

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ДОНЕЦЬ АНДРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК: 616.12-008.331.1/.46:79-055:575.113

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ФЕНОТИПИ ЧОЛОВІКІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ  
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО УСКЛАДНИЛАСЬ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ,  
ПРИ ПОЛІМОРФІЗМІ ГЕНА БІЛКА СІРТУЇНА-1 ТА ЙОГО  
АСОЦІЙОВАНИХ ПЛАЗМОВИХ КОНЦЕНТРАЦІЯХ**

222 - “Медицина”

22- “Охорона здоров'я”

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання чужих ідей, результатів і текстів інших авторів мають  
посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_ А.О. Донець

Науковий керівник: Жебель Вадим Миколайович,  
доктор медичних наук, професор закладу вищої освіти

**Вінниця - 2023**

## АНОТАЦІЯ

*Донець А.О.* Клініко-діагностичні фенотипи чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась серцевою недостатністю, при поліморфізмі гена білка сіртуїна-1 та його асоційованих плазмових концентраціях. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

За результатами дослідження було запропоноване нове вирішення нагальної проблеми сучасної кардіології - удосконалення прогнозування та діагностики хронічної серцевої недостатності (ХСН) у чоловіків з есенціальною гіпертензією (ЕГ) та гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) шляхом вивчення поліморфізму гена, що кодує SIRT1, та відповідної концентрації білка в асоціації з показниками внутрішньо-серцевої гемодинаміки, оскільки пептид регулює низку важливих у патофізіології пошкодження серця процесів: відповідь на окисний стрес, аутофагію та апоптоз, енергетичний обмін, розвиток фіброзу та старіння клітини.

Для досягнення поставленої мети було розроблено дизайн дослідження, згідно з яким обстежили 190 чоловіків віком від 40 до 65 років, мешканців Подільського регіону України у третьому поколінні, етнічно однорідних, не родичів. Після повного обстеження (всебічне клінічне, лабораторне обстеження з визначенням плазмової концентрації SIRT1, молекулярно-генетичне дослідження з визначенням варіанта SNP гена SIRT1 rs7069102, ехокардіографічне обстеження за стандартним протоколом) учасники були розподілені на 3 групи: група контролю - 70 чоловіків без серцево-судинних захворювань та ознак гіпертрофії ЛШ з інших причин (середній вік  $49,03 \pm 0,79$  р.), група асимптомної ЕГ (АЕГ, що відповідає 2й стадії ЕГ за рекомендаціями ЄТГ, 2023), до якої увійшли 60 пацієнтів з ЕГ та підтвердженою гіпертрофією

ЛШ (середній вік  $50,03 \pm 0,67$  р.); група з 60 хворих з ЕГ, перебіг якої ускладнила ХСН II А стадії (за класифікацією АКУ/УАФСН, 2017, що відповідає С-стадії за рекомендаціями АКК/АСС/АТСН, 2022), II та III ФК за NYHA (ЕГ+ХСН) (середній вік  $52,02 \pm 0,76$  р.).

Вперше встановлено, що у чоловіків з ЕГ плазмовий рівень SIRT1 достовірно вищий, ніж у осіб без ознак серцево-судинних захворювань ( $2,41 \pm 0,15$  нг/мл проти  $1,89 \pm 0,09$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), переважно за рахунок пацієнтів з асимптомною ЕГ ( $3,27 \pm 0,24$  нг/мл). У чоловіків з ЕГ, перебіг якої ускладнила ХСН, концентрація пептида у плазмі крові суттєво нижча ( $1,55 \pm 0,08$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), ніж у хворих з АЕГ.

У чоловіків без ознак серцево-судинних захворювань та у хворих з ЕГ плазмова концентрація SIRT1 не корелює з віком чи станом функції нирок, що дозволяє вважати пептид перспективно добре відтворюваним маркером. Разом з тим, для гіпертензивних чоловіків визначена достовірна обернена кореляція між рівнем пептида у плазмі крові та індексом маси тіла (ІМТ) ( $R = -0,22$ ,  $p = 0,01$ ) і тривалістю ЕГ ( $R = -0,34$ ,  $p = 0,000$ ). У хворих з ЕГ та II ступенем ожиріння ( $1,43 \pm 0,27$  нг/мл) чи наявністю абдомінального ожиріння ( $2,23 \pm 0,17$  нг/мл) плазмова концентрація пептида суттєво нижча, ніж у пацієнтів без ожиріння ( $2,81 \pm 0,29$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), що потрібно враховувати у клінічній практиці. Встановлено, що рівень SIRT1 у плазмі крові достовірно зменшується на  $0,08$  нг/мл з кожним роком існування ЕГ (модель достовірна при  $R = 0,316$ ,  $F(1,118) = 13,088$ ,  $p = 0,0004$ ), і у хворих з ЕГ та маніфестацією захворювання у віці до 35 років і більш тривалим гіпертензивним анамнезом показник достовірно нижчий у порівнянні з іншими пацієнтами ( $1,84 \pm 0,17$  нг/мл проти  $2,66 \pm 0,19$  нг/мл,  $p < 0,01$ ).

Вперше визначено, що серед мешканців Подільського регіону України домінують носії алеля G SNP гена SIRT1 (rs7069102), частка яких майже у 2,5 рази перевищує частку носіїв алеля C ( $70,26\%$  проти  $29,74\%$ ). Аналіз частотного розподілу різних варіантів досліджуваного SNP показав, що

гомозиготи CC зустрічаються найрідше (12 (6,32%) чоловіків), гетерозиготний CG та гомозиготний GG варіанти визначається однаково часто (у 89 (46,84%) чоловіків кожен). Встановлено, що носії алеля G домінують в усіх групах дослідження, проте, серед хворих з ЕГ гомозиготний варіант GG реєструється достовірно частіше, ніж у групі контролю (53,35% проти 35,71%,  $\chi^2=5,96$ ,  $p=0,049$ ). Разом з тим, поширеність різних варіантів досліджуваного поліморфізму серед хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ з ХСН суттєво не відрізняється. Визначено, що серед гомозигот GG достовірно більша частка осіб має обтяжену щодо серцево-судинної патології спадковість (59 (57,85%) осіб,  $\chi^2=5,99$ ,  $p=0,046$ ), носійство варіанта GG SNP rs7069102 гена SIRT1 достовірно асоціюється з вищим ризиком розвитку ЕГ (модель достовірна,  $\chi^2=4,31$ ,  $p=0,042$ , OR = 2,06, OR 95%CI 1,12-3,77).

Встановлено, що у чоловіків з ЕГ концентрація SIRT1 у плазмі крові асоціюється з показниками структури та функції серця, виявлена обернена кореляція показника з розмірами ЛШ у діастолу ( $R=-0,33$ ,  $p=0,000$ ), індексованими об'ємом лівого передсердя (ЛП) ( $R=-0,41$ ,  $p=0,000$ ) та масою міокарда ЛШ (iММЛШ) ( $R=-0,34$ ,  $p=0,000$ ), а також, пряма кореляція з фракцією викиду (ФВ) ЛШ ( $R=0,42$ ,  $p=0,000$ ). Показано, що достовірно нижчий плазмовий рівень пептида визначається у разі формування таких варіантів ремоделювання та порушення функції серця, які частіше виявляли у пацієнтів з ЕГ та ХСН: ексцентричної гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) ( $1,59\pm 0,29$  нг/мл,  $p<0,05$ ), діастолічної дисфункції ЛШ (ДД) II ступеня ( $1,72\pm 0,19$  нг/мл,  $p<0,01$ ), дилатації ЛП ( $1,74\pm 0,13$  нг/мл,  $p<0,01$ ) та при ФВЛШ менше 50% ( $1,56\pm 0,10$  нг/мл,  $p<0,05$ ). Отримані результати дозволили розрахувати межові рівні плазмової концентрації SIRT1 для допоміжної діагностики ХСН та ХСН з фенотипом зниженої ФВЛШ менше 50% у чоловіків з ЕГ. Плазмовий рівень пептида нижче 2,03 нг/мл дозволяє виявляти пацієнтів з ХСН серед чоловіків з ЕГ (чутливість 80,0%, специфічність 60,0%, модель достовірна, площа під кривою AUC=0,78, 95% ДІ=0,70-0,87,  $p=0,041$ ), концентрація SIRT1 у плазмі

крові нижче 1,66 нг/мл маркує хворих з фенотипом ХСН з ФВ ЛШ <50% з чутливістю 65,5% та специфічністю 70,8% (модель достовірна, площа під кривою AUC=0,76, 95% ДІ=0,67-0,84, p=0,043).

Встановлено, що носійство варіанта GG SNP гена SIRT1 (rs7069102) у чоловіків з ЕГ, мешканців Подільського регіону України, має низку фенотипічних ознак. У хворих з ЕГ та ХСН, носіїв варіанта GG, визначається достовірна нижча плазмова концентрація пептида (1,39±0,09 нг/мл), ніж у носіїв варіанта CC+CG (1,74±0,13 нг/мл, p<0,05). Також для гомозигот GG знайдена низка суттєвих відмінностей у варіантах ремоделювання та порушення функції серця на тлі ЕГ. У пацієнтів з асимптомною ЕГ серед носіїв варіанта GG виявлені достовірно вищі показники систолічного та діастолічного АТ (p<0,05), більша товщина стінок ЛШ (1,15±0,02 см проти 1,08±0,02 см, p<0,05) та вищий іММЛШ (59,16±2,87 г/м<sup>2.7</sup> проти 51,99±2,77 г/м<sup>2.7</sup> p<0,05), більший відсоток пацієнтів з ДД (87,50% проти 64,29%, p=0,034), ніж серед носіїв варіанта CC+CG. У групі хворих з ЕГ та ХСН носійство гомозиготного варіанта GG відзначається достовірно більшими об'ємами ЛШ (74,04±1,27 мл проти 71,49±1,49 мл, p<0,05) та ЛП (38,56±0,56 мл/м<sup>2</sup> проти 36,98±0,66 мл/м<sup>2</sup>, p<0,05) у кінці діастоли з достовірно більшою кількістю пацієнтів з дилатацією ЛП (93,75% проти 75,00%, p=0,042), вищим іММЛШ (87,58±2,24 г/м<sup>2.7</sup> проти 82,19±1,69 г/м<sup>2.7</sup>, p<0,05) та суттєво нижчим показник ФВ ЛШ (41,68±0,77% проти 46,20±0,78%, p<0,05) при порівнянні з групою носіїв варіанта CC+CG. Також серед гомозигот GG виявлений достовірно вищий відсоток пацієнтів з фенотипом ХСН зі значним зниженням ФВ ЛШ ≤40% (21,87% проти 3,57%, p=0,038). Визначили, що саме гомозиготи GG мають достовірно вищий ризик розвитку на тлі ЕГ діастолічної дисфункції ЛШ (OR = 3,44, OR 95% CI 1,01-11,75;  $\chi^2$  =4,23, p=0,04) та формування ХСН за фенотипом значного зниження ФВЛШ ≤40% (OR = 6,75, OR 95% CI 1,8-56,71;  $\chi^2$  =4,33, p=0,04).

У рамках дослідження було застосовано факторний аналіз за методом головних компонент з обертанням шляхом варімакс нормалізації для узагальнення отриманих даних з метою оцінки факторної структури явища ХСН, яка формується на тлі ЕГ у чоловіків (модель достовірна за критеріями Kaiser-Meyer-Olkin (0,436) та Bartlett's test ( $\chi^2=846,885$ ,  $df=253$ ,  $p=0,0001$ ), отримана 5-ти факторна структура обумовлює 74,35% загальної дисперсії показників вихідної матриці та дозволяє, таким чином, достовірно описати явище). Визначили комплекс ознак, які у чоловіків з ЕГ можуть бути маркерами вищої ймовірності наявності ХСН, а саме: низький плазмовий рівень SIRT1, ранній початок ЕГ у віці до 35 років, наявність ожиріння, у тому числі, абдомінального, високий рівень АТ, формування гіпертрофії ЛШ за ексцентричним типом з дилатацією порожнини, дилатація ЛП, зниження ФВ ЛШ. Створено математичну модель з класифікаційних рівнянь, яка дозволяє за комплексом ознак виявити серед чоловіків з ЕГ пацієнтів, у яких ймовірність наявності ХСН є високою (модель достовірна, Wilks' Lambda = 0,1169, F (10,109)=86,694,  $p<0,0000$ ).

Практичне значення. Доведена можливість застосування визначених межових рівнів плазмової концентрації SIRT1 для допоміжної скринінгової діагностики ХСН на тлі ЕГ, у тому числі, за фенотипом ФВ ЛШ менше 50%. Обґрунтована доцільність визначення варіанта SNP гена SIRT1 (rs7069102) для прогнозування перебігу ЕГ у зв'язку з тим, що для мешканців Подільського регіону України носійство GG варіанта достовірно асоціюється з вищою ймовірністю розвитку ХСН за фенотипом ФВ ЛШ менше 40% на тлі ЕГ. Виділений комплекс ознак, який у хворих з ЕГ асоціюється з високою ймовірністю наявності ХСН, запропонована математична модель, яка дозволяє врахувати виявлені предиктори та може застосовуватися у клінічній практиці для вчасної діагностики такого ускладнення.

*Ключові слова:* есенціальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, плазмова концентрація SIRT1, SNP гена SIRT1 (rs7069102), біомаркери, ремоделювання серця, фенотип.

## ANNOTATION

*Donets A.O.* Clinical-diagnostic phenotypes of men with essential hypertension complicated by heart failure with sirtuin-1 protein gene polymorphism and its associated plasma concentrations. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 - "Medicine". - Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University of Ukrainian Ministry of Health, Vinnytsia, 2023.

Based on the results of the study, a new solution to the urgent problem of modern cardiology was proposed - improving the prognosis and diagnosis of chronic heart failure (CHF) in men with essential hypertension (EH) and left ventricular hypertrophy (LV) by studying the polymorphism of the gene encoding SIRT1 and the corresponding protein concentration in association with indicators of intracardiac hemodynamics, because the peptide regulates a number of important processes in the pathophysiology of heart damage: response to oxidative stress, autophagy and apoptosis, energy metabolism, development of fibrosis and cell aging.

To achieve the goal, a research design was developed, according to which 190 men aged 40 to 65, residents of the Podilsk region of Ukraine in the third generation, ethnically homogeneous, unrelated, were examined.

After a complete examination (clinical, laboratory examination with determination of SIRT1 plasma concentration, molecular genetic study with determination of SNP of the SIRT1 gene (rs7069102), echocardiographic examination according to a standard protocol), participants were divided into 3 groups: control group - 70 men without cardiovascular diseases and signs of LV

hypertrophy due to other causes (average age  $49.03 \pm 0.79$  years), group of asymptomatic EH (AEH, which corresponds to the 2nd stage of EH according to the recommendations of ESH, 2023), which included 60 patients with confirmed LV hypertrophy (average age  $50.03 \pm 0.67$  years); a group of 60 patients with EH, complicated by CHF II A stage (according to the classification of UASHF, 2017, which corresponds to the C- stage of CHF according to the recommendations of ACC\AHA\ASHF, 2022), II and III FC according to NYHA (EH+CHF) (average age  $52.02 \pm 0.76$  years).

For the first time, it was established that the plasma level of SIRT1 in men with EH is significantly higher than in people without cardiovascular diseases ( $2.41 \pm 0.15$  ng/ml vs.  $1.89 \pm 0.09$  ng/ml,  $p < 0.05$ ), mainly due to patients with asymptomatic EH ( $3.27 \pm 0.24$  ng/ml). In men with EH, complicated by CHF, the peptide plasma concentration is significantly lower ( $1.55 \pm 0.08$  ng/ml,  $p < 0.05$ ) than in patients with asymptomatic EH.

In men without cardiovascular diseases and in patients with EH, the plasma concentration of SIRT1 does not correlate with age or the state of kidney function, which allows us to consider the peptide as a prospectively well-reproducible marker. However, for hypertensive men, a reliable inverse correlation was determined between the peptide plasma level and the body mass index (BMI) ( $R = -0.22$ ,  $p = 0.01$ ) and the duration of EH ( $R = -0.34$ ,  $p = 0.000$ ). In patients with EH and II degrees of obesity ( $1.43 \pm 0.27$  ng/ml) or the presence of abdominal obesity ( $2.23 \pm 0.17$  ng/ml), the plasma concentration of the peptide is significantly lower than in patients without obesity ( $2,81 \pm 0.29$  ng/ml,  $p < 0.05$ ), which should be taken into account in clinical practice.

It was established that the plasma level of SIRT1 reliably decreases by 0.08 ng/ml with each year of existence of EH (the model is reliable at  $R = 0.316$ ,  $F(1,118) = 13.088$ ,  $p = 0.0004$ ), both in patients with EH and manifestation of the disease under the age of 35 and a longer hypertensive history, the indicator is



significantly lower compared to other patients ( $1.84 \pm 0.17$  ng/ml vs.  $2.66 \pm 0.19$  ng/ml,  $p < 0.01$ ).

For the first time, it was determined that among residents of the Podilsk region of Ukraine, carriers of the G allele SNP of the SIRT1 gene (rs7069102) predominate, the share of which is almost 2.5 times higher than the share of carriers of the C allele (70.26% versus 29.74%). The analysis of the frequency distribution of different variants of the studied SNP showed that CC homozygotes are the least common (12 (6.32%) men), heterozygous CG and homozygous GG variants are determined equally often (in 89 (46.84%) men each). It was established that carriers of the G allele dominate in all study groups, however, among patients with EH, the homozygous variant GG is registered significantly more often than in the control group (53.35% vs. 35.71%,  $\chi^2 = 5.96$ ,  $p = 0.049$ ). However, the prevalence of different variants of the investigated polymorphism among patients with asymptomatic EH and EH with CHF does not reliably differ. It was determined that among GG homozygotes, a significantly larger proportion of individuals have heredity burdened with regard to cardiovascular pathology (59 (57.85%) individuals,  $\chi^2 = 5.99$ ,  $p = 0.046$ ), and the carrier of the GG SNP variant of the SIRT1 gene (rs7069102) is reliably associated with a higher risk of developing EH (the model is reliable,  $\chi^2 = 4.31$ ,  $p = 0.042$ , OR = 2.06, OR 95% CI 1.12-3.77).

It was found that in men with EH, the concentration of SIRT1 in the blood plasma is associated with indicators of the structure and function of the heart, an inverse correlation of the indicator with the dimensions of the LV in diastole ( $R = -0.33$ ,  $p = 0.000$ ), indexed by the volume of the left atrium (LA) ( $R = -0.41$ ,  $p = 0.000$ ) and LV myocardial mass (iMMLV) ( $R = -0.34$ ,  $p = 0.000$ ), as well as a direct correlation with the ejection fraction (EF) of the LV ( $R = 0.42$ ,  $p = 0.000$ ). It has been shown that a significantly lower plasma level of the peptide is determined in the case of the formation of the following variants of remodeling and impaired heart function, which were more often detected in patients with EH and CHF: eccentric LV hypertrophy (LVH) ( $1.59 \pm 0.29$  ng/ml,  $p < 0.05$ ), diastolic myocardial dysfunction

(DD) of the II degree ( $1.72 \pm 0.19$  ng/ml,  $p < 0.01$ ), LA dilatation ( $1.74 \pm 0.13$  ng/ml,  $p < 0.01$ ) and with LVEF of less than 50% ( $1.56 \pm 0.10$  ng/ml,  $p < 0.05$ ). The obtained results made it possible to calculate the cut-off point levels of SIRT1 plasma concentration for auxiliary diagnosis of CHF and CHF with the phenotype of reduced LVEF less than 50% in men with EH. The plasma concentration of the peptide below 2.03 ng/ml allows detection of patients with CHF among men with EH (sensitivity 80.0%, specificity 60.0%, the model is reliable,  $AUC = 0.78$ , 95%  $CI = 0.70 - 0.87$ ,  $p = 0.041$ ), SIRT1 plasma level below 1.66 ng/ml marks patients with EH and CHF phenotype with LVEF  $< 50\%$  with sensitivity of 65.5% and specificity of 70.8% (model reliable,  $AUC = 0.76$ , 95%  $CI = 0.67 - 0.84$ ,  $p = 0.043$ ).

It was established that the carriers of the variant GG SNP rs7069102 of the SIRT1 gene in men with EH, residents of the Podilsk region of Ukraine, have a number of phenotypic markers. In patients with EH and CHF carriers of the GG variant have significantly lower plasma concentration of the peptide ( $1.39 \pm 0.09$  ng/ml) than in carriers of the CC+CG variant ( $1.74 \pm 0.13$  ng/ml,  $p < 0.05$ ). Also, for GG homozygotes, a number of significant differences were found in the variants of remodeling and impaired heart function against the background of EH. In patients with asymptomatic EH among carriers of the GG variant were determined significantly higher systolic and diastolic blood pressure ( $p < 0.05$ ), greater thickness of the LV walls ( $1.15 \pm 0.02$  cm vs.  $1.08 \pm 0.02$  cm,  $p < 0.05$ ) and iMMLV ( $59.16 \pm 2.87$  g/m<sup>2.7</sup> vs.  $51.99 \pm 2.77$  g/m<sup>2.7</sup>,  $r < 0.05$ ), a higher percentage of patients with DD (87.50% vs. 64.29%,  $p = 0.034$ ), than among carriers of the CC+CG variant. In the group of patients with EH and CHF, carriers of the homozygous GG variant are marked by significantly larger volumes of the LV ( $74.04 \pm 1.27$  ml vs.  $71.49 \pm 1.49$  ml,  $p < 0.05$ ) and LA ( $38.56 \pm 0.56$  ml/m<sup>2</sup> vs.  $36.98 \pm 0.66$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) at the end of diastole with significantly more patients with LA dilatation (93.75% vs. 75.00%,  $p = 0.042$ ), higher iMMLV ( $87.58 \pm 2.24$  g/m<sup>2.7</sup> vs.  $82.19 \pm 1.69$  g/m<sup>2.7</sup>,  $p < 0.05$ ) and significantly lower LVEF index ( $41.68 \pm 0.77$  % vs.  $46.20 \pm 0.78$ %,  $p < 0.05$ ) when compared with the group of CC+CG carriers. Also, among GG homozygotes, the

percentage of patients with CHF phenotype with a decrease in LVEF  $\leq 40\%$  is significantly higher (21.87% vs. 3.57%,  $p=0.038$ ). It was determined that GG homozygotes have a significantly higher risk of developing LV diastolic dysfunction on the background of EH (OR = 3.44, OR 95% CI 1.01-11.75;  $\chi^2 = 4.23$ ,  $p = 0.04$ ) and the formation of CHF according to the phenotype of a significant decrease in LVEF  $\leq 40\%$  (OR = 6.75, OR 95% CI 1.8-56.71;  $\chi^2 = 4.33$ ,  $p = 0.04$ ).

Within the framework of the study, factor analysis by the method of principal components with rotation by varimax normalization was applied to generalize the obtained data in order to assess the factor structure of the CHF phenomenon, which is formed against the background of EH in men (the model is reliable according to the Kaiser-Meyer-Olkin (0.436) and Bartlett's criteria test ( $\chi^2=846.885$ ,  $df=253$ ,  $p=0.0001$ ), a 5-factor structure was obtained, which accounts for 74.35% of the total variance of the indicators of the original matrix and thus allows to reliably describe the phenomenon). We identified a set of signs that in men with EH can be markers of a higher probability of CHF, namely: low plasma level of SIRT1, early onset of EH before the age of 35, presence of obesity, including abdominal obesity, high blood pressure level, the formation of LV hypertrophy according to the eccentric type with dilatation of the cavity, dilatation of the LA, reduction of LVEF. A mathematical model of classification equations was created, which makes it possible to identify, based on a set of signs, among men with EH, patients with a high probability of CHF (the model is reliable, Wilks' Lambda = 0.1169,  $F(10,109)=86.694$ ,  $p<0.000$ ).

Practical meaning. The possibility of using the defined cut-off point levels of SIRT1 plasma concentration for auxiliary screening diagnosis of CHF on the background of EH, including according to the phenotype of LVEF less than 50%, has been proven. Reasonable expediency of determining the SNP variant of the SIRT1 gene (rs7069102) for predicting the course of EH, due to the fact that for residents of the Podilsk region of Ukraine, carrying the GG variant is reliably associated with a higher probability of developing CHF with a LVEF phenotype of

less than 40%, against the background of EH. A set of symptoms is identified, which in patients with EH is associated with a high probability of CHF, a mathematical model is proposed that allows taking into account the identified predictors and can be used in clinical practice for timely diagnosis of this complication.

*Key words:* essential hypertension, chronic heart failure, SIRT1 plasma concentration, SNP of the SIRT1 gene (rs7069102), biomarkers, cardiac remodeling, phenotype.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дослідження

1. Каліновська ТМ, Донець АО, Жебель ВМ. Поліморфізм гена SIRT1 та його плазмова концентрація у чоловіків без ознак серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021;25(2):215-219. doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-06.
2. **Donets A**, Kalinovska T, Starzhynska O, Zhebel V. Prevalence and phenotypic markers of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs7069102 of the SIRT1 gene among hypertensive residents of the Podilskyi region of Ukraine. Sapporo Medical Journal. 2022;56(07):Paper ID:SMJ1907225607485.
3. А.О. Донець, В.М. Жебель. Ремоделювання міокарда лівого шлуночка у гіпертензивних чоловіків із серцевою недостатністю: фокус на фенотипи SNP rs7069102 гена SIRT1. Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 2 (106):15-21. DOI:10.24061/2413- 0737.27.2.106.2023.3
4. Донець А. О. (2023). Сіртуїн-1 у діагностиці хронічної серцевої недостатності, яка ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії. Медична та клінічна хімія, (2), 26–33. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13969>
5. А. О. Донець, О. Л. Старжинська. Поширеність сингленуклеотидного поліморфізму (Snp) rs7069102 гена Sirt1 серед гіпертензивних мешканців Подільського регіону України Прикарпатський вісник Наукового товариства імені Шевченка. Пульс. – 2023. – № 19(67):7-17. DOI:10.21802/2304-7437-2023-19(67)-7-15

### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Жебель ВМ, **Донець АО**, Каліновська ТМ, Старжинська ОЛ. Місце SIRT1 у формуванні передумов розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з есенціальною гіпертензією. Матеріали XXIII Національного конгресу

кардіологів України (Київ, 2022 р.). *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2022:100.  
<https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09.pdf>.

7. **Донець А. О.** Сіртуїн-1 у діагностиці хсн, яка ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції *Scientific progress: innovations, achievements and prospects*; 2023 лютий 6-8; Мюнхен, Німеччина; 2023, с. 64-65.
8. **Донець А. О.** Поширеність SNP rs7069102 гена SIRT1 у хворих на есенціальну гіпертензію мешканців Подільського регіону України. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції *Innovations and prospects in modern science*; 2023 лютий 13-15; Стокгольм, Швеція; 2023. с. 50-51.

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ .....</b>	<b>2</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>	<b>17</b>
<b>ВСТУП .....</b>	<b>19</b>
<b>РОЗДІЛ 1. SIRT1 як нова маркуюча ознака у діагностиці ураження серця на тлі есенціальної гіпертензії.....</b>	<b>27</b>
1.1. Роль SIRT1 у патофізіології серцево-судинної системи.....	29
1.2. Поліморфізм кодуєчих генів SIRT1 через призму його діагностичного потенціалу.....	41
<b>РОЗДІЛ 2. Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження.....</b>	<b>50</b>
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	50
2.1.1. Група контролю.....	52
2.1.1.1. Принципи формування та клініко-лабораторна характеристика.....	52
2.1.1.2. Показники системної та внутрішньо-осерцевої гемодинаміки у чоловіків групи контролю.....	55
2.1.1.3. Плазмовий рівень SIRT1 у чоловіків групи контролю.....	60
2.1.1.4. Поширеність поліморфних варіантів гена SIRT1 (rs7069102) та їх ймовірні фенотипи серед мешканців Подільського регіону без серцево-судинних захворювань.....	62
2.1.2. Основна група дослідження (хворі з есенціальною гіпертензією): принципи формування, клініко-лабораторна характеристика.....	67
2.2. Метод молекулярно-генетичного дослідження: вивчення сингленуклеотидного варіанта гена SIRT1 (rs7069102).....	76
2.3. Метод визначення концентрації біохімічного маркера SIRT1 у плазмі крові.....	77
2.4 Інші методи, які застосовувалися у дослідженні.....	78
2.4.1. Вимірювання артеріального тиску.....	78

2.4.2. Електрокардіографія.....	78
2.4.3. Трансторакальна ехокардіографія.....	79
2.5. Методи статистичного аналізу.....	81
<b>РОЗДІЛ 3. Дані клінічного обстеження, показники гемодинаміки і плазмовий рівень SIRT1 у чоловіків з асимптомною есенціальною гіпертензією та при розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі ЕГ .....</b>	<b>83</b>
3.1. Дані клінічного обстеження пацієнтів з ЕГ різної тяжкості.....	83
3.2. Параметри системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ, що ускладнилася ХСН.....	89
3.3. Плазмовий рівень SIRT1 у чоловіків з ЕГ та різними клінічними даними (основна група дослідження).....	92
3.4. Концентрація SIRT1 у плазмі крові чоловіків ЕГ різної тяжкості.....	96
3.5. Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ різної тяжкості та її асоціативні зв'язки з параметрами системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки .....	102
3.6. Можливості застосування SIRT1 як маркера хронічної СН у гіпертензивних чоловіків.....	108
<b>РОЗДІЛ 4. Поширеність однонуклеотидного поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) та плазмова концентрація SIRT1 у мешканців Подільського регіону України.....</b>	<b>112</b>
4.1. Поширеність SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону.....	112
4.2. Поширеність варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону, хворих з ЕГ різної тяжкості .....	117
4.3. Рівень SIRT1 у плазмі крові носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102).....	122



4.4. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102).....	124
<b>РОЗДІЛ 5. Показники структури та функції серця у носіїв різних варіантів однонуклеотидного поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102), мешканців Подільського регіону України, хворих на есенціальну гіпертензію з гіпертрофією лівого шлуночка.....</b>	<b>129</b>
5.1. Показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у чоловіків з ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) (основна група).....	129
5.2. Показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у носіїв різних варіантів поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) у групах з асимптомною ЕГ та при її ускладненні ХСН.....	133
5.3. Плазмовий рівень SIRT1 при різних варіантах гіпертензивного ремоделювання міокарда у зв'язку з SNP гена SIRT1 (rs7069102).....	141
5.4. Клінічні риси пацієнта з хронічною СН, яка розвинулася на тлі ЕГ, з урахуванням плазмового рівня SIRT1.....	144
<b>РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....</b>	<b>152</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>173</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>175</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>176</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>202</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	- артеріальна гіпертензія
АКК	- Американський коледж кардіологів
АКУ	- Асоціація кардіологів України
АО	- абдомінальне ожиріння
АСС	- Американська асоціація серця
АТ	- артеріальний тиск
АТСН	- Американське товариство з серцевої недостатності
ВТС	- відносна товщина стінки лівого шлуночка
ГЛШ	- гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДД	- діастолічна дисфункція
ЄТГ	- Європейське товариство з гіпертензії
ЄТК	- Європейське товариство кардіологів
ЕГ	- есенціальна гіпертензія
ЕГЛШ	-ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕхоКГ	- ехокардіографія
іММЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка
іЛП	- індексований об'єм лівого передсердя
ІХС	- ішемічна хвороба серця
ІМ	- інфаркт міокарда
ІМТ	- індекс маси тіла
КДІ	- індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка
КДР	- кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КГЛШ	-концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КРЛШ	-концентричне ремоделювання лівого шлуночка
КСІ	- індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка

КСР	- кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛП	- ліве передсердя
ЛПДНЩ	- ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	- лівий шлуночок
ММЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка
НУНА	- Нью-Йоркська асоціація серця
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
САТ	- систолічний артеріальний тиск
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
SIRT1	- сіртуїн - 1
SNP	- однонуклеотидний поліморфізм
ТГ	- тригліцериди
ТЗСЛШ	- товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	- товщина міжшлуночкової перетинки
ТМК	- трансмітральний кровотік
УІ	- ударний індекс
УАФСН	- Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності
ФВ	- фракція викиду
ХС	- холестерин
ХСН	- хронічна серцева недостатність
ЧСС	- частота серцевих скорочень

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним з найпоширеніших захворювань, стійко підвищений артеріальний тиск (АТ) на тепер мають більше ніж 1 мільярд людей у світі, за прогнозами ВООЗ ця кількість сягне 1,5 млрд. до 2025 року [81]. В Україні, як і у інших європейських країнах, АГ демонструє найвищі показники поширеності (18652,4 на 100 тис. нас.) та захворюваності (1626,8 на 100 тис. нас.) серед усіх серцево-судинних хвороб [201, 203]. Основним варіантом АГ є есенціальна гіпертензія (ЕГ). Наслідки ЕГ є провідними причинами глобальної смертності, гіпертензивно обумовлене пошкодження міокарда реалізується у вигляді гіпертрофії та дилатації лівих відділів серця, що є, з одного боку, механізмом адаптації у відповідь на хронічне перевантаження тиском, а з іншого, веде до прогресивного порушення функції серця. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є вагомим фактором ризику розвитку фатальних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ, а саме, серцевої недостатності (СН), інфаркта міокарда (ІМ), аритмій, раптової серцевої смерті та інсульту [37, 156]. Саме тому стратегія лікування ЕГ має на меті не тільки зниження АТ, але і органопротекцію, засадами ефективної терапії є вчасна та специфічна діагностика пошкоджень міокарда. У зв'язку з цим, надається велике значення дослідженню нових ефективних та відтворюваних діагностичних біомаркерів. Одним із перспективних, але малодосліджених в кардіології маркерів є сїртуїн-1 (SIRT1). Пептид належить до сімейства деацетилаз та регулює низку важливих у формуванні ГЛШ процесів: окисний стрес, аутофагію та апоптоз, енергетичний обмін, розвиток фіброзу та ін. [23, 50, 65, 99]. Відомо, що SIRT1 бере участь у регуляції процесів старіння клітини, в експерименті продемонстрував потенцію продовжити тривалість життя, гіперекспресія SIRT1 захищає кардіоміоцити від окисного стресу [51], відтерміновує віковий серцевий фіброз та смерть клітин, а отже, має серцево-захисні ефекти [97, 184]. У клінічній практиці результати оцінки зв'язків SIRT1 та гіпертрофії

серця суперечливі: низка досліджень демонструє зниження рівня сіртуїна-1 у плазмі крові хворих з АГ [43, 98], за іншими даними, плазмозна концентрація пептида зростає у пацієнтів з діагностованою ГЛШ [44]. Також неоднозначними є результати вивчення діагностичної цінності SIRT1 у пацієнтів з СН [29, 133]. Генетична компонента експресії SIRT1 теж потребує експертизи, оскільки може впливати на концентрацію пептида у крові, а відтак, і на його ефекти та діагностичне значення. Для гена SIRT1 у зв'язку з різними серцево-судинними захворюваннями найчастіше аналізують сингленуклеотидний поліморфізм SNP rs7069102 [55, 145, 169]. На тепер відсутні роботи, які б включали у свою програму одночасне вивчення плазмозного рівня пептида та показників ремоделювання серця при ЕГ та хронічній СН у зв'язку з SNP гена SIRT1 (rs7069102). Таким чином, існує нагальна потреба у розкритті участі SIRT1 у процесах ремоделювання міокарда як етапу формування хронічної СН на тлі ЕГ з урахуванням поліморфізму гена, що його кодує, для оцінки діагностичного потенціалу пептида як біомаркера для широкого клінічного застосування.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження є частиною наукової роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за темою «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби», номер держреєстрації 0116U005376.

**Мета дослідження.** Удосконалити прогнозування та діагностику хронічної серцевої недостатності у чоловіків з есенціальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка шляхом визначення поліморфізму гена, що кодує SIRT1, та плазмозних концентрацій білка і відповідних показниках внутрішньо-серцевої гемодинаміки.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити частотний розподіл варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) та відповідну їм плазмову концентрацію білка серед чоловіків 40-65 років з асимптомною ЕГ (2 стадія) та при розвитку ознак ХСН II А стадії (II-III ФК, С-стадія), мешканців Подільського регіону України.

2. Дослідити частоту зустрічаємості поліморфних варіантів гена SIRT1 (rs7069102) у осіб з обтяженою відносно кардіоваскулярних подій спадковістю

3. Проаналізувати рівень SIRT1 у плазмі крові та можливі асоціативні зв'язки з показниками стану міокарду (за даними ехокардіографії) серед чоловіків, віком 40-65 років, мешканців Подільського регіону України, без ознак серцево-судинних захворювань і пацієнтів з асимптомною ЕГ (2 стадія) та ЕГ, ускладненою ХСН II А стадії (II-III ФК, С-стадія).

4. Визначити цінність генотипування SNP гена SIRT1 (rs7069102) та вивчення відповідних плазмових концентрацій білка щодо прогнозу формування ХСН на тлі ЕГ за різними фенотипами серед чоловіків, мешканців Подільського регіону.

5. Встановити фенотипічні ознаки носійства різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), включно з плазмовою концентрацією білка та показниками структури і функції міокарда серед чоловіків 40-65 років, мешканців Подільського регіону, з асимптомною ЕГ (2 стадія) та при ускладненні її ХСН II А стадії (II-III ФК, С-стадія).

**Об'єкт дослідження:** генетичні та гуморальні чинники стану міокарда при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності у чоловіків.

**Предмет дослідження:** SNP гена SIRT1 (rs7069102), плазмова концентрація SIRT1, показники вуглеводного та ліпідного обміну у плазмі крові, ультразвукові показники структури та функції серця у чоловіків, які хворіють на есенціальну гіпертензію та хронічну серцеву недостатність.

**Методи дослідження:**

1. Загально-клінічні – стандартизоване розпитування, фізикальне обстеження, антропометрія.
2. Стандартні лабораторні методи дослідження – загально-клінічний аналіз крові та сечі, визначення ліпідного та білкового спектрів крові, рівня сечовини, креатиніну, оцінка функції нирок, печінки.
3. Метод імуноферментного аналізу - визначення рівнів SIRT1 у плазмі крові.
4. Молекулярно-генетичний метод – встановлення послідовності у rs7069102 гена SIRT1 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).
5. Інструментальні методи – вимірювання офісного АТ, стандартизовані електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження серця в М, В та доплерівському режимах для визначення структурно-функціональних показників міокарда.
6. Математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше визначено особливості поширення SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, та встановлено, що як серед осіб без серцево-судинних захворювань, так і серед хворих з ЕГ, мутантний алель G є домінуючим за частотою. Серед пацієнтів з ЕГ у достовірно більшій частині осіб, ніж у групі контролю, визначається варіант GG за SNP (rs7069102). Досліджено, що носії варіанта генотипу GG мають достовірно вищий ризик розвитку ЕГ. Серед гіпертензивних гомозигот GG достовірно більше чоловіків з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю та з ожирінням.

Вперше встановлено, що концентрація SIRT1 у плазмі крові чоловіків з ЕГ достовірно вища, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань, за рахунок пацієнтів з ЕГ II стадії. Цікавим є те, що плазматичний рівень пептида у хворих

з ЕГ, ускладненою ХСН достовірно нижчий, ніж при асимтомному перебігові ЕГ.

Визначено, що в усіх групах дослідження плазмова концентрація пептида достовірно не корелює з віком чи станом функції нирок, проте, для гіпертензивних чоловіків встановлена обернена кореляція показника з ІМТ та тривалістю захворювання. Зокрема, у хворих з ЕГ II стадії реєструється суттєво нижчий плазмовий рівень SIRT1 при ожирінні. При ЕГ та ХСН з маніфестацією високого артеріального тиску у віці до 35 років і відповідно більш тривалим перебігом захворювання концентрація пептида нижча, ніж у хворих з більш пізнім початком хвороби.

Доповнено наукові дані відносно величини плазмової концентрації SIRT1 при різних структурно-функціональних показниках стану міокарда. Зокрема, встановлено, що рівень пептида у плазмі крові достовірно обернено корелює з розмірами та масою міокарда ЛШ, індексом об'ємом лівого передсердя, показником діастолічної функції E/A, та має пряму суттєву кореляцію з фракцією викиду ЛШ у чоловіків з ЕГ. З урахуванням цих результатів, вперше виділені варіанти ремоделювання та порушення функції серця на тлі ЕГ, при яких спостерігається достовірно нижчий плазмовий рівень SIRT1: ексцентричний варіант гіпертрофії ЛШ з дилатацією порожнини, діастолічна дисфункція ЛШ з дилатацією лівого передсердя, зниження ФВ ЛШ менше 50%.

За допомогою факторного аналізу визначено ймовірні предиктори розвитку ХСН на тлі ЕГ: низький рівень SIRT1 у плазмі крові, ранній початок ЕГ у віці до 35 років, наявність ожиріння, високий ступінь АГ, формування гіпертрофії ЛШ за ексцентричним типом з дилатацією його порожнини, дилатація ЛП, зниження ФВ ЛШ.

Вперше виявлені фенотипічні маркери гомозиготного варіанта GG SNP гена SIRT1 (rs7069102) у хворих з ЕГ. Зокрема, встановлено, що пацієнти з ЕГ та ХСН за наявності гомозиготного варіанта генотипу - GG мають суттєво



нижчий рівень SIRT1 у плазмі крові, ніж носії варіантів CC та CG. У гіпертензивних чоловіків носійство гомозиготного варіанта GG асоціюється з такими варіантами порушення структури та функції міокарда, які маркує низький рівень SIRT1. Крім того, для гомозигот GG визначений достовірно вищий ризик мати діастолічну дисфункцію ЛШ на тлі ЕГ, а для пацієнтів з ЕГ та ХСН - фенотип з значним зниженням ФВ ЛШ менше 40%.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначені межові рівні плазмової концентрації SIRT1 та доведена можливість їх застосування для допоміжної скринінгової діагностики ХСН, зокрема, за фенотипом ФВ ЛШ менше 50%, яка ускладнила перебіг ЕГ.

Обґрунтована доцільність визначення варіанта SNP гена SIRT1 (rs7069102) для прогнозування перебігу ЕГ, оскільки встановлено, що для мешканців Подільського регіону України носійство GG варіанта асоціюється з вищою ймовірністю розвитку ХСН за фенотипом ФВ ЛШ менше 40 %, на тлі ЕГ.

Виділений комплекс ознак, який у хворих з ЕГ асоціюється з високою ймовірністю наявності ХСН, запропонована математична модель, яка дозволяє врахувати виявлені предиктори та може застосовуватися у клінічній практиці для вчасної діагностики такого ускладнення.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно проаналізував стан проблеми, здійснив аналіз відповідної літератури, визначив актуальність та стан вивченості теми дослідження, сформулював мету та завдання роботи. Самостійно розробив дизайн дослідження, обсяг необхідних обстежень, клінічний протокол дослідження. Особисто провів клінічне обстеження та відбір усіх учасників дослідження. Молекулярно-генетичне дослідження з метою визначення варіанта сингленуклеотидного поліморфізму SNP гена SIRT1 (rs7069102) проводилося у співпраці з лабораторією Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету

(директор інституту – к.мед.н., старший науковий співробітник Шликова О. А.). Здобувач особисто організував та проаналізував отримані дані, визначивши необхідні статистичні інструменти, надав інтерпретацію результатам, написав усі розділи дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації. У дисертаційній роботі та в усіх наукових публікаціях, у тому числі, у співавторстві, запозичень чужих матеріалів/ідей не було.

#### **Впровадження результатів дослідження в практику.**

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень КНП «Вінницький обласний клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення», кардіологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня ім.О.Ф.Гербачевського» Житомирської обласної ради, дані напрацювання інтегровані в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

**Апробація результатів дисертації.** Результати роботи були широко представлені та дискутувалися на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях: міжобласній науково-практичній конференції «Особливості лікування коморбідної патології внутрішніх органів. Сучасні аспекти», 19.02.2020 р. м. Черкаси, на 23 Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2022 р.), на п'ятій міжнародній науково-практичній конференції: «Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи» (м. Мюнхен, Німеччина, 6-8 лютого 2023 р.), на другій міжнародній науково-практичній конференції: «Інновації та перспективи сучасної науки» (м. Стокгольм, Швеція 13-15 лютого 2023 р.).

**Публікації.** Отримані у ході дослідження результати оприлюднені у вигляді 8 наукових робіт, у тому числі, у 4 статтях у фахових журналах,

включених до переліку наукових фахових видань України, у 3 тезах доповідей у матеріалах наукових конференцій за фахом.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація написана українською мовою на 202 сторінках, з яких 167 сторінок становить основний текст роботи. Дисертаційна робота складається з наступних розділів: анотації (у тому числі, переклад на англійську мову), вступу, огляду вітчизняної та світової літератури за темою роботи, розділу із зазначенням матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненням результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (містить 204 посилання, з них латиницею – 189, кирилицею – 25), 4 додатки. Дисертація ілюстрована 43 таблицями та 27 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **SIRT1 ЯК НОВА МАРКУЮЧА ОЗНАКА У ДІАГНОСТИЦІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ НА ТЛІ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Серцево-судинні захворювання залишаються основними крадіями здорових років життя для мешканців більшості країн світу, України, зокрема. Рівень артеріального тиску є одним з важливих аспектів, який визначає умови функціонування серцево-судинної системи. Стійке підвищення АТ визнане беззаперечним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань, порушень ритму [129]. Артеріальна гіпертензія - одна з титульних причин серцевої недостатності. Саме ці та інші наслідки АГ, за підрахунками фахівців Європейської спілки кардіологів, відповідальні за левову частку з 9,4 млн. смертей внаслідок кардіоваскулярної патології щороку [158]. Серед варіантів АГ найбільш частим є есенціальна гіпертензія. Небезпека стійкого підвищення АТ визначається, насамперед, гіпертензивно обумовленим пошкодженням органів-мішеней. Ураження міокарда корелює з рівнем підвищення АТ, теоретично повинно виникати у кожного пацієнта з ЕГ, проте, на практиці виявляється доступними зараз інструментами далеко не у кожного гіпертензивного хворого. За існуючими даними, ГЛШ знаходять у половини пацієнтів з вперше виявленою АГ [128]. Разом з тим, відомо, що гіпертрофія лівого шлуночка, яка зрештою формується у більшості хворих з ЕГ, чітко асоціюється з ймовірністю виникнення порушень ритму та провідності, є ключовим фактором формування серцевої недостатності,

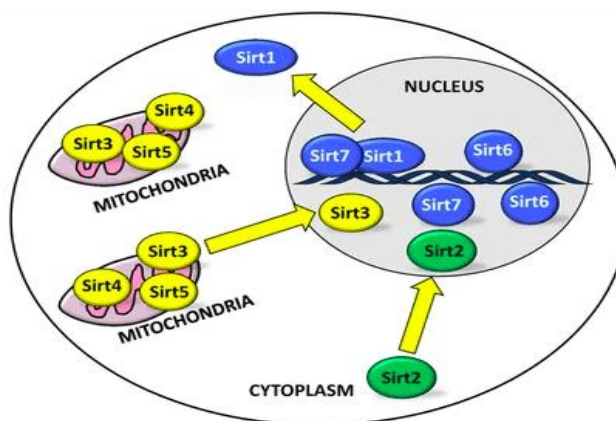
загалом призводить до зростання ризику серцево-судинних ускладнень, суттєво впливаючи на прогноз пацієнта з ЕГ [47, 52, 199]. Ремодельовання серця в умовах стійкого підвищення АТ є багатограним процесом, який зумовлений складним переплетенням низки впливів - гемодинамічних, гуморальних, генетичних, нейрогуморальних. У формування гіпертрофії міокарда задіяні не тільки кардіоміоцити, але і сполучнотканинний матрикс, мікро- та макросудинний компонент [164]. Відбуватися такий процес у конкретного пацієнта з ЕГ може за різними сценаріями. У лівовій частки гіпертензивних хворих, за даними Фремінгемського дослідження у 75% осіб, зрештою розвивається СН [194]. Профілактика гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда - одна з ключових задач антигіпертензивної терапії. Для того, щоб така профілактика була максимально ефективною, необхідно застосовувати заходи вчасно, а отже, мати підходящі ефективні, доступні та специфічні засоби діагностики ураження міокарда. Розробка способів профілактики та діагностики пошкодження органів-мішеней передбачає глибоке розуміння основних механізмів такого ураження. Одним з перспективних напрямків ранньої діагностики може бути біомаркерна стратегія. У порівнянні з існуючими інструментальними методами діагностики гіпертрофії міокарда та порушення його функції, застосування біомаркерів може спростити скринінг таких змін у серці гіпертензивних хворих та отримувати об'єктивні дані відносно пацієнта у випадках неможливого використання інструментальних методів обстеження [138].

Кардіоміоцити, фібробласти та судинний ендотелій продукують безліч гуморальних чинників, виділити серед них компоненти, які вказують на активність різних ланок ремодельовання міокарда, є непростим завданням. Отримати добре відтворюваний біомаркер для ранньої діагностики гіпертензивно обумовленого ураження серця, вчасного виявлення хворих з порушенням його функції - актуальна задача сучасної кардіології. Її розв'язання неможливе без урахування всіх особливостей ремодельовання

міокарда у різних за статтю, віком, варіантом перебігу ЕГ пацієнтів. Також, діагностичну цінність будь якого маркера варто вивчати у складі з генетичною основою його продукції, зважати на можливі відмінності його плазмового рівня у різних категорій хворих з ЕГ.

