у осіб, що не досягнули адекватного ефекту від лікування рівні біомаркерів були вищими.

У осіб з ГХ III стадії рівень досліджуваних біомаркерів був вищим порівняно з особами у яких діагностовано лише ГХ. У чоловіків 40-60 років хворих на ГХ мешканців Поділля достатньо визначати один з біомаркерів (МНУП або галектин-3) з метою контролю ефекту від проведеного лікування.

Необхідно відзначити, що біохімічно біомаркери є більш чутливими при оцінці та прогнозуванні ефективності лікування у відносно короткочасній (6 міс.) перспективі і асоційовані із відповідними зниженнями АТ. В той час, як лише поодинокі функціональні показники показали певну відповідність заданим параметрам ефективності лікування.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях:

1. 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).*
2. Ружанська В.О., Жебель В.М. Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Рациональна фармакотерапія. 2018;4(49):21-25. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія досі залишається важким медико-соціальним тягарем, близько 1 млрд. людей в усьому світі сьогодні страждають на ГХ [217]. Слід зауважити, що найбільшу питому вагу у її структурі має саме ЕГ. У світі 9 мільйонів чоловік щорічно помирають внаслідок ускладнень, що викликані ЕГ. Очікується, що до 2025 року розповсюдженість ГХ зросте на 60% порівняно 2000 роком та складатиме близько 1,65 мільярда людей [113]. Дане мультифакторіальне захворювання виникає внаслідок комплексної взаємодії генетичних, екологічних, соціальних факторів. Підвищення артеріального тиску на 30-50% залежить від обтяженої спадковості. У одному з найбільших досліджень геному людини (GWAS) виявлено 107 можливих генних локусів які відповідають за виникнення кардіоваскулярних захворювань [269], у тому числі, 61 асоційований з регуляцією артеріального тиску та можливим формуванням ГХ [148]. Цінність даного дослідження полягає у тому, що дає надію на подальше успішне дослідження фармакогенетики ГХ. Адже кількість осіб з адекватним контролем підвищеного АТ залишається недостатньою. Встановлення генетичних детермінант максимальної ефективності антигіпертензивних засобів – один із практичних напрямків генетичних досліджень.

Одна з провідних ролей у формуванні ГХ належить ренін-ангіотензин альдостероновій системі – як відомо, це гормональний каскад який має вплив на контроль гомеостазу, кров'яного тиску та судинного тону. В останній час у світі та й в Україні зокрема проводиться велика кількість досліджень спрямованих на вивчення структурного поліморфізму генів різних компонентів РААС, зокрема досліджується ген рецепторів до ангіотензину II 2-х типів: 1 - (AT1) рецептор та тип 2 (AT2) рецептор [278].

Зважаючи на високий відсоток впливу на розвиток і прогресування ГХ спадковості першим етапом дослідження стало визначення частоти зустрічаємості

генотипів гена AT1-R серед осіб без серцево-судинної патології чоловічої статі 40-60 років, встановлено, що генотип A1166A гена AT1-R складає 62,03 % (n=49), генотип A1166C - 30,38 % (n=24), а генотип C1166C - 7,59 % (n=6) ($p_{aa-cc} \leq 0,05$; $p_{ac-cc} > 0,05$; $p_{ac-aa} \leq 0,05$). За результатами проведеного статистичного аналізу було отримано відносно малу чисельність носіїв генотипу C1166C, тому було вирішено об'єднати гетерозигот A1166C гена AT1-R та гомозигот C1166C в одну групу – носіїв алелі С. Носії алелі А зустрічались з частотою - 62,03 % (n=49), а алелі С – 37,97% (n=30).

Вивчивши частотний розподіл алелей гена AT1-R було визначено, що серед чоловіків без ССЗ алель А зустрічається у 75,16 % осіб, алель С – у 24,84 % ($p < 0,05$). Дані результати перекликаються з результатами досліджень проведеними іншими авторами серед мешканців Подільського регіону [19,34,76]. У мешканців Одеської, Харківської, Полтавської областей серед осіб контрольної групи переважали гомозиготи A1166A та алель А гену AT1-R [39,79,85]. Переважання генотипу A1166A гена AT1-R у осіб без серцево-судинної патології характерно для північного регіону Індії [104], Москви, а також французів та датчан [102, 213].

Протилежні результати були отримані при проведенні дослідження серед мешканців Буковини, було виявлено переважне успадкування алелі С гену AT1-R у осіб без серцево-судинної патології [72]. Частіше виявлення алелі А та генотипу AA у осіб без серцево-судинної патології дало підстави науковцям вважати алель А фактором захисту щодо розвитку ГХ [74].

Носійство певного генотипу гена AT1-R розглядається, як один із патофізіологічних механізмів розвитку ХСН на тлі ГХ, саме тому наступним етапом дослідження стало вивчення частоти зустрічаємості поліморфних варіантів гена AT1-R у пацієнтів з ГХ різних стадій при відсутності або наявності обтяженої спадковості щодо ГХ, а також супутнього ожиріння. За результатами дослідження виявилось, що у групі хворих на неускладнену ГХ та обтяженою спадковістю, щодо ГХ переважають носії алелі С гена AT1-R (58,82 %). А у групі чоловіків з ГХ III ст., незалежно від носійства того чи іншого варіанту гена AT1-R, виявлено

обтяжену спадковість по ГХ у всіх обстежених. Необхідно відмітити, що тривалість ГХ у обстежених осіб, незалежно від носійства поліморфних варіантів гена AT1-R була вірогідно більшою у пацієнтів з ускладненою ГХ порівняно з особами хворими на неускладнену ГХ.

Згідно отриманих результатів серед пацієнтів з ГХ частота розподілу серед осіб з нормальною та надмірною масою тіла, а також ожирінням при носійстві поліморфних варіантів гена AT1-R не відрізняється, проте, серед хворих на ускладнену ГХ носіїв алелі С, частка осіб, що мали ожиріння була більшою, ніж серед носіїв генотипу A1166A гена AT1-R ($p < 0,05$).

Зв'язок із сімейним гіпертензивним анамнезом та носійством алелі С, як фактора ризику розвитку ГХ був підтверджений також і серед жителів Індії, Австралії [166].

Враховуючи все вище сказане, щодо особливостей розподілу генотипів та алелей гена AT1-R було проведено розрахунок відношення шансів з метою оцінки ступеня ризику розвитку ГХ у разі носійства певного генотипу гена AT1-R у чоловіків, мешканців Поділля, 40-60 років. Було виявлено, асоціацію між ризиком розвитку ГХ та певним варіантом успадкування генотипу A1166C та алелі С гена AT1-R.

За аналогією проведено розрахунок відношення шансів з метою оцінки ступеня ризику розвитку СН на тлі ГХ при носійстві певного генотипу AT1-R для чоловіків, мешканців Подільського регіону. Виявлено, асоціацію з розвитком СН у загальній популяції захворівших на ГХ та носійством генотипу A1166C та алелі С гена AT1-R.

Отримані результати по даній вибірці відповідають даним які були представлені раніше співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова для Подільського регіону [14,78].

Завдячуючи універсальним, регуляторним властивостям AT1 можуть впливати і на експресію, і відповідно на концентрацію цілого ряду біологічно-активних речовин. Зокрема це може стосуватись біомаркерів, які можуть вказувати на стан міокарда та біосистем – антагоністів РААС, таких як галектин-3 та МНУП.

В якості біомаркера фіброзу міокарда запропоновано галектин-3, який відноситься до сімейства білків галектинів є індуктором міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагену [180,216]. Фібробласти міокарда експресують його високі рівні при цьому він практично не виявляється у кардіоміоцитах. Встановлено, що концентрація галектину-3 в крові максимальна на піку фіброзу міокарда і запалення [168].

При плануванні і проведенні дослідження в якості еталонного біомаркера було обрано МНУП.

За рекомендаціями опублікованими Європейським товариством кардіологів (2016) [221] з діагностики та лікування гострої і хронічної СН слід визначати рівень МНУП в крові з основною ціллю - виключення або підтвердження наявності ХСН у пацієнтів, котрі були госпіталізовані у приймальне відділення та виказували скаргами на задишку нез'ясованого генезу. Для пацієнтів з гострим початком СН пороговий рівень МНУП становить ≥ 100 пг/мл. За умови поступового початку і стабільного перебігу ХСН межовий рівень МНУП буде складати ≥ 35 пг/мл [6]. Саме тому, якщо виникає підозра на СН одним з перших діагностичних кроків має бути визначення рівня МНУП, як еталонного маркера ХСН, і у випадку виявлення збільшення його рівня в плазмі крові, необхідно призначити пацієнту пройти УЗД серця або будь-яке інше обстеження з метою оцінки функції серця та підтвердження діагнозу ХСН.

З даними Старжинської О.Л. рівень МНУП, який можна застосувати в умовах приймального відділення для проведення скринінгового обстеження великих контингентів людей з ціллю визначення наявності структурно-функціональних змін у міокарді лівого шлуночка у хворих на ЕГ віком 40 - 60 років, становить - 50 пг/мл, із точністю 81,73 % і дає можливість виявити осіб з наявністю діастолічної дисфункції лівого шлуночка за умови збереженої систолічної функції серця [33].

В ході проведеного дослідження встановлено, що 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 ± 0,50) пг/мл при цьому достовірно меншим, ніж у чоловіків з ускладненим перебігом ГХ – (185,88 ± 5,69) пг/мл ($p < 0,001$).

Рівень МНУП в плазмі крові в осіб без серцево-судинної патології складав (21,74 ± 0,50) пг/мл. Достовірної різниці у рівнях МНУП у носіїв генотипу A1166A та алелі С гена AT1-R не було виявлено, зокрема у перших концентрація МНУП становила (20,05 ± 2,02) пг/мл і була нижчою, ніж у другій підгрупі – (21,88 ± 0,62) пг/мл ($p > 0,05$). Отримані результати стали співзвучні з результатами досліджень проведеними для чоловіків мешканців Подільського регіону у роботі О. Л. Старжинської та співавторів (2009) рівень МНУП у плазмі крові практично здорових чоловіків віком 40 - 60 років складав (24,49 ± 2,17) пг/мл, також встановлено, що рівень МНУП у плазмі крові має тенденцію до підвищення з віком та негативно корелює з площею поверхні тіла та масою. Загальноприйнятий рівень МНУП в плазмі крові у осіб чоловічої статі без серцево-судинної патології становить від 0,5 пг/мл до 30 пг/мл [162]. У групі контролю серед осіб китайської популяції віком (63,36 ± 11,14) років рівень МНУП складав (59,94 ± 29,93) пг/мл [224]. А у дослідженнях проведених Н. Sheikhanі та співавторів (2009) визначено, що рівень МНУП в крові у осіб без серцево-судинної патології чоловічої статі віком 20-30 років дорівнював (16,72 ± 10,86) пг/мл [241].

Тобто отримані в даному дослідженні дані відповідають в цілому, результатам інших досліджень. Проаналізувавши плазмові рівні МНУП у осіб із групи контролю при різних категоріях нормального артеріального тиску та відсутності або наявності ожиріння достовірної різниці в рівнях пептиду не виявлено ($p > 0,05$). Однак, було вирішено проаналізувати рівні МНУП у хворих на ГХ III стадії, що виникла на її тлі і ожирінням виявлено, що рівень МНУП у осіб з нормальною масою тіла складав (197,52 ± 7,94) пг/мл і був достовірно вищим порівняно з особами з ожирінням (158,08 ± 7,50) пг/мл.

Проаналізувавши рівні концентрації МНУП у хворих з ХСН, що виникла та ожирінням було встановлено, що у даної групи хворих навіть у межах однієї стадії

хронічної серцевої недостатності, плазмовий рівень МНУП в крові був вірогідно меншим у порівнянні з особами із нормальним індексом маси тіла.

У роботі Старжинської О.Л. визначено, що середня плазмова концентрація мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на ГХ носіїв генотипів АС та СС майже вдвічі вища, ніж при генотипі А1166А ($p < 0,05$), очевидно, у зв'язку з більш вираженими структурно-функціональними змінами в серці у перших.

Відповідно при врахуванні варіанта носійства певного генотипу АТ1-Р вираховано межові рівні МНУП для діагностики ГХ (див. розділ 4).

В результаті проведеного дослідження вірогідної різниці в плазмових рівнях МНУП у осіб з ГХ при різних ступенях артеріальної гіпертензії виявлено не було, проте, у пацієнтів з ускладненою ГХ, визначено достовірну різницю в рівнях МНУП в плазмі крові в залежності від ступеня ГХ ($p < 0,05$). Найбільша плазмова концентрація МНУП зареєстровано у пацієнтів із 3 ступенем ГХ (див. розділ 4).

За даними іноземних дослідників у хворих з ГХ осіб чоловічої статі підвищення плазмового рівня МНУП асоціювалось із підвищеним ризиком підйому артеріального тиску (OR 1,15; $p = 0,046$) [139, 141]. У дослідженні проведеному Е. Seven та співавторами (2015) серед осіб різної статі хворих на ГХ визначено, що вища концентрація в плазмі МНУП у чоловіків з ГХ є надійним маркером пошкодження серця індукованим тиском [238]. У дослідженнях проведених серед корейської популяції К. Н. Lee та співавторами (2010) серед осіб різної статі виявлено, що у чоловіків з ГХ та ознаками ХСН II А стадії підвищення плазмового рівня МНУП позитивно корелює із вищим ступенем ГХ [171].

Таким чином МНУП, як маркер має певні обмеження у використанні з метою діагностики захворювань серцево-судинної системи. В зв'язку з чим у багатьох дослідженнях пропонується використовувати мультимаркерний підхід для більш точної верифікації діагнозу ГЛШ та ХСН, індивідуального персоналізованого підходу до лікування та прогнозування у хворих на ГХ та ХСН.

Однією з послідовних ланок розвитку ГЛШ при ГХ і в подальшому основою розвитку ХСН є фіброз, тому було вирішено запропонувати галектин-3, як

біомаркер який відображає даний процес [24,126]. Адже він при потраплянні у міокард через паракринний ефект стимулює швидке збільшення міофібробластів та вивільнення проколагену 1 у позаклітинну матрицю, що і призводить до серцевого фіброзу [246]. Одним з певних обмежень в оцінці прогностичної цінності галектину-3 як і МНУП є залежність від статевих та вікових відмінностей, а також від величини швидкості ниркової клубочкової фільтрації [7,254].

Для галектину-3 у результатах дослідження R.R. Kimmenade et al. було ідентифіковано точку поділу, яка свідчить про наявність хронічної СН. Вона склала 26,88 нг/мл при чутливості 80% і специфічності 52% [257]. В залежності від концентрації галектину-3 виділяють 3 категорії ризику: $\leq 17,8$ нг/мл (низький ризик), 17,9-25,9 нг/мл (середній ризик) та $\geq 25,9$ нг/мл (високий ризик) [225]. В ході досліджень виявилось, що між циркулюючим рівнем галектину-3, котрий перевищує 19 нг/мл та ризиком виникнення вперше діагностованої діастолічної СН і смертністю від неї є тісна пряма асоціація [123]. В українців було встановлено в дослідженні, проведеному Целуйко В.Й. зі співавторами у 2014 році підвищення галектину-3 в 1,5 рази у хворих з ХСН, що виникла на тлі ГХ [81]. З 2013 року галектин-3 включений до чинної клінічної угоди Американської асоціації серця з профілактики та лікування ХСН, «як додатковий маркер стратифікації високого ризику виникнення несприятливих клінічних результатів (смерть і повторна госпіталізація)» [274].

Зміни концентрації МНУП в плазмі крові при розвитку ГЛШ і носійстві поліморфних варіантів гена AT1-R раніше показано в ряді робіт [55,68,277], однак у відношенні плазмової концентрації галектину-3 таких досліджень раніше не проводилось.

Рівень галектину-3 в плазмі крові у осіб без серцево-судинної патології за отриманими нами даними складав $(7,03 \pm 0,12)$ нг/мл. У носіїв алелі С гену AT1-R зареєстровано більшу концентрацію галектину-3 – $(7,36 \pm 0,39)$ нг/мл в плазмі крові, ніж наявному генотипі A1166A гену AT1-R – $(6,82 \pm 0,25)$ нг/мл відповідно ($p > 0,05$). У роботі M. Beltrami та співавт. (2016) рівень галектину-3 у осіб без

серцево-судинної патології коливався в межах (4,54 - 9,81) нг/мл, середнє значення 6,82 нг/мл. У групі контролю серед осіб китайської популяції рівень галектину-3 складав $(16,74 \pm 2,75)$ нг/мл [224]. У дослідженні PRIDE у осіб контрольної групи рівень галектину-3 коливався у межах (9,0 – 11,6) нг/мл, а у дослідженні COACH (5,0 – 15,2) нг/мл [168]. В плазмі крові здорового індивіда рівень галектину-3 складає в середньому 7,07 нг/мл (4,67-10,30 нг/мл) (Американська асоціація кардіологів 2013). Тобто отримані нами результати відповідають даним інших досліджень.

Встановлено достовірне зростання рівня галектину-3 на відміну від МНУП при надмірній масі тіла, який становив – $(7,31 \pm 0,27)$ нг/мл ($n=29$) та нормальній масі тіла відповідно – $(6,40 \pm 0,36)$ нг/мл ($n=50$) ($p<0,05$). Що відповідає даним інших дослідників які також відмітили зростання рівня галектину-3 із збільшенням маси тіла [7]. Подібне дослідження було проведено і у кавказоїдів, чоловіків, середній вік яких складав 58 років у яких була надлишкова маса тіла (ІМТ був в межах 25,0–35,5) кг/м^2 рівень галектину-3 склав 5,4 (3,5–8,1) нг/мл і був вищим порівняно з рівнем галектину-3 4,8 (2,9–6,2) нг/мл у чоловіків з нормальною масою тіла ($\text{ІМТ}<25$) [271]. Тобто отримані результати відповідають іншим дослідженням. У експериментальних дослідженнях Е. Martínez-Martínez, L Calvier та співав. (2016) на моделі з щурами виявили, що плазмовий рівень галектину-3 збільшується при ожирінні та впливає на запалення і фіброз у серцево-судинній системі. При ожирінні у жировій тканині збільшувався рівень галектину-3, що супроводжувалося збільшенням колагену.

Збільшена маса тіла у хворих на ГХ III стадії також асоціювалась з вищими плазмовими концентраціями галектину-3. Аналізуючи під час обстеження показники плазмового рівня галектину-3 у пацієнтів з ГХ, як з нормальною масою тіла так і ожирінням, він був вищим, порівняно з особами без серцево-судинної патології відповідного віку і достовірно відрізнявся у хворих з прогресуванням стадії гіпертонічної хвороби при наявності або відсутності ожиріння. Отримані результати теж відповідають літературним даним [35].

Аналіз літературних джерел показав невелику кількість досліджень у яких визначався зв'язок рівня галектину-3 та підвищеного ІМТ. У роботі Іоніна та співав. (2014) було досліджено рівень галектину-3 у пацієнтів з фібриляцією передсердь та метаболічним синдромом і було виявлено, що рівень галектину-3 у сироватці крові у хворих з метаболічним синдромом у поєднанні з фібриляцією передсердь був вищим ніж у хворих з метаболічним синдромом без фібриляції передсердь і вищим порівняно зі здоровими особами.

Підвищення рівня галектину-3 у осіб з ожирінням можна пояснити тим, що при ожирінні існують хронічні повільно прогресуючі запальні реакції. Запалення може бути причиною апоптозу та/чи некрозу клітин (кардіоміоцитів). Кінцевий шлях хронічного запалення та ушкодження тканин представлений фіброзом. А саме галектин-3 розглядається як можлива профібротична молекула, потенційний маркер фіброзу у серці [29].

