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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Матохнюк Марина Олександрівна

УДК (616.12-008.331.1+616.12-008.46+612.398+575.113):616-071-055.1

ДИСЕРТАЦІЯ

Поліморфізм гена Кардіотрофіна-1 у чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась хронічною серцевою недостатністю. Діагностичне та клінічне значення

22 «Охорона здоров'я»
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело_____

Науковий керівник
Жебель Вадим Миколайович
доктор медичних наук,
професор

Вінниця 2021

АНОТАЦІЯ

Матохнюк М.О. Поліморфізм гена Кардіотрофіна-1 у чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась хронічною серцевою недостатністю. Діагностичне та клінічне значення. – 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, 2021.

Дисертаційне дослідження присвячене вирішенню однієї з важливих проблеми сучасної кардіології – покращенню прогнозування та ранньої діагностики гіпертрофії лівого шлуночка та хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії у чоловіків 40-60 років, мешканців Поділля, шляхом вивчення поліморфізму гена кардіотрофіну-1 в положенні rs8046707 та відповідної концентрації кардіотрофіну-1 та мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові, особливостей серцевої гемодинаміки.

У дослідження було залучено 170 осіб чоловічої статі, віком 40-60 років, мешканців Подільського регіону. Серед них 70 осіб групи контролю (без ознак серцево-судинної патології), 50 з гіпертрофією лівого шлуночка на тлі есенціальної гіпертензії та 50 – з есенціальною гіпертензією, що ускладнена хронічною серцевою недостатність. Всім учасникам дослідження вимірювали офісний артеріальний тиск, згідно рекомендацій експертів ВООЗ та ESC/ESH, ACC/AHA, ISH (2016-2020), виконували стандартне ультразвукове обстеження серця, визначали рівні кардіотрофіну-1 та мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) та гену кардіотрофіну-1 в положенні rs8046707 у зразках венозної крові методом полемеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Діагноз есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності встановлювали на підставі

скарг, анамнестичних даних, даних об'єктивного, лабораторного та інструментального методів обстеження згідно клінічних рекомендацій ESC 2016-2018 років, рекомендацій по лікуванню артеріальної гіпертензії ESH та рекомендацій ESC з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) 2016-2019. Інформовану згоду на участь у даному дослідженні підписали усі учасники.

В результаті проведеного дослідження отримані дані, що у групі осіб чоловічої статі 40-60 років, хворих на есенціальну гіпертензію достовірно частіше зустрічаються носії генотипів GA+AA гена КТ-1, такі ж результати отримані і у чоловіків з ХСН ($p<0,05$). Визначено, що у носіїв варіанту генотипів GA+AA гена КТ-1 чоловіків з гіпертрофією лівого шлуночка та ХСН на тлі есенціальної гіпертензії вищі рівні плазмової концентрації КТ-1 ніж у носіїв генотипу GG. У хворих з ЕГ II стадії носіїв варіанту генотипів GA+AA гена КТ-1 відмічалась достовірно частіше обтяжена спадковість з приводу даного захворювання.

В ході дослідження отримані дані, що концентрація КТ-1, так само як і МНП в плазмі крові вища у пацієнтів з ГЛШ, крім того вона є вищою у пацієнтів з ХСН ($p<0,05$). У представників різних вікових груп з ГЛШ на тлі ЕГ та ЕГ, що ускладнена ХСН встановлено різницю середніх рівнів МНП. Під час аналізу плазмової концентрації КТ-1 на відміну від рівнів МНП, достовірної різниці при надлишковій масі тіла та ожирінні та у різних вікових групах не виявлено. Визначено, що у осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням достовірно нижчі рівні МНП в плазмі крові при ХСН.

За допомогою ROC - аналізу розраховані межові рівні КТ-1 в плазмі крові для ранньої діагностики ГЛШ та розвитку ХСН у чоловіків хворих на ЕГ: межовий рівень КТ-1 у плазмі крові вище - $\geq$ 122,895 пг/мл (чутливість-95 %, специфічність-100 %), може бути використаний для ранньої діагностики таких змін міокарда як ГЛШ, а межовий рівень - $\geq$ 303,81 пг/мл (чутливість -

85,7 %, специфічність- 92 %) для скринінгової діагностики розвитку ускладнення ЕГ у вигляді ХСН.

Визначено, що носійство генотипів GA+AA гена КТ-1 у хворих з есенціальною гіпертензією II стадії та есенціальною гіпертензією, що ускладнена хронічною серцевою недостатністю асоціюється з більшими показниками розмірів та об'ємів ЛШ в кінці систоли та діастоли, вищими показниками іММЛШ та товщини стінок ЛШ, та з більш вираженими негативними зсувами діастолічної функції ніж у носіїв генотипу GG гена КТ-1. За допомогою кореляційного аналізу Спірмена виявлена позитивна кореляція КТ-1 в плазмі крові з величинами розмірів ЛШ у осіб з ЕГ II стадії, так само як і у осіб з ХСН.

Сформовано перелік фенотипових рис портрету пацієнта, який можна використати для прогнозування перебігу есенціальної гіпертензії. Розроблено методику за допомогою дискримінантного аналізу, за якою теж можна виявити несприятливий прогноз хвороби.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, ген кардіотрофін-1, пептид кардіотрофін-1, мозковий натрійуретичний пептид.

SUMMARY

Matokhnyuk M.O. Cardiotrophin-1 gene polymorphism in men with essential hypertension complicated by chronic heart failure. Diagnostic and clinical significance. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health" in the specialty 222 - "Medicine". - National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2021.

The dissertation research is devoted to solving one of the important problems of modern cardiology - improving the prognosis and early diagnosis of left ventricular hypertrophy and chronic heart failure on the background of essential hypertension in men 40-60 years, residents of Podillya by studying the polymorphism of the cardiotrophin-1 gene and brain natriuretic peptide in blood plasma, features of cardiac hemodynamics.

The study involved 170 males, aged 40-60 years, residents of the Podillya region: 70 people in the control group, 50 with left ventricular hypertrophy on the background of essential hypertension and 50 - with essential hypertension and chronic heart failure. All study participants were measured office blood pressure, according to the recommendations of WHO and ESC / ESH, ACC / AHA, ISH (2016-2020), performed a standard ultrasound examination of the heart, determined the levels of cardiotrophin-1 and cerebral natriuretic in plasma by enzyme-linked immunosorbent assay and the cardiotrophin-1 gene at position rs8046707 in venous blood samples by polymerase chain reaction (PCR). The diagnosis of essential hypertension and chronic heart failure was established on the basis of complaints, anamnestic data, data of objective, laboratory and instrumental methods of examination according to the clinical recommendations of ESC 2016-2018, recommendations for the treatment of ESH and ESC for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (CHF) 2016-2019. Informed consent to participate in this study was signed by all participants.

As a result of the study, data were obtained that in the group of males 40-60 years old, patients with essential hypertension of varying severity, carriers pool of genotypes GA + AA of the CT-1 gene are significantly more common, the same results were obtained in men with CHF ($p < 0,05$). It was determined that the carriers of the variant GA + AA genotypes of the CT-1 gene in men with left ventricular hypertrophy and CHF on the background of essential hypertension have higher levels of plasma concentration of CT-1 than in the carriers of the GG genotype. Patients with EH stage II of carriers of the GA + AA variant of the CT-1 gene had significantly more frequently burdened heredity for this disease.

With the help of roc - analysis, the limit levels of CT-1 in blood plasma for early diagnosis of LVH and the development of CHF in men with EH of varying severity were calculated: the limit level of CT-1 in blood plasma is higher - $\geq$ 122,895 pg / ml (sensitivity-95%, specificity-100%), can be used for early diagnosis of such myocardial changes as LVH, and the cut-off level - $\geq$ 303.81 pg / ml (sensitivity - 85.7%, specificity - 92%) for screening diagnosis of EH complicated in the form of CHF.

It was determined that the carrier of GA + AA genotypes of the CT-1 gene in patients with EH stage II and EH complicated essential hypertension is associated with higher LV size and volume at the end of systole and diastole, higher LVL and LV wall thickness, and with more pronounced negative diastolic function than in carriers of the GG genotype of the CT-1 gene. Spearman's correlation analysis revealed a positive correlation of CT-1 in blood plasma with the values of LV size in individuals with EH II , the same data were obtained in individuals with CHF. A list of phenotypic features of the patient's portrait has been formed, which can be used to predict the course of essential hypertension. A method has been developed with the help of discriminant analysis, which can also be used to detect an unfavorable prognosis of the disease.

The practical value of the obtained results: determination of the structural organization of the CT-1 gene and its concentration in the blood to assess the

adverse course of essential hypertension, in particular, to the development of chronic heart failure.

Key words: essential hypertension, chronic heart failure, gene cardiotrophin-1, cardiotrophin-1 peptide, brain natriuretic peptide.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Матохнюк М. О., Лиманський О. В., Жебель В. М., Старжинська О.Л. Кардіотрофін-1 як маркер функції та стану міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності / М. О. Матохнюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. - № 1 (23). – С.- 172-177.

2. Матохнюк М. О., Жебель В. М., Кульчевич Л. В., Шевчук О. К. Сучасний біомаркер кардіотрофін-1 у діагностиці стану діастолічної функції міокарда у чоловіків з есенціальною гіпертензією / М. О. Матохнюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. - № 3 (24). – С.- 460-464.

3. Матохнюк М. О., Пашкова Ю. П., Жебель В. М. Фенотиповий портрет есенціальної гіпертензії, як інструмент підвищення ефективності її діагностики та прогресування у чоловіків носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофіна-1 / М. О. Матохнюк // Проблеми екології та медицини. -2020. - №5-6 (24). – С.11-13

4. Matokhniuk M. O., Limanskiy O. V., Maiko O. V., Zhebel V. M, Shevchuk O. K., Palii I. K. Prognostic significance of blood marker of hypertrophy-cardiotrophin-1 when carrying different variants of its gene in men with essential hypertension / M. O. Matokhniuk // Wiadomosci Lekarskie. - 2021. - № 2 (74). P.- 273-277.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Матохнюк М. О., Лиманський О. В., Жебель В. М., Старжинська О.Л. Кардіотрофін-1 як маркер виявлення гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків Подільського регіону, хворих на есенціальну гіпертензію / М. О. Матохнюк // Матеріали XIX національного конгресу кардіологів України (26–28 вересня 2018 р., м. Київ). - 2018. - С.23.

6. Матохнюк М.О., Лиманський О.В., Жебель В.М., Руденко О.В. Плазмові рівні Кардіотрофіна-1 у чоловіків хворих на ЕГ: неускладнену та ускладнену хронічною серцевою недостатністю / М. О. Матохнюк // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (22-23 листопада 2017 р., м. Вінниця).- 2017.– С. 66-67.

7. Матохнюк М.О. Поліморфізм гена кардіотрофіну-1 і рівень його плазмової концентрації у чоловіків- мешканців Поділля з асимптомною есенціальною гіпертензією / М. О. Матохнюк // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» (19 квітня 2019 р., м. Київ). - 2019.- С.42.

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	13
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	22
1.1. Поліморфізм генів людини як можлива основа серцево-судинної патології	23
1.2. Сучасні уявлення про генетичну регуляцію цитокінів при ЕГ та ХСН	27
1.3. Плазмова концентрація Кардіотрофіну-1	31
1.4. Система НУП в патогенезі есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності	40
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ	45
2..1 Клінічна характеристика обстежених осіб	45
2.1.1. Обстежені особи які включені до групи контролю	46
2.1.2. Хворі на есенціальну гіпертензію	46
2.2. Методи дослідження, які використовувалися у роботі	52
2.2.1. Методика визначення генотипу гена кардіотрофіну-1 шляхом полімеразної ланцюгової реакції	52
2.2.2. Методика визначення концентрації кардіотрофіну-1 шляхом імуно-ферментного аналізу	54
2.2.3. Методика визначення концентрації МНП шляхом імуно-ферментного аналізу	55
2.2.4. Методика визначення показників спектру ліпідів	56
2.2.5. Методика визначення глюкози в крові	57
2.2.6. Методика дослідження стану системної та внутрішньосерцевої	

гемодинаміки 58
2.2.7. Методи математичної обробки результатів дослідження 60
РОЗДІЛ 3. ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА КАРДІОТРОФІНУ-1 ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ КАРДІОТРОФІНУ-1 ТА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ЧОЛОВІКІВ ГРУПИ КОНТРОЛЮ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ 61
3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена кардіотрофіну-1 серед чоловіків без ознак серцево-судинної патології 61
3.2. Частота носійства поліморфних варіантів гена кардіотрофіну-1 серед чоловіків без ознак серцево-судинної патології -1 64
3.3. Показники ліпідного обміну і глюкози крові серед чоловіків, представників групи контроля, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1 69
3.4. Рівні КТ-1 та МНП в плазмі крові та показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків без серцево-судинної патології 70
РОЗДІЛ 4. ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ КТ-1 ТА МНП У ЧОЛОВІКІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ХСН, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА КТ - 1 74
4.1. Розподіл частот генотипів гена Кардіотрофін-1 у чоловіків хворих на есенціальну гіпертензію, мешканців Подільського регіону України 74
4.2. Рівень КТ-1 та МНП в плазмі крові серед чоловіків з ЕГ різної тяжкості, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1 78
4.3. Рівні концентрації КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з ЕГ та ХСН при різній масі тіла та нирковій фільтрації 87
4.4. Показники ліпідного обміну і глюкози крові у чоловіків, хворих на ЕГ, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1 91
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ ТА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ЧОЛОВІКІВ З ЕГ II СТАДІЇ ТА

ЕГ ТА ХСН, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА КТ-1 102

5.1. Показники структурно–функціонального стану міокарда та системної гемодинаміки у осіб чоловічої статі з ЕГ 102

5.2. Рівні КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з ЕГ різної тяжкості при різних структурно-функціональних показниках міокарда, носіїв різних варіантів гена КТ-1 111

5.3. Фенотиповий «портрет» пацієнтів з есенціальної гіпертензії 117

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 123

ВИСНОВКИ 135

ПРАКТИЧНІРЕКОМЕНДАЦІЇ. 137

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 138

ДОДАТКИ 156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

АТ- ІІ – ангіотензин ІІ

АТ1-Р – рецептор ангіотензину І першого типу

АТ2-Р - рецептор ангіотензину ІІ другого типу

ВР – відносний ризик

ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ВШ – відношення шансів

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ЕГ – есенціальна гіпертензія

ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

іКДО - індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка

іКСО - індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуно-ферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІХОК – індекс хвилинного об'єму кровотоку

КГЛШ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка

КДО – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка

КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

КСО – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка

КСР – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

КТ-1- Кардіотрофін-1

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

МНП – мозковий натрійуретичний пептид

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПНП –передсердний натрійуретичний пептид

НУП – натрійуретичні пептиди

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СІ - серцевий індекс

СНП – судинний натрійуретичний пептид

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево – судинна система

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТГ - тригліцеридів

УІ - ударний індекс

УО - ударний об'єм

ФВ - фракції викиду

ФК – функціональний клас

ХОК – хвилинний об'єм кровотоку

ХСК - хвороби системи кровообігу

ХС – холестерин загальний

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

А - швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

Е - швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

Е/А - співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка

NYHA – функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів

S – фракція передньо-заднього укорочення лівого шлуночка

SNP - однонуклеотидні заміни (single nucleotide polymorphism)

Та - час пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

Те - час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

TD – час сповільнення фази раннього діастолічного наповнення

ВСТУП

Актуальність теми

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати перше місце у всьому світі за смертністю та інвалідизацією, з них найбільш поширеною є ЕГ. За оцінками ВООЗ щороку помирає 17,9 млн. населення від ССЗ - це 31% від всіх смертей у світі [51]. Згідно даних Європейської асоціації кардіологів поширеність ЕГ серед хвороб серцево-судинної системи у працездатного населення зростає і становить близько 30 - 45%, також зростає відсоток захворівших серед людей старше 60 років і становить близько 60 % [43]. За даними ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, питома вага артеріальної гіпертензії серед хвороб серцево-судинної системи сягає 41,2 %. В Україні спостерігається значний внесок серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань у формування показника тягаря хвороб (DALY): у чоловіків — на 27 %, у жінок — на 33 %, і майже 50 % тягаря цих хвороб пов'язано з підвищеним артеріальним тиском: що потребує реалізації популяційної та індивідуальної стратегій їх профілактики [151].

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є одним із головних проявів ЕГ і основним фактором ризику розвитку більш важкого перебігу хвороби. Як відомо, у міокарді виділяють три морфологічних відділи: м'язовий відділ, що складається з міоцитів, домінуючий тип клітин нормального серця (~ 30% клітин міокарда і ~ 70% від обсягу серцевої тканини); інтерстиціальний - утворений фібробластами та колагеном; та судинний з гладкими м'язами та ендотеліальними клітинами. Збільшення напруги стінки лівого шлуночка - наприклад, спричинене збільшенням гемодинамічного навантаження, при есенціальній гіпертензії - стимулюватиме гіпертрофію міоцитів, утворення колагену та фібробластів, а отже, реконструкцію міокарда з непропорційним збільшенням фіброзної тканини [14,117], що потребує вчасної діагностики для

проведення лікувально-профілактичних заходів. Тому, в останні роки значна увага приділяється біомаркерній діагностиці, зокрема застосуванню визначення представника надсімейства цитокинів інтерлейкіну-6 (IL-6) - Кардіотрофін-1 (КТ-1). Останній розглядається в якості одного із ключових регуляторів процеса гіпертрофії і гіперплазії кардіоміоцитів, КТ-1 також має вплив на інтенсивність апоптозу і чутливості міокарда до ішемії [1]. Крім того, КТ-1 розглядається як біомаркер хронічної серцевої недостатності (ХСН), яка є небезпечним для життя ускладненням ЕГ. Тобто, успіх у своєчасній діагностиці, профілактиці і лікуванні есенціальної гіпертензії, що ускладнена хронічною СН, нерозривно пов'язаний із вивченням механізмів їх виникнення і прогресування [156]. На сьогодні відомо, що інтенсивність згаданих вище патологічних процесів і, відповідно, концентрація біомаркера, що використовується для їх об'єктивізації залежить від поліморфізму кодуючого даний петид гена. Ось чому, КТ-1-пептид, який продукується кардіоміоцитами та серцевими фібробластами в умовах біомеханічного стресу привертає увагу як можливий біомаркер для ранньої діагностики ГЛШ та ХСН ще до розвитку клінічних проявів.

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

Дана робота є фрагментом планової наукової теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ державної реєстрації 0116U005376).

Мета дослідження

Удосконалити ранню діагностику гіпертрофії міокарда при есенціальній гіпертензії та прогнозування розвитку на її тлі серцевої недостатності у осіб чоловічої статі, шляхом визначення носійства поліморфних варіантів гена КТ-1, рівнів плазмової концентрації КТ-1 і мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) та стану внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Завдання дослідження:

1. Дослідити характер розповсюдження різних варіантів гена КТ-1, плазмові рівні КТ-1 та МНП у чоловіків 40-60 років без ознак серцево-судинної патології.
2. Визначити характер розповсюдження різних варіантів гена Кардіотрофіну-1 та відповідних плазмових рівнів КТ-1 і МНП у чоловіків, хворих на есенціальну гіпертензію II стадії та ЕГ з ХСН.
3. Дослідити показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при носійстві поліморфних варіантів гена Кардіотрофіну-1 та співставити їх із значеннями плазмової концентрації КТ-1 та МНП у чоловіків 40-60 років з есенціальної гіпертензією мешканців Подільського регіону України.
4. Запропонувати методику оцінки наявності ГЛШ при ЕГ та прогнозування розвитку ХСН за допомогою біомаркера КТ-1 з урахуванням поліморфізма кодуючого гена і відповідних фенотипових рис пацієнта.

Об'єкт дослідження:

Поліморфізм гена КТ-1 (rs8046707) при есенціальній гіпертензії та ХСН.

Предмет дослідження:

Розповсюдженість поліморфних варіантів гена КТ-1 та відповідні плазмові концентрації КТ-1 та МНП; показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у осіб чоловічої статі 40-60 років, мешканців Подільського регіону України без серцево-судинної патології та при ЕГ II стадії та ЕГ з ХСН.

Методи дослідження:

Для оцінки стану хворих та осіб групи контролю усім особам чоловічої статі виконано загально-клінічне обстеження; лабораторне дослідження: методом полімеразної ланцюгової реакції визначено генотипи гена КТ-1 та методом ферментного імуносорбентного аналізу - концентрації КТ-1 та МНП у плазмі крові; біохімічне дослідження крові – визначення ліпідного та білкового спектру крові, цукру та електролітів крові, рівня сечовини і креатинину; інструментальне обстеження - електрокардіографія, ехокардіографію в доплеровському режимі; статистичну обробку отриманих результатів.

Наукова новизна дослідження:

Вперше отримано дані відносно змін концентрацій КТ-1 в плазмі крові у чоловіків 40-60 років, мешканців Поділля, носіїв поліморфних варіантів кодуючого гена (rs8046707), як у осіб без ознак серцево-судинної патологій, так і хворих на ЕГ II стадії та при ускладнені хвороби у вигляді ХСН.

Встановлено, що у чоловіків, в загальній популяції захворівших на ЕГ, ймовірність розвитку ХСН II А стадії асоціюється з носійством генотипів GA +AA гена КТ-1. Визначено, що у чоловіків, як у представників групи контролю, так і з ЕГ II стадії, плазмова концентрація КТ-1 є вірогідно вищою у носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1, відповідно (92,46 ± 1,54) пг/мл та (272,71 ± 12,57) пг/мл, ніж у гомозигот GG гена КТ-1 відповідно (55,77 ± 2,53) пг/мл та (189,50 ± 9,51) пг/мл ($p<0,05$). При ЕГ, що ускладнена ХСН у носіїв генотипів GA +AA відповідні показники теж вірогідно вищі ніж у чоловіків з генотипом GG.

За допомогою співставлення плазмової концентрації МНП та КТ-1 уточнено наукові дані відносно біомаркерної інформативності рівня КТ-1 при ЕГ II стадії та при ЕГ, що ускладнена ХСН. Показано, що плазмова

концентрація КТ-1 є більш універсальним біомаркером, ніж рівень МНП, тому що не залежить від надмірної маси тіла, ожиріння та віку. У осіб з ХСН на тлі ЕГ плазмова концентрація МНП достовірно нижча у обстежуваних з надмірною масою тіла (185,36 ± 5,40) пг/мл та ожирінням (163,90 ± 4,67) пг/мл ніж у осіб з нормальною масою (203,88 ± 2,09) пг/мл ($p<0,05$). Визначено, що рівень МНП, так само як і у групі контролю, достовірно збільшується з кожним десятиліттям, як у чоловіків з ЕГ II стадії так і при такому ускладненні, як ХСН IIA стадії ($p<0,05$).

Вперше досліджено у хворих на ЕГ асоціацію плазмових рівнів КТ-1 і показників внутрішньосерцевої гемодинаміки при носійстві поліморфних варіантів кодуючого гена (rs8046707). Встановлено, що у осіб з ЕГ II стадії носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 відмічені достовірно вищі показники товщини стінок ЛШ: КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, іММЛШ, ВТС та розміру ЛП ніж у чоловіків носіїв генотипу GG ($p<0,05$).

Розроблено методику орієнтовного визначення носійства певного варіанта генотипу за пороговими рівнями КТ-1 у чоловіків з ЕГ. Її застосування дозволяє визначити носіїв варіанта гена, який входить до пулу генотипів GA+AA і визначає більшу ймовірність розвитку ХСН.

Застосування кластерного аналізу дозволило визначити фенотипові ознаки пацієнта, якому загрожує несприятливий перебіг ЕГ у носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1: старший вік, більша маса тіла, вищі рівні АТ, неад. МЛШ, збільшення розмірів ЛП, ДД, вищі рівні ХС ЛПНЩ та концентрація КТ-1 в плазмі крові.

Практична цінність дослідження:

Розроблено та впроваджено в практику методику застосування плазмової концентрації КТ-1 для виявлення осіб з підозрою на ЕГ та подальшим розвитком ГЛШ, яким в подальшому необхідно провести ультразвукове дослідження серця та в експертних випадках при неможливості

виконання ультразвукового обстеження серця і для виявлення прогностично несприятливого ускладнення, такого як ХСН.

Впровадження результатів дослідження в практику

В клінічну практику консультативного і терапевтичного відділень КНП «ВОСКДРЗН ВОР», кардіологічного відділення Хмельницького обласного серцево-судинного центру (м. Хмельницький) та кардіологічного відділення Житомирського обласного медичного консультативно-діагностичного центру (м. Житомир) впроваджені результати даного дослідження. Результати роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 та кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є науковою працею здобувача. Дисертант особисто визначив напрямок наукового дослідження, аргументував актуальність даного дослідження, провів огляд літератури згідно з обраною темою дисертації, сформулював мету, виконав патентно-інформаційний пошук та обрав обсяг дослідження. Здобувач самостійно здійснив набір осіб у групу контролю та основну групу дослідження та провів їм клінічне обстеження. Самостійно була сформована база даних, здійснена статистична обробка отриманих результатів. Разом з науковим керівником проведено узагальнення та аналіз даних дослідження та сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні аспекти дослідження представлені на науково-практичних конференціях:

XIX національний конгрес кардіологів України (26–28 вересня 2018 р., м. Київ), науково-практичній конференції молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» (19 квітня 2019 р., м. Київ).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, із них: 4 статті, з яких 1 входить до наукометричних баз Scopus та Web of Scienece, та

до переліку країн Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР), решта 3 – у провідних фахових виданнях України. Результати роботи представлені у 3 тезах доповідей.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 162 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Хвороби системи кровообігу займають провідне місце у структурі захворюваності та смертності (ХСК) і становлять одну із провідних проблем сучасної системи охорони здоров'я. Протягом останніх десятиліть ХСК в Україні продовжують зростати, так показник смертності від ХСК в Україні підвищився в 1,7 рази, тоді як у провідних країнах, навпаки, знизився [115,140]. Необхідно відмітити, що у чоловіків працездатного віку це є однією з причин смертності [140]. ХСК виникають внаслідок порушення діяльності серця і кровоносних судин. До даної групи захворювань відносяться: ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання, підвищений артеріальний тиск (АТ), хвороба периферичних артерій, вродженні і набуті вади серця і серцева недостатність (СН) [126]. Тому, їх профілактика та лікування передбачає врахування патофізіологічних механізмів впливу різноманітних факторів ризику, раннє виявлення та корекція яких, дозволить покращити кардіоваскулярний прогноз. Збільшується доказова база того, що взаємодія генетичних факторів і факторів середовища грає провідну роль в розвитку мультифакторних захворювань включаючи есенціальну гіпертензію (ЕГ) [52].