### **1.1. Роль SIRT1 у патофізіології серцево-судинної системи.**

Одним з нових, потенційно перспективних кардіомаркерів можна вважати білок з класу сіртуїнів SIRT1. Сіртуїни - це білки-ферменти з активністю NAD<sup>+</sup> - залежних деацетилаз або моно-АДФ-рибозилтрансфераз, виявлені у клітинних структурах різних організмів [127]. Біохімічний сенс їх роботи можна звести до ферментної модифікації гістонів - процесу, який регулює експресію різних генів [95], отже, участь сіртуїнів у процесах ремоделювання серця на тлі ЕГ може бути досить значимою. Також, сіртуїни деацетилюють негістонові білки, а саме, різні фактори транскрипції та інші ферменти. В організмі ссавців, у тому числі, і людському, знаходять сіртуїни з 1 по 7 клас [130]. Усі сім класів мають спільний для всіх каталітичний домен та відрізняються N- та С-кінцевими фрагментами, які важливі для кожного члена сімейства та визначають їх субклітинну локалізацію [126]. Класи цих сигнальних білків різняться місцем розташування у структурах клітини: SIRT 1, 6 та 7 виявлені у ядрі, SIRT 3, 4 та 5 зосереджені у мітохондріях, а SIRT 2 знаходять у цитоплазмі [174]. Разом з тим, за певних умов SIRT1 може мігрувати з ядра у цитоплазму, а SIRT 2 та 3 може, за потреби, переміщуватися у ядро клітин [57]. Така сепарація на субклітинному рівні обумовлена залученістю у регулювання різних процесів на епігенетичному рівні. У зв'язку з цим, сіртуїни беруть участь у модерації величезної кількості біологічних функцій, таких як геномна стабільність, диференціювання клітин, метаболізм, процеси запалення, апоптоз, старіння та інших. [86].



**Рис. 1.1. Субклітинна організація сімейства сіртуїнів (за А. Ianni, 2018) [65].**

Найбільшу цікавість викликає SIRT1, який локалізований переважно в ядрі, проте, за необхідності, може з'являтися і у цитоплазмі. Цей сигнальний білок пов'язують, у першу чергу, з процесами геномної стабільності, фундаментальна роль SIRT1 полягає у репарації розривів та пошкоджень ниток ДНК [154], що реалізується шляхом безпосереднього деацетилювання гістонів. Крім того, пептид впливає на різні функції клітини і через регуляцію активності низки ферментів та факторів транскрипції, гальмуючи синтез тих компонентів, які на даний момент непотрібні або шкідливі, зокрема, таких як p53, MyoD и NF-κB - відомих модераторів “реплікативного старіння”, проліферації, запалення та апоптозу. [59]. Сіртуїн-1 забезпечує гомеостаз клітин як у фізіологічних, так і у стресових умовах. Більшість дослідників схиляються до того, що ремонт ДНК - це основна функція пептида, якщо пошкоджень багато, SIRT1 перебуває у ядерному пулі [90, 95]. При цьому пептид у меншій мірі включається в регуляцію транскрипційних процесів, і ця частка його функції по регуляції процесів енергетичного забезпечення, метаболізму, апоптозу, запалення та багатьох інших тимчасово може гальмуватися [22]. У клітинах, які живуть довго, поломки ДНК накопичуються, SIRT1 використовується для її відновлення у великій

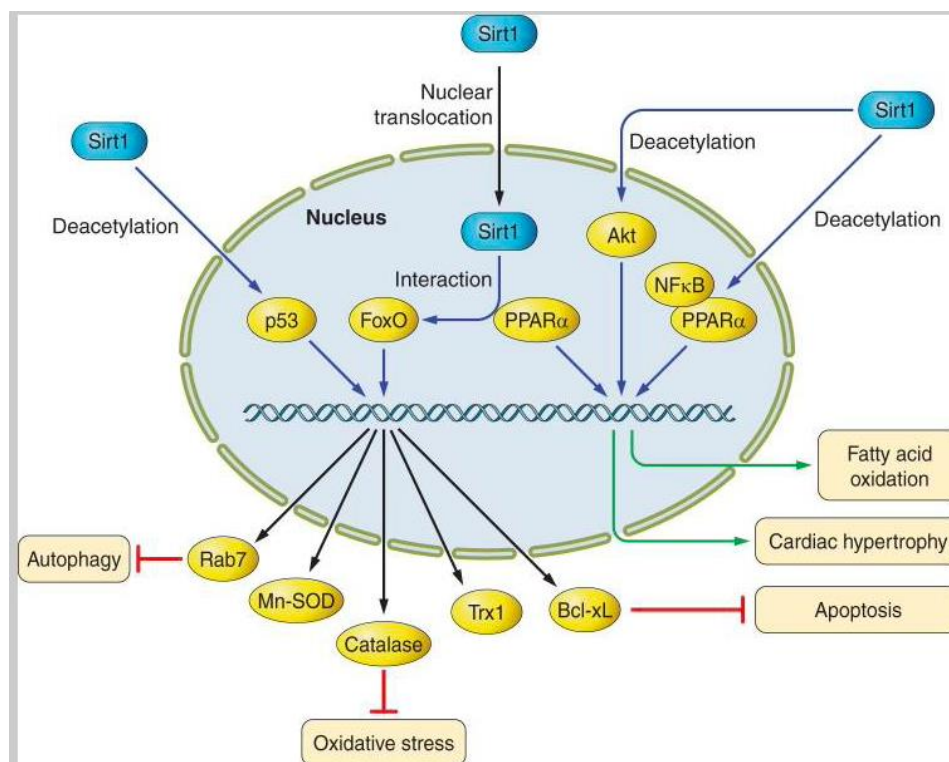
кількості, при цьому просідає функція регуляції активності ферментів та транскрипційних факторів, що веде до накопичення згубних для клітин продуктів, порушує функцію та пришвидшує їх загибель.

Така модель розуміння роботи пептида спонукала до вивчення сіртуїнів у зв'язку з процесами старіння. У ході багатьох експериментальних досліджень встановили, що підвищена експресія SIRT1 може профілакувати старіння, а його підвищене використання сприяє передчасному пошкодженню та загибелі клітин [104, 110, 180] Було показано, що пацюки з генетично модифікованою продукцією SIRT1 у бік підвищення, мали більшу тривалість життя [184] Процеси старіння тісно пов'язані з фібротичними змінами у різних органах, зокрема, у серці, судинній стінці, легенях і т.ін. Накопичені дані, які вказують, що SIRT1 може регулювати процеси старіння і шляхом впливу на процеси фіброзу [4]. Сіртуїн-1 виявляє антифібротичний ефект, очевидно, через модуляцію численних сигнальних шляхів та молекул [179]. Деякі з них уже згадувалися вище: фактор активації проліферації (p53), основний адепт прозапальної відповіді (NF-κB). Серед інших варто відмітити такі добре відомі, у тому числі, у зв'язку з серцево-судинною патологією, сигнальні молекули, як пероксисом-проліфератор активованих рецепторів (PPAR-γ), анготензин-конвертуючий фермент 2 (АПФ2), матриксні металопротеази, фактор Nrf2 та інші молекули антиоксидантної відповіді. У серці фіброзні зміни у процесі перебігу різних кардіоваскулярних захворювань і у процесі старіння мають спільну основу - відбувається репаративна заміна кардіоміоцитів сполучною тканиною. В експерименті з віковими пацюками показали, що експресія сіртуїна-1 у пацюків похилого віку на 21% нижча, ніж у молодих особин. Активація SIRT1 у вікових тварин сприяла суттєвому покращенню показників систолічної функції серця, а морфологічне дослідження тканин міокарда підтвердило зменшення ділянок фіброзу та осадження колагена. Також, у тварин суттєво покращилися показники антиоксидантної відповіді [108, 109, 114]. Цікавими видаються результати



дослідження на пацюках, у ході якого показали, що донація SIRT1 подовжує тривалість життя тварин з ожирінням, які знаходилися на гіперліпідній дієті. На тривалість життя здорових тварин підвищення рівня SIRT1 суттєво не вплинуло [97].

SIRT1 залучений і у процеси обміну енергії як в цілому на рівні організму, так і через механізм активації біогенезу мітохондрій на рівні кардіоміоцитів. Енергетичний обмін на рівні макроорганізму опосередковується через інактивацію сіртуїном PPAR- $\gamma$  у ядрах гепатоцитів та адипоцитів, що стимулює гени глюконеогенезу та пригнічує гени гліколізу, впливає на окислення жирних кислот як джерела енергії [79, 124]. Насичення кардіоміоцитів АТФ також може опосередковуватися через регулювання окислення жирних кислот за рахунок епігенетичного впливу сіртуїна-1 на PPAR- $\alpha$ . В адипоцитах через пригнічення PPAR $\gamma$  пептид провокує посилений ліполіз, зменшує запаси жиру та запобігає ожирінню, що підтверджено дослідженнями на тваринних моделях [67]. Висока активність продукції SIRT1 асоціюється з стимуляцією синтезу інсуліну у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, що супроводжується покращенням утилізації глюкози та підвищенням синтезу АТФ [147]. Існують дані про те, що обмеження калорійності раціону та висока фізична активність стимулює експресію SIRT1 в адипоцитах [31, 177]. Низка клінічних досліджень показала, що SIRT1 залучений у процеси формування ожиріння, інсулінорезистентності, значимі відмінності нуклеарної експресії та рівнів пептиду у периферійній крові спостерігаються у хворих з цукровим діабетом 2 типу, неалкогольною жировою хворобою печінки та кардіоваскулярними захворюваннями [178]. Узагальнення різноманітних впливів SIRT1 на клітинному рівні представлена на рис. 1.2.



**Рис. 1.2.** Схема сигнальних шляхів впливу SIRT1 на клітинному рівні (за S. Matsushima, 2015) [99].

Накопичені відомості про те, що пептид відіграє суттєву роль у адаптації до стресових умов, виживанні та відновленні клітин і з боку серцево-судинної системи. Роль SIRT1 у функціонуванні серцево-судинної системи широко вивчалася. Існують експериментальні підтвердження того, що пептид задіяний у формування серця та судин уже в ембріональному періоді. Експресія SIRT1 в ембріональному серці піддослідних тварин висока, а у особин, які мають генетично змодельований дефект продукції фермента, виявляють важкі летальні серцеві аномалії [94]. Також в експерименті було показано, що пептид задіяний у регуляцію електричної активності серця через модифікацію транскрипційних факторів, які регулюють розташування Na<sup>+</sup>каналів, зниження продукції пептида веде до розвитку фатальних аритмій [157]. Експериментальні дані знаходять певне підтвердження і у клініці. Так у

пацієнтів з вродженим дефектом міжшлуночкової перетинки частіше знаходять поліморфізм гена SIRT1, який асоціюється зі зниженням продукції пептида [139]. Подібні мутації виявляють і у частини дітей з синдромом подовженого інтервала QT. Отже, сіртуїн задіяний уже на етапі ембріонального формування серцево-судинної системи, причому, низький рівень пептиду асоціюється зі значними, часто фатальними, дефектами у її структурі та функції після народження.

У постембріональному періоді серцево-судинна система зазнає безлічі стресових стимулів. Такі негативні впливи, як підвищене гемодинамічне навантаження, розтягнення камер серця, кисневе голодування або за рахунок підвищення вимог до міокарду, або у зв'язку з порушенням коронарного кровотоку, активують складну мережу нейрогуморальних, метаболічних процесів, які визначають ремоделювання міокарда. З одного боку це процес безумовно адаптивний. З іншого, такі ланки як гіпертрофія кардіоміоцитів з порушенням їх метаболізму, активацією апоптозу, їх пошкодженням, передчасним старінням, активація запальних та фібротичних процесів робить ремоделювання серця важливою віхою на шляху до порушення функції серця з розвитком серцевої недостатності. SIRT1 у цьому складному сценарії контролює низку шляхів активації тих чи інших процесів у міокарді. Так, низький рівень пептиду асоціюється з гальмуванням факторів транскрипції, які відповідають за кількість та функцію мітохондріальних ферментів, які в стресових умовах нівелюють наслідки окисного стресу [161]. Експериментальна інактивація SIRT1 у кардіоміоцитах веде до формування резистентності до інсуліну, формування гіпертрофії серця у піддослідних тварин [118]. Натомість лікування таких тварин активатором сіртуїна ресвератролом супроводжується нівелюванням таких змін [94, 176]. Показано, що підвищений рівень пептиду знижує концентрацію маркерів окисного стресу, сприяє подовженню тривалості життя кардіоміоцитів [45, 63, 125]. Так у гіпертензивних пацієнтів активація продукції SIRT1 профілакувала розвиток

гіпертрофії серця шляхом активації антигіпертрофічних сигнальних шляхів, зокрема, через гальмування експресії рецепторів до ангіотензину II (А II) та апоптозу кардіоміоцитів [147]. Таким чином, сіртуїн має тісні зв'язки з основною системою - регулятором роботи серця та судин - РААС. Інші дослідники довели, що SIRT1 регулює гіпертрофію міокарда між рівнями адаптивної та патологічної за рахунок регуляції експресії PPAR- $\alpha$  та сигнальної молекули Akt [147]. Разом з тим, існують дослідження, результати яких показали, що вектор впливу пептиду на адаптацію серця в умовах стресу залежить від дози сіртуїну. Занадто високий рівень SIRT1 (за даними дослідників, мається на увазі перевищення у 12 разів відносно базового) навпаки впливає негативно, сприяє дисфункції клітинних органел, швидкому руйнуванню та загибелі клітин. Саме помірне (у 7,5 разів) або, навіть, незначне (у 2,5 разів) підвищення рівня пептиду асоціюється з гальмуванням процесів вікової гіпертрофії та фіброзу міокарда у пацієнтів [53, 119]. В експерименті було встановлено, що у нормальних кардіоміоцитах цитоплазматична експресія SIRT1 у 8 разів перевищує нуклеарну. У разі розвитку ХСН сіртуїн активується переважно у ядрі, що може вказувати на підвищену необхідність репаративних ефектів пептиду в силу суттєвого пошкодження кардіоміоцитів на тлі серцевої недостатності [152, 178]. Підсумовуючи, можна відзначити, що дійсно, SIRT1 регулює такі процеси у серці, які захищають його від стресових впливів та вікових змін, забезпечує енергією з адекватних джерел, має стримуючий ефект щодо розвитку патологічного ремоделювання міокарда та фіброзу, модерує виживання.

Визначене місце має SIRT1 і у стабілізації роботи судинного ендотелію. Сіртуїн модифікує сигнальні шляхи, відповідальні за запальні реакції ендотеліоцитів, а, відтак, грає роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу - важливих складових цілої низки серцево-судинних захворювань [42]. SIRT1 може впливати на процеси у судинній стінці через активацію NO-синтази (eNOS), гальмування експресії рецепторів до

ангіотензину II першого типу, синтезу сигнальних молекул запалення. Причому, SIRT1 та eNOS об'єднані у взаємо регулююче коло, нестача eNOS індукує експресію SIRT1, а SIRT1, у свою чергу, стимулює продукцію eNOS, внаслідок чого зростає кількість активного NO та нормалізуються умови роботи судинного ендотелію [181, 189]. Також, активація сіртуїну запобігає передчасному старінню судин, у першу чергу, через стабілізацію транскрипційного фактору p53, який може активуватися продуктами окисного стресу та запускає апоптоз [102]. В експерименті *in vitro* було встановлено, що низька експресія пептида у клітинах ендотелію людини супроводжується низьким рівнем відповіді на дію окисного стресу та значним його пошкодженням [75]. Отже, на рівні судинного ендотелію SIRT1 також асоціюється з процесами захисту та підтримки гомеостазу в умовах різних патологічних впливів.

Дані експериментальних досліджень зробили SIRT1 привабливим для клінічних досліджень при різних нозологіях. Так, роль сіртуїна у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) може бути пов'язана з його здатністю гальмувати запалення, процеси окисного стресу, аутофагію, клітинне старіння та фіброз [172]. У низці досліджень продемонстрували, що зниження рівня SIRT1 призводять до активації запальної відповіді, а надмірна експресія пептида на рівні ядра гальмує запалення через деацетилювання NF- $\kappa$ B [27]. Така С. et al, 2017, показали, що активація SIRT1 чітко корелює з покращенням фізичної активності у хворих на ХОЗЛ за рахунок пригнічення запальної компоненти. Італійські вчені встановили, що існує кореляція між активністю SIRT1 та параметрами бронхіальної прохідності у пацієнтів з легким та помірним ХОЗЛ [149]. Низький рівень експресії пептида у мононуклеарах периферійної крові поєднувався з вираженою бронхіальною обструкцією за даними спірометрії. Крім того, дослідники встановили значну активацію маркерів антиоксидантної напруги на тлі низької активності SIRT1 при ХОЗЛ [29].

Ще одним клінічним підтвердженням залученості пептиду у регуляцію процесів фіброзу може бути той факт, що у пацієнтів зі склеродермією [168] чи ревматоїдного артриту [91] з низьким рівнем SIRT1 ризик вираженого фіброзування у різних органах суттєво вищий.

Проводили клінічні дослідження з вивченням плазмової концентрації SIRT1 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Більшість дослідників вказують на те, що існує обернена кореляція між рівнем глюкози натще та плазмовою концентрацією пептида [43], показник SIRT1 у хворих з ЦД 2 суттєво нижчий, ніж у контрольній групі [46, 140].

Низка клінічних досліджень також підтверджує важливу участь SIRT1 у розвитку кардіоваскулярної патології. Одразу варто зазначити, що дані про зв'язок плазмового рівня SIRT1 з віком неоднозначні. За результатами різних дослідників спостерігається пряма кореляція плазмового рівня SIRT1 з віком, [13, 89], причому, у людей похилого віку показник SIRT1 у плазмі крові достовірно вищий, ніж у дорослих чи дітей ( $4,07 \pm 0,22$  нг/мл проти  $1,84 \pm 0,10$  нг/мл та  $1,58 \pm 0,07$  нг/мл відповідно,  $p < 0,001$ ) [75]. Разом з тим, за результатами Zhong Y. et al., 2016, концентрація пептиду починаючи з віку 65 років достовірно знижується [183]. Даних прямих досліджень щодо можливих статевих відмінностей рівня показника немає, а щодо зв'язків з антропометричними показниками - результати неоднозначні. Так, наприклад, Orstad T.V. et al., 2019, відмічають, що у жінок з підтвердженою ІХС існують відмінності плазмової концентрації SIRT1 у зв'язку з ІМТ, у осіб з показником більше  $25 \text{ кг/м}^2$  концентрація вище. У чоловіків подібна кореляція не виявлена [112]. Разом з тим, Doulamis I.P. et al., 2017, не знайшли ніяких відмінностей у плазмовій концентрації сітруїна у зв'язку зі статтю чи антропометричними показниками у групі хворих з ІХС [43].

Також було відмічено, що рівень пептида у плазмі крові негативно корелює з рівнем сечовини, а отже, знижена функція нирок може до певної міри модифікувати концентрацію сітруїна у крові [43, 105, 131, 134, 171]. Це

спостереження може бути підтвержене результатами дослідження з визначенням рівня SIRT1 у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), у ході якого була відмічена пряма кореляція показника з швидкістю клубочкової фільтрації, а концентрація сіртуїну у групі хворих достовірно перевищувала таку у контрольній групі [13, 182]. Отже, відтворюваність та універсальність SIRT1, як маркуючої ознаки потребує подальшого вивчення у більше формалізованих дослідженнях.

Широко досліджувалися експресія пептида та його рівень у плазмі крові пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями [101, 151, 162]. Breitenstein A. et al., 2013, знайшли достовірне зниження експресії SIRT1 у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) у порівнянні з групою осіб без ознак ураження коронарних артерій [17]. Doulamis I.P. et al., 2017, також вивчали особливості плазмової концентрації SIRT1 у пацієнтів з підтвердженою ІХС [43]. Варто відзначити, що група пацієнтів була досить різноманітна, це дозволило вивчити кореляційні зв'язки між рівнем пептида та наявністю низки коморбідних захворювань. Так, встановили, що низька плазмова концентрація SIRT1 достовірно корелює з наявністю АГ, цукрового діабету 2 типу, перенесеного інфаркту міокарда. Було показано, що низька концентрація сіртуїну асоціюється зі зниженням ФВ ЛШ менше 50% у хворих з ІХС. Інші дослідники навпаки встановили, що плазмова концентрація SIRT1 у хворих з ІХС достовірно вище, ніж у осіб з групи контролю [73, 169]. Kiziltunc E. et al., 2019, показали, що у пацієнтів зі STEMI плазмова концентрація SIRT1 у перший день достовірно не відрізнялася від показника у контрольній групі осіб без ознак ІХС [77]. Разом з тим, на другу добу захворювання рівень пептиду у плазмі крові був достовірно нижчий від вихідного показника. Такий результат може свідчити про підвищене внутрішньоклітинне використання SIRT1 на тлі ушкодження міокарда. Розмаїття отриманих даних може мати в основі різний ступінь ураження

міокарда, зокрема, зниження рівня пептиду спостерігалось переважно у пацієнтів з гострим перебігом ІХС чи наявними коморбідними станами.

Діагностичні можливості SIRT1 вивчали у когорті гіпертензивних хворих [92, 121]. Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією встановили, що плазмовий рівень SIRT1 у них достовірно нижчий, ніж у нормотензивних осіб (3.74 [3.59; 4.14] нг\мл проти 5.34 [3.75; 6.76] нг\мл,  $p < 0,001$ ) [128]. Martinez-Arroyo O. et al., 2020, також демонструють зниження концентрації сіртуїна у гіпертензивних хворих [98]. Такі результати можуть свідчити про підвищене використання пептиду у зв'язку з ймовірним гіпертензивним пошкодженням серця, проте дизайн досліджень не передбачав диференціювання хворих з АГ за віком чи статтю, важкістю захворювання, тому отримані дослідниками дані варто брати до уваги обережно. У іншій роботі підхід до формування груп був більше виважений, вивчали плазмову концентрацію SIRT1 у пацієнтів з вперше виявленою АГ, розподіл на групи був проведений з урахуванням наявності гіпертрофії ЛШ [44]. Дослідники встановили, що у хворих з АГ рівень пептиду у плазмі крові був достовірно вищий, ніж у групі контролю. Плазмова концентрація пептида у гіпертензивних хворих корелює достовірно з розмірами ЛШ та його масою, а також з рівнем АТ. При цьому, у хворих з сформованою гіпертрофією ЛШ показник SIRT1 майже удвічі вищий, ніж у групі контролю, а у пацієнтів без ГЛШ співставний з групою контролю. Отже, на думку авторів, SIRT1 можна застосовувати як маркер ГЛШ у гіпертензивних хворих, пропонується межовий рівень 9,4 нг\мл з чутливістю 90% та специфічністю 74% (AUC 0.885; 95 % CI, 0.815–0.935;  $P < 0.0001$ ).

У роботі, присвяченій вивченню SIRT1 у пацієнтів з ХХН, було показано, що плазмова концентрація пептида достовірно не корелює з рівнем АТ. Разом з тим, було знайдено пряму кореляцію між рівнем пептиду та масою ЛШ і його систолічною функцією за показником ФВ [183].

Таким чином, дані щодо змін плазмового рівня SIRT1 у пацієнтів з АГ неоднозначні, це, очевидно, є результатом того, що дослідження проводили із



залученням груп пацієнтів, досить неоднорідних за статтю та віком, етіологію та тяжкість АГ, за наявності асоційованих станів, також обов'язково потрібно враховувати різні варіанти ремоделювання міокарда і ступінь його пошкодження.

Місце сіртуїнів у патофізіології серцевої недостатності визначається участю SIRT1 у процесах ремоделювання серця та судин, енергообміну у кардіоміоцитах, впливом на їх виживання, у тому числі, в умовах окисного стресу, участю у регуляції фіброзу міокарда, що доведено різними експериментальними дослідженнями [26].

Одне з перших досліджень експресії SIRT1 у пацієнтів з ХСН було морфологічним, проводилося з використанням препаратів серця хворих на кардіоміопатію, які померли на тлі термінальної стадії захворювання. У якості контролю застосовували зразки клітин донорських сердець. Саме у цьому дослідженні вперше було показано, що експресія пептида у кардіоміоцитах при СН майже вдвічі нижча, ніж у здоровому серці [93]. Причому, таке зниження експресії сіртуїна супроводжувалося активацією маркерів апоптозу, запалення та фіброзу.

Akkafa F. et al., 2015, показали, що експресія SIRT1 у пацієнтів з ХСН (163 хворих) достовірно знижена у порівнянні з практично здоровими особами [2]. Причому, у пацієнтів з СН та ФВ ЛШ менше 40% показник був суттєво нижчим, ніж у хворих зі збереженою систолічною функцією.

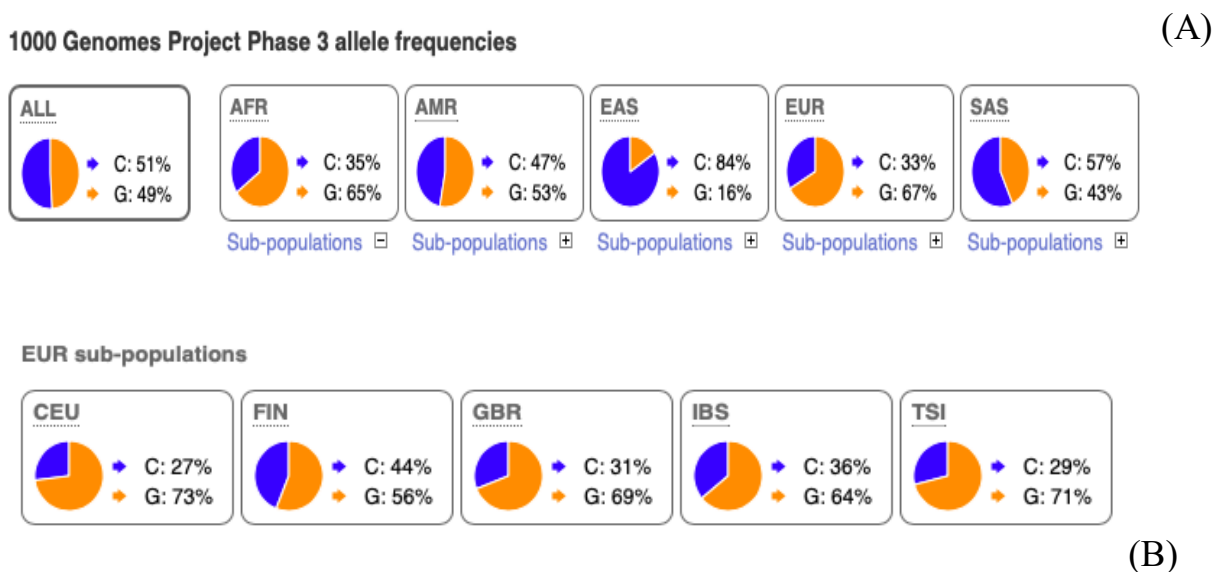
Італійські дослідники вивчали експресію SIRT1 у 70 хворих з хронічною СН 2 та 3 функціонального класу за NYHA, варто відзначити, що група була неоднорідною за віком, статтю та причинами ХСН [30]. У ході дослідження виявили, що активність сіртуїна у ядерному екстракті мононуклеарів периферійної крові у пацієнтів з ХСН суттєво вища, ніж у осіб контрольної групи. Також відмітили сильну негативну кореляцію між показником ФВ ЛШ та активністю SIRT1. При детальному вивченні показника у хворих з різним фенотипом ХСН встановили, що у пацієнтів зі збереженою систолічною

функцією серця за показником ФВ ЛШ активність пептида достовірно не відрізняється від такої у контрольній групі. У групі хворих з фенотипом зниження ФВ ЛШ у межах 49-41% та менше 40% реєстрували суттєво вищу активність SIRT1. Причому, підвищення активності сітруїна корелювало зі зростанням рівня циркулюючого ангіотензинперетворюючого фермента 2-го типу у пацієнтів з фенотипами зниженої ФВ ЛШ. Дослідники зробили висновок, що пептид тісно залучений у патогенез формування ХСН, його активність може асоціюватися з порушенням систолічної функції серця, відбувається це у взаємодії з системою РААС [30]. Ще одне дослідження стосувалося вікових пацієнтів з ХСН різної етіології, які проходили програму серцевої реабілітації. Чотиритижнева програма фізичної реабілітації сприяла достовірному підвищенню активності SIRT1, на цьому тлі спостерігали підвищення рівня маркерів антиоксидантної відповіді, покращення реактивності судинного ендотелію. На клінічному рівні пацієнти з ХСН та вищим рівнем експресії сітруїна демонстрували покращення показника ФВ ЛШ, зниження САТ та покращення переносимості фізичного навантаження. У даному випадку зростання активності SIRT1 було маркером покращення стану у хворих з ХСН [133]. Як бачимо, і щодо активності пептида у пацієнтів з ХСН немає єдиної думки, результати представлених досліджень базуються навіть на різних підходах до кількісної оцінки показника, плазмова концентрація у пацієнтів з однорідною етіологічною структурою ХСН не вивчалася. Отже, очевидно, що SIRT1 має суттєву кардіопротективну потенцію, проте, особливості його активності, зокрема, у хворих з АГ та ХСН, потребують детального вивчення. Діагностичний потенціал SIRT1 як маркуючої ознаки порушень структури чи функції серця залишається нез'ясованим. Важливим аспектом досліджень у цьому напрямку повинен стати більш формалізований підхід до дизайну, деталізоване вивчення плазмового рівня SIRT1 у зв'язку з усіма аспектами та особливостями груп пацієнтів та варіантами перебігу захворювань. Окремого аналізу потребує і питання генетичної основи продукції пептида.

## **1.2. Поліморфізм кодуєчих генів SIRT1 через призму його діагностичного потенціалу.**

На тепер добре відомо, що регуляція АТ, виникнення артеріальної гіпертензії та її перебіг обумовлений до певної міри генетичною компонентою [8, 84, 148]. За даними світових генетичних реєстрів (GWAS, EAWAS, 1000 Genomes Project та ін.) станом на 2022 рік ідентифіковано більше 900 геномних регіонів, які задіяні у регуляції АТ [81]. Найбільш поширеним варіантом вивчення генетичної компоненти АГ є дослідження сингленуклеотидних поліморфізмів (SNP) з урахуванням того, яке місце результати експресії посідають у патогенезі явища [49]. Як зазначалося вище, SIRT1 є важливою ланкою у функціонуванні серцево-судинної системи як в нормі, так і в умовах стресу, визначає до певної міри вектор адаптивних реакцій серця та судин. Ген SIRT1 (ENSG00000096717) розташований на хромосомі 10q21.3, складається з 11 екзонів та 10 інтронів [33, 73], має близько 30 відомих анотованих на тепер фенотипів, частина з яких асоціюється з SNP [24, 38, 40]. Одним з перспективних однонуклеотидних варіантів, пов'язаних з експресією SIRT1, є rs7069102 з заміною цитозина на гуанін (C>G) у 4 інтроні [111, 123]. Хоча послідовність в інтронах не кодує білок безпосередньо, за цими ділянками визнають функцію керування експресією генів, що може впливати на кінцевий результат їх роботи.

Узагальнені дані щодо поширеності варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) у різних популяціях на різних континентах доступні завдяки проєкту 1000 Genomes Project на сайті <https://www.ensembl.org.>, представлені на рис. 1.3.



**Рис. 1.3.** Розподіл частот алелів SNP гена *SIRT1* (rs7069102) у різних популяціях та субпопуляціях (за <https://www.ensembl.org.>).

Примітка: (A): ALL - усі популяції; AMR - Америка; AFR - Африка; EUR - Європа; EAS - Східна Азія; SAS - Південна Азія;

(B): CEU - Північна та Західна Європа; FIN - Фінляндія; GBR - Британія та Шотландія; IBS - Іспанія; TSI - Італія, Тоскана.

Усереднені результати демонструють приблизно однаковий частотний розподіл алелів загалом, проте, аналіз окремих популяцій показує суттєву різницю між ними (див. рис 1.3. (A)). Так, на американському континенті та у південно-азіатському регіоні теж спостерігаємо паритетний розподіл носіїв різних алелів серед населення, серед африканців та європейців алель С є мінорним, серед мешканців східно-азіатського регіону навпаки алель С домінує, мінорним є алель G. Різниця у поширеності частот різних алелів визначається навіть на рівні субпопуляції (див. рис. 1.3. (B)). Так на відносно однорідному тлі європейського континенту, де мінорним алелем явно є С, виділяється субпопуляція Фінляндії з паритетною частотою обох алелів. Саме тому дослідження поширеності тих чи інших варіантів SNP (rs7069102) серед осіб з різними захворюваннями на одній території не повинно автоматично

екстраполюватися на іншу територію, для кожної популяції чи субпопуляції результати можуть відрізнятися.

Перші дослідження фенотипів SNP (rs7069102) розпочалися у 2000х та стосувалися переважно таких проблем як порушення вуглеводного обміну, ожиріння, довголіття [165]. Так, серед японських чоловіків-довгожителів не виявили достовірних даних на користь можливого впливу SNP гена SIRT1 на (rs7069102) тривалість життя [166]. Разом з тим, результати недавнього масштабного Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS) study (близько 7000 учасників) продемонструвало, що носійство гомозиготного варіанту GG пов'язане із зниженням на 26% ризику смерті від усіх причин серед довгожителів впродовж 10 років [163, 173].

Відомо, що SIRT1 задіяний у вуглеводному обміні, повідомлялося про те, що рівень пептиду у плазмі крові обернено корелює з рівнем глюкози натще, а у хворих з цукровим діабетом показник суттєво нижчий, ніж у здорових осіб. Вивчення показників вуглеводного обміну у носіїв різних варіантів SNP (rs7069102) показало, що достовірної різниці за цими параметрами немає [38]. Щодо ризику розвитку ЦД у зв'язку з досліджуваним поліморфізмом, дані на користь такої асоціації відсутні. Разом з тим, Letonja J. et al., 2021, повідомили, що носійство алеля С корелює з достовірно вищим ризиком розвитку діабетичної нефропатії для хворих з ЦД (результати отримані для жителів Словенії) [83].

У рамках німецької програми TULIP, яка вивчала можливості втручання у спосіб життя осіб з предіабетом та іншими метаболічними порушеннями, аналізували вплив генетичних варіантів сіртуїна на результати зміни лайфстайлу. Було встановлено, що SNP (rs7069102) пов'язаний з вихідними затратами енергії на початку програми, у носіїв гомозиготного варіанта GG рівень був суттєво нижчим. Проте, антропометричні дані, параметри інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обмінів у носіїв різних варіантів достовірно не відрізнялися. Також, SNP (rs7069102) ніяк не

вплинув на результативність змін у показниках інсулінорезистентності, обміну речовин та енергії, ІМТ внаслідок коректування способу життя [165]. Аналіз фенотипів SNP (rs7069102) у осіб з екстремальним ожирінням (ІМТ вище 40 кг/м<sup>2</sup>) серед шведів [28] та італійців не виявив ніяких особливостей для носіїв різних варіантів [87]. Не підтвердився зв'язок між варіантами SNP rs7069102 та ймовірністю розвитку ожиріння у дітей [75]. Разом з тим, Peeters A.V. et al., 2008, у своїй роботі показали, що серед бельгійців носії алеля С мають достовірно нижчий ризик виникнення ожиріння, а у чоловіків з таким варіантом SNP достовірно нижчий показник розвитку вісцерального жиру, у порівнянні з гомозиготами GG [120]. Для жителів Нідерландів (n=6251 осіб) також підтвердили, що носії алеля С мають суттєво нижчий ІМТ та на 18% менший ризик розвитку ожиріння, а при тривалому спостереженні значно менше набирають вагу [188].

Велике дослідження низки поліморфізмів гена SIRT1 було проведене серед жителів Японії, до аналізу були доступні дані медичного обстеження 1279 осіб, дослідники мали можливість проаналізувати різні аспекти стану здоров'я [141]. Насамперед, саме у цьому дослідженні було визначено, що японці та європейці досить суттєво відрізняються за частотою поширення SNP гена SIRT1 (rs7069102): серед японців алель G є мінорним та значно рідше зустрічаються гомозиготи GG, для європейців навпаки алель G домінує. Але як і серед європейців, для японських чоловіків гомозиготний варіант GG асоціюється з достовірно вищим ризиком виникнення ожиріння, а його носії мають суттєво підвищений відсоток вісцерального жиру. Показники вуглеводного та ліпідного обміну у групах носії різних варіантів SNP суттєво не варіювали. Також, у носіїв варіанту GG реєстрували достовірно вищий рівень діастолічного АТ загалом у групі, а з поправкою на стать - систолічного АТ з підвищеною ймовірністю розвитку АГ лише для чоловіків.

Отже, генетична компонента у вигляді SNP (rs7069102) може мати фенотипи з різним ступенем реалізації ефектів SIRT1 та, ймовірно, впливати

на розвиток ожиріння. Разом з тим, дослідники показали, що SNP (rs7069102) може реалізовуватися і у вигляді особливостей реакції серцево-судинної системи, наприклад, через залучення у регуляцію АТ, ліпідного обміну, процесів ремоделювання серця та судин [62]. Аналізуючи когорту пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), які знаходилися на гемодіалізі, визначили, що серед них носіїв алеля G достовірно менше ніж у групі контролю [142]. При цьому виявилось, що у гомозигот GG рівень ХС ЛПНЩ та індекс кальцифікації коронарних артерій достовірно вищі, ніж у носіїв інших варіантів, а отже, носійство алеля G може робити таких хворі вразливими щодо розвитку коронарного атеросклерозу.

Турецькі вчені оцінювали частотний розподіл SNP у когорті пацієнтів з ангиографічно підтвердженою ІХС. Встановили, що серед хворих гомозиготи GG та носії алеля G зустрічаються достовірно частіше, ніж у контрольній групі, причому носійство алеля G супроводжується зростанням ризику розвитку ІХС у 2,4 рази [73]. Разом з тим, для цієї ж популяції згодом визначили, що ризик розвитку гострого інфаркта міокарда у віці до 45 років підвищується у 2,3 рази при носійстві гетерозиготного варіанта CG [170]. Цікаво, що домінуючим типом у цій групі був Q-інфаркт передньої стінки ЛШ.

Ще одне дослідження, присвячене вивченню ризиків раннього інфаркту міокарда, провели у китайській популяції Хань. Вчені показали, що достовірно високий ризик розвитку інфаркта міокарда серед молодих осіб до 55 років мають носії алеля G як у гомозиготному GG, так і у гетерозиготному CG варіанті [25]. Для єгипетської популяції також визначили, що з носійством гомозиготного варіанту GG пов'язаний достовірно вищий ризик виникнення інфаркту міокарда [55]. Разом з тим, серед єгиптян з хронічною хворобою нирок з ризиком розвитку ІХС асоціюється носійство алеля C [96].

Таким чином, очевидно, що SNP гена SIRT1 (rs7069102) може мати різні фенотипічні прояви при різних нозологіях. Ймовірно, що однією з ланок

реалізації поліморфізму може бути зміна у процесах продукції сіртуїна. Проте, рівень експресії чи плазмову концентрацію пептида у зв'язку з SNP (rs7069102) у ході більшості із зазначених вище досліджень не оцінювали. Вперше можливу фенотипічну реалізацію (rs7069102) у частині продукції SIRT1 проаналізували у дослідженні Kilic U. et al., 2014, серед осіб різного віку у загальній популяції турецького населення, відмінностей у рівні SIRT1 у плазмі крові носіїв різних варіантів не знайшли [76]. На наступному етапі встановили, що серед хворих на ІХС що гомозиготи GG мають достовірно вищий плазмовий рівень SIRT1, ніж носії інших варіантів. Оскільки, саме за наявності двох алелів G спостерігалось зростання ризику виникнення ІХС більше ніж вдвічі, можливо саме суперекспресія сіртуїна при такому варіанті SNP відповідальна за пошкодження ендотелію, порушення його функції та подальший розвиток атеросклеротичного ураження судин. Варто відзначити, що поряд з високим рівнем SIRT1 у гомозигот GG автори спостерігали достовірно низький рівень eNOS [76]. У молодих пацієнтів з турецької популяції (віком до 45 років), які перенесли ІМ, спостерігалася достовірно вища концентрація SIRT1 у плазмі крові гомозигот CC, при цьому тільки у цій групі рівень пептиду був достовірно вищий, ніж у гомозигот CC з групи контролю. У носіїв інших варіантів показник концентрації SIRT1 у зв'язку з розвитком ІМ достовірно не мінявся [170].

Ймовірно, генетично обумовлені особливості продукції пептида більш очевидні в стресових умовах роботи серцево-судинної системи, а напрямок та інтенсивність експресії можуть варіювати, очевидно, що питання потребує ретельного вивчення.

Одним з варіантів фенотипічних проявів досліджуваного поліморфізму можуть бути особливості ремоделювання серця та судин. Загалом, у доступних бібліографічних базах матеріалів щодо вивчення SNP гена SIRT1 (rs7069102) небагато, даних щодо деталізованих комплексних досліджень поліморфізму з одночасним вивченням і рівня пептиду, і варіантів порушення



структури та функції серця при конкретних ССЗ немає. Дослідники, зазвичай аналізують окремі вузькі питання, що не дозволяє отримати цілісне уявлення про фенотип SNP, що вивчається. Так, Spoto V. et al., 2018, досліджували SNP гена SIRT1 (rs7069102) у італійській та грецькій когорті діалізних пацієнтів (414 осіб) [145]. Усі хворі, які залучалися у програму, мали важку ХХН, спричинену різними первинними нозологіями, артеріальну гіпертензію з різним ступенем ремоделювання серця. Автори встановили, що гомозиготи GG мають достовірно меншу товщину задньої стінки ЛШ і нижчий показник співвідношення маси до об'єму ЛШ, у порівнянні з групою носіїв варіантів CC та CG. У підсумку визначили, що у носіїв алеля C формується переважно концентрична ГЛШ, її частота у цій групі вища, ніж у гомозигот GG, у яких спостерігається тяжіння до формування гемодинамічно неефективного ексцентричного варіанту ремоделювання серця. Відомо, що формування ГЛШ може супроводжуватися змінами плазмового рівня сіртуїна. Було б доречно, якби дослідники паралельно визначилися з рівнем SIRT1 у плазмі крові носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму, це дозволило б краще зрозуміти, як працює каскад SNP - продукція SIRT1 - ремоделювання міокарда.

Відомо про асоціацію SNP гена SIRT1 (rs7069102) з розвитком низки хронічних захворювань, у патогенезі яких важливу роль відіграє системне запалення, і це виглядає цілком логічним, оскільки встановлено, що SIRT1 регулює вираженість запального процесу через експресію кількох сигнальних молекул. Так, для китайської популяції Хань було підтверджено зв'язок між алелем G як у гетеро-, так і у гомозиготному варіанті, та підвищеним ризиком розвитку ревматоїдного артриту [186]. Турецькі дослідники повідомили про зв'язок носійства гомозиготного варіанту GG з високим ризиком мати важкий перебіг псоріазу [122]. Разом з тим, асоціація між SNP гена SIRT1 (rs7069102) та ймовірністю виникнення ХОЗЛ не підтвердилася [68]. Такі важливі для розвитку, перебігу, прогнозу кардіоваскулярних хвороб процеси, як

атеросклеротичне ураження судин та формування серцевої недостатності мають суттєву запальну складову. І якщо щодо атеросклеротичних захворювань дослідження SNP (rs7069102) проводилися, то дані стосовно подібних досліджень у хворих з СН відсутні.

Підсумовуючи, варто зазначити, що дані щодо фенотипічних проявів SNP гена SIRT1 (rs7069102) на тепер є неповними, результати досліджень досить неоднозначні, спостерігаються субпопуляційні та, навіть, статеві відмінності у варіантах реалізації поліморфізму, є потреба деталізованого покрокового вивчення цього процесу окремо у групах хворих з різними нозологіями, даних щодо асоціації SNP (rs7069102) з розвитком та перебігом ЕГ та ХСН вкрай мало.

Таким чином, сіртуїн-1 відіграє роль важливої патогенетичної ланки у ремоделюванні міокарда на тлі АГ та у процесі формування СН, основний напрямок ефектів його помірної гіперекспресії - кардіопротекція, стримування пошкодження та фіброзування міокарду. Плазмова концентрація SIRT1 достовірно змінюється у пацієнтів з серцево-судинними хворобами, зокрема, у гіпертензивних хворих та при СН. Виділений та досліджується і потенційний генетичний чинник, який може асоціюватися з рівнем експресії пептида - SNP гена SIRT1 (rs7069102). Проте, для клінічного запровадження сіртуїна-1 як маркуючої ознаки пошкодження міокарда у хворих з хронічною СН, що розвинулася на тлі ЕГ, необхідно провести ретельний аналіз діагностичної спроможності пептида з урахуванням генетичної компоненти у таких пацієнтів. Подібних досліджень серед мешканців України не проводили.

**Основні положення розділу відображені у публікаціях: [191,197, 198, 200]**

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Дослідження проводили на базі кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, яка розташована у КНП “Вінницький обласний клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення” (КНП "ВОКМРЦВВРЗН ВОР"). Протокол даного дослідження був затверджений локальною етичною комісією закладу за стандартною процедурою. Для вирішення сформульованих завдань був розроблений дизайн дослідження з урахуванням вимог, які висувають до досліджень з вивченням поширеності та фенотипічних особливостей реалізації однонуклеотидних поліморфізмів SNP. З цією метою у період з 2018 по 2019 рік у ході скринінгу було відібрано та обстежено відповідно до затвердженого протоколу 120 хворих на есенціальну гіпертензію різної тяжкості та 70 осіб без будь-яких ознак чи симптомів серцево-судинних захворювань та ознак гіпертрофії ЛШ іншої етіології для формування групи контролю. Усі учасники дослідження чоловічої статі, віком від 40 до 65 років, були мешканцями Подільського регіону України. З метою формування етнічно однорідної групи досліджуваних, залучалися чоловіки – не родичі, які мешкають на території Подільського регіону у третьому поколінні, на відстані не менше 5 км один від одного; питання вивчалось шляхом анкетування.

Перед початком будь-яких процедур кожен учасник дослідження підписав Інформовану згоду про участь у науковому дослідженні та Згоду на

обробку персональних даних (документи були складені з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), відповідно до чинних українських законодавчих вимог). Усі обстежувані спостерігалися на базі КНП "ВОКМРЦВВРЗН ВОР" у стаціонарних чи амбулаторних умовах.

Згідно з протоколом дослідження, на встановлення відповідності учасника дослідження критеріям включення/виключення відводилося 3 доби. Усі учасники дослідження за цей час проходили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, заплановане у протоколі. У ході вивчення анамнестичних даних встановлювали факт обтяженої щодо кардіоваскулярних захворювань спадковості за такими критеріями: наявність раннього розвитку ускладненої серцево-судинної патології (інфаркту міокарда та (або) мозкового інсульту) у близьких родичів: батька або рідних братів віком до 65 років та/або матері чи рідних сестер у віці до 55 років. Також аналізували амбулаторні карти обстежуваних на предмет даних щодо супутніх захворювань. Загалом анамнестичні дані збирали шляхом опитування за набором стандартних формалізованих запитань.

У ході загально-клінічного обстеження вимірювали масу тіла, зріст, окружність талії, розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за стандартними методиками. Показник ІМТ визначали за формулою Кетле (за рекомендаціями ВООЗ, 1997). За норму приймали показник ІМТ у межах (18,0-24,9) кг/м<sup>2</sup>, надмірною вважали масу тіла при значеннях ІМТ (25,0–29,9) кг/м<sup>2</sup>, діагноз ожиріння встановлювали при значеннях ІМТ 30,0 кг/м<sup>2</sup> та вище. Ожиріння I ступеня визначали при значеннях показника ІМТ (30,0–34,9) кг/м<sup>2</sup>, II ступеня – при ІМТ (35–39,9) кг/м<sup>2</sup>, III ступеня – при ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>. Абдомінальне ожиріння діагностували, якщо окружність талії становила більше 102 см (за рекомендаціями ВООЗ, 2008).

Офісне вимірювання АТ проводили за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), 2018, та Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (ISH), 2020 [160, 168].

У ході обстеження і для осіб з групи контролю, і для пацієнтів з основної групи дослідження визначали основні лабораторні показники за результатами загального клінічного аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові з обов'язковими ліпідограмою, визначенням рівня глюкози, сечовини та креатиніну. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ (за рекомендаціями KDIGO, 2020).

Також, для вирішення основних завдань дослідження, в усіх учасників проводили забір крові для визначення рівня SIRT 1, для визначення C/G поліморфізму гена SIRT 1 (rs7069102). Усім чоловікам з групи контролю та основної групи дослідження проводили ехокардіографічне обстеження за стандартним протоколом з визначенням основних параметрів структури серця та внутрішньо-серцевої гемодинаміки.

### **2.1.1. Група контролю**

#### **2.1.1.1. Принципи формування та клініко-лабораторна характеристика**

Група контролю сформована з 70 чоловіків, середній вік яких становив  $49,03 \pm 0,79$  років, без скарг, ознак будь-яких серцево-судинних захворювань чи інших причин розвитку ГЛШ, що встановлювалося у ході клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, ретельного аналізу анамнестичних даних та медичної документації.