Існує гіпотеза, що галектин-3 має вирішальне значення в ангіотензин-альдостероновому шляху, і призводить до затримки солі і води, ключового механізму, який може привести до розвитку СН [15]. Було проведено дослідження можливої залежності рівнів галектину-3 у носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R. Поліморфізм цих рецепторів може стати «умовним тригером» регуляції рівня залежних біологічних речовин, які можуть бути біомаркерами вище згаданих процесів та використовуватись при визначенні серцево-судинного ризику. Так, наприклад, Calvier та співавт. продемонстрували, що галектин-3 спонтанно експресується в гладком'язових клітинах судин і при його надмірній експресії збільшується синтез колагену типу 1 [108].

Плазмові рівні галектину-3 у хворих на ГХ є достовірно вищими, ніж у чоловіків без серцево-судинних захворювань даної вікової групи.

У багатьох дослідженнях виявлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3, котрий перевищує 19 пг/мл та ризиком виникнення вперше діагностованої діастолічної СН та смертністю від неї є тісна пряма асоціація [7].

Рівень галектину-3 у чоловіків хворих на ГХ складав ($21,31 \pm 0,22$) нг/мл, також було підраховано рівень галектину-3 залежно від носійства поліморфних варіантів гена AT1-R, у гомозигот A1166A ($20,82 \pm 0,51$) нг/мл, у носіїв алелі С була вища концентрація даного біомаркери ($22,87 \pm 0,56$) нг/мл. У чоловіків хворих на ГХ III стадії рівень галектину-3 був вдвічі вищим ніж у осіб з неускладненою ГХ ($46,65 \pm 2,18$) нг/мл, це ж стосується і рівня галектину-3 у гомозигот A1166A ($44,27 \pm 2,77$) нг/мл та носіїв алелі С ($59,23 \pm 3,39$) нг/мл ($p < 0,05$).

Розраховано порогові рівні галектину-3 які можна застосовувати для діагностики ГХ у чоловіків, що мешкають на території Поділля, з метою скринінгового обстеження великих контингентів людей: 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 ГХ II стадії 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.

Як зазначалось вище, успадкування генотипу AA гена AT1-R асоціюється з нижчою концентрацією галектину-3 в плазмі крові, тому було проведено розрахунок його порогових рівнів для гомозигот AA гена AT1-R і носіїв алелі С (гетерозигот AC та гомозигот CC), ці межові рівні галектину-3 дозволять доповнити діагностику ГХ та ХСН, що виникла на її тлі в залежності від поліморфного варіанту успадкування гена AT1-R. (див. розділ 4).

Як показано у роботах поліморфізм гена асоційовано з певними зсувами у ліпідному спектрі які в свою чергу [73,201] можуть сприяти активації РААС.

Аналізуючи показники ліпідного спектру крові та глюкози у чоловіків 40-60 років, без серцево-судинної патології, хворих на неускладнену та ускладнену ГХ, мешканців Подільського регіону України визначено, що вони знаходяться в рамках вікової норми [50,217] та суттєво не відрізняються у носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R.

Наступним етапом наукового дослідження стало визначення плазмових рівнів галектину-3 та МНУП та показників структури і функції міокарда у хворих на ГХ різних стадій при носійстві поліморфних варіантів гена AT1-R.

У носіїв алелі С гена AT1-R величини розмірів та об'ємів ЛШ: КСР, КДР, іКСО, іКДО, серцевий індекс, іММЛШ, ІХОК, показників товщини задньої стінки міокарда ЛШ та міжшлуночкової перегородки достовірно вищі, ніж у гомозигот A1166A гена AT1-R. Величина ВТС у пацієнтів з ускладненою ГХ достовірно нижча у носіїв алелі С, ніж у гомозигот A1166A, що може вказувати на схильність до формування ЕГЛШ та важчий перебіг ХСН. Встановлено, що у пацієнтів з ускладненою ГХ III середня величина фракції викиду нижча у носіїв алелі С гена AT1-R. Показники об'ємів та розмірів ЛШ, товщини задньої стінки міокарда ЛШ, показники системної гемодинаміки, незалежно від носійства поліморфного варіанта гена AT1-R достовірно вищі у хворих на ускладнену ГХ, ніж у чоловіків з неускладненим перебігом ГХ та осіб без ССЗ.

У чоловіків носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R хворих на ГХ III стадії було проведено частотний розподіл та виявлено, що серед гомозигот A1166A із ФВ > 40 % - 61,1 % (n=22), а в групі носіїв алелі С переважають хворі із ФВ < 40 % - 85,71 % (n=12) ($p \leq 0,05$).

В основному отримані результати по даній вибірці відповідають даним інших дослідників. Так, у роботі О.Л. Бланар (2010), по вивченню поліморфних варіантів гена AT1-R у чоловіків з ГХ та ГХ, що ускладнилась ХСН встановлено, що носійство генотипу АС у пацієнтів з ГХ чоловічої статі прогнозує найбільшу ймовірність – 77% розвитку СН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, у випадку успадкування поліморфних варіантів AT1-R у осіб, хворих на ГХ з СН, зареєстрована максимальна частота ексцентричної (46% та 56% відповідно для АС та СС генотипів) та вираженої ГЛШ (69% та 78% відповідно для АС та СС генотипів). Діастолічна дисфункція по псевдонормальному типу (69% та 67% відповідно для АС та СС генотипів) та систолічна дисфункція міокарда ЛШ (77% та 100% відповідно для АС та СС генотипів) частіше реєструються у носіїв алелі С.

Серед мешканців Японії, хворих на ГХ, було виявлено асоціацію між генотипом СС та зростанням іММЛШ [213,249]. Для мешканців Одеської області було визначено частоту успадкування різних поліморфних варіантів гена АТ1-Р у чоловіків 18-35 років, було виявлено асоціацію з успадкуванням генотипів АС та СС і збільшення рівня систолічного артеріального тиску у осіб з високим нормальним АТ та ГХ, але не виявлено вірогідного зв'язку між носійством цих генотипів і структурно-функціональними змінами лівого шлуночка [79].

Для Харківської популяції було характерне для генотипів АС та СС достовірно вищі рівні артеріального тиску та більш виражені порушення структурно-функціональних показників серця і судин, ніж при АА генотипі [85].

У хворих на неускладнену ГХ незалежно від носійства поліморфного варіанта гена АТ1-Р переважають чоловіки з помірною КГЛШ. Проте, достовірної різниці в частоті зустрічаємості ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ та різними геометричними моделями ЛШ у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р не виявлено. У пацієнтів з ускладненою ГХ, носіїв алелі С гена АТ1-Р частіше зустрічається виражена ЕГЛШ ($p < 0,05$).

Проаналізувавши показники діастолічної дисфункції та концентрацій МНУП та галектину-3 в крові у хворих на ГХ різних стадій отримали наступні результати.

Рівень МНУП в плазмі крові корелює із діастолічною функцією міокарда. Проте, без діастолічних порушень та при наявності гіпертрофії ЛШ рівень МНУП в плазмі крові не перевищував показник для осіб без серцево-судинної патології ($30,50 \pm 4,16$ пг/мл проти $24,49 \pm 2,17$ пг/мл, $p > 0,05$). У пацієнтів з ГЛШ та ДД він становив ($72,74 \pm 1,94$) пг/мл, що вірогідно вище, порівняно з пацієнтами без ДД.

Згідно з даними отриманими на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова, плазмовий рівень МНУП асоціюється із ВГЛШ [33].

Результати даного дослідження співзвучні із результатами отриманими в дослідженні О. Л. Бланар та співавторів (2009) було встановлено, що у осіб із ознаками СН, рівень МНУП у плазмі крові зростає у зв'язку зі збільшенням КСО,

КДО, іКСО, іКДО. З рівнем плазмової концентрації МНУП негативно корелює величина ВТС. Показник співвідношення Е/А та ФВ вірогідно корелюють з вищим рівнем МНУП в плазмі крові у пацієнтів з ГХ та ознаками ХСН II А стадії [82].

Проаналізувавши рівні плазмової концентрації галектину-3 у чоловіків з ГХ різних стадій, при різних типах ГЛШ рівень галектину-3 був вищим у носіїв алелі С гена АТ1-Р ($p < 0,05$). Носіїв алелі С гена АТ1-Р хворих на ускладнену ГХ плазмовий рівень галектину-3 при ВГЛШ вищий, ніж у хворих на неускладнену ГХ при відповідному типі ГЛШ. Серед чоловіків з ускладненою ГХ, носіїв алелі С гена АТ1-Р плазмова концентрація галектину-3 при ЕГЛШ вища, ніж у чоловіків з КГЛШ ($p < 0,05$).

Визначено, що рівень галектину-3 в плазмі крові у хворих на ГХ різних стадій при різному стані діастолічної та систолічної функції ЛШ нижчий у гомозигот А1166А, ніж у носіїв алелі С гена АТ1-Р ($p < 0,05$).

За даними отриманими McCulloough Р.А. та співав (2011) галектин-3 показав найвищий ступінь кореляції з тяжкістю діастолічної дисфункції (високий показник Е/Еа) порівняно з іншими показниками ЕхоКГ. У ході клінічних дослідів встановлено, що експресія галектину-3 зростає у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ незалежно від етіології СН [121]. У дослідженнях De Boer та Edelmann (2013) було встановлено, що концентрація галектину-3 представляє собою фенотипові ознаку яка відображає інтенсивність процесів кардіального та васкулярного ремоделювання та може допомогти у визначенні порушення контрактильної та релаксаційної здатності міокарда, таких як ФВ ЛШ чи пікове систолічне, ранню та пізню діастолічну швидкості [123].

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. Розрахунок відносного ризику (RR) для кожного показника з метою оцінки його вагомості впливу на ризик розвитку ГХ у чоловіків без серцево-судинних патологій, 40 - 60 років показав, перелік предикторів які асоціюються із розвитком ГХ у загальній популяції чоловіків без ССЗ, до них увійшли: носійство алелі С гена АТ1-Р, рівень

плазмової концентрації галектину-3 при носійстві алелі С гена АТ1-Р, рівень плазмової концентрації МНУП при носійстві алелі С гена АТ1-Р, наявність діастолічної дисфункції ЛШ, ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, розмір лівого передсердя $> 40 \text{ мм}$, обтяжена спадковість по ГХ, ВТС ЛШ $> 0,42$, іММЛШ $\geq 93,57 \text{ г/м}^2$, наявність завитка на 2 пальці ЛК (Табл.4.8).

Так само було проведено визначення предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ. Показано, що носійство алелі С гена АТ1-Р, рівень плазмової концентрації МНУП при носійстві алелі С гена АТ1-Р, рівень плазмової концентрації галектину-3 при носійстві алелі С гена АТ1-Р, ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, паління, початок захворювання на ГХ до 40 років, рівень АТ – 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ $< 40 \%$, наявність ДД ЛШ, виражена ЕГЛШ, розмір ЛП $> 40 \text{ мм}$, іММЛШ $\geq 115 \text{ г/м}^2$, ВТС ЛШ $> 0,42$ (Табл.4.9).

Вперше в ході роботи було визначено спектр показників – предикторів розвитку ГХ у чоловіків без ССЗ та у осіб з ГХ в який увійшов рівень галектину-3 в крові.

Вагомість визначення показників предикторів, які впливають на розвиток ГХ та її ускладнень висвітлено у низці робіт. У дослідженнях Tjugen T.B. (2009р.) [252] зазначено, що висока ЧСС є прогностичним фактором ССЗ та предиктором розвитку ЕГ. Застосовуючи багатовимірний логістичний регресійний аналіз були визначені предиктори розвитку ГХ серед мешканців Індії (2011р.) до них було віднесено: ІМТ відносний ризик (ВР) 2,82 $p<0,01$; паління ВР 9,06 $p<0,001$; сімейний анамнез по гіпертонічній хворобі ВР $p<0,001$ [247]. Схожі дослідження проводились і серед населення Китаю (2015р.). Авторами встановлено, що рівень АТ та стійке підвищення рівня ліпідів є предикторами виникнення ГХ [277]. На теренах України у дослідженнях проведених Бучко О.Ю. (2015р.) повідомляється про важливість визначення предикторів прогнозу ХСН, оскільки модифікація ГХ дає потенційні шанси на збільшення тривалості життя таких пацієнтів [106].

Визначення предикторної цінності показників вперше було проведено і враховуючи носійство певного генотипу гена АТ1-Р (Рис. 4.8.,4.9).

Проаналізувавши отримані результати виявилось, що загалом показники у носіїв алелі С гена АТ1-Р не відрізняються від загальної вибірки, а у носіїв генотипу А1166А усі показники мають нижчу предикторну цінність.

Незважаючи на досягнення у генетичній діагностиці та біохімічному обстеженні пацієнта не менш важливим залишається швидкий та маловартісний тест з метою визначення дерматогліфічних відбитків пацієнта які є часткою фенотипу у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р.

В роботі проводилось дослідження пальцевих дерматогліфів у чоловіків 40-60 років, без серцево-судинної патології, мешканців Поділля. У даного контингенту осіб домінує візерунок ульнарна петля, частота поширеності цього малюнку на ЛК вища, ніж на ПК ($p < 0,05$). Рівень СГР склав ($162,86 \pm 35,98$), проте, вірогідної різниці в його рівнях у досліджуваних, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р не виявлено ($p > 0,05$). Встановлено достовірний позитивний зв'язок (використавши метод рангової кореляції Спірмена) між поліморфним успадкуванням гена АТ1-Р та візерунком на третьому пальці ЛК у осіб без ССЗ (слабкої сили).

Наступним етапом дослідження стало вивчення дерматогліфів у хворих на ГХ. Серед хворих з неускладненим перебігом ГХ було проаналізовано частоту поширеності дерматогліфічних візерунків, виявилось, що ульнарна петля зустрічається достовірно частіше, ніж у чоловіків з ускладненим перебігом ГХ. На відміну від осіб без ССЗ, у пацієнтів з ГХ різних стадій тільки частота поширеності W на ПК більша, ніж на ЛК. Рівень СГР у хворих на неускладнену ГХ складав ($133,8 \pm 45,50$) і був меншим, ніж у чоловіків з ускладненим перебігом ГХ – ($169,13 \pm 46,74$) ($p < 0,0001$).

За даними інших досліджень були отримані різноманітні дані, щодо кількісних та якісних показників дерматогліфічних візерунків у змішаних по статі групах серед хворих на ГХ. В роботах G. S. Oladipo, I. G. Osogba (2010) визначено, що частота поширеності завитків у жінок та чоловіків хворих на ГХ була більшою, ніж у осіб з групи контролю відповідних по статі ($p < 0,05$). У пацієнтів з ГХ у 67,00

% визначався дерматогліфічний візерунок типу завиток, а у 28,00 % - ульнарна петля [130,211].

Подібні дослідження проводились у деяких регіонах України – у осіб, що проживають на території Івано-Франківської області визначено домінування завитка на I та II пальцях правої руки і це за даними авторів дослідження було інформативною ознакою ГХ для чоловіків [25].

У мешканців Полтави хворих на ішемічну хворобу серця аналіз дерматогліфічних малюнків показав, збільшення частоти зустрічаємості петель та/або завитків на II та IV пальцях рук. А, у практично здорових осіб частіше спостерігали дуги [38].

Для харківської популяції чоловіків з ГХ було характерним більш часта зустрічаємість на правій руці – дуги на IV та V пальцях, на лівій руці – складних типів малюнків на III та IV пальцях порівняно з чоловіками контрольної групи. А у жінок хворих на ГХ відзначалась більша частота дуги на V пальці правої та лівої руки [239].

У хворих на неускладнену ГХ визначено, що незалежно від носійства поліморфного варіанту гена рівень СГР нижчий, ніж у пацієнтів з ускладненою ГХ ($p < 0,05$). Схожих робіт при аналізі літературних даних не знайдено.

Визначений позитивний кореляційний зв'язок (використовувався метод рангової кореляції Спірмена) між носійством поліморфних варіантів гена AT1-P та візерунком на другому пальці правої руки у чоловіків з ГХ II стадії. Тому стало цікавим дослідити частоту поширеності окремих типів візерунків на другому пальці (2d) ПК у носіїв поліморфних варіантів гена AT1-P. Отже, другому пальці ПК частіше зустрічається візерунок типу завиток ($p < 0,0001$).

З використанням дискримінантного аналізу по Фішеру створена математична модель прогнозу носійства того чи іншого генотипу гена AT1-P у вигляді класифікаційних рівнянь. Проведення такого обстеження пацієнтам з ГХ II стадії і визначення варіанта носійства гена AT1-P може дати змогу полегшити відбір саме

тих осіб, яким в подальшому потрібно провести повне обстеження для підтвердження діагнозу ГХ.

Таким чином, галектин-3 виявився інформативнішим біомаркером в діагностиці ГЛШ та розвитку ХСН на тлі ГХ. Тому було прийнято рішення оцінити його використання для контролю ефективності лікування та прогнозування перебігу ГХ. В якості еталонного біомаркеру знову було використано МНУП. Повторне обстеження пацієнтів було проведено після 6-ти місячного лікування.

Усі пацієнти отримували базисну терапію (Розділ 2) при ГХ виявилось, що кращу відповідь на лікування дали пацієнти носії генотипу A1166A гена AT1-R порівняно з носіями алелі C гена AT1-R, дані співзвучні з даними отриманими Шалімовою А.С та співав. (2015) за її даними при оцінці ефективності проведення антигіпертензивного лікування призначення ІАПФ, а саме раміприлу і антагоніста рецепторів А II – телмісартану у пацієнтів з ГХ та супутнім цукровим діабетом 2 типу відрізняється в залежності від генетичного поліморфізму гена AT1-R: при носійстві генотипів A1166C та C1166C телмісартан більшою мірою впливає на динаміку артеріального тиску порівняно з раміприлом, в той час як у носіїв генотипу A1166A відсутня достовірна різниця в ефективності призначення ІАПФ або антагоніста рецепторів ангіотензину II [85]. Серед мешканців Буковини у дослідженнях Сидорчук Л.П. (2008) було визначено протилежні результати, що носії алелі C, які страждають на ГХ, мають кращу відповідь на проведену антигіпертензивну терапію при застосуванні ІАПФ, блокаторів кальцієвих каналів та β_1 -адреноблокаторів, у той час як хворі з генотипом AA були менш чутливі до препаратів груп ІАПФ і блокаторів кальцієвих каналів при збереженій чутливості до β_1 -адреноблокаторів [72]. У дослідженнях проведених Целуйко В.Й. та співав визначено, що лікування ГХ з застосуванням олмесартану у носіїв алелі C, на відміну від гомозигот AA, забезпечує виражену позитивну динаміку показників добового моніторування АТ та центрального АТ [81].

Враховуючи протилежність в оцінці ефективності лікування різними антигіпертензивними засобами у носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р було вирішено проаналізувати предикторні та констатуючі показники контролю ефективності лікування одночасного застосування МНУП та галектину-3. Опираючись на те, що в призначенні лікування використовувались сучасні протоколи, а метою дослідження було у хворих з ГХ знизити ризики виникнення ХСН.

Щодо можливості біомаркерного контролю прогнозування та лікування було встановлено, що концентрація в крові галектину-3 та МНУП на фоні проведеного лікування знизилась порівняно з вихідними рівнями. І становила у хворих на ГХ рівень галектину-3 після лікування складав $(16,77 \pm 0,38)$ нг/мл і був достовірно нижчим ніж у пацієнтів з ускладненою ГХ $(24,99 \pm 0,9)$ нг/мл. Рівень концентрації МНУП в плазмі крові у осіб чоловічої статі з неускладненою ГХ складав $(54,13 \pm 2,68)$ пг/мл і був нижчим за рівень у чоловіків з ускладненою ГХ $(142,30 \pm 4,13)$ пг/мл. Проте у осіб, що не досягнули бажаного ефекту від лікування рівні біомаркерів були вищими. У осіб з ГХ III стадії рівень досліджуваних біомаркерів був більшим порівняно з особами у яких діагностовано неускладнену ГХ. У чоловіків 40-60 років хворих на ГХ, що мешкають на території Подільського регіону достатньо визначати один з біомаркерів (МНУП або галектин-3) з метою прогнозування та контролю ефекту від проведеного лікування.