1.1 Поліморфізм генів людини як можлива основа серцево-судинної патології

По данним аналіза генома людини GWAS (genome-wide association studies), ідентифіковано та репліковано генетичні варіанти дії на артеріальний тиск (АТ) в 107 локусах. З них 24 були пов'язані з систолічним артеріальним тиском (САТ), 41 - з діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) і 42 - з пульсовим тиском, багато з них були асоційовані більш ніж з однією ознакою. Також, 27 з перевірених локусів виявили асоціацію з іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), у тому числі коронарною артеріальною

хворобою та інфарктом міокарда (ІМ), а також серцево-судинними факторами ризику. Подальший аналіз експресії 76 досліджуваних генів показав, що вони присутні у судинних гладком'язевих клітинах, аортальних фібробластах і ендотеліальних клітинах, що вказує на те, що більшість генів пов'язані з тканинами і клітинами які важливі в регуляції серцево-судинної системи [66].

Найбільш частими змінами структури генів є поліморфізм одиничних нуклеотидів (англ. single-nucleotide polymorphism, SNP). Саме SNP особливо важливий для молекулярної діагностики хвороб. Генетично кожна людина володіє унікальною послідовністю нуклеотидів, яких близько 3 мільярдів пар в хромосомах. Вчені вважають, що геном кожної людини містить приблизно 25 000 генів. Мутації чи зміни у будь-якому з цих генів можуть призвести до хвороби, інвалідності чи скорочення тривалості життя і в деяких випадках, можуть виникнути спонтанно, внаслідок негативної дії фізичних, хімічних чи біологічних факторів навколишнього середовища. Ці генетичні відмінності стали значним внеском в індивідуальні особливості розвитку захисних реакцій і схильності до цілого ряду захворювань. Поліморфізм одиничних нуклеотидів (SNP) - це потужні генетичні маркери, які все частіше використовуються в популяційних генетичних дослідженнях [37,80]. Більшість SNP не впливають на здоров'я або розвиток. Однак, деякі з них є важливими при вивченні здоров'я людей, а саме в прогнозуванні сприйнятливості до факторів навколишнього середовища, ризику розвитку специфічних захворювань та реакції людини на певні ліки [74].

Очевидно, що існує високо інтегрована генетико-фізіологічна система, яка включає велику кількість взаємодіючих генів, які приймають участь в регуляції артеріального тиску. Основні механізми регуляції артеріального тиску: нервові (зі сторони симпатичних і парасимпатичних відділів нервової системи), ниркові (регуляція водно-електролітного балансу), гуморальні (регуляція такими гормонами, як натрійуретичний пептид, адреналін, ангіотензин, альдостерон та інші) та локальні (регулятори судинного тонусу -

оксид азоту, ендотелін) [123]. Складна і багаторівнева система контролю АТ, дійсно потребує наявності великої генетичної бази, яка в свою чергу визначає функцію всіх регулюючих систем. Тому, можливе твердження того, що майже всі гени приймають участь в регуляції АТ, але вплив всіх генів різний і деяких з них настільки незначний, що виявити його майже неможливо. Але є й такі гени, мутації яких призводять до змін АТ [82].

Протягом багатьох десятиліть значну увагу у розвитку серцево-судинних захворювань, а саме у патогенезі ЕГ приділяють ролі ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС). На даний момент відомо про два основні компоненти - тканинний і системний. Циркулюючі ланки системної РААС забезпечують швидкий короткочасний контроль та регуляцію АТ і гемодинаміки при гіпертензивних кризах, гострій серцевій недостатності тощо. Дія тканинної РААС аутокринно/паракринна, і призводить до таких гемодинамічних ефектів як вазоконстрикція та вазодилятація, та відповідає за довготривалі ефекти на рівні органів [44,109]. Активація компонентів тканинної РААС пов'язана із структурно-функціональними змінами судин і серця, зокрема гіпертрофією та фіброзом [134]. Клітини юкстагломерулярного апарату нирок синтезують фермент ренін, який в свою чергу каталізує неактивний пептид ангіотензиноген, з подальшим перетворенням в ангіотензин I (АТ I). За допомогою ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) відбувається трансформація АТ I в АТ II. Хоча дослідження участі РААС в патогенезі ЕГ багаточисельні, але вони вивчали лише поодинокі гени [142].

Ген REN (ренін) розміщений на довгому плечі 1-ої хромосомі в локусі 1q32, містить 9 екзонів, поліморфізм якого полягає у заміні цитозину на тимін (C344T). Проведена невелика кількість досліджень участі гена реніна в розвитку ЕГ. Отримані суперечливі дані свідчать про необхідність подальшого вивчення даного гена [2].

В літературі останніх років значна увага приділяється одному з найбільш вивчених генів ефекторів РААС - гену ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Результат діяльності якого полягає в синтезі АТ-II та катаболізму брадикініну – пептидів, які приймають участь у регуляції АТ. Ген кодуючий АПФ розташований на довгому плечі сімнадцятої хромосоми (17q 23). Основний поліморфіз визначається в наявності (insertion, I) чи відсутності (deletion, D) 287 фрагментів ДНК в 16-му інтроні гена і визначається як I/D-поліморфізм. Високі рівні циркулюючого АПФ та висока активність тканьового ферменту асоціюється з наявністю D-алелі [122]. Є дані, які свідчать про зв'язок даного поліморфізму та гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з ЕГ в угорській [86] та індійській популяціях [47].

Велику увагу наукової спільноти привертає ген АТ-II - основний ефектор специфічних рецепторів РААС. На даний момент одними з найбільш досліджених є рецептори першого та другого типу (АТ1-Р та АТ2-Р) [73,104]. Виявлено, що основні гіпертензивні та проліферативні ефекти РААС діють через АТ1-Р, які розміщюються на мембранах гладком'язових клітин серцево-судинної системи, ниркових судин, в корі надниркників, головному мозку. При активації АТ1-рецепторів судин виникає вазоспазм, проліферація гладком'язових клітин і потовщення судинної стінки [57]. Ген АТ1-Р розміщений на довгому плечі третьої хромосоми 3q21-25. Визначений найбільш клінічно значимий в розвитку ЕГ поліморфізм, який полягає у заміні аденіну на цитозин (A1166C) [29,14]. На сьогодні описаний зв'язок поліморфізму АТ1-Р з ЕГ у жителів Норвегії, Франції, Росії, Японії, Індії та України [20,27,133]. Серед мешканців Полтавщини, встановлено, що у осіб хворих на есенціальну гіпертензію, частіше зустрічаються генотипи АС та СС ніж АА поліморфізму (A1166C) гена АТ1-Р у порівнянні із особами без серцево-судинної патології [136]. Схожі дані отримані співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова серед осіб чоловічої статі, хворих на есенціальну гіпертензію,

мешканців Вінниччини. Доведена достовірно більша розповсюдженість генотипів АС та СС поліморфізму (А1166С) гена АТ1-Р та виявлена асоціація у формуванні систолічної та діастолічної дисфункції міокарда та подальшим формуванням ХСН саме у носіїв генотипу АС [135].

Найбільш вивченим представником РААС є ген альдостеронсинтази. Як відомо, альдостеронсинтаза є основним ферментом в синтезі альдостерона і кодується геном CYP11B2. На даний момент найбільш досліджений поліморфізм гена CYP11B2 - заміна цитозина на тимін в 344-му положенні. Встановлено, що носійство генотипу ТТ асоціюється із підвищенним рівнем альдостерону та реніну – альдостеронової активності в плазмі, розвитком ЕГ, порушенням діастолічної функції ЛШ у пацієнтів із ЕГ [124,129].

Не менш важливим представником ефекторів РААС є білок-ангіотензиноген (АТГ), ген якого знаходиться на короткому плечі першої хромосоми (1q42-1q 43). На даний час досліджено лише кілька варіантів гена АТГ, проте визначені два найбільш значимі поліморфізма які пов'язані із збільшенням рівня ангіотензиногену у плазмі крові та гіпертонією, а саме М174Т та М235Т (заміна метіоніну на триптофан у положенні 174 та 235) [101,112,127]. Оскільки, ген АТГ мало досліджений, а отримані дані суперечливі, це не дає можливість повною мірою вважати даний структурний поліморфізм значимим фактором виникнення або прогресування захворювань ССС [90,101].

1.2. Сучасні уявлення про генетичну регуляцію цитокінів при ЕГ та ХСН.

Останнім часом досить велику увагу приділяють патогенетично значимим поліморфізмам САС та РААС у розвитку ССЗ. Каскад цитокінів в свою чергу теж знаходиться під певним генетичним контролем. Разом з тим, результати клінічних та експерементальних досліджень вивчення зв'язку цих генів і патогенетичних змін серця при ЕГ протирічні [125].

Одним з представників сім'ї цитокінів який приймає участь у розвитку серцево-судинних захворювань є ген Інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Ген ІЛ -6 знаходиться на хромосомі 7p21 і містить 5 экзонів і 6 інтронів з кодуючою послідовністю 1,3 kb. Ряд досліджень показав зв'язок між поліморфізмом ІЛ -6 в положенні 572 C>G і ЕГ. Отримані результати довели, що алель G частіше зустрічається у хворих з ЕГ, ніж в групі контролю. Вчені припустили, що саме носійство поліморфізму 572 C>G гена ІЛ-6 - може бути асоційоване з розвитком гіпертонії [63]. В російській популяції проведене дослідження іншого поліморфізма гена ІЛ-6 в положенні С-174G (заміна нуклеотида гуаніна на цитозин в регуляторной ділянці гена). У здорових носіїв генотипа G/G полиморфного локуса С-174G (rs1800795) гена ІЛ-6 виявлений підвищений рівень експресії цитокіна в порівнянні з носіями С/С (5,8±0,3 пг/мл і 4,9±0,2 пг/мл, відповідно, $p<0,05$). У осіб без ХСН, з генотипом С/G, рівень ІЛ-6 (5,5±0,5 пг/мл) достовірно не відрізнявся від носіів генотипов С/С і G/G. У пацієнтів з ХСН по відношенню до контрольної групи частота зустрічаємості алелі G (62,6% проти 48,9) генотипа G/G була вищою (39,0% проти 22,8%). Алель С і генотип С/С, напроти, зустрічались частіше в контрольній групі в порівнянні з хворими з ХСН. Таким чином, алель G і генотип G/G є факторами підвищеного ризику розвитку ХСН [141]. Але є і протилежні дані отримані в дослідженнях проведених серед популяції азіатів та кавказців. Визначено, що поліморфізм гена ІЛ -6 (rs1800795) не пов'язаний з ризиком виникнення ЕГ [85]. Дані результати досліджень відрізняються можливо через те, що дослідники не враховували вік, стать, фактори навколишнього середовища.

Особливий інтерес для науковців представляє член сім'ї ІЛ-6-ген Кардіотрофін-1 (КТ-1). Ген людини розташований на шістнадцатій хромосомі в положенні 16p11.2, складається з чотирьох екзотів, які кодують білок, що складається з 201 амінокислоти [77].

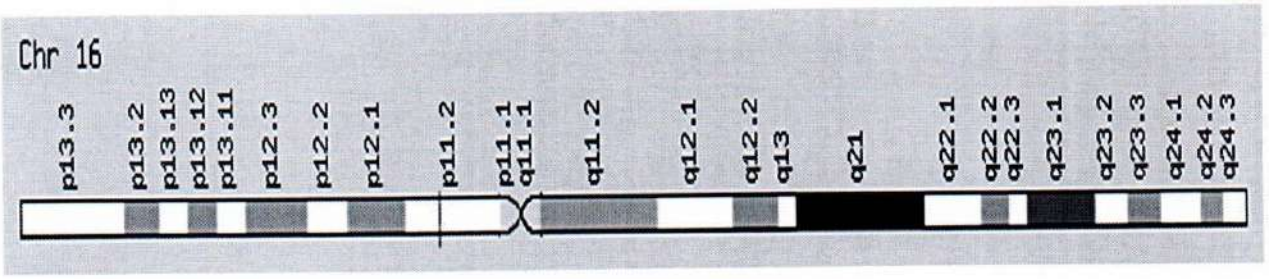

Рис 1. [Адаптовано з Genecard]

В 2010 році Robador, та співробітники дослідили поліморфний варіант гена КТ-1 в позиції 1742 (C/G) (інтрон 1, rs11862962) і 6662(C/G) (3, нетранслюєма ділянка rs1046276). Результати дослідження вказують на те, що поліморфізм 1742 (C / G) гену людини КТ-1 пов'язаний з ГЛШ при ЕГ та, що генотип GG може мати захисну роль. Аналіз концентрації КТ-1 в зразках плазми показав, що в групі без ЕГ у носіїв генотипу GG значно нижчі плазмові рівні (147,1 × 10,5 фмоль / мл, n = 43), ніж у носіїв генотипів CC / CG (187,1 × 4,8 фмоль / мл, n = 638). Така ж закономірність спостерігалась і в групі з ЕГ- GG: 137,1 × 24,3 фмоль / мл, n = 10; CC / CG: 197,17,1 фмоль / мл, n = 258 [41,97]. В 2014 році Stefan Z. Lutz та спів. в німецькій популяції дослідили найбільш значимий поліморфізм гена КТ-1, який полягає в заміні гуаніна на аденін в положенні rs8046707. Дослідники виявили, що даний поліморфний варіант гена пов'язаний з інсулінорезистентністю, яка як відомо, є одним із провідних факторів у патогенезі ЕГ [115].

Ще одним представником даної сім'ї є трансформуючий фактор росту бета -1 (ТРФ бета-1). Ген ТРФ бета-1 розташований на 19 хромосомі в положенні 19q13.2. Найбільш клінічно значимий поліморфізм - заміна тиміну на цитозин в положенні 869 (869T/C), який пов`язують із змінами активності ТРФ бета-1 у формуванні ЕГ. У дослідженні проведеному серед китайської популяції встановлено, що поліморфізм 869 T/C гена ТРФ бета-1 у осіб жіночої статі пов`язан з рівнем АТ. Результати даного дослідження показують, що алель С і генотип СС асоціюється з виникненням ЕГ у жінок. Подібні результати отримані і в мета-аналізі Wenquan Niu (2011), а саме, що

поліморфізм гена ТРФ бета-1 869T/C приймає участь у виникненні ЕГ. Дослідник встановив, що серед 6151 особи, які приймали участь у дослідженні, у носіїв генотипу СС на 62% частіше виникає ЕГ ніж у носіїв ТТ гена ТРФ бета-1 869T/C. Дане дослідження показало, що ген ТРФ бета-1 може бути генетичним маркером ЕГ [71].

Одним із генів кандидатів цитокіного каскаду для діагностики СН є ген фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α). Він розташований на шостій хромосомі в положенні 6p21.33. На даний момент в промоторній ділянці гена описані 4 поліморфізма, а саме заміни гуаніна на аденін в положенні: 376 G/A, 308 G/A, 238 G/A і 488 G/A. Серед них найбільшу цікавість викликає поліморфізм 308 G/A, локалізований в промоторній ділянці гена. Наявність гуаніна визначає звичайну (часто зустрічаєму) алель, а заміна G на A в позиції 308 представляє собою дику алель, яка є більш сильним активатором транскрипції з 6-7 кратним підвищенням індукуємого рівня транскрипції гена ФНП-α [113]. В дослідженнях проведених російськими науковцями у пацієнтів з СН показано, що частота зустрічаємості алелі G і генотипа G/ G була достовірно вища, а частота алелі А була достовірно нижча ніж у групі контролю. Можна зробити висновок, що алель G і генотип G/ G є факторами ризику СН [119]. В Україні також проводилось дослідження поліморфізму гена ФНП-α 308G/A у пацієнтів з СН зі збереженою ФВ та з ЦД і без нього. Отримані дещо суперечливі дані - в загальній популяції пацієнтів з СН з збереженою ФВ частота 308 G і 398A алелей гена ФНП-α складала 0,88 % і 0,12 %, у пацієнтів з СН з збереженою ФВ без ЦД- 0,83 % і 0,17 %. Частота поліморфізму 308 G/A гену ФНП-α при СН з збереженою ФВ не відрізнялась у пацієнтів з наявністю ЦД 2 типу чи без нього. У пацієнтів з СН з збереженою ФВ було виявлено, що носійство алелі А може розглядатись як прогностично неблагоприємний фактор розвитку і прогресування СН з збереженою ФВ [113]. Вищезгадані поліморфізми, як показано асоційовані з певними змінами

функцій міокарда і можуть впливати на концентрацію біоречовин, які на сьогодні розглядаються в якості біомаркерів.

1.3 Плазмова концентрація Кардіотрофіну-1

Ремоделювання міокарда у хворих на ЕГ є фактором наростання захворювання та несприятливого прогнозу. Структурно-функціональні зміни міокарда відбуваються не лише під впливом стійкого та тривалого підвищення АТ, а й залежать від таких факторів як: ожиріння, активація цитокінів, адипокінів, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція [116]. Складні механізми, які відповідають за структурне ремоделювання міокарда, та сприяють еволюції аж до СН у хворих на ЕГ з ГЛШ, вимагають використання всебічного підходу для короткотермінованої й довготермінової стратифікації ризику, оцінки прогнозу пацієнтів [105].

Одним із пріоритетних напрямків у боротьбі з поширеністю та захворюваністю на ЕГ та ХСН є розробка принципово нових методів ранньої діагностики, які базуються на використанні біомаркерів [15]. Біомаркери зазвичай представляють біохімічні зміни на рівні тканини або організму, тому вони пов'язані з біологічними або патологічними процесами. Проте, клінічні результати цих процесів з точки зору біомаркерів як індикаторів захворювання можуть бути різними [108]. В останні роки велика увага приділяється пошуку нових біомаркерів-предикторів розвитку серцево-судинних захворювань та вражень серця. Останні мають унікальну роль у прогностичній оцінці пацієнтів з ЕГ, оскільки їх рівень може змінюватися задовго до появи ознак явного серцево-судинного захворювання і їх концентрація може бути асоційована із SNP поліморфізмом генів, які приймають участь в їх синтезі та екскреції [102].

В останні роки публікується багато експериментальних і клінічних робіт, присвячених значенню представників сімейства цитокінів-інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) у ремоделюванні міокарда ЛШ в умовах гіпертензії

[130]. Одним із представників родини ІЛ-6 є Кардіотрофін-1 (КТ-1). КТ-1, як і всі члени родини ІЛ-6, реалізує свою біологічну дію через унікальну рецепторну систему, яка складається з фактора глікопротеїна 90 (LIF - рецептор фактора інгібування лейкоза) і загального перетворювача сигналів, глікопротеїна 130 (gp130) на поверхні клітин. Зв'язування КТ-1 з його рецептором виділяє каскад сигнальних процесів, за допомогою яких він реалізує свої внутрішньоклітинні ефекти [56,76]. Серед них велику увагу приділяють: Янус-кіназі / перетворювачу сигналу і активатору транскрипції (JAK / STAT), мітоген-активованій p42/44 протеїнкіназі (MAPK), яка також відома як позаклітинний рецептор кінази-1/2 (ERK1/2) та фосфатидилинозитол 3-OH-кінази (PI3K)/Akt шлях. Активація шляху JAK / STAT викликає фосфорилювання тирозину STAT3, внаслідок чого його димеризації і транспортуванню до ядра, де він може активувати цілі гени [9,10,59]. Шлях JAK / STAT проявляє кардіопротекторні ефекти шляхом захисту від доксарубіцин-індукованої та післяпологової кардіоміопатіях, від ішемічного та окислювального стресу, як наслідок оксигенація тканин підчас реперфузії і контроль метаболізма інтерстиціального коллагена зі зменшенням серцевого фіброза [57]. Гіпертрофічний ефект КТ-1, по суті, опосередковується STAT3, і негативно регулюється ERK1/2. Взаємодія між STAT3 і ERK1/2 в КТ-1-індукованій сигналізації вносить свій внесок в розвиток гіпертрофії серця [96,107]. КТ-1 сприяє виживанню міоцитів серця за допомогою активації антиапоптозного сигнального шляху- MAP-кінази, в той час як гіпертрофія міоцитів, індукована за участю КТ-1 може бути опосередкована, як вказувалось вище, альтернативними шляхами. КТ-1 активує також ядерний фактор транскрипції NF-kB (NF-kappaB) [92]. Рис.2.

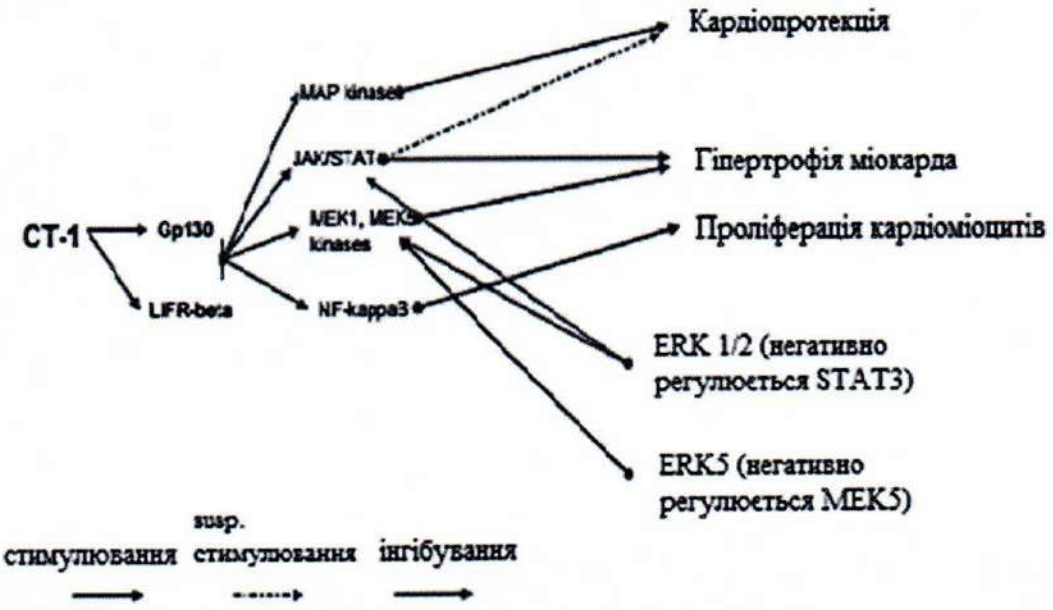

Рис. 2. [Механізми трансдукції сигналу і біологічні ефекти КТ-1, адаптовано з David Stejskal, 2008].

В 90-х роках минулого століття Pennica і співавтори виявили, що КТ-1 здатний викликати гіпертрофічний ріст у неонатальних кардіоміоцитах in vivo [76]. Подібні дані отримані у дослідженні проведеному Takahashi N. і ін. а саме, що КТ-1 може стимулювати гіпертрофію у кардіоміоцитах новонароджених щурів через мало досліджений MEK5-ERK5 шлях [53,55,123]. Важливими компонентами процесу прогресування хвороби, що призводить до розвитку СН, ймовірно, є збільшення проапоптотичних сигналів та смерть шлуночкових міоцитів in vivo [48]. Суперечливі результати, представлені вище, в основному підтверджують, що необхідні подальші дослідження для визначення різних запускаючих КТ-1 шляхів.

КТ-1 виявляє широкий спектр різних біологічних ефектів. Експресія КТ-1 в тканинах не обмежується серцем. КТ-1 також експресується в адипоцитах, скелетних м'язах, яєчниках, товстій кишці, простаті та яєчках, нирках та легенях [3,45]. Концентрація КТ-1 в плазмі крові підвищується не лише при серцево-судинних захворюваннях, таких як ЕГ, СН, ІМ, клапанній хворобі серця, а й при захворюваннях нирок та метаболічному синдромі. [70].

КТ-1 представляє собою індукований стресом цитокін, який вивільняється клітинами у відповідь на потенційно шкідливі стреси. Багато досліджень показало, що виділення даного пептиду регулюється в кардіоміоцитах і не кардіоміоцитах за допомогою ряду факторів стресу, включаючи механічні (тобто механічне розтягнення), нейрогуморальні (ангіотензин-II, альдостерон, норепінефрин, урокортін, і фактор роста фібробластів-2) і метаболичні (глюкоза і інсулін) і гіпоксичні фактори [30,100].

Кардіопротекторні ефекти КТ-1 реалізуються за рахунок збільшення виживаності клітин при ішемічно-реперфузійних ушкодженнях та протидії ініціації апоптозу [57]. У дослідженні проведеному на культурі кардіоміоцитів наявність КТ-1 при стимуляції ангіотензином-II та активними формами кисню достовірно знижувала інтенсивність апоптоза серцевих міоцитів [31], що свідчить про те, що ефекти КТ-1 мають антиапоптичну направленість через активацію мітоген-активованої протеїнкінази. Також кардіотрофін-1 приймає активну участь та є важливим регулятором енергетичного обміну, метаболізму ліпідів та глюкози [69]. Наявність дефіциту кардіотрофіну-1 у мишей сприяє розвитку вісцерального ожиріння, гіперінсулінемії, проатерогенної дісліпідемії – фенотип, якої нагадує метаболічний синдром людини [97,98].

Лікування за допомогою КТ-1 є корисним в експериментальних моделях-тварин з серцево-судинними захворюваннями. КТ-1 захищає серце та головний мозок від ішемічного пошкодження. Отриманні дані свідчать, що саме КТ-1 відіграє важливу роль в регуляції діяльності серця [22].

Вперше Hanae Konii і співавтори дослідили стимулюючий вплив КТ-1 на формування пінистих клітин, міграцію і проліферацію гладких м'язів судинної стінки in vitro і розвиток атеросклеротичних уражень у аполіпопротеїн Е-дефіцитних (ApoE - / -) мишей in vivo. Встановлено високі рівні КТ-1 в ендотеліальних клітинах і макрофагах як у людей, так і у

аполіпопротеїн Е-дефіцитних мишей. Дослідники виявили те, що КТ-1 прискорює розвиток атеросклеротичних уражень, стимулюючи утворення інфламасоми пінистих клітин, пов'язаних з CD36 і ацил-КоА: регуляцію холестерин ацилтрансферази-1 в макрофагах і продукцію колагену-1 гладком'язовими клітинами судин [46].

В дослідженні проведеному Ibrahim Altun та співробітниками серед пацієнтів з фібриляцією передсердь встановлено вищі рівні КТ-1 плазмі крові у осіб з ФП в порівнянні з групою контролю (0,94 ± 0,32 пг / мл проти 0,30 ± 0,12 пг / мл (p <0,001). У пацієнтів з рецидивом ФП і без рецидиву спостерігалась різниця концентрації пептиду (1,08 ± 0,37 проти 0,82 ± 0,16 пг / мл, p = 0,02). Крім того, у пацієнтів з рецидивуючою ФП були більш високі рівні КТ-1 в плазмі крові через 6 місяців, ніж у пацієнтів з ФП без рецедиву (1,00 ± 0,40 проти 0,71 ± 0,23 пг / мл). На основі проведеного дослідження дослідники зробили висновки, що КТ-1 може бути потенційним предиктором ризику розвитку ФП [7]. Виживання м'язових клітин серця відіграє важливу роль у підтримці нормальної функції серця і, можливо, в серцевому розвитку. Дорослі клітини серцевого м'яза, як вважають, термінально диференційовані. Таким чином, вони втратили свою проліферативну здатність і необоротна травма серця може призвести до утворення рубців і можливого зниження глобальної функції серця. Важливо відзначити, що КТ-1 здатний стимулювати як проліферацію так і виживання зародкових або неонатальних кардіоміоцитів при дуже низьких концентраціях [78].