У групу контролю залучали за такими критеріями включення:

- чоловіча стать, вік від 40 до 65 років;
- проживання на території Подільського регіону України у третьому поколінні.

Також враховували критерії виключення з дослідження:

- вік молодше 40 або старше 65 років;

- родинні зв'язки з будь-яким іншим учасником дослідження;
- наявність скарг чи інших ознак будь-яких захворювань серцево-судинної системи за результатами клінічного, лабораторного чи інструментального обстеження;
- заздалегідь відомі хронічні захворювання дихальної, ендокринної системи, Системні захворювання сполучної тканини, гематологічні захворювання;
- виявлене порушення функції нирок, печінки.

Аналіз анамнестичних даних дозволив визначити, що серед чоловіків групи контролю мали обтяжену щодо кардіоваскулярних захворювань спадковість 15 (21,43%) чоловіків, палили на момент обстеження 22 (31,43%) особи.

У ході загально-клінічного обстеження визначені основні демографічні та антропометричні характеристики чоловіків з групи контролю, які представлені у таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Демографічні та антропометричні показники чоловіків групи контролю, (M±m)**

<b>Показник</b>	
Вік, роки	49,03±0,79
Зріст, м	1,77±0,01
Маса тіла, кг	79,06±1,01
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,23±0,27
Стіла, м <sup>2</sup>	2,02±0,02

Встановлено, що за показником ІМТ 26 (37,14%) чоловіків мали нормальну масу тіла, 41 (58,57%) особа мала надмірну масу тіла та 3 (4,29%) чоловіки мали ожиріння І ступеня. Абдомінальне ожиріння виявили у 25 (35,71%) чоловіків.

За результатами лабораторного обстеження визначено, що у групі контролю показники ліпідного та вуглеводного обміну, стану функції нирок не виходили за межі нормальних.

#### **2.1.1.2. Показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у чоловіків групи контролю**

У ході подальшого обстеження у чоловіків групи контролю визначені основні показники системної та серцевої гемодинаміки, параметри структури серця, у тому числі, за результатами ехокардіографії. Вказані показники у чоловіків групи контролю знаходилися у межах вікових норм за даними літератури [107].

За показниками артеріального тиску встановлено, що у 20 (28,57%) чоловіків реєструвався високий нормальний АТ.

Відповідно до рекомендацій по профілактиці серцево-судинних захворювань, для усіх чоловіків групи контролю було розраховано рівень серцево-судинного ризику (ССР) за шкалою SCORE 2. Встановлено, що низький серцево-судинний ризик мали 51 (72,86%) чоловіків, 19 (27,14%) належать до групи помірному ССР.

Ехокардіографічні та гемодинамічні параметри також були проаналізовані у зв'язку з антропометричними даними, в залежності від ІМТ, наявності обтяження спадковості щодо кардіоваскулярної патології та в залежності від ССР, усі виявлені кореляції наведені у таблиці 2.4. Встановили, що показники розмірів ЛШ в систолу та діастолу, індекси ВТС та іММЛШ позитивно корелюють зі зростом обстежуваних, а з масою та площею поверхні тіла також тісно пов'язані індексовані об'єми та маса міокарда ЛШ. Величина САТ позитивно корелює з масою тіла. Знайдений негативний кореляційний зв'язок між віком та УІ (див. табл. 2.2).

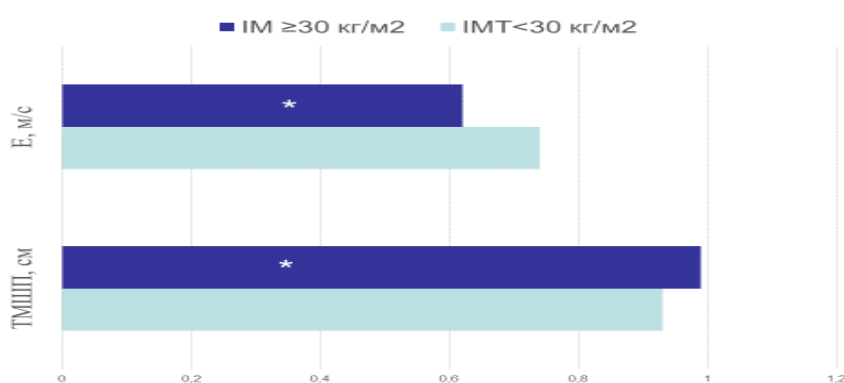
Таблиця 2.2

**Результати кореляційного аналізу показників системної та  
внутрішньосерцевої гемодинаміки у групі контролю, (R)**

<b>Показники</b>	<b>Вік</b>	<b>Зріст</b>	<b>Маса тіла</b>	<b>Площа пов. тіла</b>	<b>ІМТ</b>	<b>ССР</b>
<b>САТ</b>	-	-	R=+0,21 p=0,044	-	-	-
<b>КСР</b>	-	R=+0,24 p=0,045	-	-	-	-
<b>ТМШП</b>	-	-	-	-	-	R=-0,22 p=0,044
<b>ТЗСЛШ</b>	-	-	-	-	-	R=+0,23 p=0,042
<b>ВТС</b>	-	R=+0,27 p=0,026	-	-	-	R=-0,32 p=0,007
<b>КДІ</b>	-	R=+0,27 p=0,026	R=+0,32 p=0,007	R=+0,35 p=0,003	-	-
<b>КСІ</b>	-	R=+0,44 p=0,000	R=+0,30 p=0,011	R=+0,41 p=0,001	-	-
<b>УІ</b>	R=-0,21 p=0,044	-	-	-	-	-
<b>іММЛШ</b>	-	R=+0,48 p=0,000	R=+0,26 p=0,033	R=+0,33 p=0,005	-	-
<b>іЛП</b>	-	-	-	-	-	R=-0,22 p=0,046
<b>Е</b>	-	-	-	-	R=-0,20 p=0,044	-



Виявлені достовірні кореляційні зв'язки ехокардіографічних параметрів серця з антропометричними показниками є цілком закономірними та відповідають даним літератури [106]. Цікаво, що величина пікової швидкості діастолічного наповнення ЛШ Е за результатами дослідження трансмітрального кровотоку достовірно негативно корелює з ІМТ. Знайдені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем ССР та товщиною стінок ЛШ, індексом ВТС та розміром ЛП. У ході подальшого аналізу встановили, що у чоловіків з ожирінням товщина стінок ЛШ достовірно більша, а швидкість діастолічного наповнення ЛШ Е менша, ніж у осіб без ожиріння (рис. 2.1).



**Рис. 2.1** Ехокардіографічні параметри у чоловіків з різним ІМТ, (M±m)

Примітка: \*- відмінності достовірні при порівнянні з чоловіками з нормальною масою тіла,  $p < 0,05$ .

Слід зазначити, що серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, саме у осіб з ожирінням параметри розмірів лівих відділів серця та його діастолічної функції є гіршими, ніж у чоловіків, які не мають ожиріння, навіть у рамках нормальних величин досліджуваних показників.

Загалом, результати, отримані при аналізі клініко-лабораторних характеристик чоловіків групи контролю відповідають даним літератури щодо осіб з подібними демографічними та антропометричними характеристиками [185].

### 2.1.1.3. Плазмовий рівень SIRT1 у чоловіків групи контролю.

Надалі дослідили плазмові рівні SIRT1 у осіб без кардіоваскулярної патології. Встановили, що середня концентрація пептида у плазмі крові чоловіків без серцево-судинних захворювань становить  $1,89 \pm 0,09$  нг/мл. За результатами кореляційного аналізу плазмовий рівень пептида не корелює з антропометричними параметрами, віком, статусом курця, обтяженістю щодо кардіоваскулярної патології, показниками функції нирок чи вуглеводного обміну у чоловіків групи контролю (табл. 2.3). Разом з тим, знайдено слабку достовірну обернену кореляцію між рівнем SIRT1 та показниками ліпідного обміну - рівнем загального ХС та ХС ЛПНЩ. Тобто, у фізіологічних умовах пептид до певної міри може бути протиатерогенним фактором, підтримка рівня якого забезпечує захист судин. Дані щодо зв'язків сиртуїна-1 та ліпідного обміну широко представлені у літературі і базуються переважно на експериментальних та поодиноких клінічних дослідженнях [144, 150, 153].

Таблиця 2.3

#### Результати кореляційного аналізу плазмового рівня SIRT1 та антропометричних і клінічних даних (група контролю), (R)

Показник	R	p
Вік	-0,07	0,57
Зріст	+0,01	0,97
Маса тіла	+0,15	0,21
ІМТ	+0,18	0,14
Статус курця	0,03	0,78
Обтяженість спадковості	0,03	0,79
Глюкоза	0,11	0,34
ШКФ	-0,12	0,34
Заг. ХС	-0,22	0,048
ХС ЛПНЩ	-0,22	0,048

Примітка: R – коефіцієнт Спірмена; кореляція достовірна при  $p < 0,05$ .

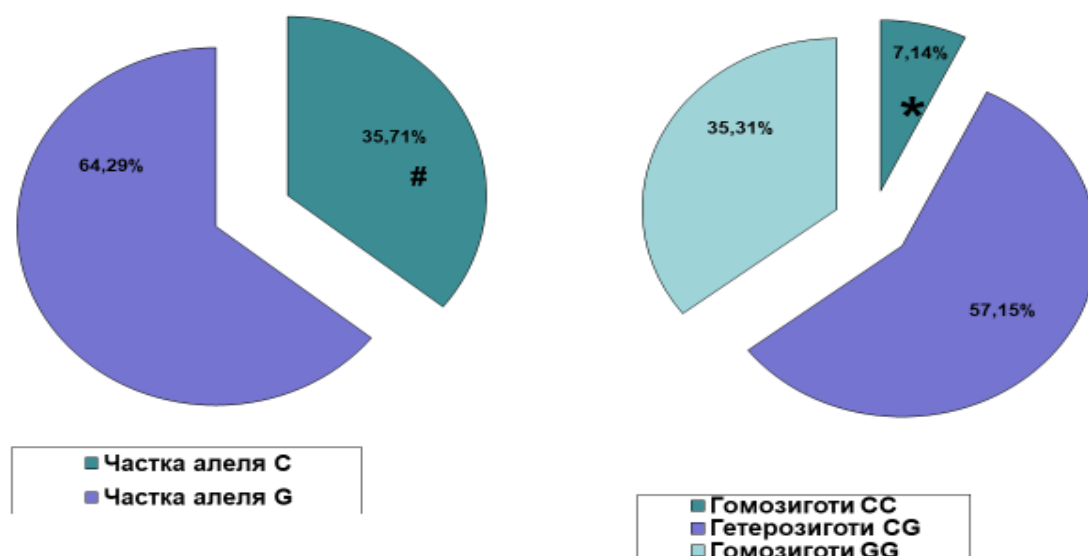
Оскільки є відомості, що на тлі ожиріння може спостерігатися зміна експресії гена SIRT1, вивчили концентрацію пептида у плазмі крові чоловіків з різними типами ожиріння, у тому числі, абдомінального (АО). За отриманими результатами, у чоловіків групи контролю не знайдено достовірних відмінностей за плазмовим рівнем SIRT1 у зв'язку з наявністю ожиріння за ІМТ ( $1,89 \pm 1,09$  нг/мл у чоловіків з нормальним ІМТ проти  $1,93 \pm 1,25$  нг/мл у осіб з ожирінням,  $p \geq 0,05$ ) чи абдомінального ожиріння ( $1,89 \pm 1,12$  нг/мл у чоловіків без АО проти  $1,91 \pm 1,08$  нг/мл у осіб з ожирінням,  $p \geq 0,05$ ).

Також встановили, що у чоловіків групи контролю показник рівня пептида у крові не корелює достовірно з показниками артеріального тиску чи структури та функції серця за даними ехокардіографії.

Отже, SIRT1 може бути досить стабільно відтворюваною маркуючою ознакою, оскільки серед осіб без серцево-судинних захворювань не модифікується віком чи антропометричними показниками. Разом з тим, питання необхідно детально дослідити і у групах пацієнтів з конкретними серцево-судинними нозологіями.

#### **2.1.1.4. Поширеність SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону без серцево-судинних захворювань.**

Проведений аналіз поширеності SNP гена SIRT1 (rs7069102) у групі контролю показав, що серед чоловіків без серцево-судинних захворювань достовірно переважають носії алеля G з часткою 64,29%, частка носіїв алеля C є суттєво меншою та становить 35,71%; при цьому гомозиготний CC варіант зустрічається рідше (виявлений у 5 (7,14%) чоловіків), ніж гетерозиготний CG варіант (знайдений у 40 (57,15%) осіб) чи гомозиготний варіант GG (zareєстрований у 25 (35,71%) чоловіків) (рис. 2.2).



**Рис. 2.2 Розподіл частот варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону без серцево-судинних захворювань, (%)**

Примітка: \* - відмінності достовірні у розподілі варіантів SNP ( $\chi^2=39,64$ ,  $p<0,001$ ); # - відмінності достовірні у частках алелів ( $\chi^2=22,86$ ,  $p<0,001$ ).

У ході кореляційного аналізу у чоловіків з групи контролю не знайшли достовірних асоціацій між варіантами SNP гена SIRT1 (rs7069102) та відомими факторами ризику виникнення ЕГ. За даними літератури відомо, що досліджуваний поліморфізм може асоціюватися з розвитком ожиріння. Проте, вивчення цього питання дозволило встановити, що у чоловіків без серцево-судинних захворювань носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 відсутні відмінності за масою тіла та ІМТ чи поширеністю ожиріння (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Антропометричні показники у носіїв різних варіантів SNP гена  
SIRT1 (rs7069102), група контролю, (M±m, %)**

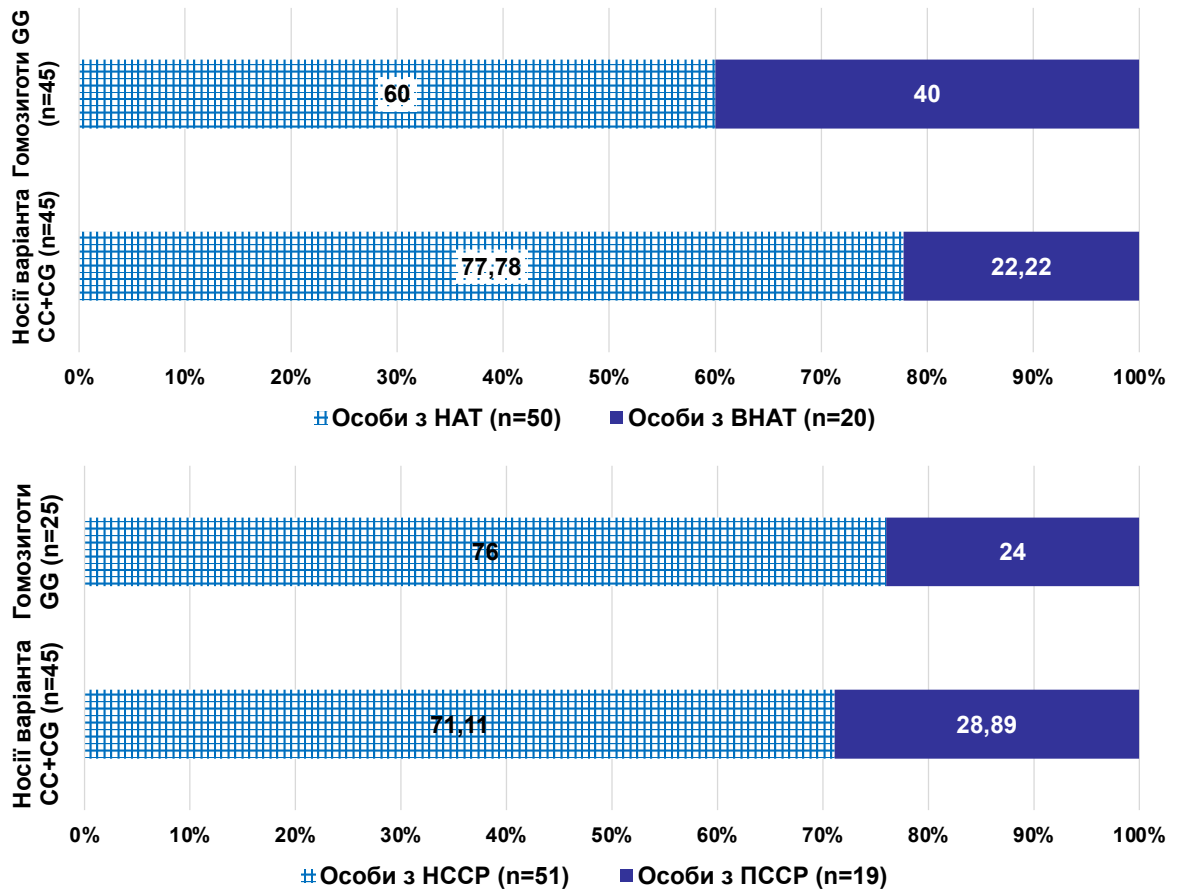
<b>Показник</b>	<b>Носії варіанта CC+CG (n=45)</b>	<b>Гомозиготи GG (n=25)</b>
<b>Маса тіла, кг</b>	78,88±1,35	79,36±1,46
<b>ІМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	25,13±0,33	25,42±0,44
<b>Ожиріння, %</b>	2 (66,67%)	1 (33,33%)

Таким чином, серед мешканців Подільського регіону без серцево-судинних захворювань, як і в цілому у регіоні (див. розділ 5), переважають носії алеля G, гомозиготи CC є найрідкіснішим варіантом SNP гена SIRT1 (rs7069102).

Надалі проаналізували рівень SIRT1 у плазмі крові носіїв різних варіантів поліморфізму у групі контролю, встановили, що достовірні відмінності досліджуваного параметра відсутні (2,02±0,11 нг/мл у носіїв варіанта CC+CG проти 1,67±0,16 нг/мл у гомозигот GG).

На наступному етапі оцінили можливі фенотипічні прояви SNP гена SIRT1 (rs7069102) у частині структури та функції серцево-судинної системи серед чоловіків групи контролю. Встановили, що за рівнем артеріального тиску групи носіїв різних варіантів досліджуваного SNP достовірно не відрізняються.

Також визначили, що серед носіїв різних варіантів SNP немає відмінностей і у кількості осіб з високим нормальним АТ чи з помірним ССР (рис. 2.3).



**Рис. 2.3 Розподіл чоловіків з різним рівнем АТ та ССР серед носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), група контролю, %.**

Примітка: НАТ - нормальний АТ; ВНАТ - високий нормальний АТ; НССР - низький серцево-судинний ризик; ПССР - помірний серцево-судинний ризик;

$\chi^2=2,43$ ,  $p=0,12$  (для ступенів АТ);

$\chi^2=0,19$ ,  $p=0,66$  (для ступеня ССР).

Надалі проаналізували показники структури та функції серця у носіїв різних варіантів поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) у групі контролю за даними ехокардіографії, достовірних відмінностей не виявили.

Отже, у чоловіків без серцево-судинних захворювань не знайдено фенотипічних особливостей носійства SNP гена SIRT1 (rs7069102) ні у вигляді

особливостей рівня SIRT1 у плазмі крові, ні у вигляді показників структури чи функції серцево-судинної системи.

### **2.1.2. Основна група дослідження (хворі з есенціальною гіпертензією): принципи формування, клініко-лабораторна характеристика**

Основна група дослідження сформована зі 120 чоловіків з ЕГ різної тяжкості, середній вік  $50,93 \pm 0,45$  р.

В основну групу дослідження у відповідності до протоколу залучали за наступними критерії включення:

- проживання на території Подільського регіону України у третьому поколінні;
- вік від 40 до 65 років.
- встановлений діагноз асимптомної ЕГ (що відповідає 2й стадії за класифікацією ЄТГ, 2023) або ЕГ, ускладненої хронічною серцевою недостатністю II А стадії (за класифікацією АКУ/УАФСН, 2017, що відповідає С-стадії за рекомендаціями АКК/АСС/АТСН, 2022), II-III функціональних класів за NYHA;

При відборі пацієнтів до основної групи дослідження опиралися на такі критерії виключення:

- вік молодше 40 або старше 65 років;
- наявність родинних зв'язків з будь-яким іншим учасником дослідження;
- встановлена симптоматична артеріальна гіпертензія;
- перенесені інші ускладнення ЕГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу);
- діагностовані вроджені або набуті вади серця;
- дані з анамнезу про ІХС, діагностовану до встановлення діагнозу ЕГ;
- наявність ознак клінічно значимих (стабільна стенокардія III-IV функціонального класу) чи нестабільних форм ІХС;
- діагностовані некоронарогенні захворювання міокарда (міокардит, кардіоміопатія);

- порушення ритму або провідності з супутніми гемодинамічними розладами (висока градація екстрасистолії, пароксизмальні тахікардії, фібриляція/тріпотіння передсердь, АВ блокада 2 та 3 ступенів);
- діагностовані ендокринні, гематологічні, ревматологічні захворювання;
- діагностоване хронічне обструктивне захворювання легень;
- наявність порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації за формулою за формулою СКД-EPІ менше 60 мл/хв.), печінки.

Встановлення діагнозу ЕГ, визначення асимптомної чи ускладненої ЕГ відбувалося з урахуванням скарг, анамнестичних даних та результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження, з обов'язковою оцінкою ступеня ураження органів-мішеней, відповідно до клінічної настанови “Артеріальна гіпертензія” (2017) та згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018) [167, 190, 191].

Гіпертрофію лівого шлуночка визначали за результатами електрокардіографії та ехокардіографії згідно з критеріями, наведеними у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018) [167].

При наявності симптомів та ознак серцевої недостатності, діагноз ХСН II А стадії (що відповідає С-стадії за класифікацією АКК/ACC/ATCН, 2022) підтверджували з урахуванням даних анамнезу, результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження, згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017), визначали належність пацієнта до певного функціонального класу ХСН за NYHA (спиралися на скарги, дані фізикального обстеження та результати тесту з 6-ти хвилинною ходою) [192]. При аналізі масиву отриманих клінічних даних виділили пацієнтів з різними фенотипами ХСН за показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2021) [100]:

- при ФВ ЛШ  $\geq 50\%$  - зі збереженою ФВ ЛШ;



- при ФВЛШ = 41-49% - з помірно зниженою ФВЛШ;
- при ФВ ЛШ  $\leq$  40% - зі зниженою ФВ ЛШ.

При наявності у пацієнта симптомів чи ознак ІХС, його включали у основну групу дослідження за умови, що ці прояви відповідали стабільній стенокардії напруги I-II функціонального класу, виникли на тлі тривалого гіпертензивного анамнезу. У зв'язку з цим усім пацієнтам з основної групи дослідження проводили оцінку ймовірності ІХС з використанням таблиці претестової ймовірності ІХС та тесту оцінки ймовірності ІХС за клінічними ознаками. За результатами тестування вирішували питання про необхідність проведення проби з дозованим фізичним навантаженням, як це рекомендовано у Клінічній настанові, заснованій на доказах «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2021) [202]. Таким чином, у 12 чоловіків було підтверджено діагноз ІХС, при цьому: стабільна стенокардія напруги, I функціональний клас визначений у 10 осіб, стабільна стенокардія напруги, II функціональний клас - у 2 осіб. Вказані пацієнти мали основний діагноз ЕГ, ускладненої ХСН II А стадії.

Усі пацієнти з основної групи дослідження отримували необхідну терапію (згідно з вимогами відповідних протоколів). Схема чи ефективність призначеного лікування не враховувалася при формуванні груп дослідження, не вивчалася у даному протоколі.

Згідно з дизайном дослідження усі учасники основної групи після повного обстеження були розподілені на 2 групи:

- група асимптомної ЕГ, до якої увійшли 60 чоловіків з асимптомною ЕГ та підтвердженою за даними електрокардіографії та ехокардіографії гіпертрофією ЛШ;

- група ЕГ+ХСН, до якої включили 60 чоловіків з ЕГ, ускладненою ХСН II А стадії, II та III ФК за NYHA.

За даними опитування пацієнтів середня тривалість гіпертонічного анамнезу в основній групі дослідження становила  $11,34 \pm 3,16$  років. У 37

(30,83%) хворих відзначено ранній початок захворювання (у віці до 35 років). Проаналізовані дані з анамнезу життя пацієнтів з основної групи дослідження. Встановлено, що обтяжену щодо кардіоваскулярних захворювань спадковість мали 102 (85,00%) хворих, тобто переважна більшість, палять на тепер 38 (31,67%) чоловіків.

У ході опитування пацієнтів з групи асимптомної ЕГ визначено наступний спектр скарг. Періодичний головний біль був найбільш частою скаргою та виникав у 45 (75,00%) пацієнтів, у більшості випадків супроводжував підвищення АТ. Поколювання або дискомфорт в області серця, без зв'язку з фізичним навантаженням, теж переважно на висоті АТ, відмічали 27 (45,00%) пацієнтів. У 15 (25,00%) хворих періодично виникало серцебиття при звичайному фізичному навантаженні, а у 13 (26,00%) осіб цей симптом не був пов'язаний з фізичним навантаженням. На загальну слабкість та зниження працездатності поскаржилися 34 (56,67%) чоловіки, порушення сну спостерігалось у 21 (35,00%) хворого, епізоди запаморочення на тлі підвищеного АТ мали 27 (45,00%) осіб.

При клінічному обстеженні у 32 (53,33%) пацієнтів спостерігався зміщений вліво, високий, сильний та резистентний верхівковий поштовх, у 52 (92,00%) осіб визначено зміщення лівої межі відносної тупості серця. Під час аускультатії серця ослаблення I тону на верхівці спостерігалось у 49 (81,67%) хворих, акцент II тону над аортою - у 50 (83,37%) осіб, ізольований систолічний шум на верхівці без проведення визначений у 5 (4,00%) пацієнтів.

Середні значення систолічного АТ у групі становили  $157,62 \pm 1,61$  мм рт.ст., діастолічного АТ -  $97,47 \pm 0,80$  мм рт.ст. Серед пацієнтів з асимптомною ЕГ спостерігається наступний розподіл за ступенем АГ: переважна більшість осіб мають I або II ступінь - 27 (45,00%) та 30 (50,00%) відповідно, і лише у 3 (5,00%) хворих зафіксовано цифри АТ, які відповідають II ступеню АГ. Отже, скарги та дані фізикального обстеження у пацієнтів з групи асимптомної ЕГ є досить типовими для цієї категорії пацієнтів.

Серед пацієнтів з групи ЕГ+ХСН головний біль періодично турбував 52 (86,67%) хворих, переважно на тлі нестабільного АТ. Епізодичне запаморочення турбувало 24 (40,00%) пацієнтів. Усі пацієнти цієї групи відмічали задишку при значному та звичайному фізичному навантаженні, скаржилися на періодичні симетричні набряки на нижніх кінцівках, зниження працездатності, погану переносимість фізичного навантаження. Причому, у 15 (25,00%) пацієнтів часом спостерігалася пароксизмальна нічна задишка, 23 (38,33%) хворих відмічали періодичний сухий кашель переважно вночі або при фізичному навантаженні. Біль в області серця колючого характеру або інший дискомфорт у ділянці серця без зв'язку з фізичним навантаженням відчували періодично 26 (43,33%) хворих. 25 (41,67%) пацієнтів скаржилися на біль в області серця, який був кваліфікований як типовий та атипичний стенокардитичний, 17 хворих пройшли додаткове обстеження та у 12 (20,00%) з них був підтверджений супутній діагноз стабільної стенокардії напруги I та II ФК (процедура описана вище). Епізоди серцебиття у спокої або при незначному навантаженні чи вночі іноді турбували 19 (31,67%) хворих. 24 (50,00%) пацієнтів поскаржилися на порушення сну.

У ході загального огляду у 51 (85,00%) пацієнта спостерігалися симетричні, щільні набряки на стопах та не вище нижньої третини гомілок, у 15 (25,00%) осіб виявлено патологічне набухання шийних вен, у 22 (36,67%) хворих визначено тахіпное у спокої. При пальпації області серця у 37 (61,67%) чоловіків відзначено сильний, резистентний, зміщений назовні верхівковий поштовх, при перкусії - у 56 (93,33%) пацієнтів зміщена назовні ліва межа відносної тупості серця. Під час аускультатії серця виявлено ослаблення I тону на верхівці у всіх обстежуваних, при цьому у 27 (45,00%) хворих спостерігався акцент II тону над аортою, а у 21 (35,00%) – над легеневою артерією, у 16 (26,67%) хворих на верхівці серця визначено систолічний шум. Під час аускультатії легень у 9 (15,00%) пацієнтів відмічалася жорстке везикулярне дихання. У 48 (80,00%) хворих спостерігалася збільшення

печінки (до + 4 см з-під краю реберної дуги за даними клінічного обстеження органів черевної порожнини), при цьому інші захворювання печінки у них не були зареєстровані. Середній показник систолічного АТ у групі становив  $166,17 \pm 1,55$  мм рт.ст., діастолічного АТ -  $102,17 \pm 1,16$  мм рт.ст. При цьому, у більшості пацієнтів визначено II ступінь АГ - 35 (58,33%) чоловіків; у 11 (18,33%) осіб зафіксовано цифри АТ, які відповідають I ступеню АГ, у 14 (23,33%) хворих - III ступеню АГ. За оцінкою переносимості фізичного навантаження та усіма клінічними даними у 36 (60,00%) хворих встановлено II функціональний клас ХСН за NYHA, у 24 (40,00%) - III функціональний клас. Таким чином, хворі з групи ЕГ+ХСН демонстрували симптоми та ознаки, характерні для явної серцевої недостатності на тлі артеріальної гіпертензії.

Визначено, що за віковими та антропометричними параметрами (зростом та площею поверхні тіла) чоловіки основної групи дослідження достовірно не відрізнялися від контрольної (табл. 2.5). Разом з тим, хворі з ЕГ мали достовірно вищий середній показник маси та індексу маси тіла, ніж чоловіки без серцево-судинних захворювань.

Таблиця 2.5

**Демографічні та антропометричні показники чоловіків основної групи, (M±m)**

<b>Показник</b>	<b>1. Група контролю (n=70)</b>	<b>2. Основна група хворих з ЕГ (n=120)</b>
Вік, роки	$49,03 \pm 0,79$	$50,93 \pm 0,45$
Зріст, м	$1,77 \pm 0,01$	$1,75 \pm 0,01$
Маса тіла, кг	$79,06 \pm 1,01$	$84,39 \pm 1,07^*$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$25,23 \pm 0,27$	$27,65 \pm 0,37\#$
Стіла, м <sup>2</sup>	$2,02 \pm 0,02$	$2,06 \pm 0,02$
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, $p < 0,05$ #- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, $p < 0,01$		

В основній групі дослідження за показником ІМТ у 24 (20,00%) чоловіків визначена нормальна маса тіла, у 57 (47,50%) осіб - надмірна маса тіла, у 39 (32,50%) чоловіків діагностоване ожиріння, причому у 33 (27,50%) осіб - I ступеня, у 6 (5,00%) пацієнтів - II ступеня, у 83 (69,17%) чоловіків виявлене абдомінальне ожиріння.

Проведено оцінку ступеня ураження органів мішеней. За результатами дослідження очного дна (дані огляду офтальмолога) у 85 (70,83%) хворих виявлено гіпертонічну ангіопатію сітківки, у 4 (3,33%) осіб - ангіодистонію, у 24 (20,00%) хворих - ангіосклероз.

Середні значення основних лабораторних показників у групах дослідження представлені у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

**Основні показники ліпідного, вуглеводного обміну, функції нирок  
у групах дослідження, (M±m)**

<b>Показник</b>	<b>1.Група контролю (n=70)</b>	<b>2.Основна група хворих з ЕГ (n=120)</b>
Заг. ХС, ммоль/л	4,72±0,04	5,87±0,06#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,93±0,03	3,69±0,07#
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,77±0,02	1,69±0,04#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35±0,03	0,90±0,02#
ТГ, ммоль/л	1,53±0,02	2,13±0,03#
Глюкоза натще, ммоль/л	4,92±0,08	4,99±0,06
Креатинін, мкмоль/л	86,47±1,26	91,49±2,02*
ШКФ, мл/хв	111,38±2,47	100,68±1,64#
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, p<0,05; # - відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, p<0,01		

Показники вуглеводного обміну в усіх групах дослідження достовірно не відрізнялися та знаходилися у межах норми.

Середні значення усіх представлених показників ліпідного спектру у хворих з ЕГ були достовірно вищі, ніж у групі контролю, за виключенням показника ХС ЛПВЩ, який виявився достовірно більшим у чоловіків без серцево-судинних захворювань (див. табл. 2.6).

За вимогами протоколу (див. критерії виключення) у дослідження не залучалися хворі з клінічно значущим ураженням нирок. В усіх групах дослідження середній рівень креатиніну та показник ШКФ не виходили за межі прийнятих нормативів. Разом з тим, у пацієнтів з ЕГ рівень креатиніну був вищий, а показник ШКФ - достовірно нижчий, ніж у контрольній групі. У 21 (8,33%) хворого з основної групи дослідження показник ШКФ знаходився у межах 60-90 мл/хв.

Проаналізовано результати електрокардіографії. В основній групі дослідження у 22 (18,33%) хворих виявлена синусова брадикардія, у 45 (37,50%) осіб - синусова тахікардія; у 9 (7,50%) випадках знайдено екстрасистолічну аритмію низької градації, у 11 (9,17%) хворих діагностовано повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса, у 8 (6,67%) - неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса. За електрокардіографічними критеріями у 109 (90,83%) хворих встановлено гіпертрофію лівого шлуночка.

За рівнем АТ в основній групі дослідження переважали хворі з II ступенем АГ - 65 (54,17%), пацієнтів з I ступенем - 38 (31,66%) - було вдвічі більше, ніж хворих з III ступенем АГ - 17 (14,17%).

У ході ехокардіографічного обстеження у 29 (24,17%) хворих виявлено фіброзні зміни стулок мітрального клапана з регургітацією не вище мінімальної у 19 (15,83%) осіб; у 42 (35,00%) пацієнтів спостерігали склеротичні зміни аорти, у 34 (28,33%) чоловіків знайдений фіброз стулок аортального клапану.

Основні ехокардіографічні та гемодинамічні параметри хворих з ЕГ представлені у таблиці 2.7. Пацієнти з основної групи дослідження мали достовірно вищий рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску

(див. табл. 2.7). Також у хворих з ЕГ основні розміри лівого шлуночка, товщина його стінок та маса міокарду, об'єм лівого передсердя достовірно перевищували відповідні показники у контрольній групі, що є закономірним у зв'язку з ремоделюванням міокарду на тлі артеріальної гіпертензії.

Таблиця 2.7

**Ехокардіографічні показники чоловіків основної групи, (M±m)**

<b>Показник</b>	<b>1.Група контролю (n=70)</b>	<b>2.Основна група хворих з ЕГ (n=120)</b>
САТ, мм рт.ст.	120,93±1,01	161,89±1,18#
ДАТ, мм рт.ст.	75,86±0,90	99,82±0,73#
КДР, см	4,61±0,03	5,25±0,04#
КСР, см	2,82±0,03	3,84±0,06#
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	48,67±0,75	64,98±1,11#
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	15,15±0,42	32,06±1,06#
УІ, мл/м <sup>2</sup>	33,51±0,76	32,99±0,86
ТЗСЛШ, см	0,93±0,01	1,20±0,01#
ТМШП, см	0,93±0,01	1,21±0,01#
ВТС, ум.од.	0,41±0,003	0,46±0,002#
іММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	37,13±0,87	70,44±1,83#
ФВ ЛШ, %	63,65±0,79	52,31±0,91#
іЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,23±0,27	34,26±0,46#
Е	0,74±0,01	0,64±0,02#
Е/А, ум.од.	1,50±0,04	1,02±0,04#
Примітка: # - відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, p<0,01		

При цьому 120 (100%) пацієнтів з основної групи дослідження підтверджено гіпертрофію ЛШ за ехокардіографічними критеріями. У 113 (94,17%) хворих визначено концентричний варіант ГЛШ, у 7 (5,83%)

пацієнтів – ексцентричну ГЛШ. За показниками трансмітрального кровотоку та ФВ ЛШ чоловіки з ЕГ також суттєво відрізнялися від чоловіків без серцево-судинних захворювань. У всіх чоловіків з групи контролю діастолічна функція ЛШ була збереженою. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка була знайдена у 95 (79,17%) хворих з ЕГ, в 11 (9,16%) випадках діастолічна функція ЛШ була визнана невизначеною, збереженою виявилася у 14 (11,67%) осіб. Дилатація ЛП виявлена у 54 (45,00%) пацієнтів з ЕГ. За показником ФВ ЛШ систолічна функція ЛШ була збереженою у 65 (54,17%) хворих з ЕГ та зниженою у 55 (45,83%) пацієнтів з групи ЕГ+ХСН. Проведена оцінка систолічної функції ЛШ дозволила визначити фенотипи серцевої недостатності у пацієнтів з ЕГ, ускладненою ХСН: 5 (8,33%) хворих мали збережену ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ , 47 (78,33%) пацієнтів мали показник, який відповідає фенотипу помірного зниження ФВЛШ в межах 41-49%, у 8 (13,34%) осіб - знижена ФВ ЛШ  $\leq 40\%$ .

Отриманий спектр клінічних даних дозволив визначити ступінь кардіоваскулярного ризику у пацієнтів основної групи відповідно до сучасних міжнародних та вітчизняних рекомендацій. Переважна більшість пацієнтів 91 (75,83%) мали високий ризик серцево-судинних ускладнень, у 29 (24,17%) випадках визначений дуже високий ризик.

## **2.2. Метод молекулярно-генетичного дослідження: вивчення сингленуклеотидного варіанта rs7069102 гена SIRT1**

Для визначення сингленуклеотидного варіанта rs7069102 гена SIRT1 відбирали зразки периферичної венозної крові з ліктьової вени натщесерце зранку. Відбір здійснювали у пробірку зі стабілізатором ЕДТА, об'єм зразку 2 мл, пробірки одразу розміщували в умови з температурним режимом не вище  $-20^{\circ}\text{C}$ , не допускали повторного розморожування/заморожування до моменту аналізу. Безпосереднє дослідження проводили на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та



фармакогенетики Полтавського державного медичного університету, м. Полтава (директор інституту – к.мед.н., старший науковий співробітник Шликова О. А.).

Сингленуклеотидний варіант гена SIRT1 (rs7069102) аналізували з використанням набору реагентів для виділення геномної ДНК з цільної крові «ДНК-ЭКСТРАН-1». Для визначення варіанту SNP rs7069102 гена SIRT1 застосовували метод алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням флуорогенних проб з VIC та FAM для детекції специфічних продуктів у 25 мкл реакційної суміші (12,5 мкл 2 x TagMan Master Mix розчину для ампліфікації, 1,25 мкл TagMan SNP Genotyping Assays, що містить специфічні послідовності нуклеотидів для алелю А та алелю С, розчину ДНК у вільній від нуклеаз воді для полімеразної ланцюгової реакції (виробник Thermo Fisher Scientific, USA).

У режимі реального часу проводили ампліфікацію та детекцію наявних алелей гена SIRT1 (rs7069102) шляхом вимірювання флуоресцентного сигналу від продуктів ампліфікації у кожному циклі. Дослідження виконували за стандартним протоколом: перший крок стартової денатурації при температурному режимі 95 °С впродовж 10 хвилини; наступний крок з накопиченням ампліконів у наступні 40 циклів з температурними режимами 95 °С впродовж 15 секунд та 60 °С протягом 60 секунд, безпосередньо в ході реакції. Обов'язково враховували, що інтенсивність флуоресцентного сигналу пропорційна концентрації кінцевого продукту ПЛР.

### **2.3. Метод визначення концентрації біохімічного маркера SIRT1 у плазмі крові**

Усім учасникам дослідження визначали рівні SIRT1 та ВНП у венозній крові, застосовували стандартний протокол імуноферментного аналізу. Забір крові здійснювали зранку натще з ліктьової вени у пробірку з ЕДТА. Після

центрифугування плазму відбирали у пробірки типу «Епендорф» та заморожували при температурі не нижче  $-20^{\circ}\text{C}$ , зберігали при вказаному температурному режимі, не допускаючи розморожування/заморожування. Рівень SIRT1 у плазмі крові визначали з використанням стандартного набору реактивів фірми "RayBiotech, Inc" (США) методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина).

## **2.4. Інші методи, які застосовувалися у дослідженні**

### **2.4.1. Вимірювання артеріального тиску**

Артеріальний тиск усім учасникам дослідження вимірювали в умовах офісу, використовували сертифікований повірений апарат, під час процедури керувалися рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування АГ (ESC) (2018) [167]. При первинному обстеженні АТ вимірювали у положенні сидячи після 5-ти хвилинного відпочинку, послідовно на обох руках, витримуючи 2ох хвилинний інтервал між вимірюваннями. Наступні вимірювання проводили на руці з вищими значеннями АТ. За основне офісне значення АТ брали середній показник систолічного та діастолічного АТ з двох послідовних вимірювань, різниця між якими не перевищувала 10 мм рт.ст., дотримувалися рекомендованих часових інтервалів між вимірюваннями.

### **2.4.2. Електрокардіографія**

Електрокардіограму реєстрували в усіх учасників дослідження при первинному контакті, стандартно у 12 стандартних відведеннях за допомогою автоматизованої діагностичної системи «Кардіо+». За електрокардіографічними даними визначали гіпертрофію ЛШ згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування АГ (ESC) (2018) [167], враховували наявність наступних критеріїв:

індекс Соколова - Лайона ( $S_{V1} + R_{V5} > 35\text{мм}$ ), Корнельський вольтажний критерій ( $S_{V3} + R_{AVI} > 28\text{ мм}$  для чоловіків,  $20\text{ мм}$  для жінок), Корнельський критерій тривалості ( $(S_{V3} + R_{AVI}) + 8\text{ мм}$  для жінок)\*тривалість QRS  $> 2440\text{ мм.мс}$ ).

### 2.4.3. Трансторакальна ехокардіографія

Ехокардіографію виконували за стандартним протоколом на ехокардіографі «РАДМІР ULTIMA РА», використовували основні доступи та режими: парастернальний, апікальний, субкостальний, супрастернальний доступи, у В- та М-модальний режими; імпульсно- та постійно-хвильову доплерографія, у тому числі, з кольоровим картуванням.

У ході обстеження вивчали наступні базові показники: кінцевий діастолічний розмір (КДР, см); кінцевий систолічний розмір (КСР, см); діастолічна товщина стінок ЛШ (міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) та задньої стінки (ТЗЛШ, см)); розміри лівого передсердя та правих відділів серця, діаметри крупних судин. Візуально оцінювали клапанні структури серця. Розраховували основні показники за рекомендованими формулами [107]:

- КДО – кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (мл);
- КДІ - індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (мл/м<sup>2</sup>);
- Sтіла – площа поверхні тіла, розрахована за формулою  $S_{тіла} = \text{вага}^{0,432} \cdot \text{зріст}^{0,725} \cdot 0,007183(\text{м}^2)$ ;
- КСО – кінцевий систолічний об'єм ЛШ (мл);
- КСІ - індекс кінцевого систолічного об'єму ЛШ (мл/м<sup>2</sup>);
- де УО - ударний об'єм (мл);
- УІ - ударний індекс (мл/м<sup>2</sup>);
- ФВ - фракція викиду ЛШ (%);
- ВТС - відносна товщина стінки лівого шлуночка;
- ОЛП – об'єм лівого передсердя (мл);

- іОЛП – індекс об'єму лівого передсердя (мл/м<sup>2</sup>).

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалась за загальноприйнятою формулою ASE [106]. Маса міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) індексувалася з урахуванням зросту (іММЛШ, г/м<sup>2,7</sup>) або площі поверхні тіла (іММЛШ, г/м<sup>2</sup>).

За отриманими розрахунковими даними визначали наявність та варіант ремоделювання лівого шлуночка, за основу взяли класифікацію A. Ganau (1992). У разі нормального значення іММЛШ при показнику ВТС вище 0,42 робили висновок про наявне концентричне ремоделювання ЛШ. Гіпертрофію ЛШ за даними трансторакальної ехокардіографії діагностували, якщо іММЛШ становив більше 115 г/м<sup>2</sup> для осіб з нормальною масою тіла або вище 50 г/м<sup>2,7</sup> для чоловіків з ожирінням (відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування АГ (ESC) (2018)) [167]. У випадку, якщо при цьому показник ВТС перевищував 0,42, визначали концентричний варіант ГЛШ, при ВТС  $\geq$  0,42 діагностували ексцентричну ГЛШ [106].

Систолічну функцію ЛШ оцінювали за показником ФВ ЛШ.

Діастолічну функцію лівого шлуночка вивчали при аналізі показників трансмітрального кровотоку (ТМК) у режимі імпульсно-хвильового та тканинного доплера з апікального доступу. Аналізували такі показники:

швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с);

швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, м/с);

співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А,);

швидкість руху мітрального кільця в діастолу (Е', мс).

З апікального доступу визначали швидкість потоку регургітації на тристулковому клапані. Визначали діастолічну дисфункцію (ДД) ЛШ згідно з Рекомендаціями по оцінці діастолічної функції лівого шлуночка

Американського та Європейського товариств з ехокардіографії (2016) [106].  
Діагностували такі ступені діастолічної дисфункції ЛШ:

I ступінь діастолічної дисфункції при показниках  $E/A \leq 0,8$  та  $E \leq 0,5$  м/с;

II ступінь діастолічної дисфункції, якщо  $E/A \leq 0,8$  та  $E > 0,5$  м/с або  $E/A = 0,8 - 2,0$  та наявні не менше двох ознак з трьох нижченаведених (або доступних показників):  $E/E' > 14$ ; швидкість регургітації на тристулковому клапані  $> 2,8$  м/с; ІЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>. Якщо виявляли лише один критерій, вважали діастолічну дисфункцію невизначеною.

III ступінь діастолічної дисфункції, якщо  $E/A \geq 2,0$ .

## 2.5. Методи статистичного аналізу

Отриманий масив клінічних даних сформували у первинні електронні таблиці Microsoft Excel. Статистичний аналіз даних проводили на персональному комп'ютері, використовували статистичні пакети STATISTICA 12 та SPSS 17. Проводили розрахунок первинних статистичних показників, далі оцінювали варіант розподілу показників. Кількісні показники представлені у вигляді середнього арифметичного з похибкою середнього арифметичного ( $M \pm m$ ), категоріальні показники представляли у вигляді абсолютних цифр та відсотків. Відмінності між групами визначали за параметричними або непараметричними критеріями з урахуванням розподілу ознаки. Оцінку взаємозв'язків між перемінними здійснювали шляхом кореляційного аналізу (параметричного (кореляція Пірсона) та непараметричного (кореляція Спірмена)). Застосовували такі методи математичного моделювання: одно- та багатофакторний регресійний аналіз; аналіз таблиць спряженості за критерієм Пірсона та Фішера в залежності від варіанту розподілу ознаки, з поправкою Йетса для малих груп; дисперсійний та дискримінантний аналіз; логістичну регресію; факторний аналіз у програмі

SPSS 17. Для розрахунку межових рівнів маркуючих ознак проводили аналіз ROC – кривих у програмі SPSS 17, визначали діагностичну чутливість та специфічність отриманих граничних концентрацій. Аналіз результатів дослідження SNP rs7069102 гена SIRT1 проводили з використанням програмного калькулятора "Випадок–контроль" (<http://84.201.145.131/>), з обов'язковим визначенням відповідності розподілу частот генотипів рівновазі Харді–Вайнберга у групі контролю та основній групі дослідження, з розрахунком відношення шансів (OR).

**Основні положення розділу відображені у публікаціях :** [41, 190, 195, 196, 197, 198, 200]

## РОЗДІЛ 3

### ДАНІ КЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ, ПАРАМЕТРИ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ПЛАЗМОВИЙ РІВЕНЬ SIRT1 У ЧОЛОВІКІВ З АСИМПТОМНОЮ ЕГ ТА ПРИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ ЕГ

#### 3.1. Дані клінічного обстеження пацієнтів з ЕГ різної тяжкості

У ході обстеження хворих з ЕГ за затвердженим протоколом було сформовано 2 групи дослідження: 60 чоловіків з асимптомною ЕГ та 60 чоловіків з ЕГ і ознаками ХСН ІІА стадії. Визначено, що за віком та зростом чоловіки усіх груп дослідження достовірно не відрізнялися.

*Таблиця 3.1*

#### Демографічні та антропометричні показники у чоловіків груп дослідження, (M±m)

Показник	1. Група контролю (n=70)	2. Група АЕГ (n=60)	3. Група ЕГ+ХСН (n=60)
Вік, роки	49,03±0,79	50,03±0,67	52,02±0,76
Зріст, м	1,77±0,01	1,76±0,06	1,74±0,06
Маса тіла, кг	79,06±1,01	80,12±1,31	88,67±1,51*#
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,23±0,27	25,92±0,39	29,38±0,55*#
Стіла, м <sup>2</sup>	2,02±0,02	2,02±0,02	2,09±0,02*#
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, p<0,01; # - відмінності достовірні при порівнянні з групою асимптомної ЕГ, p<0,01			

Разом з тим, чоловіки з групи ЕГ+ХСН мали достовірно вищий середній показник маси, індексу маси тіла та площі поверхні тіла, ніж чоловіки без серцево-судинних захворювань чи з асимптомною ЕГ (табл. 3.1).