Літературні дані суперечливі: у США Fermann G.J. та співав (2012) проводили подібні дослідження та виявили, що визначення галектину-3 дає додаткову інформацію про ризики ніж лише визначення тільки МНУП [136]. У пацієнтів, що мали більш високу концентрацію галектину-3 в крові можна було передбачити вищий рівень МНУП, а також мали ниркові захворювання в анамнезі, нижчу частоту серцевих скорочень, а також більш важкий гострий перебіг ниркових захворювань. Пацієнти з некомпенсованою серцевою недостатністю та підвищеним рівнем і галектину-3, і МНУП мали гірший 30-денний прогноз. За рахунок того, що

галектин-3 та МНУП відбивають різні боки патогенезу серцевої недостатності. В дослідженнях Qiu-Sheng Yin (2014) серед китайської популяції різниці у визначенні галектину-3 чи МНУП з метою діагностики серцевої недостатності виявлено не було [114]. У дослідженнях David A. Morrow та співав (2012) також не було виявлено різниці визначення галектину-3 чи МНУП для діагностики серцево-судинних захворювань, а саме серцевої недостатності їхні рівні слабо корелювали між собою, можливо через те, що рівень концентрації галектину-3 виступає «раннім дзвіночком» гемодинамічних змін [273].

Рівні концентрації галектину-3 після 6-ти місяців лікування також відрізнялись у носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R і у носіїв алелі C були вищими та становили відповідно у хворих на ГХ гомозигот A1166A ($15,22 \pm 0,51$) нг/мл, у носіїв алелі C ($17,39 \pm 0,54$) нг/мл; у хворих на ГХ III стадії гомозигот A1166A ($20,84 \pm 1,69$) нг/мл, носіїв алелі C ($26,33 \pm 1,05$) нг/мл ($p < 0,05$).

Рівні концентрації МНУП після 6-ти місяців лікування також відрізнялись у носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R і у носіїв алелі C були вищими та становили відповідно у хворих на ГХ II стадії гомозигот A1166A ($45,7 \pm 3,73$) пг/мл, у носіїв алелі C ($78,78 \pm 3,6$) пг/мл; у хворих на ГХ III стадії гомозигот A1166A ($134,23 \pm 4,65$) пг/мл, носіїв алелі C ($161,74 \pm 4,42$) пг/мл ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що у чоловіків, мешканців Поділля, що хворіють на ГХ II та III стадії рівні плазмових концентрацій галектину-3 є меншими у гомозигот A1166A гена AT1-R, ніж у носіїв алелі C гена AT1-R ($p < 0,05$).

Визначено також, що рівні галектину-3 та МНУП у плазмі крові у осіб з ГХ III стадії вищий, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії та чоловіків без ССЗ, як у гомозигот A1166A так і носіїв алелі C гена AT1-R. Можна зробити припущення, що носійство генотипу A1166A гена AT1-R є одним із захисних механізмів для розвитку ГХ III стадії, що вимагає проведення подальших додаткових досліджень у осіб з ГХ та СН різних стадій та етіологій.

Для скринінгового обстеження чоловіків 40-60 років можна використовувати отримані дані, щодо порогових рівнів галектину-3 та МНУП при носійстві поліморфних варіантів гена AT1-R. В умовах необхідності виявлення на

доклінічному етапі проявів не тільки ГХ, а й ризику розвитку ХСН з метою спрощення виявлення виявлення осіб з дисфункцією міокарда за умови відсутності чітких її клінічно-інструментальних ознак. З клінічної точки зору, це дає можливість діагностувати ГХ III стадії на ранніх етапах, щоб у перспективі вдосконалити медикаментозне лікування та покращити прогноз у таких хворих.

Визначення біомаркерів як у осіб без ССЗ так і у хворих на ГХ II та III стадії дасть змогу визначити прогноз щодо можливого захворювання, перебігу хвороби та передбачити результати лікування.

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 AT1-R 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 AT1-R. 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 AT1-R. 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 AA та носіїв алелі С гена AT1-R 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 AA. 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 $> 40 \text{ мм}$, $\text{іММЛШ} \geq 93,57 \text{ г/м}^2$,

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, ІММЛШ ≥ 115 г/м², розмір ЛП > 40 мм, ФВ < 40 %, виражена гіпертрофія ЛШ, плазмова концентрація галектину-3 та МНУП, 3 ступінь АГ, паління, ексцентрична гіпертрофія ЛШ, ІМТ ≥ 30 кг/м², 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 А1166А 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 лонгітудінального (6 міс.) спостереження чоловіків 40-60 років з ГХ з'ясовано, що у носіїв генотипу А1166А 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 один з біохімічних біомаркерів - галектин-3 або мозкового натрійуретичного пептиду. Крім того, потрібно враховувати, що у 13% носіїв алелі С з ожирінням (ІМТ $> 30,0$ кг/м²) 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 використаних джерел:

1. Алиева А.М., Никитин И.Г., & Стародубова А.В. (2013). Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. Лечебное дело.3.78-84.
2. Амосова Е.М., Радченко А.Д., Сіренко Ю.М., Сичов О.С., Прохоровський Ю.С., Рудик Б.І., Барна О.М., Березин А.Е...Слободяник Г.Л. (2001). Влияние раннего ремоделирования левого желудочка на состояние его систолической и диастолической функции у больных с острым инфарктом миокарда в динамике госпитального периода. Український кардіологічний журнал.1.17-20.
3. Андрюхин А.Н., & Фролова Е.В. (2008). Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности.Рос. семейный врач.13(4).24-35.
4. Антомонов М. Ю. (2004). Расчёт пороговых (критических) уровней действующих учётных факторов для разного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях. Гигиена населённых пунктов.43.573—579.
5. Багрий А.Э. (2009). Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск. К.: «Четверта хвиля».
6. Березин А.Е. (2015). Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией. Серцева недостатність.2.16-27.
7. Березин А.Е. (2013). Галектин-3 как фенотипический индикатор кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечной недостаточностью. Запорожский медицинский журнал.6 (81).58-62.
8. Березин А.Е., & Визир В.А. (2004). Значение активации натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности. От перспективных возможностей к реальной необходимости.4(42).70-77.
9. Березин А.Е. (2010). Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями (обзор литературы). Український медичний часопис. 6 (80). 79-85.
- 10.Березин А.Е. (2014). Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность:

две стороны одного процесса? Укр. мед. часопис.3.91-96.

- 11.Березин А.Е., & Кремзер А.А. (2014). Точность и предсказующая ценность новой шкалы оценки риска наступления неблагоприятного исхода, основанной на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Серце і судини.4.82-92.
- 12.Бесага Є. М. (2009). Визначення вмісту натрійуретичних пептидів в плазмі крові як діагностичний та прогностичний маркер при серцевій недостатності. Серцева недостатність.1.12-17.
- 13.Бланар О. Л. (2005). Особливості продукції В-натрійуретичного пептиду у осіб з ожирінням. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми терапії: від гіпотез до фактів». Вінниця. 346.
- 14.Бланар О.Л. (2010). Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та рівень В-натрійуретичного пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю. (Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук). Дніпропетровська держ. мед. академія, Дніпропетровськ.
- 15.Болотських Г.В., Бондар Т.В., Рудик Ю.С. (2014). Роль галектину-3 у хворих з серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Вісник проблем біології і медицини. 3 (3). 70-75.
- 16.Бочков Н. П., Пузырев В.П., & Смирнихина С.А. (2011). Клиническая генетика. ГЭОТАР-Медиа.
- 17.Воронков Л.Г. (2013). Карведилол: фармакодинамика и место в современной кардиологии. К. :Четверта хвиля.
- 18.Воронков Л.Г. (2012). Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS.Серцева недостатність.1(1).8-13.
- 19.Гефтер Ю.О., & Жебель В.М. (2006). Стан міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від варіанту генотипу рецепторів ангіотензину II 1-го типу та наявності судинних ускладнень. Галицький вісник.1(13).20-24.

- 20.Гладкова Т.Д. (1966). Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека. М.: Наука.
- 21.Гусева И. С. (1986). Морфогенез и генетика гребешковой кожи. Минск: Беларусь.
- 22.Гусева И.С. (1982). Генетические проблемы в дерматоглифике: Автореф. дис. докт.биол.наук. Минск.
- 23.Гусева И.С., Астафьева Н.М. (1974). Тактильная насыщенность пальцевых узоров. Вопросы антропол.48.86-93.
- 24.Дагхар С. (2017). Диагностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. Scientific Journal “ScienceRise:Medical Science”.4(12).13-18.
- 25.Дзвіняцька О. Ф., & Ковальчук Л. (1999). Прогнозування ризику розвитку артеріальної гіпертензії методом комп'ютерного аналізу дерматогліфічних характеристик. Ужгородський науковий вісник. 114-117.
- 26.Дзяк Г.В., & Колесник Т.В. (2008). Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью. Украинский кардиологический журнал.4.34-39.
- 27.Дорофеева Н.П., Кастанаян А.А., & Шлык С.В. (2005). Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия.11(4).235-241.
- 28.Драпкина О. М. & Дуболазова Ю. В. (2011). Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность.12(6).364–372.
- 29.Драпкина О.М. & Деева Т.А. (2015). Галектин-3 биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал.9.96-102.
- 30.Жебель В. М., & Лозинський С.Е. (2011). Від гіпертрофії лівого шлуночка до гіпертензивного серця. Зміна парадигми.Український кардіологічний журнал.6.88--93.

31. Жебель В. М., Сакович, Вільчинський Г. В., & Сінгх О. О. (2012). Пат. 67486 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу.
32. Жебель В.М. & Ковальська О.А. (2003). Ефективність прогнозування ішемічної хвороби серця за допомогою розробленої таблиці комбінацій дерматогліфічних малюнків пальців рук. Вісник Вінницького національного медичного університету.7(1/1).137-138.
33. Жебель В.М., Старжинська О.Л., Гефтер Ю.О., & Бланар О.Л. (2004). Місце системи натрійуретичних пептидів у діагностиці серцевосудинних захворювань. Врачебная практика.4.29-35 .
34. Жебель, В. М., Старжинська О.Л., Гефтер Ю.О., Бланар О.Л., Палій І.К., & Шевчук О.К. (2009). Генотип рецептора до ангіотензину II 1го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості. Артериальная гипертензия.1.21-25.
35. Ионин В.А., Листопад О.В., & Нифонтов С.Е. (2014). Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия.5.462-468.
36. Ігнатенко Г. А., Мухін І.В., & Башкірцев А.В. (2012). Патологічне ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою ішемічною хворобою серця. Екологічні проблеми експериментальної та клінічної медицини.6.520-527.
37. Іпатов А.В., Лисунець О.М., Ханюкова І.Я., & Ткаченко Ю.В. (2017). Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016 р.р.). Буковинський медичний вісник.2(82).197-202.
38. Кайдашев И. П., Савченко Л.Г., & Расин М.С. (2005). Полиморфизм рецептора ангиотензина II 1-го типа у больных эссенциальной гипертензией в украинской популяции. Цитология и генетика.5.51-55.
39. Кайдашев И.П., Савченко Л.Г., & Расин М.С. (2004). Полиморфизм гена

рецептора ангиотензина II первого типа связан с развитием эссенциальной артериальной гипертензии. Матеріали XV з'їзду терапевтів. Київ.

40. Камышников В. С. (2003). Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. М.: Интерпрессервис.
41. Коваленко В. Н., Деяк С.И., & Гетьман Т.В. (2008). Эхокардиография в кардиологии. Руководство по кардиологии. К.: Морион.
42. Коваленко В.М., & Камінський О.Г. (2001). Академік М.Д.Стражеско і розвиток вітчизняної кардіології та ревматології. К.: МОРІОН.
43. Коваленко В.М., & Корнацький В.М. (2012). Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник. Київ.
44. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., & Братусь В.В. (2013). Сердечно-сосудистые заболевания и ренин-ангиотензиновая система. Киев. Морион.
45. Ковешніков В.Г., Никитюк Б.А. (1992). Медицинская антропология. Київ. Здоров'я.
46. Корнацький В.М., Дорогой А.П., & Манойленко Т.С. (2012). Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах. Аналітично-статистичний посібник. Київ.
47. Кузьміна Н. В., Серкова В.К. (2008). Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Український медичний часопис. 2 (64). 28—32.
48. Кушаковский М.С. (2002). Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь): причины, механизмы, клиника, лечение. Фолиант.
49. Лозинський С.Е., Жебель В.М., & Старжинська О.Л. (2012). Роль поліморфізму A1166C гена рецепторів до ангіотензину II першого типу (ATP1) у виникненні артеріальної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка у мешканців Поділля. Сімейна медицина. 5. 87-90.
50. Лукша Е.Б. (2010). Современные аспекты эхокардиографической оценки систолической и диастолической функции левого желудочка у больных

ишемической болезнью сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия.4.99–101.

- 51.Максимов М.Л., Гямджян Г.А., Кукес В.Г., & Горошко О.А. (2014). Галектин-3 – новый биомаркер хронической сердечной недостаточности. Атмосфера. Новости кардиологии.3.17-21.
- 52.Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревিশвили А.Ш.... Чазова И.Е. (2006). Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная Недостаточность.8(36).1-35.
- 53.Милославський Д.К., Снегурская И.А., & Литвинова О.Н. (2010). Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболического синдрома. Журнал Медицина сьогодні і завтра.2-3.99-107.
- 54.Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., & Бордюгова Е.В. (2011). Клиническое значение показателя мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Здоровье ребёнка.2(29). 115-120.
55. Пашкова Ю.П. (2016). Поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмові концентрації М - та С - натрійуретичних пептидів у чоловіків з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю. Клінічне значення. (Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук). Інститут кардіології ім. Академіка М.Д. Стражеско, Київ.
- 56.Пашкова Ю.П., Палагнюк Г.О., Ружанська В.О., Жебель В.М. & Жебель Н.В. (2015). Новый взгляд на дерматоглифику – як метод діагностики гіпертонічної хвороби. Буковинський медичний вісник. Том 19, №3 (75). 237-239. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, приймала участь у написанні та подачі статті до друку).*
- 57.Полушкін П.М., Алісабай О.В., Неровна К.В., & Шевченко В.А. (2012). Сучасний стан і перспективи дослідження дерматогліфіки у практиці медико-психологічного обстеження студентів і молоді. Вісник Дніпропетровського університету.1(3-1).91-97.

58. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., & Терещенко С.Н. (2014). Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 4.100-107.
59. Радченко Г. Д., & Сіренко Ю.М. (2010). Гіпертрофія лівого шлуночка: визначення, методи оцінки, можливості регресування. 4 (12).1-10.
60. 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.
61. Ружанська В.О. Жебель В.М., Вуколова Г.О., Сакович О.О., Пашкова Ю.П. & Жебель Н.В. (2014). Методологія дерматогліфіки як сучасний підхід до діагностики есенціальної гіпертензії у чоловіків. Матеріали XV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (міжнародна публікація). Чернівці. 125-126. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, його аналіз, та статистична обробка даних, приймала участь у написанні тез).*
62. Ружанська В.О. Палагнюк Г.О., Пашкова Ю.П. & Жебель В.М. (2015). Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років. Матеріали науково – практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». Вінниця. 56-57. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, приймала участь у написанні тез та подачі їх до друку).*
63. Ружанська В.О., Палагнюк Г.О., Пашкова Ю.П., Сакович О.О., Сивак В.Г...Антонюк Я.О. (2015). Особливості структурної організації гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та плазмові концентрації натрійуретичних пептидів у жінок постменопаузного віку. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої

медицини». Харків. 93-94. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, його аналіз, та статистична обробка даних).*

64. Ружанська В.О., Сивак В.Г., Жебель В.М. & Пашкова Ю.П. (2017). Галектин-3 як біомаркер хронічної серцевої недостатності у хворих на есенціальну гіпертензію чоловіків. Вісник Вінницького національного медичного університету. Том 21, №2. 563-569. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
65. Ружанська В.О., Сивак В.Г., Жебель В.М. & Лозинська М.С. (2018). Галектин-3 як маркер функції міокарду у чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів AT1R. Проблеми екології та медицини. Т. 22.1-2.33–37. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
66. Ружанська В.О., Пашкова Ю.П. & Жебель В.М. (2018). Предиктори есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності у чоловіків мешканців Поділля. Art of medicine. 3 (7). 111-117. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
67. Ружанська В.О. & Жебель В.М. (2018). Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Рациональна фармакотерапія. 4 (49). 21-25. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
68. Сакович О. О., Жебель В. М., & Гуменюк А. Ф. (2011). Успадкування поліморфних генотипів гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та фактори ризику розвитку гіпертонічної хвороби у жінок, які проживають у Вінницькій області. Запорожский медицинский журнал. 4(13).44-47.
69. Сакович О.О. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та рівні натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку з гіпертонічною хворобою: неускладненою та ускладненою серцевою недостатністю. (Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук). Інститут кардіології ім. Академіка М.Д. Стражеско, Київ.

70. Свищенко Е.П., & Матова Е.А. (2009). Диастолическая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность. 1. 47-54.
71. Свищенко Є. П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Мелліна І.М. & Сіренко Ю.М. (2014). Рекомендації з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій. Київ.
72. Сидорчук Л.П. (2008). Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п'яти генів. Український терапевтичний журнал. 2. 13-20.
73. Славнов В. Н., Савицкий С.Ю., & Строганова Н.П. (2013). Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями. Український кардіологічний журнал. 4. 111-116.
74. Соболева А.В., Кисилев И.О., & Рудоманов О.Г. (2002). Влияние генотипа белков ренинангиотензинового каскада на структурно-функциональное состояние миокарда у спортсменов. Артериальная гипертензия. 3 (4). 65-72.
75. Старжинська О.Л., Жебель В.М., & Бланар О.Л. (2009). Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики. Сімейна медицина. 4. 39-43.
76. Старжинська О.Л., & Жебель В.М. (2005). Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у чоловіків з різними генотипами рецептора ангіотензину II 1-го типу. Biomedical and Biosocial Antropology. 4. 171-177.
77. Старжинська О.Л., Сакович О.О., Майко О.В., & Жебель В.М. (2012). Плазмові концентрації В-натрійуретичного пептиду у практично здорових осіб різної статі. Семейная медицина. 5. 98-101.
78. Старжинська О.Л. (2013). Поліморфізм генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в кардіології. Biomedical and biosocial anthropology. 20. 204-207.
79. Тихонова С.А. (2008). Полиморфизм генов рецепторов ангиотензина II 1-го типа и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни. УТЖ. 3. 61-66.
80. Токарь А.В., & Ена Л.М. (1989). Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. Киев: Здоровье.