Talwar S. дослідів профіль плазмової концентрації КТ-1 у пацієнтів які перенесли ГІМ. При порівнянні з групою контролю (29,5 ± 3,6 фмоль / мл) концентрація КТ-1 підвищувалась у пацієнтів після ГІМ через 14-48 год. (108,1 ± 15,1 фмоль / мл), 49-72 год. (105,2 ± 19,7 фмоль / мл) , 73-120 год. (91,2 ± 14,9 фмоль / мл) і 121-192 год. (118,8 ± 22,6 фмоль/мл) (p <0,0001). Рівні пептиду були вищі у пацієнтів з ІМ передньої стінки ЛШ ніж у пацієтів з ІМ задньої стінки ЛШ. В результаті даного дослідження можна розглядати

КТ-1, як цитокін який грає захисну роль і можливо має цитопротекторні ефекти при гострих та хронічних серцево-судинних пошкодженнях. Дослідження плазмової концентрації КТ-1 проведене у пацієнтів з ГІМ в перші 24 години показало, що рівні пептиду у пацієнтів з ГІМ при поступленні 615,279 ± 5,109 пмоль/л були значно вищі ніж у контрольній групі 534,767 ± 6,750 пмоль/л (p = 0,001). Під час дослідження встановлено кореляцію між плазмовими рівнями КТ-1 і ЕГ. Визначено, що високий рівень пептиду в плазмі крові у пацієнтів з ГІМ свідчить про гіперкоагуляційний стан, який не пов'язаний з традиційними факторами ризику серцево-судинних захворювань [42]. Ще одне дослідження проведене у пацієнтів з ГІМ показало, що рівні концентрації КТ-1 і NT-proBNP в плазмі крові були значно вищі у пацієнтів у яких розвинулась СН і які померли. Дослідники припустили, що використання комбінації КТ-1 і NT-proBNP більш інформативне при прогнозуванні смерті чи розвитку СН після ІМ, ніж одного із маркерів [42].

Механічне розтягування кардіоміоцитів підвищує експресію КТ-1 і активує JAK / STAT шлях, забезпечуючи цим потенційну роль КТ-1 у відповідь на гемодинамічне перевантаження. Серцеві фібробласти теж у великій кількості продукують КТ-1 [93]. Вперше збільшену експресію генів КТ-1 відмічено в моделях на тваринах із серцевою недостатністю [77]. У людей з ХСН теж були відзначені збільшенні циркулюючі рівні КТ-1 [110].

КТ-1 експресується в передсердних та шлуночкових кардіоміоцитах. У дослідженні проведеному на мишах визначено, що дефект в gp130 компоненті КТ-1 рецептора може сприяти погіршенню скоротливої функції серця при хронічній серцевій недостатності, сприяючи апоптозу та дилатації шлуночків. Крім того, КТ-1 був виявлений у шлуночках генетично гіпертензивних щурів [77].

В дослідженні проведеному Takayoshi Tsutamoto та співавторами встановлено, що концентрація пептиду в крові змінюється у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП). Результати цього дослідження

демонструють, що рівень КТ-1 в плазмі крові зростає в залежності від тяжкості ХСН у пацієнтів із ДКМП порівняно з групою контролю. Крім того, рівень КТ-1 у плазмі крові корелює з індексом маси ЛШ у пацієнтів із ДКМП, тому можна припустити, що КТ-1 відіграє важливу патофізіологічну роль в ремоделювання та / або гіпертрофії ЛШ у пацієнтів із ДКМП [87]. Подібні дані отримані Lorenzo Monserrat та інш. у іспанській популяції, серед осіб з гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП). Концентрація КТ-1 в плазмі крові підвищується у пацієнтів з ГЛШ як при ДКМП так і при ГКМП [68]. Оскільки результати отримані дослідниками відображають асоціацію між рівнем КТ-1 в плазмі крові та тяжкістю гіпертрофії ЛШ, це може слугувати для оцінки важкості захворювання у цих пацієнтів [121]. У дослідженні проведеному серед мешканців Турції встановлено, що незалежно від статі у осіб з діастолічною серцевою недостатністю реєструвався значно вищий рівень даного пептиду ніж в групі контролю [19].

В дослідженні проведеному Gkaliagkous E. серед пацієнтів з нелікованою ЕГ та контрольною групою встановлено, що у пацієнтів з нелікованою ЕГ спостерігались значно вищі рівні даного пептиду, ніж у волонтерів з нормальним тиском ($p<0,001$). Крім того, рівні КТ-1 позитивно корелювали з офісним та амбулаторним АТ [32].

В мета-аналізі проведеним Kangxing Song і співавторами, визначено, що у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка та ЕГ, а також СН спостерігаються більш високі рівні КТ-1 в плазмі крові, ніж у осіб без серцево-судинної патології, а найвищій рівень пептиду в плазмі крові виявлен у осіб з ГЛШ і СН. Таким чином, КТ-1, на думку Kangxing Song і співавторів, може служити в якості біомаркера тяжкості хвороби серця у хворих на ЕГ [87]. По даним клініко-експерементального дослідження проведеного в Україні, висока концентрація КТ-1 в міокарді гіпертензивних щурів з експерементальним діабетом може виступати, як один із протективних факторів апоптозу кардіоміоцитів [121]. Також науковці визначили плазмові

рівні циркулюючого КТ-1 у чоловіків з ЕГ і порушенням вуглеводного обміну. У хворих було зафіксовано прогресивне підвищення концентрації цього маркера залежно від тяжкості порушення метаболізму глюкози. У пацієнтів з ЕГ без порушень метаболізму глюкози плазмова концентрація була 176,1 пг/мл, в групі з ЕГ і інсулінорезистентністю (ІР)- 282,2 пг/мл, при ЕГ та порушенні глікеміі натще (ПГН)- 380 пг/мл, у пацієнтів з ЕГ та вперше діагностованим ЦД- 558,5 пг/мл. Встановлено, що наявність порушення метаболізму глюкози асоціюється з підвищеним рівнем КТ-1 в плазмі крові у хворих з ЕГ. У гіпертензивних щурів також вміст КТ-1 в 3,15 раз вище, ніж у нормотензивних, і в 2,66 раз вище, ніж в групі без ЦД. У хворих з коморбідною патологією при наявності ГЛШ та ураженні сонних артерій і мікроальбумінурією реєструються найвищі рівні КТ-1 [75]. Більше того, рівень КТ-1 підвищується при ожирінні та метаболічному синдромі, що припускає, що КТ-1 може бути новим маркером при ожирінні та супутніх захворюваннях. Нещодавні дослідження показали, що КТ-1 є ключовим регулятором енергетичного гомеостазу, а також метаболізму глюкози та ліпідів [38,58]. Подібні дані отримані C. Natal та інш., які встановили наявність експресії КТ-1 у фрагментах абдомінальної жирової тканини, отриманій під час оперативного лікування ожиріння. Також визначили, що рівень циркулюючого КТ-1 достовірно вищий у хворих з метаболічним синдромом. Дослідники виявили пряму залежність між рівнем глюкози та КТ-1. In vitro на культурі жирової тканини було встановлено, що глюкоза має стимулюючий вплив на експресію КТ-1 [1,58]. У дослідженні проведеному серед населення Китаю отримано дещо суперечливі результати, у пацієнтів без ЦД у яких була надлишкова вага або ожиріння відмічались нижчі плазмові рівні пептиду ніж у пацієнтів з нормальною вагою. Дослідники пояснюють це тим, що це перше дослідження в якому визначались плазмові рівні у пацієнтів з надлишковою вагою або ожирінням без гіперглікемії [38,58].

В серії дослідженнь, проведених Лопес і спів., вони прийшли до висновку, що КТ-1 є більш чутливим і специфічним біомаркером ніж NT-pro BNP для виявлення неадекватності маси ЛШ та дисфункції ЛШ при ЕГ. Було також показано, що підвищення рівня КТ-1 в плазмі представляє собою більш ранню стадію того ж нейрогуморального каскаду, що призводить до підвищення рівня МНП [12]. У дослідженнях проведених Atac Celik та співробітниками у пацієнтів з діастолічною СН відмічались вищі рівні КТ-1 і NT-pro BNP в плазмі крові у пацієнтів з діастолічною СН, ніж у пацієнтів без діастолічної дисфункції. Встановлена позитивна кореляція між КТ-1 і NT-pro МНП [76]. Дані результати підтвердженні і у дослідженнях проведених Talwar S.. Таким чином, визначення КТ-1 в плазмі крові, як вважають дослідники, є першочерговим у відборі пацієнтів з ЕГ для подальшого ехокардіографічного обстеження щоб підтвердити наявність ГЛШ. В той же час результати показують, що існує розбіжність думок відносно концентрації МНП і ГЛШ [77]. В дослідженнях проведених Старжинською О.Л. та Пашковою Ю.П. серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, встановлено, що МНП - маркер діастолічної дисфункції при збереженій фракції викиду [137]. Враховуючи цей факт стає цікавим дослідити рівні КТ-1 і МНП в такій же популяції, що дасть змогу уточнити діагностичну роль КТ-1, адже вважається, що КТ-1 має більшу чутливість і специфічність в порівнянні з МНП. Незважаючи на те, що МНП є золотим стандартом в діагностиці СН, дослідження показали, що разом КТ-1 і МНП має більш вагоме прогностичне значення в оцінці наявності СН у пацієнтів з ЕГ [131,136,138].

Дані, що до нормативів КТ-1 в плазмі крові суперечливі, але результати більшості клінічних досліджень свідчать, що підвищення плазмової концентрації пептиду > 68 фмоль/л з високою ступінню відображає наявність хронічної СН [110]. Отже, питання нормального рівня пептиду в плазмі крові і межових рівнів при різних серцево-судинних захворювань потребує подальшого більш детального вивчення.

1.4 Система НУП в патогенезі есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності.

Протягом останніх років ХСН в світі стала найбільш значимою і швидко прогресуючою не лише медичною, але і соціальною проблемою, оскільки призводить до ранньої інвалідизації хворих, зниженню якості і тривалості життя [1]. Згідно рекомендацій Національного інституту Здоров'я та Догляду (NICE) пацієнтам у яких є підозра на СН пропонується визначати НУП, вказується, що значення NT-proМНП нижче 400 пг/мл, і МНП нижче 100 пг/мл є малоймовірними для верифікації СН. Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) по СН вказується на доцільність подальших обстежень при рівні NT-proМНП вище 125 пг/мл, а не 400 пг/мл [94]. В дослідженні REFER у Великобританії, у 94% пацієнтів при пороговому значенні NT-proМНП 125 пг / мл було підтверджено діагноз СН, а при рівні NT-proМНП 400 пг / мл, рекомендованому NICE в Англії, лише у 77% пацієнтів верифікований діагноз СН [79]. Також необхідно враховувати фактори, які можуть збільшувати плазмову концентрацію НУП, а саме порушення функції нирок і ті які зменшувати - надмірна вага, прийом діуретиків або інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) [16].

До сімейству НУП відносять групу структурно і функціонально споріднених сполук, гормонів, які є природніми антагоністами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпато-адреналової системи (САС), альдостерону і вазопресину. Відомі такі представники як: предсердний натрійуретичний пептид (ПНП), мозковий натрійуретичний пептид (МНП), С-натрійуретичний пептид (СНП) і D- натрійуретичний пептид (DNP) [91].

Історія дослідження НУП розпочалась в середині 50-х років, коли B. Kisch, а пізніше J.P. Marie виявили в передсердях морських свинок секреторні гранули подібні до ендокринних залоз, які формувались у відповідь на водно-електролітні зміни в тканині [84]. В 1981 році A.J. de Bold та співавтори

дослідили, що введення гомогенізованих екстрактів тканини передсердя щурам призводить до підвищення екскреції натрію і води [36]. В 1984 р. Flynn була ідентифікована структура першого представника НУП- ПНП. ПНП походить від прогормона, який розщепляється в біологічно активну форму (ПНП) і неактивний аміно-кінцевий фрагмент (NT-proПНП) [49]. Активна форма має декілька фізіологічних і патофізіологічних ефектів, до них відносяться периферична вазодилятація (в свою чергу зниження АТ), натрійурез, діурез і гальмування розвитку гіпертрофії серця [40,54,60]. ПНП в основному екскретується і зберігається в гранулах передсердь, хоча він присутній в більш низьких концентраціях і в інших тканинах, таких як шлуночки серця і нирки. Основним стимулом для вивільнення ПНП є розтягнення стінки передсердь, яке виникає внаслідок збільшення внутрішньосудинного об`єму або трансмурального тиску і може сприяти експресії і біосинтезу ПНП в шлуночках при СН [88].

Як ПНП, так і NT-proПНП використовують в якості маркера для діагностики безсимптомної дисфункції ЛШ. Однак, в останні роки використовують МНП, за рахунок його високої стабільності для діагностики та прогнозу СН [95]. Це пов'язано з тим, що М-тип секретується в шлуночках серця та безпосередньо відображає навантаження на міокард, в той час як П-тип є непрямим маркером. Є дані, що вказують на те, що пептиди типу-М більш точно відображують напруження в стінці ЛШ [67].

Основним стимулом для вивільнення МНП і N-проМНП є підвищене напруження міокарда, як результат збільшення кінцево-діастолічного тиску (КДТ) в ЛШ при гіпертрофії [6,72]. При безсимптомній дисфункції ЛШ елевація концентрацій МНП і NT-проМНП інгібує ефекти РААС і САС. Блокування дії МНП і NT-проМНП призводить до розвитку клінічно явної ХСН. Вплив НУП на нирки зменшується при прогресуванні ХСН, що призводить до затримки натрію і води та наступному погіршенню функції серця [103]. Синтез даних пептидів також може бути викликаний тахікардією,

глюкокортикоїдами, тиреоїдними гормонами і вазоактивними пептидами - ендотеліном I і ангіотензином II, незалежно від гемодинамічних ефектів даних маркерів [18, 24]. Фізіологічна роль МНП і NT-проМНП здійснюється шляхом взаємодії на серцево-судинну, сечовидільну і нервову системи через специфічний рецептрор А. Їх ефекти призводять до збільшення швидкості клубочкової фільтрації, натрійурезу, блокаді РААС, ослабленню вазоконстрикторної дії ендотеліну-1, а також симпатичної інервації судин [26]. За рахунок цього, знижується тиск в порожнинах серця і збільшується ударний об'єм, зменшується тонус судин, загальний судинний опір і АТ [139]. S. P. D'Souza та співавтори припустили, що вивільнення МНП і NT-проМНП може відбуватися навіть без підвищення діастолічного тиску в ЛШ під час коротких періодів ішемії міокарда. Дане спостереження підверджує теорію, відповідно якої ішемія сама по собі є стимулом вивільнення МНП і NT-проМНП, і що дані пептиди можуть володіти цитопротекторною дією [29].

Переважна кількість пацієнтів з СН це люди похилого віку, діагностика викликає певні труднощі за рахунок наявності супутніх захворювань у цих пацієнтів. Оскільки, ознакою СН є задишка і вона є не специфічною для СН та може спостерігатися при інших захворюваннях, тому згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) еталонним маркером для виключення або підтвердження наявності ХСН у пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар зі скаргами на задишку використовують МНП [132].

Дані отримані у дослідженні проведеному Старжинською О. Л. та співавторами (2009) свідчать, що у осіб чоловічої статі без ознак серцево-судинної патології плазмова концентрація мозкового натрійуретичного пептиду негативно корелює з масою та площею поверхні тіла і позитивно корелює з віком [137].

В 1990 р. був виявлений третій представник НУП, натрійуретичний пептид типу-С (C-type natriuretic peptide – CNP), який відрізняється по своїй структурі від ПНП і МНП. Основним джерелом експресії СНП є головний

мозок, хоча пептид у високих концентраціях визначається в хондроцитах і цитокінпродукуючих клітинах ендотелію. Пептид немає накопичувальних гранул в тканинах, тому для його вивільнення потрібно експресія і синтез СНП de novo. Пептид виявлений у вигляді двох активних форм, які складаються з 22 і 53 ак. залишків [61]. СНП вивільняється у відповідь на пошкодження ендотелію судин і пригнічує проліферацію васкулярних гладком'язових клітин, а також індуковану окисленними ліпопротеїдами низької щільності міграцію культивованих гладком'язових клітин коронарних артерій. СНП який вивільняється з ендотелія серця, виконує кардіопротекторну роль, пригнічуючи ішемічно-реперфузійні пошкодження міокарда [89]. Передбачається, що СНП діє локально як паракринний / аутокринний регулятор, оскільки швидко виводиться з кровотоку і тому визначається в низьких концентраціях [25,50]. Пептид С-типу не володіє таким потужним діуретичним ефектом, який спостерігається при дії ПНП і МНП, хоча є дані, що екзогенний СНП є сильним артеріальним і венозним дилататором [28,83]. Біоактивність СНП регулюється двома основними механізмами. По-перше, СНП володіє високою афінністю до рецептору НУП-НПР-С, яка сприяє лізосомальній деградації кожного члена сімї НУП. По-друге, СНП швидко гідролізується за допомогою нейтральної ендопептидази. Відомо, що СНП опосередковує свою дію за допомогою активації рецепторів до натрійуретичних пептидів (НПР), з яких три були клоновані і охарактеризовані (НПР -А, НПР -В і НПР -С) [21].

В культурі ендотеліальних клітин секрецію СНП підвищують туморнекротичний фактор (TNF-a), тромбоцитарний фактор росту b, інтерлейкін I і стрес [109]. Полуперіод життя в плазмі крові СНП складає 2,6 хвилини, нормальна концентрація в плазмі крові обох форм складає 1.4–1.9 пікомоль/л [75].

В роботі Г. В. Вільчинського, С. В. Франчук, В. М. Жебеля (2012) показано, що плазмова концентрація СНП у жінок в постменопаузному

періоді, мешканок Подільського регіону з ЕГ достовірно вища, ніж у осіб групи контролю [114]. СНП найменш вивчений представник сім'ї НУП, хоча можливо даний пептид може претендувати на роль діагностичного маркера ССЗ.

Таким чином, значну роль у розвитку ЕГ та такого її ускладнення як ХСН займає саме генетичний компонент. Однак, вивчення впливу поліморфізмів ймовірних генів-кандидатів на ключові моменти патогенезу ЕГ, ймовірно, потребує вивчення популяційних відмінностей, віку, статті та перебігу захворювання. Перспективним є вивчення поліморфізму гену КТ-1, відповідних змін концентрації КТ-1 та МНП в плазмі крові в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка та есенціальної гіпертензії та ХСН. У літературі відсутні дані про подібне комплексне дослідження. Відомості про структуру гена КТ-1, зміни концентрації КТ-1 та МНП в плазмі крові можуть бути цінними в прогнозуванні розвитку та перебігу ЕГ та ХСН. Це і обумовлює необхідність проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ.

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.

У дослідження були включені чоловіки віком від 40 до 60 років мешканці Подільського регіону України. Під час відбору осіб для включення у дослідження було проведено анкетування, з метою відбору тих осіб чоловічої статті, які проживають на території Подільського регіону в третьому поколінні. У дослідження включені 170 чоловіків, з них 70 осіб чоловічої статті без ознак серцево-судинних захворювань (група контролю) та 100 чоловіків основної групи: 50 хворих на ЕГ II стадії (з ГЛШ на тлі ЕГ), та 50 хворих на ЕГ, що ускладнена ХСН II А ст. II-III функціональний клас (ФК) за NYHA. Усі чоловіки, як групи контролю так і основної групи, були обстежені у відповідності з картою обстеження у КНП «ВОСКДРЗН ВОР», та знаходилися на амбулаторному спостереженні у період з вересня 2017 року по червень 2018 року та після підпису інформованих згод на участь у дослідженні.

2.1.1. Обстежені особи, які включені до групи контролю.

Обстежено 70 осіб чоловічої статі, середній вік яких становив (48,81±0,78) років. Відбір осіб до групи контролю проводили шляхом збору анамнезу життя, даних об'єктивного обстеження та за допомогою лабораторних та інструментальних методів обстеження. Дана група включила в себе чоловіків у яких не було скарг з боку серцево-судинної системи і анамнестичні дані та дані об'єктивного та загально-клінічного обстеження не виявили відповідних патологічних змін.

Для оцінки якості життя виявляли такі фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, як малорухливий спосіб життя, паління,

вживання надмірної кількості солі (>3,5 г на добу), надлишкова маса та ожиріння, наявність обтяженої спадковості по ЕГ. Згідно даних анамнезу життя та сімейного анамнезу встановлено, що малорухливий спосіб життя вели 55 (78,57 %), палили – 23 (32,86 %), вживали надмірну кількість солі -50 (71,43 %) чоловіків, у 15 (21,43 %) осіб виявлена обтяжена спадковість з приводу ЕГ.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за допомогою формули Кетеле: ІМТ=маса тіла/зріст^2 (кг/м^2). Якщо ІМТ становив 25,0–29,9 кг/м^2 масу тіла вважали надмірною, при цьому I ступінь ожиріння визначали при ІМТ -30,0–34,9 кг/м^2, II ступінь – при ІМТ -35–39,9 кг/м^2, III ступінь – при ІМТ $\geq$ 40 кг/м^2. У групі без серцево-судинної патології нормальну масу тіла мали 36 (51,43 %), а надмірну масу- 31 (44,29 %) осіб. Лише у 3 (4,28 %) чоловіків виявлено ожиріння. Під час об'єктивного обстеження серцево-судинної системи патологічних змін не виявлено. У обстежених осіб аускультативні та перкуторні показники були у межах вікової норми. При вимірюванні офісного АТ, рівень САТ дорівнював (120,9±1,00) мм. рт. ст., ДАТ - (78,86±0,90) мм. рт. ст.. У 33 (47,14 %) осіб визначався нормальний АТ, у 20 (28,57 %) чоловіків був визначений оптимальний АТ, у 26 (37,14 %) осіб реєстрували високий нормальний АТ.

У всіх чоловіків згідно результатів інструментальних методів обстеження – ЕКГ та ЕхоКГ показники знаходились у межах вікових норм. При аналізі результатів ЕКГ - нормальну частоту ритму визначали у 65 (92,86 %) осіб, синусову тахікардію - у 5 (7,14 %) чоловіків, середня частота серцевих скорочень становила (68,27 ± 0,89) за 1 хвилину.

2.1.2. Хворі на есенціальну гіпертензію.

Критеріями включення до основної групи дослідження були:

-верифікований діагноз ЕГ (з обов'язковим виключенням симптоматичного характеру АГ);

- підтверджена клінічно та інструментально гіпертрофія лівого шлуночка;
- наявність клінічних ознак та симптомів хронічної серцевої недостатності, що відповідають II А стадії та знаходяться в межах II - III - го функціонального класу за NYHA;
- відсутність анамнестичних даних, даних медичної документації про перенесені ускладнення ЕГ (інсульт, інфаркт міокарда) та симптомів і анамнестичних вказівок на ІХС, розвиток якої передував виникненню ЕГ;
- відсутність набутих і вроджених вад серця та захворювань міокарда;
- відсутність заздалегідь відомих ендокринних захворювань (цукровий діабет 1 та 2 типу та ін.);
- відсутність порушення функції нирок;
- відсутність хронічного легеневого серця;
- відсутність гемодинамічно значущих аритмій (фібриляції або тріпотіння передсердь, АВ блокади 2 та 3 ступеня, екстрасистолії високих градацій).

На підставі скарг хворих, даних анамнезу життя та анамнезу захворювання, об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження та згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейської спілки кардіологів (2016, 2018) та Асоціації кардіологів України, Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2017) та рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (2016, 2018) встановлювали діагноз ЕГ та ХСН.

Усі пацієнти основної групи отримували базисну терапію згідно уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при АГ, затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384 та клінічних рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) з артеріальної гіпертензії. Обстеження проводили після стабілізації стану пацієнта. Для виключення діагнозу супутньої ІХС пацієнтам з ЕГ проводили оцінку по шкалі індивідуальної пре-

тестової імовірності захворювання. Пацієнтам які скаржились на болі в серці (4 пацієнта з другої основної групи) проводили додаткову пробу-велоергометрію, результати проб були негативні, тобто ознак стабільної стенокардії не виявлено.

Згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017), стан систолічної функції міокарду ЛШ оцінювали за показником фракції викиду (ФВ). Систолічна функція вважалась зниженою ФВ ЛШ < 40 %.

У ході дослідження в основну групу включено 100 чоловіків хворих на ЕГ, середній вік яких склав (50,65±0,46) років, з них 50 пацієнтів ЕГ II стадії (50,62±0,73) років, та 50 осіб з ЕГ з виявленими клінічними ознаками ХСН II А стадії за класифікацією М.Д. Стражеска - В.Х. Василенка, віком (51,86±0,81) років. Пацієнти із ознаками ХСН II А стадії знаходились в межах II-III ФК за NYHA.

У чоловіків з ЕГ II стадії тривалість захворювання складала в середньому (8,70±0,60) років. При аналізі анамнезу визначено, що у 40 (80 %) чоловіків спостерігали гіподинамію, 15 (30 %) - палили, надмірне споживання солі відзначали у 43 (86 %), вживання алкоголю у кількості більше 30 мл чистого етанолу на добу відмічали у 30 (60 %) чоловіків. У 34 (68 %) чоловіків хворих на ЕГ II стадії відмічали обтяжену спадковість з приводу даного захворювання.

При визначенні ІМТ у чоловіків з ЕГ II стадії було встановлено, що у 22 (44 %) -нормальна маса тіла, у 21 (42 %) - надмірна масу тіла та у 7 (14 %) осіб - ожиріння I ступеня. В даній групі чоловіків середній рівень офісного АТ дорівнював: САТ- (160,00±1,67) мм. рт. ст., а ДАТ – (97,80±0,90) мм. рт. ст.. ЕГ 1 ступеня спостерігали у 21 (42 %) особи, ЕГ 2 ступеня реєстрували у 26 (52 %) чоловіків, ЕГ 3 ступеня – у 3 (6 %) осіб.

Під час опитування чоловіків з ЕГ II стадії у 15 (30 %) пацієнтів не було суб'єктивних скарг на погіршення самопочуття, 30 (60 %) скаржились на

головний біль, переважно при підйомі АТ, на мерехтіння «мушок» перед очима 12 (24 %), запаморочення спостерігали у 5 (10 %), «дзвін та шум у вухах» турбував 15 (30 %) пацієнтів, у 6 (12 %) чоловіків відмічали скарги на задишку і втомлюваність при надмірному фізичному навантаженні.