Встановлено, що серед хворих групи ЕГ+ХСН достовірно менше чоловіків з нормальною масою тіла, ніж у групі з асимптомною ЕГ та у групі контролю (табл. 3.2). Також у групі чоловіків з ЕГ та ХСН менше пацієнтів з надмірною масою тіла, очевидно, за рахунок більшої частки серед них осіб з ожирінням. Чоловіків з ожирінням у групах контролю та асимптомної ЕГ вкрай мало, усі вони мали I ступінь ожиріння. У групі ЕГ+ХСН хворих з ожирінням найбільше, переважають чоловіки з ожирінням I ступеня, проте, є невелика частка осіб з більш вираженим ожирінням II ступеня.

Таблиця 3.2

**Поширеність різних типів ожиріння у групах дослідження, (%)**

<b>Показник</b>	<b>1. Група контролю (n=70)</b>	<b>2. Група АЕГ (n=60)</b>	<b>3. Група ЕГ+ХСН (n=60)</b>
<b>Особи з нормальною МТ</b>	26 (37,14%)	17 (28,33%)	7 (11,66%)
<b>Особи з надмірною МТ</b>	41 (58,57%)	35 (58,33%)	22 (36,67%)
<b>Особи з ожирінням</b>	3 (4,29%)	8 (13,34%)	31 (57,67%)
$\chi^2=47,74, p<0,001$			
<b>Особи з ожирінням I ст.</b>	3 (4,29%)	8 (13,34%)	25 (41,67%)
<b>Особи з ожирінням II ст.</b>	0	0	6 (10,00%)
$\chi^2=48,46, p<0,001$			
<b>Особи з АО*</b>	25 (35,71%)	35 (58,33%)	48 (80,00%)
$\chi^2=17,11, p<0,001$			

Примітка: \*АО – абдомінальне ожиріння.



Серед чоловіків з ЕГ та ХСН достовірно більша частка осіб з абдомінальним ожирінням у порівнянні з іншими групами (див. табл. 3.2).

Аналіз анамнестичних даних показав, що серед пацієнтів з ЕГ майже втричі більше чоловіків з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю, причому, найбільша їх кількість у групі ЕГ+ХСН (табл. 3.3). Частка тих, хто палить, в усіх групах дослідження приблизно однакова (див. табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Оцінка анамнестичних даних у групах дослідження, (%)**

Показник	1. Група контролю (n=70)	2. Група АЕГ (n=60)	3. Група ЕГ+ХСН (n=60)
<b>Особи з ОС*</b>	15 (21,43%)	42 (70,00%)	60 (100,0%)
$\chi^2=26,93, p<0,001$			
<b>Особи, що палять</b>	22 (31,43%)	22 (36,67%)	16 (26,67%)
$\chi^2=1,39, p=0,24$			

Примітка: \* ОС – обтяжена щодо ССЗ спадковість.

Оцінили і гіпертензивний анамнез в основній групі дослідження. Встановили, що середня тривалість ЕГ у хворих з ЕГ+ХСН є достовірно більшою, а середній вік початку захворювання є нижчим, ніж у пацієнтів з асимптомною ЕГ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Дані анамнезу захворювання у чоловіків з основної групи дослідження, (M±m)**

Показник	1. Група АЕГ (n=60)	2. Група ЕГ+ХСН (n=60)
<b>Вік початку ЕГ, роки</b>	48,98±1,12	35,77±1,12*
<b>Тривалість ЕГ, роки</b>	9,14±0,77	13,53±0,77*
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з групою АЕГ, p<0,001		

При цьому, у групі з ЕГ+ХСН частка пацієнтів з раннім (до 35 років) початком ЕГ втричі більша, ніж у групі з асимптомною ЕГ (29 (48,33%) осіб проти 8 (13,33%) чоловіків,  $\chi^2=17,23$ ,  $p<0,001$ ).

Оскільки надмірна маса тіла та ожиріння є одним із основних факторів ризику виникнення та прогресування АГ, вивчили особливості гіпертензивного анамнезу у чоловіків з ЕГ та різним ІМТ. Встановили, що вік початку захворювання наймолодший, а тривалість найдовша у чоловіків з II ступенем ожиріння. У разі діагностованого абдомінального ожиріння також спостерігається більш ранній вік маніфестації захворювання, при цьому, різниці у тривалості гіпертензивного анамнезу з чоловіками з нормальною МТ не знайдено (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Дані анамнезу у чоловіків з основної групи дослідження з різною МТ, (M±m)**

<b>Показник</b>	<b>Вік початку ЕГ, роки</b>	<b>Тривалість ЕГ, роки</b>
<b>Особи з нормальною МТ (n=81)</b>	44,49±1,14	10,75±0,70
<b>Особи з ожирінням I ст. (n=33)</b>	39,06±1,88*	11,61±0,89
<b>Особи з ожирінням II ст. (n=6)</b>	32,00±4,07*	17,83±4,02*#
Примітка: * - відмінності достовірні при порівнянні з особами з нормальною МТ, $p<0,01$ ;		
# - відмінності достовірні при порівнянні з особами з ожирінням I ст., $p<0,05$		
<b>Особи без АО (n=37)</b>	45,72±1,59	10,69±1,03
<b>Особи з АО (n=83)</b>	40,88±1,22&	11,63±0,70
Примітка: & - відмінності достовірні при порівнянні з особами без АО, $p<0,05$		

Примітка: \*АО – абдомінальне ожиріння.

Проаналізували результати лабораторного обстеження хворих з ЕГ. Значення основних лабораторних показників у групах дослідження представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Показники ліпідного, вуглеводного обміну, функції нирок у чоловіків основної групи дослідження, (M±m)**

Показник	1. Група контролю (n=70)	2. Група асимптомної ЕГ (n=60)	3. Група ЕГ+ХСН (n=60)
Заг. ХС, ммоль/л	4,72±0,04#	5,70±0,08*#	6,03±0,08*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,93±0,03	3,59±0,04*	3,78±0,05*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,77±0,02#	1,57±0,06*#	1,81±0,06*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35±0,03	0,93±0,03*	0,88±0,03*
ТГ, ммоль/л	1,53±0,02#	1,94±0,03*#	2,32±0,05*
Глюкоза натще, ммоль/л	4,91±0,08	4,98±0,08	5,01±0,08
Креатинін, мкмоль/л	88,47±1,26	89,41±2,02	93,57±2,14*
ШКФ, мл/хв	111,38±2,47	105,71±2,67#	95,63±1,70*
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, p<0,01; # - відмінності достовірні при порівнянні з групою ЕГ+ХСН, p<0,01.			

Показники вуглеводного обміну в усіх групах дослідження достовірно не відрізнялися та знаходилися у межах норми. Варто зазначити, що діагностований цукровий діабет входив до критеріїв виключення з дослідження.

Середні значення усіх представлених показників ліпідного спектру в усіх групах відповідали нормативним значенням, у хворих з ЕГ були достовірно вищі, ніж у групі контролю, за виключенням показника ХС ЛПВЩ, який виявився достовірно більшим у чоловіків без серцево-судинних

захворювань. При цьому рівні загального ХС, ХС ЛПДНЩ та ТГ у крові пацієнтів з ЕГ ускладненою ХСН виявилися достовірно вищими, ніж у хворих з асимптомною ЕГ (див. табл. 3.6).

За вимогами протоколу (див. критерії виключення) у дослідження не залучалися хворі з клінічно значущим ураженням нирок. В усіх групах дослідження середній рівень креатиніну не виходив за межі прийнятих нормативів. Проте, у пацієнтів з групи ЕГ+ХСН показник ШКФ виявився достовірно нижчим, ніж у інших групах. Встановили, що у 5 (8,33%) хворих з групи асимптомної ЕГ показник ШКФ знаходився у межах 60-90 мл/хв, а серед пацієнтів з групи ЕГ+ХСН таких хворих утричі більше - 16 (26,67%) ( $\chi^2=6,98$ ,  $p=0,008$ ).

Оскільки серед пацієнтів з ЕГ є особи з ожирінням, вивчили показники ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих з різним ІМТ. Встановили, що у ліпідному профілі показник ТГ найтісніше корелює з ІМТ ( $R=0,25$ ,  $p=0,04$ ) та наявністю ожиріння ( $R=0,20$ ,  $p=0,03$ ), зокрема, абдомінального ( $R=0,18$ ,  $p=0,04$ ). Проте, показник ТГ виявився достовірно вищим лише у зв'язку з наявністю абдомінального ожиріння ( $2,28\pm 0,05$  ммоль/л проти  $2,07\pm 0,04$  ммоль/л у осіб без абдомінального ожиріння,  $p=0,048$ ).

Таким чином, серед пацієнтів з ЕГ, особливо при ускладненні її ХСН, (у порівнянні з групою контролю) суттєво більшою є частка чоловіків з ожирінням, зокрема, вищого ступеня та абдомінального типу. Також, у основній групі дослідження домінують пацієнти з обтяженою щодо серцево-судинних захворювань спадковістю, причому найбільше їх серед чоловіків з ХСН. Серед чоловіків з групи ЕГ+ХСН суттєво більше пацієнтів з ранньою маніфестацією ЕГ (у віці до 35 років) та тривалішим гіпертензивним анамнезом. Варто також відмітити, що рання маніфестація ЕГ більш характерна для чоловіків з ожирінням, у тому числі, абдомінальним. За показниками ліпідного обміну пацієнти з ЕГ, особливо з групи ЕГ+ХСН, мають значно гірший профіль, причому, за показником ТГ переважно за

рахунок осіб з абдомінальним ожирінням. Також, серед пацієнтів з ЕГ+ХСН суттєво більше чоловіків з помірним зниженням ШКФ (в межах 60-90 мл/хв). Усі вказані клінічні особливості груп дослідження варто мати на увазі у ході подальшого аналізу отриманих даних.

### **3.2. Параметри системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ, що ускладнилася ХСН**

За показниками системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки група контролю достовірно відрізняється від основної групи ЕГ (див. розділ 2). На наступному етапі детальніше вивчили ехокардіографічні параметри у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості (табл. 3.7). За отриманими результатами (табл. 3.6) у хворих з групи ЕГ+ХСН реєструються достовірно вищі цифри систолічного та діастолічного АТ, ніж у пацієнтів з асимптомною ЕГ. Цілком закономірно, що пацієнти з групи ЕГ+ХСН мають більш глибокі ознаки патологічного ремоделювання міокарда, ніж хворі з асимптомною ЕГ, а саме: більші розміри та об'єми ЛШ і ЛП, товщину стінок та індекс ММЛШ, вищий показник Е/А (може бути ознакою більш вираженого порушення діастолічної функції), разом з тим, нижчі показники ФВ ЛШ, як ознака гіршого стану систолічної функції серця.

*Таблиця 3.7*

#### **Основні ехокардіографічні показники у чоловіків з ЕГ різної тяжкості, (М±m)**

<b>Показник</b>	<b>1. Група АЕГ (n=60)</b>	<b>2. Група ЕГ+ХСН (n=60)</b>
<b>САТ, мм рт.ст.</b>	157,62±1,61	166,17±1,55#
<b>ДАТ, мм рт.ст.</b>	97,47±0,80	102,17±1,16#
<b>КДР, см</b>	4,92±0,05	5,57±0,03#
<b>КСР, см</b>	3,30±0,05	4,38±0,04#

Продовження табл. 3.7.

Показник	1.Група АЕГ (n=60)	2. Група ЕГ+ХСН (n=60)
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	57,11±1,37	72,85±0,97#
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	22,40±0,77	41,72±0,86#
УІ, мл/м <sup>2</sup>	34,85±1,22	31,13±1,16*
ТЗСЛШ, см	1,11±0,01	1,29±0,01#
ТМШП, см	1,13±0,01	1,29±0,01#
ВТС, ум.од.	0,45±0,004	0,46±0,003
іММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	55,82±2,04	85,06±1,46#
ФВ ЛШ, %	60,71±0,81	43,91±0,54#
іЛШ, мл/м <sup>2</sup>	30,29±0,38	38,22±0,44#
Е	0,63±0,01	0,65±0,03
Е/А, ум.од.	0,92±0,06	1,11±0,05*

Примітка: \* - відмінності достовірні при порівнянні між групами,  $p < 0,05$ ;  
# - відмінності достовірні при порівнянні між групами,  $p < 0,01$ .

Серед пацієнтів з ЕГ та ХСН домінують чоловіки з АГ II ступеня, при цьому достовірно менше осіб з АГ I ст. та учетверо більше хворих з АГ III ст., ніж серед хворих з асимптомною ЕГ (рис. 3.1). У групі асимптомної ЕГ осіб з АГ I ст та II ст. приблизно однакова кількість, хворих з АГ III ст. вкрай мало.

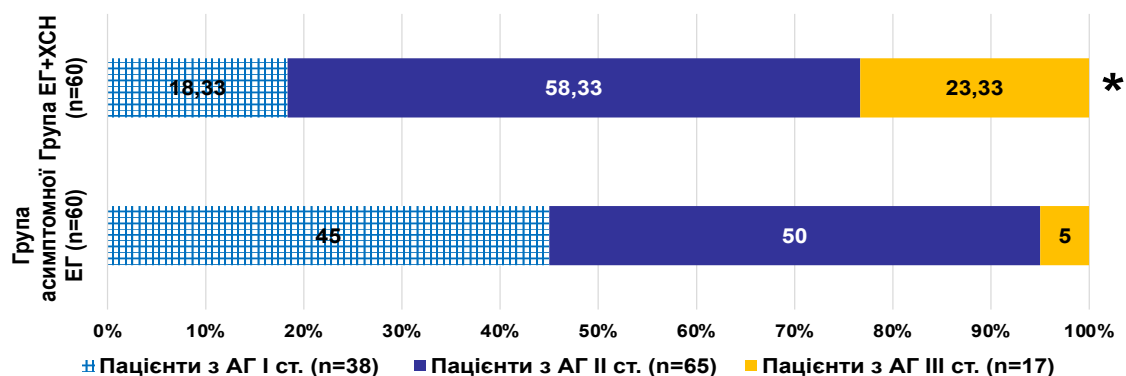


Рис. 3.1. Ступінь АГ у чоловіків з ЕГ різної тяжкості.

Примітка: \* - відмінності достовірні у розподілі частот між групами,  $\chi^2=15,06$ ,  $p=0,0008$

Також визначена низка відмінностей у варіантах ремоделювання міокарда та порушення функції серця у групах з ЕГ різної тяжкості (табл. 3.8). Основним варіантом патологічного ремоделювання ЛШ в обох групах є концентрична ГЛШ (КГЛШ). Разом з тим, у групі ЕГ+ХСН вищий відсоток виявлення ексцентричного варіанту гіпертрофії ЛШ (ЕГЛШ) з переважанням дилатації порожнини ЛШ.

Таблиця 3.8

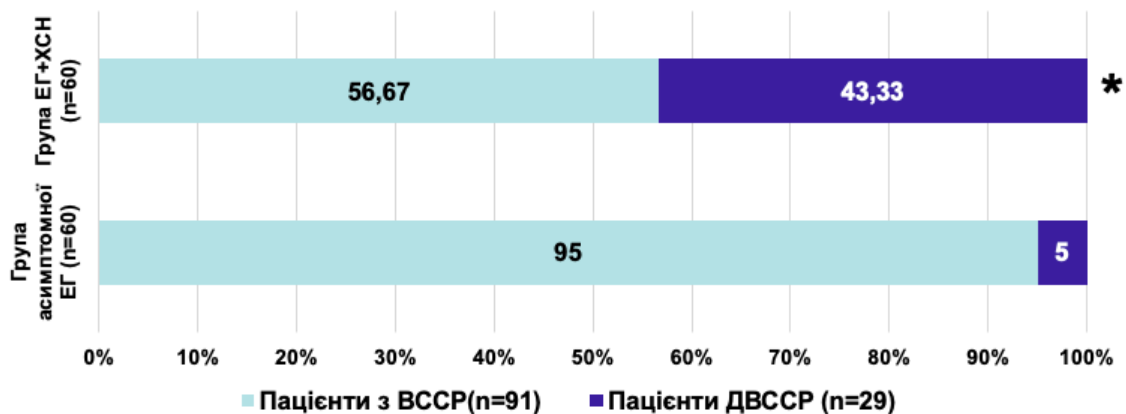
**Варіанти ремоделювання та порушення функції серця у групах дослідження, (%)**

<b>Показник</b>	<b>Група асимптомної ЕГ (n=60)</b>	<b>Група ЕГ+ХСН (n=60)</b>
<b>Пацієнти з КГЛШ (n=113)</b>	59 (98,33%)	54 (90,00%)
<b>Пацієнти з ЕГЛШ (n=7)</b>	1 (1,67%)	6 (10,00%)
$\chi^2=34,12, p<0,000$		
<b>Пацієнти без ДД (n=14)</b>	14 (23,33%)	0
<b>Пацієнти з ДД I ст. (n=68)</b>	41 (68,33%)	27 (45,00%)
<b>Пацієнти з ДД II ст. (n=27)</b>	2 (3,39%)	25 (41,67%)
$\chi^2=48,51, p<0,000$		
<b>Пацієнти з ФВЛШ<math>\geq</math>50% (n=65)</b>	60 (100,0%)	5 (8,33%)
<b>Пацієнти з ФВЛШ 41-49% (n=47)</b>	0	47 (78,33%)
<b>Пацієнти з ФВЛШ &lt; 40% (n=8)</b>	0	8 (13,33%)
$\chi^2=131,10, p<0,000$		

У групі з асимптомною ЕГ зустрічаються хворі зі збереженою діастолічною функцією ЛШ, домінують особи з I ст. ДД. При ускладненні ЕГ хронічною СН діастолічна функція ЛШ порушена у 100% випадків, при цьому у групі ЕГ+ХСН домінують пацієнти з I та II ступенем ДД. (див. табл. 3.8). За

станом систолічної функції серед пацієнтів з ЕГ та ХСН домінують особи з помірно зниженою ФВ ЛШ.

За рівнем серцево-судинного ризику групи дослідження також достовірно відрізняються (рис. 3.2). У групі асимптомної ЕГ домінують хворі з високим ССР (ВССР), пацієнтів з серцево-судинним ризиком (ДВССР) вкрай мало. Серед хворих з ЕГ та ХСН хворих з ДВССР суттєво більше, ніж у групі асимптомної ЕГ.



**Рис. 3.2. Серцево-судинний ризик у чоловіків з ЕГ різної тяжкості, %**

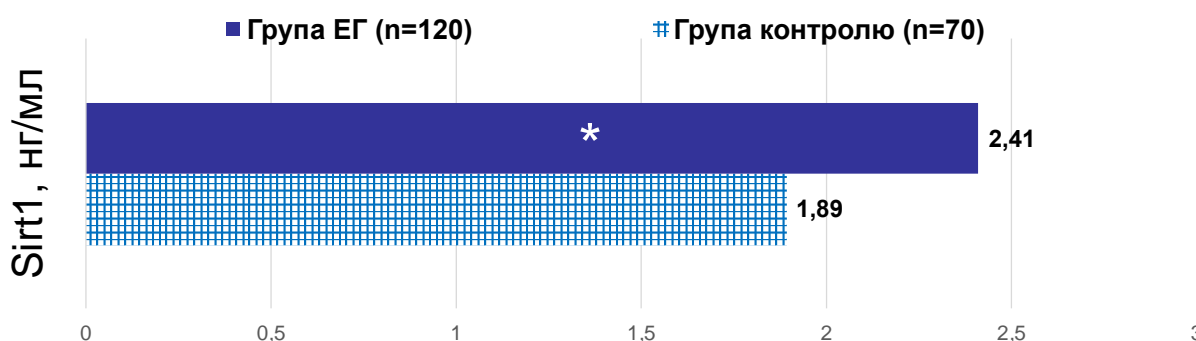
Примітка: \* - відмінності достовірні у розподілі частот між групами,  $\chi^2=42,55$ ,  $p=0,000$

Отже, у пацієнтів з ЕГ та ХСН фіксуються значно глибші патологічні зміни у структурі та функції серця, в групах асимптомної ЕГ та ЕГ+ХСН домінують пацієнти з високим ССР, хворих з дуже високим ССР більше серед тих, у кого ЕГ ускладнилася ХСН.



### 3.3. Плазмовий рівень SIRT1 у чоловіків з ЕГ та різними клінічними даними (основна група дослідження)

Встановили, що у чоловіків з ЕГ середній рівень пептида у плазмі крові становить  $2,41 \pm 0,15$  нг/мл. Також визначили, що цей показник є достовірно вищим, ніж у чоловіків з групи контролю (рис. 3.3).



**Рис. 3.3. Плазмова концентрація SIRT1 у групах дослідження.**

Примітка: \* - відмінність достовірна при порівнянні між групами,  $p < 0,05$ .

На наступному етапі оцінили можливі кореляції показника плазмової концентрації SIRT1 з віком, даними анамнезу та антропометричними параметрами серед учасників основної групи дослідження. Встановлено, що рівень SIRT1 не корелює з віком у чоловіків з ЕГ (як і у групі контролю). Для чоловіків групи контролю не знайшли значимих зв'язків між плазмовим рівнем пептиду та масою тіла, очевидно, за рахунок того, що група є досить однорідною за показниками ІМТ, ожиріння різних типів має невелика частка осіб. У основній групі дослідження, що є характерним для хворих з ЕГ, ожиріння є найбільш частою коморбідністю, для низки маркерів доведено відмінності у плазмовому рівні для осіб з різним ІМТ. Виявилося, що і рівень

SIRT1 значимо обернено корелює з масою тіла та ІМТ у чоловіків з ЕГ, а також, асоціюється з наявністю різних типів ожиріння (табл. 3.9). Крім того, виявлена негативна достовірна кореляція плазмового рівня пептида з тривалістю гіпертензивного анамнезу та позитивна асоціація з віком маніфестації ЕГ. Як і для чоловіків групи контролю, знайдена значима обернена кореляція плазмової концентрації SIRT1 з показниками ліпідного обміну - рівнем ХСЛПНЩ та ТГ.

Таблиця 3.9

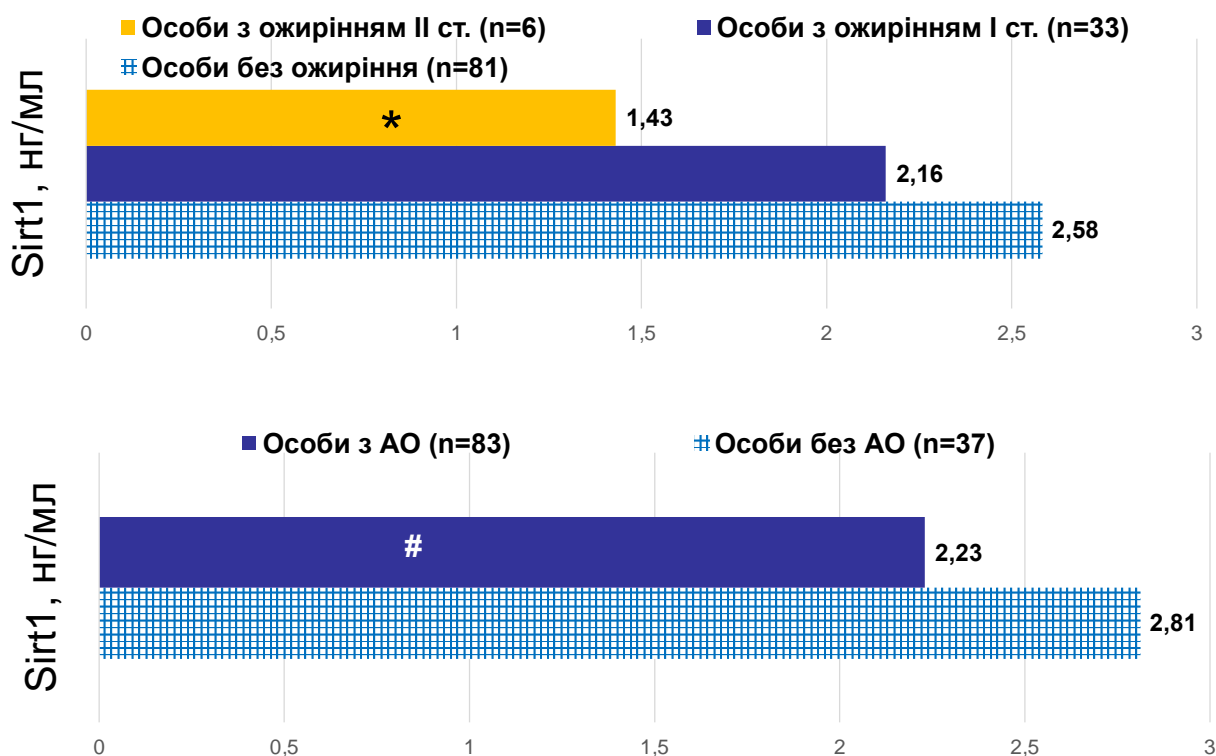
**Дані кореляційного аналізу плазмового рівня SIRT1 та антропометричних і клінічних даних (основна група дослідження), (R)**

<b>Показник</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>Вік</b>	-0,11	0,25
<b>Маса тіла</b>	-0,19	0,03
<b>ІМТ</b>	-0,22	0,01
<b>Наявність абдомінального ожиріння</b>	0,18	0,049
<b>Наявність ожиріння</b>	0,20	0,03
<b>ШКФ</b>	+0,22	0,02
<b>ХСЛПНЩ</b>	-0,29	0,03
<b>ТГ</b>	-0,22	0,02
<b>Тривалість захворювання</b>	-0,34	0,000
<b>Вік початку захворювання</b>	+0,33	0,000

За даними літератури, пептид може відігравати позитивну роль у ліпідному балансі [15, 35, 39], хоча для деталізованого аналізу цього аспекту потрібне спеціально сплановане дослідження.

У зв'язку з отриманими даними проаналізували плазмову концентрацію SIRT1 у основній групі дослідження серед чоловіків з різним ІМТ. Встановили, що рівень пептиду у плазмі крові чоловіків з ЕГ при наявності

ожиріння II ст. або абдомінального ожиріння достовірно нижчий, ніж показник у чоловіків без ожиріння (рис. 3.4).



**Рис. 3.4. Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ та різним ІМТ.**

Примітка: \* - відмінності достовірні при порівнянні з чоловіками без ожиріння,  $p < 0,05$ ;

# - відмінності достовірні при порівнянні з чоловіками без АО (абдомінального ожиріння),  $p < 0,05$ .

Визначили, що у чоловіків з ранньою маніфестацією ЕГ у віці до 35 років плазмова концентрація SIRT1 є достовірно нижчою ( $1,84 \pm 0,17$  нг/мл проти  $2,66 \pm 0,19$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). Застосувавши метод однофакторного регресійного аналізу, встановили, що у чоловіків з ЕГ рівень пептиду у плазмі крові достовірно зменшується на  $0,08$  нг/мл з кожним роком гіпертензивного анамнезу (модель достовірна при  $R = 0,316$ ,  $F(1,118) = 13,088$ ,  $p = 0,0004$ ).

Складається враження, що можливості відтворення рівня SIRT1 в організмі хворого з ЕГ з кожним роком виснажується.

Виявилося, що існує значима асоціація між плазмовим рівнем пептида та станом функції нирок за показником ШКФ у гіпертензивних чоловіків (див. табл. 3.9). Проте, встановили, що у осіб з ЕГ та ШКФ 60-90 мл/хв рівень пептиду достовірно не відрізняється від показника у пацієнтів з рівнем ШКФ більше 90 мл/хв ( $2,03 \pm 0,32$  нг/мл проти  $2,49 \pm 0,17$  нг/мл,  $p \geq 0,05$ ).

Отже, у гіпертензивних чоловіків плазмова концентрація SIRT1 з одного боку є добре відтворюваним показником, який не модифікується у зв'язку з віком чи станом функції нирок, проте, у осіб з ожирінням II ст., у тому числі абдомінальним, може достовірно відрізнятися у бік нижчих показників. Очевидно, що цей факт, а також тривалість гіпертензивного анамнезу потрібно мати на увазі, пропонуючи визначення рівня пептиду у якості біомаркерної стратегії для чоловіків з ЕГ.

#### **3.4. Концентрація SIRT1 у плазмі крові чоловіків з ЕГ різної тяжкості**

Отримані у ході попереднього аналізу висновки спонукали дослідити знайдені особливості плазмової концентрації SIRT1 у групах чоловіків з ЕГ різної тяжкості. Насамперед встановили, що у пацієнтів з ЕГ концентрація пептида у плазмі крові достовірно вища, ніж у групі контролю, за рахунок хворих з асимптомною ЕГ. При наявності ознак ХСН, що ускладнила перебіг гіпертензії, плазмовий рівень пептиду суттєво нижчий, співставний з показником у групі контролю (табл. 3.10). Знайдений феномен потребує детального вивчення, враховуючи патофізіологію SIRT1, гіпотетично може пояснюватися виснаженням запасів пептида на тлі суттєвого ремоделювання серця у разі розвитку ХСН на тлі ЕГ.

Таблиця 3.10

## Плазмова концентрація SIRT1 у групах дослідження, (M±m)

	Група контролю (n=70)	Група АЕГ (n=60)	Група ЕГ+ХСН (n=60)
<b>SIRT1, нг/мл</b>	1,89±0,09	3,27±0,24*	1,55±0,08#
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, p<0,01; # - відмінності достовірні при порівнянні з групою АЕГ, p<0,05.			

Разом з тим, у групі ЕГ+ХСН достовірно більше пацієнтів з різними типами ожиріння, тривалість гіпертензивного анамнезу вища у порівнянні з групою асимптомної ЕГ, а саме такі особливості за нашими даними суттєво корелюють з нижчим рівнем пептиду у плазмі крові. Дослідили і цей аспект проблеми.

У ході кореляційного аналізу встановили, що асоціація наявності ожиріння з рівнем SIRT1 у гіпертензивних чоловіків, очевидно, реалізується за рахунок пацієнтів з АЕГ, оскільки саме у цій групі знайдено достовірну кореляцію між вказаними параметрами (R=0,22, p=0,049). Значимих кореляційних зв'язків з іншими клінічними даними не було знайдено. Дійсно, надалі встановили, що у осіб з АЕГ рівень пептиду достовірно нижчий у плазмі крові при наявності ожиріння (3,11±0,56 нг/мл проти 4,32±0,25 нг/мл, p<0,05). У групі ЕГ+ХСН достовірних кореляцій плазмового рівня SIRT1 з антропометричними параметрами, іншими клінічними чи лабораторними даними не було виявлено. Плазмовий рівень пептида у групі ЕГ+ХСН у осіб з чи без ожиріння достовірно не відрізнявся (1,64±0,12 нг/мл проти 1,46±0,11 нг/мл, p≥0,05).

Разом з тим, асоціація плазмового рівня пептида з тривалістю гіпертензивного анамнезу реалізується, за отриманими даними, саме за рахунок пацієнтів з ЕГ та ХСН. У цій групі концентрація SIRT1 у плазмі крові

хворих з ранньою маніфестацією ЕГ достовірно нижча, ніж у пацієнтів з початком захворювання після 35 років ( $1,28 \pm 0,25$  нг/мл,  $p < 0,05$  проти  $1,81 \pm 0,25$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Ймовірно, механізми достовірних відмінностей концентрації пептида у пацієнтів з різною тяжкістю перебігу ЕГ можуть реалізовуватися у зв'язку з формуванням гіпертензивно обумовленого пошкодження органів мішеней, а факт наявності ожиріння може потребувати врахування у контексті придатності SIRT1 як маркуючої ознаки у осіб з ознаками ХСН. Очевидно, може розглядатися гіпотеза про те, що у пацієнтів з ЕГ, перебіг якої ускладнився формуванням ХСН, рівень пептида у плазмі крові у більшій мірі визначається вираженими змінами у міокарді на тлі тривалішого гіпертензивного анамнезу, а менше - впливом ожиріння. Для оцінки цієї гіпотези варто дослідити плазмовий рівень пептида при різних порушеннях структури та функції серця.

### **3.5. Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ різної тяжкості та її асоціативні зв'язки з параметрами системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки**

На наступному етапі дослідження проаналізували показник плазмового рівня SIRT1 у зв'язку з рівнем АТ та даними ехокардіографічного дослідження у чоловіків основної групи дослідження (табл. 3.11). Встановили, що рівень пептиду у плазмі крові не корелює достовірно з показниками АТ. Разом з тим, виявили досить тісну обернену кореляцію переважно помірної сили між плазмовою концентрацією SIRT1 і розмірами ЛШ у систолу та діастолу, товщиною стінок ЛШ у діастолу, індексованими об'ємом ЛП та масою міокарда ЛШ, а також, позитивну асоціацію з ФВ ЛШ.

Таблиця 3.11

**Дані кореляційного аналізу плазмового рівня SIRT1 та гемодинамічних показників (основна група), (R)**

<b>Показник</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>САТ</b>	-0,09	0,32
<b>ДАТ</b>	-0,13	0,15
<b>КДР</b>	-0,33	0,000
<b>КСР</b>	-0,37	0,000
<b>ТЗСЛШ</b>	-0,35	0,000
<b>ТМШП</b>	-0,27	0,002
<b>ВТС</b>	-0,05	0,57
<b>іММЛШ</b>	-0,34	0,000
<b>ФВ</b>	+0,42	0,000
<b>іЛП</b>	-0,41	0,000
<b>Е/А</b>	-0,10	0,27
<b>Е</b>	+0,03	0,78

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена; кореляція достовірна при  $p < 0,05$ .

Враховуючи отримані результати, вивчили рівень пептиду у гіпертензивних чоловіків з різним ступенем АГ та різними варіантами ремоделювання серця, у тому числі, у зв'язку з порушенням систолічної та діастолічної функції ЛШ.

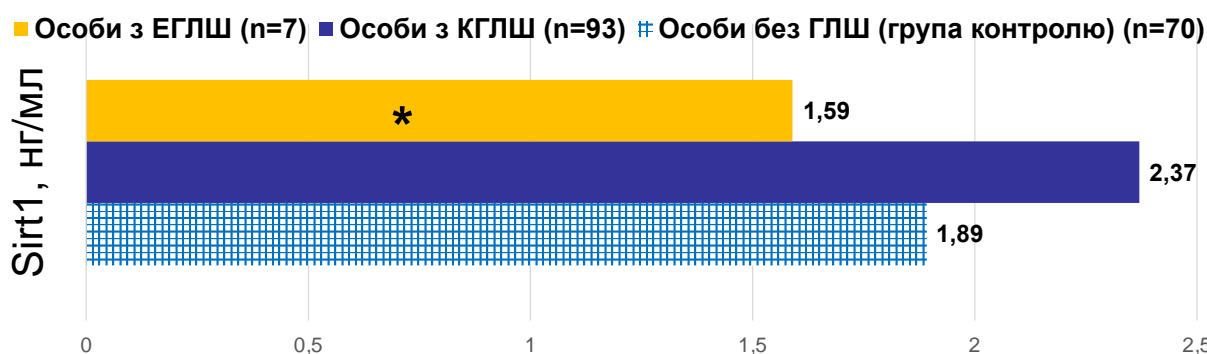
Визначили, що у чоловіків з різним ступенем АГ показники концентрації пептида у плазмі крові достовірно не відрізняються (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Плазмова концентрація SIRT1 у гіпертензивних чоловіків з різним ступенем АГ, (M±m)**

	<b>Особи з АГ I ст. (n=38)</b>	<b>Особи з АГ II ст. (n=65)</b>	<b>Особи з АГ III ст. (n=17)</b>
<b>SIRT1, нг/мл</b>	2,72±0,28	2,36±0,20	1,91±0,36

Встановили, що у чоловіків з ЕГ, при наявності концентричної гіпертрофії ЛШ плазмовий рівень SIRT1 достовірно вищий, ніж у групі контролю (рис. 3.5).



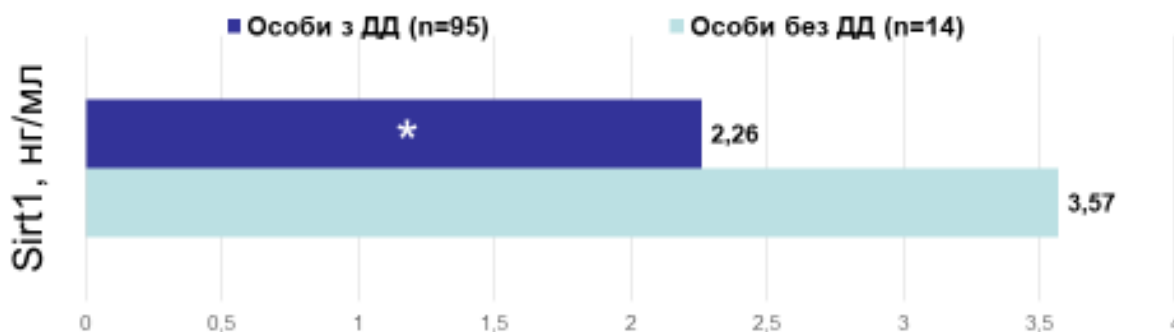
**Рис. 3.5 Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ та різними типами ремоделювання ЛШ.**

Примітка: \*- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю та з особами з ЕГЛШ  $p < 0,05$ ;

Разом з тим, у осіб з ексцентричним типом ГЛШ показник достовірно нижчий, ніж у осіб з концентричною ГЛШ та достовірно не відрізняється від такого у чоловіків без ГЛШ (група контролю) (див. рис. 3.5). Зазначимо, що хворі з ЕГЛШ - це переважно чоловіки з групи ЕГ+ХСН.



При порушенні діастолічної функції ЛШ відзначається достовірно нижчий плазмовий рівень SIRT1, ніж у пацієнтів зі збереженою діастолічною функцією (рис. 3.6).



**Рис. 3.6. Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ та різним станом діастолічної функції ЛШ.**

Примітка: \*- відмінності достовірні при порівнянні між групами,  $p < 0,05$ .

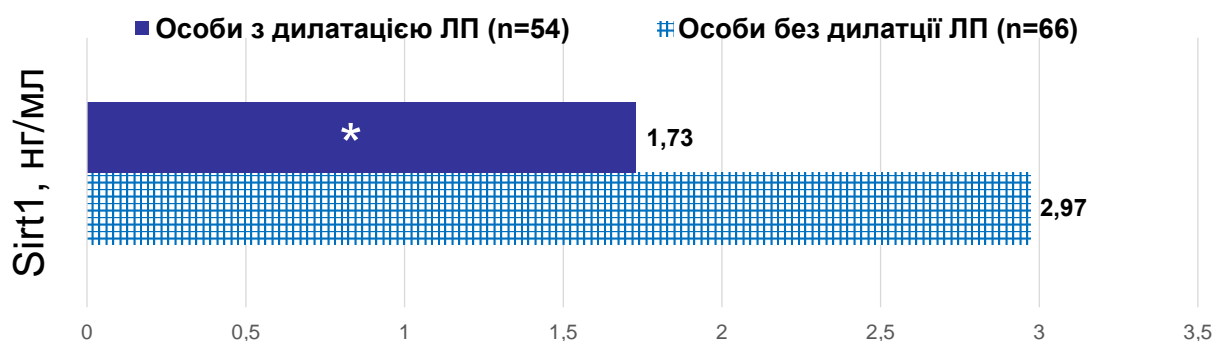
Причому, плазмова концентрація пептида значимо знижена у разі формування діастолічної дисфункції II ступеня (табл 3.13) з суттєвим перевантаженням ЛП, тобто такими змінами, які можуть вести до суттєвого порушення функції лівих відділів серця та формування ХСН на тлі ЕГ.

*Таблиця 3.13*

**Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ у зв'язку з порушенням діастолічної функції ЛШ, (M±m)**

	Особи без ДД (n=14)	Особи з ДД I ст. (n=68)	Особи з ДД II ст. (n=27)
<b>SIRT1, нг/мл</b>	3,57±0,50	2,59±0,21*	1,71±0,19*#
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з особами без ДД, $p < 0,05$ ; # - відмінності достовірні при порівнянні з особами з ДД I ст., $p < 0,05$ .			

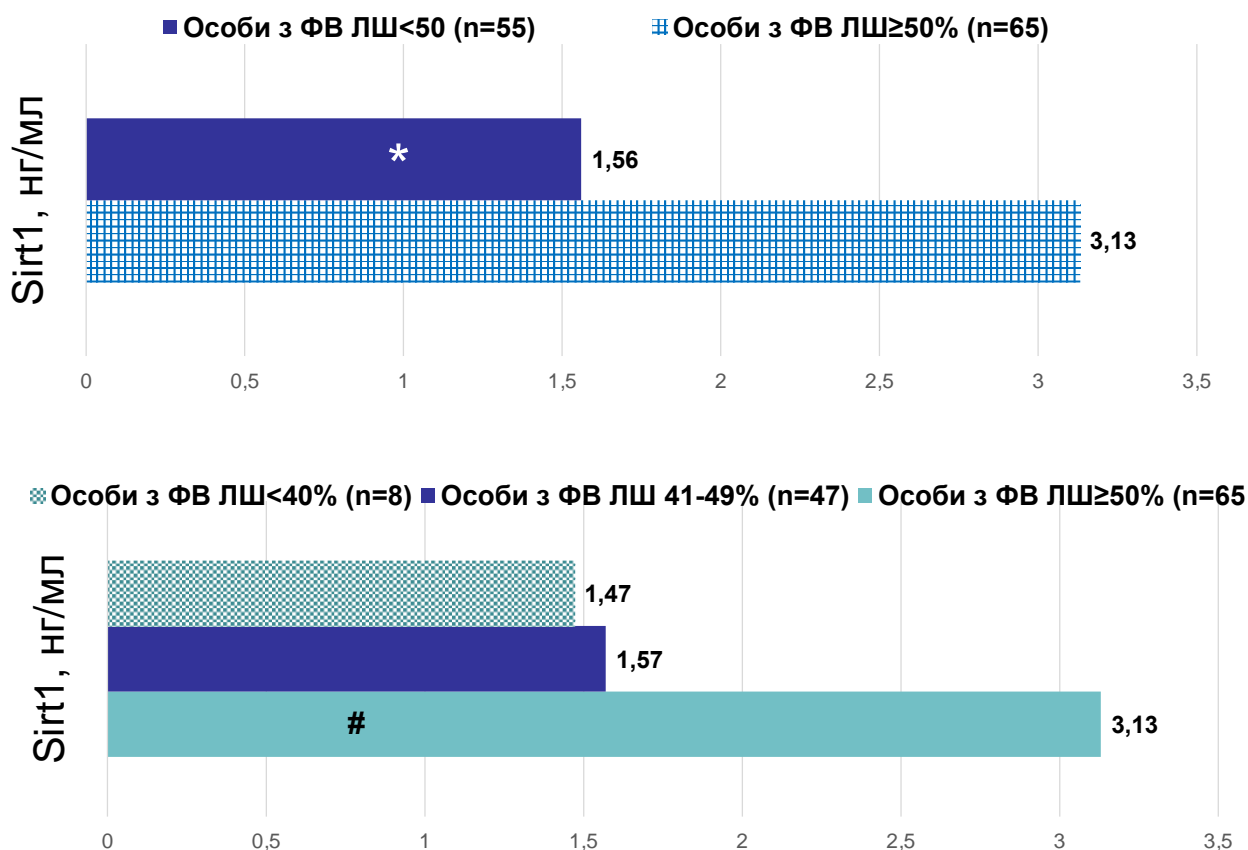
У плазмі крові пацієнтів з ЕГ та дилатованим ЛП також визначається суттєво нижча концентрація SIRT1, у порівнянні з хворими, у яких ЛП має нормальні розміри (рис. 3.7).



**Рис. 3.7. Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ та дилатацією ЛП.**

Примітка: \*- відмінності достовірні при порівнянні між групами,  $p < 0,05$ .

У разі порушення систолічної функції ЛШ також спостерігається значимо нижчий плазмовий рівень SIRT1, причому, достовірне зниження відмічається у пацієнтів з ФВ ЛШ  $< 50\%$ . Разом з тим, показник концентрації SIRT1 у групах пацієнтів з ХСН з фенотипом помірного зниження ФВ ЛШ у межах 41-49% і значного зниження ФВ ЛШ  $\leq 40\%$  суттєво не відрізняється (рис. 3.8).



**Рис. 3.8. Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ та різним станом систолічної функції ЛШ.**

Примітка: \*- відмінності достовірні при порівнянні між групами,  $p < 0,05$ ;

# - відмінності достовірні при порівнянні між групами,  $p < 0,05$ .

Таким чином, гіпертензивно обумовлене пошкодження серця при більшості варіантів асоціюється з достовірно низьким рівнем SIRT1 у плазмі крові, тому саме у пацієнтів з групи дуже високого ССР показник плазмової концентрації пептида є найнижчим (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ та різним ССР, (M±m)**

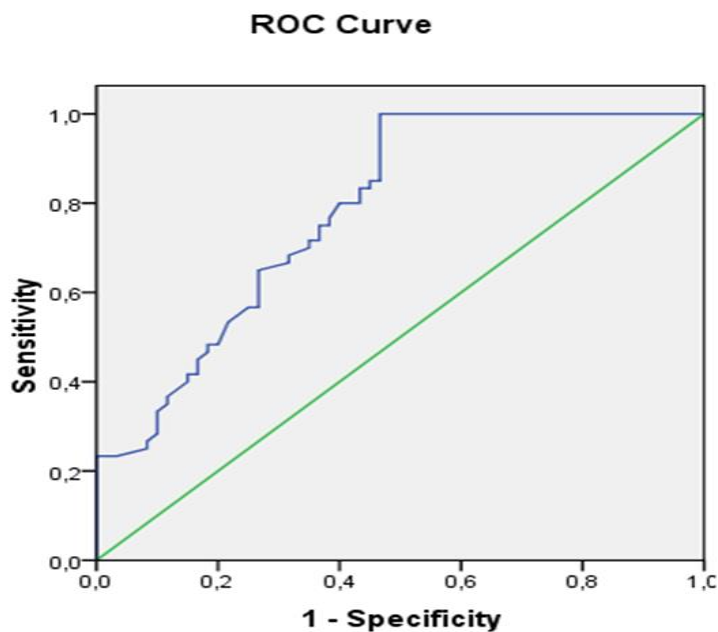
	Особи з ВССР (n=76)	Особи з ДВССР (n=29)
SIRT1, нг/мл	2,62±0,19*	1,68±0,22
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні між групами, $p < 0,05$ .		

Отже, отримані результати дозволяють виділити ключові варіанти порушення структури та функції серця на тлі ЕГ, які асоціюються з достовірно нижчим рівнем SIRT1 у плазмі крові: ексцентрична ГЛШ з дилатацією порожнини, суттєве порушення діастолічної функції з ДД II ст. та дилатацією і підвищенням тиску в лівому передсерді, зниження ФВ ЛШ менше 50%, тобто, такими змінами у структурі та функції серця, які супроводжують формування систолічної дисфункції та відповідного фенотипу ХСН на тлі ЕГ.

### **3.6. Можливості застосування SIRT1 як маркера ХСН у гіпертензивних чоловіків**

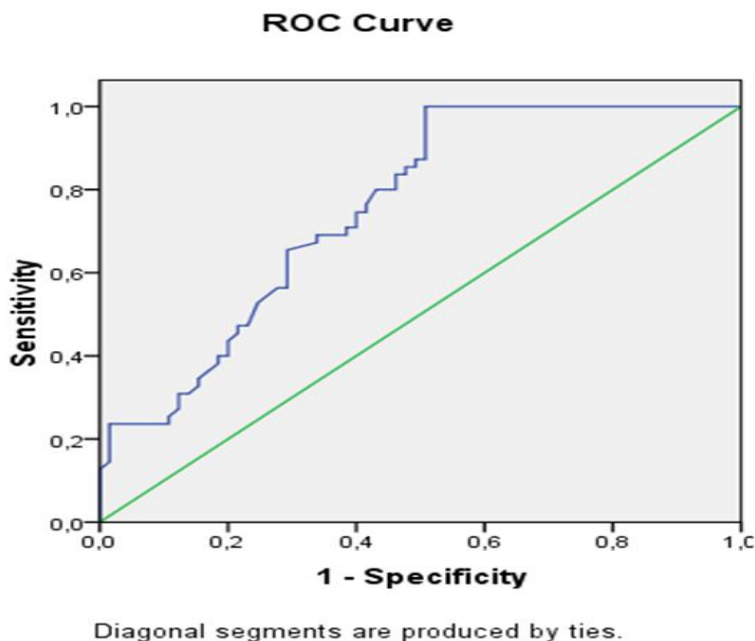
Висновки, отримані за результатами проведеного дослідження, спонукали провести аналіз можливостей використання вимірювання показника SIRT1 у плазмі крові з метою покращення вчасної діагностики ХСН у гіпертензивних хворих. У якості математичного інструмента застосували логлінійний аналіз та ROC аналіз. Визначили достовірні математичні моделі, які можуть допомогти диференціювати осіб з ХСН та/або показником ФВ ЛШ<50% серед гіпертензивних чоловіків.

Так, показник SIRT1 нижче 2,03 нг/мл може бути застосований для допоміжної діагностики ХСН, що ускладнила перебіг ЕГ, з чутливістю 80,0% та специфічністю 60,0% (модель достовірна, площа під кривою AUC=0,78, 95% ДІ=0,70-0,87, p=0,041) (рис. 3.9).