- 81.Целуйко В.Й., Матвійчук Н.В., & Кіношенко К.Ю. (2014). Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність. Український кардіологічний журнал.3.77-81.
- 82.Целуйко В.Й., & Лозовая Т.А. (2013). Уровни галектина-3, мозгового натрийуретического пептида и состояние диастолической функции левого и правого желудочков у пациентов с зубцом Q задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка. Серце і судини.3.65-71.
- 83.Чепелевська Л.А., Моїсеєнко Р.О., & Баторшина Г.І. (2007). Регіональні особливості смертності населення України. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.1. 25—29.
- 84.Чистяков Д.А., Моисеев С.В., Кобалава Ж.Д., & Носиков В.В. (2000). Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический архив.4.27-30.
85. Шалімова А.С., Біловол О.М., Кочуєва М.М., Просоленко К.О., & Молодан В.І. (2015). Особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від поліморфізма гена AGTR1/A.С. Кардиология от науки к практике. 3 (16). 22-29.
- 86.Штандель С. А., Коваль С.Н., Караченцев Ю.И., Снегурская И.А., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Милославский Д.К., & Божко В.В. (2005). Особенности дерматоглифики при гипертонической болезни. Пробл. эндокрин. патології.2.46-55.
- 87.Юнкеров В. И., & Григорьев С.Г. (2002). Математико – статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб: ВМедА.
- 88.Abela Mark. (2013). A biomarker guided approach in heart failure. Malta Medical Journal.26.46-52.
- 89.Ahmad, T., Fiuzat, M., Felker, G.M., & O'Connor C. (2012). Novel biomarkers in chronic heart failure. Nat Rev Cardiol.9.347–59.
- 90.Ahmad, T., Fiuzat, M., Mark, D.B., Neely, B., Neely, M., Kraus, W.E., Kitzman, D.W., Whellan, D.J., Donahue, M., Zannad, F., Piña, I.L., Adams, K., O'Connor, C.M., & Felker, G.M. (2014). The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in

- patients with chronic heart failure. *Am Heart J*.167(2).193-202.
- 91.Ahmad, T., Fiuzat, M., Pencina, M.J., Geller, N.L....Januzzi, J.L. (2014). Charting a Roadmap for Heart Failure Studies. *ACC Heart Fail*. 2(5). 477-488
 - 92.Ahmad, T. & O'Connor, C.M. (2013). Therapeutic implications of biomarkers in chronic heart failure.*Clin. Pharmacol.Ther*.94(4).468-479.
 - 93.Alagiakrishnan, K., Banach, M., Jones, L.G., Datta, S., Ahmed, A., & Aronow, W.S. (2013). Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults. *Ann Med*.45(1).37-50.
 - 94.Alan, H.B.Wu. (2014). Biomarkers beyond the natriuretic peptides for chronic heart failure: Galectin-3 and soluble ST2. *The journal of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine*.3.31-36.
 - 95.Anand, I., Fisher, L., Chiang, Y.T., Latini, R., Masson, S...Cohn, J.N. (2003). Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-Heft).*Circulation*.107.1276-12811.
 - 96.Atabakhshian Roya, Faranak Kazerouni, Fariba Raygan, Hushang Amirrasouli, Ali Rahimippour, & Nezhat Shakeri. (2014). Assessment of the Relationship between Galectin-3 and ejection fraction and functional capacity in the patients with compensated systolic heart failure. *International Cardiovascular research journal*.8(4).143-147.
 - 97.Bayes-Genis, A., Lloyd-Jones, D.M., van Kimmenade, R.R., Lainchbury, J.G., Richards, A.M...Januzzi, J.L. Jr. (2007). Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*.167(4).400-407.
 - 98.Benetos, A., Cambien, F., Gautier, S., Ricard, S., Topouchian, J., Asmar, R., Poirier, O., Larosa, E., Guize, L., Safar, M., & Soubrier, F. (1996). Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*.94(4).698-703.
 - 99.Berger, R., Moertl, D., Peter, S., Ahmadi, R., Huelsmann, M., Yamuti, S., Wagner, B. & Pacher, R. (2010). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 55(7). 645-53.

100. Bhardwaj, A., Rehman, S.U., Mohammed, A.A., Gaggin, H.K., Barajas, L., Barajas, J., Moore, S.A., Sullivan, D., & Januzzi, J.L. (2012). Quality of life and chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Am Heart J*.164 (5).793-799.
101. Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*.69.89-95.
102. Bonnardeaux, A., Davies, A.E., & Jeynemaier, X. (1994). Angiotensin II receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension*.24.63-69.
103. Bonnevie, K. (1924). Studies on papillary patterns of human fingers. *J. Genetics*.15.1-115.
104. Braunwald, E. (2008). Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*.358.2148–2159.
105. Brouwers, F.P., Ho, J.E., Enserro, D., Brouwers, F.P. & Larson, M.G. (2016). Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 9(6). 1-9.
106. Buchko, O.Yu. (2016). Suchasni predyktory prohnozu vyzhyvannya ta metody yikh korektsiyi u patsiyentiv z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu v praktytsi likarya. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 1. 33-36.
107. Burkly, L.C., Michaelson, J.S. & Zheng, T.S. (2011). TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. *Immunol. Rev*.244(1).99-114.
108. Calvier, L., Miana, M., Reboul, P., Cachofeiro, V., Martinez-Martinez, E., de Boer, R.A... López-Andrés, N. (2013). Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.33.67–75.
109. Chacon, M.R., Brown, K.A., Docanto, M.M., Kumar, H., Salminen, S., Saarinen, N., & Mäkelä S. (2018). IL-10 suppresses TNF- α -induced expression of human aromatase gene in mammary adipose tissue. Relationship with other inflammatory cytokines in obesity. *FASEB J*. 32(6). 3361-3370.

110. Chairperson, G.M., Chairperson, R.F., & Narkiewicz, K. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*.31(7).1281-1357.
111. Chairperson, G.M. (2016). ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 31:1281-1357.
112. Chamla, M.C. (1964). L'accroissement de la stature en France de 1880 a 1960; comparaison avec les pays d'Europe Occidentale, *Bulletins et Memoirs de la Societe d'Anthropologie de Paris*.6(XI).201-278.
113. Chandra, S., Narang, R., Sreenivas, V., Bhatia, J., Saluja, D., & Srivastava, K. (2014). Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. *PLoS ONE*. 9(7).101-502.
114. Chen, A., Hou, W., Zhang, Y., Chen, Y., Du, H... China Kadoorie Biobank Collaborative Group. (2015). Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*.182.168–170.
115. Chow, C., Maisel, A., Anand, I., Bozkurt, B ... Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2017). Role of biomarkers for the prevention, assessment and management of heart failure. *Circulation*. 135 (22). 1054-1091
116. Cowie, M.R. (2014). BNP-guided therapy for chronic heart failure: anything more than just an attractive concept? *European Heart Journal*. 35 (23).1507–1509.
117. Cummins, H., & Midlo, C. (1976). *Fingerprints, Palms and Soles*. Dover Publications Inc.
118. Cuspidi, C., Tadic, M., Bombelli, M. & Grassi, G. (2018). Hypertensive heart disease beyond left ventricular hypertrophy: are we ready for echocardiographic strain evaluation in everyday clinical practice? *J Hypertens*. 36(4). 744-753.
119. Davidson, C.J., Dryer, K., Gajjar, M., Narang, N., Lee, M...Blair, JEA. (2018). Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 314(5). 1033-1042.
120. De Beradinis, B., & Januzzi, JL. Jr. (2012). Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure. *Curr. Opin. Cardiol*. 27(6).661-668.

121. De Boer, R.A., Voors, A.A., Muntendam, P., van Gilst, W.H., & van Veldhuisen, D.J. (2009). Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.*11.811-817.
122. De Boer Rudolf, Lili Yu, Dirk, J., & van Veldhuisen. (2010). Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.*7.21-33.
123. De Boer, R.A., Edelmann Frank, Cohen-Solaal Alain, Mamas A Mamas, Maisel Alan, & Pieske Burkert. (2013). Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure.*15.1095-1101.
124. De Boer, R.A., Lok, D.J., Jaarsma, T., van der Meer, P., Voors, A.A., Hillege, H.L., & van Veldhuisen, D.J. (2011). Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.*43.60-68.
125. De Bold A.J. & de Bold, M.L. (2017). Techniques for the Evaluation of the Genetic Expression, Intracellular Storage, and Secretion of Polypeptide Hormones with Special Reference to the NatriureticPeptides (NPs). *Methods Mol Biol.* 1527. 163-176.
126. De Filippi, C.R. (2010). Galectin-3 in heart failure – linking fibrosis, remodeling, and progression.*US Cardiology.*7.67-70.
127. de Haas, H.J., Arbustini, E., Fuster, V., & Christopher. M. Kramer. (2014). Molecular imaging of the cardiac extracellular matrix. *Circ Res.*14(5).903-915.
128. Demyanets, S., Konya, V., Kastl, S.P., Kaun, C., Rauscher, S...Wojta, J. (2011). Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2080–2089.
129. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G...ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). (2008). ESC guidelines for the diagnosis treatment of acute, chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.*10.933–989.

130. Dike, E.U., Oladipo, G.S., & Okoh, P.D. (2012). A comparative study of the digital pattern, position of triradii, b-c and a-d palmar distances of diabetic subjects and essential hypertensive individuals in River State. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*.3(2).615-620.
131. Doust, J.A., Pietrzak, E., Dobson, A., & Glasziou, P. (2005). How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*.330:7495-7625.
132. Edelmann Frank, Volker Holzendorf, Rolf Wachter, Kathleen Nolte, Albrecht G. Schmidt, Elisabeth Kraigher-Krainer...Burkert M. Pieske. (2015). Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *European Journal of Heart Failure*.17.214-223.
133. Enina, T.N., Kuznetsov, V.A., Soldatova, A.M., Petelina, T.I., Krinochkin, D.V., Rychkov, A.Y. & Nochrina, O.Y. (2018). Gender in cardiac resynchronisation therapy. *J Cardiovasc Thorac Res*. 10(4). 197-202.
134. Eschalier, R., Rossignol, P., Kearney-Schwartz, A., Adamopoulos, C., Karatzidou, K., Fay, R., Mandry, D., Marie, P.Y., & Zannad, F. (2014). Features of cardiac remodeling, associated with blood pressure and fibrosis biomarkers, are frequent in subjects with abdominal obesity. *Hypertension*.63(4).740-746.
135. Feng, X., Zheng, B.S., & Shi, J.J. (2012). A systematic review and meta-analysis of the association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and myocardial infarction susceptibility. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*.23.1-9.
136. Fermann, G.J., Lindsell, C.J., Storrow, A.B., Hart, K., Sperling, M., Roll, S... Collins, S.P. (2012). Galectin-3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure. *Biomarkers*.17(8).706–713.
137. Fiuzat, M., O'Connor, C.M., Gueyffier, F...Michael R. Bristow. (2013). Biomarker-guided therapies in heart failure: a forum for unified strategies. *J.Card. Fail*.19(8).592-599.

138. Fonarow, G.C., Greenberg, B., Peterson, E.D., Berger, J.S...Lefebvre, P. (2019). Ejection fraction, B-type natriuretic peptide and risk of stroke and acute myocardial infarction among patients with heart failure. *Clin Cardiol.* 42(2). 277-284.
139. Fox, E.R., Musani, S.K., Thomas H. Mosley, Herman A. Taylor... Ramachandran S. Vasan. (2013). Association of plasma B-type natriuretic peptide concentrations with longitudinal blood pressure tracking in African Americans: findings from the Jackson Heart Study. *Hypertension.*61 (1).48–54.
140. Frangogiannis, N.G. (2019). Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med.* 65.70-99.
141. Freitag, M.H., Larson, M.G., Levy, D., Benjamin, E.J., Wang, T.J., Leip, E.P., Wilson, P.W., Vasan, R.S., & Framingham Heart Study. (2003). Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Hypertension.*41.978-983.
142. Fruhwald, F.M., Fahrleitner, A., Watzinger, N., Dobnig, H., Schumacher, M...Klein, W. (1999). Natriuretic peptides in patients with diastolic dysfunction due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur.Heart J.*20.1415-1423.
143. Ginnessi, D. (2011). Multimarker approach for heart failure management: Perspectives and limitations. *Pharmacological Research.* 64. 11–24.
144. Groenning, B.A., Herkelsen, S.K., Kjaer, A., Svendsen, J.H., & Boje Jensen, G. (2008). ANP and BNP in atrial fibrillation before and after cardioversion--and their relationship to cardiac volume and function. *Int J Cardiol.* 127(3). 396-399.
145. Gunstad, J., Poppas, A., Smeal, S., Paul, R.H., Tate, D.F., Jefferson, A.L., Forman, D.E., & Cohen, R.A. (2006). Relation of brain natriuretic peptide levels to cognitive dysfunction in adults > 55 years of age with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.*98(4).538-40.
146. Hammerer-Lercher, A., Halfinger, B., Amplatz, B., Sarg, B., Kremser, L. & Lindner, H.H.(2017). Unraveling the Molecular Complexity of O-Glycosylated Endogenous (N-Terminal) pro-B-Type Natriuretic Peptide Forms in Blood Plasma of Patients with Severe Heart Failure. *Clin Chem.* 63(1). 359-368.
147. Hammerer-Lercher, A., Collinson, P., van Dieijen-Visser, M.P., Jan Ravkilde,

- Ana Stavljenic-Rukavina, Hannsjörg Bauma...Päivi Laitinen. (2013). Do laboratories follow heart failure recommendations and guidelines and did improve? The Cardiac Marker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE). *Clin. Chem. Lab. Med.* 51 (6). 1301-1306.
148. Harrapa, S.B., & Charchar, F.J. (2017). Genetics of blood pressure: time to curate the collection. *J. Hypertens.* 35.1360-1362.
 149. Heart Protection Study Collaborative Group, Emberson, J. Ng. L., Armitage, J., Bowman, L., Parish, S...Collins, R. (2007). N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC. *J Am Coll Cardiol.* 49(3).311-319.
 150. Henderson, N.C., Mackinnon, A.C., Farnworth, S.L., Kipari, T., Haslett, C., Iredale, J.P., Liu, F.T., Hughes, J., & Sethi, T. (2008). Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol.* 172.288-298.
 151. Hogg, K., Kernick, L.A., Millerick, Y., Murtagh, F.E.M., Djahit, A. & Johnson, M. (2018). Does advance care planning in addition to usual care reduce hospitalisation for patients with advanced heart failure: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med.* 32(10). 1539-1551.
 152. Horwich, T.B., Hamilton, M.A., & Fonarow, G.C. (2006). B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 47 (1,3).85-90.
 153. Hystad, M.E., Geiran, O.R., Attramadal, H., Spurkland, A., Vege, A., Simonsen, & Hall, C. (2001). Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand.* 171.395-403.
 154. Iacobini, C., Menini, S., Oddi, G., Sorcini, M., Di Mario, U., Pesce, C...Pugliese, G. (2004). Galectin-3/AGE-receptor 3 knockout mice show accelerated AGE-induced glomerular injury: evidence for a protective role of galectin-3 as an AGE receptor. *FASEB J.* 18.1773-1775.
 155. Iacobini, C., Oddi, G., Menini, S., Amadio, L., Di Pippo, C...Giuseppe

- Pugliese. (2005). Development of age-dependent glomerular lesions in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout mice. *Am J Physiol.*289.611-621.
156. Jannifer E Ho, MD, Chunyu Liu, PhD, Asya Lyass, PhD, Paul Courchesne, MBA, Michael J. Pencina, PhD, Ramachandran S. Vasan, MD, Martin G. Larson, ScD, & Daniel Levy, MD. (2012). Galectin-3, a Marker of cardiac fibrosis, Predicts Incident Heart Failure and the Community. *Journal of the American College of Cardiology.*14.1249-1256.
 157. Jaba, I.M., Stoica, A., Şorodoc, V., Lionte, C. & Şorodoc, L. (2019). Acute cardiac dyspnea in the emergency department: diagnostic value of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and galectin-3. *J Int Med Res.* 47(1). 159-172.
 158. Jorrani, S.A., Prabhu, S.D., & Valdes, R. Jr. (2004). Strategies for developing biomarkers of HF. *Clin Chem.*50.265-78.
 159. Jourdain, P., Plichart, M., Orvoën, G., Quinquis, L...Hanon, O. (2017). Brain natriuretic peptide usefulness in very elderly dyspnoeic patients: the BED study. *Eur J Heart Fail.* 19(4). 540-548.
 160. Kanazawa, H., Kurihara, N., Hirata, K., Kudoh, S., Fujii, T., Tanaka, S., & Takeda, T. (1995). Angiotensin II stimulates peptide leukotriene production by guinea pig airway via the AT1 receptor pathway. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*52 (4).241-244.
 161. Kastl, S.P. (2011). Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*31.2080–2089.
 162. Kawai, K., Hata, K., & Tanaka, K. (2004). Attenuation of biological compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am. J. Cardiol.*93.719-723.
 163. Koch, A., Voigt, S., Sanson, E., Dückers, H., Horn, F...Tacke, F. (2011). Prognostic value of circulating amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in critically ill patients. *Crit Care.* 15 (1). R45.(електронне видання) doi:10.1186/cc10007
 164. Koizumi, M., Watanabe, H., & Kaneko, Y. (2012). Impact of obesity on plasma B-type natriuretic peptide levels in Japanese community-based subjects. *Heart Vessels.*27 (3).287-294.

165. Koukoui François, Desmoulin Franck, Galinier Michel, Barutaut Manon, Celine Caubère, Maria Francesca Evaristi, Gurbuz Murat, Rudolf De Boer, Matthieu Berry, Fatima Smih & Philippe Rouet. (2015). The Prognostic Value of plasma Galectin-3 in Chronic Heart Failure Patients in maintained when treated with Mineralocorticoid receptor antagonists. *PLOS ONE*. 3.1-10.
166. Krishnan, R., Sekar, D., Karunanithy, S. & Subramaniam, S. (2016). Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes & Diseases*. 3(2).159–163.
167. Kruger, S., Graf, J., Kunz, D., Stickel, T., Hanrath, P. & Janssens, U. (2002). Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 40.718-722.
168. Lala, R.I., Lungeanu, D., Darabantiu, D., Pilat, L. & Puschita, M. (2018). Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. *Herz*. 43 (2). 146-155.
169. Lang, C.C., Prasad, N. & McAlpine, H.M. (1994). Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am. J. Physiol*. 127.1635-1636.
170. Layla A. Mohammed, Heba S. Gafar & Neama R. Hussien. (2014). Galectin-3 as Early Detector of Heart Failure in Children with Congenital Acyanotic Heart Disease. *Clinical Medicine and Diagnostics*. 4(5).90-98.
171. Lee, K.H., Kim, J.Y., Koh, S.B., Lee, S.H., Yoon, J. & Han, S.W. (2010). N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Levels in the Korean General Population. *Korean Circ J*. 40(12).645–650.
172. Lenzen, M.J., Padwal, R., McAlister, F.A., McMurray, J.J...Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). (2014). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)*. 38(8). 1110-1114.
173. Levin, E.R., Gardner, D.G. & Samson, W.K. (1998). Natriuretic Peptides. *N.Eng.J.Med*. 339.321-328.
174. Levy, D., Ho, J.E., Lyass, A., Courchesne, P... Larson, M.G. (2018). Protein

- Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community. J Am Heart Assoc. 13. 7(14).
175. Lim, T.K., Collinson, P.O., Celik, E., Gaze, D. & Senior, R. (2007). Value of primary care electrocardiography for the prediction of left ventricular systolic dysfunction in patients with suspected heart failure. Int. J. Cardiol. 115. 73-74.
 176. Lin, Q., Fu, F., Chen, H. & Zhu, B. (2012). Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. Respiratory Medicine. 106 (9). 1268-1277.
 177. Lin, Y.H., Lin, L.Y., Wu, Y.W., Chien, K.L., Lee, C.M...Chen, M.F. (2009). The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. Clin Chim Acta. 409. 96-99.
 178. Loesch, D.J. (1983) Quantitative dermatoglyphics. Oxford monographs on medical genetics. Oxford, New York, Toronto: Oxford university Press.
 179. Logeart, D., Thabut, G., Jourdain, P., Chavelas, C., Beyne, P... Solal, A.C. (2004). Predischage B type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re admission after decompensated heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 43. 635—641.
 180. Lok, D., van der Meer, P., de La Porte, P.B., Van Wijngaarden, J., Hillege, H.L...van Veldhuisen, D.J. (2010). Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Clin Res Cardiol. 99 (5). 323-328.
 181. Luminata PILAT, MD. (2015). Galectin-3 in heart failure pathology - “another brick in the wall”? Acta Cardiol. 70(3). 323-331.
 182. Lupon J, de Antonio M, Vila J, et al. (2014). Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator). PLoS ONE. 9(1). (*электронный ресурс*). doi: 10.1371/journal.pone.0085466.
 183. Macdonald, M.R., Ulf Dahlström MD, PhD, Nadia Aspromonte MD, Patrick Jourdain MD, Alan Maisel MD, Christian Mueller MD and Roberto Valle MD. (2008). B-Type Natriuretic Peptide: Application in the Community. Congestive Heart Failure. 14. 12–16.