Під час об'єктивного обстеження встановлено, що у пацієнтів з ЕГ II стадії відмічали такі зміни, як резистентний серцевий поштовх -у 40 (80 %) осіб, зміщення лівої межі серця - у 46 (92 %) хворих. Встановлено, що під час аускультації I тон ослаблений на верхівці у 35 (70 %), акцент II тону над аортою вислуховується – у 37 (74 %), систолічний шум на верхівці – у 2 (4 %) чоловіків.

За даними результатів ЕКГ у пацієнтів даної групи середня частота серцевих скорочень (75,60 ± 1,78) за 1 хвилину. Нормальну частоту ритму визначали у 31 (62 %), синусову тахікардію - у 18 (36 %), а синусову брадикардію – у 3 (6 %) осіб. У 48 (96 %) хворих встановлено ознаки гіпертрофії ЛШ при аналізі електрокардіографії, та у 50 (100 %) пацієнтів за ехокардіографічними критеріями. Ангіопатія сітківки по гіпертонічному типу була діагностована у 48 (96 %) пацієнтів. Усі чоловіки з ГЛШ на тлі ЕГ мали збережену ФВ ЛШ > 40 % .

У пацієнтів з ЕГ, що ускладнена ХСН тривалість захворювання була більша, ніж у чоловіків з ЕГ II стадії та склала (12,22±0,66) років ($p<0,01$). Під час аналізу анамнезу життя встановлено, що 40 (80,00 %) чоловіків вели малорухливий спосіб життя, 31 (62,00 %) - палили, 43 (86,00 %) – не дотримувались дієти з обмеженням солі, надмірне вживання алкоголю відмічали у 33 (66 %) чоловіків.

При порівнянні спадкового анамнезу у чоловіків, як з ЕГ II стадії, так і, з ЕГ, що ускладнена ХСН відмічали частіше обтяжену спадковість по лінії матері (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Частота зустрічаємості спадкового анамнезу у чоловіків з ЕГ II стадії і ЕГ ускладненою ХСН II А ст., (%)

Група	Спадковий анамнез не обтяжений	Обтяжена спадковість по лінії матері	Обтяжена спадковість по лінії батька	p
Пацієнти з ЕГ II стадії (n=50)	14 (28 %) (1)	23 (46 %) (2)	13 (26 %) (3)	$p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}\leq 0,05$
Пацієнти з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=50)	-	32 (64 %) (5)	18 (36 %) (6)	$p_{5-6}<0,05$
p		$p_{2-5}>0,05$	$p_{3-6}>0,05$	

При визначенні ІМТ встановлено, що нормальна маса тіла у 7 (14 %) осіб, надмірна маса тіла у 21 (42 %) особи, ожиріння у 22 (44 %) осіб. САТ дорівнював (166,54±1,35) мм. рт. ст., ДАТ – (102,80±1,19) мм. рт. ст. ЕГ 1-го ступеня реєстрували у 6 (12 %) чоловіків, 2-го ступеня -у 35 (%) обстежуваних, 3-го ступеня – у 6 (12 %) осіб.

Таблиця 2.2

Рівень САТ та ДАТ у осіб групи контролю, хворих з ЕГ II стадії та з ЕГ, що ускладнена ХСН II А ст., M±m

Група	САТ, мм. рт.ст.	ДАТ, мм. рт.ст.
Група без серцево-судинної патології (n=70)	120,93±1,01 (1)	75,85±0,90 (4)
Пацієнти з ЕГ II стадії (n=50)	160,00±1,67 (2)	97,80±0,90 (5)

Продовження таблиці 2.2

Пацієнти з ЕГ, що ускладнена ХСН IIA ст. (n=50)	166,54±1,35 (3)	102,80±1,19 (6)
p	$p_{2-1}<0,05$ $p_{3-1}<0,05$ $p_{3-2}>0,05$	$p_{5-4}<0,05$ $p_{6-4}<0,05$ $p_{6-5}>0,05$

Середні рівні САТ і ДАТ у чоловіків з ускладненою ЕГ, так з ЕГ II стадії достовірно вищі ніж у пацієнтів групи контролю.

Під час проведеного опитування усі чоловіки з ускладненою ЕГ висловлювали скарги на задишну, загальну слабкість, підвищену втомлюваність, набряки на нижніх кінцівках. Скарги на головний біль відмічали 45 (90 %) чоловіків, 26 (52 %) – «дзвін та шум у вухах», 33 (66 %) – мерехтіння «мушок» перед очима, 19 (38 %)- головокружіння.

Аналізуючи дані фізикального обстеження пацієнтів з ЕГ, що ускладнена ХСН встановлено, що у всіх хворих реєстрували резистентний серцевий поштовх та зміщення лівої межі серця (100,00 %). Аускультативно - I тон на верхівці ослаблений у 50 (100,00 %), акцент II тону над аортою – у 48 (96,00 %). Визначено, що у всіх чоловіків даної групи спосерігалися симетричні, холодні на дотик, щільні набряки не вище верхньої третини гомілок- у 7 (14 %) осіб набряки зникали до ранку, а у 43 (86 %) чоловіків набряки зберігалися. Зі сторони дихальної системи при обстеженні патологічних змін не виявлено, зі сторони травної системи у 40 (80 %) чоловіків печінка виступала на 3 см. з під краю реберної дуги по правій середньо- ключичній лінії.

Згідно даних результатів ЕКГ у пацієнтів з ускладненою ЕГ спостерігали такі порушення ритму та провідності: синусову тахікардію - у 19

(38 %) осіб, а синусову брадикардію – у 5 (6 %), суправентрикулярну екстрасистолію- 15 (30 %), поодинокі шлуночкові екстрасистоли I градації по B. Lown (1971) - 3 (6 %) та у 3 (6 %) осіб – блокаду лівої ніжни пучка Гіса. У 50 (100,00 %) пацієнтів виявлені ЕКГ - ознаки ГЛШ.

При аналізі данних ехокардіографічного обстеження - ГЛШ та порушення діастолічної функції виявлено у 50 (100,00 %) хворих. Усі чоловіки з ЕГ та ХСН мали збережену ФВ ЛШ > 40 %. Ангіопатію сітківки гіпертонічного ґенезу діагностовано у 45 (90 %) обстежених.

Згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів (2017) з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, стадію ХСН II А - встановлювали відповідно критеріям хронічної недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935). Відповідно до класифікації NYHA (1964) встановлювали функціональний клас хронічної СН.

2.2. Методи дослідження, які використовували у роботі

2.2.1. Методика визначення генотипу гена кардіотрофіну-1 шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

Забір крові для дослідження проводили натщесерце, із ліктьової вени, у кількості 4 мл цільної крові, одноразовою голкою за допомогою вакуумної системи забору, у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили етилендіамінтетраоцтову кислоту (1мг/1мл крові). Пробірки з матеріалом зберігали при температурі - 20°С не більше 6 місяців до початку аналізу. Визначення поліморфізму гену кардіотрофіну-1 (rs8046707) проводили виділенням зразків ДНК з периферичної крові обстежуваних за допомогою набору реагентів для виділення геномної ДНК із цільної крові «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ООО «НПФ СИНТОЛ», Росія). Поліморфні алелі гену кардіотрофіну - 1 (rs8046707) ампліфікували за допомогою алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з

використанням флуорогенних проб з VIC та FAM для детекції специфічних продуктів в 25 мкл реакційної суміши, що містила: 12,5 мкл 2 х TagMan Master Mix розчину для ампліфікації; 1,25 мкл TagMan SNP Genotyping Assays, що містила специфічні послідовності нуклеотидів для алелю А та алелю G та розчин ДНК в вільній від нуклеаз воді для ПЛР (Thermo Fisher Scientific, USA). Ідентифікацію алелей проводили в режимі реального часу при реєстрації флуорогенного сигналу від продуктів ампліфікації, що накопичуються впродовж циклів ПЛР, наступним чином: перший цикл – 95 ^{0}С/10 хвилин; 40 циклів – 95 ^{0}С/15 секунд; 60 ^{0}С/60 секунд, безпосередньо в ході реакції.

2.2.2. Методика визначення концентрації кардіотрофіну-1 шляхом імуноферментного аналізу.

Концентрацію КТ-1 у плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів фірми «RayBiotech, Inc» (США) та апарату для проведення ІФА «Humareader single» (Німеччина). Забір крові проводили за допомогою одноразової голки та вакуумного набору, із кубітальної вени у кількості 3 мл, які містили ЕДТА (1мг/1мл крові) та апротинін (500 Код на 1 мл крові). Цільну кров центрифугували протягом 15 хв. при 1600 об./хв. при температурі 0˚С. Отриману плазму переносили у поліпропіленову пробірку типу «Еппендорф». Термін від забору цільної крові до виділення сироватки не перевищував 30 хвилин, потім пробірку розміщували у морозильній камері, температура зберігання зразків складала –32° С і не перевищував 6 місяців.

Перед використанням всі реагенти та зразки доводили до температури 18-25 °С. Додавали 100 мкл кожного стандарту і зразок у відповідні лунки. Потім накривали лунки і проводили інкубування протягом 2,5 години при кімнатній температурі + 18-25 ° С для зв'язування первинних антитіл зі стінками лунок. Після інкубування, лунки промивали 4 рази за допомогою

промивочного розчину (300 мкл), використовуючи піпетку. Після останнього миття, видаляли будь-який залишковий буфер шляхом аспірації чи декантуванням.

Далі у кожну лунку вносили 100 мкл підготовленого біотинільованого антитіла та проводили інкубування протягом 1 години при кімнатній температурі з легким струшуванням. Знову лунки промивали 4 рази за допомогою промивочного розчину. Після промивання, в кожну лунку додавали 100 мкл готового стерптавідінового розчину і інкубували 45 хвилин при кімнатній температурі з легким струшуванням, знову лунки промивали 4 рази. Далі додавали 100 мкл одноступеневого субстратного реагента в кожну лунку, після чого проводили наступне інкубування протягом 30 хвилин при температурі+ 18-25^{0}С в темряві з легким струшуванням, після чого реакцію зупиняли додаванням 100 мкл стоп-розчину. Далі на автоматичному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) проводили фотометрування при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр 620 нм).

2.2.3. Методика визначення концентрації МНП шляхом імуно-ферментного аналізу.

Визначення плазмової концентрації МНП проводили шляхом ІФА, використовуючи реактиви фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США) та апарат для проведення ІФА «Humareader single» (Німеччина). Забір крові для дослідження проводили натщесерце, із ліктьової вени, охолодженим шприцем в вакуумні пробірки з ЕДТА (1мг/1мл крові) та апротиніном (500 КОд на 1 мл крові) у кількості 3 мл цільної крові. Цільну кров протягом 15 хв. центрифугували при 1600 об./хв. та температурі 0 ^{0}С, далі отриману плазму переносили у мікропробірку типу «Еппендорф». Термін від забору цільної крові до виділення сироватки не перевищував 30 хвилин, потім пробірку розміщували у морозильній камері, температура зберігання зразків складала – 32° С і не перевищувала 6 місяців. Перед використанням всі реагенти та

зразки доводили до кімнатної температури (+18-25 °С). В кожну лунку планшетів вносили по 25 мкл первинних антитіл до МНП, далі протягом 60 хв. при температурі + 18-25 ^{0}С проводили інкубування для зв'язування первинних антитіл зі стінками лунок. Далі вносили по 50 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями МНП) та проб плазми крові і повторно проводили інкубування протягом 120 хв. при температурі + 18-25 ^{0}С для зв'язування з первинними антитілами, після чого вносили по 25 мкл розчину біотинільованого натрійуретичного пептиду.

Після інкубації лунки промивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл ензиму (стрептавідин–пероксидазу) та проводили інкубування протягом 60 хв. при температурі + 18-25 ^{0}С для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ- ензим. Знову лунки промивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл субстратного розчину. Далі проводили наступне інкубування протягом 30 хв. при температурі + 18-25^{0}С, після чого реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчином та проводили фотометрування при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр 620 нм) на автоматичному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина).

2.2.4. Методи визначення показників спектру ліпідів

Визначення показників ліпідного спектру проводили ферментативним калориметричним методом на біохімічному аналізаторі «Specific Basic Kone» (Фінляндія) з використанням набору «Human» (Німеччина). Проводили визначення рівнів загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ). Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали за методом, який грунтується на властивості холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), на відміну від ЛПВЩ, утворювати нерозчинні комплекси з гепарином у присутності іонів марганцю. Рівні ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою

Фрідвальда: ХС ЛПНЩ = ХС — ЛПВЩ — (0,45 х тригліцериди); ХС ЛПДНЩ – за формулою: ХС ЛПДНЩ = ТГ / 5 * 2,29.

2.2.5. Методи визначення глюкози в крові

Визначення концентрації глюкози в крові виконували ферментативним глюкозооксидазним методом. Для визначення показників глюкози використовували набір «Філісіт» (Україна) та біохімічний аналізатор «Specific Basic Kone» (Фінляндія). Глюкоза в присутності ферменту глюкозооксидази окислюється киснем повітря до глюконової кислоти та перекису водню, який в присутності ферменту пероксидази окисляє ортотолуідін, в результаті чого утворюється забарвлена речовина, у якій вміст глюкози в крові пропорційний інтенсивності забарвлення.

2.2.6. Методи дослідження стану системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Усім пацієнтам проводили реєстрацію ЕКГ, згідно загальноприйнятої методики, за допомогою діагностичної системи «Кардіо+» з подальшим комп'ютерним аналізом даних, у 12 відведеннях зі швидкістю 50 мм / с. Дослідження проводили після 10-15 хв. відпочинку, пацієнт знаходився в положенні лежачі на спині. Аналіз даних включав визначення ритму, ознак гіпертрофії різних відділів серця, порушень функцій збудливості та провідності.

Вимірювання офісного АТ проводили усім пацієнтам тонометром фірми Microlife BP AG1-20, Швейцарія, згідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384. Вимірювання АТ проводитили у спокійному стані, у теплому комфортному приміщенні після 5-хвилинного відпочинку, не раніше ніж через 30 хв. після ходьби, вживання чаю, кави та паління. Манжету накладали на середню третину оголеного плеча. Важливо, щоб розмір манжети відповідав розміру руки, тому особам з нормальними

руками накладали стандартну манжету (ширина- 12–13 см та довжина 35 см), а у осіб з мускулистими та товстими руками застосовували манжету 42 см- у довжину. Спочатку пальпаторним методом визначали пульс на променевій артерії і швидко накачували повітря до 70 мм. рт.ст., потім повільніше по 10 мм. рт. ст. до значення, при якому зникає пульсація. Визначали значення, при якому під час випускання повітря знову з`являється пульсація- це систолічний артеріальний тиск. Далі повторно накачували повітря на 20–30 мм. рт. ст. вище значень систолічного АТ, які були визначені пальпаторно. Випускали повітря повільно — 2 мм. рт. ст. за секунду і визначили I фазу тонів Короткова (появу) і V фазу (зникнення), які відповідають систолічному та діастолічному АТ. Усім учасникам дослідження проводили вимірювання артеріального тиску з інтервалом три хвилини, не менше двох разів на обох руках, а також в положенні сидячи та лежачи. Приймали до уваги більш високі показники артеріального тиску.

Оцінку параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили за допомогою ехокардіографічного обстеження, яке виконували на ехокардіографі «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). Використовували парастернальний та апікальний доступи, при необхідності - субкостальний та супрастернальний доступи. Спочатку виконували В-модальне дослідження, далі – М-модальне, яке завжди проводили виключно із парастернального доступу з позиції довгої осі ЛШ. Згідно рекомендацій Європейської Асоціації Ехокардіографії (2009) оцінку стану діастолічної функції серця проводили за допомогою імпульсної допплер-ехокардіографії.

Визначали лінійний розмір лівого передсердя (ЛП), кінцево-систолічний (КСР, см) та кінцево-діастолічний розміри ЛШ (КДР, см), оцінювали товщину міжшлуночкової перегородки (ТМЖП, см) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ, см) у кінці діастоли. За загальноприйнятою методикою розраховували показники фракції викиду ЛШ (ФВ, %), фракції передньо-заднього укорочення (S, %), ударного об'єму (УО, мл), кінцево-систолічного

та кінцево-діастолічного об'ємів (КСО та КДО, мл); ударного (УІ, мл/м2) та серцевого (СІ, л/хв.×м2) індексів, індексів кінцевого систолічного (іКСО, мл/м2) та кінцевого діастолічного об'ємів ЛШ (іКДО, мл/м2).

Систолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою фракції викиду (ФВ), яку розраховували за біплановим методом Симпсона.

Критерієм ЕхоКГ-визначення ГЛШ вважали показник ММЛШ індексований до зросту пацієнта, > 50 г/м^{2,7} у чоловіків.

За допомогою формули запропонованою De Simone [8] розраховували відповідність маси міокарда лівого шлуночка до рівня артеріального тиску згідно з отриманими ехокардіографічними параметрами:

LVMp=55,37+6,64×[зріст(м)] ^ 2,7+0,64SW-18,07×стать

де LVMp – належна ММЛШ, SW – Stroke Work (гемодинамічне навантаження, або «ударна робота»), розрахована за формулою: SW = CAT × SV × 0,0144, де SV- ударний об`єм (УО), стать - для чоловіків цей коефіцієнт дорівнює 1. У разі перевищення прогнозованих значень маса міокарда вважається невідповідною (неадекватною) гемодинамічному навантаженню.

Типи структурно-геометричного ремоделювання визначали за показниками відносної товщини стінки (ВТС), взявши за нормальний показник ВТС значення, менші за 0,42, з урахуванням іММЛШ:

-при ВТС ЛШ ≤ 0,42 та іММЛШ ≤ 50 г/м^{2,7} геометрію ЛШ вважали нормальною;

-при ВТС > 0,42 та іММЛШ ≤ 50 г/м^{2,7} - концентричне ремоделювання;

-при ВТС ЛШ > 0,42 та іММЛШ > 50 г/м^{2,7} – концентричну ГЛШ;

-при ВТС ЛШ ≤ 0,42 та іММЛШ >50 г/м^{2,7} – ексцентричну ГЛШ.

2.2.7. Методи математичної обробки результатів дослідження.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Отриманні результати

вносили в створену таблицю в Microsoft Excel, де розраховували проміжних результати.

Під час математичної та статистичної обробки результатів використовували такі методи:

-узагальнення, групування та розрахунок первинних статистичних показників,

- виявлення міжгрупових відмінностей за статистичними ознаками,

- використовували метод кореляційного аналізу (параметричного-кореляція Пірсона та непараметричного- кореляція Спірмена) для встановлення взаємозв'язку між перемінними,

- за допомогою критерію X^2–Пірсона проводили аналіз таблиць спряженості,

- дискримінантний аналіз,

- кластерний аналіз, метод k-середніх,

- логістична регресія, ROC-аналіз.

За допомогою програмного калькулятора «Випадок-контроль» (http://gen-expert.ru/calculator_or.php) перевіряли відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді-Вайнберга і розраховували відношення шансів (ВШ). При ВШ = 1 - відсутність асоціації, > 1 –позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), < 1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології). При $p<0,05$ результати вважали достовірними.

Статистична обробка включала в себе розрахунок середньої арифметичної величини (M), та середньої квадратичної похибки середнього арифметичного (m), середньоквадратичного відхилення (σ). Розраховували t–критерій Стьюдента (t) для незалежних вимірювань, оцінювали відмінності між вибірками, розподілених за законом нормального розподілу, а для вибірок, розподілення яких не відповідало закону нормального розподілу, відмінності оцінювали за критеріями U - Манна-Уітні.

Для номінальних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок розраховували за таблицями спряженості за допомогою критерію χ^2-Пірсона.

Відносний ризик (RR) та предиктори розвитку ГЛШ та ХСН на тлі ЕГ з 95 % CI довірчим інтервалом (RR = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 – підвищений ризик патології, RR < 1 – негативна асоціація) розраховували за допомогою множинниого покрокового регресійного аналізу з використанням прямого покрокового методу.

Методом логістичної регресії та ROC-аналізом побудована графічна характеристика якості моделі по розподілу двох класів та чутливість і специфічність даної моделі. Для оцінки якості моделі використовували показник ROC AUC (площа під кривою), значення 0,9-1,0-відмінна якість моделі, 0,8-0,9-дуже добра, 0,7-0,8 – добра, 0,6-0.7- середня, а 0,5-0,6-незадовільна.

РОЗДІЛ 3
ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА КАРДІОТРОФІНУ-1 ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ КАРДІОТРОФІНУ-1 ТА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ЧОЛОВІКІВ ГРУПИ КОНТРОЛЮ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Розшифровка структури генома людини і широке використання методів молекулярно-генетичної діагностики відкривають можливість виявлення генетичних особливостей, які можуть впливати на показники сучасних біомаркерів. Тому, увагу привертає вивчення розповсюдження поліморфних варіантів гена КТ-1 та відповідної плазмової концентрації кардіотрофіну-1, у мешканців одного регіону (тобто осіб, які проживають на даній території в третьому поколінні) з урахуванням статі та віку.

3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена Кардіотрофіна-1 серед чоловіків без ознак серцево-судинних хвороб.

В ході дослідження шляхом детального збору анамнезу та обстеження із використанням стандартних клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження було обстежено 70 чоловіків без ознак серцево-судинної патології (група контролю) у віці від 40 до 60 років мешканців Подільського регіону. Особи, які увійшли до цієї групи були обстежені на базі КНП «ВОСКДРЗН ВОР» згідно критеріїв, приведених у розділі 2. Середній вік обстежуваних осіб даної групи складав 48,81±0,78 років.

Частота розподілу генотипів та алелей гена КТ-1 у осіб чоловічої статі відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Під час статистичного аналізу встановлено, що у чоловіків групи контролю мешканців Подільського регіону генотип GG мають 31 особа (44,29 %), генотип GA - 34 особи (48,57 %), генотип AA - 5 осіб (7,14 %). Визначено, що серед досліджуваного контингенту найрідше зустрічаються гомозиготи AA гена КТ-1 (7,14 %) (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл частот генотипів гена КТ-1 серед представників групи контролю, мешканців Подільського регіону України, (%).

Група	Генотип GG	Генотип GA	Генотип AA	p
Група осіб без серцево-судинної патології (n=70)	44,29 % (n=31) (1)	48,57 % (n=34) (2)	7,14 % (n=5) (3)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$

В зв'язку з відносною малою чисельністю носіїв генотипу AA (n=5) було вирішено об'єднати гетерозигот GA гена КТ-1 та гомозигот AA в спільну групу – носіїв генотипів GA+AA. Частота зустрічаємості носіїв генотипів GA+AA склала – 55,71 % (n=39) а частота реєстрації гомозигот GG 44,29 % (n=31).

Оскільки передбачається дослідження відносно інформативності КТ-1 при ЕГ (особи з ГЛШ та при наявності ХСН), тому наступним кроком стало визначення частоти обтяженої спадковості з різними генотипами гена КТ-1. До осіб з обтяженою спадковістю відносились чоловіки, в сім'ї яких хоча б 1 з родичів першого ступеня спорідненості (мати, батько, рідні сестри чи брати) страждав на задокументовану ЕГ. Встановлено, що обтяжена спадковість по ЕГ присутня у 15 чоловіків без серцево-судинної патології (21,42 %), а у 55 осіб (78,58 %) вона відсутня ($p<0,05$). При цьому, з'ясовано, що обтяжену спадковість зустрічали з однаковою частотою як у носіїв генотипу GG так і носіїв пулу генотипів GA+AA. (Табл. 3.2)

Таблиця 3.2

Частота обтяженої спадковості у чоловіків групи контролю – носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1, (%)

Генотипи гена КТ-1	Необтяжена спадковість по ЕГ	Обтяжена спадковість по ЕГ	p
Гомозиготи GG	77,42 % (n=24)	22,58 % (n=7)	p<0,05
Генотипи GA+AA	79,49 % (n=31)	20,51 % (n=8)	p<0,05
p	p>0,05	p>0,05	

Відомо, що ще одним із провідних факторів ризику розвитку ЕГ є ожиріння. Оскільки жирова тканина є ключовим регулятором рівня вільних жирних кислот в крові, а при її гіпертрофії продукується надлишок цитокинів таких як КТ-1, було цікавим оцінити частоту осіб з ожирінням у носіїв різних варіантів поліморфних генів КТ-1 [39]. Встановлено, що у чоловіків без ознак серцево-судинної патології нормальна маса тіла зустрічається частіше - у 46 осіб (65,71 %), а надмірна маса тіла у 24 особи (34,29 %) (p<0,05). Такий розподіл був виявлений і у носіїв різних варіантів гена КТ-1 (p<0,05). (Табл. 3.3)

Таблиця 3.3

Частота зустрічаємості чоловіків з нормальною та надмірною масою тіла при окремих генотипах гена КТ-1 у групі контролю, %

Генотипи гена КТ-1	ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2 (Нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0- 29,9 кг/м^2 (Надмірна маса тіла)	P
Гомозиготи GG (n=31)	67,74 % (n=21) (1)	32,26 % (n=10) (3)	p_{3-1}<0,05

Продовження таблиці 3.3

Генотипи GA+AA (n=39)	64,10 % (n=25) (2)	35,90 % (n=14) (4)	$p_{2-4}<0,05$
p	$p_{2-1}>0,05$	$p_{4-3}>0,05$	

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського товариства по АГ (ESH) 2018 року одним із факторів безсимтомного враження органів мішеней при ЕГ є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Оскільки дані літератури свідчать, що КТ-1 приймає участь в ендогенній відповіді на пошкодження нирок, шляхом протидії запальним, апоптичним і фіброзним процесам було вирішено оцінити ШКФ серед чоловіків без серцево-судинної патології носіів різних генотипів гена КТ-1.

За допомогою формули CKD-EPI розрахована ШКФ для чоловіків - 141 * min (креатинін крові, мг/дл/0,9) - 0,411 * max (креатинін крові, мг/дл/0,9) - 1,209*0,993 віку.

З'ясовано, що показники ШКФ як у гомозигот GG так і у носіів генотипів GA+AA достовірно не відрізнялися та складали відповідно - 93,00 мл/хв/1,73 м² (n=31) та 92,9 мл/хв/1,73 м² (n=39) (p>0,05).

3.2. Рівень КТ-1 та МНП в плазмі крові серед чоловіків, представників групи контролю, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1.

КТ-1 – протеїн, представник сім`ї ІЛ-6, який володіє вираженими промітотичними та проліферативними властивостями, а також здатністю індукувати гіпертрофію та гіперплазію кардіоміоцитів як in vivo, так і in vitro. Відомо, що елевація КТ-1 в плазмі крові відбувається ще до формування клініко-інструментальних ознак гіпертрофії ЛШ, тому даний пептид може слугувати раннім маркером ураженням міокарда [33].