**Рис. 3.9. ROC крива чутливості та специфічності для межової плазмової концентрації SIRT1 для діагностики ХСН у гіпертензивних чоловіків.**

Серед гіпертензивних чоловіків межовий рівень пептида нижче 1,66 нг/мл з чутливістю 65,5% та специфічністю 70,8% дозволяє виявляти пацієнтів з ФВ ЛШ $<$ 50% (модель достовірна, площа під кривою AUC=0,76, 95% ДІ=0,67-0,84,  $p=0,043$ ) (рис. 3.10). Отримані межові рівні можна застосовувати для скринінгових обстежень хворих з ЕГ, у якості допоміжного інструменту на різних рівнях надання медичної допомоги для вчасного виявлення пацієнтів з ймовірним суттєвим пошкодженням міокарда, з одного боку, і диференційованого використання ресурсів інструментального обстеження, з іншого.



**Рис. 3.10** ROC крива чутливості та специфічності для межового плазмового рівня SIRT1 для виявлення осіб з ФВ ЛШ<50% серед гіпертензивних чоловіків.

Таким чином, плазмова концентрація SIRT1 загалом (і серед чоловіків групи контролю, і серед пацієнтів з ЕГ) не пов'язана з віком, не залежить від функції нирок. У чоловіків з ЕГ плазмовий рівень SIRT1 достовірно вищий, ніж у групі контролю. Проте, у разі ускладнення ЕГ хронічною СН визначається достовірно нижчий показник пептида, ніж у хворих з ЕГ без ХСН. У гіпертензивних чоловіків з важким або абдомінальним ожирінням рівень пептида у плазмі крові є достовірно нижчим, ніж у чоловіків без ожиріння. Також, знайдена обернена залежність між плазмовою концентрацією SIRT1 та тривалістю гіпертензивного анамнезу, причому, з кожним роком артеріальної гіпертензії рівень пептиду у плазмі крові може знижуватися на 0,08 нг/мл. Однією з ймовірних причин нижчого рівня SIRT1 при ожирінні може бути більш виражене гіпертензивно обумовлене пошкодження та швидше виснаження функціональних можливостей міокарда у такої категорії пацієнтів. Дійсно, були виділені ключові варіанти порушення

структури та функції серця на тлі ЕГ, які асоціюються з достовірно нижчим рівнем SIRT1 у плазмі крові: ексцентрична ГЛШ з дилатацією порожнини, порушення діастолічної функції з дилатацією лівого передсердя та підвищенням тиску в його порожнині, зниження ФВ ЛШ менше 50%. Вказані зміни у структурі та функції серця зазвичай супроводжують формування ХСН на тлі ЕГ. Отже, зниження рівня SIRT1 у плазмі крові може маркувати процес формування ХСН. Отримані дані дозволили розрахувати межові рівні плазмової концентрації SIRT1 для допоміжної діагностики ХСН, особливо з ФВ ЛШ <50%, серед чоловіків з ЕГ.

**Основні положення розділу відображені у публікаціях:** [41, 196, 197, 198, 200]

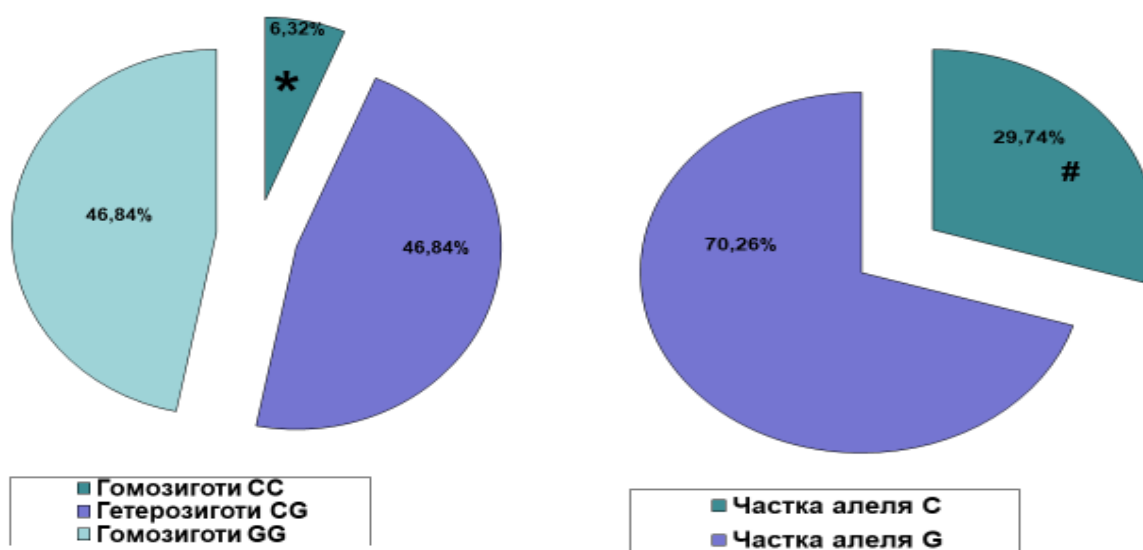
## РОЗДІЛ 4

### ПОШИРЕНІСТЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА SIRT1 (rs7069102) ТА ПЛАЗМОВА КОНЦЕНТРАЦІЯ SIRT1 У МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

#### 4.1. Поширеність SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону України

На першому етапі дослідження вивчили поширеність SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, генотипували усіх учасників з групи контролю та основної групи дослідження, для аналізу доступні результати 190 осіб. Гомозиготний варіант CC виявили у 12 (6,32%) чоловіків, а мутантний алель G знайдено у 89 (46,84%) осіб у гетерозиготному варіанті CG та у 89 (46,84%) чоловіків у гомозиготному варіанті GG. При цьому, частка алеля C становить 29,74%, частка алеля G майже у 2,5 рази вище та становить - 70,26% (рис. 4.1).





**Рис. 4.1. Розподіл частот варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону, (%)**

Примітка: \* - відмінності достовірні у розподілі варіантів SNP ( $\chi^2=93,62$ ,  $p<0,001$ );

# - відмінності достовірні у частках алелів ( $\chi^2=124,82$ ,  $p<0,001$ ).

Таким чином, (див рис. 3.1).

За даними літератури, провели аналіз поширеності варіантів SNP (rs7069102) у різних субпопуляціях у порівнянні з українцями, мешканцями Подільського регіону. Відомості про частотний розподіл варіантів генотипів та алелів представлені на рис. 4.2. (А) та (Б).

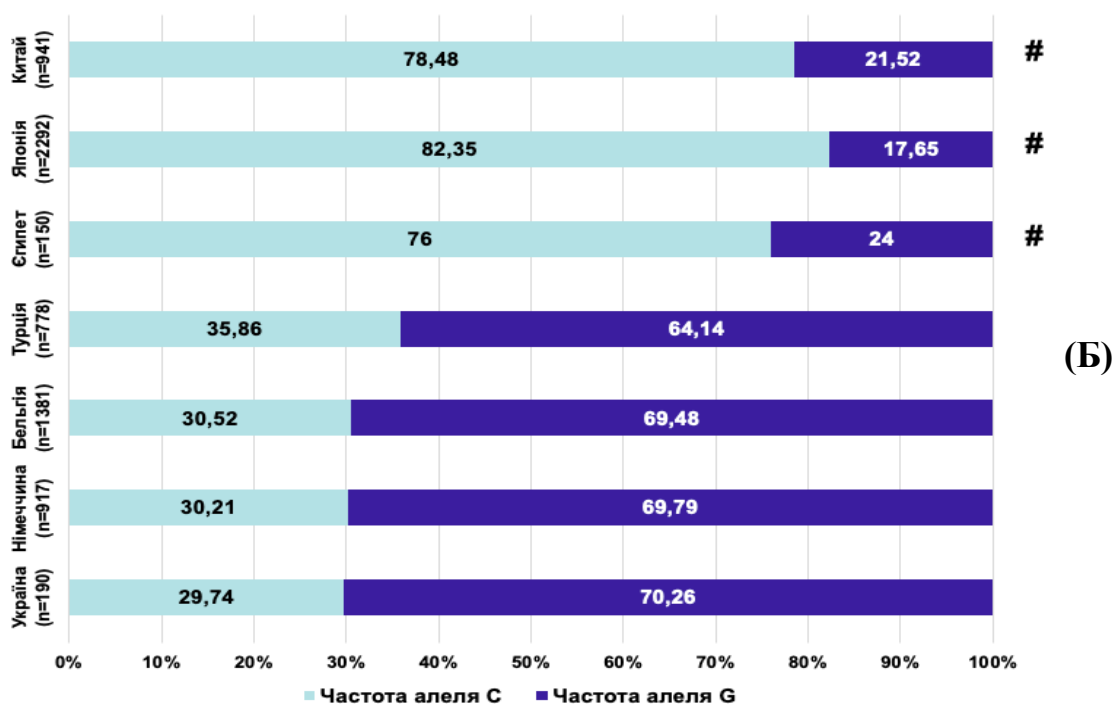
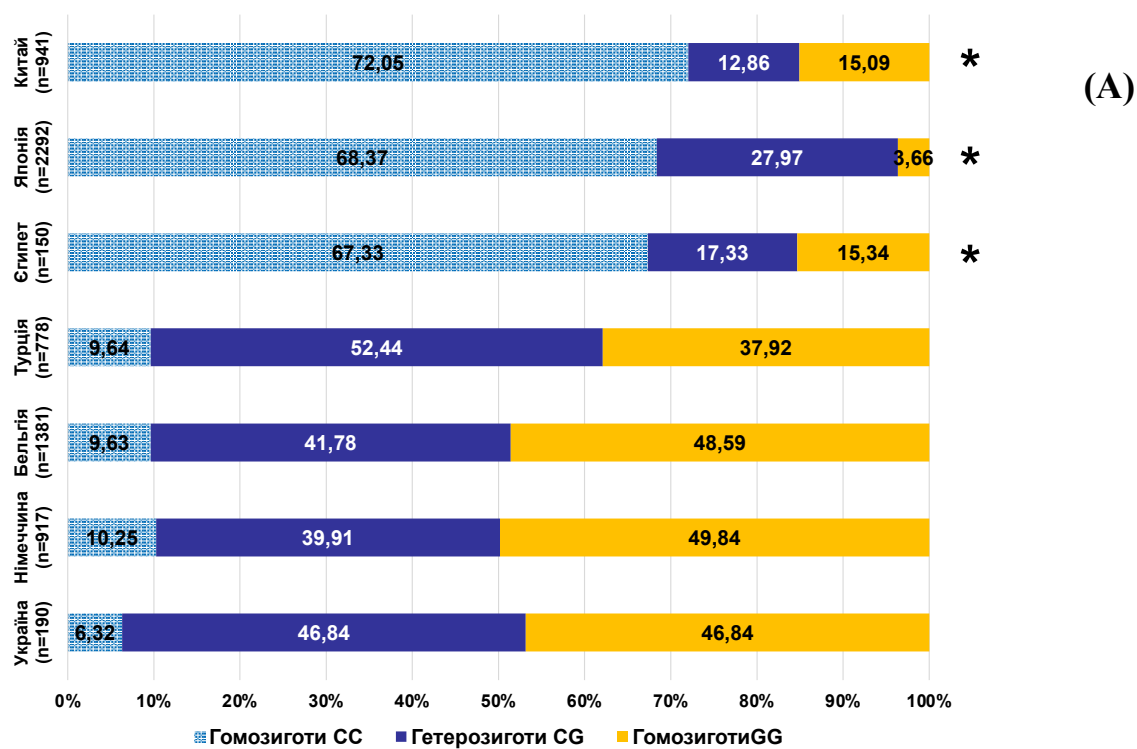


Рис. 4.2. Поширеність варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) у різних субпопуляціях, (%): (A) - частотний розподіл варіантів генотипів; (Б) - частотний розподіл часток алелів.

**Продовження рис. 4.2. Поширеність варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) у різних субпопуляціях, (%): (А) - частотний розподіл варіантів генотипів; (Б) - частотний розподіл часток алелів.**

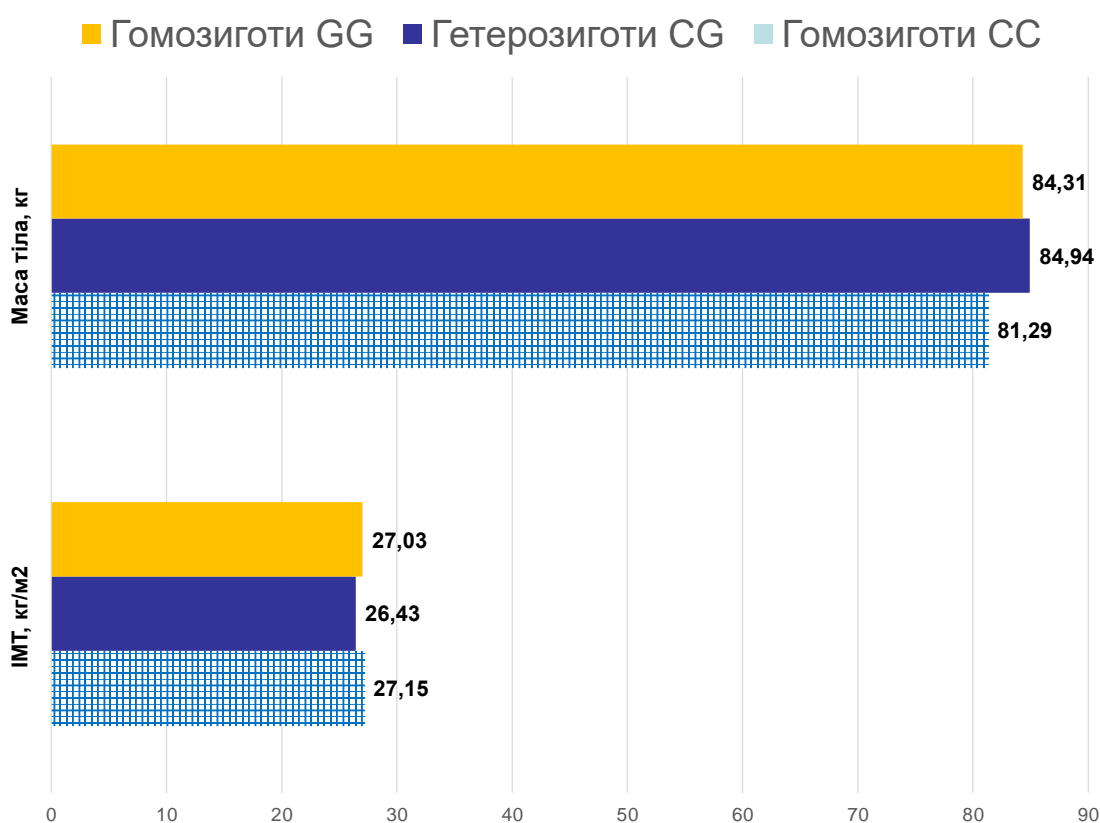
Примітка: \* - відмінності достовірні при порівнянні з українцями за розподілом варіантів генотипів ( $\chi^2=140,75$ ,  $p<0,001$  для єгиптян,  $\chi^2=596,73$ ,  $p<0,001$  для японців,  $\chi^2=288,32$ ,  $p<0,001$  для китайців);

# - відмінності достовірні при порівнянні з українцями за розподілом алелів ( $\chi^2=143,43$ ,  $p<0,001$  для єгиптян,  $\chi^2=572,19$ ,  $p<0,001$  для японців,  $\chi^2=359,72$ ,  $p<0,001$  для китайців).

Отже, за поширеністю досліджуваного SNP (rs7069102) існують субпопуляційні відмінності. Українці мають розподіл, подібний до інших європейських (жителі Німеччини за Weuglich P. et al., 2008 [164], мешканці Бельгії за Peeters A.V. et al., 2008 [119]) та турецької субпопуляції (жителі Туреччини за Kilic U. et al., 2015 [72] та Yamac A.H. et al., 2019 [170]) з низькою частотою гомозигот CC та приблизно однаковою частотою гетерозигот CG та гомозигот GG, домінуючим у цих етнічних групах є мутантний алель G. Українська субпопуляція за вказаним SNP, як і представлені європейські, достовірно відрізняється від східно-азійських (жителі Японії за Shimoyma Y. et al., 2011 [140], 2012 [141]) та китайці (мешканці Китаю за Cheng J. et al., 2015 [25]), а також, близькосхідної популяції (жителі Єгипта за Habieb M.S.El-D. et al., 2021 [54]). У вказаних популяціях домінують гомозиготи CC та алель C, мутантний алель G зустрічається майже втричі рідше. Такі відмінності у поширеності варіантів генотипів та алелів можуть бути підґрунтям розмаїття результатів, які отримують щодо асоціації поліморфізму з кардіоваскулярною патологією та плазмовими рівнями SIRT1 для жителів різних регіонів.

На наступному етапі шляхом кореляційного аналізу вивчили ймовірні зв'язки поліморфізму гена SIRT1 з низькою факторів ризику виникнення ЕГ, відомості про які були доступні за дизайном дослідження. Виявили достовірні

асоціації між поліморфізмом та наявністю обтяженості щодо кардіоваскулярних захворювань ( $R=0,14$ ,  $p=0,04$ ) чи ожиріння ( $R=0,17$ ,  $p=0,02$ ). Проаналізували і цей аспект проблеми, враховуючи відомі наукові дані щодо можливого зв'язку SNP (rs7069102) з ожирінням. Згідно з отриманими результатами, за показниками маси тіла та ІМТ групи носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму вірогідно не різнилися (рис. 4.3).



**Рис. 4.3.** Показники маси тіла у носіїв SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону

Також встановили, що серед носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) розподіл осіб з ожирінням достовірно не відрізнявся.

Разом з тим, виявилось, що серед гомозигот GG домінують чоловіки з обтяженою щодо серцево-судинних захворювань спадковістю (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

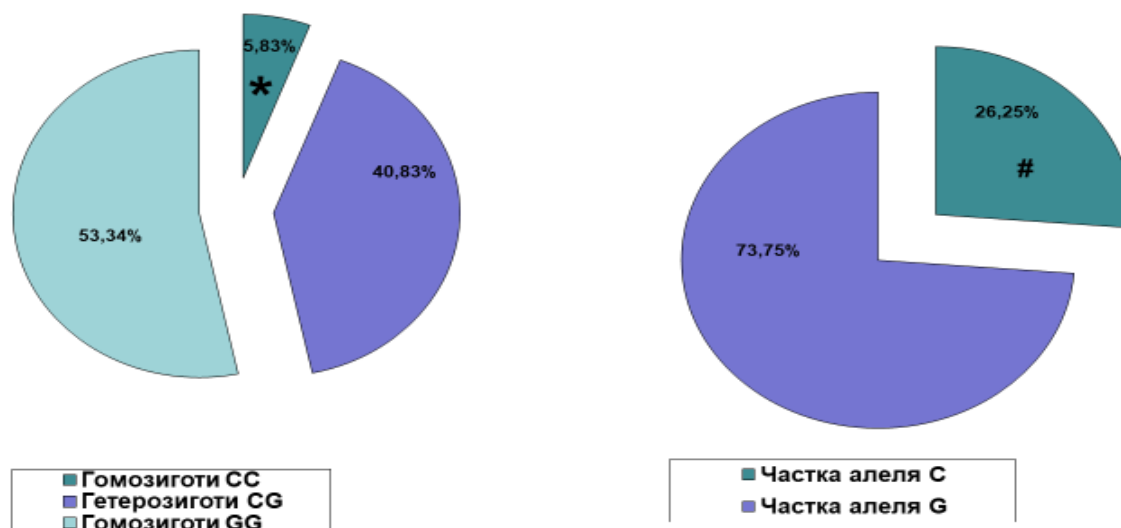
**Частота виявлення чоловіків з обтяженою спадковістю серед носіїв  
SNP гена SIRT1 (rs7069102), (%)**

	<b>Чоловіки без обтяження (n=73)</b>	<b>Чоловіки з обтяженням (n=117)</b>
<b>Гомозиготи CC (n=12)</b>	5 (6,85%)	7 (5,98%)
<b>Гетерозиготи CG (n=89)</b>	42 (57,53%)	47 (40,17%)
<b>Гомозиготи GG (n=89)</b>	26 (35,62%)	63 (53,85%)
$\chi^2=6,192, p=0,045$		

Таким чином, серед чоловіків, мешканців Подільського регіону, домінують носії алеля G SNP гена SIRT1 (rs7069102), причому, серед гомозигот GG достовірно переважають чоловіки з обтяженою щодо серцево-судинних захворювань спадковістю.

**4.2. Поширеність варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону, хворих з ЕГ різної тяжкості**

Подальший аналіз даних дозволив встановити, що і серед хворих на есенціальну гіпертензію чоловіків домінують носії алеля G (частка становить 73,75%), а гомозиготний варіант CC виявляється достовірно рідше (у 7 (5,83%) чоловіків), у порівнянні з іншими варіантами досліджуваного поліморфізму (CG варіант знайдений у 49 (40,83%) осіб, GG варіант - у 64 (53,34%) осіб) (рис 4.4).



**Рис. 4.4. Розподіл частот варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед мешканців Подільського регіону, хворих на есенціальну гіпертензію (%)**

Примітка: \* - відмінності достовірні у розподілі варіантів SNP ( $\chi^2=65,48$ ,  $p<0,001$ ); # - відмінності достовірні у частках алелів ( $\chi^2=108,30$ ,  $p<0,001$ ).

На наступному етапі порівняли розподіл частот варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 у групі контролю та в основній групі дослідження. Виявилось, що серед хворих з ЕГ гомозигот GG достовірно більше, ніж у групі контролю (табл. 4.2).

*Таблиця 4.2*

**Розподіл частот варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) у групах дослідження (%)**

	Група контролю (n=70)	Група ЕГ (n=120)
<b>Гомозиготи CC (n=12)</b>	5 (7,14%)	7 (5,83%)
<b>Гетерозиготи CG (n=89)</b>	40 (57,15%)	49 (40,83%)
<b>Гомозиготи GG (n=89)</b>	25 (35,71%)	64 (53,34%)
$\chi^2=5,96$ , $p=0,049$		

Такі результати спонукали проаналізувати аспект асоціації SNP гена SIRT1 (rs7069102) з розвитком ЕГ з утворенням ГЛШ у мешканців Подільського регіону (калькулятор "випадок-контроль", доступний за посиланням <http://84.201.145.131/>). Для того, щоб була можливість імплементувати отримані математичні моделі на досліджувану вибірку, спочатку оцінювали відповідність розподілу частот гомозигот та гетерозигот рівновазі Харді-Вайнберга у групах «випадок» та «контроль» (табл. 4.3 та табл. 4.4 відповідно).

Таблиця 4.3

**Тест Харді-Вайнберга для контролей за SNP rs7069102 гена SIRT1 (тест  $\chi^2$ -квадрат, df = 1)**

Варіант генотипу	Контроль (n = 70)	HWE	$\chi^2$	p
CC	0,071	0,128	2,331	0,813
CG	0,571	0,459		
GG	0,357	0,413		

Таблиця 4.4

**Тест Харді-Вайнберга для випадків за SNP rs7069102 гена SIRT1 (тест  $\chi^2$ -квадрат, df = 1)**

Варіанти генотипу	Випадок (n = 120)	HWE	$\chi^2$	p
CC	0,058	0,069	0,160	0,68
CG	0,408	0,387		
GG	0,533	0,544		

Встановлено, що в обох групах умови рівноваги Харді-Вайнберга витримуються, тому надалі аналізували рівень ризику виникнення ЕГ з ГЛШ у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) за відношенням шансів (OR - odds ratio) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Моделі наслідування SNP гена SIRT1 (rs7069102) у зв'язку з розвитком ЕГ для мешканців Подільського регіону (тест  $\chi^2$ -квадрат,  $df = 1,2$ )**

Варіанти генотипу, алелі	Випадок (n = 120)	Контроль (n = 70)	$\chi^2$	p	OR знач.	OR 95%CI
<b>C</b>	0,263	0,357	3,79	0,049	0,64	0,41 – 1,00
<b>G</b>	0,738	0,643			1,56	1,00 – 2,45
<b>CC</b>	0,058	0,071	4,31	0,042	0,81	0,25 – 2,64
<b>CG</b>	0,408	0,571			0,52	0,28 – 0,94
<b>GG</b>	0,533	0,357			2,06	1,12 – 3,77

За результатами оцінки відношення шансів виявилось, що серед чоловіків, мешканців Подільського регіону, носії алеля G, а саме, у гомозиготному варіанті GG, мають достовірно вищий ризик розвитку ЕГ з ГЛШ (OR = 1,56 для носіїв алеля G,  $\chi^2 = 3,79$ ,  $p=0,049$  та OR = 2,06 для гомозигот GG,  $\chi^2 = 4,31$ ,  $p=0,042$ ).

Також оцінили розподіл частот варіантів досліджуваного SNP у групах хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ+ХСН. Визначили, що у групі асимптомної ЕГ 4 (5,83%) хворих мають варіант CC, 24 (40,83%) пацієнти з варіантом CG, а 32 (53,34%) чоловіки є носіями варіанту GG. Серед чоловіків з ЕГ+ХСН 3 (5,00%) є гомозиготами CC, у 25 (41,67%) хворих визначено гетерозиготний варіант CG, у 32 (53,33%) – гомозиготний варіант GG. Отже, поширеність



поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) серед хворих з асимптомною ЕГ та при ускладненні її ХСН достовірно не відрізняється ( $\chi^2=5,77$ ,  $p=0,216$ ).

Проаналізували можливу асоціацію досліджуваного поліморфізму з доступними за дизайном факторами ризику виникнення ЕГ у основній групі. Виявили достовірну кореляцію між наявністю обтяженої щодо кардіоваскулярної патології спадковості та носійством SNP гена SIRT1 (rs7069102) ( $R=0,22$ ,  $p=0,02$ ). Встановили, що серед хворих з ЕГ чоловіків особи з обтяженою щодо серцево-судинної патології спадковістю вірогідно частіше зустрічаються серед гомозигот GG (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Поширеність чоловіків з обтяженою спадковістю серед носіїв SNP гена SIRT1 (rs7069102), група ЕГ, (%)**

	<b>Чоловіки без обтяження (n=18)</b>	<b>Чоловіки з обтяженням (n=102)</b>
<b>Гомозиготи CC (n=7)</b>	2 (11,11%)	5 (4,90%)
<b>Гетерозиготи CG (n=49)</b>	11 (61,11%)	38 (37,25%)
<b>Гомозиготи GG (n=64)</b>	5 (27,78%)	59 (57,85%)
$\chi^2=5,99$ , $p=0,046$		

Отже, знайдена попередньо (див. підрозділ 4.1) кореляція між носійством варіанта GG та більшою частотою обтяженого спадкового анамнезу щодо кардіоваскулярної патології для чоловіків, мешканців Подільського регіону, реалізується за рахунок чоловіків з ЕГ. Серед чоловіків з групи контролю така асоціація не підтвердилася (див. підрозділ 2.1.1.4).

Таким чином, гомозиготний GG варіант SNP гена SIRT1 (rs7069102) серед чоловіків з ЕГ зустрічається достовірно частіше, ніж у групі контролю, носійство алеля G та GG варіанта поліморфізму асоціюється з достовірно

вищим ризиком виникнення ЕГ з ГЛШ та обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю для мешканців Подільського регіону.

#### **4.3. Рівень SIRT1 у крові носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102)**

Основним фенотипічним ефектом досліджуваного поліморфізму вважають продукцію пептида SIRT1. На першому етапі проаналізували плазмову концентрацію SIRT1 у різних групах дослідження (див. розділ 3). Встановили, що у пацієнтів з ЕГ концентрація пептида у плазмі крові достовірно вища, ніж у групі контролю, причому, за рахунок хворих з асимптомною ЕГ. У групі хворих з ЕГ+ХСН плазмовий рівень пептиду суттєво нижчий, співставний з показником у групі контролю (див. табл. 3.6).

Оскільки встановлена асоціація SNP гена SIRT1 (rs7069102) з ймовірністю виникнення ЕГ, вивчили рівень пептида у плазмі крові носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму. З огляду на той факт, що гомозиготи CC серед мешканців Подільського регіону зустрічаються вкрай рідко, а достовірно вищий ризик розвитку ЕГ мають гомозиготи GG, було прийнято рішення для подальшого аналізу об'єднати гомозигот CC та гетерозигот CG у групу носіїв варіанту CC+CG.

Встановили, що серед мешканців Подільського регіону плазмова концентрація SIRT1 у носіїв різних варіантів SNP (rs7069102) достовірно не відрізняється ( $2,08 \pm 0,11$  нг\мл у гомозигот GG проти  $2,34 \pm 0,17$  нг\мл у носіїв варіанта CC+CG,  $p > 0,05$ ).

Достовірних відмінностей досліджуваного параметра також не знайшли і у групі контролю (табл. 4.7). Разом з тим, аналіз у групі хворих з ЕГ дозволив встановити, що серед хворих з ЕГ, що ускладнилась розвитком хронічної серцевої недостатності, концентрація пептида у крові гомозигот GG достовірно нижча, ніж у носіїв варіанта CC+CG (див. табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Плазмовий рівень SIRT1 у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), у групах дослідження, (M±m)**

	<b>1. Група контролю (n=70)</b>	<b>2. Група АЕГ (n=60)</b>	<b>3. Група ЕГ+ХСН (n=60)</b>
<b>1. Носії варіанта СС+СG (n=101)</b>	2,02±0,11	3,47±0,37#	1,74±0,13&
<b>2. Гомозиготи GG (n=89)</b>	1,67±0,16	3,09±0,31#	1,39±0,09*&
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта СС+СG, p<0,05; # - відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, p<0,01; &- відмінності достовірні у порівнянні з групою асимптомної ЕГ, p<0,05.			

При цьому серед носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) зберігалася встановлена раніше закономірність: у хворих з асимптомною ЕГ рівень пептида у плазмі крові достовірно вищий, ніж у групі контролю чи у групі ЕГ+ХСН.

#### **4.4. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102)**

За науковими даними щодо різних популяцій поліморфізм гена SIRT1 (rs7069102) асоціюється з ожирінням, цукровим діабетом. Для мешканців Подільського регіону загалом не знайшли відмінностей у масі тіла та ІМТ серед носіїв різних варіантів SNP (rs7069102), поширеність ожиріння серед них також достовірно не відрізнялася (див. п. 4.1). Подібні результати отримані і у групі контролю (див. розділ 2).

У хворих з ЕГ показники маси та індексу маси тіла у носіїв різних варіантів SNP (rs7069102) достовірно не відрізняються. Проте, встановлено, що серед гомозигот GG достовірно більше осіб з ожирінням (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Показники маси тіла у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1  
(rs7069102), група ЕГ, (M±m, %)**

Показник	Носії варіанта CC+CG (n=56)	Гомозиготи GG (n=64)
Маса тіла, кг	78,96±1,67	81,13±1,97
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,06±0,53	27,66±0,52
Ожиріння, %	14 (35,90%)	25 (64,10%)*
Примітка: *- відмінності достовірні у порівнянні з носіями варіанта CC+CG, $\chi^2=3,82$ , p=0,048		

Отже, у хворих з ЕГ однією з частих рис фенотипу SNP гена SIRT1 (rs7069102) у разі носійства гомозиготного варіанту GG є зміни ІМТ, що вказують на ожиріння.

Надалі проаналізували показники ліпідного та вуглеводного обміну загалом серед мешканців Подільського регіону у зв'язку з носійством різних варіантів досліджуваного SNP. Визначили, що гомозиготи GG мають достовірно вищі показники загального ХС та ХС ЛПНЩ (табл. 4.9). За станом вуглеводного обміну значимих відмінностей між групами не виявили.

Таблиця 4.9

**Показники ліпідного та вуглеводного обміну у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), загальна група (M±m)**

<b>Показник</b>	<b>Носії варіанта CC+CG (n=101)</b>	<b>Гомозиготи GG (n=89)</b>
<b>Заг. ХС, ммоль/л</b>	5,35±0,08	5,55±0,08*
<b>ХС ЛПНЩ, ммоль/л</b>	2,91±0,11	3,19±0,11*
<b>ХС ЛДНЩ, ммоль/л</b>	1,28±0,05	1,43±0,06
<b>ХС ЛПВЩ, ммоль/л</b>	1,09±0,03	1,04±0,03
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,86±0,04	1,95±0,04
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	5,02±0,06	4,91±0,07
Примітка: *- відмінності достовірні у порівнянні з носіями варіанта CC+CG, p<0,05.		

Подальша оцінка параметрів ліпідного та вуглеводного обміну у групі контролю не виявила значущих відмінностей серед носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму. Достовірні відмінності показників ліпідного обміну були знайдені у групі хворих з ЕГ. Так, у гомозигот GG плазмовий рівень ХС ЛПНЩ та ХС ЛДНЩ були суттєво вищими, а рівень ХС ЛПВЩ - нижчим, ніж у носіїв варіанта CC+CG (табл. 4.10). За показниками функції нирок носії різних варіантів SNP також значимо не відрізнялися ні у групі контролю, ні у основній групі дослідження.

Таблиця 4.10

**Показники ліпідного та вуглеводного обміну у носіїв різних  
варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), група ЕГ (M±m)**

<b>Показник</b>	<b>Носії варіанта CC+CG (n=56)</b>	<b>Гомозиготи GG (n=64)</b>
<b>Заг. ХС, ммоль/л</b>	5,86±0,08	5,87±0,09
<b>ХС ЛПНЩ, ммоль/л</b>	3,61±0,17	3,98±0,11*
<b>ХС ЛПДНЩ, ммоль/л</b>	1,72±0,09	1,92±0,06*
<b>ХС ЛПВЩ, ммоль/л</b>	0,94±0,04	0,81±0,03*
<b>ТГ, ммоль/л</b>	2,14±0,05	2,12±0,05
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	5,08±0,08	4,92±0,08
Примітка: *- відмінності достовірні у порівнянні з носіями варіанта CC+CG, p<0,05.		

Отже, відмінності у стані ліпідного обміну у разі носійства варіанту GG серед мешканців Подільського регіону реалізуються серед хворих на есенціальну гіпертензію.

Аналізуючи отримані результати можна дійти висновку, що поліморфізм гена SIRT1 (rs7069102) асоціюється з проатерогенними змінами у ліпідному обміні у хворих на ЕГ у разі носійства SNP у гомозиготному варіанті GG.

Таким чином, серед чоловіків, мешканців Подільського регіону, домінують носії алеля G SNP гена SIRT1 (rs7069102), причому, така картина характерна як для осіб без серцево-судинних захворювань, так і для осіб з ЕГ різної тяжкості. За частотним розподілом варіантів генотипів та алелів українці подібні до представників європейської субпопуляції, де домінує

альтернативний алель G, та достовірно не схожі на жителів азійського регіону, серед яких мутантний алель виявляють рідко. За поширеністю досліджуваного поліморфізму чоловіки без серцево-судинних захворювань відрізняються від гіпертензивних осіб за рахунок більшої частки гомозигот GG серед останніх. З гомозиготним GG варіантом SNP гена SIRT1 (rs7069102) для мешканців Подільського регіону асоціюється обтяжена щодо кардіоваскулярної патології спадковість та вища ймовірність виникнення ЕГ. Розвиток ХСН у гіпертензивних осіб не асоційований з поліморфізмом гена SIRT1 (rs7069102). Основним виявленим фенотипічним ефектом досліджуваного поліморфізму можна вважати достовірно нижчий плазмовий рівень SIRT1 у гомозигот GG, хворих на ЕГ та ХСН. До особливостей, пов'язаних з носійством гомозиготного GG варіанту у гіпертензивних хворих, можна віднести більшу частоту реєстрації ожиріння, а також ймовірні проатерогенні зміни у показниках ліпідного обміну.

**Основні положення розділу відображені у публікаціях:** [41, 190, 191, 195, 196, 197]

## РОЗДІЛ 5

### **ПОКАЗНИКИ СТРУКТУРИ ТА ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ У НОСІЇВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА SIRT1 (rs7069102), МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ, ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ГІПЕРТРОФІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

#### **5.1. Показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у чоловіків з ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) (основна група)**

Описані у попередніх розділах результати показали, що ремоделювання міокарда з порушенням його діастолічної та систолічної функції асоціюється з достовірно нижчим рівнем SIRT1 у плазмі крові у гіпертензивних чоловіків. З іншого боку, одним із знайдених нами фенотипічних ефектів SNP гена SIRT1 (rs7069102) є суттєво нижча плазмова концентрація пептида у носіїв варіанта GG у групі хворих з ЕГ+ХСН. Тому наступним кроком у дослідженні був аналіз показників системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у гіпертензивних чоловіків, носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму.

Спочатку проаналізували різні аспекти гіпертензивного анамнезу у носіїв досліджуваного поліморфізму, оскільки тривалість захворювання корелює з процесами ремоделювання міокарда, а носійство варіанта GG асоціюється з вищою ймовірністю виникнення ЕГ. Визначили, що вік маніфестації ЕГ ( $42,92 \pm 1,41$  р. для носіїв варіанта CC+CG проти  $41,89 \pm 1,40$  р. для носіїв варіанта GG,  $p \geq 0,05$ ) та тривалість гіпертензивного анамнезу



(11,13±0,83 р. для носіїв варіанта CC+CG проти 11,52±0,80 р. для гомозигот GG,  $p \geq 0,05$ ) у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) достовірно не відрізняється. Також встановили, що серед хворих з різними варіантами вказаного поліморфізму пацієнти з ранньою маніфестацією ЕГ зустрічаються з майже однаковою частотою (16 осіб у групі CC+CG (28,57%) проти 21 (32,81%) у групі гомозигот GG,  $\chi^2=0,27$ ;  $p=0,62$ ). Отже, різні групи носіїв SNP гена SIRT1 (rs7069102) мають досить однорідний гіпертензивний анамнез.

У ході аналізу даних вимірювання АТ встановили, що гомозиготи GG мають достовірно вищий рівень діастолічного АТ у порівнянні з носіями варіанта CC+CG (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Показники структури та функції серця серед хворих з ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), основна група (M±m)**

Показник	Носії варіанта CC+CG (n=56)	Гомозиготи GG (n=64)
САТ, мм рт.ст.	159,89±1,81	163,64±1,53
ДАТ, мм рт.ст.	98,11±0,94	101,31±1,07*
КДР, см	5,18±0,06	5,30±0,05
КСР, см	3,83±0,09	3,85±0,08
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	63,03±1,64	66,67±1,48
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	31,98±1,62	32,14±1,39
УІ, мл/м <sup>2</sup>	32,17±1,31	33,70±1,12
ТЗСЛШ, см	1,18±0,02	1,23±0,02*
ТМШП, см	1,19±0,02	1,22±0,02
ВТС, ум.од.	0,46±0,004	0,46±0,003
іММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	67,09±2,59	73,37±2,54*
ФВ ЛШ, %	52,71±1,30	51,96±1,28
іЛШ, мл/м <sup>2</sup>	34,68±0,70	33,89±0,62

Продовження табл. 5.1

Показник	Носії варіанта CC+CG (n=56)	Гомозиготи GG (n=64)
Е	0,66±0,03	0,61±0,02
Е/А, ум.од.	1,09±0,06	0,85±0,05*
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта CC+CG, p<0,05.		

Також, для гомозигот GG можна виділити наступні особливості структури та функції серця на тлі ЕГ: більша товщина ЗСЛШ та вищий індекс ММЛШ, нижчий показник діастолічної функції ЛШ Е/А.

Знайдені відмінності можуть свідчити про тенденцію до більш суттєвих патологічних змін у серці у гомозигот GG. Отже, надалі оцінили поширеність різних варіантів ремоделювання та порушення функції серця серед носіїв поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102).

Насамперед встановили, що серед носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму пацієнти з різним ступенем АГ розподілені приблизно однаково (рис. 5.1), не зважаючи на те, що середній рівень ДАТ у гомозигот GG достовірно вищий.

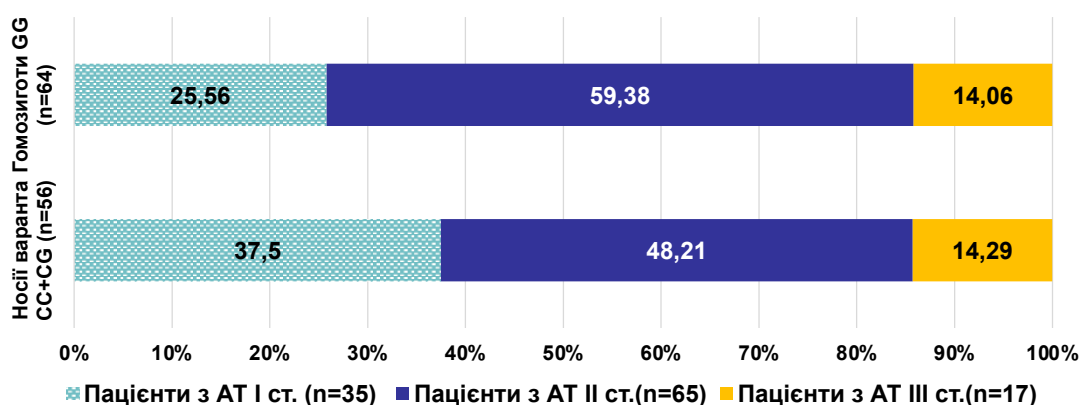


Рис. 5.1. Розподіл чоловіків з різним ступенем АГ серед носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), основна група, %.

Примітка:  $\chi^2=1,82$ , p=0,40.

За дизайном дослідження усі пацієнти з ЕГ мають підтверджену гіпертрофію ЛШ, тому оцінити особливості її поширеності у носіїв різних варіантів поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) неможливо. Проте, оцінили розподіл хворих з ЕГ та неоднаковими типами гіпертрофії ЛШ у групах з різним варіантом досліджуваного SNP. Встановили, що серед носіїв варіанта CC+CG концентрична ГЛШ діагностована у 53 (94,64%) хворих, а ексцентрична – у 3 (5,36%) пацієнтів, у групі гомозигот GG спостерігали схожий розподіл - 60 (93,75%) чоловіків з КГЛШ та 4 (6,25%) хворих з ЕГЛШ. Отже, за поширеністю різних типів ГЛШ групи носіїв поліморфних варіантів досліджуваного гена суттєво не відрізняються ( $\chi^2=1,72$ ;  $p=0,42$ ), в обох групах домінує варіант КГЛШ.

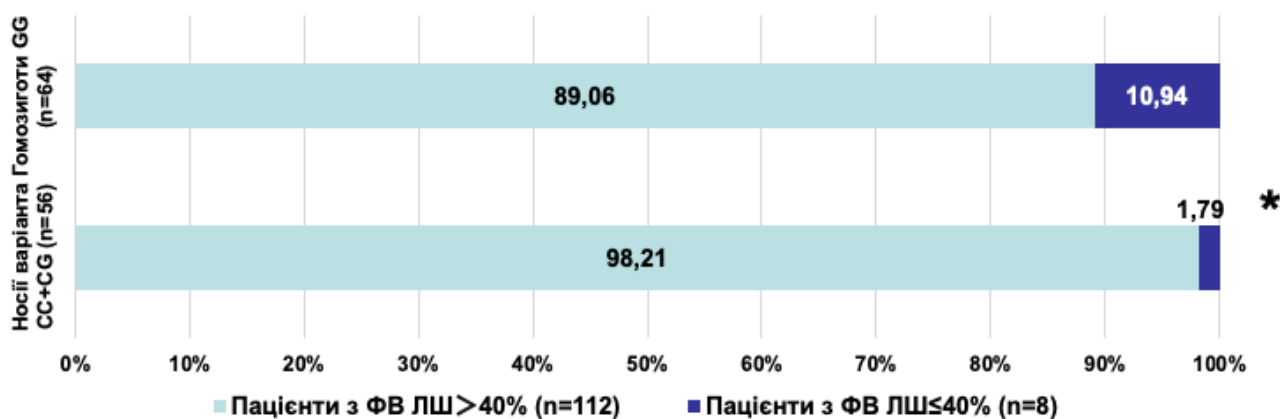
Також встановлено, що у групі гомозигот GG з достовірно більшою частотою, ніж серед носіїв варіанта CC+CG, зустрічаються пацієнти з порушенням діастолічної функції, проте, за частотою різних ступенів ДД групи значимо не різнилися (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Поширення варіантів порушення діастолічної функції ЛШ серед хворих з ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), основна група (%)**

Показник	Носії варіанта CC+CG (n=56)	Гомозиготи GG (n=64)
Пацієнти без ДД (n=14)	10 (17,86%)	4 (6,28%)
Пацієнти з ДД (n=95)	40(71,43%)	55 (85,94%)
$\chi^2=4,23$ ; $p=0,04$		
Пацієнти з ДД I ст. (n=68)	28 (50,00%)	40 (62,50%)
Пацієнти з ДД II ст. (n=27)	12 (21,43%)	15 (23,44%)
$\chi^2=6,11$ ; $p=0,19$		

Знайдені відмінності і у розподілі хворих з різним станом систолічної функції серед носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму. Виявилося, що осіб з ФВ ЛШ  $\leq 40\%$  серед хворих з ЕГ значимо більше у групі гомозигот GG у порівнянні з носіями варіанта CC+CG (рис. 5.2).



**Рис. 5.2.** Стан систолічної функції серед хворих з ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), основна група.

Примітка: \* - відмінності достовірні при порівнянні груп,  $\chi^2=4,02$ ,  $p=0,045$ .

При цьому, за ступенем ССР групи носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму достовірно не відрізняються, в обох групах домінують чоловіки з високим рівнем ССР (41 (73,21%) серед хворих носіїв варіанта CC+CG та 50 (78,13%) пацієнтів серед гомозигот GG,  $\chi^2=0,89$ ,  $p=0,64$ ).

Отже, можна виокремити наступні особливості ремоделювання серця у загальній групі хворих з ЕГ гомозигот GG: вищі показники діастолічного АТ, більша товщина стінок та індекс маси міокарда ЛШ, більша поширеність діастолічної дисфункції ЛШ, порушення систолічної функції серця зі значним зниженням ФВ ЛШ  $\leq 40\%$ .

## 5.2. Показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у носіїв різних варіантів поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) у групах з асимптомною ЕГ та при її ускладненні ХСН

Попередньо встановили, що поліморфізм гена SIRT1 (rs7069102) для гомозигот GG асоціюється з вищим ризиком виникнення ЕГ з ГЛШ, проте, ніяк не пов'язаний з тяжкістю захворювання, зокрема, з розвитком ХСН у гіпертензивних хворих (див. розділ 4). З огляду на те, що у пацієнтів з ЕГ гомозигот GG визначені певні особливості формування гіпертензивного серця, провели аналіз порушень структури та функції серця серед хворих різної тяжкості у зв'язку з досліджуваним поліморфізмом. З цією метою спочатку визначили ехокардіографічні показники у носіїв різних варіантів поліморфізму у групі хворих з асимптомною ЕГ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

### Показники структури та функції серця серед хворих з асимптомною ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), (M±m)

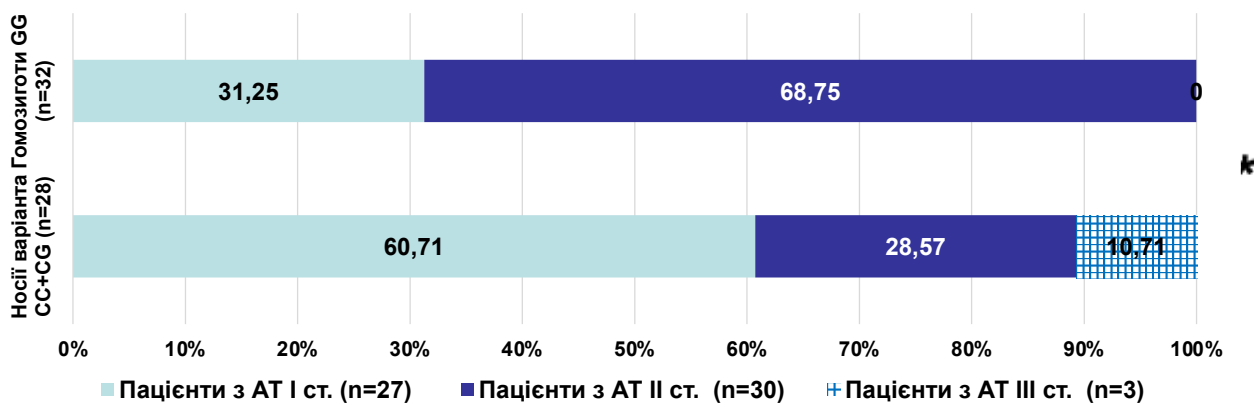
Показник	Носії варіанта CC+CG (n=28)	Гомозиготи GG (n=32)
САТ, мм рт.ст.	154,39±2,82	160,44±1,63*
ДАТ, мм рт.ст.	95,25±1,26	99,41±0,90*
КДР, см	4,81±0,06	5,02±0,07*
КСР, см	3,26±0,07	3,34±0,07
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	54,57±1,85	59,32±1,94
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	21,96±1,22	22,79±0,98
УІ, мл/м <sup>2</sup>	34,84±1,79	34,85±1,69
ТЗСЛШ, см	1,08±0,02	1,15±0,02*
ТМШП, см	1,10±0,02	1,15±0,02
ВТС, ум.од.	0,45±0,01	0,46±0,004

Продовження табл. 5.3

Показник	Носії варіанта CC+CG (n=28)	Гомозиготи GG (n=32)
іММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	51,99±2,77	59,16±2,87*
ФВ ЛШ, %	61,23±0,96	60,26±1,29
іЛШ, мл/м <sup>2</sup>	30,37±0,46	30,21±0,59
Е	0,65±0,03	0,62±0,02
Е/А, ум.од.	1,07±0,09	0,79±0,07*
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта CC+CG, p<0,05.		