184. Maeda, K., Tsutamoto, T., Wada, A., Hisanaga, T. & Kinoshita, M. (1998). Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am.Heart J.*135.825-832.
185. Mair, J. (2008). Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin. Chem. Lab. Med.*46.1507-1514.
186. Maisel, A., Muller, C., Adams, K. Jr., Anker, S.D., Aspromonte, N... Braunwald, E. (2008). State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.*10.824-839.
187. Maisel, A., Krishnaswamy, P., Nowak, R., McCord, J., Hollander, J.E... Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. (2002). Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *E Engl J Med.*347.161-167.
188. Maisel, A.S. (2011). Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58 (18).1890-1892.
189. Maisel, A.S., Koon, J., Krishnaswamy, P., Kazenegra, R., Clopton, P... De Maria, A. (2001). Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am.Heart J.* 141.367-374.
190. Mavalwala, J. (1978). A methodology for dermatoglyphics – Fingers and Palms. In *Dermatoglyphics: An international perspective*. Mouton Publishers. The Hague, Paris.
191. McCullough, P., Nowak, R., McCord, J., Judd E. Hollander, Howard C. Herrmann...Alan S. Maisel (2002). B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure. *Circulation.*106.198-204.
192. McDonagh, T., Cunningham, A.D., Morrison, C.E., McMurray, J.J., Ford, I., Morton, J.J. & Dargie, H.J. (2001). Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart.*86.21-26.
193. McLaren, J.E., Michael, D.R., Salter, R.C., Miller, A.M., Liew, F.Y... Ramji, D.P. (2010). IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J.Immunol.*185.1222–1229.

194. McMurray, J.J., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Zeiher, A., ESC Committee for Practice Guidelines. (2012). ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC/ S.D. *Eur Heart J.* 33 (14). 1787-1847.
195. Miller, A.M., Xu, D., Asquith, D.L., Denby, L., Li, Y., Sattar, N., Baker, A.H., McInnes, I.B. & Liew, F.Y. (2008). IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J.Exp.Med.* 205 (2).339–346.
196. Miller, A.M. (2011). Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm.* 26.8-22.
197. Milting, H., Ellinghaus, P., Seewald, M., Kruska, L., El Banayosy, A...Kramer, F. (2008). Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant.* 27.589–596.
198. Morrow, D.A. & de Lemos, J.A. (2007). Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers, *Circulation.* 115.949–52.
199. Motiwala, S.R. & Januzzi, J.L.Jr. (2013). The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 93 (1). 57-67.
200. Motiwala, S.R., Szymonifka, J., Belcher, A., Gaggin, H.K., Bhardwaj, A...Januzzi, J.L. (2013). Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur. J. Heart Fail.* 15 (10). 1157-1163.
201. Mottl, A.K., Shoha, D.A. & Nort, K.E. (2008). Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: A HuGE review. *Genetics in Medicine.* 10.560–574.
202. Mukoyama, M., Nakao, K., Hosoda, K., Jougasaki, M., Obata, K...Yasue H.

- (1991). Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 87. 1402-1412.
203. Nachtigal, M., Ghaffar, A. & Mayer, E.P. (2008). Galectin-3 gene inactivation reduces atherosclerotic lesions and adventitial inflammation in ApoE-deficient mice. *Am J Pathol.* 172(1). 247-55.
204. Nair, N., Kumar, S., Gongora, E. & Gupta, S. (2013). Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 376 (1/2). 33-40.
205. Nakamura, M., Endo, H., Nasu, M., Arakawa, N., Segawa, T. & Hiramori, K. (2002). Value of plasma B-type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in Japanese population. *Heart.* 87.131-135.
206. Neeland, I.J., Drazner, M.H., Berry, J.D., McGuire, D.K., Omland, T...de Lemos, J.A. (2013). Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 61. 187-195.
207. Nicholls, M.G. & Richards, A.M. (2007). Disease monitoring of patients with chronic heart failure. *Heart.* 93 (4). 519-523.
208. Nielsen, L.S., Svanegaard, J., Klitgaard, N.A. & Egeblad, H. (2004). N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail.* 6.63-70.
209. Novoyatleva, T., Janssen, W., Wietelmann, A., Schermuly, R.T. & Engel, F.B. (2004). TWEAK/Fn14 axis is a positive regulator of cardiac hypertrophy. *Cytokine.* 64(1). 43-45.
210. O'Hanlon, R., O'Shea, P., Ledwidge, M., Phelan, D., Cunningham, S. & McDonald, K. (2007). The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail.* 13(1).50-55.
211. Oladipo, G.S., Osogba, I.G. & Bobmanuel, I. (2012). Palmar Dermatoglyphics in Essential Hypertension Amongst Rivers Indigenes. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences.* 4 (12). 6300-6305.

212. Omland, T., Aakvaag, A. & Vik-Mo, H. (1996). Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart*.76.232-237.
213. Ortlepp, J.R., Vosberg, H.P. & Reith, S. (2002). Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart*. 87(3). 270-275.
214. Passantino, A., Montillo, F. & Iacoviello, M. (2015) Predicting mortality in patients with acute heart failure: role of risk scores. *World J Cardiology*. 7. 902-11.
215. Paulus, W.J. & Tschope, C. (2013). A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 62(4). 263-271.
216. Pereira Ana Rita & Luiz Menezes Falcao. (2015). Galectin-3, a prognostic marker – and a therapeutic target? *Revista Portuguesa de Cardiologia*.34(3).201-208.
217. Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A.L...Verschuren, W.M.(2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 37 (29). 2315–2381.
218. Poch E, Gonzalez D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de La Sierra A. (2001). Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension*. 38. 1204–1209.
219. Pocock, S.J., Wang, D., Pfeffer, M.A., Yusuf, S., Michelson, E.L., Pieper, K.S...Granger, C.B. (2006). Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart*. 27.65—75.
220. Poirier, O., Georges, J.L. & Ricard, S. (1998). New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. *Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde*. *J Hypertens*.10.1443-1447.

221. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Ruschitzka, F., Rutten, F.H., van der Meer, P...ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 128. 1-85.
222. Potter, L.R., Abbey-Hosch, S. & Dickey, D.M. (2006). Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions. *Endocrine Reviews*. 27. 47-72.
223. Prasad, N., Bridges, A.B. & Lang, C.C. (1997). Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am.Heart J*. 133. 477-479.
224. Qiu-Sheng Yin, Bing Shi, Lan Dong & Lei Bi. (2014). Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol*. 11 (1). 79–82.
225. Radu I. LALA, MD; Maria PUSCHITA, MD; Dan DARABANTIU, MD; Ravi V. Shah, Annabel A. Chen-Tournoux...Michael H. Picard. (2010). Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 12. 826-832.
226. Reifenberg, K., Lehr, H.A., Torzewski, M., Wenzel, P., Münzel, T...Löhler, J. (2007). Interferon-gamma induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice. *Am J Pathol*. 171. 463–472.
227. Roig, E., Perez-Villa, F., Morales, M., Jiménez, W., Orús, J., Heras, M...Sanz G. (2000). Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 21(1). 53-57.
228. Rudragouda, S.B., Purnima, J.P., Gavishidpa, J.P., Balappa M. Bannur, Patil, B.G., Nagaraj S. Mallashetty & Ishwar B. Bagoji (2013). Study of palmar dermatoglyphics in patients with essential hypertension between the age group of 20-50 years. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2 (4). 773-779.
229. Ruzhanskaya V.O. (2018). 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*. 31. 29-36. *(Здобувачем проведено)*

обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

230. Ruzhanskaya V.O., Sivak V.G., Sakovych O.O. & Zhebel V.M. (2018). 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. 24 (2). 14-21. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
231. Ruzhanskaya V.O., Sivak V.G., Polishchuk T. V. & Zhebel V.M. (2018). 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. 33. 30-35. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
232. Ruzhanskaya V.O., Sivak V.G., Sakovych O.O., Pashkova J.P. & Zhebel V.M. (2018). Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. Biomedical research & therapy. 5. 2633-2644. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
233. Sarki, A.M., Nduka, C.U., Stranges, S., Kandala, N.B. & Uthman, O.A. (2015). Prevalence of hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 94(50): e1959. *(електронне видання)*. doi: 10.1097/MD.0000000000001959.
234. Sasaki, S., Bao, Q. & Hughes, R.C. (1999). Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy1.1 antibodies. J Pathol. 187:481–489.
235. Schaumann, B. & Alter, M. (1976). Dermatoglyphics in Medical Disorders. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York.
236. Selvais, P.L., Donckier, J.E., Robert, A., Ketelslegers, J.M...Rousseau, M.F. (1998). Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: Influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. Eur. J. Clin. Invest. 28. 636-642.

237. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. (1998). Congestive heart failure in the community a study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 98. 2282-2289.
238. Seven E, Husemoen LN, Ibsen H, et al. (2015). Higher serum concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide associate with prevalent hypertension whereas lower associate with incident hypertension. *PLoS One*. 10 (2).1–13.
239. Shandel SA, Koval SN, & Karachentsev YuI. (2005). Features of dermatoglyphics in hypertensive disease. *Problems of endocrine pathology. Medical Scientific Practical Journal*. 2. 46-55.
240. Sharma, U.C., Pokharel, S., van Brakel, T.J., Crijns, H.J., Gabius, H.J., Maessen, J... Pinto, Y.M. (2004). Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 110 (19). 3121-3128.
241. Sheikhani, H., Babae, M.A., Aslani, A. & Daryanoosh, F. (2009). Effect of Professional Exercises on Brain Natriuretic Peptide. *Iranian Cardiovascular Research Journal*. 3 (4). 212-216.
242. Shigematsu, Y., Hamada, M., Ohtsuka, T., Hidetoshi Hashida, Shuntaro Ikeda, Taishi Kuwahara, Yuji Hara, Koji Kodama & Kunio Hiwada. (1998). Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 11.1171–1177.
243. Shigemitsu, Y., Hamada, M., Mukai, M., Matsuoka, H., Sumimoto, T. & Hiwada, K. (1995). Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hypertens*. 13.155–160.
244. Smith, H., Pickering, R.M., Struthers, A.D., Simpson, I. & Mant, D. (2000). Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: Observational study. *BMJ*. 320.906-908.
245. Stolen Craig M., PhD, Aram Adourian, PhD, Timothy E. Meyer, PhD, Kenneth M. Stein, MD & Scott D. Solomon, MD. (2014). Plasma Galectin-3 and Heart Failure Outcomes in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator

- Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *Journal of Cardiac Failure*. 20 (11).793-799.
246. Suarez Gabriela & Gary Meyerrose. (2014). Heart failure and galectin-3. *Annals of Translational Medicine*. 2(9). 86-92.
 247. Sumeet Gupta, Bimal K. Agrawal, Prabodh, K. & Rajesh Kumar Goel. (2011). Prevalence and predictors of essential hypertension in the rural population of Haryana, India: an hospital based study. *Journal of Rural and Tropical Public Health*. 10. 29-34.
 248. Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., Nieminen, M.S., Piérard, L...Remme, W.J. (2005). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*. 26 (11). 1115-1140.
 249. Takami, S., Katsuya, T., Rakugi, H., Sato, N., Nakata, Y., Kamitani, A., Miki, T., Higaki, J. & Ogihara, T. (1998). Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens*. 11(3). 316-321.
 250. Tidy, C. (2015). Brain Natriuretic Peptide. *Patients*. 23. 1-4.
 251. Tiret, L.,Blanc, H., Ruidavets, J.B., Mallet C., Poirier O., Plouin P.F... Cambien, F. (1998). Gene polymorphisms of the rennin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: PEGASE study. *Project d'Etude des Genes de l'Hypertension Arterielle Severe a Moderee Essentielle*. *J Hypertens*.16.37-44.
 252. Tjogen, T.B., Fla, A. & Kjeldsen, S.E. (2009). High heart rate as predictor of essential hypertension: the hyperkinetic state, evidence of prediction of hypertension, and hemodynamic transition to full hypertension. *Prog. Cardiovasc Dis*. 52. 20-25.
 253. Tschope, C., Kaner, M., Westermann, D., Gaub, R., Poller, W.C. & Schultheiss, H.P. (2005). The role of NT-proBNP in the diagnostic of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*.26(21).2277-2284.
 254. Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., Horie, H., Sugimoto, Y...Kinoshita, M. (1999). Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and

mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.* 20.1799-1807.

255. Umana, U.E., Netete, B.V., Timbuak, J.A. & Sunday Abraham Musa. (2014). Dermatoglyphics and Cheiloscopy Pattern in Hypertensive Patients; A Study in Ahmadu Bello University Teaching Hospital, Zaria, Nigeria and Environs. *International Journal of Scientific and Research Publications.* 4 (5). 1-5.
256. Valle, R., Aspromonte, N., Carbonieri, E., D'Eri, A., Feola, M...Milani, L. (2008). Fall in readmission rate for heart failure after implementation of B-type natriuretic peptide testing for discharge decision: A retrospective study. *Int J Cardiol.* 126(3).400-406.
257. van Kimmenade, R.R., Januzzi, J.L. Jr., Ellinor, P.T., MacRae, C.A., Menheere, P.P...Pinto, Y.M. (2006). Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 48. 1217–1224.
258. Van Kimmenade, R.R.J, Pinto, Y.M., Bayes-Genis, A., Lainchbury, J.G., Richards, A.M. & Januzzi, J.L. Jr. (2006). Usefulness of intermediate aminoterminal pro-brain natriuretic peptide concentration for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol.* 98. 386-90.
259. van Linthout, S., Miteva, K. & Tschope, C. (2014). Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovasc. Res.* 102(2). 258-269.
260. Vavuranakis, M., Kariori, M.G., Kalogeras, K.I., Vrachatis, D.A., Moldovan, C., Tousoulis, D. & Stefanadis, C. (2012). Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases. *Curr. Med. Chem.* 19 (16). 2485-2496.
261. Vlassara, H., Li, Y.M., Imani, F., Wojciechowicz, D., Yang, Z., Liu, F.T. & Cerami, A. (1995). Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. *Mol Med.* 1.634-646.
262. Walter J. Paulus, Carsten Tschope, Sanderson, J.E., Dickstein, K., Fraser, A.G...Brutsaert, D.L. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection

- fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 28. 2539-2550.
263. Walter J Paulus, MD, PhD (Chairman), Cardiovascular, Center, Aalst, Belgium, Dirk L. Brutsaert, MD, PhD, Thierry C. Gillebert, MD... Ajay M. Shah. European Study Group on Diastolic Heart Failure. (1998). How to diagnose diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 1. 990-1003.
 264. Waltham, M.A. (2013). Galectin-3, a novel biomarker for additional heart failure risk stratification. *Laboratory corporation of America.* 2. 44-45.
 265. Wang, J.L., Li, Xi, Hao, P.P., Feng, Xu, Chen, Y.G. & Yun Zhang. (2010). Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 11 (2). 127-135.
 266. Wang, T., Larson, M., Levy, D., Omland, T., Wolf, P.A...Vasan, R.S. (2004). Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *New Engl J Med.* 350.655-663.
 267. Wang, T.J., Larson, M.G., Keyes, M.J., Levy, D., Benjamin, E.J. & Vasan, R.S. (2007). Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation.* 15(11). 1345-1353.
 268. Wang, W.Y., Zee, R.Y. & Morris, B.J. (1997). Associations of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clin. Genet.* 51.31-34.
 269. Warren, H.R., Evangelou, E., Cabrera, C.P., Gao, H., Ren, M. & Liu, C. (2017). Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature Genetics.* 49(3). 403-415.
 270. Wasserman A, Ben-Shoshan J, Entin-Meer M, Sofia Maysel-Ayslender, Guzner-Gur, H. & Gad Keren. (2012). Interleukin-33 augments Treg cell levels: A flawed mechanism in atherosclerosis. *Isr. Med. Assoc.J.* 14.620–623.
 271. Weigert, J., Neumeier, M., Wanninger, J., Bauer, S., Farkas, S., Scherer, M.N...Buechler, C. (2010). Serum Galectin-3 Is Elevated in Obesity and Negatively Correlates with Glycosylated Hemoglobin in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 95(3). 1404–1411.

272. Whipple I. (1904). The ventral surface of the mammalian chitidium, with especial reference to the conditions found in man. *Z. Morphol. und Anthropol.* 7 (1).261-368.
273. Wilson Grandin E., Petr Jarolim, Sabina A. Murphy, Lea Ritterova, Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald & David A. Morrow. (2012). Galectin-3 and the Development of Heart Failure after Acute Coronary Syndrome: Pilot Experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clinical Chemistry.* 58(1). 267-273.
274. Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J... Westlake C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 8. 136(6). 137-161.
275. Volpe, M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. (2014). *Int J Cardiology.* 176. 630-39.
276. Zhang, P. & Xinchu, Li. (2017). Genetic determinants of myocardial dysfunction. *Med. Genet.* 54. 1-10.
277. Zhang, W., Wang, L., Chen, Y., Tang, F., Xue, F. & Zhang, C. (2015). Identification of hypertension predictors and application to hypertension prediction in an urban Han Chinese population: a longitudinal study, 2005-2010. *Preventing chronic disease.* 12. 150-192.
278. Zhu, X., Chang, Y.C., Yan, D., Weder, A., Cooper, R., Luke, A., Kan, D. & Chakravarti, A. (2003). Associations between hypertension and genes in the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 41. 1027–1034.

Додаток А

Список публікацій 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 AT1R. Проблеми екології та медицини. 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. Рациональна 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).*

Додаток Б

Відомості про апробацію

Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей на:

XV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, 2014р.), на науково-практичних конференцій «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.

Додаток В
Карта обстеження № _____

Лікувальний заклад _____
Історія хвороби № _____ Дата поступлення _____ Дата виписки _____

Клінічний діагноз:

Основний _____

Ускладнення _____

Супутній _____

Паспортна частина

П. І. П. _____

Дата народження _____ Місце народження _____

Місце проживання _____

Дані анамнезу

1. Проф. шкідливості: так -1, ні - 2, тривалість їх впливу _____
2. Фактори ризику ГХ:
 1. Перевантаження: так -1, ні - 2, розумові - 3, фізичні - 4 _____
 2. Підвласність стресу: так -1, ні - 2, _____
 3. Спадковість: батько - 1, мати - 2, брат - 3, сестра - 4, батько-дід - 5, батько-баба - 6, мати-дід - 7, мати-баба - 8, родичі батька - 9, родичі матері - 10.
 4. Ожиріння: так -1, ні - 2, ступінь _____
 5. Гіподинамія: так -1, ні - 2, _____
 6. Паління: так -1, ні - 2, частота _____ кількість _____
 7. Алкоголь: так -1, ні - 2, частота _____ кількість _____
 8. Надмірне вживання солі (> 3,5 г/добу): так -1, ні - 2 _____
3. Наявність хвороб:
 1. хвороби нирок: так -1, ні - 2
 2. ендокринна патологія: так -1, ні - 2
 3. ревматичні та вроджені вади серця: так -1, ні - 2,
 4. травми або хвороби головного мозку: так -1, ні - 2,

Зріст, см _____ Вага, кг _____ ІМТ _____

Клінічні дані

Симптом	при огляді	Результат
Головний біль	так -1, ні - 2	
Головокружіння	так -1, ні - 2	
Мушки перед очима	так -1, ні - 2	
Болі в ділянці серця	так -1, ні - 2	
Серцебиття	так -1, ні - 2	
Похитування при ході	так -1, ні - 2	
Неврологічні розлади	так -1, ні - 2	
Важкість при навантаженні	так -1, ні - 2	
Важкість у спокої	так -1, ні - 2	
Набряки ніг	так -1, ні - 2	
Збільшення печінки	так -1, ні - 2	
Пульс, нормо-ритмічний уд/хв.	так -1, ні - 2	
Тони серця: 1 т. верхівка—посил.—1, посл.—2		
2 т. — акцент на аорті	так -1, ні - 2	
Легені:		
дихання везикулярне	так -1, ні - 2	
хрипи	так -1, ні - 2	
АТ, мм.рт.ст.	САТ	
	ДАТ	

Лабораторні дані

Показник	
Заг. холестерин, ммоль/л	
Тригліцериди, ммоль/л	
ЛПНЩ	
ЛПДНЩ	
ЛПВЩ	

Загальний аналіз крові	ер- % мон- 10 ⁹ /л	10 ¹² /л, Нб- %, лімф- г/л, КП- %, еоз- %, лейко- 10 ⁹ /л, пал- %, сегм- мм/год, тромб-
Загальний аналіз сечі	р-я- ер-	ПВ- в п/з, лейко- в п/з, циліндри- білок- в п/з, глюкоза- еп- в п/з
Цукор крові, ммоль/л		
Протромбіновий індекс, %		
Креатинін, ммоль/л		
Сечовина, ммоль/л		
К, ммоль/л		
Na, ммоль/л		
Загальний білок, г/л		
АЛТ, од/л		
АСТ, од/л		
Білірубін загальний, ммоль/л		
Генотип гена АТ1-Р		
Галектин-3, нг/мл		
МНП, пг/мл		
Галектин-3 після лікування, нг/мл		
МНП після лікування, пг/мл		

ЕКГ заключення

УЗД серця

Ознака		Через 6 міс.	
ЛШ	КСР, см		
	КСО, мм ³		
	КДР, см		
	КДО, мм ³		
	ТЗСЛШД, см		
	ТМШПД, см		
ФВ, %			
S, %			
ВТС, ум.од.			
Маса міокарду ЛШ, г			
Індекс ММЛШ			
Мітральний клапан			
Трикуспідальний клапан			
ЛП, см			
ПП, см			
Діаметр аорти, см			
Розкриття АК, см			
Аортальний клапан			
Е/А			
Т дес, сек.			
IVRT, сек			
Тип трансмітрального кровотоку			

Аспірант кафедри внутрішньої медицини
мед. фак-ту № 2, лікар-кардіолог
ВМКЦ ЦР
Науковий керівник,
завідувач кафедри внутрішньої медицини
мед. фак-ту № 2, д. мед. н., професор
Начальник медичної частини
ВМКЦ ЦР полковник м/с,
к.мед.н.