Рівень КТ-1 в плазмі крові у чоловіків без серцево-судинної патології складає 76,21 ± 2,60 пг/мл, однак у володарів генотипу GG він був достовірно нижчий - 55,77±2,53 пг/мл, ніж у носіів генотипів GA+AA - 92,46±1,54 пг/мл ($p<0,05$) (рис. 3.1).

Рис. 3.1 Плазмова концентрація кардіотрофіну-1 у осіб без серцево-судинної патології носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1, (пг/мл).

Примітка: різниця показників достовірна ($p<0,05$) при порівнянні з: * - генотипом GG гена КТ-1 в межах групи.

З гідно клінічних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) з діагностики і лікування гострої та хронічної серцевої недостатності НУП представляють собою «золотий стандарт» серед серцевих біомаркерів для діагностики серцевої недостатності. Тому, для кращого розуміння біомаркерних можливостей КТ-1 в контрольній групі було досліджено концентрацію МНП, яку в подальшому використано в якості діагностичного біохімічного еталону.

В ході дослідження отримані дані, що у чоловіків без серцево-судинної патології середній рівень МНП в плазмі крові - 21,38±0,69 пг/мл. Під час

аналізу змін плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду у носіїв різних генотипів гена КТ-1, визначено, що рівень МНП в плазмі крові достовірно не відрізняється ($p>0,05$) як у осіб з генотипом GG так і у носіїв генотипів GA+AA і склав: 20,05±1,09 і 22,43±0,86 пг/мл, відповідно.

При дослідженні плазмових концентрацій КТ-1 та МНП у чоловіків без серцево-судинної патології при різних категоріях нормального АТ, встановлено, що рівень КТ-1 при оптимальному АТ дорівнював - (76,41 ±5,83) пмоль/мл (n=19), нормальному АТ – (74,77 ± 3,61) пмоль/мл (n=35), у осіб з високонормальним АТ - (79,12 ± 4,74) пг/мл (n=16) ($p>0,05$). Концентрація МНП в плазмі крові у чоловіків з оптимальним АТ дорівнювала – (22,47 ± 1,02) пг/мл (n=19), у чоловіків з нормальним АТ – (21,45 ± 0,86) пг/мл (n=35), у осіб з високонормальним АТ - (24,93 ± 1,40) пг/мл (n=16) ($p>0,05$). Таким чином, у представників групи контролю достовірної різниці в рівнях як КТ-1 так і МНП в плазмі крові при різних категоріях нормального АТ ($p>0,05$) не встановлено.

Визначення концентрації КТ-1 та МНП в плазмі крові у осіб в залежності від наявності обтяженої спадковості з приводу ЕГ показало, що у чоловіків групи контролю без обтяженої спадковості з приводу ЕГ плазмова концентрація КТ-1 (74,51±2,83 пг/мл (n=55)) і МНП (21,51±0,75 пг/мл (n=55)) достовірно не відрізняється ($p>0,05$) від чоловіків даної групи з обтяженим спадковим анамнезом, відповідно (82,47±1,93 пг/мл (n=15) та 32,30±12,65 пг/мл (n=15)).

Згідно даних літератури відомо, що КТ-1 експресується, не лише, у міокарді, але міститься також у жировій тканині. На концентрацію МНП в плазмі крові також впливає такий чинник як ожиріння, саме тому було досліджено рівні плазмової концентрації як МНП так і КТ-1 у представників групи без серцево-судинної патології при різних показниках маси тіла. Встановлено, що у чоловіків групи контролю 40-60 років жителів Подільського регіона достовірної різниці в рівнях КТ-1 та МНП з нормальною

та надлишковою масою тіла не виявлено (p>0,05). Отриманні дані щодо МНП відповідають результатам досліджень, які раніше були проведені співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ імені М.І. Пирогова. (Табл. 3.4)

Таблиця 3.4

Плазмова концентрація МНП та КТ-1 у групі контролю при різному ІМТ, M±m (пг/мл)

Пептид	ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2 (Нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м^2 (Надмірна маса тіла)	p
Рівні КТ-1	78,17±4,07 (n=46) (1)	75,19±3,36 (n=24) (3)	p_{1-3}>0,05
Рівні МНП	22,01±0,89 (n=46) (2)	20,17±1,05 (n=24) (4)	p_{4-2}>0,05

Тому, далі було визначено зміни плазмових рівнів КТ-1 у чоловіків з нормальною та надлишковою масою, у носіїв різних варіантів генотипів гена КТ-1. Вірогідної різниці між рівнями КТ-1 у чоловіків з надлишковою масою тіла у носіїв різних генотипів гена КТ-1 не виявлено (p>0,05), (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Плазмова концентрація КТ-1 у групі контролю при носійстві різних генотипів гена КТ-1 при різному ІМТ, M±m (пг/мл)

Генотип	ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2 (Нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м^2 (Надмірна маса тіла)	p
Гомозиготи GG (n=31)	54,05±3,00 (n=21)	59,39±4,69 (n=10)	p>0,05
Носії генотипів GA+AA (n=39)	92,38±1,86 (n=25)	92,59±2,82 (n=14)	p>0,05
p	p<0,05	p<0,05	

Відомо, що середня концентрація МНП зростає з кожною декадою життя, незалежно від стану організму. Однією з причин таких змін, може бути, вікова різниця в масі міокарда, вікове зростання жорсткості міокарда. Так як, продукція КТ-1 підвищується у відповідь на розтягнення стінки міокарда та збільшення його жоркості, тому вирішено дослідити чи є відповідні зміни рівнів КТ-1 в плазмі крові відповідно віку (рис. 3.2).

Рис. 3.2

Рис. 3.2 Плазмова концентрація КТ-1 та МНП у чоловіків без серцево-судинної патології у відповідності до віку, M±m (роки)

Аналіз плазмової концентрації КТ-1 у представників групи без серцево-судинної патології у різних вікових групах показав відсутність її різниці (p>0,05) (рис. 3.2).

3.3. Стан ліпідного обміну і рівень глюкози крові серед чоловіків, представників групи контролю, носіїв різних генотипів гена КТ-1.

При статистичній обробці показників обміну ліпідів у чоловіків групи контролю носіїв поліморфних варіантвів гена КТ-1 визначено, що усі показники знаходяться в межах вікової норми і достовірно не відрізняються у гомозигот GG та носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1. А, показники глюкози крові натще достовірно вищі (хоча і не виходять за межі норми) у носіїв генотипів GA+AA (p<0,05), отримані результати відповідають даним літератури [127] (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники ліпідного обміну і глюкози в плазмі крові у осіб без серцево-судинної патології носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1, (M ± m) (ммоль/л)

Генотипи гена КТ-1	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза крові, ммоль/л
Гомозиготи GG (n=31)	4,76 ± 0,05	1,52 ± 0,02	0,66 ± 0,02	1,79 ± 0,03	1,55 ± 0,03	4,65 ± 0,10
Носії генотипів GA+AA (n=39)	4,82 ± 0,05	1,57 ± 0,01	0,72 ± 0,03	1,88 ± 0,06	1,50 ± 0,02	5,07 ± 0,09
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p <0,05

3.4 Рівні КТ-1 та МНП в плазмі крові та структурно-функціональний стан міокарда у чоловіків без серцево-судинної патології.

Згідно отриманих даних показники функції та структури міокарда у осіб без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1, знаходяться в межах загальновизнаних норм і не відрізняються у носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1. У 100 % чоловіків представників даної групи спостерігали нормальну геометрію ЛШ (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники центральної та внутрішньо серцевої гемодинаміки у чоловіків представників групи контролю, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1.

Показник	Гомозиготи GG (n=31)	Носіїв генотипів GA+AA (n=39)	P
КДР,см	4,54±0,04	4,68±0,04	p>0,05
КСР,см	2,76±0,04	2,87±0,04	p>0,05
ТЗСЛШ,см	0,92 ± 0,01	0,95 ± 0,01	p>0,05
ТМШП,см	0,93 ± 0,01	0,94 ± 0,01	p>0,05
ВТС, ум.од.	0,40 ± 0,01	0,41±0,01	p>0,05
іКДО, мл/м^2	43,65 ± 2,09	45,56 ± 1,29	p>0,05
іКСО, мл/м^2	15,23 ± 0,87	16,12 ± 0,44	p>0,05
іММЛШ,г/м^{2,7}	36,76 ± 2,75	38,68 ± 2,43	p>0,05
ФВ, %	64,68 ± 1,16	63,21 ± 1,11	p>0,05
Е/А, ум.од.	1,52 ± 0,06	1,50 ± 0,04	p>0,05
IVRT, мс	76,91 ± 0,98	77,43 ± 1,04	p>0,05
ЛП, см	3,24 ± 0,09	3,38 ± 0,07	p>0,05
САТ, мм рт. ст.	121,42± 1,54	120,7± 1,30	p>0,05

Продовження таблиці 3.6

ДАТ, мм рт. ст.	75,80± 1,27	77,84± 1,28	p>0,05
ЧСС, за 1 хв.	67,00± 1,22	69,03± 1,25	p>0,05

Кореляційний аналіз за Спірменом дозволяє більш точно дослідити залежність концентрації біомаркера і структурно-функціональні показники міокарда. Особливо цікаво, було прослідкувати відповідні кореляції рівнів КТ-1 і еталонного біомаркера МНП (Таб. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники кореляційного аналізу рівнів КТ-1 та МНП в плазмі крові та показників внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків без серцево-судинної патології (метод рангової кореляції Спірмена)

Показник	**Група контролю (n=70)**			
	КТ-1		**МНП**	
	R	p	R	p
КДР, см	+0,19	>0,05	+0,061	>0,05
КСР, см	+0,29	<0,05	+0,29	<0,05
ТЗСЛШ см	+ 0,28	<0,05	+0,20	<0,05
ТМШП, см	+0,09	>0,05	+0,06	>0,05
ВТС, ум. од.	+ 0,04	>0,05	+ 0,07	>0,05
іКДО, мл/м^2	+ 0,29	<0,05	+ 0,16	<0,05
іКСО, мл/м^2	+ 0,27	<0,05	+ 0,25	<0,05
УІ, мл/м^2	+ 0,05	>0,05	- 0,11	>0,05
іММЛШ,г/м^{2,7}	+0,28	<0,05	+0,08	>0,05
СІ, л/(хв.·м^2)	+ 0,12	>0,05	- 0,09	>0,05
ФВ, %	+0,0003	>0,05	- 0,21	>0,05
Е/А, ум.од.	+ 0,16	>0,05	- 0,05	>0,05

Продовження таблиці 3.6

IVRT, мс	+ 0,03	>0,05	+ 0,11	>0,05
ЛП, см	+ 0,16	>0,05	+ 0,04	>0,05
САТ, мм. рт. ст.	+ 0,06	>0,05	- 0,02	>0,05
ДАТ, мм. рт. ст.	+ 0,11	>0,05	+0,11	>0,05
ЧСС, за 1 хв.	+ 0,20	>0,05	- 0,003	>0,05

Примітка: R – коефіцієнт кореляції Спірмена.

Встановлено, що плазмова концентрація МНП позитивно корелює з кінцево-систолічного та кінцево-діастолічними індексами. Отримані результати досить закономірні, оскільки продукція МНП зростає зі збільшенням трансмітрального тиску та напруження стінок, що має місце при більших розмірах ЛШ як в систолу так і діастолу. Майже подібні дані і у КТ-1: позитивна кореляція з розмірами ЛШ (кінцево-систолічним розміром, ТЗСЛШ, індексом кінцевого діастолічного та кінцево-систолічного об'єму, індексом маси міокарда лівого шлуночка). При цьому заслуговує уваги, що навіть незначні зміни в структурі серця певною мірою відбиваються на рівні КТ-1 та МНП в плазмі крові.

Таким чином, під час аналізу отриманих даних встановлено, що у осіб чоловічої статі, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, представників контрольної групи з однаковою частотою зустрічаються як гомозиготи GG так і носії генотипів GA+AA гена КТ-1.

При дослідженні таких факторів ризику, як спадковість та ожиріння не встановлено достовірної різниці між частотою розподілу різних генотипів гена КТ-1 та даними факторами. Рівень КТ-1 в плазмі крові не відрізнявся у

осіб без серцево-судинної патології з різними категоріями нормального АТ та надлишковою масою тіла.

Величини показників обміну ліпідів в плазмі крові знаходяться в межах вікової норми і достовірно не відрізняються у носіїв поліморфних генотипів гена КТ-1. Встановлені достовірно вищі рівні глюкози в плазмі крові у носіїв генотипів GA+AA ($p<0,05$) .

Показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у представників групи контролю знаходяться в межах загальновизнаних норм.

РОЗДІЛ 4
ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ КТ-1 ТА МНП У ЧОЛОВІКІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ХСН, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА КТ-1

Згідно даних Фремінгемського дослідження при гіпертрофії лівого шлуночка удвічі збільшується частота виникнення серцево-судинних подій, незалежно від наявності інших факторів ризику. При збільшенні товщини стінки ЛШ у хворих з гіпертензію на 1 мм зростає ризик смерті майже у 7 разів [64]. На певному етапі розвитку ГЛШ починає формуватися фіброз міокарда та ряд інших патоморфологічних порушень, які врешті приводять до виникнення дисфункції міокарда та серцевої недостатності (СН) наслідком якої є часті госпіталізації та підвищення смертності людей з серцево-судинною патологією, зокрема з ЕГ. Це спонукає до пошуку нових біомаркерів для точної діагностики та прогнозування розвитку ГЛШ. В останні роки значна увага приділяється представнику надсімейства цитокінів інтерлейкіну-6- Кардіотрофіну-1. Останній розглядається в якості одного з ключових регуляторів процесу гіпертрофії і гіперплазії кардіоміоцитів. Отриманні результати свідчать, що навіть у піцієнтів без серцево-судинної патології присутня позитивна кореляція між плазмовою концентрацією КТ-1 та параметрами ЛШ. Це підтверджується результатами які отриманні під час поглибленого математичного аналізу.

4.1. Розподіл частот генотипів гена Кардіотрофін-1 у чоловіків хворих на есенціальну гіпертензію, мешканців Подільського регіону України.

Розподіл частот генотипів гена КТ-1 у чоловіків хворих на ЕГ, мешканців Подільського регіону України, відповідав закону Харді-Вайнберга. Встановлено, що серед пацієнтів з ЕГ, ускладненою ХСН ІІА ст. спостерігається достовірне збільшення частоти осіб, носіїв генотипу АА гена КТ-1 (χ^2=4,41; p=0,03) (Табл.4.1).

Таблиця 4.1

Частота розподілу генотипів гена КТ-1 у чоловіків групи контролю та хворих з ЕГ, %

Група	Група контролю (n=70)	Пацієнти з ЕГ II стадії (n=50)	Пацієнти з ЕГ, ускладненою ХСН IIA ст. (n=50)
Генотип GG	31 (1)	22 (2)	13 (3)
Генотип GA	34 (4)	23 (5)	29 (6)
Генотип AA	5 (7)	5 (8)	8 (9)
χ^2, p	$\chi^2_{(1,3,7,9)}$=4,41; p=0,03		

Так як, і в групі контролю у зв'язку з низькою частотою зустрічаємості генотипу AA, осіб – носіїв алелі A (GA і AA), було вирішено об'єднати в одну групу – гетерозигот GA гомозигот AA гена КТ-1 (в подальшому пул генотипів GA+AA).

Таблиця 4.2

Розподіл частот генотипів гена КТ-1 у чоловіків, мешканців Подільського регіону України з ГЛШ на тлі ЕГ, (%).

Група	Гомозиготи GG	Генотип GA+AA
Чоловіки без серцево-судинної патології (n=70)	31	39
Хворі на ЕГ різної тяжкості (n=100)	35	65
χ^2, p	χ^2=1,49; p=0,22	

Під час аналізу відмінностей у розподілі частот генотипів гена КТ-1 у представників групи контролю і у хворих з ЕГ мешканців Подільського регіону України не було виявлено вірогідної різниці (χ^2=1,49; p=0,22) (Табл. 4.2).

Визначено, що у групі контролю частота зустрічаємості гомозиготного варіанту генотипу GG (44,29% (n=31)) та пулу генотипів GA+AA (55,71 % (n=39)) не відрізнялись, а у хворих на ЕГ частота реєстрації генотипного пулу GA+AA (65,00 % (n=65)) була вищою порівняно з групою захворівших на ЕГ гомозигот GG (35,00 %(n=35)) гена КТ-1 (p<0,05).

Наступним кроком стало дослідження частоти зустрічаємості різних генотипів гена КТ-1 у чоловіків з ЕГ II стадії та при її ускладненні ХСН. У групі пацієнтів з ЕГ та ХСН спостерігається достовірне зниження частоти осіб, носіїв генотипа GG гена КТ-1, ніж у осіб групи контролю (χ2 =4,20; p=0,04) (Табл. 4.3). При аналізі розподілу частот генотипів у чоловіків, хворих на ЕГ II стадії, було виявлено, що 22 особи (44 %) були носіями генотипу GG, 28 чоловіків (56 %) мали генотипів GA+AA. Серед осіб з з ЕГ, ускладненою ХСН IIA ст. 13 чоловіків (26 %) носії генотипу GG та 37 осіб (74 %) - генотипів GA+AA гена КТ-1 (p<0,05).

Таблиця 4.3

Розподіл частот генотипів гена КТ-1 у чоловіків без ознак серцево-судинної патології, хворих з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН, %

Група	Група контролю (n=70) (1)	Чоловіки з ЕГ II стадії (n=50) (2)	Чоловіки з ЕГ, ускладненою ХСН IIA ст. (n=50) (3)
Генотип GG	31	22	13

Продовження таблиці 4.3

Генотипи GA+AA	39	28	37
χ^2, p		χ^2=3,56; p=0,059	
	χ^2=4,20; p=0,04		

Так як, і у осіб групи без серцево-судинної патології так і у чоловіків з ЕГ II стадії було проаналізовано частоту обтяженої спадковості по ЕГ (Табл.4.4).

Таблиця 4.4

Частота обтяженої спадковості у чоловіків з ЕГ II стадії – носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1, (%)

Генотипи гена КТ-1	Необтяжена спадковість по ЕГ	Обтяжена спадковість по ЕГ	p
Генотип GG (n=22)	45,45 % (n=10)	54,54 % (n=12)	p>0,05
Генотипи GA+AA (n=28)	17,86 % (n=5)	82,14 % (n=23)	p<0,05
p	p>0,05	p<0,05	

Встановлено, за даними анамнезу, що у 35 (70 %) чоловіків з ЕГ II стадії відмічалась обтяжена спадковість з приводу даного захворювання, а відсутність даного фактору - значно менше у 15 (30 %) чоловіків (p<0,05). Визначено, що у чоловіків носіїв генотипів GA+AA достовірно частіше зустрічалась обтяжена спадковість по ЕГ (p<0,05). У пацієнтів з ЕГ, що

ускладнена ХСН ІІА носії обох варіантів поліморфного варіанту гена КТ-1 мали 100% обтяжену спадковість з приводу даного захворювання.

Під час аналізу тривалості ЕГ у дослідженій популяції пацієнтів, з'ясовано, що серед пацієнтів з різним перебігом ЕГ цей показник при успадкуванні різних генотипів гена КТ-1 не відрізнявся ($p>0,05$). Однак, очікувано, тривалість захворювання вірогідно більша у чоловіків з ЕГ ускладненою ХСН ІІА, ніж у пацієнтів з ЕГ ІІ стадії ($p<0,05$).

Отримані дані свідчать про наявність асоціації частоти зустрічаємості поліморфних варіантів гена КТ-1 у чоловіків з ЕГ ІІ стадії та ускладненою ЕГ, а саме носіїство генотипу GA+AA гена КТ-1 може певною мірою маркувати осіб у яких з вищою ймовірністю можна очікувати розвиток ХСН.

Враховуючи, що концентрація КТ-1 в плазмі крові відбиває цілу низку різноманітних процесів у кардіоміоцитах та сполучній тканині серця при формуванні ХСН за різними причинами [91], на нашу думку, було необхідним прослідкувати наскільки плазмовий рівень біомаркера буде пов'язаним у хворих на ЕГ із двома факторами, а саме успадкуванням певного варіанту генотипу та наявністю ГЛШ.

4.2. Рівень КТ-1 та МНП в плазмі крові серед чоловіків з ЕГ різної тяжкості, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1.

Як зазначалось у ІІІ розділі, в якості еталонного біомаркера гіпертрофії ЛШ, діастолічної дисфункції міокарда та ХСН було обрано МНП, відносно якого вище зазначені властивості більшістю дослідників вважаються доказаними. Цей пептид синтезується в секреторних гранулах кардіоміоцитів переважно лівого шлуночка та в зрілих фібробластах міокарда. Утворення і секреція МНП регулюється ступенем механічного розтягнення «міоцитарним стресом» внаслідок підвищення тиску чи об'єму в порожнинах серця і збільшується при ХСН. Крім того, за останніми публікаціями на фізіопатологічному рівні збільшення продукції МНП серцем стимулюється і

шляхом запалення [129]. Кардіотрофін-1 також приймає участь в регуляції ряду біологічних процесів при формування гіпертрофії лівого шлуночка та у розвитку фіброзу і опосередковано запалення [130]. Тому, порівняння рівнів цих біомаркерів може покращити сприймання КТ-1 в якості біомаркера у хворих з ЕГ.

Середні рівнів КТ-1 та МНП в плазмі крові серед чоловіків без серцево-судинної патології та при ЕГ II стадії представлено у табл. 4.5. Звертає на себе увагу, що плазмова концентрація КТ-1 так само, як і МНП достовірно вище у пацієнтів з ГЛШ ($p<0,05$). Крім того, вона є вищою у пацієнтів з ХСН.

Таблиця 4.5

Рівень Кардіотрофіну-1 та МНП в плазмі крові серед чоловіків групи контролю та з ЕГ, пг/мл

Групи	Концентрація КТ-1 (пг/мл)	Концентрація МНП (пг/мл)
Чоловіки без серцево-судинної патології (n=70)	76,21 ± 2,60 (1)	21,38±0,69 (1)
Хворі з ЕГ різної тяжкості (n=100)	292,86± 8,65 (2)	129,03±5,77 (2)
p	$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2}<0,05$
Хворі з ЕГ (n=100)		
Хворі з ЕГ II стадії (n=50)	236,92±9,87 (3)	78,88±2,52 (3)

Продовження таблиці 4.5

Хворі з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=50)	349,62±10,03 (4)	179,37±3,67 (4)
p	$p_{3-4}<0,05$	$p_{3-4}<0,05$

Отже, концентрації біомаркерів при ЕГ II стадії однаково вірогідно були вищими ніж у групі контролю, а при ХСН вищими, ніж при неускладненому перебігу хвороби. Це дозволило, в подальшому, розглядати зміни КТ-1 при ЕГ та ХСН як маркерні.

Враховуючи частоту зустрічаємость різних варіантів генотипів гена КТ-1, цікавим стало визначення плазмової концентрації кардіотрофіну-1 у носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1. У чоловіків з ЕГ II стадії, мешканців Поділля, плазмова концентрація КТ-1 є вірогідно більшою у носіїв пулу генотипів GA+AA (272,71±12,57) пг/мл ніж у носіїв генотипу GG гена КТ-1, відповідно (189,50±9,51) пг/мл, така ж закономірність і при ЕГ, що ускладнена ХСН, відповідно (359,05±5,79) пг/мл, та (322,81±27,01) пг/мл ($p<0,05$) (табл. 4.6). Встановлено, що у чоловіків як у носіїв генотипу GG так і генотипу GA+AA з ЕГ та ХСН, рівень пептиду достовірно вищий, ніж у осіб без серцево-судинної патології і у осіб з ЕГ II стадії ($p<0,05$). Тобто, концентрація КТ-1 при ЕГ II стадії та при ЕГ з ХСН залежить від варіанта генотипу гена КТ-1.

Таблиця 4.6

Рівень Кардіотрофіну-1 в плазмі крові серед чоловіків групи контролю, з ЕГ II стадії та ЕГ і ХСН, носіїв різних варіантів гена КТ-1, пг/мл

Групи	Концентрація КТ-1 (пг/мл)
Чоловіки групи контролю (n=70)	
Гомозиготи GG (n=31)	55,77±2,53 (1)
Носії генотипу GA+AA (n=39)	92,43±1,81 (4)
Хворі з ЕГ II стадії (n=50)	
Гомозиготи GG (n=22)	189,50±9,51 (2)
Носії генотипу GA+AA (n=28)	272,71±12,57 (5)
Хворі з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=50)	
Гомозиготи GG (n=13)	322,81±27,01 (3)
Носії генотипу GA+AA (n=37)	359,05±5,79 (6)
p	$p_{4-1}<0,05$; $p_{5-2}<0,05$; $p_{6-3}<0,05$; $p_{2-1}<0,05$; $p_{3-1}<0,05$; $p_{3-2}<0,05$; $p_{5-4}<0,05$; $p_{6-4}<0,05$; $p_{6-5}<0,05$

За допомогою методу ROC-аналізу розраховані межові рівні КТ-1 в плазмі крові для ранньої діагностики ГЛШ і ХСН у осіб чоловічої статі,

мешканців Поділля, носіїв різних варіантів генотипу КТ-1. Що, в подальшому, може бути використано для обстеження великої кількості населення для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне, в тому числі, ехокардіографічне обстеження та призначити відповідне лікування, а також для удосконалення діагностики ГЛШ, можна застосовувати розраховані межові рівні.

На рис 4.1 представлено ROC-криву для визначення межового діагностичного рівня для наявності ГЛШ при ЕГ.

Рис.4.1

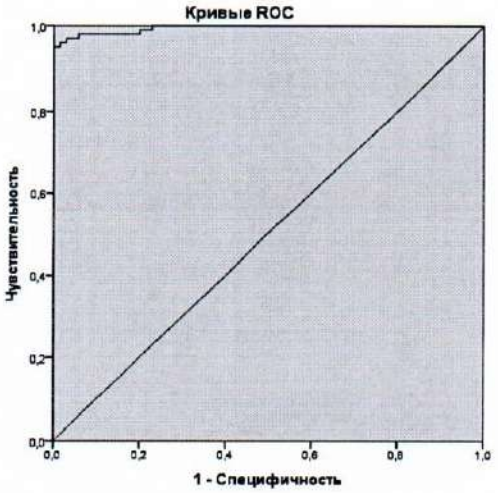

Рис. 4.1 ROC-крива для визначення межового рівня КТ-1 в плазмі крові при розвитку ГЛШ

Площа під кривою AUC по даним ROC-аналізу для визначення КТ-1 в плазмі крові при розвитку ГЛШ складає 0,995±0,003 [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,988 до 1,00;] що свідчить про відмінну якість отриманої моделі. Цей розрахунок дозволяє встановити перехідне значення рівня КТ-1 в плазмі крові ≥ 122,89 пг/мл (чутливість-95 %, специфічність-100 %) при такому структурному стані міокарда.

Результати ROC-аналізу з метою визначення концентрації КТ-1 у плазмі крові як можливого маркера розвитку ХСН у хворих з ЕГ представлено на рис 4.2.