Встановили, що серед хворих з асимптомною ЕГ у гомозигот GG реєструються достовірно вищі показники систолічного та діастолічного АТ, на цьому тлі визначають суттєво більші розміри ЛШ та товщину його стінок у діастолу, і загалом, вищий індекс ММЛШ, що може вказувати на більшу схильність до формування ГЛШ (див. табл. 5.3). Також у носіїв цього варіанта спостерігається достовірна відмінність з носіями варіанта CC+CG за показником діастолічної функції, а саме, співвідношенням Е/А.

Надалі підтвердилося, що групи пацієнтів з асимптомною ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) достовірно відрізняються за поширеністю чоловіків з різним ступенем АГ. Так серед гомозигот GG значимо менше пацієнтів з АГ I ступеня, та майже у 2,5 рази більше хворих з АГ II ступеня, ніж серед носіїв іншого варіанта (рис. 5.3).



**Рис. 5.3. Поширеність ступенів АГ серед хворих з асимптомною ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102).**

Примітка: \* - відмінності достовірні при порівнянні груп,  $\chi^2=11,13$ ,  $p=0,004$ .

Враховуючи встановлені відмінності ехокардіографічних показників (див. табл. 5.3) у зв'язку з досліджуванним поліморфізмом, проаналізували різні варіанти порушення функції серця у групі хворих з асимптомною ЕГ. Щодо типів гіпертрофії ЛШ, варто зазначити, що серед пацієнтів з асимптомною ЕГ ексцентрична гіпертрофія ЛШ з дилатацією порожнини виявлена лише у 1 хворого, який є носієм гомозиготного варіанта GG. Були знайдені відмінності між групами носіїв різних варіантів поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) і за поширеністю діастолічної дисфункції серця: серед гомозигот GG порушення діастолічної функції діагностують достовірно частіше (табл. 5.4). Щодо частоти виявлення різних ступенів ДД, серед хворих з асимптомною ЕГ домінували пацієнти з дисфункцією I ступеня, ДД II ступеня виявлена у 2 пацієнтів – по одному у групах носіїв різних варіантів SNP (rs7069102).

Таблиця 5.4

**Поширення варіантів порушення діастолічної функції ЛШ серед хворих з асимптомною ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), (%)**

<b>Показник</b>	<b>Носії варіанта CC+CG (n=28)</b>	<b>Гомозиготи GG (n=32)</b>
<b>Пацієнти без ДД (n=14)</b>	10 (35,71%)	4 (12,50%)
<b>Пацієнти з ДД (n=43)</b>	17 (64,29%)	26 (87,50%)
$\chi^2=4,50$ ; $p=0,034$		

Таким чином, у хворих з асимптомною ЕГ фенотипічні особливості носійства гомозиготного варіанту GG можуть бути реалізовані у вигляді наступних ознак: вищий рівень САТ та ДАТ, вищі показники розмірів порожнини та товщини стінок ЛШ. Саме у гомозигот GG частіше діагностують порушення діастолічної функції ЛШ.

Надалі порівняли показники структури та функції серця у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) у групі хворих з ЕГ, перебіг якої ускладнила ХСН (табл. 5.5). Визначили, що у цій групі гомозиготи GG мають достовірно вищі показники об'ємів ЛШ та ЛП у кінці діастоли, вищий індекс ММЛШ та значимо нижчий показник ФВ ЛШ.

Таблиця 5.5

**Показники структури та функції серця серед хворих з групи ЕГ+ХСН, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), (M±m)**

<b>Показник</b>	<b>Носії варіанта CC+CG (n=28)</b>	<b>Гомозиготи GG (n=32)</b>
<b>САТ, мм рт.ст.</b>	165,39±1,77	166,84±2,49
<b>ДАТ, мм рт.ст.</b>	100,96±1,19	103,22±1,91
<b>КДР, см</b>	5,45±0,05	5,69±0,03
<b>КСР, см</b>	4,41±0,06	4,35±0,05



Продовження табл 5.5

Показник	Носії варіанта СС+СG (n=28)	Гомозиготи GG (n=32)
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	71,49±1,49	74,04±1,27*
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	41,99±1,49	41,49±1,15
УІ, мл/м <sup>2</sup>	29,50±1,81	32,54±1,48
ТЗСЛШ, см	1,28±0,01	1,31±0,02
ТМШП, см	1,28±0,01	1,29±0,01
ВТС, ум.од.	0,46±0,01	0,47±0,003
іММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	82,19±1,69	87,58±2,24*
ФВ ЛШ, %	46,20±0,78	41,68±0,77*
іЛШ, мл/м <sup>2</sup>	36,98±0,66	38,56±0,56*
Е	0,60±0,06	0,61±0,04
Е/А, ум.од.	1,12±0,08	1,11±0,07
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта СС+СG, p<0,05.		

Проаналізували поширеність різних типів ГЛШ серед носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму в усіх пацієнтів з групи ЕГ+ХСН. Встановили, що різні типи ГЛШ в обох групах зустрічаються з майже однаковою частотою: переважають пацієнти з концентричною ГЛШ (25 (89,29%) хворих серед носіїв варіанта СС+СG та 29 (90,63%) осіб серед гомозигот GG,  $\chi^2=0,03$ , p=0,86), чоловіків з ЕГЛШ в обох групах однакова кількість (3 (10,71%) та 3 (9,37%) хворих відповідно).

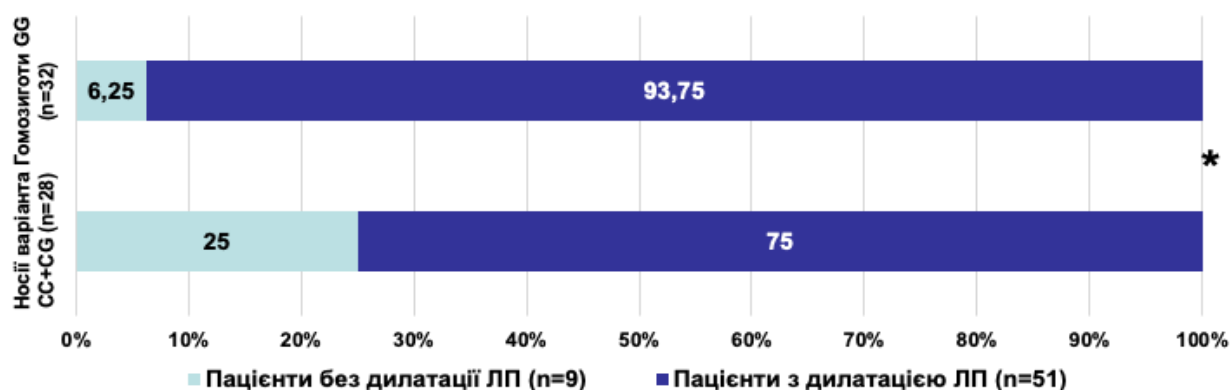
Діастолічна дисфункція була визначена в усіх гіпертензивних пацієнтів з ХСН, за частотою виявлення осіб з різним ступенем ДД групи носіїв варіанта СС+СG та гомозигот GG достовірно не відрізнялися (табл. 5.6). Пацієнти з різним ступенем ДД розподілені у групах носіїв різних варіантів з приблизно однаковою частотою.

Таблиця 5.6

**Поширення варіантів порушення діастолічної функції ЛШ серед хворих з групи ЕГ+ХСН, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), (%)**

Групи	Носії варіанта CC+CG (n=28)	Гомозиготи GG (n=32)
Пацієнти з ДД I ст. (n=27)	12 (42,86%)	15 (46,88%)
Пацієнти з ДД II ст. (n=25)	11 (39,28%)	14 (43,75%)
$\chi^2=2,51$ ; p=0,47		

Ще однією особливістю ремоделювання серця з розвитком ХСН на тлі ЕГ у гомозигот GG можна вважати дилатацію ЛП, оскільки у цій групі її виявляли значно частіше, ніж серед носіїв варіанта CC+CG (рис. 5.4).



**Рис. 5.4. Частота виявлення дилатації ЛП у групі хворих ЕГ+ХСН, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102).**

Примітка: \* - відмінності достовірні при порівнянні груп,  $\chi^2=4,12$ , p=0,042.

Також серед гомозигот GG достовірно більше хворих зі значним зниженням ФВ ЛШ  $\leq 40\%$  (табл. 5.7). При цьому, за поширеністю хворих зі збереженою чи помірно зниженою ФВ ЛШ групи носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 достовірно не відрізняються.

Таблиця 5.7

**Поширення варіантів порушення систолічної функції серця серед хворих у групі ЕГ+ХСН, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102), (%)**

<b>Групи</b>	<b>Носії варіанта CC+CG (n=28)</b>	<b>Гомозиготи GG (n=32)</b>
<b>Пацієнти з ФВ ЛШ &gt; 40%(n=52)</b>	27 (96,43%)	25 (78,13%)
<b>Пацієнти з ФВ ЛШ≤40% (n=8)</b>	1 (3,57%)	7 (21,87%)
$\chi^2=4,33$ ; p=0,038		
<b>Пацієнти з ФВ ЛШ≥50%(n=5)</b>	3 (10,72%)	2 (6,25%)
<b>Пацієнти з ФВЛШ 41-49%(n=47)</b>	24 (85,71%)	23 (71,88%)
<b>Пацієнти з з ФВ ЛШ≤40% (n=8)</b>	1 (3,57%)	7 (21,87%)
$\chi^2=1,96$ ; p=0,37		

Отже, і серед пацієнтів з ЕГ, перебіг якої ускладнився розвитком ХСН, гомозиготи GG також мають суттєво відмінні від носіїв варіанта CC+CG особливості гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда з тенденцією до переважання дилатації лівих відділів серця та ХСН за фенотипом значного зниження ФВ ЛШ≤40%.

Враховуючи всі отримані результати, проаналізували ймовірність виділених значимих, з огляду на асоціацію з поліморфізмом SNP rs7069102 гена SIRT1, варіантів порушення функції міокарда на тлі артеріальної гіпертензії у чоловіків основної групи дослідження: діастолічної чи систолічної дисфункції ЛШ.

Застосувавши метод розрахунку відношення шансів, визначили, що поліморфізм гена SIRT1 (rs7069102) асоціюється з достовірно вищою ймовірністю формування ДД та розвитком ХСН зі значним зниженням ФВ ЛШ на тлі ЕГ. Встановили, що для таких варіантів змін у функції

гіпертензивного серця вірогідною є рецесивна модель наслідування (табл. 5.8 та 5.9).

Таблиця 5.8

**Моделі наслідування SNP гена SIRT1 (rs7069102) у зв'язку з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ у гіпертензивних осіб (тест хі-квадрат, df = 1,2)**

Варіанти генотипу	Випадок (n = 95)	Контроль (n = 14)	$\chi^2$	p	OR знач.	OR 95%CI
CC+CG	0,421	0,714	4,23	0,04	0,29	0,09 – 0,99
GG	0,579	0,286			3,44	1,01 – 11,75

Таблиця 5.9

**Моделі наслідування SNP гена SIRT1 (rs7069102) у зв'язку з формуванням фенотипу ХСН зі зниженням ФВ ЛШ у гіпертензивних осіб (тест хі-квадрат, df = 1,2)**

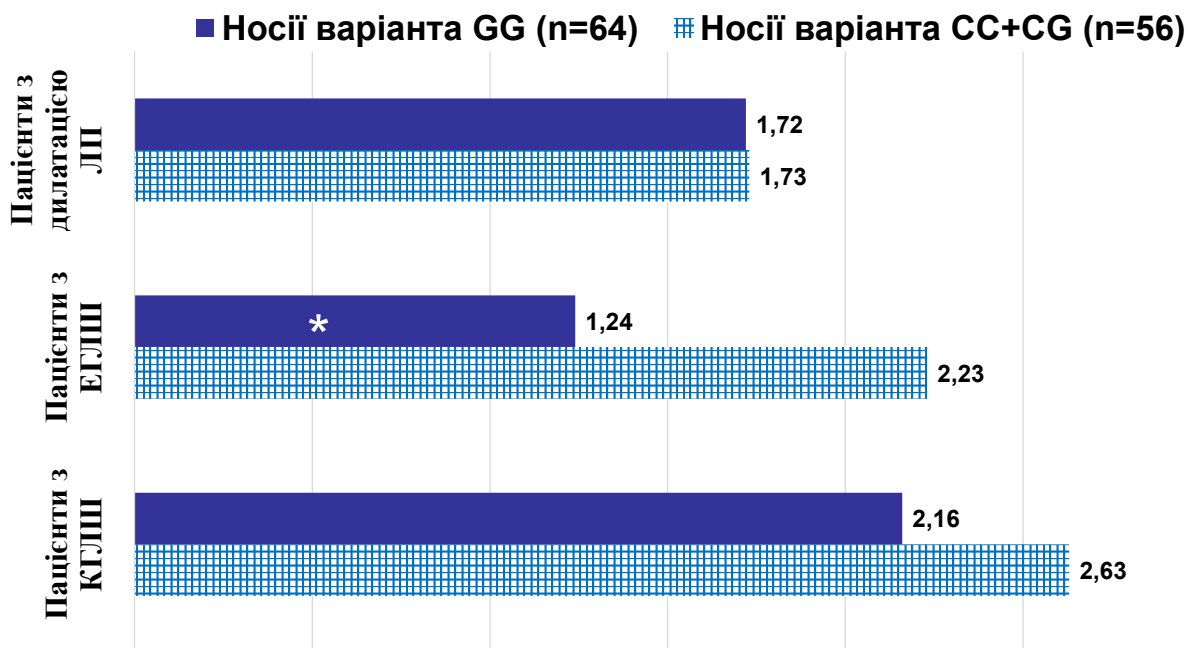
Варіанти генотипу	Випадок (n = 8)	Контроль (n = 112)	$\chi^2$	p	OR знач.	OR 95%CI
CC+CG	0,125	0,491	4,33	0,04	0,15	0,02 – 1,24
GG	0,875	0,509			6,75	1,80 – 56,71

Виявилося, що у разі носійства гомозиготного варіанта GG суттєво вищим є ризик порушення діастолічної функції ЛШ (OR = 3,44,  $\chi^2$  =4,23, p=0,04) та формування фенотипу зі значним зниженням ФВ ЛШ у разі розвитку ХСН на тлі ЕГ (OR = 6,75,  $\chi^2$  =4,33, p=0,04) (див. табл. 5.8 та 5.9).

Таким чином, носійство GG варіанту SNP гена SIRT1 (rs7069102) можна вважати не тільки маркером вищої ймовірності виникнення ЕГ, але і значимим фактором ризику глибшого гіпертензивного пошкодження міокарда з більшою ймовірністю формуванням ДД на тлі ЕГ та значного зниження ФВЛШ у разі виникнення ХСН у гіпертензивних хворих.

### **5.3. Плазмовий рівень SIRT1 при різних варіантах гіпертензивного ремоделювання міокарда у зв'язку з SNP гена SIRT1 (rs7069102)**

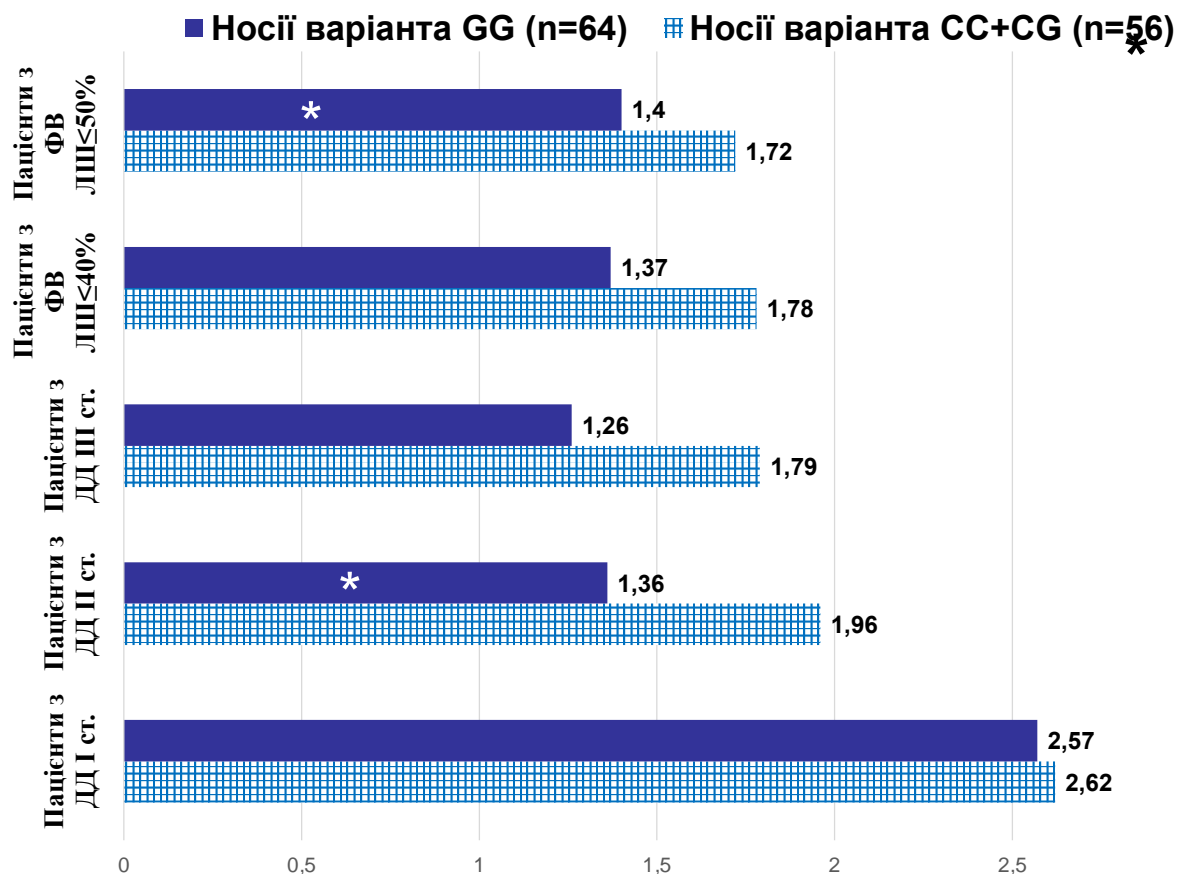
У гомозигот GG за досліджуваним поліморфізмом з ХСН на тлі ЕГ визначається достовірно нижчий рівень SIRT1, що може бути одним з факторів більш вираженого гіпертензивного пошкодження міокарда, до певної міри обумовленого генетично. У якості підтвердження цієї гіпотези можна вказати знайдені нами відмінності у варіантах порушення структури та функції серця між носіями SNP гена SIRT1 (rs7069102), зокрема, більшу ймовірність формування діастолічної дисфункції ЛШ та фенотипу ХСН зі значним зниженням ФВ ЛШ на тлі ЕГ для гомозигот GG. Також, нижчий рівень пептида спостерігається у плазмі крові гіпертензивних пацієнтів, у яких сформувалася виражена діастолічна дисфункція, ексцентрична ГЛШ, знайдено дилатацію ЛП чи знижену ФВ ЛШ за результатами ехокардіографії. З огляду на такі дані, проаналізували рівень SIRT1 у плазмі крові чоловіків з ЕГ та різними варіантами порушення структури та функції серця у зв'язку з досліджуваним поліморфізмом (рис. 5.5 та рис. 5.6). Встановили, що у гомозигот GG плазмовий рівень пептида при наявності ексцентричного типу ГЛШ достовірно нижчий, ніж у носіїв варіанта CC+CG (див. рис. 5.5).



**Рис. 5.5.** Плазмова концентрація SIRT1 (нг/мл) у пацієнтів з ЕГ та різними типами ремоделювання ЛШ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102).

Примітка: \* - відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта CC+CG,  $p < 0,05$ .

Також пацієнти з варіантом GG характеризуються суттєво нижчим рівнем SIRT1 у плазмі крові, якщо у них діагностовано ДД ІІ ст. чи зниження ФВ ЛШ менше 50%, у порівнянні з носіями варіанта CC+CG з аналогічними змінами функції ЛШ (див. рис. 5.6)



**Рис. 5.6.** Плазмова концентрація SIRT1 (нг/мл) у пацієнтів з ЕГ та порушенням функції ЛШ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102).

Примітка: \* - відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта CC+CG,  $p < 0,05$ .

Отже, отримані результати показали, що у носіїв гомозиготного GG варіанту досліджуваного поліморфізму на тлі ЕГ поряд з достовірно нижчою плазмовою концентрацією SIRT1 має місце більше виражене гіпертензивне пошкодження міокарда з такими порушеннями структури і функції, які можуть сприяти формуванню ХСН.

#### 5.4. Клінічні риси пацієнта з хронічною СН, яка розвинулася на тлі ЕГ, з урахуванням плазмового рівня SIRT1

Завершальним етапом проведеного аналізу може бути спроба визначити, які саме з доступних за дизайном дослідження параметрів характеризують хронічну СН, що виникла на тлі ЕГ, за якою логікою ці параметри між собою пов'язані, яка факторна структура явища ХСН у гіпертензивного пацієнта. З цією метою застосували метод факторного аналізу, який дозволив сформулювати набір інформативних ознак ХСН на тлі ЕГ, пов'язаних між собою, у вигляді значимих факторів. Скористалися варіантом аналізу за методом головних компонент з обертанням шляхом варімакс нормалізації. Відбір вихідних даних для аналізу проводили з урахуванням отриманих попередньо результатів вивчення відмінних характеристик між гіпертензивними пацієнтами без та з ознаками ХСН. До таблиці вихідних даних внесли 25 параметрів, за якими хворі з групи ЕГ+ХСН відрізнялися від пацієнтів з групи асимптомної ЕГ, а саме: дані анамнезу (тривалість гіпертензивного анамнезу та рання ЕГ з початком у віці до 35 років, статус курця, обтяженість спадковості щодо кардіоваскулярної патології), антропометричні характеристики (маса тіла, ІМТ, наявність ожиріння (О), у тому числі, абдомінального (АО), показники АТ (САТ та ДАТ), рівень SIRT1 у плазмі крові та його генетична складова, ехокардіографічні показники структури та функції серця (КСР, КДР, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, іММЛШ, ФВ ЛШ, іЛП, Е\А, наявність дилатації ЛП (ДЛП), концентричної чи ексцентричної ГЛШ (КГЛШ\ЕГЛШ), ступінь діастолічної дисфункції (ДД). У ході створення матриці кореляції вилучено 2 змінні, як невалідні (спадковість та маса тіла).

Оцінку валідності обраних змінних проводили за критерієм Kaiser-Meyer-Olkin, величина якого становила 0,436, та Bartlett's test з такими результатами:  $\chi^2=846,885$ ,  $df=253$ ,  $p=0,0001$ . Зазначені критерії підтвердили,



що адекватність створеної вибірки для застосування факторного аналізу є задовільною.

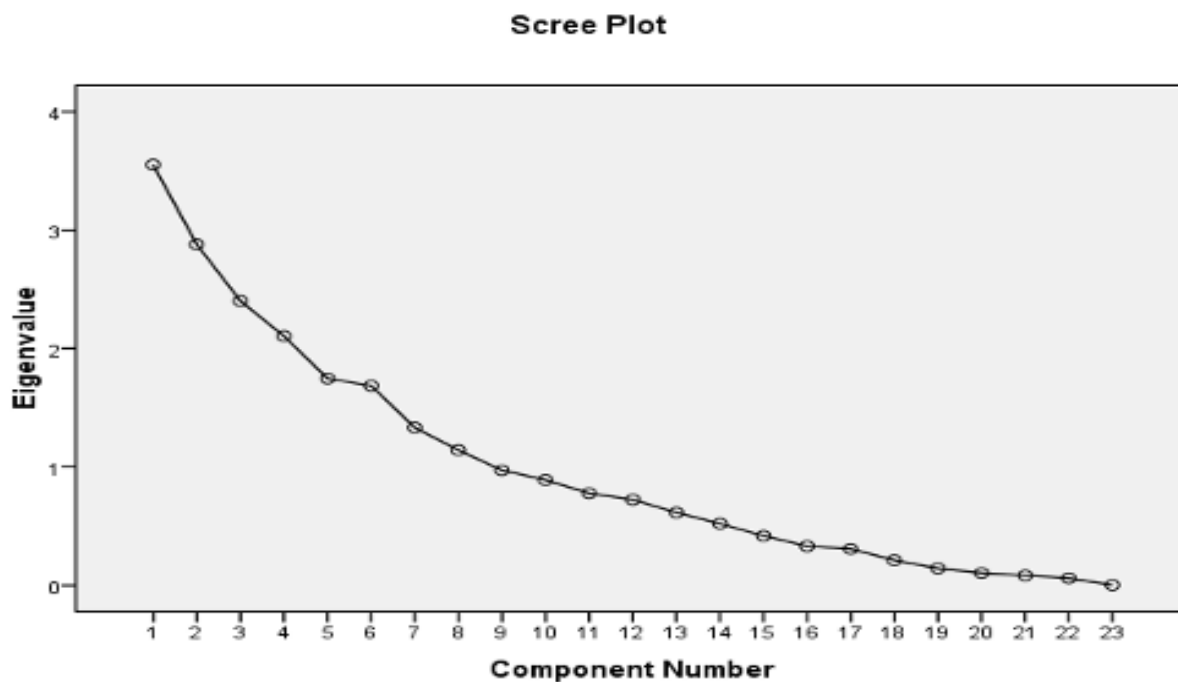
Надалі обирали кількість факторів для створення факторної структури із застосуванням критеріїв Кайзера та Кеттела (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Власні значення та дисперсія факторів для групи пацієнтів з  
ЕГ+ХСН**

<b>Фактор</b>	<b>Власне значення (ВЗ)</b>	<b>% загальної дисперсії (ЗД)</b>	<b>Кумулятивна сума ВЗ</b>	<b>Кумулятивна сума % ЗД</b>
<b>1</b>	3,697901	35,40792	3,697901	35,40792
<b>2</b>	2,890637	12,04432	6,58854	47,45224
<b>3</b>	2,608682	10,86951	9,19722	58,32175
<b>4</b>	2,065661	8,60692	11,26288	66,92867
<b>5</b>	1,781950	7,42479	13,04483	<b>74,35346</b>
<b>6</b>	1,654516	6,89382	14,69935	81,24728
<b>7</b>	1,479171	6,16321	16,17852	87,41049
<b>8</b>	1,311133	5,46305	17,48965	92,87355
<b>9</b>	1,121833	4,67430	18,61148	97,54785

За власним значенням усі запропоновані 9 факторів є більшими від 1, а отже, відповідають критерію Кайзера. У сукупності 9-ти факторна модель має інформативність 97,55% (див. табл. 5.10). Проте, для узагальнення та отримання більш якісного результату можемо зменшити кількість факторів. Для цього використали критерій Кеттела або “кам’яного осипу”, графічне зображення результату представлено на рис. 5.7.



**Рис. 5.7.** Діаграма власних значень для змінних.

За критерієм Кеттела виділено 5 факторів, які обумовлюють 74,35% загальної дисперсії показників вихідної матриці, тобто така модель має інформативність, достатню для досліджень у сфері медицини, оскільки дозволяє зберегти близько 2/3 результатів дослідження в ході факторизації. Наступним кроком здійснили обертання методом *varimax normalized* для чіткого розділення ознак на фактори. У результаті отримали факторне навантаження для кожної змінної у вигляді матриці з даними щодо загальної дисперсії (ЗД) та долі у загальній дисперсії кожного з факторів (табл. 5.11). У таблиці 5.11 представлені дані компонент, які увійшли до факторної структури.

Таблиця 5.11

**Матриця факторних навантажень - факторної структури для  
групи ЕГ+ХСН**

<b>Змінна</b>	<b>Фактор 1</b>	<b>Фактор 2</b>	<b>Фактор 3</b>	<b>Фактор 4</b>	<b>Фактор 5</b>
<b>Тривалість ЕГ</b>	-0,170024	0,116787	-0,022754	-0,011464	<b>0,746858</b>
<b>Рання ЕГ</b>	0,094916	-0,139719	0,031622	-0,08518	<b>-0,745134</b>
<b>ІМТ</b>	-0,068143	<b>0,842122</b>	0,187452	0,018820	0,182203
<b>АО</b>	0,001186	<b>0,841053</b>	-0,086337	0,103366	-0,059275
<b>Ожиріння</b>	-0,109110	<b>0,836139</b>	0,168982	-0,011838	0,090259
<b>САГ</b>	0,012165	0,087264	<b>0,912673</b>	0,04375	0,051984
<b>ДАГ</b>	-0,119684	0,011410	<b>0,902920</b>	0,098189	-0,070422
<b>SIRT1</b>	<b>-0,762870</b>	-0,250508	0,283138	-0,121618	-0,006196
<b>КДР</b>	0,317515	0,071762	0,107251	<b>0,865641</b>	-0,050751
<b>КСР</b>	<b>0,799743</b>	0,062755	0,082279	0,189346	0,065093
<b>ФВ ЛШ</b>	<b>-0,765120</b>	0,159582	0,085928	-0,149684	-0,210787
<b>ТМШП</b>	<b>-0,715660</b>	-0,184720	0,209899	0,278859	-0,099331
<b>ТЗСЛШ</b>	-0,418654	-0,175048	0,229513	<b>0,757912</b>	0,247811
<b>ВТС</b>	<b>-0,754023</b>	-0,241041	0,165693	-0,195940	0,139346
<b>КГШЛЕГЛШ</b>	<b>0,717713</b>	0,086354	-0,188860	-0,031331	-0,226293
<b>іММЛШ</b>	-0,176291	0,167684	0,130633	<b>0,813364</b>	-0,075719
<b>ДЛП</b>	<b>0,710441</b>	-0,170032	-0,084704	0,028228	0,202741

Продовження табл. 5.11

<b>Змінна</b>	<b>Фактор 1</b>	<b>Фактор 2</b>	<b>Фактор 3</b>	<b>Фактор 4</b>	<b>Фактор 5</b>
<b>ЗД</b>	3,859974	2,574999	2,491104	2,213424	1,905333
<b>Доля ЗД</b>	0,219887	0,146906	0,141989	0,126152	0,108601

Вагомими вважали факторні навантаження компонент, значення яких перевищувало 0,7 за одним із факторів, та відрізнялося більше ніж на 0,2 від факторних навантажень за іншими факторами.

Фактор 1 має найбільшу долю у загальній дисперсії ознак ХСН (21,20% від ЗД) та включає у себе такі вагомні змінні, як КСР, ТМШП, ФВ ЛШ, ВТС, КГЛШ\ЕГЛШ, ДЛШ, а також, SIRT1. Варто зауважити, що ознаки ТМШП, ВТС, ФВ ЛШ та SIRT1 мають негативне факторне навантаження, тобто вагомим для інтерпретації фактора 1 є зниження цих показників. З огляду на складові фактора 1, першу компоненту, яка характеризує ХСН у гіпертензивних хворих, можна інтерпретувати як процес дилатації лівих відділів серця з витонченням стінок ЛШ, формуванням ексцентричної гіпертрофії та порушенням систолічної функції ЛШ, а зниження рівня SIRT1 є маркером таких змін. Наступна компонента - фактор 2 у вигляді ожиріння за ІМТ та абдомінального є вагомою характеристикою ХСН на тлі ЕГ з часткою у 14,69% від загальної дисперсії ознак. Фактор 3, значимий для формування ХСН на тлі ЕГ, являє собою ступінь підвищення АТ та має частку у ЗД 14,20%. Наступний фактор 4, який корелює з показниками КДР, ТЗСЛШ та іММЛШ, відображає формування гіпертрофії ЛШ, що відіграє безумовно важливу роль у розвитку СН при гіпертензії. Частка фактора у загальній дисперсії становить 12,62%. Останній фактор 5 має частку 10,86%, включає тривалість гіпертензивного аналізу та ранній початок ЕГ з негативним факторним навантаженням, що загалом можна інтерпретувати як вагомність віку початку захворювання.

Підсумовуючи, можемо виділити наступні особливості гіпертензивних пацієнтів, у яких формується ХСН: ранній початок ЕГ у віці до 35 років, наявність ожиріння різних типів, високий рівень АТ, формування ГЛШ за ексцентричним типом з дилатацією порожнини та витонченням стінок, порушенням систолічної функції ЛШ та дилатацією ЛП, що маркується зниженням плазмової концентрації SIRT1. Вказані ознаки можуть допомогти виділяти таких пацієнтів з когорти гіпертензивних хворих на початкових стадіях формування СН та профілакувати її прогресування. Для формалізації такого процесу були створені класифікаційні рівняння, у які включили ознаки з вагомими факторними навантаженнями, описані вище. Математичне моделювання проводили із застосуванням дискримінантного аналізу з покроковим включенням перемінних.

Отримана математична модель достовірна за критерієм Wilks' Lambda = 0,1169, F (10,109)=86,694, p<0,0000. У таблиці 5.12 представлені дані щодо статистичної вагомості параметрів, які ввійшли у рівняння.

Таблиця 5.12

### Параметри дискримінантного аналізу

Показники	WL	F	p
Вік початку ЕГ, роки	0,119936	8,04971	0,005428
АО є\ немає (1\0)	0,113023	1,30376	0,256030
САТ, мм рт.ст	0,113560	1,82723	0,179254
ДАТ, мм рт.ст.	0,116441	4,63895	0,033457
SIRT1, нг\мл	0,119526	7,64956	0,006677
КСР, см	0,122359	10,41471	0,001651
ТЗСЛШ, см	0,116697	4,88901	0,029116
іММЛШ, г\зріст <sup>2,7</sup>	0,119939	8,05277	0,005420
ФВ, %	0,146672	34,14291	0,000000
Дилатація ЛП, є\ немає (1\0)	0,152218	39,55537	0,000000

Дискримінантні рівняння 5.1 та 5.2 мають наступний вигляд :

$$\begin{aligned} \text{«ЕГ без ХСН»} = & (1,09 \times \text{вік ЕГ}) + (1,34 \times \text{АО}) + (0,04 \times \text{САТ}) + (1,02 \times \text{ДАТ}) + \\ & (1,47 \times \text{SIRT1}) + (38,07 \times \text{КСР}) + (241,82 \times \text{ТЗСЛШ}) - (1,10 \times \text{іММЛШ}) + (3,63 \\ & \times \text{ФВ}) - (18,25 \times \text{ДЛП}) - 360,97 \end{aligned} \quad (5.1)$$

$$\begin{aligned} \text{«ЕГ з ХСН»} = & (0,90 \times \text{вік ЕГ}) + (6,59 \times \text{АО}) - (0,06 \times \text{САТ}) + (1,25 \times \text{ДАТ}) + \\ & (0,33 \times \text{SIRT1}) + (43,97 \times \text{КСР}) + (221,33 \times \text{ТЗСЛШ}) - (0,93 \times \text{іММЛШ}) + (3,04 \\ & \times \text{ФВ}) - (7,43 \times \text{ДЛП}) - 342,50 \end{aligned} \quad (5.2),$$

де вік ЕГ - вік початку ЕГ, роки;

АО - абдомінальне ожиріння, є\немає (1\0);

САТ – рівень систолічного артеріального тиску, мм рт.ст.;

ДАТ – рівень систолічного артеріального тиску, мм рт.ст.;

SIRT1 - плазмовий рівень, нг\мл;

КСР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см;

ТЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ у діастолу, см;

іММЛШ - індекс маси міокарда ЛШ, г\зріст<sup>2,7</sup>;

ФВ - фракція викиду ЛШ, %;

ДЛП - дилатація ЛП, є\немає (1\0).

Рівняння дозволяють за набором визначених параметрів розрахувати загальний показник класифікації дискримінантних функцій та з точністю 99,80% віднести кожного обстежуваного гіпертензивного пацієнта за вищим показником класифікації до однієї з категорій: пацієнт без ХСН або пацієнт з ХСН. Запропонований підхід може сприяти своєчасному та достовірному виявленню хворих з ознаками ХСН серед чоловіків з ЕГ на різних ланках надання медичної допомоги.

Таким чином, у чоловіків без серцево-судинних захворювань фенотипічні маркери поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) у вигляді показників структури чи функції серцево-судинної системи нами не знайдені. Серед хворих з ЕГ у носіїв варіанта GG реєструються достовірно вищі рівні систолічного та діастолічного АТ, а також у 2,5 рази частіше визначається АГ 2 ступеня у порівнянні з носіями іншого варіанта. Також можемо визначити певні відмінності гіпертензивно обумовленого пошкодження серця у гомозигот GG з більшою ймовірністю порушення діастолічної функції ЛШ, а у разі формування ХСН - частішою реєстрацією дилатації ЛП та зниження ФВ ЛШ менше 40%, ніж у носіїв варіанта CC+CG. Причому, такі особливості спостерігаються на тлі достовірно нижчого плазмового рівня SIRT1 саме у гомозигот GG. У зв'язку з такими результатами можемо припустити, що більш виражене гіпертензивне пошкодження міокарда може бути асоційоване з нижчою концентрацією пептида та може як маркувати його, так і бути одним з механізмів порушення структури та функції серця при формуванні ХСН у гіпертензивних носіїв варіанта GG поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102). Також, було визначено, що певними предикторами формування ХСН на тлі ЕГ може бути наступний комплекс ознак: низький рівень SIRT1 у плазмі крові, ранній початок ЕГ у віці до 35 років, наявність ожиріння різних типів, високий рівень АТ, формування ГЛШ за ексцентричним типом з дилатацією порожнини та витонченням стінок, порушенням систолічної функції ЛШ та дилатацією ЛП.

**Основні положення розділу відображені у публікаціях: [41, 190, 191, 195]**

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія та серцева недостатність - надзвичайно актуальні проблеми для систем охорони здоров'я у світі та в Україні, зокрема. Результати двох масштабних за кількістю учасників та тривалістю досліджень - Framingham heart Heart Study та Cardiovascular Health Study - показали, що у 8-9 з 10 хворих розвитку ХСН передувала історія АГ [102, 115]. У структурі артеріальної гіпертензії, як відомо, чільне місце посідає есенціальна гіпертензія. Для хворих з ЕГ основний шлях до ускладнення серцевою недостатністю лежить через гіпертензивно обумовлене пошкодження міокарда. Разом з тим, існуючі дані показують, що варіанти та ступінь ремоделювання серця у гіпертензивних хворих досить варіабельні, не завжди прямо корелюють зі ступенем підвищення АТ [12, 107, 115]. Такий стан речей потребує вдосконалення стратегій обстеження пацієнтів з ЕГ з акцентом на пошкодження міокарда, особливо, у скринінговому форматі. Цю задачу можуть результативно вирішувати біомаркери, при умові, що їх вибір для виявлення конкретних порушень ґрунтується на розумінні патогенетичної значимості маркера, він є добре відтворюваним, доступним, накопичено достатньо інформації про його діагностичну цінність та особливості застосування [7]. Очевидно, у формування гіпертрофії міокарда при ЕГ залучена ціла низка факторів, серед яких гуморальні впливи посідають чільне місце. Розвиток ХСН на тлі ЕГ у кожного конкретного пацієнта може мати низку вихідних факторів, може відбуватися через каскад порушень структури та функції серця, які потрібно маркувати, щоб вчасно виявити, профілакувати чи ефективно контролювати це загрозливе ускладнення. Одним з чинників,



який можна використовувати у якості такого маркера, є SIRT1 - білок-фермент з сімейства сіртуїнів. Пептид залучений до низки процесів на субклітинному та епігенетичному рівнях, модерує обмін енергії, метаболізм, апоптоз, репарацію ниток ДНК, старіння та інші важливі події у міокарді на тлі АГ, які зрештою можуть привести до його патологічного реризи з порушенням функції [6, 16, 20]. За даними малочисельних поки що досліджень плазмова концентрація чи експресія SIRT1 суттєво змінюється у пацієнтів з гіпертрофією міокарда ЛШ чи клінічними ознаками СН [9]. Проте, результати цих робіт неоднозначні, у доступній літературі відсутні дані про вивчення можливостей пептида як діагностичного маркера ремоделювання міокарда саме при ЕГ та СН, яка розвинулася на її тлі [202].

Важливим є урахування ймовірної генетичної складової змін рівня SIRT1, адже є дані про те, що з варіантом GG SNP гена SIRT1 (rs7069102) може асоціюватися вищий рівень АТ чи розвиток АГ, наприклад, для мешканців Японії [175]. Турецькі дослідники визначили, що гомозиготи GG за досліджуваним SNP, хворі на ІХС, мають особливості фенотипічного прояву такого варіанта поліморфізму у вигляді достовірно вищого рівня пептида, ніж носії інших варіантів [73, 74]. Разом з тим, накопичені дані досить різноманітні, отримані в ході досліджень у різнорідних груп пацієнтів [70, 71, 163]. Отже, дійсно є необхідність та нагальна потреба у дослідженні участі SIRT1 у процесах ремоделювання міокарда як етапу формування хронічної СН на тлі ЕГ з урахуванням поліморфізму гена, що його кодує, для оцінки діагностичного потенціалу пептида як маркуючої ознаки для широкого клінічного застосування.

Для досягнення поставленої мети було обстежено 190 мешканців Подільського регіону чоловічої статі віком від 40 до 65 років. Відповідно до дизайну дослідження усі залучені учасники після повного обстеження були розподілені на 3 групи: група контролю - 70 чоловіків без серцево-судинних захворювань та ознак гіпертрофії ЛШ з інших причин (середній вік  $49,03 \pm 0,79$

р.), група асимптомної ЕГ (що відповідає 2й стадії за рекомендаціями ЄСЛ, 2023), до якої увійшли 60 чоловіків з асимптомною ЕГ та підтвердженою за даними електрокардіографії та ехокардіографії гіпертрофією ЛШ (середній вік  $50,03 \pm 0,67$  р.); група ЕГ+ХСН, до якої включили 60 чоловіків з ЕГ, ускладненою ХСН II А стадії (за класифікацією УАФСН, 2017, що відповідає С-стадії за рекомендаціями АКК, 2022), II та III ФК за NYHA (середній вік  $52,02 \pm 0,76$  р.). Усі групи були репрезентативні за віком. Залучення до групи контролю та груп дослідження проводилося з урахуванням критеріїв включення/виключення, що дозволило отримати дані у досить стандартизованих умовах та уникнути додаткового впливу на результати вікових, статевих, субпопуляційних відмінностей, коморбідної патології чи особливостей перебігу у разі вторинної АГ.

Результати низки експериментальних досліджень показали, що експресія SIRT1 тісно пов'язана з процесами фіброзування у різних органах, зокрема, у серці, судинній стінці, що часто є аспектом вікових змін [10, 39, 154]. Саме тому виникла теорія, що достатній рівень продукції пептиду з віком може бути запорукою профілактики процесів старіння, зокрема, з боку серцево-судинної системи. Експериментально було показано, що у старих пацієнтів експресія пептида на 21% нижча, ніж у молодих особин [60]. Тому першим кроком дослідження була оцінка плазмового рівня сіртуїна 1 у чоловіків без серцево-судинних захворювань в умовах її нормального функціонування у віковій групі 40-65 років. Визначений середній плазмовий рівень SIRT1 у чоловіків без серцево-судинних захворювань становить  $1,89 \pm 0,09$  нг/мл. Результати кореляції Спірмена показали, що плазмова концентрація пептида не корелює з антропометричними параметрами, віком, обтяженістю щодо кардіоваскулярної патології, показниками функції нирок чи вуглеводного обміну у чоловіків групи контролю. Проте, відомості про рівень пептида у осіб різної статі у доступній літературі обмежені та неоднорідні [48]. Opstad T. B. et al., 2019, повідомляють про статеві відмінності

у кореляції плазмової концентрації SIRT1 з показником ІМТ [112]. Разом з тим, Doulamis I.P. et al., 2017 не знайшли ніяких відмінностей у плазмовій концентрації сітруїна у зв'язку зі статтю [43]. Таким чином, це питання потребує подальшого вивчення, строгий підхід до дизайну таких досліджень з формуванням якомога більш однорідних груп дослідження є виправданим. Дані спостережень на тваринних моделях показали, що рівень експресії SIRT1 прямо пов'язаний з тривалістю життя. [59, 69, 97]. Клінічні дослідження надають щодо кореляції з віком неоднозначну інформацію [66]. Так є дані про те, що плазмовий рівень SIRT1 зростає з віком [13]. Проте, за результатами Zhong Y. et al., 2016, концентрація пептиду, починаючи з віку 65 років достовірно знижується [183].

Ще одним результатом вивчення плазмового рівня пептиду у чоловіків групи контролю є знайдена достовірна обернена кореляція між концентрацією SIRT1 та показниками ліпідного обміну - рівнем загального ХС та ХС ЛПНЩ. Отже, вищий рівень пептида асоціюється з нижчими показниками атерогенних ліпідів у плазмі крові. Знайдений феномен може вказувати на залученість пептиду у процеси атеросклеротичного пошкодження судин. У літературі є дані експериментальних досліджень, які показують, що низька концентрація SIRT1 сприяє неповній відповіді на дію окисного стресу на рівні судинної ендотелію зі значним його пошкодженням [76], а також, негативно впливає на обмін ліпідів, зокрема, через рецептори PPAR- $\gamma$  [59, 97]. Разом з тим, встановили, що у чоловіків групи контролю показник рівня пептида у крові не корелює достовірно з показниками артеріального тиску, структури та функції серця за даними ехокардіографії [56, 72]. Отже, є ймовірність, що у якості маркуючої ознаки SIRT1 буде добре відтворюваним параметром за рахунок малої варіабельності у різних осіб.

Наступний етап аналізу даних дозволив встановити плазмову концентрацію пептиду у чоловіків з ЕГ та ГЛШ, показник в основній групі дослідження становив  $2,41 \pm 0,15$  нг/мл та достовірно перевищував такий у

групі контролю. Загалом, досліджень з вивченням SIRT1 у хворих з АГ вкрай мало. Низка дослідників визначила, що у пацієнтів з АГ плазмовий рівень пептиду достовірно нижчий, ніж у нормотензивних осіб [98, 128]. Натомість, Duman H. et al., 2019, встановили, що у хворих з АГ та підтвердженою гіпертрофією ЛШ рівень пептиду у плазмі крові був достовірно вищий, ніж у групі контролю [44]. Отже, дані суперечливі, тому існує необхідність детально проаналізувати плазмову концентрацію у пацієнтів зі стійким підвищенням АТ у зв'язку з різними аспектами та особливостями самих пацієнтів та перебігу захворювання.

Проаналізували рівень пептиду у плазмі крові чоловіків з ЕГ різної тяжкості, встановили, що у пацієнтів з ЕГ, перебіг якої ускладнила ХСН, плазмова концентрація SIRT1 достовірно нижча, ніж у хворих з асимптомною ЕГ ( $1,55 \pm 0,08$  нг/мл проти  $3,27 \pm 0,24$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), співставна з показником у групі контролю.

Відомості про SIRT1 у хворих з ХСН ґрунтуються на результатах досліджень з вивченням експресії пептида у ядерному екстракті мононуклеарів периферичної крові, плазмовий рівень науковці не визначали [54, 58, 80, 88]. Експериментальна робота на зразках клітин донорських сердець продемонструвала, що експресія пептида у кардіоміоцитах при СН майже вдвічі нижча, ніж у здоровому серці [1, 93]. Akkafa F. et al., 2015, показали, що експресія SIRT1 у пацієнтів з ХСН достовірно знижена у порівнянні з особами без ХСН [2]. Разом з тим, італійські науковці знайшли, що експресія пептида у хворих з ХСН навпаки вища, у порівнянні зі здоровими добровольцями [30, 32]. Варто зазначити, що етіологія серцевої недостатності у жодному з цих досліджень не враховувалася, а спосіб визначення активності SIRT1 відрізнявся від звичного для біомаркерів вимірювання концентрації пептида у плазмі крові.

Визначили, що серед чоловіків з ЕГ незалежно від ступеня тяжкості рівень SIRT1 у плазмі крові не корелює з віком. За нашими результатами

плазмова концентрація пептида у гіпертензивних чоловіків не змінюється достовірно у випадку мінімального зниження функції нирок (у разі показника ШКФ у межах 60-90 мл/хв). Раніше в низці досліджень з визначенням плазмової концентрації SIRT1 у пацієнтів з захворюваннями нирок було показано, що рівень пептиду корелює з рівнем сечовини у плазмі крові [11, 62], а концентрація сіртуїну у групі хворих з ХХН достовірно перевищувала таку у контрольній групі [13, 117, 64, 182]. Варто зазначити, що дані про ступінь порушення функції нирок у пацієнтів, які залучалися, дослідники не наводять. Очевидно, що важке ураження нирок може модифікувати рівень SIRT1 у крові, варто детальніше вивчити таку ймовірність. Отже, загалом і у пацієнтів з ЕГ рівень пептиду у плазмі крові може бути досить добре відтворюваним.