_____ В.О. Ружанська

_____ В.М. Жебель

_____ І.П. Мельник

Додаток Д

Допоміжні таблиці до розділу 3

Таблиця Д.1.

**Рівні плазмової концентрації галектину-3 та МНУП у представників
контрольної групи у різних вікових періодів**

Групи	Рівень галектину-3 у гомозигот АА, нг/мл	Рівень галектину-3 у носіїв алелі С, нг/мл	Рівень МНУП у гомозигот АА, пг/мл	Рівень МНУП у носіїв алелі С, пг/мл	р
40 - 45 років	4,96 ± 0,37 (n=20) (1)	5,33 ± 0,35 (n=12) (5)	16,05 ± 1,05 (n=20) (9)	19,88 ± 1,21 (n=12) (13)	p ₅₋₁ <0,05 p ₁₃₋₉ <0,05
46 – 50 років	6,56 ± 0,35 (n=5) (2)	8,23 ± 0,46 (n=2) (6)	19,34 ± 1,17 (n=5) (10)	24,77 ± 1,22 (n=2) (14)	p ₆₋₂ <0,05 p ₁₄₋₁₀ <0,05
51 – 55 років	7,87 ± 0,39 (n=15) (3)	9,23 ± 0,47 (n=11) (7)	22,82 ± 1,11 (n=15) (11)	28,75 ± 1,22 (n=11) (15)	p ₇₋₃ <0,05 p ₁₁₋₁₅ <0,05
56 – 60 років	9,21 ± 0,49 (n=9) (4)	11,09 ± 0,69 (n=5) (8)	25,9 ± 0,9 1,02 (n=9) (12)	29,21 ± 1,1 (n=5) (16)	p ₈₋₄ <0,05 p ₁₆₋₁₂ <0,05

Продовження таблиці Д.1.

Групи	Рівень галектину-3 у гомозигот АА, нг/мл	Рівень галектину-3 у носіїв алелі С, нг/мл	Рівень МНУП у гомозигот АА, пг/мл	Рівень МНУП у носіїв алелі С, пг/мл	р
1	2	3	4	5	6
р	$p_{2-1} < 0,05,$ $p_{3-1} < 0,05,$ $p_{3-2} < 0,05,$ $p_{4-1} < 0,05,$ $p_{4-2} < 0,05,$ $p_{4-3} < 0,05$	$p_{6-5} < 0,05,$ $p_{7-5} < 0,05,$ $p_{7-6} < 0,05,$ $p_{8-5} < 0,05,$ $p_{8-6} < 0,05,$ $p_{8-7} < 0,05$	$p_{10-9} < 0,05,$ $p_{11-9} < 0,05,$ $p_{11-10} < 0,05,$ $p_{12-9} < 0,05,$ $p_{12-10} < 0,05,$ $p_{12-11} < 0,05$	$p_{14-13} < 0,05,$ $p_{15-13} < 0,05,$ $p_{15-14} < 0,05,$ $p_{16-13} < 0,05,$ $p_{16-14} < 0,05,$ $p_{16-15} > 0,05$	

Додаток Е

Допоміжні таблиці до розділу 4

Таблиця Е.1.

Рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові у чоловіків з ГХ, при різному ІМТ

Групи	Рівень галектину- 3, нг/мл при ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	Рівень галектину- 3, нг/мл ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	Рівень галектину- 3, нг/мл ІМТ >30,0 кг/м ² (ожиріння)	Рівень МНУП, пг/мл при ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	Рівень МНУП, пг/мл при ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	Рівень МНУП, пг/мл при ІМТ >30,0 кг/м ² (ожиріння)	р
Чоловіки без ССЗ (n=79)	6,40 ± 0,36 (n=50) (1)	7,31 ± 0,27 (n=29) (4)	-	23,81 ± 0,78 (n=50) (9)	22,28 ± 0,94 (n=29) (12)	-	p ₄₋₁ <0,05 p ₁₂₋₉ >0,05

Продовження додатку Е.1.

1	2	3	4	5	6	7	8
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	21,01 ± 0,53 (n=28) (2)	23,44 ± 0,89 (n=21) (5)	25,74 ± 0,71 (n=13) (7)	78,46 ± 4,11 (n=28) (10)	76,99 ± 5,07 (n=21) (13)	75,79 ± 6,73 (n=13) (15)	p ₅₋₂ <0,05 p ₇₋₂ <0,05 p ₇₋₅ <0,05 p ₁₃₋₁₀ >0,05 p ₁₅₋₁₀ >0,05 p ₁₅₋₁₃ >0,05
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	34,61 ± 3,76 (n=4) (3)	47,31 ± 3,12 (n=21) (6)	56,63 ± 3,30 (n=25) (8)	197,52 ± 7,94 (n=4) (11)	179,38 ± 8,97 (n=21) (14)	158,08 ± 7,50 (n=25) (16)	p ₆₋₃ <0,05 p ₈₋₃ <0,05 p ₈₋₆ <0,05 p ₁₄₋₁₁ <0,05 p ₁₆₋₁₁ <0,05 p ₁₆₋₁₄ <0,05
p	p ₂₋₁ <0,001 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001	p ₅₋₄ <0,001 p ₆₋₄ <0,001 p ₆₋₅ <0,005	p ₈₋₇ <0,05	p ₁₀₋₉ <0,05 p ₁₁₋₉ <0,05 p ₁₁₋₁₀ <0,05	p ₁₃₋₁₂ <0,0001 p ₁₄₋₁₂ <0,0001 p ₁₄₋₁₃ <0,0001	p ₁₆₋₁₅ <0,05	

Таблиця Е.2.

**Структурно-функціональні показники міокарда та системної
гемодинаміки, а також рівні галектину-3 і МНУП у чоловіків з ГХ ІІІ стадії із
різним станом скорочувальної функції ЛШ, носіїв поліморфних варіантів гена
АТ1-Р, (М±m)**

Показники	1.Пацієнти гомозиготи АА, ФВ > 40 % (n=22)	2.Пацієнти гомозиготи АА, ФВ < 40 % (n=2)	3.Пацієнти носії алелі С, ФВ > 40 % (n=14)	4.Пацієнти носії алелі С, ФВ < 40 % (n=12)	p<0,05
1	2	3	4	5	6
Галектин-3, нг/мл	36,44 ± 1,20	47,16 ± 3,52	53,60 ± 4,69	68,08 ± 3,20	p _{2-1*} ; p _{4-3*} ; p _{3-1*} ; p _{4-2*}
МНУП, пг/мл	136,64 ± 5,88	199,43 ± 8,50	162,88 ± 6,85	216,29 ± 9,86	p _{2-1*} ; p _{4-3*} ; p _{3-1*} ; p _{4-2*}
ТЗСЛШ,см	0,94 ± 0,01	0,96 ± 0,01	1,19 ± 0,02	1,21 ± 0,03	p _{3-1#} ;p _{4-2#} ;p _{4-3*}
ТМШП,см	0,93 ± 0,01	0,95 ± 0,01	1,20 ± 0,02	1,22 ± 0,03	p _{3-1#} ;p _{4-2#} ;p _{4-3*}
ВТС,ум.од.	0,52 ± 0,03	0,48 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0,45 ± 0,001	-
Е/А,ум.од.	1,16 ± 0,15	1,08 ± 0,09	1,29 ± 0,12	1,18 ± 0,29	-
DT,мс	164,20 ± 14,40	173,84 ± 6,74	178,29 ± 10,72	182,11 ± 6,20	-
iММЛШ,г/м ²	179,96 ± 7,85	180,47 ± 8,79	192,89 ± 9,52	194,71 ± 8,21	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
ФВ,%	52,08 ± 0,32	39,31 ± 0,69	47,68 ± 0,41	36,10 ± 0,75	p _{2-1*} ;p _{3-1*} ;p _{3-2*} ; p _{4-1*} ; p _{4-3*} ;

Продовження таблиці Е.2.

Показники	1.Пацієнти гомозиготи АА, ФВ > 40 % (n=22)	2.Пацієнти гомозиготи АА, ФВ < 40 % (n=2)	3.Пацієнти носії алелі С, ФВ > 40 % (n=14)	4.Пацієнти носії алелі С, ФВ < 40 % (n=12)	p<0,05
1	2	3	4	5	6
ЛП,см	4,26 ± 0,02	4,57 ± 0,01	4,30 ± 0,07	4,62 ± 0,06	p ₃₋₁ *
САТ,мм рт. ст.	152,51 ± 2,21	169,95 ± 2,65	176,00 ± 1,96	187,79 ± 3,59	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
ДАТ,мм рт. ст.	98,71 ± 2,14	101,05 ± 1,95	107,00 ± 2,74	109,74 ± 2,31	p ₄₋₂ *

Примітки: * - різниця показників достовірна при (p<0,05)

Таблиця Е.3.

Рівні плазмової концентрації галектину-3 та МНУП у чоловіків з ГХ II і III стадії, при різних типах гіпертрофії ЛШ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р

Групи хворих	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	2	3	4	
1. Пацієнти з ГХ II ст. КГЛШ (n=44)	20,77 ± 0,56 (n=18)	25,82 ± 0,67 (n=26)	49,21 ± 1,39 (n=18)	82,31 ± 1,17 (n=26)	p ₂₋₁ ,p ₃₋₄
2. Пацієнти з ГХ II ст. ЕГЛШ (n=18)	21,99 ± 1,34 (n=7)	29,15 ± 1,00 (n=11)	53,59 ± 1,01 (n=7)	97,73 ± 1,20 (n=11)	p ₂₋₁ ,p ₃₋₄
3. Пацієнти з ГХ II ст. ПГЛШ (n=53)	25,33 ± 1,75 (n=25)	31,29 ± 0,57 (n=28)	50,78 ± 1,23 (n=25)	93,03 ± 1,48 (n=28)	p ₂₋₁ ,p ₃₋₄
4. Пацієнти з ГХ II стадії ВГЛШ (n=9)	32,91 ± 0,54 (n=4)	38,50 ± 0,38 (n=5)	49,14 ± 1,86 (n=4)	93,44 ± 1,87 (n=5)	p ₂₋₁ ,p ₃₋₄
5. Пацієнти з ГХ III ст. КГЛШ (n=18)	46,84 ± 2,05 (n=11)	55,16 ± 3,08 (n=7)	176,42 ± 3,05 (n=11)	198,08 ± 4,11 (n=7)	p ₂₋₁ , p ₃₋₄
6. Пацієнти з ГХ III ст. ЕГЛШ (n=32)	52,33 ± 3,15 (n=13)	61,60 ± 3,49 (n=19)	189,89 ± 6,69 (n=13)	208,90 ± 6,90 (n=19)	p ₂₋₁ ,p ₃₋₄
7. Пацієнти з ГХ III ст. ПГЛШ (n=15)	44,37 ± 3,26 (n=7)	55,55 ± 3,90 (n=8)	156,10 ± 5,82 (n=7)	180,57 ± 7,05 (n=8)	p ₂₋₁ ,p ₃₋₄
8. Пацієнти з ГХ III ст. ВГЛШ (n=35)	50,82 ± 3,74 (n=17)	62,16 ± 3,93 (n=18)	193,06 ± 7,10 (n=17)	213,40 ± 7,29 (n=18)	p ₂₋₁ ,p ₃₋₄

Продовження таблиці Е.3.

Групи хворих	1. Рівень галактину-3 у гомозигот АА, нг/мл	2. Рівень галактину-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	2	3	4	
9. Пацієнти з ГХ ІІІ ст. і ФВ > 40 % з КГЛШ (n=15)	42,14 ± 3,19 (n=11)	55,91 ± 3,97 (n=4)	172,83 ± 5,94 (n=11)	198,98 ± 5,96 (n=4)	p ₂₋₁ , p ₃₋₄
10. Пацієнти з ГХ ІІІ ст. та ФВ > 40 % з ЕГЛШ (n=21)	48,44 ± 1,65 (n=11)	59,84 ± 2,11 (n=10)	191,03 ± 4,45 (n=11)	212,95 ± 2,65 (n=10)	p ₂₋₁ , p ₃₋₄
11. Пацієнти з ГХ ІІІ ст. та ФВ > 40 % з ПГЛШ (n=14)	46,80 ± 1,07 (n=12)	59,45 ± 2,75 (n=2)	186,12 ± 4,11 (n=12)	212,90 ± 5,10 (n=2)	p ₂₋₁ , p ₃₋₄
12. Пацієнти з ГХ ІІІ ст. та ФВ > 40 % з ВГЛШ (n=22)	55,37 ± 3,17 (n=10)	66,04 ± 3,43 (n=12)	199,97 ± 4,93 (n=10)	217,60 ± 5,54 (n=12)	p ₂₋₁ , p ₃₋₄
13. Пацієнти з ГХ ІІІ ст. та ФВ < 40 % з КГЛШ (n=3)	60,37 (n=1)	67,47 ± 2,45 (n=2)	177,47 (n=1)	198,05 ± 6,34 (n=2)	p ₂₋₁ , p ₃₋₄
14. Пацієнти з ГХ ІІІ ст. та ФВ < 40 % з ЕГЛШ (n=11)	65,24 (n=1)	74,91 ± 3,20 (n=10)	191,87 (n=1)	217,97 ± 7,29 (n=10)	p ₂₋₁ , p ₃₋₄
15. Пацієнти з ГХ ІІІ ст. та ФВ < 40 % з ПГЛШ (n=1)		73,39 (n=1)		200,36 (n=1)	
16. Пацієнти з ГХ і ХСН та ФВ < 40 % з ВГЛШ (n=13)	73,36 ± 3,37 (n=2)	83,89 ± 3,56 (n=11)	207,03 ± 6,62 (n=2)	229,20 ± 7,80 (n=11)	p ₂₋₁ , p ₃₋₄

Продовження таблиці Е.3.

Групи хворих	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	2	3	4	
p<0,05	p ₅₋₁ ; p ₆₋₂ ; p ₇₋₃ ; p ₈₋₄ ; p ₁₃₋₉ ; p ₁₄₋₁₀ ; p ₁₅₋₁₁	p ₅₋₁ ; p ₆₋₂ ; p ₇₋₃ ; p ₈₋₄ ; p ₁₃₋₉ ; p ₁₄₋₁₀ ; p ₁₅₋₁₁	p ₅₋₁ ; p ₆₋₂ ; p ₇₋₃ ; p ₈₋₄ ; p ₁₃₋₉ ; p ₁₄₋₁₀ ; p ₁₅₋₁₁	p ₅₋₁ ; p ₆₋₂ ; p ₇₋₃ ; p ₈₋₄ ; p ₁₃₋₉ ; p ₁₄₋₁₀ ; p ₁₅₋₁₁	

Таблиця Е.4.

Рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові у хворих на ГХ з різними типами порушень діастолічної функції 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	2	3	4	
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)					
1. Хворі з нормальним типом ТМК (n=42)	19,07 ± 0,68 (n=20)	24,59 ± 0,65 (n=22)	47,14 ± 1,31 (n=20)	99,50 ± 1,96 (n=22)	p ₂₋₁ p ₃₋₄
2. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=18)	25,61 ± 0,84 (n=8)	36,24 ± 1,23 (n=10)	51,55 ± 1,69 (n=8)	92,67 ± 1,40 (n=10)	p ₂₋₁ p ₃₋₄
3. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=2)	23,96 (n=1)	35,25 (n=1)	48,30 (n=1)	87,20 (n=1)	
Пацієнти з ГХ III стадії та ФВ > 40 % (n=36)					
4. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=7)	34,40 ± 2,05 (n=5)	45,08 ± 1,85 (n=2)	148,49 ± 2,07 (n=5)	193,68 ± 2,55 (n=2)	p ₂₋₁ p ₃₋₄

Продовження таблиці Е.4.

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<0,0 5
	1	2	3	4	
5. Хворі з псевдонормал ьним типом ТМК (n=29)	37,08 ± 2,11 (n=17)	59,18 ± 3,26 (n=12)	154,38 ± 5,36 (n=17)	203,78 ± 6,83 (n=12)	p ₂₋₁ p ₃₋₄
Пацієнти з ГХ ІІІ стадії та ФВ < 40 % (n=14)					
6. Хворі з гіпертрофічн им типом ТМК (n=2)		56,32 ± 3,97 (n=2)		206,32 ± 4,97 (n=2)	
7. Хворі з псевдонормал ьним типом ТМК (n=7)	42,80 (n=1)	51,49 ± 2,72 (n=6)	161,35 (n=1)	208,37 ± 5,26 (n=6)	p ₂₋₁ p ₃₋₄
8. Хворі з рестриктивни м типом ТМК (n=5)	48,49 (n=1)	67,88 ± 3,02 (n=4)	174,49 (n=1)	220,88 ± 2,92 (n=4)	p ₂₋₁ p ₃₋₄
p<0,05	p ₂₋₁ ; p ₄₋₃ ; p ₇₋₅ ; p ₈₋₁ ; p ₈₋₂ ; p ₈₋₄ ; p ₈₋₅ ; p ₇₋₁ ; p ₇₋₂ ; p ₇₋₄ ; p ₇₋₅ ; p ₅₋₁ ; p ₅₋₂ ; p ₅₋₃ ; p ₄₋₁ ; p ₄₋₂ ; p ₄₋₃ ; p ₃₋₁	p ₂₋₁ ; p ₄₋₃ ; p ₇₋₅ ; p ₈₋₁ ; p ₈₋₂ ; p ₈₋₄ ; p ₈₋₅ ; p ₇₋₁ ; p ₇₋₂ ; p ₇₋₄ ; p ₇₋₅ ; p ₅₋₁ ; p ₅₋₂ ; p ₅₋₃ ; p ₄₋₁ ; p ₄₋₂ ; p ₄₋₃ ; p ₃₋₁	p ₂₋₁ ; p ₄₋₃ ; p ₇₋₅ ; p ₈₋₁ ; p ₈₋₂ ; p ₈₋₄ ; p ₈₋₅ ; p ₇₋₁ ; p ₇₋₂ ; p ₇₋₄ ; p ₇₋₅ ; p ₅₋₁ ; p ₅₋₂ ; p ₅₋₃ ; p ₄₋₁ ; p ₄₋₂ ; p ₄₋₃ ; p ₃₋₁	p ₂₋₁ ; p ₄₋₃ ; p ₇₋₅ ; p ₈₋₁ ; p ₈₋₂ ; p ₈₋₄ ; p ₈₋₅ ; p ₇₋₁ ; p ₇₋₂ ; p ₇₋₄ ; p ₇₋₅ ; p ₅₋₁ ; p ₅₋₂ ; p ₅₋₃ ; p ₄₋₁ ; p ₄₋₂ ; p ₄₋₃ ; p ₃₋₁	

Таблиця Е.5.