Рис. 4.2

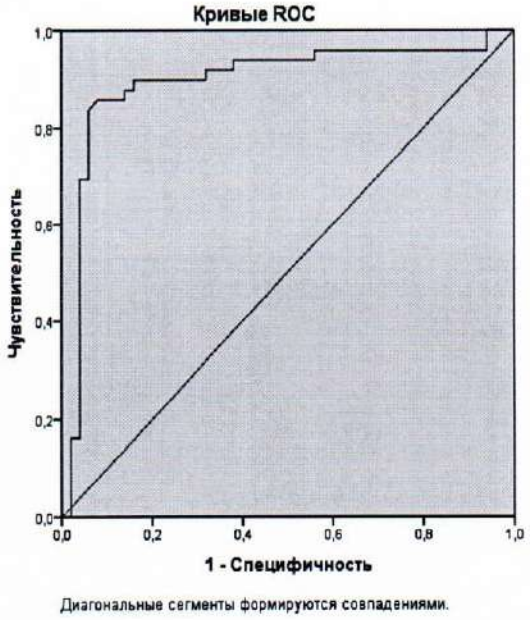

Рис. 4.2 ROC-крива для визначення межового рівня КТ-1 в плазмі крові відносно розвитку ХСН на тлі ЕГ.

Площа під кривою AUC по даним ROC-аналізу рис. 4.2 для КТ-1 складає 0,895±0,038 [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,822 до 0,969;] що свідчить про дуже хорошу якість отриманої моделі. Отриманні дані вказують на те, що концентрація КТ-1 в плазмі крові ≥ 303,81 пг/мл (чутливість - 85,7 %, специфічність-92 %) може розглядатися як межовий рівень для діагностики ХСН при ЕГ. Однак, на нашу думку, потрібно врахувати також можливі відхилення від представлених показників у носіїв різних варіантів генотипу гена КТ-1, оскільки плазмова концентрація цього біомаркера у відповідних підгрупах відрізняється (підрозділ 4.1).

Рис. 4.3

Носії генотипу GG

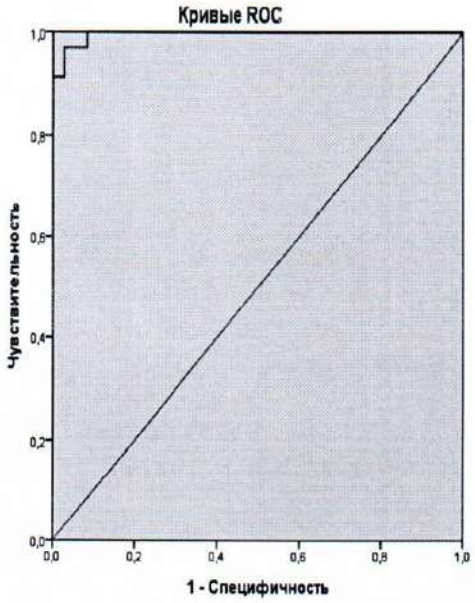

Рис. 4.3.1

Носії генотипу GA+AA

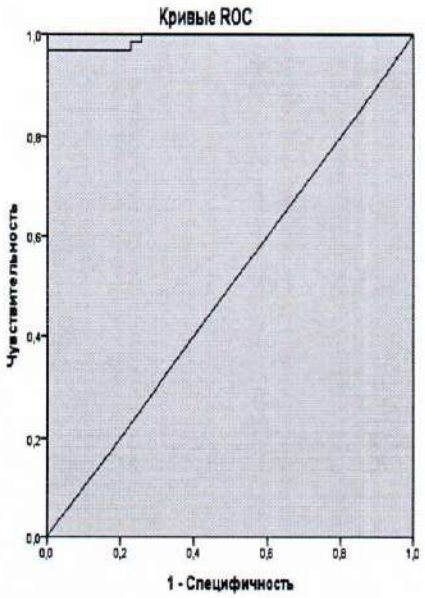

Рис. 4.3.2

Рис. 4.3. ROC-крива для визначення межового рівня КТ-1 в плазмі крові для діагностики ГЛШ у носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1.

Згідно даних представлених на рис. 4.3 площа під кривою AUC по даним ROC-аналіза для визначення рівня КТ-1 в плазмі крові у гомозигот GG складає 0,99±0,004 [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,988 до 1,000;], у носіїв пулу генотипів GA+AA (рис 4.3.2) - 0,993±0,006 [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,981 до 1,000;] що свідчить про відмінну якість отриманих моделей. Межова концентрація КТ-1 в плазмі крові для діагностики ГЛШ у носіїв генотипу GG складає ≥ 113,255 пг/мл (чутливість – 97,1 %, специфічність-98 %) а у носіїв генотипів GA+AA ≥ 161,5 пг/мл (чутливість – 96,9 %, специфічність- 100 %).

Рис. 4.4

Носії генотипу GG

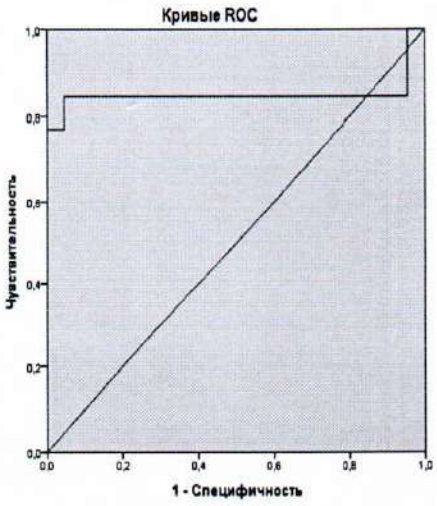

Рис. 4.4.1

Носії генотипу GA+AA

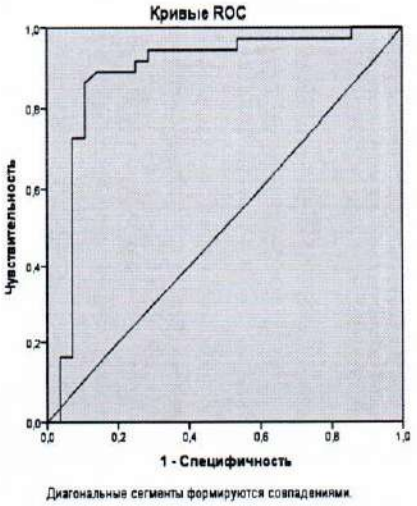

Рис. 4.4.2

Рис. 4.4 ROC-крива для визначення межового рівня КТ-1 в плазмі крові відносно розвитку ХСН, що ускладнила ЕГ, у носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1.

Площа під кривою AUC по даним ROC-аналіза для визначення КТ-1 в плазмі крові у носіїв генотипу GG складає 0,850±0,096 [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,662 до 1,000;], у носіїв пулу генотипу GA+AA - 0,884±0,050 [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,785 до 0,982;] що свідчить про дуже хорошу якість отриманої моделі. Враховуючи отриманні дані можна припустити, що у чоловіків гомозигот GG рівень КТ-1 в плазмі крові ≥ 266,955 пг/мл (чутливість – 84,6%, специфічність- 95 %), а у носіїв генотипу GA+AA ≥ 323,32 пг/мл (чутливість – 86,5 %, специфічність- 89,2%) дозволяє діагностувати ХСН.

Дані представлені в таблиці 4.7 свідчать, що отриманні результати мають дуже хорошу якість моделі, чутливість та специфічність для діагностики ЕГ II стадії та ЕГ і ХСН у чоловіків мешканців Подільського регіону.

Таблиця 4.7

Діагностична інформація для діагностики ЕГ II стадії та ЕГ і ХСН у носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1.

Група	«Cut off value»	AUC	Чутливість, %	Специфічність, %
ГЛШ	122,89 пг/мл	0,995±0,003	95 %	100 %
ГЛШ у носіїв генотипу GG	113,25 пг/мл	0,99±0,004	97,1 %	98 %
ГЛШ у носіїв генотипу GA+AA	161,5 пг/мл	0,993±0,006	96,9 %	100 %
ХСН	303,81 пг/мл	0,895±0,038	87,5 %	92 %
ХСН у носіїв генотипу GG	266,955 пг/мл	0,850±0,096	84,6 %	95 %
ХСН у носіїв генотипу GA+AA	323,32 пг/мл	0,884±0,050	86,5 %	89,2 %

4.3. Рівні концентрації КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з ЕГ та ХСН при різній масі тіла та швидкості ниркової фільтрації.

Як відомо, концентрація МНП менша у осіб з надмірною масою тіла та ожирінням, тому цей факт необхідно приймати до уваги при його використанні в якості біомаркера. Це було підставою перевірити концентрацію КТ-1 в плазмі крові у хворих з ЕГ та ХСН з різною масою тіла.

Як зазначалося у розділі III – у осіб без серцево-судинної патології концентрація КТ-1 в плазмі крові суттєво не відрізнялась у осіб з нормальною та надлишковою масою тіла. Плазмові рівні КТ-1 у хворих з ЕГ II стадії та ЕГ і ХСН з різною масою тіла представлені в табл. 4.8

Таблиця 4.8

Плазмова концентрація КТ-1 у чоловіків ЕГ різної тяжкості при різному ІМТ, (пг/мл)

Групи	ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м^2 (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м^2 (надмірна маса тіла)	ІМТ 30,0 кг/м^2 (ожиріння)	p
Чоловіки без серцево-судинної патології (n=70)	78,17±4,07 (n=46) (1)	75,19±3,36 (n=24) (4)	-	$p_{4-1}>0,05$
Пацієнти з ЕГ II стадії (n=50)	241,51 ± 22,06 (n=14) (2)	244,88 ± 11,70 (n=29) (5)	233,34 ± 29,37 (n=7) (7)	$p_{5-2}>0,05$ $p_{7-2}>0,05$ $p_{7-5}>0,05$

Продовження таблиці 4.8

Пацієнти з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=50)	334,81 ± 16,91 (n=7) (3)	360,02±8,16 (n=21) (6)	365,01 ± 7,25 (n=22) (8)	$p_{6-3}>0,05$ $p_{8-3}>0,05$ $p_{8-6}>0,05$
p	$p_{2-1}<0,05$ $p_{3-1}<0,05$ $p_{3-2}<0,05$	$p_{5-4}<0,05$ $p_{6-4}<0,05$ $p_{6-5}<0,05$	$p_{8-7}<0,05$	

Згідно даних літератури рівні МНП в плазмі крові у пацієнтів з ожирінням нижчі, ніж у осіб з нормальною масою тіла. Результати досліджень отриманні Сакович О.О. та Пашковою Ю.П. підтверджують, що у чоловіків з ЕГ ускладненою ХСН та ожирінням рівні концентрації МНП в плазмі крові є достовірно нижчими, ніж у чоловіків без ожиріння. Визначено, що у чоловіків з ЕГ II стадії достовірна різниці в рівнях мозкового натріуретичного пептиду у осіб як з надлишковою вагою так і ожирінням відсутня ($p>0,05$), а у представників групи з ЕГ ускладненою ХСН середні рівні МНП в плазмі крові достовірно нижчі у осіб при надлишковій вазі та ожирінні ($p<0,05$) (Табл. 4.9). Отриманні дані відповідають результатам попередних досліджень. В ході дослідження встановлено, що концентрація КТ-1 в плазмі крові не залежить від наявності чи відсутності ожиріння, на відміну від МНП.

Таблиця 4.9

Концентрація МНП в плазмі крові

у чоловіків з ЕГ, при різному ІМТ, (пг/мл)

Групи	ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м^2 (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м^2 (надмірна маса тіла)	ІМТ 30,0 кг/м^2 (ожиріння)	p
Пацієнти групи контролю (n=70)	22,11 ± 0,97 (n=46) (1)	19,98 ± 0,75 (n=24) (4)	-	$p_{4-1}>0,05$
Пацієнти з ЕГ II стадії (n=50)	82,82 ± 4,55 (n=16) (2)	77,77 ±3,25 (n=27) (5)	74,16 ± 7,96 (n=7) (7)	$p_{5-2}>0,05$ $p_{7-2}>0,05$ $p_{7-5}>0,05$
Пацієнти з ЕГ, ускладненою ХСН (n=50)	203,88 ± 2,09 (n=7) (3)	185,36 ± 5,40 (n=23) (6)	163,90 ± 4,67 (n=20) (8)	$p_{6-3}<0,05$ $p_{8-3}<0,05$ $p_{8-6}<0,05$
p	$p_{2-1}<0,05$ $p_{3-1}<0,05$ $p_{3-2}<0,05$	$p_{5-4}<0,05$ $p_{6-4}<0,05$ $p_{6-5}<0,05$	$p_{8-7}<0,05$	

У ході дослідження за допомогою статистичного аналізу за Спірменом був встановлений слабкий кореляційний зв'язок між рівнем МНП та ШКФ у чоловіків з ЕГ та ХСН (r=+ 0,24 та відповідно r=+ 0,19 p<0,05). При

дослідженні рівня КТ-1, встановлено, що такої залежності між рівнем пептиду та ШКФ немає (p>0,05).

Особливістю діагностичного застосування МНП як біомаркера, за даними літератури, є його зростання з кожним десятиліттям, на відміну від нього концентрація КТ-1 в плазмі крові такої динаміки немає. Встановлено, що рівень МНП так само як і у групі контролю достовірно збільшується з кожним десятиліттям, як у чоловіків з ЕГ II стадії так і при такому ускладненні як ХСН IIA (p<0,05).

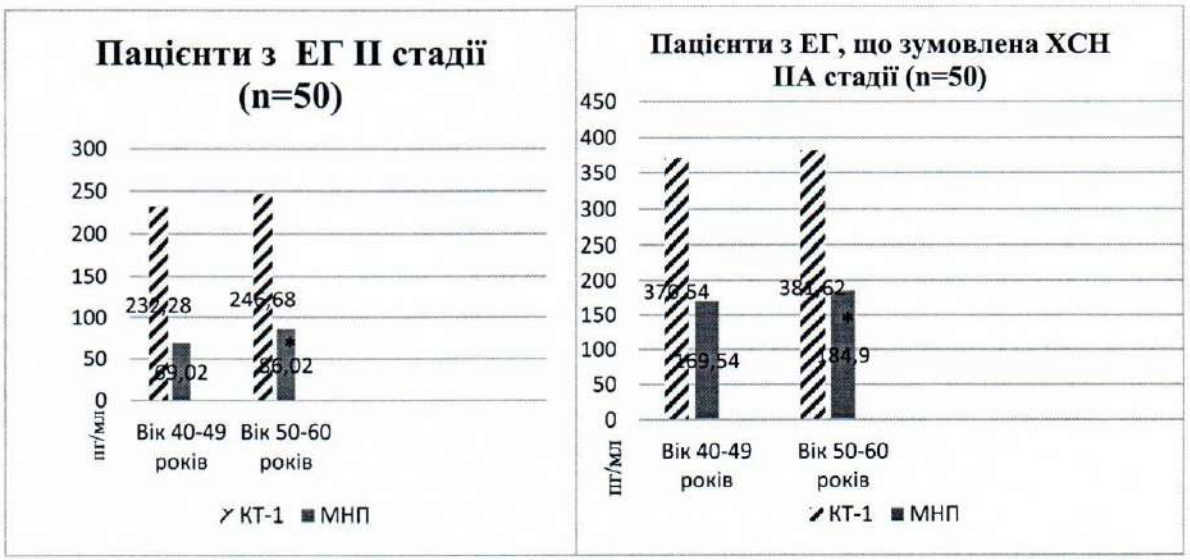

Рис. 4.6 Плазмова концентрація КТ-1 та МНП у чоловіків з ЕГ та ХСН у відповідності до віку, M±m (пг/мл).

Примітка: різниця показників достовірна (p<0,05) при порівнянні з: * в межах групи.

Концентрація КТ-1 в плазмі крові не змінюється з кожним десятиліттям у чоловіків з ЕГ II стадії та ЕГ і ХСН (p>0,05) (рис. 4.6). Таким чином, представлені вище дані свідчать, що біомаркер КТ-1 є більш універсальним в діагностиці як ЕГ II стадії так і ХСН на тлі ЕГ, оскільки його концентрація не асоціюється з ожирінням, змінами віку та швидкості клубочкової фільтрації.

4.4. Показники ліпідного спектру і глюкози крові у чоловіків, хворих на ЕГ, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1.

Отриманні дані вказують, що у чоловіків без серцево-судинної патології та при ЕГ, мешканців Подільського регіону України показники обміну ліпідів: ХС, ТГ, ХСЛПДНЩ, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ не відрізнялись у носіїв різних генотипів гена КТ-1 ($p>0,05$). Показники глюкози крові знаходились в межах норми (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Показники ліпідного обміну і глюкози в плазмі крові у осіб без серцево-судинної патології та у хворих з ЕГ при носійстві поліморфних варіантів гена КТ-1, (M ± m) (ммоль/л)

Генотипи гена КТ-1	ХС, моль/л	ТГ, моль/л	ХС ЛПДНЩ, моль/л	ХС ЛПНЩ, моль/л	ХС ЛПВЩ, моль/л	Глюкоза крові, ммоль/л
Чоловіки без серцево-судинної патології (n=70)						
Гомозиготи GG (n=31)	4,76 ± 0,05 (1)	1,52 ± 0,02 (3)	0,66 ± 0,02 (5)	1,79 ± 0,03 (7)	1,55 ± 0,03 (9)	4,65 ± 0,10 (11)
Носії генотипу GA+AA (n=39)	4,82 ± 0,05 (2)	1,57 ± 0,01 (4)	0,72 ± 0,03 (6)	1,88 ± 0,06 (8)	1,50 ± 0,02 (10)	5,07 ± 0,09 (12)
Хворі на ЕГ (n=100)						
Гомозиготи GG (n=35)	5,87 ± 0,05 (13)	2,02 ± 0,01 (15)	1,51 ± 0,02 (17)	3,87 ± 0,01 (19)	1,12 ± 0,02 (21)	4,7 ± 0,02 (23)

Продовження таблиці 4.10

Носії генотипу GA+AA (n=65)	5,97 ± 0,05 (14)	2,02 ± 0,03 (16)	1,55 ± 0,01 (18)	3,94 ± 0,03 (20)	1,09 ± 0,02 (22)	5,11 ± 0,15 (24)
p	$p_{2-1}>0,05$ $p_{2-13}<0,05$ $p_{2-14}<0,05$ $p_{13-14}>0,05$ $p_{1-13}<0,05$ $p_{1-14}<0,05$	$p_{3-4}>0,05$ $p_{3-15}<0,05$ $p_{3-16}<0,05$ $p_{4-15}<0,05$ $p_{4-16}<0,05$ $p_{15-16}>0,05$	$p_{5-6}>0,05$ $p_{5-17}<0,05$ $p_{5-18}<0,05$ $p_{6-17}<0,05$ $p_{6-18}<0,05$ $p_{17-18}>0,05$	$p_{7-8}>0,05$ $p_{7-19}<0,05$ $p_{7-20}<0,05$ $p_{8-19}<0,05$ $p_{8-20}<0,05$ $p_{19-20}>0,05$	$p_{9-10}>0,05$ $p_{9-21}<0,05$ $p_{9-22}<0,05$ $p_{10-21}<0,05$ $p_{10-22}<0,05$ $p_{21-22}>0,05$	$p_{11-12}<0,05$ $p_{11-23}>0,05$ $p_{11-24}<0,05$ $p_{12-23}<0,05$ $p_{12-24}>0,05$ $p_{23-24}<0,05$

Наступним кроком, стало порівняння показників ліпідного спектру та глюкози у осіб хворих на ЕГ носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1 (табл. 4.11). Отриманні дані свідчать, що у чоловіків з ЕГ та ХСН достовірної різниці в показниках обміну ліпідів при носійстві поліморфних варіантів гена КТ-1 немає (p>0,05).

Таблиця 4.11

Показники ліпідного обміну і глюкози в плазмі крові у осіб з ЕГ при носійстві поліморфних варіантів гена КТ-1, (M ± m) (ммоль/л)

Генотипи гена КТ-1	ХС, моль/л	ТГ, моль/л	ХС ЛПДНЩ, моль/л	ХС ЛПНЩ, моль/л	ХС ЛПВЩ, моль/л	Глюкоза крові, ммоль/л
Пацієнти з ЕГ II стадії (n=50)						
Гомозиготи GG (n=22)	5,79± 0,05 (1)	1,94 ± 0,02 (3)	1,49 ± 0,02 (5)	3,79 ± 0,03 (7)	1,12 ± 0,03 (9)	4,69 ± 0,11 (11)

Продовження таблиці 4.11

Носії генотипу GA+AA (n=28)	5,86 ± 0,05 (2)	1,95 ± 0,01 (4)	1,50 ± 0,03 (6)	3,78 ± 0,03 (8)	1,09 ± 0,02 (10)	5,11 ± 0,10 (12)
Пацієнти з ЕГ ускладненою ХСН (n=50)						
Гомозиготи GG (n=13)	5,95 ± 0,05 (13)	2,11 ± 0,03 (15)	1,54 ± 0,02 (17)	3,95 ± 0,02 (19)	1,13 ± 0,03 (21)	4,71 ± 0,15 (23)
Носії генотипу GA+AA (n=37)	6,08 ± 0,05 (14)	2,09 ± 0,03 (16)	1,59 ± 0,01 (18)	4,11 ± 0,03 (20)	1,10 ± 0,02 (22)	5,12 ± 0,11 (24)
p	$p_{2-1}>0,05$ $p_{2-13}>0,05$ $p_{2-14}<0,05$ $p_{13-14}>0,05$ $p_{1-13}>0,05$ $p_{1-14}<0,05$	$p_{3-4}>0,05$ $p_{3-15}<0,05$ $p_{3-16}<0,05$ $p_{4-15}<0,05$ $p_{4-16}>0,05$ $p_{15-16}>0,05$	$p_{5-6}>0,05$ $p_{5-17}>0,05$ $p_{5-18}<0,05$ $p_{6-17}>0,05$ $p_{6-18}<0,05$ $p_{17-18}>0,05$	$p_{7-8}>0,05$ $p_{7-19}<0,05$ $p_{7-20}<0,05$ $p_{8-19}<0,05$ $p_{8-20}<0,05$ $p_{19-20}>0,05$	$p_{9-10}>0,05$ $p_{9-21}<0,05$ $p_{9-22}<0,05$ $p_{10-21}<0,05$ $p_{10-22}>0,05$ $p_{21-22}>0,05$	$p_{11-12}<0,05$ $p_{11-23}>0,05$ $p_{11-24}<0,05$ $p_{12-23}<0,05$ $p_{12-24}>0,05$ $p_{23-24}<0,05$

Для визначення ролі досліджуваних спадкових, біомаркерних показників та гемодинамічних параметрів у розвитку ГЛШ та в подальшому ХСН було проведено статистичний аналіз із застосуванням множинного регресійного покрокового аналізу пропорційних ризиків. Визначений спектр показників які увійшли до складу моделі – вік, обтяжена спадковість по ЕГ, ІМТ, паління, початок та тривалість захворювання на ЕГ, носійство генотипів GA+AA гена КТ-1, рівень КТ-1 та МНП в плазмі крові, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки. Результати представлено на рис. 4.7 та 4.8.

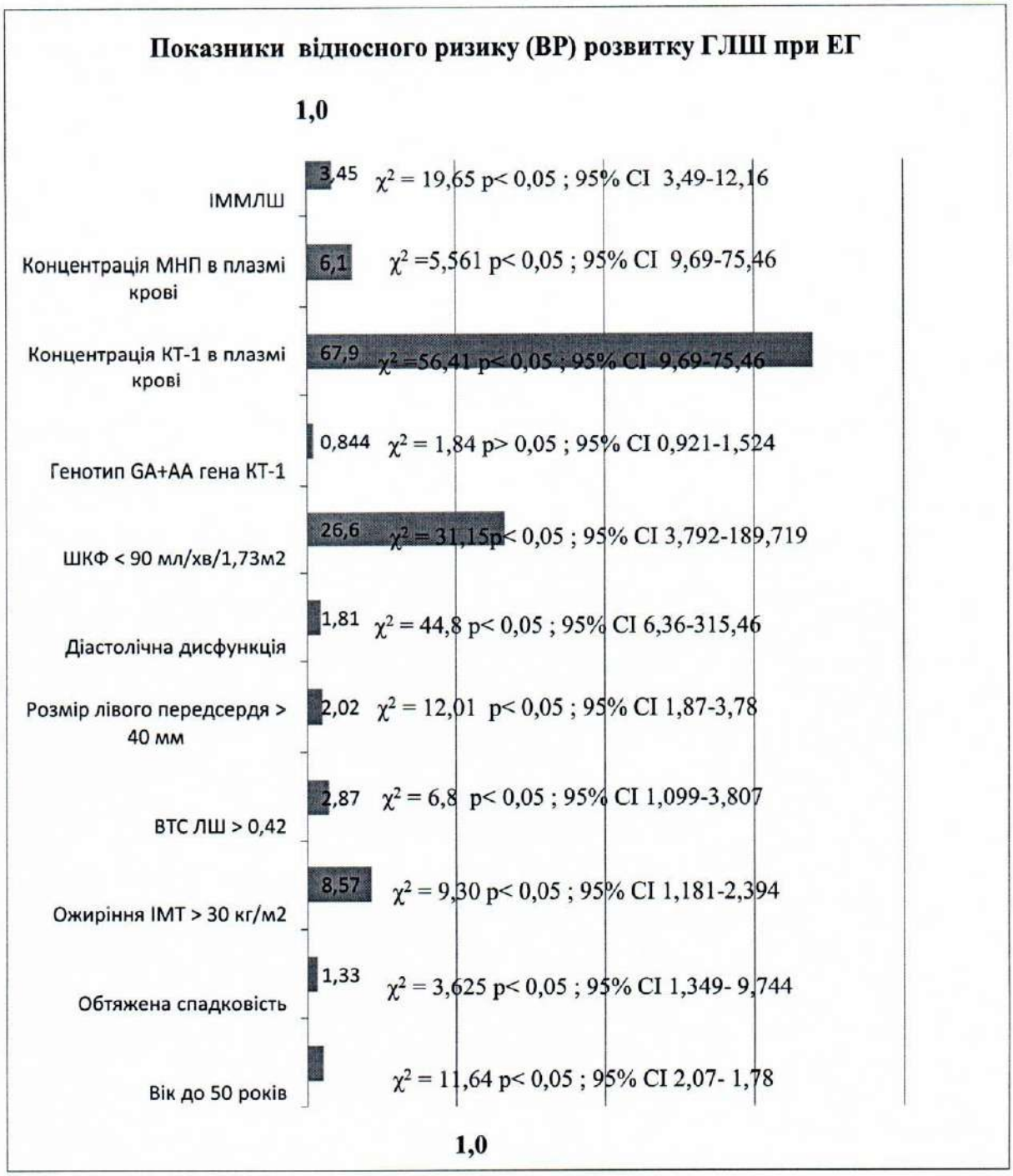

Рис. 4.7 Показники відносного ризику (ВР) розвитку ГЛШ (внаслідок ЕГ різної важкості) у чоловіків групи контролю 40-60 років мешканців Поділля (1 - відсутність асоціації, > 1 – підвищений ризик патології, < 1 – негативна асоціація).