Хоча результати проведеного дослідження показали, що плазмова концентрація SIRT1 у чоловіків з ЕГ не корелює з віком, проте, встановили, що існує пряма кореляція показника з тривалістю хвороби. Рівень пептиду у плазмі крові достовірно зменшується на 0,08 нг/мл з кожним роком існування ЕГ (модель достовірна при  $R=0,316$ ,  $F(1,118)=13,088$ ,  $p=0,0004$ ), а у пацієнтів з ранньою маніфестацією ЕГ у віці до 35 років показник достовірно нижчий у порівнянні з іншими хворими ( $1,84\pm 0,17$  нг/мл проти  $2,66\pm 0,19$  нг/мл,  $p<0,01$ ). Ймовірно, гіпертензивно обумовлене пошкодження органів-мішеней може маніфестуватись підвищенням експресії та використання SIRT1. Така гіпотеза, безумовно, потребує глибшого дослідження.

Встановлено, що у чоловіків з ЕГ показник ІМТ корелює з рівнем SIRT1 у плазмі крові, і у хворих з II ступенем ожиріння ( $1,43\pm 0,27$  нг/мл) чи наявністю абдомінального ожиріння ( $2,23\pm 0,17$  нг/мл) визначається достовірно нижча плазмова концентрація пептида, ніж у пацієнтів без ожиріння ( $2,81\pm 0,29$  нг/мл,  $p<0,05$ ). У групі контролю подібна асоціація не була знайдена, можливо, тому, що у групі контролю осіб з ожирінням вкрай мало. Літературні результати щодо можливих особливостей плазмового рівня

SIRT1 у осіб з ожирінням неоднозначні [85, 136, 160]. Грецькі дослідники показали, що у хворих з ІХС концентрація пептида у плазмі крові не корелює з антропометричними показниками [43]. Разом з тим, норвезькі науковці встановили, що у жінок експресія SIRT1 корелює з наявністю надмірної масою тіла за ІМТ, для чоловіків такий зв'язок не виявлений [112, 113]. Такі різні результати можна пояснити, по-перше, різними способами визначення активності пептида, по-друге, досить різнорідними групами дослідження.

У процесі оцінки результатів дослідження увагу привернув той факт, що достовірно нижча концентрація SIRT1 виявлена у пацієнтів з ЕГ у зв'язку з ранньою маніфестацією захворювання та при наявності ожиріння. Нами було виявлено, що достовірна кореляція між рівнем SIRT1 та ІМТ підтверджується для пацієнтів з асимптомною ЕГ ( $R=-0,22$ ,  $p=0,049$ ) та не зустрічається серед хворих у групі ЕГ+ХСН.

Асоціація плазмового рівня пептида з тривалістю гіпертензивного анамнезу реалізується, за нашими даними, за рахунок пацієнтів з ЕГ та ХСН ( $1,28 \pm 0,09$  нг/мл у хворих з початком захворювання після 35 років проти  $1,81 \pm 0,12$  нг/мл у всіх інших пацієнтів,  $p < 0,05$ ) та не підтверджується для пацієнтів з асимптомною ЕГ. Також виявилось, що у групі пацієнтів з ЕГ+ХСН достовірно більше хворих з ранньою маніфестацією захворювання та різними типами ожиріння, а серед гіпертензивних чоловіків з ожирінням частіше виявляють більш виражені ознаки гіпертензивного пошкодження міокарда (вищий іММЛШ, ремоделювання міокарда з глибокими порушеннями систолічної та діастолічної функції серця), ніж у хворих без ожиріння, незалежно від тяжкості захворювання. Отже, рання маніфестація ЕГ та ожиріння можуть бути факторами, які сприяють формуванню ХСН на тлі ЕГ, у тому числі, за рахунок більш вираженого гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда. У свою чергу, ремоделювання міокарда на тлі ЕГ, очевидно, супроводжується посиленою експресією SIRT1 та зрештою виснаженням запасів пептида у кардіоміоцитах, що може, за

експериментальними даними, провокувати прогресування фіброзу міокарда [85, 119, 168]. Тобто, низький плазмовий рівень SIRT1 може маркувати процеси виснаженням функціональних можливостей міокарда у разі формування ХСН.

Отримані дані стали підґрунтям для аналізу плазмової концентрації пептида у хворих з ЕГ при різних варіантах порушення структури та функції серця. Встановили, що рівень SIRT1 у чоловіків з ЕГ не корелює з показниками АТ, а у пацієнтів з різними ступенями АГ достовірно не відрізняється.

Разом з тим, виявлена достовірна обернена кореляція між плазмовою концентрацією SIRT1 та розмірами ЛШ у систолу ( $R=-0,37$ ,  $p=0,000$ ) та діастолу ( $R=-0,33$ ,  $p=0,000$ ), індексованими об'ємом ЛП ( $R=-0,41$ ,  $p=0,000$ ) та масою міокарда ЛШ ( $R=-0,34$ ,  $p=0,000$ ), а також, пряма кореляція з показником ФВ ЛШ ( $R=0,42$ ,  $p=0,000$ ). Надалі визначили, що у хворих з ЕГ та концентричною гіпертрофією ЛШ плазмова концентрація SIRT1 достовірно вища ( $2,86 \pm 0,34$  нг/мл), ніж у групі контролю ( $1,89 \pm 0,09$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), а у пацієнтів з ексцентричним варіантом ГЛШ рівень SIRT1 у плазмі крові суттєво нижчий ( $1,59 \pm 0,29$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), ніж серед осіб з концентричною гіпертрофією ЛШ. Суттєво нижчий плазмовий рівень пептида серед чоловіків з ЕГ визначений також у осіб з діагностованою діастолічною дисфункцією міокарда ( $2,26 \pm 0,15$  нг/мл проти  $3,57 \pm 0,50$  нг/мл у хворих без ДД,  $p < 0,01$ ), причому, переважно за рахунок хворих з II ступенем ДД з перевантаженням ЛП ( $1,72 \pm 0,19$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), у пацієнтів з виявленою дилатацією ЛП ( $1,74 \pm 0,13$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). Варто зазначити, що всі вказані варіанти ремоделювання міокарда чи порушення його функції, які у хворих з ЕГ асоціюються з низьким плазмовим рівнем SIRT1, характеризуються переважним збільшенням порожнин лівих відділів серця, а ЕГШЛ, дилатація ЛП та ДД II ст. з достовірно більшою частотою виявлялися у пацієнтів з групи ЕГ+ХСН.

Детальних досліджень з аналізом плазмової концентрації SIRT1 у пацієнтів з різними варіантами гіпертензивно обумовлених пошкоджень міокарда вкрай мало, а результати їх неоднозначні, особливо, для пацієнтів з ХСН [132, 137, 146, 187]. Duman H. et al., 2019, визначили, що у пацієнтів з АГ та ГЛШ визначається достовірно вищий рівень пептида у плазмі крові, у порівнянні з особами без ГЛШ [44]. Автори запропонували межовий рівень 9,4 нг\мл з чутливістю 90% та специфічністю 74% для виявлення хворих з таким варіантом ремоделювання серця. Для пацієнтів з ХСН, без урахуванням етіології, Akkafa F. et al., 2015, показали, що у групах хворих з фенотипом зниженої ФВ ЛШ менше 40% плазмова концентрація пептида була суттєво нижчою, ніж у хворих з іншими фенотипами [2]. Інші дослідники, які вивчали активність пептида шляхом оцінки його експресії, повідомляють, що у хворих з ХСН та фенотипом збереженої ФВЛШ активність SIRT1 достовірно не відрізняється від такої у групі контролю [30]. У хворих з фенотипом помірного та значного зниження ФВЛШ спостерігали підвищену експресію пептида у порівнянні з вищезгаданими групами. Ще одне дослідження продемонструвало, що клінічне покращення у пацієнтів з ХСН на тлі реабілітації супроводжувалося зростанням активності SIRT1. Отже, щодо вектора активності пептида у пацієнтів з ХСН немає єдиної думки. Цікавими у цьому плані є результати експеримента Patel K.K. et al., 2017, які показали, що стимуляція експресії SIRT1 з незначним або помірним підвищенням рівня пептида (у межах від 2,5 до 7,5 разів) асоціюється з гальмуванням процесів вікової гіпертрофії та фіброзу міокарда у пацюків, у той час як надмірна стимуляція з перевищенням у 12 разів відносно базової концентрації, навпаки, сприяє дисфункції клітинних органел, швидкому руйнуванню та загибелі клітин [119].

Згідно отриманих результатів існують достовірні відмінності плазмових концентрацій пептида у хворих з ЕГ та різними фенотипами ХСН за показником ФВ ЛШ. У хворих з групи ЕГ+ХСН, які мали фенотип зі



зниженою ФВЛШ менше 50%, визначався достовірно нижчий плазмовий рівень SIRT1 ( $1,56 \pm 0,10$  нг/мл), ніж у гіпертензивних пацієнтів з клінічними ознаками ХСН та збереженою ФВЛШ ( $3,13 \pm 0,23$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). При цьому, серед пацієнтів з ЕГ та ХСН зі зниженою систолічною функцією відсутні достовірні відмінності у плазмовому рівні пептида між хворими з фенотипом ХСН з помірно зниженою ФВЛШ 41-49% ( $1,57 \pm 0,10$  нг/мл) та значно зниженою ФВЛШ  $\leq 40\%$  ( $1,47 \pm 0,14$  нг/мл). Отже, низька плазмова концентрація SIRT1 у пацієнтів з ЕГ та ХСН може маркувати хворих зі початковим зниженням ФВЛШ. У зв'язку з отриманими даними розраховали межові рівні SIRT1 у плазмі крові для допоміжної діагностики ХСН та ХСН з фенотипом зниженої ФВЛШ менше 50% у чоловіків з ЕГ. Плазмова концентрація пептида нижче 2,03 нг/мл дозволяє з чутливістю 80,0% та специфічністю 60,0% маркувати пацієнтів з ХСН серед чоловіків з ЕГ (модель достовірна, площа під кривою  $AUC=0,78$ , 95% ДІ= $0,70-0,87$ ,  $p=0,041$ ). Показник плазмового рівня SIRT1 нижче 1,66 нг/мл з чутливістю 65,5% та специфічністю 70,8% може вказувати на хворих з ЕГ та фенотипом ХСН з ФВЛШ  $< 50\%$  (модель достовірна, площа під кривою  $AUC=0,76$ , 95% ДІ= $0,67-0,84$ ,  $p=0,043$ ).

Відтак, SIRT1 може бути залучений у процеси кардіопротекції в стресових для міокарда умовах, може мати стримуючий ефект щодо патологічного ремоделювання міокарда та фіброзу, проте, направленість впливу на ці процеси може бути пов'язана зі ступенем експресії сіртуїну. Ймовірно, також, що розбіжності у результатах існують у зв'язку з різними підходами до кількісної оцінки показника та залученням у дослідження неоднорідних за етіологічною структурою ХСН пацієнтів у ході різних досліджень.

Отримані нами результати, з урахуванням низки відомих закономірностей активації SIRT1, дозволяють підтримати гіпотезу про те, що на тлі тривалого гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда на

початкових етапах може спостерігатися суперекспресія пептида, яка ймовірно веде до виснаження його запасів, що асоціюється з переважанням процесів фіброзу, формуванням СН переважно по фенотипу зниження систолічної функції серця на тлі артеріальної гіпертензії у частини пацієнтів. Тому, низький рівень пептиду може допомогти маркувати та вчасно виявляти такі процеси. Безумовно, це лише загальне припущення, яке потребує подальшого аналізу.

Одним з аспектів подальшого вивчення знайденого феномену є генетична складова, що може модифікувати рівень SIRT1 у плазмі крові. Активність пептиду знаходиться під контролем гена SIRT1 (ENSG00000096717), який розташований на хромосомі 10q21.3, складається з 11 екзонів та 10 інтронів [34, 35, 73]. Одним з перспективних SNP, що може мати фенотип різної експресії пептида, є rs7069102 з заміною цитозину на гуанін (C>G). За даними баз по вивченню людського геному, поширеність варіантів C/G SNP rs7069102 гена SIRT1 достовірно відрізняється серед населення різних континентів, регіонів та, навіть, країн [36]. Так за даними Ensembl, серед населення північноамериканського континенту та південно-азіатського регіону носіїв різних алелів порівну, у той час як серед африканців та європейців домінує алель G, а серед мешканців східно-азіатського регіону навпаки алель C [36]. Отже, спочатку, визначили поширеність досліджуваного поліморфізму серед чоловіків мешканців Подільського регіону України загалом. Для аналізу були доступні результати генотипування 190 осіб. Встановили, що серед мешканців Подільського регіону алель G є домінуючим, частка осіб-носіїв становить 70,26%, носіїв алеля C майже у 2,5 менше з часткою 29,74%. При цьому гомозиготи CC зустрічаються найрідше (12 (6,32%) чоловіків), у той час як гетерозиготний CG та гомозиготний GG варіанти визначається однаково часто (у 89 (46,84%) чоловіків кожен). За частотним розподілом варіантів генотипів та алелей C/G SNP rs7069102 мешканці Подільського регіону подібні до жителів Європи - бельгійців [120] і

німців [165], та турків [73, 74, 76, 170], в усіх субпопуляціях домінуючим є алель G. При цьому, українці, як і інші європейці, суттєво відрізняються за вказаним параметром від жителів східної Азії [141, 142, 143] та Близького сходу [55, 135], серед яких домінує алель C. Регіональні особливості поширеності, у тому числі, можуть лежати в основі розбіжностей результатів досліджень, які вивчають можливі фенотипічні прояви C/G rs7069102 поліморфізму гена SIRT1.

Згідно з отриманими даними, як серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, так і серед хворих з ЕГ мешканців Подільського регіону домінують носії алеля G. Проте, знайшли достовірні відмінності між групами дослідження за частотою розподілу варіантів генотипів. Виявилось, що серед пацієнтів з ЕГ у 1,6 разів більше гомозигот GG, ніж у групі контролю ( $\chi^2=5,96$ ,  $p=0,049$ ). Також визначили, що у пацієнтів з ЕГ серед гомозигот GG достовірно більша частка осіб з обтяженою щодо серцево-судинної патології спадковістю (59 (57,85%) осіб,  $\chi^2=5,99$ ,  $p=0,046$ ), у той час як серед носіїв інших варіантів поліморфізму осіб з та без обтяження майже порівну. Такі результати спонукали оцінити ймовірність асоціації SNP гена SIRT1 (rs7069102) з ризиком розвитку ЕГ з гіпертрофією ЛШ для мешканців Подільського регіону за відношенням шансів (OR). Виявилось, що носії алеля G SNP гена SIRT1 (rs7069102) у гомозиготному варіанті GG мають достовірно вищий ризик розвитку ЕГ, ніж носії алеля C (модель достовірна для носіїв алеля G при  $\chi^2 = 3,79$ ,  $p=0,049$ , OR = 1,56, OR 95%CI 1,00-2,45; для гомозигот GG при  $\chi^2 = 4,31$ ,  $p=0,042$ , OR = 2,06, OR 95%CI 1,12-3,77). Разом з тим, встановили, що поширеність різних варіантів поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) серед хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ з ХСН достовірно не відрізняється.

Відомі на тепер дані щодо можливої асоціації ожиріння з поліморфізмом гена SIRT1 (rs7069102) неоднорідні для різних субпопуляцій [5]. Так для шведів [28] та італійців [87] подібний зв'язок не підтвердився, не знайшли

асоціації між варіантами SNP (rs7069102) та ймовірністю розвитку ожиріння у дітей турецької субпопуляції [74]. Разом з тим, для бельгійців [120] та мешканців Нідерландів [188] носійство алеля, на думку дослідників, захищало від розвитку ожиріння, у тому числі абдомінального. За нашими даними, частотний розподіл осіб з ожирінням серед носіїв різних варіантів поліморфізму (rs7069102) достовірно не відрізняється загалом серед мешканців Подільського регіону. Проте, у групі хворих з ЕГ пацієнти з ожирінням достовірно частіше зустрічаються серед гомозигот GG (25 (64,10%) проти 14 (35,60%) серед носіїв варіанта CC+CG,  $p=0,048$ ).

Отже, за поширеністю C/G SNP гена SIRT1 (rs7069102) мешканці Подільського регіону мають подібність до жителів Європи, цей факт може дати певну свободу у екстраполяції результатів європейських досліджень на наших теренах і навпаки. Серед мешканців Подільського регіону гомозиготи GG частіше мають ожиріння, обтяжену щодо ССЗ спадковість та достовірно вищий ризик розвитку ЕГ. Носійство поліморфізму rs7069102 гена SIRT1 не асоціюється з розвитком ХСН на тлі ЕГ.

У доступній літературі є відомості про низку досліджень, у ході яких вивчали можливу асоціацію поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) з серцево-судинною патологією. Так, Kılıc U. et al., 2015, встановили, що серед пацієнтів з ІХС гомозиготи GG та носії алеля G зустрічаються достовірно частіше, ніж у контрольній групі, а носійство алеля G асоціюється зі зростанням ризику виникнення захворювання у 2,4 рази [75]. З носійством алеля G у гетерозиготному варіанті пов'язують достовірно вищий ризик розвитку гострого ІМ у віці до 45 років для турків [170] та у віці до 55 років для китайців [25]. Для гомозигот GG, мешканців Єгипту, також підтвердили достовірно вищий ризик виникнення ІМ у порівнянні з носіями інших варіантів [55]. Проте, досліджень з аналізом поширеності поліморфізму серед пацієнтів з АГ чи ХСН обмаль, особливо, для європейської популяції. У реферативних базах є відомості про вивчення асоціації SNP (rs7069102) з підвищенням АТ у

жителів Японії. Науковці встановили, що стійке підвищення АГ частіше реєструється у гомозигот GG, проте, ймовірність мати АГ достовірно вища лише чоловіків носіїв вказаного варіанту [141]. Отже, більшість даних вказують на те, що саме алель G, особливо у гомозиготному варіанті, є небезпечним у плані можливого розвитку серцево-судинних захворювань для різних популяцій.

Низка досліджень пов'язує SIRT1 з ліпідним обміном [21]. Shimooyama Y. et al., 2012, встановили, що на тлі ХХН у гомозигот GG визначається достовірно вищий рівень ХС ЛПНЩ та індекс кальцифікації коронарних артерій, ніж у носіїв інших варіантів [142]. Дослідники зробили висновок, що носійство алеля G може сприяти проатерогенним змінам ліпідного обміну. За нашими даними виявилось, що серед чоловіків з ЕГ гомозиготи GG мали суттєво вищі плазмові рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛДНЩ та нижчий рівень ХС ЛПВЩ, ніж носіїв варіанта CC+CG. Отже, гомозиготний варіант GG асоціюється з проатерогенними змінами у ліпідному обміні у обстеженого контингенту хворих на ЕГ.

Основним фенотипічним проявом C/G SNP гена SIRT1 (rs7069102) вважають модуляцію активності та плазмового рівня SIRT1. Тому надалі вивчили концентрацію пептида у крові осіб носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму. Враховуючи, що гомозиготи CC серед мешканців Подільського регіону зустрічаються вкрай рідко, а вища ймовірність розвитку ЕГ асоціюється достовірно з гомозиготним варіантом GG, для подальшого аналізу об'єднали гомозигот CC та гетерозигот CG у групу носіїв варіанту CC+CG. Встановили, що серед чоловік без серцево-судинних захворювань та пацієнтів з асимптомною ЕГ плазмовий рівень SIRT1 достовірно не відрізняється у носіїв різних варіантів поліморфізму (rs7069102). Лише у серед хворих з ЕГ та ХСН знайшли, що у гомозигот GG плазмова концентрація пептида достовірна нижча ( $1,39 \pm 0,09$  нг/мл) у порівнянні з носіями варіанта CC+CG ( $1,74 \pm 0,13$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Перше відоме клінічне дослідження плазмової концентрації SIRT1 як можливу фенотипічну реалізацію (rs7069102) провели Kilic U, у 2014 у загальній популяції турецького населення серед осіб різного віку, достовірних відмінностей за цим параметром серед носіїв різних варіантів не знайшли [73]. Проте, у когорті хворих на ІХС встановили, що гомозиготи GG мають достовірно вищий плазмовий рівень SIRT1, ніж носії інших варіантів. Разом з тим, для пацієнтів, які перенесли ІМ, достовірно вища плазмова концентрація пептида асоціюється з алелем С [169, 170]. Дані щодо вивчення плазмових рівнів пептида у пацієнтів з ЕГ носіїв різних варіантів SNP (rs7069102) у доступній літературі відсутні. Таким чином, відомості про концентрацію SIRT1 у плазмі крові, як можливий фенотипічний прояв досліджуваного поліморфізму, при різних серцево-судинних захворюваннях неоднозначні та вкрай неповні.

Оскільки за отриманими та літературними даними плазмова концентрація SIRT1 у пацієнтів з ЕГ асоціюється з ремоделюванням серця, одним з фенотипічних проявів поліморфізму (rs7069102) можуть бути особливості гіпертензивно обумовленого пошкодження серця у носіїв різних варіантів SNP. Цей аспект було досліджено у групі контролю, встановили, що серед чоловіків без серцево-судинних захворювань відсутні відмінності показників структури чи функції серцево-судинної системи у зв'язку з носійством різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102).

У групі хворих з асимптомною ЕГ виявили, що у гомозигот GG реєструються достовірно вищі показники систолічного ( $160,44 \pm 1,63$  мм рт.ст.) та діастолічного АТ ( $99,41 \pm 0,90$  мм рт.ст.), ніж у носіїв варіанта CC+CG ( $154,39 \pm 2,82$  та  $95,25 \pm 1,26$  мм рт.ст. відповідно,  $p < 0,05$ ), також гомозиготи GG у 2,5 разів частіше мають АГ 2 ступеня ( $p = 0,004$ ). Крім того визначили, що у гомозигот GG визначається достовірно більша товщина стінок ЛШ ( $1,15 \pm 0,02$  см проти  $1,08 \pm 0,02$  см,  $p < 0,05$ ) та іММЛШ ( $59,16 \pm 2,87$  г/м<sup>2.7</sup> проти  $51,99 \pm 2,77$  г/м<sup>2.7</sup>,  $p < 0,05$ ). При цьому, в обох групах домінують пацієнти з концентричною

ГЛШ. Також знайшли відмінності у частоті порушень діастолічної функції серця. Так серед гомозигот GG виявлено більший відсоток пацієнтів з діастолічною дисфункцією (87,50% проти 64,29%,  $p=0,034$ ), проте, за розподілом частот різних її ступенів групи носіїв варіанта GG та варіанта CC+CG достовірно не відрізняються.

У групі хворих з ЕГ та ХСН теж зафіксували достовірні відмінності у структурі та функції серця у носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму. Носійство гомозиготного варіанту GG відзначається достовірно більшими об'ємами ЛШ ( $74,04 \pm 1,27$  мл проти  $71,49 \pm 1,49$  мл) та ЛП ( $38,56 \pm 0,56$  мл/м<sup>2</sup> проти  $36,98 \pm 0,66$  мл/м<sup>2</sup>) у кінці діастоли, вищим індексом ММЛШ ( $87,58 \pm 2,24$  г/м<sup>2.7</sup> проти  $82,19 \pm 1,69$  г/м<sup>2.7</sup>) та суттєво нижчим показником ФВ ЛШ ( $41,68 \pm 0,77\%$  проти  $46,20 \pm 0,78\%$ ) у порівнянні з групою носіїв варіанту CC+CG ( $p < 0,05$ ). За частотним розподілом типів ГЛШ чи ступенів ДД групи носіїв різних варіантів SNP (rs7069102) достовірно не відрізнялися. Разом з тим, у групі гомозигот GG достовірно більше пацієнтів з дилатацією ЛП ( $93,75\%$  проти  $75,00\%$ ,  $p=0,042$ ). За станом систолічної функції були виявлені такі відмінності: серед гомозигот GG достовірно вищий відсоток пацієнтів з фенотипом ХСН зі значним зниженням ФВ ЛШ  $\leq 40\%$  ( $21,87\%$  проти  $3,57\%$ ,  $p=0,038$ ). Раніше встановили, що гомозиготний варіант GG асоціюється з достовірно вищим ризиком виникнення ЕГ, проте, не з ризиком виникнення ХСН на її тлі, серед чоловіків, мешканців Подільського регіону. З огляду на отримані результати щодо особливостей гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда у зв'язку з досліджуваним поліморфізмом, проаналізували ймовірність розвитку ДД та формування певного фенотипу ХСН за показником ФВЛШ у гіпертензивних чоловіків, носіїв різних варіантів SNP (rs7069102). Визначили, що саме гомозиготи GG мають достовірно вищий ризик розвитку на тлі ЕГ діастолічної дисфункції ЛШ (OR = 3,44, OR 95% CI 1,01-11,75;  $\chi^2 = 4,23$ ,  $p=0,04$ ) та формування ХСН

за фенотипом значного зниження ФВЛШ  $\leq 40\%$  (OR = 6,75, OR 95% CI 1,8-56,71;  $\chi^2 = 4,33$ ,  $p = 0,04$ )

Таким чином, серед пацієнтів з ЕГ та ГЛШ носійство варіанта GG маркується низкою особливостей у ремоделюванні серця. Серед хворих з асимптомною ЕГ гомозиготи GG вирізняються вищими показниками систолічного та діастолічного АТ, більшою товщиною стінок ЛШ та вищим іММЛШ, більшою ймовірністю виявлення ДД, у групі пацієнтів з ЕГ та ХСН - більшими розмірами ЛШ та ЛП, вищою частотою виявлення дилатації ЛП та значного зниження ФВЛШ. Носійство гомозиготного варіанта GG асоціюється з більшою ймовірністю розвитку ДД та формування ХСН зі значним зниженням ФВ ЛШ на тлі ЕГ.

Щодо досліджень особливостей ремоделювання серця на тлі АГ у зв'язку з C/G SNP (rs7069102), даних у літературі не знайдено. Певною мірою, досліджуваний поліморфізм у зв'язку з гіпертензивно обумовленим ремоделюванням міокарда вивчали у когорті пацієнтів з ХХН. Науковці встановили, що у носіїв алеля С частіше виявляють концентричну ГЛШ, натомість у гомозигот GG визначаються більші розміри камер серця з переважно ексцентричним варіантом ремоделювання [145]. Разом з тим, немає відомостей про роботи, у ході яких вивчали рівень SIRT1 у плазмі крові хворих з ЕГ носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму паралельно з особливостями ремоделювання. У ході даного дослідження проаналізували цей аспект можливої фенотипічної реалізації C/G SNP (rs7069102), у тому числі, з огляду на отримані дані про достовірно нижчий плазмовий рівень SIRT1 у гомозигот GG з групи пацієнтів з ЕГ та ХСН. Встановили, що у гомозигот GG, на відміну від носіїв варіанта CC+CG, низький плазмовий рівень пептида може маркувати певні варіанти порушення структури та функції серця на тлі ЕГ, а саме: наявність ексцентричного типу ГЛШ ( $1,24 \pm 0,12$  нг/мл проти  $2,23 \pm 0,20$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), діастолічну дисфункцію ЛШ II ступеня з підвищенням тиску у ЛП ( $1,36 \pm 0,14$  нг/мл проти  $1,96 \pm 0,18$  нг/мл,



$p < 0,05$ ) та зниження ФВЛШ менше 50% при наявності клінічних ознак ХСН ( $1,4 \pm 0,16$  нг/мл проти  $1,72 \pm 0,22$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Ймовірно, що такі варіанти гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда формуються у пацієнтів з ЕГ за рахунок генетично зумовленого низького рівня пептида у плазмі крові, що може сприяти у певній мірі формуванню ХСН з тенденцією до зниження систолічної функції серця на тлі ЕГ у гомозигот GG. Проте, така гіпотеза потребує подальшого вивчення безпосередньо особливостей продукції SIRT1 за різних умов та у зв'язку з досліджуванним поліморфізмом.

Застосували факторний аналіз за методом головних компонент з обертанням шляхом варімакс нормалізації для узагальнення отриманих даних з метою оцінки факторної структури явища ХСН, яка формується на тлі ЕГ у чоловіків. У якості вихідних даних до таблиці внесли валідні параметри, за якими хворі з групи ЕГ+ХСН відрізнялися від пацієнтів з групи асимптомної ЕГ, серед них були дані анамнезу (тривалість ЕГ та рання її маніфестація у віці до 35 років), показник ІМТ, наявність ожиріння (О), у тому числі, абдомінального (АО), показники АТ, рівень SIRT1 у плазмі крові та його генетична складова за C/G поліморфізмом (rs7069102), показники структури та функції серця за результатами ехокардіографічного обстеження (КСР, КДР, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, іММЛШ, ФВ ЛШ, іЛП, E\A, наявність дилатації ЛП (ДЛП), концентричної чи ексцентричної ГЛШ (КГЛШ\ЕГЛШ), ступінь діастолічної дисфункції (ДД)). За критеріями Kaiser-Meyer-Olkin (0,436) та Bartlett's test ( $\chi^2=846,885$ ,  $df=253$ ,  $p=0,0001$ ) була підтверджена статистична адекватність створеної вибірки для застосування факторного аналізу. У результаті отримали 5-ти факторну структуру, яка обумовлює 74,35% загальної дисперсії показників вихідної матриці та дозволяє, таким чином, достовірно описати чоловіків з ЕГ, у яких діагностується ХСН. Особливостями таких гіпертензивних пацієнтів, за нашими даними, є ранній початок ЕГ у віці до 35 років, наявність ожиріння, у тому числі, абдомінального, високі цифри АТ, такий варіант гіпертензивно обумовленого

пошкодження міокарда, при якому визначається ексцентрична гіпертрофія за рахунок переважної дилатації порожнини ЛШ, порушенням систолічної функції ЛШ та дилатацією ЛП, що маркується низьким плазмовим рівнем SIRT1. Знайдені ознаки можна формалізовано враховувати з використанням розробленої математичної моделі та виділяти з когорти гіпертензивних хворих пацієнтів на початкових стадіях формування ХСН та вчасно профілакувати її прогресування.

Є дані про те, що відносний ризик мати СН, у тому числі на тлі гіпертензії, достовірно вищий у тих осіб, які мають хоча б одного з батьків з діагностованою явною СН у віці до 75 років [116], отже, спадковість та генетичний компонент може відігравати певну роль у формуванні такого ускладнення на тлі ЕГ. Варто зазначити, що хоча, за нашими результатами, поліморфізм (rs7069102) не асоціюється з ризиком розвитку ХСН на тлі ЕГ, проте, серед пацієнтів з ЕГ та ХСН достовірно низький рівень плазмової концентрації SIRT1 спостерігали саме у гомозигот GG, тому, генетична складова продукції пептида також може бути певним чином залучена у цей процес.

Таким чином, плазмовий рівень SIRT1, як у чоловіків без серцево-судинних захворювань, так і у пацієнтів з ЕГ, не корелює з віком, не моделюється у зв'язку з помірним зниженням ШКФ, а отже, може бути добре відтворюваною маркуючою ознакою. Плазмовий рівень SIRT1 у чоловіків з ЕГ достовірно вищий, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань, проте, вектор змін у пацієнтів з асимптомною ЕГ та ЕГ, що ускладнилася ХСН, різний: при асимптомній ЕГ рівень пептиду суттєво вищий, ніж у групі контролю, при ЕГ та ХСН – достовірно нижчий, ніж у хворих без ХСН. Визначено, що у гіпертензивних чоловіків плазмовий рівень SIRT1 має негативну кореляцію з ІМТ та тривалістю гіпертонії, достовірно нижча концентрація пептида визначається у пацієнтів з ранньою маніфестацією ЕГ (у віці до 35 років) та при наявності ожиріння, у тому числі, абдомінального.

З іншого боку, встановлено, що у пацієнтів з ЕГ достовірно нижчий рівень SIRT1 спостерігається у плазмі крові хворих з певними варіантами ремоделювання та змінами функції міокарда - при ексцентричній ГЛШ з дилатацією порожнини, порушенні діастолічної функції з дилатацією лівого передсердя та підвищенням тиску в його порожнині, при поєднанні ЕГ з клінічними ознаками ХСН та зниженням ФВ ЛШ < 50%. Варто зазначити, що згадані анамнестичні, антропометричні та ехокардіографічні характеристики притаманні у більшій мірі пацієнтам з поєднанням ЕГ та ХСН, що може бути підґрунтям низького рівня пептида у плазмі крові пацієнтів цієї групи. Плазмовий рівень SIRT1 може виступати маркером процесів гіпертензивного ремоделювання міокарда, особливо, у зв'язку з формуванням ХСН на тлі ЕГ, за результатами дослідження запропоновані межові рівні SIRT1 для допоміжної діагностики ХСН, зокрема, з фенотипом ФВ ЛШ <50%, серед чоловіків з ЕГ. Поширеність різних варіантів C/G поліморфізму rs7069102 гена SIRT1 доволі варіабельна у різних регіонах світу. Серед чоловіків, мешканців Подільського регіону, як серед осіб без серцево-судинних захворювань, так і серед хворих з ЕГ різної тяжкості, переважають носії алеля G. Чоловіки Поділля за частотним розподілом варіантів генотипів та алелів з домінуванням алеля G подібні до представників європейської субпопуляції та достовірно відрізняються від жителів азійського регіону, де домінують носії алеля C. Разом з тим, визначено, що серед хворих з ЕГ гомозигот GG достовірно більше, ніж у групі контролю, і саме гіпертензивні носії цього варіанта SNP гена SIRT1 (rs7069102) мають суттєві фенотипічні особливості. Так, носійство алеля G у гомозиготному варіанті достовірно асоціюється з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю та вищою ймовірністю розвитку ЕГ, серед гіпертензивних гомозигот GG суттєво більше осіб з ожирінням, у тому числі, абдомінальним. У плазмі крові гомозигот GG, хворих на ЕГ та ХСН, визначається достовірно нижчий рівень SIRT1 у порівнянні з носіями інших варіантів SNP. Знайдена низка фенотипічних

маркерів поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) у вигляді ехокардіографічних показників ремоделювання міокарда та параметрів системної гемодинаміки серед хворих з ЕГ. Так, у носіїв варіанта GG визначають достовірно вищі рівні систолічного та діастолічного АТ. Гомозиготи GG серед хворих з асимптомною ЕГ відрізняються достовірно вищими показниками товщини стінок ЛШ та імМЛШ, суттєво вищою ймовірністю формування діастолічної дисфункції серця. У групі хворих з ЕГ та ХСН носії варіанта GG мають суттєво більші розміри лівих відділів серця з дилатацією ЛП та нижчим показником ФВ ЛШ, і зрештою, більшою ймовірністю фенотипу ХСН з ФВЛШ $\leq$ 40%, ніж у носії варіанта CC+CG. Отже, з одного боку виражене гіпертензивне пошкодження міокарда може маркуватися нижчою концентрацією пептида, з іншого - бути одним з механізмів порушення структури та функції серця при формуванні ХСН у гіпертензивних носіїв варіанта GG поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102). Результати дослідження дозволили виділити комплекс ймовірних предикторів формування ХСН на тлі ЕГ: низький рівень SIRT1 у плазмі крові, ранній початок ЕГ у віці до 35 років, наявність ожиріння різних типів, високий рівень АТ, формування ГЛШ за ексцентричним типом з переважною дилатацією порожнини, дилатацією ЛП, порушення систолічної функції ЛШ за показником ФВЛШ. Запропоновано математичну модель, яка дозволяє з достатньою достовірністю врахувати вище названі ознаки та виділити чоловіків з ЕГ з високою ймовірністю наявності у них ХСН, що може бути дієвим допоміжним скринінговим та діагностичним інструментом.

## ВИСНОВКИ

У представленому дисертаційному дослідженні наведені нові результати розв'язання нагальної задачі сучасної кардіології, а саме - покращення прогнозування розвитку та ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності у чоловіків з есенціальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка через визначення плазмової концентрації білка SIRT1 та поліморфізму гена, що кодує його експресію, та їх асоціацій з показниками внутрішньо-серцевої гемодинаміки.

Серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, найбільш поширеним є алель G SNP гена SIRT1 (rs7069102) (70,26%), у вигляді варіантів CG (89 чоловіків (46,84%)) та GG (89 осіб (46,84%)), частка носіїв алеля C (29,74)% та варіанта CC (12 чоловіків (6,32%)) суттєво менші. При цьому визначено, що серед хворих з ЕГ гомозигот GG достовірно більше (53,34%), ніж у групі контролю (35,71%,  $p < 0,05$ ), проте, поширеність різних варіантів SNP гена SIRT1 (rs7069102) у хворих з ЕГ різної тяжкості суттєво не відрізняється.

Носійство алеля G у гомозиготному варіанті асоціюється з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю (57,85% проти 27,78% без обтяження,  $p = 0,046$ ) та вищою ймовірністю розвитку ЕГ з гіпертрофією ЛШ (OR = 2,06 для гомозигот GG,  $\chi^2 = 4,31$ ,  $p = 0,042$ ).

У чоловіків з ЕГ та ГЛШ плазмовий рівень SIRT1 достовірно вищий, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань ( $2,41 \pm 0,15$  нг/мл проти  $1,89 \pm 0,09$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), переважно за рахунок пацієнтів з асимптомною ЕГ ( $3,27 \pm 0,24$  нг/мл), не корелює з віком чи станом функції нирок. У хворих з ЕГ, перебіг якої ускладнила ХСН, концентрація пептида у плазмі крові достовірно нижча ( $1,55 \pm 0,08$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів з ЕГ II стадії.

Встановлено, що у хворих з ЕГ достовірно нижчий рівень SIRT1 у плазмі крові асоціюється з наступними варіантами ремоделювання міокарда:

ексцентрична гіпертрофія ЛШ ( $1,59 \pm 0,21$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), діастолічна дисфункція II ступеня ( $1,71 \pm 0,19$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), дилатація ЛП ( $1,73 \pm 0,19$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), зниження ФВЛШ  $< 50\%$  ( $1,56 \pm 0,16$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Це дало можливість розрахувати межовий рівень SIRT1, що може маркувати пацієнтів з ХСН на тлі ЕГ з ФВ ЛШ  $< 50\%$ . При цьому, плазмовий рівень SIRT1 у чоловіків з ЕГ корелює з такими показниками структури та функції серця, як КДР ( $R = -0,33$ ,  $p < 0,000$ ), КСР ( $R = -0,37$ ,  $p < 0,000$ ), товщина стінок ЛШ ( $R = -0,35$ ,  $p < 0,000$ ), іММЛШ ( $R = -0,34$ ,  $p < 0,000$ ), ФВ ЛШ ( $R = +0,42$ ,  $p < 0,000$ ), іЛП ( $R = -0,41$ ,  $p < 0,000$ ).

За результатами факторного аналізу у чоловіків з ЕГ виділено комплекс ознак, які можуть бути предикторами формування ХСН на тлі ЕГ: низький плазмовий рівень SIRT1, ранній початок ЕГ у віці до 35 років, наявність ожиріння, у тому числі, абдомінального, високий рівень АТ, формування гіпертрофії ЛШ за ексцентричним типом з дилатацією порожнини, дилатація ЛП, зниження ФВ ЛШ.

Визначено, що у хворих з ЕГ та ХСН носіїв варіанта GG частіше виявляються варіанти порушення структури та функції серця, при яких визначається суттєво нижчий плазмовий рівень SIRT1: гіпертрофія ЛШ з більшими розмірами порожнини ( $p < 0,05$ ), дилатація ЛП ( $\chi^2 = 4,12$ ,  $p = 0,042$ ), ФВ ЛШ менше 40% ( $\chi^2 = 4,33$ ;  $p = 0,038$ ). Крім того, для чоловіків з ЕГ носійство варіанта GG асоціюється з вищою ймовірністю мати діастолічну дисфункцію ЛШ ( $OR = 3,44$ ,  $\chi^2 = 4,23$ ,  $p = 0,04$ ) ( $OR = 6,75$ ,  $\chi^2 = 4,33$ ,  $p = 0,04$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано при обстеженні чоловіків з ЕГ зі скринінговою метою для виявлення серед них хворих з ХСН, зокрема, з фенотипом зниження ФВ ЛШ <50%, визначати плазмову концентрацію SIRT1. Плазмовий рівень пептида нижче межового 2,03 нг/мл вказує на пацієнтів з ХСН з чутливістю 80,0% та специфічністю 60,0% (AUC=0,78, 95% ДІ=0,70-0,87, p=0,041), а концентрація SIRT1 у плазмі крові менше 1,66 нг/мл допомагає виявити у вказаній групі хворих з ФВ ЛШ менше 50% (чутливість 65,5% та специфічність 70,8%, модель достовірна при AUC=0,76, 95% ДІ=0,67-0,84, p=0,043).
2. Для ранньої ідентифікації чоловіків з ЕГ, у яких перебіг хвороби може асоціюватися з високою ймовірністю формування ХСН з ФВ ЛШ  $\leq 40\%$  доцільно визначати варіант SNP rs7069102 гена SIRT1, оскільки носійство варіанту GG з високою ймовірністю (OR = 6,75,  $\chi^2 = 4,33$ , p=0,04) асоціюється з таким перебігом хвороби.
3. Рекомендовано для клінічної практики застосування математичної моделі для виявлення чоловіків з ЕГ, у яких з високою ймовірністю може розвинутися ХСН. Складовими моделі є: рівень SIRT1 у плазмі крові, ранній початок ЕГ, наявність абдомінального ожиріння, рівень САТ та ДАТ, КСР, ТЗСЛШ, іММЛШ, дилатація ЛП, ФВ ЛШ (модель достовірна, Wilks' Lambda = 0,1169, F (10,109)=86,694, p<0,0000).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Ahmad N, Ullah A, Chu P, Tian W, Tang Z, Sun Z. Doxorubicin induced cardio toxicity through sirtuins mediated mitochondrial disruption. *Chem Biol Interact.* 2022;365:110028. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110028.
2. Akkafa F, Altiparmak IH, Erkus ME, Aksoy N, Kaya C, Ozer A et al. Reduced SIRT1 expression correlates with enhanced oxidative stress in compensated and decompensated heart failure. *Redox Biology.* 2015;6:169-173. doi.org/10.1016/j.redox. 2015.07.011.
3. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):380-386. doi: 10.1093/ehjci/jex252
4. Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, Walaszczyk A, Dookun E, Chapman J et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *The EMBO journal.* 2019;38(5):e100492. <https://doi.org/10.15252/emj.2018100492>
5. Andrikakou P, Reebye V, Vasconcelos D, Yoon S, Voutila J, George A et al. Enhancing SIRT1 gene expression using small activating RNAs: A Novel Approach for Reversing Metabolic Syndrome. *Nucleic acid therapeutics.* 2022;32(6):486–496. doi.org/10.1089/nat.2021.0115
6. Askin L, Tibilli H, Tanriverdi O, Turkmen S. The relationship between coronary artery disease and SIRT1 protein. *North Clin Istanbul.* 2020;7(6):631-635. doi: 10.14744/nci.2020.31391.
7. Aspromonte N, Gulizia MM, Clerico A, Tano DiG, Emdin M, Feola M et al. ANMCO/ELAS/SIBioC Consensus Document: biomarkers in heart failure. *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology.* 2017;19(Suppl D):D102–D112. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sux027>



8. Balbino KP, Hermsdorff HHM, Bressan J. Polymorphism related to cardiovascular risk in hemodialysis subjects: a systematic review. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):179-192. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-3857.
9. Barsukov AV, Seidova AY, Shcherbakova KA, Black MS, Korovin AE, Churilov LP, Tovpeko DV. Systemic action of inflammatory mediators in patients with essential hypertension and diastolic chronic heart failure: A Clinical Pathophysiological Study. *Pathophysiology.* 2020;27:30-43. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology27010005>
10. Barton GP, de Lange WJ, Ralphe JC, Aiken J, Diffie G. Linking metabolic and contractile dysfunction in aged cardiac myocytes. *Physiological reports.* 2017;5(20):e13485. doi.org/10.14814/phy2.13485
11. Bazyluk A, Malyszko J, Hryszko T, Zbroch E. State of the art - sirtuin 1 in kidney pathology - clinical relevance. *Adv Med Sci.* 2019;64(2):356-364. doi: 10.1016/j.advms.2019.04.005.
12. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the american heart association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
13. Bielach-Bazyluk A, Zbroch E, Czajkowska K, Koc-Zorawska E, Kakareko K, Rydzewska-Rosolowska A, Hryszko T. Serum sirtuin 1 is independently associated with intact PTH among patients with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging.* 2021;16:525-536. doi.org/10.2147/CIA.S293665
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398(10305):1053-1064. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01921-8.
15. Bo S, Togliatto G, Gambino R, Ponzio V, Lombardo G, Rosato R, Cassader M, Brizzi MF. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and

- oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. *Acta Diabetol.* 2018;55(4):331-340. doi: 10.1007/s00592-017-1097-4.
16. Bosch-Presegué L, Vaquero A. Sirtuins in stress response: guardians of the genome. *Oncogene.* 2013;33(29):3764–3775. doi:10.1038/onc.2013.344
  17. Breitenstein A, Wyss CA, Spescha RD, Franzeck FC, Hof D, Riwanto M et al. Peripheral blood monocyte Sirt1 expression is reduced in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2013;8(1):e53106. doi: 10.1371/journal.pone.0053106.
  18. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *The Lancet.* 2021;398(10296):249-261. doi.org/10.1016/ S0140-6736(21) 00221-X.
  19. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2018;178(1):28–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
  20. Bugyei-Twum A, Ford C, Civitarese R, Seegobin J, Advani SL, Desjardins JF, et al. Sirtuin 1 activation attenuates cardiac fibrosis in a rodent pressure overload model by modifying Smad2/3 transactivation. *Cardiovasc Res.* 2018;114(12):1629-1641. doi: 10.1093/cvr/cvy131.
  21. Casarotto AAF, Galera BB, Sumiyoshi LM, Floôr TM. Polymorphism rs7895833 in the SIRT1 gene and its association with dyslipidaemia in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019 Jul-Aug;54(4):214-219. doi: 10.1016/j.regg.2019.01.008.
  22. Chelladurai P, Boucherat O, Stenmark K, Kracht M, Seeger W, Bauer UM et al. Targeting histone acetylation in pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Br J Pharmacol.* 2021;178(1):54-71. doi: 10.1111/bph.14932.

23. Chen L, Li S, Zhu J, You A, Huang X, Yi X, Xue M. Mangiferin prevents myocardial infarction-induced apoptosis and heart failure in mice by activating the Sirt1/FoxO3a pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2021;25(6):2944–2955. doi.org/10.1111/jcmm.16329
24. Chen X, Mai H, Chen X, Cai Y, Cheng Q, Chen X et al. Rs2015 polymorphism in miRNA target site of sirtuin2 gene is associated with the risk of Parkinson's disease in Chinese Han Population. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1498034. doi: 10.1155/2019/1498034.
25. Cheng J, Cho M, Cen JM, Cai MY, Xu S, Ma ZW et al. A TagSNP in SIRT1 gene confers susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115339. doi:10.1371/journal.pone.0115339.
26. Cheng XW, Narisawa M, Jin X, Murohara T, Kuzuya M. Sirtuin 1 as a potential therapeutic target in pulmonary artery hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(5):1032-1035. doi:10.1097/HJH.0000000000001694.
27. Chun P. Role of sirtuins in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Pharm. Res*. 2015;38:1–10. doi.org/10.1007/s12272-014-0494-2
28. Clark SJ, Falchi M, Olsson B, Jacobson P, Cauchi S, Balkau B et al. Association of sirtuin 1 (SIRT1) gene SNPs and transcript expression levels with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(1):178-85. doi: 10.1038/oby.2011.200.
29. Conti V, Corbi G, Manzo V, Malangone P, Vitale C, Maglio A et al. SIRT1 activity in peripheral blood mononuclear cells correlates with altered lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;Article ID 9391261:8. doi.org/10.1155/2018/9391261
30. Conti V, Corbi G, Polito MV, Ciccarelli M, Manzo V, Torsiello M. et al. Sirt1 activity in PBMCs as a biomarker of different heart failure phenotypes. *Biomolecules*. 2020;10:1590. doi.org/10.3390/biom10111590.