**Структурно-функціональні показники міокарда та системної
гемодинаміки у чоловіків без ССЗ та хворих на ГХ, носіїв поліморфних
варіантів гена АТ1-Р, (М±m)**

Показники	1. Чоловіки без СС патології, гомозиготи АА (n=49)	2. Чоловіки без СС патології, носії алелі С (n=30)	3. Пацієнти з ГХ II стадії, гомозиготи АА (n=29)	4. Пацієнти з ГХ II стадії, носії алелі С (n=33)	p
	1	2	3	4	
КДР, см	4,38 ± 0,04	4,48 ± 0,05	4,92 ± 0,06	4,96 ± 0,07	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ #
КСР, см	2,83 ± 0,04	2,90 ± 0,05	3,21 ± 0,07	3,41 ± 0,06	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ #
ТЗСЛШ, см	0,94 ± 0,01	0,96 ± 0,01	1,19 ± 0,02	1,21 ± 0,03	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
ТМШП, см	0,93 ± 0,01	0,95 ± 0,01	1,20 ± 0,02	1,22 ± 0,03	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
ВТС, ум. од.	0,42 ± 0,004	0,43 ± 0,005	0,49 ± 0,01	0,50 ± 0,01	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #
іММЛШ, г/м ²	79,23 ± 2,33	80,56 ± 2,55	137,40 ± 6,56	139,32 ± 4,58	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ #
іКДО, мл/м ²	44,71 ± 1,04	46,44 ± 1,36	56,57 ± 1,65	59,03 ± 1,81	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
іКСО, мл/м ²	15,72 ± 0,49	16,43 ± 0,69	20,84 ± 1,07	24,45 ± 0,97	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
ФВ, %	66,41 ± 1,05	64,24 ± 1,42	60,05 ± 1,54	57,49 ± 1,87	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *
ІХОК, мл/м ²	1980,11 ± 66,66	2039,07 ± 92,78	2552,28 ± 114,37	2755,64 ± 152,18	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
СІ, л/м ²	1,98 ± 0,07	2,04 ± 0,09	2,55 ± 0,11	2,76 ± 0,15	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
УІ, мл/м ²	28,99 ± 0,94	30,01 ± 1,27	34,58 ± 1,32	35,73 ± 1,41	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *
ЛП, см	3,21 ± 0,06	3,33 ± 0,06	3,63 ± 0,07	3,71 ± 0,11	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *
Е/А, ум. од.	1,53 ± 0,06	1,55 ± 0,04	0,73 ± 0,05	0,83 ± 0,07	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *
ДАТ, мм рт. ст.	74,69 ± 1,21	76,17 ± 1,35	98,31 ± 1,57	100,82 ± 1,37	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ *
ЧСС, за 1 хв.	68,03 ± 1,28	69,73 ± 1,36	73,97 ± 2,25	77,03 ± 2,71	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *

Примітки: * - різниця показників достовірна при ($p < 0,05$); # - різниця показників достовірна при ($p < 0,01$).

Таблиця Е.6.

**Структурно-функціональні показники міокарда та системної
гемодинаміки у чоловіків хворих на ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена
АТ1-Р, (М±m)**

Показники	1.Пацієнти з ГХ II стадії, гомозиготи А1166А (n=29)	2.Пацієнти з ГХ II стадії, носії алелі С (n=33)	3.Пацієнти з ГХ III стадії, гомозиготи А1166А (n=24)	4.Пацієнти з ГХ III стадії, носії алелі С (n=26)	Р
	1	2	3	4	
КДР,см	4,92 ± 0,06	4,96 ± 0,07	5,59 ± 0,99	5,73 ± 0,08	p ₂₋₁ #;p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *;p ₄₋₃ *
КСР,см	3,21 ± 0,07	3,41 ± 0,06	4,39 ± 0,10	4,45 ± 0,07	p ₂₋₁ #;p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *;p ₄₋₃ *
ТЗСЛШ,см	1,19 ± 0,02	1,20 ± 0,03	1,30 ± 0,02	1,35 ± 0,03	p ₂₋₁ *;p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ #;p ₄₋₃ *
ТМШП,см	1,20 ± 0,02	1,22 ± 0,03	1,31 ± 0,02	1,36 ± 0,03	p ₂₋₁ *; p ₄₋₂ #;p ₄₋₃ *
ВТС,ум.од .	0,48 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,46 ± 0,02	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *;p ₄₋₃ *
іММЛШ, г/м ²	137,40 ± 6,56	139,32 ± 4,58	189,54 ± 7,61	191,64 ± 7,41	p ₂₋₁ #;p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ #;p ₄₋₃ *
іКДО,мл/м ²	56,57 ± 1,65	59,03 ± 1,81	73,83 ± 3,25	77,92 ± 2,70	p ₂₋₁ *;p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #;p ₄₋₃ *
іКСО,мл/м ²	20,84 ± 1,07	24,45 ± 0,97	42,74 ± 2,36	45,15 ± 1,85	p ₂₋₁ *;p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #;p ₄₋₃ *
ФВ,%	60,05 ± 1,54	57,49 ± 1,87	43,60 ± 1,18	39,31 ± 0,83	p ₃₋₁ #;p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
ІХОК,мл/м ²	2552,28 ± 114,37	2755,64 ± 92,18	2509,17 ± 85,82	2722,23 ± 74,04	p ₂₋₁ *;p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *;p ₄₋₃ *

Продовження таблиці Е.6.

Показники	1.Пацієнти з ГХ II стадії, гомозиготи A1166A (n=29)	2.Пацієнти з ГХ II стадії, носії алелі C (n=33)	3.Пацієнти з ГХ III стадії, гомозиготи A1166A (n=24)	4.Пацієнти з ГХ III стадії, носії алелі C (n=26)	p
	1	2	3	4	
CI,л/м ²	2,55 ± 0,11	2,76 ± 0,15	2,57 ± 0,13	2,78 ± 0,15	p ₂₋₁ *;p ₄₋₃ *
УІ,мл/м ²	31,08 ± 1,32	32,77 ± 1,12	35,73 ± 1,41	34,58 ± 1,32	-
ЛП,см	3,63 ± 0,07	3,71 ± 0,11	4,50 ± 0,04	4,53 ± 0,03	p ₃₋₁ *;p ₄₋₂ *;p ₄₋₃ *
Е/А,ум.од.	0,73 ± 0,05	0,83 ± 0,07	1,10 ± 0,09	1,26 ± 0,09	p ₃₋₁ *;p ₄₋₃ *
DT,мс	240,79 ± 8,80	253,10 ± 7,71	171,83 ±6,03	173,77 ± 5,29	p ₃₋₁ *;p ₄₋₃ *
IVRT,мс	99,24 ± 2,71	99,88 ± 2,57	81,77 ± 2,79	84,50 ± 3,17	-
CAT, мм рт. ст.	165, 52± 2,30	167,59 ± 3,26	170,50 ± 2,66	177,42 ± 3,13	p ₂₋₁ *;p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *;p ₄₋₃ *
ДАТ, мм рт. ст.	99,31 ± 1,57	100,82 ± 1,37	102,31 ± 1,81	109,17 ± 1,97	p ₂₋₁ *;p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *;p ₄₋₃ *
ЧСС, за 1 хв.	73,97 ± 2,25	77,03 ± 2,71	76,35 ± 2,71	86,83 ± 2,57	p ₃₋₁ *;p ₄₋₃ *

Примітки: * - різниця показників достовірна при (p<0,05); # - різниця показників достовірна при (p<0,01).

Додаток Є

Допоміжні таблиці до розділу 5

Таблиця Є.1.

Рівні галектину-3 в плазмі крові у хворих на ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена АТ1-Р до та після лікування, (нг/мл)

Групи	Плазмовий рівень галектину-3 до лікування з адекватним ефектом від лікування	Плазмовий рівень галектину-3 до лікування з недостатнім ефектом від лікування	Плазмовий рівень галектину-3 після лікування з адекватним ефектом від лікування	Плазмовий рівень галектину-3 після лікування з недостатнім ефектом від лікування	p
Хворі на ГХ II ст. (n=62)	19,68 ± 0,18 (n=51) (1)	23,27 ± 0,42 (n=11) (7)	15,47 ± 0,64 (n=51) (13)	19,71 ± 0,58 (n=11) (19)	p ₇₋₁ <0,05;p ₁₃₋₁ <0,05; p ₁₃₋₇ <0,05;p ₁₉₋₁ >0,05; p ₁₉₋₇ <0,05; p ₁₉₋₁₃ <0,05
Хворі на ГХ II ст., гомозиготи A1166A	19,74 ± 0,52 (n=27) (2)	20,82 ± 0,47 (n=2) (8)	13,41 ± 0,22 (n=27) (14)	17,07 ± 0,88 (n=2) (20)	p ₈₋₂ >0,05;p ₁₄₋₂ <0,05; p ₁₄₋₈ <0,05;p ₂₀₋₈ >0,05; p ₂₀₋₂ <0,05; p ₂₀₋₁₄ <0,05
Хворі на ГХ II ст., носії алелі С	20,71 ± 0,39 (n=24) (3)	24,35 ± 0,44 (n=9) (9)	16,91 ± 0,39 (n=24) (15)	20,14 ± 1,01 (n=9) (21)	p ₉₋₃ <0,05;p ₁₅₋₃ <0,05; p ₁₅₋₉ <0,05;p ₂₁₋₉ <0,05; p ₂₁₋₃ >0,05; p ₂₁₋₁₅ <0,05

Продовження таблиці Є.1.

Групи	Плазмовий рівень галектину-3 до лікування з адекватним ефектом від лікування	Плазмовий рівень галектину-3 до лікування з недостатнім ефектом від лікування	Плазмовий рівень галектину-3 після лікування з адекватним ефектом від лікування	Плазмовий рівень галектину-3 після лікування з недостатнім ефектом від лікування	p
1	2	3	4	5	6
Хворі на ГХ ІІІ ст. (n=50)	43,47 ± 1,64 (n=33) (4)	51,79 ± 1,76 (n=17) (10)	20,19 ± 1,26 (n=33) (16)	25,31 ± 1,98 (n=17) (22)	p ₁₀₋₄ <0,05;p ₁₆₋₄ <0,05; p ₁₆₋₁₀ <0,05;p ₂₂₋₄ <0,05; p ₂₂₋₁₀ <0,05; p ₂₂₋₁₆ <0,05
Хворі на ГХ ІІІ ст., гомозиготи A1166A	42,47 ± 1,98 (n=21) (5)	45,14 ± 2,33 (n=3) (11)	16,15 ± 1,11 (n=21) (17)	24,47 ± 1,79 (n=3) (23)	p ₁₁₋₅ >0,05;p ₁₇₋₅ <0,05; p ₁₇₋₁₁ <0,05;p ₂₃₋₅ <0,05; p ₂₃₋₁₁ <0,05; p ₂₃₋₁₇ <0,05
Хворі на ГХ ІІІ ст., носії алелі С	53,47 ± 3,24 (n=12) (6)	60,25 ± 2,97 (n=14) (12)	22,47 ± 1,37 (n=12) (18)	28,98 ± 1,55 (n=14) (24)	p ₁₂₋₆ >0,05;p ₁₈₋₆ <0,05; p ₁₈₋₁₂ <0,05;p ₂₄₋₆ <0,05; p ₂₄₋₁₂ <0,05; p ₁₂₄₋₁₈ <0,05

Продовження таблиці Є.1.

Групи	Плазмовий рівень галактину-3 до лікування з адекватним ефектом від лікування	Плазмовий рівень галактину-3 до лікування з недостатнім ефектом від лікування	Плазмовий рівень галактину-3 після лікування з адекватним ефектом від лікування	Плазмовий рівень галактину-3 після лікування з недостатнім ефектом від лікування	p
1	2	3	4	5	6
p	$p_{2-1} > 0,05$; $p_{3-2} > 0,05$; $p_{3-1} < 0,05$; $p_{4-1} < 0,001$; $p_{4-2} < 0,001$; $p_{4-3} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,001$; $p_{5-2} < 0,001$; $p_{5-3} < 0,001$; $p_{5-4} > 0,05$; $p_{6-1} < 0,001$; $p_{6-2} < 0,001$; $p_{6-3} < 0,001$; $p_{6-4} < 0,001$; $p_{6-5} < 0,001$	$p_{8-7} < 0,05$; $p_{9-7} > 0,05$; $p_{9-8} < 0,05$; $p_{10-7} < 0,001$; $p_{10-8} < 0,001$; $p_{10-9} < 0,05$; $p_{11-7} < 0,001$; $p_{11-8} < 0,001$; $p_{11-9} < 0,001$; $p_{11-10} < 0,05$; $p_{12-7} < 0,001$; $p_{12-8} < 0,001$; $p_{12-9} < 0,001$; $p_{12-10} < 0,001$; $p_{12-11} < 0,001$	$p_{14-13} < 0,05$; $p_{15-13} < 0,05$; $p_{15-14} < 0,05$; $p_{16-13} < 0,001$; $p_{16-14} < 0,00$; $p_{16-15} < 0,05$; $p_{17-13} > 0,001$; $p_{17-14} < 0,001$; $p_{17-15} > 0,001$; $p_{17-16} < 0,001$; $p_{18-13} < 0,05$; $p_{18-14} < 0,001$; $p_{18-15} < 0,001$; $p_{18-16} > 0,05$; $p_{18-17} < 0,001$	$p_{20-19} < 0,05$; $p_{21-19} < 0,05$; $p_{21-20} < 0,05$; $p_{22-19} < 0,001$; $p_{22-20} < 0,001$; $p_{22-21} < 0,05$; $p_{23-19} < 0,001$; $p_{23-20} < 0,001$; $p_{23-21} < 0,001$; $p_{23-22} > 0,05$; $p_{24-19} < 0,001$; $p_{24-20} < 0,001$; $p_{24-21} < 0,001$; $p_{24-22} > 0,05$; $p_{24-23} > 0,05$	

Таблиця Є.2.

Рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові після проведеного лікування у чоловіків з ГХ II стадії та різною ефективністю лікування

Генотип гена АТ1-Р	Плазмовий рівень до лікування	Адекватний ефект лікування	Помірний ефект лікування	p
Галектин – 3 у хворих на ГХ II ст., нг/мл (n=62)	21,31 ± 0,22 (n=62) (1)	15,47 ± 0,64 (n=51) (7)	19,71 ± 0,58 (n=11) (13)	p ₇₋₁ <0,05; p ₁₃₋₁ <0,05; p ₁₃₋₇ <0,05
Гомозиготи А1166А	20,82 ± 0,51 (n=29) (2)	13,41 ± 0,22 (n=27) (8)	17,07 ± 0,88 (n=2) (14)	p ₈₋₂ <0,05; p ₁₄₋₂ <0,05; p ₁₄₋₈ <0,05
Носії алелі С	22,87 ± 0,56 (n=33) (3)	16,91 ± 0,39 (n=24) (9)	20,14 ± 1,01 (n=9) (15)	p ₉₋₃ <0,05; p ₁₅₋₃ <0,05; p ₁₅₋₉ <0,05
МНУП у хворих на ГХ II ст., пг/мл (n=62)	77,40 ± 2,85 (n=62) (4)	41,03 ± 2,78 (n=51) (10)	68,12 ± 2,97 (n=11) (16)	p ₁₀₋₄ <0,05; p ₁₆₋₄ <0,05; p ₁₆₋₁₀ <0,05

Продовження таблиці Є.2.

Генотип гена AT1-P	Плазмовий рівень до лікування	Адекватний ефект лікування	Помірний ефект лікування	p
1	2	3	4	5
Гомозиготи A1166A	56,56 ± 0,90 (n=29) (5)	38,16 ± 2,47 (n=27) (11)	49,58 ± 1,98 (n=2) (17)	p ₁₁₋₅ <0,05; p ₁₇₋₅ <0,05; p ₁₇₋₁₁ <0,05
Носії алелі C	88,79 ± 2,97 (n=33) (6)	49,03 ± 2,69 (n=24) (12)	82,03 ± 3,15 (n=9) (18)	p ₁₂₋₆ <0,05; p ₁₈₋₆ >0,05; p ₁₈₋₁₂ <0,05
p	p ₂₋₁ >0,05; p ₃₋₁ <0,05; p ₃₋₂ <0,05; p ₅₋₄ <0,05; p ₆₋₄ <0,05; p ₆₋₅ <0,05	p ₈₋₇ <0,05; p ₉₋₇ <0,05; p ₉₋₈ <0,05; p ₁₁₋₁₀ >0,05; p ₁₂₋₁₀ <0,05; p ₁₂₋₁₁ <0,05	p ₁₄₋₁₃ <0,05; p ₁₅₋₁₃ >0,05; p ₁₅₋₁₄ <0,05; p ₁₇₋₁₆ <0,05; p ₁₈₋₁₆ <0,05; p ₁₈₋₁₇ <0,05	

Таблиця Є.3.

Рівні галектину-3 та МНУП в плазмі крові після проведеного лікування у чоловіків з ГХ III стадії, що виникла на її тлі і різною ефективністю лікування

Генотип гена АТ1-Р	Плазмовий рівень до лікування	Адекватний ефект лікування	Помірний ефект лікування	p
Галектин-3 у хворих на ГХ III стадії, нг/мл	46,65 ± 2,18 (n=50) (1)	20,19 ± 1,26 (n=33) (7)	25,31 ± 1,98 (n=17) (13)	p ₇₋₁ <0,05; p ₁₃₋₁ <0,05; p ₁₃₋₇ <0,05
Гомозиготи А1166А	44,27 ± 2,77 (n=24) (2)	16,15 ± 1,11 (n=21) (8)	24,47 ± 1,79 (n=3) (14)	p ₈₋₂ <0,05; p ₁₄₋₂ <0,05; p ₁₄₋₈ <0,05
Носії алелі С	59,23 ± 3,39 (n=26) (3)	22,47 ± 1,37 (n=12) (9)	28,98 ± 1,55 (n=14) (15)	p ₉₋₃ <0,05; p ₁₅₋₃ <0,05; p ₁₅₋₉ <0,05
МНУП у хворих на ГХ III стадії, пг/мл	185,88 ± 5,69 (n=50) (4)	143,44 ± 4,11 (n=33) (10)	167,16 ± 4,74 (n=17) (16)	p ₁₀₋₄ <0,05; p ₁₆₋₄ <0,05; p ₁₆₋₁₀ <0,05

Продовження таблиці Є.3.