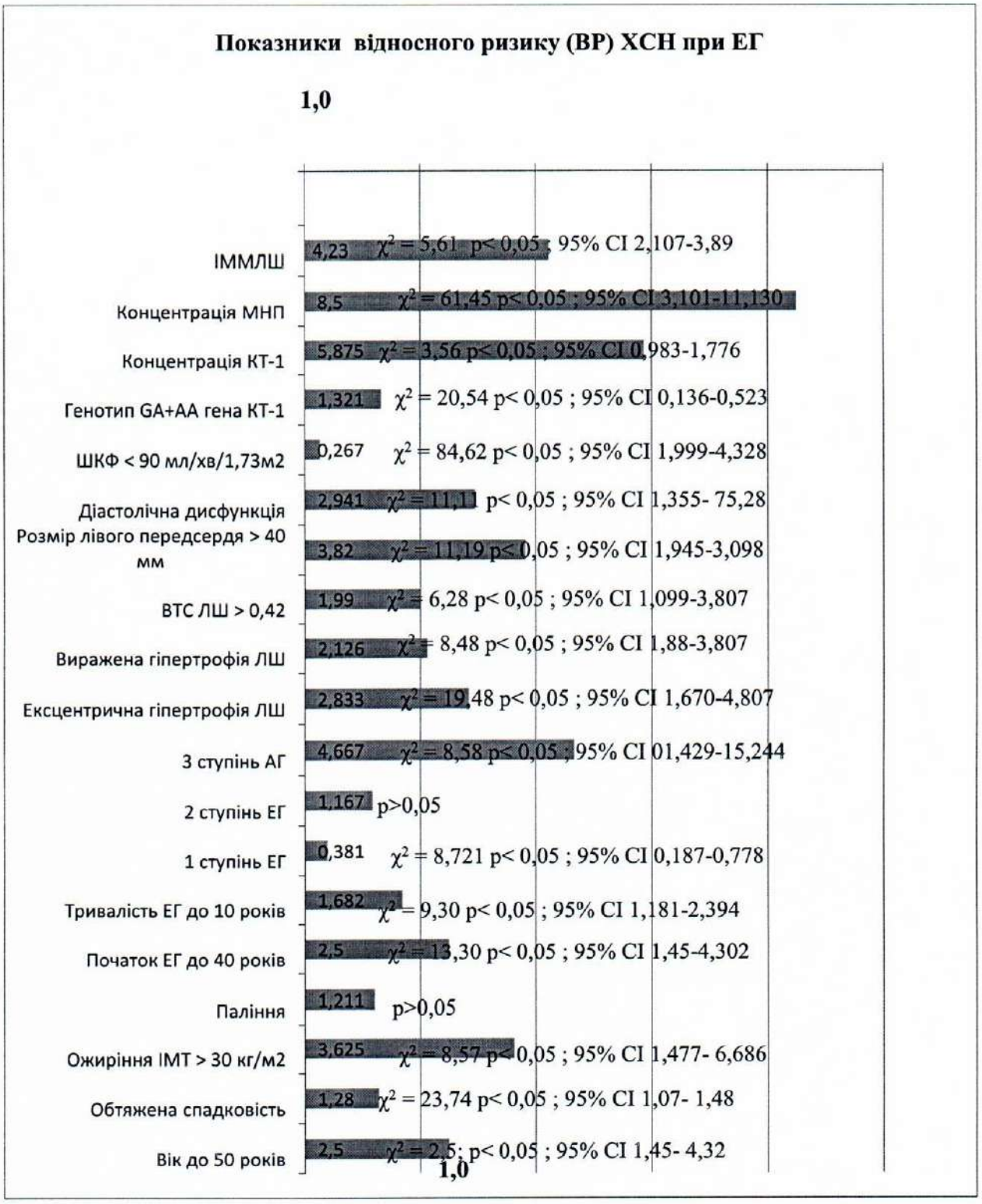

Рис. 4.8 Показники відносного ризику (ВР) розвитку ХСН у чоловіків хворих на ЕГ, 40-60 років мешканців Поділля (ВР = 1 - відсутність асоціації, ВР > 1 – підвищений ризик патології, ВР < 1 – негативна асоціація).

Умовно отримані результати можна розділити на ті, що опосередковано відбивають, як активність фізіологічних зсувів у регуляторних системах (РААС – МНП, обмін у сполучній тканині – КТ-1), так, і є відповідно біомаркерами стану міокарда. Друга підгрупа – це структурно-функціональні показники міокарда і третя – анропометричні та біосоціальні (наявність ожиріння, вік, обтяжена спадковість).

Встановлено, що такі показники як вік, ожиріння, обтяжена спадковість по ЕГ, концентрація КТ-1 та МНП в плазмі крові - асоціюються з розвитком ГЛШ у загальній популяції захворівших на ЕГ. Під час аналізу, визначено, що такі показники як ожиріння, обтяжена спадковість по ЕГ, початок захворювання на ЕГ, рівень АТ – 1 і 3 ступенів, ШКФ < 90мл/хв.\1,73м^2, присутність діастолічної дисфункції ЛШ, наявність вираженої ексцентричної гіпертрофії ЛШ, розмір лівого передсердя > 40 мм, ВТС ЛШ > 0,42, концентрація КТ-1 та МНП в плазмі крові, та носії поліморфних варіантів генотипів GA+AA гена КТ-1 - асоціються з розвитком серцевої недостатності. Цікавим є той факт, що вагомість відносно розвитку ХСН таких показників як надмірна вага тіла, вік до 50 років, іММЛШ, діастолічна дисфункція, розмір ЛП > 40 мм -стає вищою.

Для подальшого уточнення показників для загального аналізу результатів дослідження відібрано параметри, які можуть у найбільші мірі характеризувати вивчаємі патологічні процеси. В матрицю для дискримінантного аналізу були включені інтервальні показники: вік, ІМТ, концентрація МНП в плазмі крові, концентрація КТ-1 в плазмі крові, ШКФ, розмір ЛП, ВТС, іММЛШ, рівень САТ і ДАТ.

При прямому покроковому аналізі визначено, що з достатньою достовірністю F (22,314) = 92,405 (p<0,001), вік, рівень САТ, ДАТ асоціюються з розвитком есенціальної гіпертензії.

Результати проведеного дискримінантного аналізу дозволили отримати наступну систему класифікаційних рівнянь, для подальшого прогнозу

наявності ГЛШ та ЕГ, де d1- значення дискримінантної функції, для чоловіків групи контролі, а d2- значення дискримінантної функції, для чоловіків з ГЛШ на тлі ЕГ.

d1=-141,11-0,13*рівень КТ-1 в крові +0,40* рівень МНП в крові+22,68*ШКФ+3,61*ІМТ+589,32*ВТС+28,18* розмір ЛП- 0,04*іММЛШ.

d2=-147,3-0,08*рівень КТ-1 в крові +0,49* рівень МНП в крові +22,35*ШКФ+3,74*ІМТ+643,59*ВТС+30,4* розмір ЛП+0,01*іММЛШ.

Таблиця 4.12

Модель прогноза ЕГ та ГЛШ у чоловіків

40-60 років мешканців Поділля

Показник	Значення коефіцієнта Λ-Уїлкса	Значення коефіцієнта приватна Λ-Уїлкса	p
КТ-1	0,0202	0,885	p<0,05
МНП	0,0269	0,665	p<0,05
ШКФ	0,0189	0,9459	p<0,05
ІМТ	0,0194	0,9199	p<0,05
ВТС	0,0200	0,891	p<0,05
ЛП	0,0219	0,987	p<0,05
іММЛШ	0,0188	0,951	p<0,05

Встановлено, що наведені величини кофіцієнтів майже однакові, це стало підставою для висновку, що усі перелічені фактори з однаковою силою можуть впливати на розвиток ЕГ у чоловіків.

Аналіз отриманих результатів за допомогою аналізу величин Λ-Уїлкса (0,17), χ^2 (418), а також Канонічний R (0,97) – дозволяє вважати представлену модель корисною.

Наступним кроком стало проведення прямого покрокового аналізу для показників які можуть впливати на розвиток ХСН на тлі ЕГ. Процес погіршення перебігу ЕГ, а саме розвиток ХСН описаний такими дискримінантними функціями, де d1- значення дискримінантної функції, для чоловіків з ЕГ II стадії, а d2- значення дискримінантної функції, для чоловіків з ЕГ, що ускладнена ХСН.

d1=-109,4-0,17*рівень КТ-1 в крові +0,24* рівень МНП в крові+17,62*ШКФ+1,72*ІМТ+29,93* розмір ЛП- 0,11*іММЛШ+ 1,59*ДАТ.

d2=-110,6-0,15*рівень КТ-1 в крові +0,37* рівень МНП в крові+17,06*ШКФ+2,16*ІМТ+37,87* розмір ЛП- 0,17*іММЛШ+ 1,86*ДАТ.

Таблиця 4.13

Модель прогноза ХСН на тлі ЕГ у чоловіків

40-60 років мешканців Поділля

Показник	Значення коефіцієнта Λ-Уїлкса	Значення коефіцієнта приватна Λ-Уїлкса	p
КТ-1	0,1226	0,958	p<0,05
МНП	0,1937	0,606	p<0,05
ШКФ	0,1234	0,952	p<0,05

Продовження таблиці 4.13

ІМТ	0,1264	0,928	p<0,05
ЛП	0,1537	0,764	p<0,05
іММЛШ	0,1242	0,946	p<0,05
ДАТ	0,1243	0,945	p<0,05

Визначено, що наведені величини коефіцієнтів майже однакові, що є підставою для висновку, що усі перелічені фактори з однаковою силою можуть впливати на розвиток ХСН у чоловіків.

Проведена оцінка отриманих результатів за допомогою аналізу величин Λ-Уїлкса (0,13), χ^2 (311), а також Канонічний R (0,95) – дозволяє вважати представлену модель корисною.

Проведене дослідження з прогнозування розвитку ускладнення ЕГ, такого як ХСН у пацієнтів віком 40-60 років за допомогою техніки лінійного дискримінантного аналізу на основі загально-клінічних данних, структурно-функціональних показників міокарда дає можливість виявити достовірно патогномонічні ознаки критичного ураження серця і передбачити більш тяжкий перебіг ЕГ.

Під час розрахунку відносного ризику (ВР) анамнестичних та антропометричних данних, біохімічних та гемодинамічних показників встановлено, що не лише ожиріння, обтяжена спадковість по ЕГ, початок захворюваності на ЕГ, рівень АТ, діастолічна дисфункція, наявність вираженої ексцентричної гіпертрофії ЛШ, розмір лівого передсердя > 40 мм, ВТС ЛШ > 0,42, а й носійство генотипів GA+AA відіграє вагому роль в розвитку ХСН. При порівнянні предикторів розвитку ЕГ та ХСН, відмічається

статистична значимість рівня КТ-1 в плазмі крові для прогнозування тяжкості ЕГ.

Визначено, що серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років хворих на ЕГ частота реєстрації пулу генотипів GA+AA була вищою ніж у групі захворівших на ЕГ гомозигот GG ($p<0,05$), така ж сама закономірність спостерігалась у групі з ХСН.

При дослідженні рівнів плазмової концентрації КТ-1 встановлено, що рівень пептиду у чоловіків з ЕГ, що ускладнена ХСН достовірно вищий, ніж у представників групи контролю та у осіб з ЕГ II стадії ($p<0,05$), концентрація МНП в плазмі крові також достовірно вища у осіб з ХСН. У чоловіків з ЕГ II стадії та ЕГ і ХСН концентрація КТ-1 в плазмі крові достовірно вища у носіів генотипу GA+AA гена КТ-1 ніж гомозигот GG ($p<0,05$).

Для скринінгової діагностики структурно-функціональних порушень у міокарді ЛШ у чоловіків хворих на ЕГ віком від 40 до 60 років розрахований пороговий рівень КТ-1 у плазмі крові - ≥ 122,895 пг/мл (чутливість-95 %, специфічність-100 %), який дозволяє виявляти осіб, на ранніх етапах розвитку ремоделювання міокарда. Для скринінгової діагностики розвитку такого ускладнення ЕГ як ХСН пороговий рівень КТ-1 в плазмі крові становить - ≥ 303,81 пг/мл (чутливість - 85,7 %, специфічність-92 %). Визначення плазмової концентрації КТ-1 можна застосовувати при обстеженні великих груп людей, яким в подальшому потрібно провести більш повне та детальне обстеження для верифікації діагнозу.

Аналіз отриманих даних показав, що на відміну від концентрації МНП, середні рівні КТ-1 в плазмі крові не відрізняються у чоловіків з надлишковою вагою та ожирінням, в різних вікових підгрупах та при змінах функції нирок, що робить біомаркер КТ-1 більш універсальним в діагностиці ГЛШ та ХСН при ЕГ.

Показники обміну ліпідів у чоловіків з ЕГ носіїв поліморфних генотипів гена КТ-1 достовірно не відрізняються ($p>0,05$). Показники глюкози крові знаходились в межах норми.

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ ТА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ЧОЛОВІКІВ З ЕГ ІІ СТАДІЇ ТА ЕГ ТА ХСН, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА КТ-1

На даний час велику увагу приділяють процесам структурно-геометричної та функціональної перебудови серця – основним складовим кардіального ремоделювання. Структурно-функціональні зміни ЛШ, діастолічна функція та генетичні аспекти цих процесів у хворих на АГ та ХСН дотепер мало вивчені і продовжують активно досліджуватись [118]. Тому необхідні подальші дослідження, які спрямовані на пошук нових біомаркерів. Ось чому, КТ-1-пептид, який продукується кардіоміоцитами та серцевими фібробластами в умовах біомеханічного стресу привертає увагу як можливий біомаркер не тільки ХСН, але і згаданих вище перебудов структури та функції міокарда при ЕГ навіть іще до розвитку клінічних проявів ХСН. Крім того, як показано в Розділі 4 зміни його концентрації при ГЛШ визначаються варіантом генотипу гена, що контролює експресію цього білка.

5.1. Показники структурно–функціонального стану міокарда та системної гемодинаміки у осіб чоловічої статі з ЕГ.

В таблиці 5.1 представлені структурно-функціональні показники стану міокарда у осіб групи контролю та осіб з ЕГ носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1. Показники структури та функції серця та системної гемодинаміки у чоловіків без серцево-судинної патології знаходяться в межах вікової норми.

Таблиця 5.1

Показники структури та функції міокарду і системної гемодинаміки у пацієнтів з ЕГ, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1, (M ± m)

Показники	Чоловіки групи контролю (n=70)		Чоловіки з асимптомною ЕГ (n=50)		Чоловіки з ускладненою ЕГ (n=50)		P
	Генотип GG (n=31)	Генотип GA+AA (n=39)	Генотип GG (n=22)	Генотип GA+AA (n=28)	Генотип GG (n=13)	Генотип GA+AA (n=37)	
	1	2	3	4	5	6	
КДР, см	4,54±0,04	4,68±0,04	4,88 ± 0,07	5,11 ± 0,06	5,43 ± 0,04	5,61 ± 0,04	p_{3-1*}, p_{4-1*}, p_{5-1*}, p_{6-1*}, p_{3-2*}, p_{4-2*},p_{5-2*}, p_{6-2*}, p_{4-3*}, p_{5-3*}, p_{5-4*},p_{6-4*}, p_{6-5*},
КСР, см	2,76±0,04	2,87±0,04	3,25 ± 0,06	3,51 ± 0,07	4,22 ± 0,12	4,43 ± 0,05	p_{3-1*}, p_{4-1*}, p_{5-1*}, p_{6-1*}, p_{3-2*}, p_{4-2*},p_{5-2*}, p_{6-2*}, p_{4-3*}, p_{5-3*}, p_{5-4*},p_{6-4*}, p_{6-5*},
ТЗСЛШ, см	0,92 ± 0,01	0,95 ± 0,01	1,16 ± 0,02	1,29± 0,02	1,25± 0,01	1,31 ± 0,01	p_{3-1*}, p_{4-1*}, p_{5-1*}, p_{6-1*}, p_{3-2*}, p_{4-2*},p_{5-2*}, p_{6-2*}, p_{4-3*}, p_{5-3*},p_{6-3*}, p_{6-5*}

Продовження таблиці 5.1

ТМШП, см	0,93 ± 0,01	0,94 ± 0,01	1,19 ± 0,02	1,25 ± 0,02	1,34 ± 0,01	1,25 ± 0,01	p_{3-1}*,p_{4-1}*, p_{5-1}*, p_{6-1}*, p_{3-2}* p_{4-2}*,p_{5-2}*,p_{6-2}*, p_{4-3}*, p_{5-3}*, p_{6-3}*, p_{6-5}*
ВТС, ум.од.	0,40 ± 0,01	0,41±0,01	0,48± 0,008	0,50± 0,007	0,47± 0,006	0,45± 0,004	p_{3-1}*,p_{4-1}*, p_{5-1}*, p_{6-1}*, p_{3-2}* p_{4-2}*,p_{5-2}*,p_{6-2}*, p_{4-3}*, p_{6-3}*, p_{6-5}*
іММЛШ, г/м^{2,7}	36,76 ± 2,75	38,68 ± 2,43	62,0± 0,9	64,25 ± 0,7	79,15 ± 5,66	87,63 ± 3,26	p_{3-1}*,p_{4-1}*, p_{5-1}*, p_{6-1}*, p_{3-2}* p_{4-2}*,p_{5-2}*,p_{6-2}*, p_{4-3}*, p_{5-3}*, p_{6-3}*, p_{6-5}*
ФВ, %	64,68 ± 1,16	63,21 ± 1,11	61,25 ± 1,55	58,53 ± 0,97	47,65± 1,48	43,56 ± 0,65	p_{3-1}*,p_{4-1}*, p_{5-1}*, p_{6-1}*, p_{4-2}*,p_{5-2}*,p_{6-2}*, p_{5-3}*, p_{6-3}*, p_{6-5}*
ЛП, см	3,24 ± 0,09	3,38 ± 0,07	3,78 ± 0,09	4,19± 0,07	4,31 ± 0,07	4,56 ± 0,06	p_{3-1}*,p_{4-1}*, p_{5-1}*, p_{6-1}*, p_{4-2}*,p_{5-2}*,p_{6-2}*, p_{4-3}*, p_{5-3}*, p_{6-3}*, p_{6-5}*
САТ, мм рт. ст.	121,42± 1,54	120,7± 1,30	161,42± 2,12	163,91 ± 1,33	166,42± 2,12	167,21 ± 1,66	p_{3-1}*, p_{4-1}*, p_{5-1}*, p_{6-1}*, p_{3-2}*, p_{4-2}*,p_{5-2}*, p_{6-2}*, p_{5-4}*,p_{6-4}*
ДАТ, мм рт. ст.	75,80± 1,27	77,84± 1,28	98,77± 1,46	101,1 ± 0,9	101,46± 3,07	103,27 ± 1,31	p_{3-1}*, p_{4-1}*, p_{5-1}*, p_{6-1}*, p_{3-2}*, p_{4-2}*,p_{5-2}*, p_{6-2}*, p_{5-4}*,p_{6-4}*
ЧСС, за 1 хв.	67,00± 1,22	69,03± 1,25	76,31± 1,91	77,88 ± 1,48	77,31± 2,42	79,88 ± 1,98	p_{4-1}*, p_{4-2}*, p_{3-1}*, p_{3-2}*

Примітка: різниця достовірна * –при $p<0,05$

При порівнянні структурно-функціональних характеристик стану міокарда у осіб з ЕГ II стадії носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 відмічені достовірно вищі показники: КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, іММЛШ, ВТС та розміру ЛП ніж у чоловіків носіїв генотипу GG ($p<0,05$). Отже, у хворих на ЕГ II стадії наявність пулу генотипів GA+AA асоціюється з структурними змінами міокарда.

Встановлено, що у хворих з ЕГ, що ускладнена ХСН, у носіїв генотипів GA+AA реєструються більші показники розмірів та об'єму ЛШ в кінці систоли та діастоли та вищі показники іММЛШ та товщини стінок ЛШ, ніж у носіїв генотипу GG гена КТ-1 ($p<0,05$). У чоловіків з ХСН величина ВТС є достовірно нижчою у носіїв генотипів GA+AA, ніж у носіїв генотипу GG, що може свідчити про формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ та несприятливого прогнозу перебігу захворювання. Середня величина ФВ у чоловіків з хронічною СН внаслідок есенціальної гіпертензії нижча у носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 ($p<0,05$) (Табл. 5.1).

Під час статистичного аналізу розподілу геометричних моделей ЛШ у чоловіків з ЕГ II стадії встановлено, що концентрична ГЛШ виявлена у 38 (76 %) осіб, а ексцентрична ГЛШ у 12 (24 %) осіб ($p<0,05$). Наступним кроком стало вивчення розподілу різних геометричних моделей ЛШ у чоловіків, хворих на ЕГ, носіїв різних генотипів гена КТ-1. Встановлено, що у гомозигот GG концентрична ГЛШ виявлена у 16 (72,73 %) осіб, а ексцентрична ГЛШ -6 (27,27 %) осіб ($p<0,05$). Серед носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 концентричну гіпертрофію ЛШ діагностовано у 22 (78,57 %) чоловіків проти 6 (21,43 %) осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ ($p<0,05$).

У чоловіків з ЕГ та ХСН серед гомозигот GG гена КТ-1 у 8 (61,54 %) чоловіків реєструвалась КГЛШ та у 5 осіб (38,46 %) – ЕГЛШ ($p<0,05$). У носіїв генотипів GA+AA зустрічалась КГЛШ у 26 осіб (70,27 %), а ЕГЛШ – у 11 (29,73 %) ($p<0,05$) (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Типи ГЛШ у пацієнтів з ЕГ – носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1, (%)

Пацієнти	Генотип GG		Носії генотипів GA+AA		p
	КГЛШ	ЕГЛШ	КГЛШ	ЕГЛШ	
	1	2	3	4	
Чоловіки з ЕГ II стадії (n=50)	72,73 % (n=16)	27,27 % (n=6)	78,57 % (n=22)	21,43 % (n=6)	p_{2-1*};p_{4-1*}; p_{3-2*}; p_{4-3*};
Чоловіки з ЕГ та ХСН (n=50)	61,54% (n=8)	38,46% (n=5)	70,27% (n=26)	29,73% (n=11)	p_{2-1*};p_{4-1*}; p_{3-2*}; p_{4-3*};
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Примітка: різниця достовірна * –при p<0,05

Встановлено, що у пацієнтів з ЕГ II стадії та ЕГ з ХСН при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена КТ-1 найчастіше зустрічається концентрична ГЛШ, ніж ексцентрична ГЛШ. Носійство поліморфного варіанту гена КТ-1 не асоційоване з варіантом ГЛШ. Як відомо, концентрична ГЛШ характеризуються несприятливим прогнозом та розвитком серцево-судинних ускладнень.

Наступним кроком став розрахунок належних значеннь іММЛШ (формула de Simone) - адекватна та неадекватна МЛШ у осіб з ЕГ II стадії та ЕГ і ХСН. Для даного розрахунку враховані такі показники- стать, зріст, вік та гемодинамічне навантаження ЛШ. Встановлено, що у чоловіків з ЕГ II стадії виявлено адекватну МЛШ у 19 осіб (86,36%) гомозигот GG та у 24 хворих

(85,71%) носіїв генотипів GA+AA, і відповідно у 3 (13,64%) та 4 (14,29%) – неадекватну МЛШ. Тобто у чоловіків хворих на ЕГ II стадії незалежно від носійства варіанта гена КТ-1 переважають особи з адекватною МЛШ ($p<0,05$). Під час аналізу даних в групі чоловіків з ускладненою ЕГ встановлено, що у 6 (46,16 %) чоловіків гомозигот GG виявлена адекватна та у 7 (53,84%) осіб – неадекватна МЛШ ($p>0,05$). Серед носіїв генотипів GA+AA достовірно частіше визначалась неадекватна МЛШ- 25 (67,57%) та у 12 (32,43%) адекватна ЛШ ($p<0,05$).

У чоловіків з ЕГ II стадії гіперкінетичний тип гемодинаміки зареєстровано у 17 (34 %) осіб, з них 7 (31,82 %) чоловіків носії генотипу GG та 10 (35,71 %) -носії генотипів GA+AA, гіпокінетичний у 16 (32 %) хворих, відповідно 7 (31,82 %) та 9 (32,14 %), еукінетичний – у 17 (34 %) пацієнтів, у 8 (36,36 %) осіб носіїв генотипу GG та 9 (32,14 %) носії генотипів GA+AA ($p>0,05$) .

Діастолічна дисфункція міокарда, втрата здатності стінок ЛШ до розслаблення під час діастоли розглядається як одна з ранніх ознак порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки, і є одним із негативних результатів ремоделювання ЛШ у процесі перебігу ЕГ. Оскільки, порушення діастолічної функції може тривалий час протікати безсимптомно, тому доцільно у хворих з ЕГ виявляти ці порушення якомога раніше для своєчасного проведення заходів, здатних уповільнити прогресування хронічної серцевої недостатності. Наступним кроком стала оцінка показників діастолічної функції серця у чоловіків з ЕГ різних стадій, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1. Для дослідження діастолічної функції ЛШ визначали: -максимальну швидкість раннього Е (Е) та пізнього діастолічного наповнення А (А) (м/с), та їх співвідношення -E/A ratio (A/E), IVRT – час ізоволюмічної релаксації ЛШ (мс), DT- час уповільнення раннього діастолічного наповнення (с), e′ (e′) – ранню діастолічну швидкість руху мітрального кільця (m /sec) та E/e′ ratio - співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення Е до швидкості мітрального кільця e′.

При аналізі характеристик діастолічного наповнення ЛШ отримані достовірно нижчі показники величини часу уповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT) у чоловіків з ЕГ, що ускладнена ХСН носіїв пулу генотипів GA+AA ніж у носіїв генотипу GG ($p<0,05$). Визначено, достовірно вищий показник співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка E/A у чоловіків з ХСН внаслідок ЕГ носіїв генотипів GA+AA. Відмінності в показниках розвитку діастолічної дисфункції серед носіїв певних варіантів гена КТ-1 не виявлено.