31. Corbi G, Conti V, Scapagnini G, Filippelli A, Ferrara N. Role of sirtuins, calorie restriction and physical activity in aging. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2012;4(2):768–778. <https://doi.org/10.2741/e417>
32. Corbi G, Conti V, Troisi J, Colucci A, Manzo V, Di Pietro P et al. Cardiac rehabilitation increases SIRT1 activity and  $\beta$ -hydroxybutyrate levels and decreases oxidative stress in patients with HF with preserved ejection fraction. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:7049237. doi: 10.1155/2019/7049237.
33. Cui Y, Wang H, Chen H, Pang S, Wang L, Liu D, Yan B. Genetic analysis of the SIRT1 gene promoter in myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;426(2):232-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.071.
34. Cui YK, Hong YX, Wu WY, Han WM, Wu Y, Wu C, Li GR, Wang Y. Acacetin ameliorates cardiac hypertrophy by activating Sirt1/AMPK/PGC-1 $\alpha$  pathway. *Eur J Pharmacol*. 2022;920:174858. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174858.
35. Cui Z, Zhao X, Amevor FK, Du X, Wang Y, Li D et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. *Frontiers in immunology*. 2022;13:943321. doi.org/10.3389/fimmu.2022.943321
36. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM et al. *Ensembl. Nucleic Acids Research*. 2022;50(D1):D988–D995. doi:10.1093/nar/gkab1049.
37. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Facchetti R, Grassi G, Mancia G. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2019;37(7):1312-1319. doi: 10.1097/HJH.0000000000002063.
38. Dardano A, Lucchesi D, Garofolo M, Gualdani E, Falchetta P, Sancho Bornez V et al. SIRT1 rs7896005 polymorphism affects major vascular outcomes, not all-cause mortality, in Caucasians with type 2 diabetes: A 13-year

- observational study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(4):e3523. doi: 10.1002/dmrr.3523.
39. DiNicolantonio JJ, McCarty MF, O'Keefe JH. Nutraceutical activation of Sirt1: a review. *Open heart.* 2022;9(2):e002171. doi.org/10.1136/openhrt-2022-002171
  40. Dolgikh OV, Zaitseva NV, Nikonoshina NA. Features neurohumoral and immune profile in children with functional disorders of the autonomic nervous system associated with sirtuin gene SIRT1 (rs7069102) polymorphism. *Bull Exp Biol Med.* 2022;172:583–586. doi.org/10.1007/s10517-022-05439-w
  41. Donets A, Kalinovska T, Starzhynska O, Zhebel V. Prevalence and phenotypic markers of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs7069102 of the SIRT1 gene among hypertensive residents of the Podilskyi region of Ukraine. *Sapporo Medical Journal.* 2022;56(07):Paper ID: SMJ1907225607485.
  42. D'Onofrio N, Vitiello M, Casale R, Servillo L, Giovane A, Balestrieri ML. Sirtuins in vascular diseases: Emerging roles and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(7):1311-22. doi:10.1016/j.bbadis.2015.03.001.
  43. Doulamis IP, Tzani AI, Konstantopoulos PS, Samanidis G, Georgiopoulos G, Toutouzas KP et al. A sirtuin 1/MMP2 prognostic index for myocardial infarction in patients with advanced coronary artery disease. *International Journal of Cardiology.* 2017;230:447-453. doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.086.
  44. Duman H, Bahçeci I, Çinier G, Duman H, Murat E, Bakırcı, Çetin M. Left ventricular hypertrophy is associated with increased sirtuin level in newly diagnosed hypertensive patients, *Clinical and Experimental Hypertension.* 2019;41:6, 511-515. DOI: 10.1080/10641963.2018.1510946

45. Fang Y, Fan W, Xu X, Janoshazi AK, Fargo DC, Li X. SIRT1 regulates cardiomyocyte alignment during maturation. *Journal of cell science*. 2022;135(7):jcs259076. doi.org/10.1242/jcs.259076
46. Fathy ShA, Ibrahim DM, Elkhayat WA, Ahmed HS. Association between serum sirt 1 and advanced glycation end products levels in type 2 diabetic nephropathy patients. *International Journal of Biosciences*. 2017;5:398-404. doi.org/10.12692/ijb/10.5.398-404
47. Feng Z, Akinrimisi OP, Gornbein JA, Truong QA, Das S, Singh JP, Ajijola O. Combination biomarkers for risk stratification in patients with chronic heart failure biomarkers prognostication in HF. *J Card Fail*. 2021 Dec;27(12):1321-1327. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.028.
48. Flachsbar F, Croucher P, Nikolaus S, Hampe J, Cordes C, Schreiber S, Nebel A. Sirtuin 1 (SIRT1) sequence variation is not associated with exceptional human longevity. *Experimental Gerontology*. 2006;41(1):98–102. doi:10.1016/j.exger.2005.09.008
49. Folkersen L, Gustafsson S, Wang Q, Hansen DH, Hedman ÅK et al. Genomic and drug target evaluation of 90 cardiovascular proteins in 30,931 individuals. *Nature Metabolism*. 2020;2(10):1135–1148. doi:10.1038/s 42255-020-00287-2.
50. Furukawa N, Koitabashi N, Matsui H, Sunaga H, Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA et al. DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling and improves myocardial energy metabolism. *Heart Vessels*. 2021;36(1):136-146. doi: 10.1007/s00380-020-01711-z.
51. Garcia-Peterson LM, Li X. Trending topics of SIRT1 in tumorigenicity. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2021;1865(9):129952. doi: 10.1016/j.bbagen.2021.129952.
52. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, Park J, Qiu C, Warren HR et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000

- individuals. *Nat Genet.* 2019;51:51–62. doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9.
53. Gogulamudi VR, Machin DR, Henson GD, Lim J, Bramwell RC, Durrant JR et al. Sirt1 overexpression attenuates Western-style diet-induced aortic stiffening in mice. *Physiological reports.* 2022;10(9):e15284. doi.org/10.14814/phy2.15284
54. Gorski PA, Jang SP, Jeong D, Lee A, Lee P, Oh JG et al. Role of SIRT1 in modulating acetylation of the sarco-endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in heart failure. *Circ Res.* 2019;124(9):e63-e80. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313865.
55. Habieb MSEI-D, Abdel-Aziz WF, Ismail AHA, Sallam KhMA, El-Shafie MK. Sirtuin1 and Sirtuin3 gene polymorphisms and acute myocardial infarction susceptibility. *Meta Gene.* 2021;30:100965. doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100965.
56. Hajializadeh Z, Khaksari M. The protective effects of 17- $\beta$  estradiol and SIRT1 against cardiac hypertrophy: a review. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):725-738. doi: 10.1007/s10741-021-10171-0.
57. Han C, Gu Y, Shan H, Mi W, Sun J, Shi M. O-GlcNAcylation of SIRT1 enhances its deacetylase activity and promotes cytoprotection under stress. *Nat Commun.* 2017;8:1491. doi.org/10.1038/s41467-017-01654-6
58. Han L, Tang Y, Li S, Wu Y, Chen X, Wu Q, Hong K, Li J. Protective mechanism of SIRT1 on Hcy-induced atrial fibrosis mediated by TRPC3. *J Cell Mol Med.* 2020;24(1):488-510. doi: 10.1111/jcmm.14757.
59. Han X, Ding C, Sang X, Peng M, Yang Q, Ning Y, et al. Targeting Sirtuin1 to treat aging-related tissue fibrosis: From prevention to therapy. *Pharmacol Ther.* 2022;229:107983. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107983.
60. He L, Liu F, Li J. Mitochondrial sirtuins and doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol.* 2021;21(3):179-191. doi: 10.1007/s12012-020-09626-x.

61. Hong YA, Kim JE, Jo M, Ko GJ. The role of sirtuins in kidney diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6686. doi: 10.3390/ijms21186686.
62. Hou J, Xie X, Tu Q, Li J, Ding J, Shao G et al. SIRT1 gene polymorphisms are associated with nondiabetic type 1 cardiorenal syndrome. *Ann Hum Genet.* 2019;83(6):445-453. doi: 10.1111/ahg.12338.
63. Huang CY, Kuo WW, Yeh YL, Ho TJ, Lin JY, Lin DY, et al. ANG II promotes IGF-IIR expression and cardiomyocyte apoptosis by inhibiting HSF1 via JNK activation and SIRT1 degradation. *Cell Death Differ.* 2014;21(8):1262-74. doi: 10.1038/cdd.2014.46.
64. Huang C, Jiang S, Gao S, Wang Y, Cai X, Fang J et al. Sirtuins: Research advances on the therapeutic role in acute kidney injury. *Phytomedicine.* 2022;101:154122. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154122.
65. Ianni A, Yuan X, Bober E. Sirtuins in the cardiovascular system: potential targets in pediatric cardiology. *Pediatr Cardiol.* 2018;39:983 –992. doi.org/10.1007/s00246-018-1848-1
66. Jenkins NDM, Rogers EM, Banks NF, Tomko PM, Sciarrillo CM, Emerson SR, Taylor A, Teague TK. Childhood psychosocial stress is linked with impaired vascular endothelial function, lower SIRT1, and oxidative stress in young adulthood. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;321(3):H532-H541. doi: 10.1152/ajpheart.00123.2021.
67. Kaidashev IP. Sirtuins - universal regulators of cell function. *biopolymers and cell.* 2012;2(28):93-102. doi.org/10.7124/bc.000033
68. Kalemci S, Edgunlu TG, Kara M, Turkcu UO, Cetin ES, Zeybek A. Sirtuin gene polymorphisms are associated with chronic obstructive pulmonary disease in patients in Muğla province. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2014;11(3):306-10. doi: 10.5114/kitp.2014.45682.
69. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD<sup>+</sup> in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. *Circulation research.* 2018;123(7):868–885. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312498



70. Kedenko L, Lamina C, Kedenko I, Kollerits B, Kiesslich T, Iglseder B et al. Genetic polymorphisms at SIRT1 and FOXO1 are associated with carotid atherosclerosis in the SAPHIR cohort. *BMC Med Genet.* 2014;(15):112. doi: 10.1186/s12881-014-0112-7.
71. Khalil MMIM, Kasem HE, Genena ShER. Association of Insulin receptor (INR) gene rs2252673 and Sirtuin1 rs7069102 polymorphisms with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Human Gene.* 2022;(33):201078. doi.org/10.1016/j.humgen. 2022.201078.
72. Khayatan D, Razavi SM, Arab ZN, Khanahmadi M, Momtaz S, Butler AE et al. Regulatory effects of statins on SIRT1 and other sirtuins in cardiovascular diseases. *Life.* 2022;12(5):760. doi.org/10.3390/life 12050760.
73. Kilic U, Gok O, Bacaksiz A, Izmirli M, Elibol-Can B, Uysal O. SIRT1 gene polymorphisms affect the protein expression in cardiovascular diseases. *PLoS One.* 2014;9(2):e90428. doi: 10.1371/journal.pone.0090428.
74. Kilic U, Gok O, Elibol-Can B, Ozgen IT, Erenberk U, Uysal O, Dundaroz MR. SIRT1 gene variants are related to risk of childhood obesity. *Eur J Pediatr.* 2015;174(4):473-9. doi: 10.1007/s00431-014-2424-1.
75. Kilic U, Gok O, Elibol-Can B, Uysal O, Bacaksiz A. Efficacy of statins on sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase expression: the role of sirtuin 1 gene variants in human coronary atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(4):321-30. doi: 10.1111/1440-1681.12362.
76. Kilic U, Gok O, Erenberk U, Dundaroz MR, Torun E, Kucukardali Y et al. A remarkable age-related increase in SIRT1 protein expression against oxidative stress in elderly: SIRT1 gene variants and longevity in human. *PLoS One.* 2015;10(3):e0117954. doi: 10.1371/journal.pone.0117954.
77. Kızıltunç E, Kösem A, Özkan C, Iğın BU, Kundi H, Çetin M, Ornek E. Serum Sirtuin 1, 3 and 6 levels in acute myocardial infarction patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):33-39. doi: 10.5935/abc.20190114.

78. Kolinko L, Shlykova O, Izmailova O, Vesnina L, Kaidashev I. SIRT1 contributes to polarization of peripheral blood monocytes by increasing STAT6 expression in young people with overweight and low-risk obesity. *Georgian Med News*. 2021;313:102-112. PMID: 34103440.
79. Krishnan J, Danzer C, Simka T, Ukropec J, Walter KM, Kumpf S et al. Dietary obesity-associated Hif1 $\alpha$  activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD<sup>+</sup> system. *Genes Dev*. 2012;26(3):259-70. doi: 10.1101/gad.180406.111.
80. Kura B, Szeiffova Bacova B, Kalocayova B, Sykora M, Slezak J. Oxidative stress-responsive microRNAs in heart injury. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):358. doi: 10.3390/ijms21010358.
81. Kurniansyah N, Goodman MO, Kelly TN, Elfassy T, Wiggins KL, Bis JC et al. A multi-ethnic polygenic risk score is associated with hypertension prevalence and progression throughout adulthood. *Nat Commun*. 2022;13: 3549. doi.org/10.1038/s41467-022-31080-2.
82. Kurylowicz A. In search of new therapeutic targets in obesity treatment: Sirtuins. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):572. doi:10.3390/ijms 17040572.
83. Letonja J, Završnik M, Makuc J, Šeruga M, Peterlin A, Cilensšek I, Petrovič D. Sirtuin 1 rs7069102 polymorphism is associated with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;21(5):642-646. doi: 10.17305/bjbms.2020.5368.
84. Levy D, Reichert CO, Bydlowski SP. Paraoxonases activities and polymorphisms in elderly and old-age diseases: an overview. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(5):118. doi: 10.3390/antiox8050118.
85. Li B, Hu Y, Li X, Jin G, Chen X, Chen G et al. Sirt1 antisense long noncoding RNA promotes cardiomyocyte proliferation by enhancing the stability of Sirt1. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e009700. doi: 10.1161/JAHA.118.009700.

86. Li L, Shi L, Yang S, Yan R, Zhang D, Yang J. et al. SIRT7 is a histone desuccinylase that functionally links to chromatin compaction and genome stability. *Nat Commun.* 2016;7:12235. doi.org/10.1038/ ncomms12235
87. Liguori R, Labruna G, Alfieri A, Martone D, Farinaro E, Contaldo F et al. The FTO gene polymorphism (rs9939609) is associated with metabolic syndrome in morbidly obese subjects from southern Italy. *Molecular and Cellular Probes.* 2014;28(4):195–199. doi:10.1016/j.mcp. 2014.03.004
88. Lin B, Zhao H, Li L, Zhang Z, Jiang N, Yang X et al. Sirt1 improves heart failure through modulating the NF- $\kappa$ B p65/microRNA-155/BDNF signaling cascade. *Aging (Albany NY).* 2020;13(10):14482-14498. doi: 10.18632/aging.103640.
89. Lin R, Yan D, Zhang Y, Liao X, Gong G, Hu J, Fu Y, Cai W. Common variants in SIRT1 and human longevity in a Chinese population. *BMC Med Genet.* 2016;17:31. doi: 10.1186/s12881-016-0293-3.
90. Liu MY, Yue LJ, Luo YC, Lu J, Wu GD, Sheng SQ, Shi YQ, Dong ZX. SUMOylation of SIRT1 activating PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$  pathway mediates the protective effect of LncRNA-MHRT in cardiac hypertrophy. *Eur J Pharmacol.* 2022;930:175155. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175155.
91. Liu X, Wang Z, Qian H, Tao W, Zhang Y, Hu C, Mao W, Guo Q. Natural medicines of targeted rheumatoid arthritis and its action mechanism. *Front Immunol.* 2022;13:945129. doi: 10.3389/fimmu.2022.945129.
92. Liu Z, Wang C, Pei J, Li M, Gu W. SIRT1: a novel protective molecule in pre-eclampsia. *International journal of medical sciences.* 2022;19(6):993–1002. doi.org/10.7150/ijms.73012
93. Lu TM, Tsai JY, Chen YC, Huang CY, Hsu HL, Weng CF, Shih CC, Hsu CP. Downregulation of Sirt1 as aging change in advanced heart failure. *J Biomed Sci.* 2014;21(1):57. doi: 10.1186/1423-0127-21-57.
94. Ma S, Feng J, Zhang R, Chen J, Han D, Li X, et al. SIRT1 activation by resveratrol alleviates cardiac dysfunction via mitochondrial regulation in

- diabetic cardiomyopathy mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4602715. doi: 10.1155/2017/4602715.
95. Maiese K. *Sirtuin biology in medicine*. Academic Press. 2021:398. doi.org/10.1016/B978-0-12-814118-2.00027-6.
  96. Mamdouh D, Shawky H, Moustafa El-Assaly N, El-Shishtawy S, Sherif N, Metwaly A, Mohamed Fteah A. Role of transcription factor 7 like 2 and silent information regulator 1 genes in the development of cardiovascular complications in a group of Egyptian patients with chronic kidney disease. *Maced J Med Sci*. 2022;10(A):16-24. doi.org/10.3889/oamjms.2022.8107
  97. Mao Q, Liang X, Wu Y, Lu Y. Resveratrol attenuates cardiomyocyte apoptosis in rats induced by coronary microembolization through SIRT1-mediated deacetylation of p53. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(6):551-558. doi: 10.1177/1074248419845916.
  98. Martinez-Arroyo O, Ortega A, Galera M, Solaz E, Martinez-Hervas S, Redon J, Cortes R. Decreased urinary levels of SIRT1 as non-invasive biomarker of early renal damage in hypertension. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6390. doi: 10.3390/ijms21176390.
  99. Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1375-89. doi: 10.1152/ajpheart.00053.2015.
  100. McDonagh ThA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. ESC Scientific Document Group, Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(48):4901. doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670

101. Meng X, Tan J, Li M, Song S, Miao Y, Zhang Q. Sirt1: role under the condition of ischemia/hypoxia. *Cell Mol Neurobiol.* 2017;37(1):17-28. doi: 10.1007/s10571-016-0355-2.
102. Mengozzi A, Costantino S, Paneni F, Duranti E, Nannipieri M, Mancini R et al. Targeting SIRT1 rescues age- and obesity-induced microvascular dysfunction in ex vivo human vessels. *Circulation research.* 2022;131(6):476–491. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122. 320888
103. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
104. Ministrini S, Puspitasari YM, Beer G, Liberale L, Montecucco F, Camici GG. Sirtuin 1 in endothelial dysfunction and cardiovascular aging. *Front Physiol.* 2021;12:733696. doi: 10.3389/fphys.2021.733696.
105. Morigi M, Perico L, Benigni A. Sirtuins in renal health and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1799-1809. doi: 10.1681/ASN.2017111218.
106. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Benjamin FB, Dokainish H, Edvardsen Th, Flachskampf FA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;29(4):1321–1360. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
107. Naylor M, Cooper LL, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ et al. Left ventricular diastolic dysfunction in the community: impact of diagnostic criteria on the burden, correlates, and prognosis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11): e008291. doi: 10.1161/JAHA.117.008291.
108. Ni Y, Deng J, Liu X, Li Q, Zhang J, Bai H, Zhang J. Echinacoside reverses myocardial remodeling and improves heart function via regulating SIRT1/FOXO3a/MnSOD axis in HF rats induced by isoproterenol. *J Cell Mol Med.* 2021;25(1):203-216. doi: 10.1111/jcmm.15904.

109. Niu LG, Sun N, Liu KL, Su Q, Qi J, Fu LY, Xin GR, Kang YM. Genistein alleviates oxidative stress and inflammation in the hypothalamic paraventricular nucleus by activating the Sirt1/Nrf2 pathway in high salt-induced hypertension. *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22(10-11):898-909. doi: 10.1007/s12012-022-09765-3.
110. Ong ALC, Ramasamy TS. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming. *Ageing Res Rev.* 2018;43:64-80. doi: 10.1016/j.arr.2018.02.004.
111. Opstad TB, Berg TJ, Holte KB, Arnesen H, Solheim S, Seljeflot I. Reduced leukocyte telomere lengths and sirtuin 1 gene expression in long-term survivors of type 1 diabetes: A Dialong substudy. *J Diabetes Investig.* 2021;12(7):1183-1192. doi: 10.1111/jdi.13470.
112. Opstad TB, Kalstad AA, Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. Novel biomolecules of ageing, sex differences and potential underlying mechanisms of telomere shortening in coronary artery disease. *Experimental Gerontology.* 2019;119:53–60. doi: 10.1016/j.exger.2019.01.020.
113. Opstad TB, Kalstad AA, Holte KB, Berg TJ, Solheim S, Arnesen H, Seljeflot I. Shorter leukocyte telomere lengths in healthy relatives of patients with coronary heart disease. *Rejuvenation Res.* 2020;23(4):324-332. doi: 10.1089/rej.2019.2258.
114. Packer M. Autophagy-dependent and -independent modulation of oxidative and organellar stress in the diabetic heart by glucose-lowering drugs. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):62. doi: 10.1186/s12933-020-01041-4.
115. Packer M. Differential pathophysiological mechanisms in heart failure with a reduced or preserved ejection fraction in diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021;9(8):535-549. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.019.
116. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genetics of hypertension and heart failure. In: Dorobantu, M., Mancia, G., Grassi, G., Voicu, V. (eds) *Hypertension and heart failure. Updates in hypertension and cardiovascular*

- protection. 2019;Springer Nature Switzerland, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-93320-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-93320-7_2)
117. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L et al. Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):271-9. doi: 10.2215/CJN.06980615.
  118. Paramesha B, Anwar MS, Meghwani H, Maulik SK, Arava SK, Banerjee SK. Sirt1 and Sirt3 activation improved cardiac function of diabetic rats via modulation of mitochondrial function. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021;10(3):338. doi.org/10.3390/antiox10030338
  119. Patel KK, Spertus JA, Khariton Y, Tang Y, Curtis LH, Chan PS. American Heart Association's get with the Guidelines–Resuscitation Investigators. Association between prompt defibrillation and epinephrine treatment with long-term survival after in-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2018;137(19):2041-2051. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030488.
  120. Peeters AV, Beckers S, Verrijken A, Mertens I, Roevens P, Peeters PJ, Van Hul W, Van Gaal LF. Association of SIRT1 gene variation with visceral obesity. *Hum Genet*. 2008;124(4):431-6. doi: 10.1007/s00439-008-0567-8.
  121. Pei J, Liu Z, Wang C, Chu N, Liu L, Tang Y et al. Progesterone attenuates SIRT1-deficiency-mediated pre-eclampsia. *Biomolecules*. 2022;12(3):422. doi: 10.3390/biom12030422.
  122. Pektas SD, Dogan G, Edgunlu TG, Karakas-Celik S, Ermis E, Tekin NS. The role of forkhead box class O3A and SIRT1 gene variants in early-onset psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2018;63(3):208-214. doi: 10.4103/ijd.IJD\_409\_17.
  123. Polito L, Kehoe PG, Forloni G, Albani D. The molecular genetics of sirtuins: association with human longevity and age-related diseases. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2010;1(3):214-25. PMID: 21537393

124. Potthast AB, Heuer T, Warneke SJ, Das AM. Alterations of sirtuins in mitochondrial cytochrome c-oxidase deficiency. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186517. doi: 10.1371/journal.pone.0186517.
125. Prola A, Pires Da Silva J, Guilbert A, Lecru L, Piquereau J, Ribeiro M, et al. SIRT1 protects the heart from ER stress-induced cell death through eIF2 $\alpha$  deacetylation. *Cell Death Differ*. 2017;24(2):343-356. doi: 10.1038/cdd.2016.138.
126. Qi W, Hu C, Zhao D, Li X. SIRT1-SIRT7 in diabetic kidney disease: biological functions and molecular mechanisms. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:801303. doi.org/10.3389/fendo.2022.801303
127. Rack JG, Morra R, Barkauskaite E, Kraehenbuehl R, Ariza A, Qu Y et al. Identification of a class of protein ADP-ribosylating sirtuins in microbial pathogens. *Molecular cell*. 2015;59(2):309–320. doi.org/10.1016/j.molcel.2015.06.013
128. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *Arterial Hypertension*. 2021;25(3):127-134. DOI: 10.5603/AH.a2021.0022
129. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *The Lancet*. 2021;398(10305):1053-1064. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8.
130. Rahman S, Mammalian IR. Sirt1: insights on its biological functions. *Cell Commun Signal*. 2011; 9:11. doi.org/10.1186/1478- 811X-9-11
131. Raji-Amirhasani A, Khaksari M, Darvishzadeh Mahani F, Hajializadeh Z. Activators of SIRT1 in the kidney and protective effects of SIRT1 during acute kidney injury (AKI) (effect of SIRT1 activators on acute kidney injury). *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(8):807-821. doi: 10.1007/s10157-021-02057-0.



132. Ren FF, Xie ZY, Jiang YN, Guan X, Chen QY, Lai TF, Li L. Dapagliflozin attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling in mice via activating SIRT1 and inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43(7):1721-1732. doi: 10.1038/s41401-021-00805-2.
133. Russomanno G, Corbi G, Manzo V, Ferrara N, Rengo G, Puca AA et al. The anti-ageing molecule sirt1 mediates beneficial effects of cardiac rehabilitation. *Immun Ageing.* 2017;14:7. doi: 10.1186/s12979-017-0088-1.
134. Sabet N, Soltani Z, Khaksari M. The effects of exercise on kidney injury: the role of SIRT1. *Molecular biology reports.* 2022;49(5):4025–4038. doi.org/10.1007/s11033-022-07122-9
135. Sabry D, Kaddafy SR, Abdelaziz AA, Nassar AK, Rayan MM, Sadek SM, Abou-Elalla AA. Association of SIRT-1 gene polymorphism and vitamin D level in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med Res.* 2018;10(3):189-195. doi: 10.14740/jocmr3067e.
136. Samant SA, Pillai VB, Gupta MP. Cellular mechanisms promoting cachexia and how they are opposed by sirtuins 1. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019;97(4):235-245. doi: 10.1139/cjpp-2018-0479.
137. Sanz MN, Grimbert L, Moulin M, Gressette M, Rucker-Martin C, Lemaire C, et al. Inducible cardiac-specific deletion of Sirt1 in male mice reveals progressive cardiac dysfunction and sensitization of the heart to pressure overload. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5005. doi: 10.3390/ijms20205005.
138. Sarhene M, Wang Y, Wei J, Huang Y, Li M, Li L et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart failure reviews.* 2019;24(6):867–903. doi.org/10.1007/s10741-019-09807-z
139. Shan J, Pang Sh, Wanyan H, Xie W, Qin X, Yan B. Genetic analysis of the SIRT1 gene promoter in ventricular septal defects. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2012;425(4):741-745. doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.145.

140. Shao Y, Ren H, Lv C, Ma X, Wu C, Wang Q. Changes of serum Mir-217 and the correlation with the severity in type 2 diabetes patients with different stages of diabetic kidney disease. *Endocrine*. 2017;55(1):130–138. doi:10.1007/s12020-016-1069-4
141. Shimoyama Y, Suzuki K, Hamajima N, Niwa T. Sirtuin 1 gene polymorphisms are associated with body fat and blood pressure in Japanese. *Transl Res*. 2011 Jun;157(6):339-47. doi: 10.1016/j.trsl.2011.02.004.
142. Shimoyama Y, Mitsuda Y, Tsuruta Y, Suzuki K, Hamajima N, Niwa T. SIRTUIN 1 gene polymorphisms are associated with cholesterol metabolism and coronary artery calcification in Japanese hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):114-9. doi: 10.1053/j.jrn.2011.10.025.
143. Song X, Wang H, Wang Ch, Ji G, Jiang P, Liang D, Wang X. Association of sirtuin gene polymorphisms with susceptibility to coronary artery disease in a North Chinese Population. *BioMed Research International*. 2022:2022(Article ID 4294008):8. doi.org/10.1155/2022 /4294008
144. Sosnowska B, Mazidi M, Penson P, Gluba-Brzózka A, Rysz J, Banach M. The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6: Their role in vascular biology and atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2017;265:275-282. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.027.
145. Spoto B, Ntounousi E, Testa A, Liakopoulos V, D'Arrigo G, Tripepi G et al. The sirtuin1 gene associates with left ventricular myocardial hypertrophy and remodeling in two chronic kidney disease cohorts: a longitudinal study. *J Hypertens*. 2018;36(8):1705-1711. doi: 10.1097/HJH.0000000000001746.
146. Sun S, Wang C, Weng J. MicroRNA-138-5p drives the progression of heart failure via inhibiting sirtuin 1 signaling. *Mol Med Rep*. 2021;23(4):276. doi: 10.3892/mmr.2021.11915.
147. Sundaresan NR, Pillai VB, Wolfgeher D, Samant S, Vasudevan P, Parekh V et al. The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation

- of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy. *Sci Signal.* 2011;4(182):ra46. doi: 10.1126/scisignal.2001465.
148. Surendran P, Feofanova EV, Lahrouchi N, Ntalla I, Karthikeyan S, Cook J et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. *Nat Genet.* 2020;52(12):1314–1332. doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x
149. Taka C, Hayashi R, Shimokawa K, Tokui K, Okazawa S, Kambara K et al. SIRT1 and FOXO1 mRNA expression in PBMC correlates to physical activity in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12:3237-3244. doi.org/10.2147/COPD.S144969
150. Tang X, Chen XF, Chen HZ, Liu DP. Mitochondrial Sirtuins in cardiometabolic diseases. *Clinical science (London, England:1979),* 2017;131(16):2063–2078. doi.org/10.1042/CS20160685
151. Tang X, Li PH, Chen HZ. Cardiomyocyte senescence and cellular communications within myocardial microenvironments. *Frontiers in endocrinology.* 2020;11:280. doi.org/10.3389/fendo.2020.00280
152. Tanno M, Kuno A, Yano T, Miura T, Hisahara S, Ishikawa S et al. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J Biol Chem.* 2010;285(11):8375–82. https://doi.org/ 10.1074/jbc.M109.090266.
153. Van Le TN, Zoungrana LI, Wang H, Fatmi MK, Ren D, Krause-Hauch M, Li J. Sirtuin 1 aggravates hypertrophic heart failure caused by pressure overload via shifting energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;637:170-180. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.11.014.
154. Vargas-Ortiz K, Pérez-Vázquez V, Macías-Cervantes MH. Exercise and Sirtuins: a way to mitochondrial health in skeletal muscle. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2717. doi: 10.3390/ijms20112717.

155. Vazquez BN, Thackray JK, Serrano L. Sirtuins and DNA damage repair: SIRT7 comes to play. *Nucleus* (Austin, Tex.). 2017;8(2): 107–115. doi.org/10.1080/19491034.2016.1264552
156. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Bartolini C, Garofoli M, Aita A et al. Impact of chamber dilatation on the prognostic value of left ventricular geometry in hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005948. doi: 10.1161/JAHA.117.005948.
157. Vikram A, Lewarchik CM, Yoon JY, Naqvi A, Kumar S, Morgan GM, et al. Sirtuin 1 regulates cardiac electrical activity by deacetylating the cardiac sodium channel. *Nat Med*. 2017;23(3):361-367. doi: 10.1038/nm.4284.
158. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.003.
159. Unger Th, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–1357. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
160. Waldman M, Cohen K, Yadin D, Nudelman V, Gorfil D, Laniado-Schwartzman M, et al. Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ '. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug 2;17(1):111. doi: 10.1186/s12933-018-0754-4.
161. Wang G. Aerobic exercise ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury and thrombosis of diabetic rats via activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 $\alpha$

- pathway. *Gen Physiol Biophys.* 2022;41(4):319-328. doi: 10.4149/gpb\_2022010.
162. Wang L, Quan N, Sun W, Chen X, Cates C, Rousselle T, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of Sirt1 gene sensitizes myocardium to ischaemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2018;114(6):805-821. doi: 10.1093/cvr/cvy033.
163. Wang Y, Tong L, Gu N, Ma X, Lu D, Yu D et al. Association of Sirtuin 1 gene polymorphisms with the risk of coronary heart disease in Chinese Han Patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research.* 2022;2022:(Article ID 8494502):7. doi.org/10.1155/2022/8494502
164. Wen JJ, Cummins CB, Szczesny B, Radhakrishnan RS. Cardiac dysfunction after burn injury: role of the AMPK-SIRT1-PGC1 $\alpha$ -NFE2L2-ARE pathway. *J Am Coll Surg.* 2020;230(4):562-571. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.029.
165. Weyrich P, Machicao F, Reinhardt J, Machann J, Schick F, Tschritter O et al. SIRT1 genetic variants associate with the metabolic response of Caucasians to a controlled lifestyle intervention – the TULIP Study. *BMC Med Genet.* 2008; 9:100. doi.org/10.1186/1471-2350-9-100
166. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(37):13987-92. doi: 10.1073/pnas.0801030105.
167. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018;39:3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
168. Wyman AE, Atamas SP. Sirtuins and accelerated aging in scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20:16. doi.org/10.1007/s11926-018-0724-6
169. Yamaç AH, Kılıç Ü. Effect of statins on sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase expression in young patients with a history of premature myocardial

- infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(3):205–215. doi:10.5543/tkda.2018.32724
170. Yamac AH, Uysal O, Ismailoglu Z, Ertürk M, Celikten M, Bacaksiz A, Kilic U. Premature myocardial infarction: genetic variations in SIRT1 affect disease susceptibility. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:8921806. doi: 10.1155/2019/8921806.
171. Yan J, Wang J, He JC, Zhong Y. Sirtuin 1 in chronic kidney disease and therapeutic potential of targeting Sirtuin 1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:917773. doi: 10.3389/fendo.2022.917773.
172. Yang Y, Liu Y, Wang Y, Chao Y, Zhang J, Jia Y et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation. *Frontiers in immunology.* 2022;13:831168. doi.org/10.3389/fimmu.2022.831168.
173. Yao Y, Liu L, Guo G, Zeng Y, Ji JS. Interaction of Sirtuin 1 (SIRT1) candidate longevity gene and particulate matter (PM2.5) on all-cause mortality: a longitudinal cohort study in China. *Environ Health.* 2021;20(1):25. doi: 10.1186/s12940-021-00718-x.
174. Ye X, Li M, Hou T, Gao T, Zhu WG, Yang Y. Sirtuins in glucose and lipid metabolism. *Oncotarget.* 2017;8(1):1845–1859. doi.org/10.18632/oncotarget.12157
175. Yeganeh-Hajahmadi M, Najafipour H, Rostamzadeh F, Masoumi-Ardakani Y. SIRT1 and Klotho expression in the heart and kidneys of rats with acute and chronic renovascular hypertension. *Croat Med J.* 2021;62(5):504-512. doi: 10.3325/cmj.2021.62.504.
176. Yu H, Pan W, Huang H, Chen J, Sun B, Yang L, Zhu P. Screening analysis of sirtuins family expression on anti-inflammation of Resveratrol in endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2019;25:4137-4148. doi: 10.12659/MSM.913240.
177. Yu W, Qin J, Chen C, Fu Y, Wang W. Moderate calorie restriction attenuates age-associated alterations and improves cardiac function by increasing SIRT1

- and SIRT3 expression. *Mol Med Rep.* 2018;18(4):4087-4094. doi: 10.3892/mmr.2018.9390.
178. Zahra SA, Choudhury RY, Basharat K, Tran T, Begum M, Abotabekh A et al. Translational sciences in cardiac failure secondary to arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Ann Vasc Surg.* 2021;74:431-449. doi: 10.1016/j.avsg.2021.01.071.
179. Zhang D, Hu X, Li J, Liu J, Baks-Te Bulte L, Wiersma M. DNA damage-induced PARP1 activation confers cardiomyocyte dysfunction through NAD<sup>+</sup>depletion in experimental atrial fibrillation. *Nature communications.* 2019;10(1):1307. doi.org/10.1038/s41467-019-09014-2
180. Zhang S, Wu P, Liu J, Du Y, Yang Z. Roflumilast attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting inflammation and cellular senescence in cardiomyocytes mediated by SIRT1. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:87-97. doi: 10.2147/DDDT.S269029.
181. Zhang Y, He L, Tu M, Huang M, Chen Y, Pan D, Peng J, Shen X. The ameliorative effect of terpinen-4-ol on ER stress-induced vascular calcification depends on SIRT1-mediated regulation of PERK acetylation. *Pharmacol Res.* 2021;170:105629. doi: 10.1016/j.phrs. 2021.105629.
182. Zbroch E, Bazyluk A, Malyszko J, Koc-Zorawska E, Rydzewska-Rosolowska A, Kakareko K, Hryszko T. The serum concentration of anti-aging proteins, Sirtuin1 and  $\alpha$ Klotho in patients with end-stage kidney disease on maintenance hemodialysis. *Clin Interv Aging.* 2020;15:387-393. doi.org/10.2147/CIA.S236980
183. Zhong Y, Chen AF, Zhao J, Gu YJ, Fu GX. Serum levels of cathepsin D, sirtuin1, and endothelial nitric oxide synthase are correlatively reduced in elderly healthy people. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(4):641–645. doi:10.1007/s40520-015-0472-7
184. Zhou S, Tang X, Chen HZ. Sirtuins and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology.* 2018;9:748. doi.org/10.3389/fendo.2018.00748

185. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
186. Zhou J, He YW, Fu L, Lan YY, Liu XY, Wu Q, Xu WD, Huang AF. Gene polymorphisms of SIRT1 in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(2):210-217. doi: 10.1111/1756-185X.14257.
187. Zhu C, Wang M, Yu X, Shui X, Tang L, Chen Z, Xiong Z. lncRNA NBR2 attenuates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy through repressing ER stress via activating LKB1/AMPK/Sirt1 pathway. *Bioengineered*. 2022;13(5):13667-13679. doi: 10.1080/21655979.2022.2062527.
188. Zillikens MC, van Meurs JB, Rivadeneira F, Amin N, Hofman A, Oostra BA et al. SIRT1 genetic variation is related to BMI and risk of obesity. *Diabetes*. 2009;58(12):2828-34. doi: 10.2337/db09-0536.
189. Zurlo G, Piquereau J, Moulin M, Pires Da Silva J, Gressette M, Ranchoux B et al. Sirtuin 1 regulates pulmonary artery smooth muscle cell proliferation: role in pulmonary arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(5):1164-1177. doi: 10.1097/HJH.0000000000001676.
190. А. О. Донець, О. Л. Старжинська. Поширеність сингльнуклеотидного поліморфізму(Snp) rs7069102 гена Sirt1 серед гіпертензивних мешканців Подільського регіону України *Прикарпатський вісник Наукового товариства імені Шевченка*. Пульс. – 2023. – № 19(67):7-17. DOI:10.21802/2304-7437-2023-19(67)-7-15
191. А.О. Донець, В.М. Жебель. Ремодельовання міокарда лівого шлуночка у гіпертензивних чоловіків із серцевою недостатністю: фокус на фенотипи SNP rs7069102 гена SIRT1. *Буковинський медичний вісник*. 2023. Т. 27, № 2 (106):15-21. DOI:10.24061/2413- 0737.27.2.106.2023.3



192. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова. 2017. Доступно на: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf)
193. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/ Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії. Український медичний часопис. 2018;5(1):127. <https://www.umj.com.ua/article/131500/arterialna-gipertenziya-standarti>.
194. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ та ін. Серцева недостатність та коморбідні стани. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Спеціальний випуск. Додаток № 1 до журналу «Серцева недостатність та коморбідні стани». 2017;1:64с. [https://strazhesko.org.ua/upload/ch\\_rekomendaciyi\\_dlya-sayta.pdf](https://strazhesko.org.ua/upload/ch_rekomendaciyi_dlya-sayta.pdf)
195. Донець А. О. Поширеність SNP rs7069102 гена SIRT1 у хворих на есенціальну гіпертензію мешканців Подільського регіону України. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції Innovations and prospects in modern science; 2023 лютий 13-15; Стокгольм, Швеція; 2023. с. 50-51.
196. Донець А. О. Сіртуїн-1 у діагностиці хсн, яка ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції Scientific progress: innovations, achievements and prospects; 2023 лютий 6-8; Мюнхен, Німеччина; 2023, с. 64-65.
197. Донець, А. О. (2023). Сіртуїн-1 у діагностиці хронічної серцевої недостатності, яка ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії. Медична та клінічна хімія, (2), 26–33. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13969>

198. Жебель ВМ, Донець АО, Каліновська ТМ, Старжинська ОЛ. Місце SIRT1 у формуванні передумов розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з есенціальною гіпертензією. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20–23 вересня 2022 р.). Ukrainian Journal of Cardiology. 2022;100. <https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09.pdf>
199. Журавльова ЛВ, Кулікова МВ. Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики. Ліки України. 2019;3(229):10-12.
200. Каліновська ТМ, Донець АО, Жебель ВМ. Поліморфізм гена SIRT1 та його плазмова концентрація у чоловіків без ознак серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021;25(2):215-219. doi.org/10.31393/reports- vnmedical-2021-25(2)-06.
201. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні. Посібник. Київ; 2018. 214 с.
202. Петюніна ОВ, Березін ОЄ, Копиця МП. Біомаркери при серцевій недостатності: невирішені питання та майбутні перспективи. Рациональна фармакотерапія. 2019;1-2:50-51. <https://rpht.com.ua/ua/archive/2019/1-2%2850-51%29/pages-5-9/biomarkeri-pri-serceviy-nedostatnosti-nevirisheni-pitannya-ta-maybutni-perspektivi>
203. Сіренко ЮМ. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. Ліки України. 2022;2(258,Д1):11-14. ISSN 1997-9894. UA-NP-TRIN-PUB-052022-008
204. Стабільна ішемічна хвороба серця. Клінічна настанова, заснована на доказах. 2021. Доступно на: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021\\_10\\_26\\_kn\\_stabilna-ihs.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ihs.pdf)

## ДОДАТОК А

### Список публікацій та апробацій здобувача за темою дисертації

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дослідження

9. Каліновська ТМ, Донець АО, Жебель ВМ. Поліморфізм гена SIRT1 та його плазмова концентрація у чоловіків без ознак серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021;25(2):215-219. doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-06.
10. **Donets A**, Kalinovska T, Starzhynska O, Zhebel V. Prevalence and phenotypic markers of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs7069102 of the SIRT1 gene among hypertensive residents of the Podilskyi region of Ukraine. Sapporo Medical Journal. 2022;56(07):Paper ID:SMJ1907225607485.
11. **А.О. Донець**, В.М. Жебель. Ремоделювання міокарда лівого шлуночка у гіпертензивних чоловіків із серцевою недостатністю: фокус на фенотипи SNP rs7069102 гена SIRT1. Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 2 (106):15-21. DOI:10.24061/2413- 0737.27.2.106.2023.3
12. **Донець А. О.** (2023). Сіртуїн-1 у діагностиці хронічної серцевої недостатності, яка ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії. Медична та клінічна хімія, (2), 26–33. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13969>
13. **А. О. Донець**, О. Л. Старжинська. Поширеність сингленуклеотидного поліморфізму (Snp) rs7069102 гена Sirt1 серед гіпертензивних мешканців Подільського регіону України Прикарпатський вісник Наукового товариства імені Шевченка. Пульс. – 2023. – № 19(67):7-17. DOI:10.21802/2304-7437-2023-19(67)-7-15

#### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

14. Жебель ВМ, **Донець АО**, Каліновська ТМ, Старжинська ОЛ. Місце SIRT1 у формуванні передумов розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з

есенціальною гіпертензією. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 2022 р.). Ukrainian Journal of Cardiology. 2022:100. <https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09.pdf>.

15. **Донець А. О.** Сіртуїн-1 у діагностиці хсн, яка ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції Scientific progress: innovations, achievements and prospects; 2023 лютий 6-8; Мюнхен, Німеччина; 2023, с. 64-65.
16. **Донець А. О.** Поширеність SNP rs7069102 гена SIRT1 у хворих на есенціальну гіпертензію мешканців Подільського регіону України. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції Innovations and prospects in modern science; 2023 лютий 13-15; Стокгольм, Швеція; 2023. с. 50-51.

## ДОДАТОК Б

**Інформаційна згода****на участь в науковому дослідженні**

**Назва дослідження:** Клінічні, генетичні та діагностично-прогностичні особливості використання біомаркерів стану організму людини при захворюваннях внутрішніх органів.

**Номер державної реєстрації:** 0122U000536

**Керівник наукового дослідження:** д.мед.н., проф. Жебель В.М.

Керуючись статтею 12 закону України «Про захист персональних даних» від 1 червня 2010 р. № 2297 – VI, повідомляємо Вам, що персональні дані, згоду на обробку яких надана Вами у даній заяві, включено до бази персональних даних «Обстежувані».

База персональних даних «Обстежувані» розміщена на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, що розташована на базі Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення.

Підписуючи цей документ, я підтверджую, що:

1. Я прочитав(-ла) цю Інформаційну згоду зрозумілою мені мовою, і отримав(-ла) пояснення щодо цього дослідження.
2. У мене було досить часу на прийняття рішення.
3. Я добровільно погоджуюсь брати участь в дослідженні.
4. Мені були надані імена членів групи дослідження, яким наданий доступ до моєї медичної та особистої інформації.
5. Я отримав(-ла) другий оригінал цієї підписаної Інформаційної згоди для зберігання у себе.

Цей дозвіл діятиме до закінчення дослідження, включаючи період часу, впродовж якого ми повинні зберігати записи щодо дослідження.

---

П.І.Б пацієнта

Підпис

---

П.І.Б. дослідника

Підпис

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ р.

## 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	
Задишка при навантаженні	так -1, ні - 2	
Задишка 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 <sup>12</sup> /л, Нб- %, лімф- г/л, КП- %, еоз- %, лейко- 10 <sup>9</sup> /л, пал- %, сегм- %, ШОЕ- мм/год, тромб- 10 <sup>9</sup> /л
Загальний аналіз сечі	р-я- ер- ПВ- лейк- білок- циліндри- глюкоза- еп- в п/з, в п/з, в п/з, 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 SIRT-1	
Плазмозна концентрація SIRT-1, нг/мл	
Генотип гена SIRT-1	

**ЕКГ заключення**


**УЗД серця**

Ознака		
ЛШ	КСР, см	
	КСО, мм <sup>3</sup>	
	КДР, см	
	КДО, мм <sup>3</sup>	
	ТЗСЛШд, см	
	ТМШПд, см	
ФВ, %		
S, %		
ВТС, ум.од.		
Маса міокарду ЛШ, г		
Індекс ММЛШ		
Мітральний клапан		
Трикуспідальний клапан		
ЛП, см		
ПШ, см		
Діаметр аорти, см		
Розкриття АК, см		
Аортальний клапан		
E/A		
T dec, сек.		
IVRT, сек		
Тип трансмітрального кровотоку		

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

\_\_\_\_\_ А.О.Донець

Науковий керівник,  
завідувач кафедри внутрішньої медицини  
мед. факультету № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова  
д. мед. н., професор

\_\_\_\_\_ В.М. Жебель

Директор КНП "ВОКМРЦВВРЗН ВОР"

\_\_\_\_\_ С.М. Голодюк

## ДОДАТОК Г

## Акти впровадження



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Донця А.О. у навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Визначення рівнів сіртуїну-1 як фактору, що може вказувати на наявність виражених змін внутрішньо-серцевої та системної гемодинаміки у чоловіків 40-60 років які страждають на гіпертонічну хворобу»
2. **Ким запропоновано:** аспіраном кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Донцем Андрієм Олександровичем.
3. **Джерела інформації:**
  - 1) Каліновська ТМ, Донець АО, Жебель ВМ. Поліморфізм гена SIRT1 та його плазматична концентрація у чоловіків без ознак серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021;25(2):215-219.
  - 2) Матеріали дисертаційної роботи Донця А.О. «Клініко-діагностичні фенотипи чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнились серцевою недостатністю, при поліморфізмі гена білка сіртуїна-1 та його асоційованих плазматичних концентраціях», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.
4. **Коли і де впроваджено:** на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темою «Хронічна серцева недостатність» у 2021-2022 навчальному році.
5. **Результати впровадження:** використання матеріалів наукових досліджень Донця А.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та аспірантів щодо покращення ранньої діагностики ХСН у гіпертензивних чоловіків.
6. **Зауваження та пропозиції:** не внесено

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2, протокол № 5 від 22.11.2021 року

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої  
медицини медичного факультету №2  
д. мед. н., професор

Жебель В.М.



Медичний директор КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського» Житомирської обл. ради І.В.Тасимчук Н.Л.



«Затверджую»

10 квітня 2022р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Визначення рівня сіртуїну-1 як фактору, що може вказувати на наявність виражених змін внутрішньо-серцевої та системної гемодинаміки у чоловіків віком 40-65 років, що хворіють на гіпертонічну хворобу».

**2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Донець Андрій Олександрович.

**3. Джерела інформації:**

1. Каліновська ТМ, Донець АО, Жебель ВМ. Поліморфізм гена SIRT1 та його плазмова концентрація у чоловіків без ознак серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021;25(2):215-219.
2. Матеріали дисертаційної роботи Донія А.О. «Клініко-діагностичні фенотипи чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась серцевою недостатністю, при поліморфізмі гена білка сіртуїну-1 та його асоційованих плазмових концентраціях.», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222-«Медицина».

**4. Коли і де впроваджено:** у практику кардіологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського» Житомирської обл. ради

**5. Термін впровадження:** з 10.04.2022 до 10.08.2022

**6. Загальна кількість спостережень:** 45

**7. Ефективність впровадження:** покращення діагностики серцевої недостатності при гіпертонічній хворобі у чоловіків 40-65 років.

**8. Зауваження та пропозиції:** не внесено

**Відповідальний за впровадження:**

Зав. кардіологічним відділенням

Кушнір М.О.

«Затверджую»  
 Директор КНП «Вінницький обласний  
 спеціалізований клінічний диспансер  
 радіаційного захисту населення ВОР»  
 Голубюк С.М.



червень 2022р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Вдосконалення діагностики розвитку серцевої недостатності у гіпертензивних пацієнтів шляхом визначення рівню сіртуїну-1 у плазмі крові».
  2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Донець Андрій Олександрович.
  3. **Джерела інформації:**
    1. Донець, А. О. Сіртуїн-1 у діагностиці хронічної серцевої недостатності, яка ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії. Медична та клінічна хімія, (2), 26–33.
    2. Матеріали дисертаційної роботи Донця А.О. «Клініко-діагностичні фенотипи чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась серцевою недостатністю, при поліморфізмі гена білка сіртуїна-1 та його асоційованих плазмових концентраціях», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.
  4. **Коли і де впроваджено:** : у практику терапевтичного та поліклінічного відділень КНП ВОСКДРЗН ВОР (м. Вінниця).
  5. **Термін впровадження:** з 01.06.2022 до 03.10.2022
  6. **Загальна кількість спостережень:** 40.
  7. **Ефективність впровадження:** покращення діагностики гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України.
  8. **Зауваження та пропозиції:** не внесено
- Відповідальний за впровадження:**

Медичний директор

Корзун Т.Б.