Генотип гена АТ1-Р	Плазмовий рівень до лікування	Адекватний ефект лікування	Помірний ефект лікування	р
1	2	3	4	5
Гомозиготи А1166А	163,50 ± 6,79 (n=24) (5)	129,08 ± 2,18 (n=21) (11)	142,45 ± 3,89 (n=3) (17)	p ₁₁₋₅ <0,05; p ₁₇₋₅ <0,05; p ₁₇₋₁₁ <0,05
Носії алелі С	216,20 ± 5,26 (n=26) (6)	157,07 ± 3,04 (n=12) (12)	182,74 ± 3,71 (n=14) (18)	P ₁₂₋₆ <0,05; p ₁₈₋₆ <0,05; p ₁₈₋₁₂ <0,05
р	p ₂₋₁ >0,05; p ₃₋₁ <0,05; p ₃₋₂ <0,05; p ₅₋₄ <0,05; p ₆₋₄ <0,05; p ₆₋₅ <0,05	p ₈₋₇ <0,05; p ₉₋₇ >0,05; p ₉₋₈ <0,05; p ₁₁₋₁₀ <0,05; p ₁₂₋₁₀ <0,05; p ₁₂₋₁₁ <0,05	p ₁₄₋₁₃ >0,05; p ₁₅₋₁₃ <0,05; p ₁₅₋₁₄ <0,05; p ₁₇₋₁₆ <0,05; p ₁₈₋₁₆ <0,05; p ₁₈₋₁₇ <0,05	

Таблиця Є.4.

Показники предикторів розвитку ГХ у чоловіків з ГХ після проведеного 6 - місячного лікування, (ум.од., мм, г/м²)

Показники	1.Пацієнти з ГХ, гомозиготи А1166А до лікування (n=29)	2. З адекватним ефектом від лікування, гомозиготи А1166А (n=27)	3. З недостатнім ефектом від лікування, гомозиготи А1166А (n=2)	4.Пацієнти з ГХ, носії алелі С до лікування (n=33)	5. З адекватним ефектом від лікування, носії алелі С (n=24)	6. З недостатнім ефектом від лікування, носії алелі С (n=9)	р
	1	2	3	4	5	6	
ВТС,ум.од.	0,49 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,50 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,01	p ₄₋₂ <0,05
іММЛШ, г/м ²	137,40 ± 6,56	125,98 ± 5,18	135,97 ± 4,61	139,32 ± 4,58	136,84 ± 6,41	140,58 ± 5,64	p ₄₋₂ ≤0,05; p ₆₋₂ <0,05
ЛП,см	3,63 ± 0,07	3,59 ± 0,04	3,63 ± 0,07	3,71 ± 0,11	3,68 ± 0,04	3,70 ± 0,07	
Е/А,ум.од.	0,73 ± 0,05	0,72 ± 0,05	0,73 ± 0,06	0,83 ± 0,07	0,81 ± 0,07	0,82 ± 0,07	
DT,мс	240,79 ± 8,80	242,8 ± 3,47	237,22 ± 3,58	253,10 ± 7,71	258,63 ± 5,18	253,25 ± 5,83	p ₅₋₂ <0,05

Таблиця Є.5.

**Показники предикторів розвитку ГХ у чоловіків з ГХ та ХСН, що виникла на її тлі після проведеного 6 -
місячного лікування, (ум.од., мм, г/м²)**

Показники	1.Пацієнти з ГХ та ХСН, що виникла на її тлі, до лікування (n=50)	2. З адекватним ефектом від лікування (n=33)	3. З недостатнім ефектом від лікування (n=17)	p
	1	2	3	
ВТС,ум.од.	0,47 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,48 ± 0,01	p ₃₋₂ <0,05
іММЛШ, г/м ²	190,55 ± 5,27	181,72 ± 5,26	187,15 ± 6,86	
ФВ,%	42,45 ± 0,7	45,3 ± 0,78	40,91 ± 0,93	p ₂₋₁ <0,05; p ₃₋₂ <0,05
ЛП,см	4,50 ± 0,05	4,22 ± 0,71	4,48 ± 0,66	
Е/А,ум.од.	1,18 ± 0,07	0,87 ± 0,05	0,95 ± 0,06	p ₂₋₁ <0,05; p ₃₋₁ <0,05
DT,мс	172,84 ± 3,95	174,31 ± 4,84	171,57 ± 4,41	
САТ, мм рт. ст.	173,82 ± 2,08	132,17 ± 2,92	139,71 ± 2,47	p ₂₋₁ <0,05; p ₃₋₁ <0,05; p ₃₋₂ <0,05
ДАТ, мм рт. ст.	105,6 ± 1,41	64,41 ± 1,11	78,59 ± 1,48	p ₂₋₁ <0,05; p ₃₋₁ <0,05;p ₃₋₂ <0,05

Таблиця Є.6.

**Показники предикторів розвитку ГХ у чоловіків з ГХ та ХСН, що виникла на її тлі після проведеного 6 -
місячного лікування, (ум.од., мм, г/м²)**

Показники	1.Пацієнти з ГХ та ХСН, що виникла на її тлі, гомозиготи A1166A до лікування (n=24)	2. З адекватним ефектом від лікування, гомозиготи A1166A (n=21)	3. З недостатнім ефектом від лікування, гомозиготи A1166A (n=3)	4.Пацієнти з ГХ та ХСН, що виникла на її тлі, носії алелі С до лікування (n=26)	5. З адекватним ефектом від лікування, носії алелі С (n=12)	6. З недостатні м ефектом від лікування, носії алелі С (n=14)	р
	1	2	3	4	5	6	
ВТС,ум.о д.	0,45 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,46 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,47 ± 0,01	p ₃₋₂ <0,05;p ₆₋₂ <0,05
іММЛШ, г/м ²	189,54 ± 7,61	177,78 ± 5,43	188,32 ± 7,57	191,64 ± 7,41	190, 24 ± 7,02	194,58 ± 6,64	p ₆₋₂ <0,05
ФВ,%	43,60 ± 1,18	44,18 ± 1,03	41,85 ± 0,84	39,31 ± 0,83	40,65 ± 0,79	37,54 ± 0,87	p ₃₋₂ ≤0,05;p ₄₋₁ <0,05; p ₄₋₂ <0,05;p ₄₋₃ <0,05; p ₅₋₁ <0,05;p ₅₋₃ <0,05; p ₆₋₁ <0,05;p ₆₋₂ <0,05; p ₆₋₃ <0,05;p ₆₋₅ <0,05

Продовження таблиці Є.6.

	1	2	3	4	5	6	
ЛП,см	$4,50 \pm 0,04$	$4,36 \pm 0,04$	$4,51 \pm 0,07$	$4,53 \pm 0,03$	$4,49 \pm 0,05$	$4,65 \pm 0,08$	$p_{2-1} < 0,05; p_{3-2} \leq 0,05;$ $p_{4-2} < 0,05; p_{5-2} < 0,05;$ $p_{6-2} < 0,05$
Е/А,ум.од.	$1,10 \pm 0,09$	$0,72 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,06$	$1,26 \pm 0,09$	$0,84 \pm 0,07$	$0,87 \pm 0,07$	$p_{2-1} < 0,05; p_{3-1} < 0,05;$ $p_{4-2} < 0,05; p_{4-3} < 0,05;$ $p_{5-1} < 0,05; p_{5-4} < 0,05;$ $p_{6-1} < 0,05; p_{6-4} < 0,05$
DT,мс	$171,83 \pm 6,03$	$178,18 \pm 5,34$	$169,57 \pm 5,58$	$173,77 \pm 5,29$	$178,65 \pm 5,97$	$177,09 \pm 6,81$	$p_{6-3} < 0,05$
САТ, мм рт. ст.	$170,50 \pm 2,66$	$123,48 \pm 1,92$	$130,11 \pm 2,82$	$177,42 \pm 3,13$	$131,17 \pm 2,03$	$136,47 \pm 2,14$	$p_{2-1} < 0,05; p_{3-2} < 0,05;$ $p_{4-2} < 0,05; p_{5-2} < 0,05;$ $p_{6-3} \leq 0,05; p_{6-5} \leq 0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	$102,31 \pm 1,81$	$62,98 \pm 1,32$	$74,69 \pm 2,18$	$109,17 \pm 1,97$	$68,65 \pm 1,47$	$79,61 \pm 1,87$	$p_{2-1} < 0,05; p_{3-1} < 0,05;$ $p_{3-2} < 0,05; p_{4-1} < 0,05;$ $p_{4-2} < 0,05; p_{5-2} < 0,05;$ $p_{5-3} < 0,05; p_{6-1} < 0,05;$ $p_{6-2} < 0,05; p_{6-4} < 0,05;$ $p_{6-5} < 0,05$

Таблиця Є.7.

**Показники обстеження осіб з не вірогідними зсувами рівнів
досліджуваних біомаркерів (нереспондери)**

Показник	Нереспондери (n=15)	Хворі на ГХ (n=97)	p
Рівень галектину-3 до лікування, нг/мл	34,06 ± 2,01	32,63 ± 1,56	
Рівень галектину-3 після лікування, нг/мл	32,07 ± 0,78	21,16 ± 0,61	*
Рівень МНУП до лікування, пг/мл	138,58 ± 4,25	125,83 ± 5,92	
Рівень МНУП після лікування, пг/мл	97,41 ± 4,54	99,03 ± 4,38	
Глюкоза, ммоль/л	5,09 ± 0,07	5,05 ± 0,07	
Загальний холестерин, ммоль/л	5,78 ± 0,05	5,92 ± 0,06	
Гомозиготи A1166A	5 (33,33%)	47 (48,45%)	
Носії алелі С	10 (66,67%)	49 (51,55%)	
Вік, роки	52,05 ± 1,02	49,62 ± 0,57	*
Обтяжена спадковість	15 (100%)	101 (88,66%)	
Початок ГХ, роки	38,47 ± 0,89	38,71 ± 0,78	
Тривалість захворювання, роки	11,58 ± 0,89	10,91 ± 0,59	
Ожиріння, %	14 (93,33%)	76 (63,92%)	*
САТ до лікування, мм.рт.ст.	170,25 ± 1,78	169,24 ± 1,56	
ДАТ до лікування, мм.рт.ст.	101,25 ± 1,25	102,56 ± 0,88	

Продовження таблиці Є.7.

Показник	Нереспондери (n=15)	Хворі на ГХ (n=97)	p
1	2	3	
САТ після лікування, мм.рт.ст.	138,41 ± 1,06	130,22 ± 0,85	*
ДАТ після лікування, мм.рт.ст.	93,34 ± 0,98	84,06 ± 0,51	*
ІММЛШ до лікування, г/м ²	137,58 ± 2,01	138,3 ± 2,07	
ІММЛШ після лікування, г/м ²	132,11 ± 1,88	126,86 ± 1,54	*
Помірний ефект від проведеного лікування	9 (60%)	28 (25%)	*

Додаток Ж

Акти впровадження



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вдосконалення діагностики можливого виникнення гіпертонічної хвороби у чоловіків без ознак серцево-судинних захворювань шляхом визначення поліморфних генотипів гена АТ1-рецепторів та рівнів плазмової концентрації галектину-3».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Ружанська Віта Олександрівна.

3. Джерела інформації:

- 1) Ружанська В.О., Сивак В.Г., Жебель В.М., Лозинська М.С. (2018). Галектин-3 як маркер функції міокарду у чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів АТ1R. Проблеми екології та медицини. Т.22.1-2.33–37.
- 2) Матеріали дисертаційної роботи Ружанської В.О. «Діагностичне та прогностичне значення галектину-3 і В-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою яка ускладнилась серцевою недостатністю при носійстві поліморфних генів АТ1-рецепторів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

4. Коли і де впроваджено: *Закарпатський обласний клінічний кардіологічний диспансер м. Ужгород*

5. Термін впровадження: з 11.05.2018 р. до 21.11.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 39.

7. Ефективність впровадження: покращення профілактики гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років, шляхом визначення поліморфних генотипів гена АТ1-рецепторів і відповідно рівня плазмової концентрації галектину-3.

8. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Забудувач інфарктного відділення, к. мед. н. Вагук М.П.
посада, підпис, ПІБ



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення рівнів галектину-3 і мозкового натрійуретичного пептиду як факторів, що можуть вказувати на наявність виражених змін внутрішньо-серцевої та системної гемодинаміки у чоловіків 40-60 років які страждають на гіпертонічну хворобу».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Ружанська Віта Олександрівна.

3. Джерела інформації:

- 1) Ружанська В.О., Сакович О.О., Сивак В.Г., Жебель В.М. (2018). Галектин-3 як маркер гіпертрофії і дисфункції міокарда у чоловіків хворих на есенціальну гіпертензію носіїв поліморфних генів рецептору ангіотензину II типу 1. Вісник морфології. Том 24 (2). 14-21.
- 2) Матеріали дисертаційної роботи Ружанської В.О. «Діагностичне та прогностичне значення галектину-3 і В-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою яка ускладнилась серцевою недостатністю при носійстві поліморфних генів АТ1-рецепторів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

4. Коли і де впроваджено: *ку, обласне клінічне лікарство ім. О.П.Турбинського м. Житомир*

5. Термін впровадження: з 11.05.2018 р. до 08.12.2018 р

6. Загальна кількість спостережень: 49.

7. Ефективність впровадження: проведення скринінгового обстеження великих контингентів хворих з гіпертонічною хворобою для виявлення структурно-функціональних змін у міокарді при наявності обмежень у проведенні УЗД, покращення профілактики хронічної серцевої недостатності ІІА стадії, що ускладнює перебіг гіпертонічної хвороби у чоловіків.

8. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Жебель Віта Олександрівна
посада, підпис, ПІБ

«Затверджую»

Проректор з навчальної роботи

д. мед. н., проф. Гумінський Ю.Й.



«18» січня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**матеріалів наукових досліджень Ружанської В.О. у навчальний процес**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Біомаркер контрольований перебіг лікування гіпертонічної хвороби та гіпертонічної хвороби і хронічної серцевої недостатності, що виникла на її тлі у чоловіків 40-60 років хворих з гіпертонічною хворобою II стадії, мешканців Подільського регіону України».
2. **Ким запропоновано:** аспірантом кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Ружанською Вітою Олександрівною.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Ружанська В.О., Жебель В.М. (2018). Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Рациональна фармакотерапія. 4. 25-31.
 - 2) Матеріали дисертаційної роботи Ружанської В.О. «Діагностичне та прогностичне значення галектину-3 і В-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою яка ускладнилась серцевою недостатністю при носійстві поліморфних генів АТ1-рецепторів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.
4. **Коли і де впроваджено:** на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини в темах «Гіпертонічна хвороба» та «Хронічна серцева недостатність».
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Ружанської В.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, щодо покращення профілактики та прогнозу лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України шляхом визначення плазмових рівнів галектину-3 та МНП.
6. **Зауваження та пропозиції:** не внесено

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, протокол № 4 від 18.10.2018 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова

д. мед. н., професор

Жебель В.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «Міська лікарня №7»

керівник установи, в якій проведено впровадження

«13»

2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вдосконалення діагностики можливого виникнення хронічної серцевої недостатності як ускладнення перебігу гіпертонічної хвороби у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу шляхом визначення рівнів плазмової концентрації галектину-3».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Ружанська Віта Олександрівна.

3. Джерела інформації:

“ Ruzhanskaya V.O., Sivak V.G., Sakovych O.O., Pashkova J.P., Zhebel V.M. (2018). Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. Biomedical research & therapy. 5:2633-2644.

2) Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М. (2018). Предиктори есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності у чоловіків мешканців Поділля. Art of medicine. 3 (7). 111-117.

3) Матеріали дисертаційної роботи Ружанської В.О. «Діагностичне та прогностичне значення галектину-3 і В-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою яка ускладнилась серцевою недостатністю при носійстві поліморфних генів AT1-рецепторів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

4. Коли і де впроваджено: 25.10.18 по 31.10.18р.

5. Термін впровадження: з 11.05.2018 р. до 21.11.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 41.

7. Ефективність впровадження: покращення профілактики виникнення хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років, шляхом визначення рівня плазмової концентрації галектину-3.

8. Зауваження та пропозиції: не внесено

Відповідальний за впровадження:

Шейченко Т.В. (підпис) зав. кард. від.

посада, підпис, ПІБ



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження : «Успадкування генотипу A1166C та алелі С гена рецептору ангіотензину II першого типу та підвищені рівні галектину-3 і мозкового натрійуретичного пептиду як фактори, що сприяють формуванню виражених змін внутрішньо-серцевої та системної гемодинаміки у чоловіків 40-60 років які страждають на гіпертонічну хворобу».

2. Установа-розробник : Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова 56, Ружанська Віта Олександрівна.

3. Джерела Інформації :

- 1) Ріжанська В.О, Сакович О.О., Сивак В.Г., Жебель В.М. (2018). Галектин-3 як маркер Гіпертрофії і дисфункції міокарда у чоловіків хворих на есенціальну гіпертензію носіїв поліморфних генів рецептору ангіотензину II типу 1. Вісник морфології. Том 24 (2). 14-21.
- 2) Матеріали дисертаційної роботи Ружанської В.О. «Діагностичне та прогностичне значення галектину-3 і В-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою яка ускладнилась серцевою недостатністю при носійстві поліморфних генів АТІ-рецепторів », поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11-кардіологія.

4. Коли і де впроваджено: відділення денного стаціонару Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру.

5. Термін впровадження : з 11.05.2018р. до 08.12.2018р.

6. Загальна кількість спостережень : 43 .

7. Ефективність впровадження: покращення профілактики хронічної серцевої недостатності ІІА стадії, що ускладнює перебіг гіпертонічної хвороби у чоловіків.

8. Зауваження та пропозиції : не внесено

Відповідальний за впровадження :

Заступник гол.лікаря з роботи
амб.- поліклінічного відділення
та ден./стаціонару :



к.м.н. Щепіна Н. В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

д.ф.-м.н., проф. Студеняк І.П.

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**матеріалів наукових досліджень Ружанської О.В. у навчальний процес**

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення структурної організації гена АТ1-рецепторів та рівня плазмової концентрації галектину-3 в плазмі крові у носіїв відповідних поліморфних генотипів гена АТ1-рецепторів хворих на гіпертонічну хворобу для удосконалення прогнозування розвитку і діагностики важкості гіпертонічної хвороби та виникнення на її тлі серцевої недостатності у чоловіків 40-60 років».

2. Ким запропоновано: аспірантом кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Ружанською Вітою Олександрівною.

3. Джерела інформації:

- 1) Ruzhanskaya V.O., Sivak V.G., Sakovych O.O., Pashkova J.P., Zhebel V.M. (2018). Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. Biomedical research & therapy. 5:2633-2644.
- 2) Матеріали дисертаційної роботи Ружанської В.О. «Діагностичне та прогностичне значення галектину-3 і В-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою яка ускладнилась серцевою недостатністю при носійстві поліморфних генів АТ1-рецепторів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

4. Коли і де впроваджено: кафедра госпітальної терапії медичного факультету Ужгородського національного університету.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Ружанської В.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, щодо ролі успадкування генотипів гена АТ1-рецепторів і відповідного плазматичного рівня галектину-3 у чоловіків 40-60 років хворих на гіпертонічну хворобу.

6. Зауваження та пропозиції: не внесено

Обговорено та затверджено на засідання кафедри, протокол № 3 від 14.11. 2018 р.

Відповідальний за впровадження

Д.мед.н., професор,

завідувач кафедри госпітальної терапії

Рішко Микола Васильович

« 14 » XI 20 18



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Вдосконалення віддаленого прогнозу лікування шляхом визначення рівня галектину-3 та/або мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу і гіпертонічну хворобу та хронічну серцеву недостатність, що виникла на її тлі у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Ружанська Віта Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Ружанська В.О., Жебель В.М. (2018). Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Рациональна фармакотерапія. 4. 25-31.
 - 2) Матеріали дисертаційної роботи Ружанської В.О. «Діагностичне та прогностичне значення галектину-3 і В-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою яка ускладнилась серцевою недостатністю при носійстві поліморфних генів АТ1-рецепторів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.
4. **Коли і де впроваджено:** у практику кардіологічного відділення – кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону Військово-повітряних сил України (м. Вінниця).
5. **Термін впровадження:** з 11.05.2018 р. до 16.01.2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 51.
7. **Ефективність впровадження:** покращення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності ІІА стадії, що ускладнює її перебіг на фоні призначеного лікування у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України.
8. **Зауваження та пропозиції:** не внесено



Мельник І.П.