Таблиця 5.3

Показники діастолічної функції у чоловіків з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН при носійстві поліморфних варіантів гена КТ-1, (M ± m)

Показники	Чоловіки з ЕГ II стадії (n=50)		Чоловіки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=50)		p
	Генотип GG (n=22)	Генотип GA+AA (n=28)	Генотип GG (n=13)	Генотип GA+AA (n=37)	
	1	2	3	4	
E, м/с	0,62 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,66± 0,02	0,71 ± 0,05	p_{4-1*}, p_{4-2*}
A, м/с	0,77 ± 0,05	0,75 ± 0,04	0,63 ± 0,04	0,54 ± 0,02	p_{3-1*}, p_{4-1*}, p_{3-2*}, p_{4-2*}, p_{4-3*},
E/A, ум.од.	0,90 ± 0,07	0,89 ± 0,06	1,10 ± 0,13	1,35 ± 0,08	p_{4-1*}, p_{4-2*}, p_{4-3*}

Продовження таблиці 5.3

DT, мс	251,12 ± 3,27	248,02 ± 2,33	229,38 ± 13,40	170,98 ± 9,29	p_{4-1*}, p_{4-2*}, p_{4-3*}
IVRT, мс	95,25 ± 1,09	92,36 ± 2,04	94,26 ± 2,76	89,47 ± 3,33	-
e′, м/с	0,078 ± 1,06	0,067 ± 1,04	0,066 ± 1,13	0,056 ± 2,14	p_{4-1*}
E/e′	8,89± 0,07	9,61± 0,04	13,97± 0,04;	14,85± 0,04	p_{3-1*}, p_{4-1*} p_{3-2*}, p_{4-2*},

Примітка: різниця достовірна * –при p<0,05

Під час вивчення показників функції ЛШ у 17 (34,00%) чоловіків була зареєстрована діастолічна дисфункція, з них 7 (41,18%) пацієнтів носії генотипу GG та 10 (58,82%) осіб носії генотипів GA+AA (p>0,05).

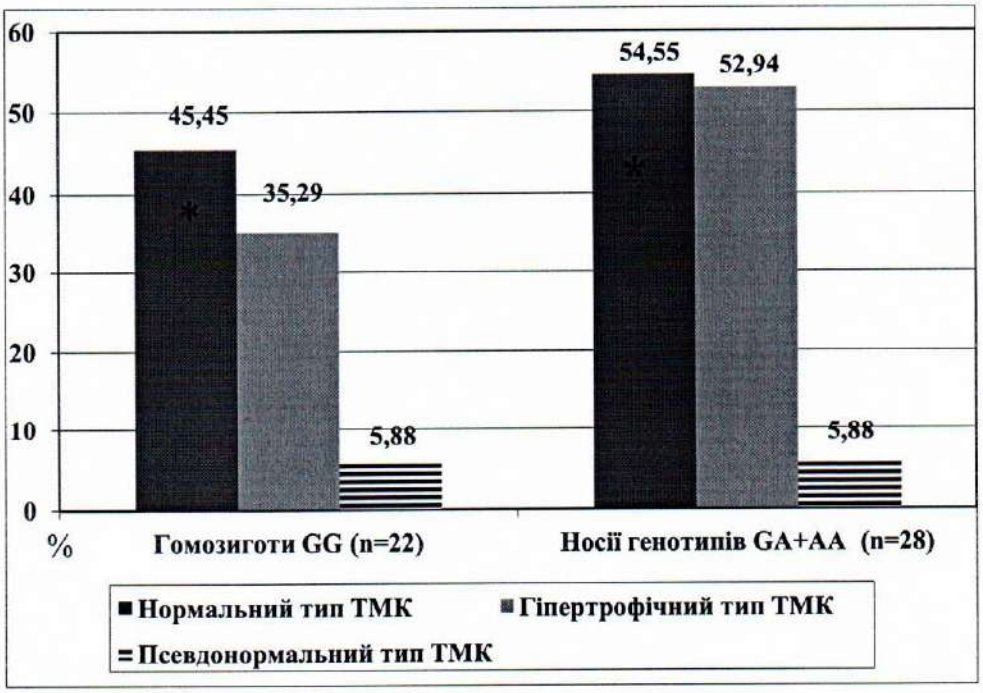

Рис. 5.1 Типи трансмітрального кровотоку у чоловіків хворих на ЕГ II стадії, носіїв різних варіантів гена КТ-1, (%)

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

Встановлено, що нормальний ТМК при збереженій діастолічній функції серця спостерігався у 16 осіб (45,45 %) гомозигот GG та 18 пацієнтів (54,55 %) носіїв генотипів GA+AA (p>0,05) хворих на ЕГ II стадії. Гіпертрофічний тип порушення зареєстрований у 6 (35,29%) осіб з генотипом GG та 9 (52,94%) носії генотипів GA+AA (p>0,05). Визначено, що як у чоловіків носіїв генотипу GG так і носіїв генотипів GA+AA достовірно рідше зустрічається псевдонормальний тип ТМК (p<0,05).

Таблиця 5.4

Типи ТМК у чоловіків з ХСН внаслідок ЕГ - носіїв різних варіантів гена КТ–1, (%)

Групи	Гіпертрофічний тип ТМК		Псевдонормальний тип ТМК		Рестриктивний тип ТМК		p
	Генотип GG	Генотип GA+AA	Генотип GG	Генотип GA+AA	Генотип GG	Генотип GA+AA	
	1	2	3	4	5	6	
Пацієнти з ЕГ та ХСН (n=50)	7,69 % (n=1)	29,73 % (n=11)	84,62% (n=11)	59,46% (n=22)	7,69% (n=1)	10,81 % (n=4)	p_{2-1}*; p_{2-3}*; p_{3-4}*; p_{4-5}*; p_{4-6}*;

Примітка: різниця достовірна * –при p<0,05

Наступним кроком дослідження став аналіз частоти типів ТМК у чоловіків з ХСН на тлі ЕГ при носійстві поліморфних варіантів гена КТ–1 (табл. 5.4) Встановлено, що у чоловіків з ХСН на тлі ЕГ, носіїв різних генотипів гена КТ-1 частіше зустрічається псевдонормальний тип ТМК- у 11 (84,62 %) чоловіків гомозигот GG та 22 (59,46 %) осіб носіїв генотипів

GA+AA ($p<0,05$). Частота зустрічаємості гіпертрофічного типу ТМК при порівнянні між гомозиготами GG - 7,69 % (n=1) і носіями генотипів GA+AA гена КТ-1 29,73 % (n=11) ($p<0,05$), рестриктивного типу ТМК у носіїв генотипу GG становить - 7,69 % (n=1), у носіїв генотипів GA+AA – 10,81 % (n=1) ($p>0,05$). Отриманні дані свідчать, що у чоловіків з ускладненою ЕГ в порівнянні з ЕГ II стадії, гемодинамічні показники мають несприятливий прогноз.

Під час аналізу систолічної функції ЛШ встановлено, що у чоловіків з ЕГ II стадії та ускладненою ЕГ носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1 спостерігається збережена ФВ ЛШ.

5.2. Рівні КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з ЕГ при різних структурно-функціональних показниках міокарда, носіїв різних варіантів гена КТ-1.

Згідно отриманих даних у чоловіків хворих на ЕГ різних стадій, плазмова концентрація КТ-1 була достовірна вища ніж у чоловіків групи контролю ($p<0,05$). Найвища концентрація пептиду визначалась у носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1, як у осіб з ЕГ II стадії та і з ЕГ та ХСН ($p<0,05$). Отриманні дані в розділі 3 підтверджують позитивну кореляцію між рівнем плазмової концентрації КТ-1 та розмірами ЛШ (кінцево-систолічним розміром, ТЗСЛШ, індексом кінцевого діастолічного та кінцево-систолічного об'єму, індексом маси міокарда лівого шлуночка). Тому, необхідне більш детальне вивчення змін плазмової концентрації пептиду при змінах міокарда та системної гемодинаміки, які виникають під час розвитку ЕГ.

За допомогою методу рангової кореляції Спірмена встановлено кореляційні зв'язки між концентрацією КТ-1 в плазмі крові та показниками структури та функцій міокарда у чоловіків даного дослідження. У чоловіків з ЕГ II стадії концентрація КТ-1 в плазмі крові достовірно позитивно корелює з параметрами товщини стінок та маси міокарда: КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, іММЛШ, величиною DT. Тому, наступним кроком став розрахунок кореляційних зв'язків між концентрацією КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з ЕГ

та ХСН. За результатами проведеного дослідження, визначено, що у чоловіків хворих на ЕГ, що ускладнена ХСН плазмова концентрація КТ-1 достовірно позитивно корелює із КДР, КСР, іММЛШ, параметрами ЛП, DT. Встановлено, що рівень КТ-1 в плазмі крові зростає при зменшенні показника ВТС, що свідчить про формування ексцентричного типу ремоделювання ЛШ. Тобто, зміни структурно-функціональних показників міокарда ЛШ можуть певною мірою асоціюватися з рівнем КТ-1 у плазмі крові на ранніх стадіях ЕГ (Табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Показники кореляції рівня КТ-1 в плазмі крові та показників внутрішньо серцевої та системної гемодинаміки у чоловіків з ЕГ II стадії та ЕГ з ХСН (метод рангової кореляції Спірмена)

Показник	КТ-1		КТ-1	
	Пацієнти з ЕГ II стадії (n=50)		Пацієнти з ЕГ та ХСН (n=50)	
	R	p	R	p
КДР, см	+0,17	>0,05	+0,26	<0,05
КСР, см	+ 0,34	<0,05	+ 0,14	<0,05
ТЗСЛШ см	+ 0,42	<0,05	+ 0,12	<0,05
ТМШП, см	+ 0,30	<0,05	+ 0,22	<0,05
ВТС, ум. од.	+0,33	<0,05	-0,19	<0,05
іММЛШ, г/м^2	+ 0,36	<0,05	+ 0,19	<0,05
ФВ, %	- 0,27	>0,05	- 0,06	>0,05
DT, мс	+ 0,38	<0,05	+ 0,18	<0,05
E/A, ум.од.	- 0,028	>0,05	+ 0,09	>0,05
E/E`, ум.од.	+ 0,017	>0,05	+ 0,01	>0,05

Продовження таблиці 5.3

IVRT, мс	+ 0,11	>0,05	- 0,29	>0,05
ЛП, см	+ 0,15	>0,05	+0,14	<0,05
САТ, мм рт. ст.	+ 0,20	>0,05	+ 0,13	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	+ 0,20	>0,05	+ 0,06	>0,05
ЧСС, за 1 хв.	-0,025	>0,05	-0,09	>0,05

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Під час статистичного аналізу рівнів КТ-1 у чоловіків в загальній когорті осіб з ЕГ (n=100) виявлено, що концентрація пептиду в плазмі крові у пацієнтів з ЕГ не залежить від типу ГЛШ (p>0,05) (Табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Рівні плазмової концентрації КТ-1 у чоловіків з ЕГ, при різних типах гіпертрофії ЛШ, (пг/мл)

Групи хворих	Пацієнти з ЕГ з КГЛШ	Пацієнти з ЕГ з ЕГЛШ	p<0,05
Концентрація КТ-1, пг/мл	289,89 ± 10,70 (n=72)	300,50 ± 14,20 (n=28)	p>0,05

Тому наступним кроком стало визначення змін концентрації пептиду у чоловіків з ЕГ носіїв різних варіантів гена КТ-1 (Табл. 5.5). Встановлено, що у хворих з ЕГ II стадії рівні плазмової концентрації КТ-1 при КГЛШ вірогідно більші у носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 (p<0,05). Рівень КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з ЕГ та ХСН достовірно вищий у носіїв генотипів GA+AA

при ЕГЛШ ніж у носіїв GG ($p<0,05$). У пацієнтів з ЕГ ускладненою ХСН, як у гомозигот GG так і носіїв генотипів GA+AA, рівні КТ-1 в плазмі крові при різних варіантах гіпертрофії ЛШ достовірно вищі, ніж у хворих з ЕГ II стадії ($p<0,05$). Тобто, рівень КТ-1 в плазмі крові при ЕГ асоційований не тільки із збільшенням маси міокарда лівого шлуночка, а й з особливостями його ремоделювання (типами ремоделювання).

Таблиця 5.5

Рівні плазмової концентрації КТ-1 у чоловіків з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН, при різних типах гіпертрофії ЛШ, носіїв різних варіантів гена КТ-1, (пг/мл)

Групи хворих	Рівень КТ-1 у гомозигот GG, пг/мл	Рівень КТ-1 у носіїв генотипів GA+AA, пг/мл	p
	1	2	
1. Пацієнти з ЕГ II стадії з КГЛШ (n=38)	202,28 ± 9,36 (n=16)	271,71 ± 15,99 (n=22)	p_{2-1*}
2. Пацієнти з ЕГ II стадії з ЕГЛШ (n=12)	222,07 ± 20,03 (n=6)	269,27 ± 7,3 (n=6)	-
3. Пацієнти з ЕГ та ХСН з КГЛШ (n=34)	335,97 ± 7,34 (n=8)	360 ,39 ± 7,34 (n=26)	-
4. Пацієнти з ЕГ та ХСН з ЕГЛШ (n=16)	301,74 ± 52,79 (n=5)	366,23 ± 17,20 (n=11)	p_{2-1*}
p	p_{1-3*}; p_{1-4*}; p_{2-3*}; p_{2-4*};	p_{1-3*}; p_{1-4*}; p_{2-3*}; p_{2-4*}	

Примітка: різниця достовірна * –при $p<0,05$

Наступним кроком дослідження стало визначення змін концентрації КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з різною діастолічною функцією (табл 5.6). Встановлено, що у осіб з ЕГ II стадії, носіїв генотипу GA+AA достовірно вищі показники пептиду в плазмі крові з ДД ($p<0,05$).

Таблиця 5.6

Рівні плазмової концентрації КТ-1 у хворих на ЕГ різної тяжкості з різним станом діастолічної функцій ЛШ, носіїв різних варіантів гена КТ-1, (пг/мл)

Групи	Рівень КТ-1 у гомозигот GG, пг/мл	Рівень КТ-1 у носіїв генотипів GA+AA, пг/мл	$p<0,05$
	1	2	
1. Пацієнти з ГЛШ внаслідок ЕГ без ДД (n=33)	184,99± 11,80 (n=15)	264,21 ± 11,37 (n=18)	p_{2-1*}
2. Пацієнти з ГЛШ внаслідок ЕГ з ДД (n=17)	199,16 ± 6,63 (n=7)	288,00 ± 29,11 (n=10)	p_{2-1*}
3. Пацієнти з ХСН внаслідок ЕГ з ДД та (n=50)	323,92±34,27 (n=13)	371,78±6,04 (n=37)	p_{2-1*}
$p<0,05$	$p_{3-1*};p_{3-2*};$	$p_{3-1*};p_{3-2*};$	

Примітка: різниця достовірна * –при $p<0,05$

Наступним кроком дослідження стало визначення рівнів плазмової концентрації КТ-1 у носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1 з різними типами діастолічної дисфункції ЛШ. Встановлено, що у осіб чоловічої статі носіїв генотипів GA+AA з ЕГ II стадії достовірно вищі рівні КТ-1 в плазмі крові

(p<0,05) з гіпертрофічним типом ТМК, у осіб з ЕГ, що ускладнена ЕГ достовірно вища концентрація пептиду при псевденормальному типі ТМК (p<0,05) (Табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Рівні КТ-1 в плазмі крові у хворих з ЕГ різної тяжкості з різними типами порушень діастолічної функції ЛШ, носіїв різних варіантів гена КТ-1, (пг/мл)

Групи	Рівень КТ-1 у гомозигот GG, пг/мл	Рівень КТ-1 у носіїв генотипів GA+AA, пг/мл	p<0,05
	1	2	
Пацієнти з ЕГ II стадії (n=50)			
1. Хворі з нормальним типом ТМК (n=34)	265,47 ± 10,52 (n=16)	259,87 ± 16,45 (n=18)	-
2. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=16)	173,59 ± 20,93 (n=6)	297,17± 19,81 (n=9)	p_{2-1*}
3. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=1)	-	283,70 (n=1)	-
Пацієнти з ускладненою ЕГ (n=50)			
4. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=12)	329,90 ± 2,35 (n=1)	364,48 ± 22,21 (n=11)	p_{2-1*}

Продовження таблиці 5.9

5. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=33)	327,8± 18,42 (n=11)	352,35 ± 8,24 (n=22)	p_{2-1*}
6. Хворі з рестриктивним типом ТМК (n=5)	366,55 ± 18,42 (n=1)	378,35 ± 8,24 (n=4)	-
p<0,05	p_{2-1*};p_{2-4*}; p_{2-5*};p_{2-6*}; p_{4-1*};p_{4-2*}; p_{4-6*}; p_{5-1*}; p_{5-2*}; p_{6-1*}; p_{6-2*};	p_{2-1*};p_{2-4*}; p_{2-5*};p_{2-6*}; p_{3-1*};p_{3-4*}; p_{3-5*}; p_{3-6*};p_{4-2*}; p_{4-6*}; p_{5-1*}; p_{5-2*}; p_{6-1*}; p_{6-2*};	

Примітка: різниця достовірна * –при p<0,05

Встановлено, що у чоловіків з ЕГ різної тяжкості носіїв пулу генотипів GA+AA гена КТ-1 при різному стані діастолічної функції ЛШ концентрація КТ-1 в плазмі крові вища ніж у носії генотипу GG. Тому, необхідно виділити найбільш значимі предиктори, для можливого в майбутньому прогнозу перебігу хвороби.

5.3 Фенотиповий «портрет» пацієнтів з есенціальною гіпертензією.

Для ідентифікації фенотипів пацієнтів з ЕГ використано кластерний аналіз. Для поділу основної групи дослідження з метою виділення визначальних ознак (показників) використано технологію кластерного аналізу,

а саме метода К-середніх (K-means). В даний аналіз увійшли 100 осіб – 50 пацієнтів з неускладненою ЕГ та 50 з ускладненою ЕГ.

Для подальшого уточнення показників для загального аналізу результатів дослідження відібрано параметри, які можуть у найбільшій мірі характеризувати данні патологічні процеси. В матрицю для аналізу були включені такі показники як: вік, маса тіла, АТ, неад. МЛШ, ХС ЛПНЩ, ЛП, ДД, рівень КТ-1 в плазмі крові. Далі відібрані показники були переведені в інтервальну шкалу: вік 1- 40-50 років, 2 - 51-60 рік; маса тіла за допомогою формули розрахунку ІМТ- 1- нормальна, 2- надлишкова маса, 3-ожиріння; АТ- 1-130-139/85-89мм.рт.ст., 2-140-159/90-99 мм. рт. ст., 3- 160-179/100-109мм.рт.ст., 4-≥180/≥110 мм.рт.ст., ХС ЛПНЩ відповідно до рекомендацій з діагностики та лікування дисліпідемій 1- < 2,6 ммоль/л, 2 ->2,6 ммоль/л, МЛШ- 1- адекватна МЛШ, 2 - неадекватна МЛШ; ЛП: 1- <4.0 см., 2 ->4,0 см.; ДД: 1 –нормальна, 2- діастолічна дисфункція I ст., 3- II ст., 4-III ст., та розрахований межовий рівень КТ-1 в плазмі крові ≥ 303,81 пг/мл, тому відповідно 1-<303,81 пг/мл, 2->303,81 пг/мл.

Наступник кроком стало проведення стандартизація показників для подальшого аналізу. Обрано два кластери. В 1 кластер увійшли 42 чоловіки з них 42 особи з неускладненою ЕГ, а в кластер 2- 8 осіб з неускладненою ЕГ, та 50 осіб з ЕГ, що ускладнена ХСН. За допомогою кластерного портрета (рис. 5.3) можна визначити, що до 2-го кластеру відносяться чоловіки старшого віку, з більшою масою тіла, АТ, вищими рівнями ХС ЛПНЩ, неадекватною МЛШ, ЛП, більш вираженою ДД, вищою плазмовою концентрацією КТ-1.

Рис. 5.3

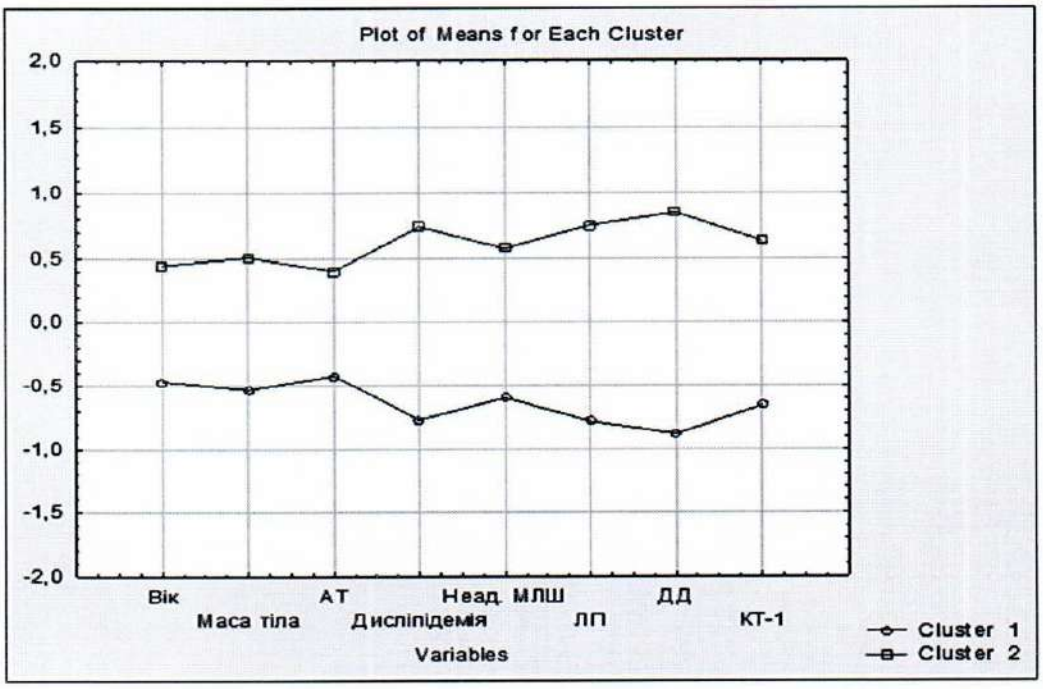

Рис. 5.3 Кластерний портрет- у пацієнтів з есенціальною гіпертензією

Враховуючи отримані дані, наступним кроком стало вивчення частоти розподілу поліморфних варіантів гена КТ-1 в даних кластерах (Табл.5.10). Визначено, що у кластері 2 достовірно частіше зустрічаються особи носії пулу генотипів GG +AA гена КТ-1. Отже, можна припустити, що у чоловіків носіїв пулу генотипів GG+AA визначаються вищі показниками.

Табл. 5.10

Частотний розподіл поліморфних варіантів гена КТ-1 у досліджуваних кластерах, %

	Гомозиготи GG	Пул генотипів GA +AA
Кластер 1 (n=42)	47,62 % (n=20)	52,38 % (n=22)
Кластер 2 (n=58)	25,86 % (n=15)	74,14 % (n=43)
χ^2, p	χ^2=5,07; p=0,03	

Встановлено, що гірший прогноз перебігу захворювання можуть мати особи, які входять в кластер 2.

Методом лінійного дискримінантного аналізу по Фішеру створенна математична модель прогнозу перебігу захворювання для осіб які віднесенні до кожного з кластерів у вигляді схеми класифікаційних рівнянь. У процесі проведення дискримінантного аналізу для оцінки прогнозу перебігу захворювання у осіб чоловічої статі, які увійшли в 1 та 2-ий кластер отриманна наступна система класифікаційних рівнянь:

(1) Кластер 1 = - 251,38 + 14,26 * Вік +3,63 *ДД + 110,94 * ЛПНЩ - 0,036* КТ-1 +9,91 *ЛП + 7,20 * АТ+ 4,76 *Маса тіла+3,31* Неад. МЛШ.

(2) Кластер 2 = - 311,65 + 15,66* Вік +12,28 *ДД + 118,53 * ЛПНЩ - 0,014* КТ-1 +12,17 *ЛП + 7,95 * АТ+ 7,39 *Маса тіла+4,21* Неад. МЛШ.

Willks' Lambda = 0,21; F = (7,92) 50,24; p = 0,0001- свідчить про достовірність моделі.

Під час арифметичного підрахунку класифікаційного рівняння, в якому рівнянні в порівнянні з іншим, буде вищим до того кластера належитеме пацієнт, що дозволить визначити прогноз перебігу захворювання. Кращий прогноз захворювання із ймовірністю 90,29 %, матиме пацієнт, якщо отримане числове значення буде більшим у формулі (1) – це говорить про те, що пацієнт - має кращий прогноз перебігу ЕГ різної тяжкості, а якщо у формулі (2) – з ймовірністю 95,55 % має ризик розвитку ХСН внаслідок ЕГ.

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків з ЕГ II стадії показав, що у носіїв генотипів GA+AA величини розмірів ЛШ: КДР, КСР, показників товщини міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки достовірно вищі, ніж у носіїв генотипу GG гена КТ-1 ($p<0,05$). У хворих з ЕГ, що ускладнена ХСН, у носіїв генотипів GA+AA також реєструються достовірно більші розміри та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастоли, вищі показники іММЛШ та товщини стінок ЛШ, ніж у носіїв генотипу GG гена КТ-1($p<0,05$). Отже, носійство пулу генотипів GA+AA асоціюється з більш негативними зсувами структурних показників міокарда у чоловіків мещканців Поділля.

Під час статистичного аналізу методом рангової кореляції Спірмена визначені кореляційні зв'язки між плазмовою концентрацією КТ-1 та показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки. Встановлена позитивна кореляція КТ-1 в плазмі крові з величинами розмірів ЛШ у осіб з неускладненою ЕГ.

За допомогою кластерного аналізу виділено фенотиповий портрет пацієнта, у якого такі показники як вік, маса тіла, АТ, неад. МЛШ, ХС ЛПНЩ, ЛП, ДД та концентрація КТ-1 в плазмі крові, характеризують гірший прогноз. Аналіз отриманих даних показав, що у чоловіків які увійшли в кластер 2 достовірно частіше зустрічаються носії генотипів GA+AA ($\chi^2=5,07$; $p=0,03$), що може свідчити про несприятливий прогноз перебігу захворювання. Методом дискримінантного аналізу по Фішеру створена математична модель

прогнозу перебігу ЕГ у відповідних кластерах у вигляді класифікаційних рівнянь.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно даних Фремінгемського дослідження наявність ГЛШ при ЕГ удвічі збільшує частоту виникнення серцево-судинних подій [128]. Доведено значимість гіпертрофії міокарда як незалежного предиктора серцево-судинних ускладнень при ЕГ в оцінки життєздатності міокарда. Одна з найбільш частих етіологічних причин розвитку ГЛШ є підвищене постнавантаження, що спостерігається при гіпертензії. [65]. Хронічна серцева недостатність є одним із найбільш частих ускладнень ЕГ. На ранніх стадіях ЕГ структура і функція лівого шлуночка в нормі, але з часом патологічні ефекти одного або кількох факторів ризику сприяють розвитку функціональних та структурних змін міокарда. Поряд з ГЛШ одним з ранніх проявів ремоделювання ЛШ в умовах ЕГ є розвиток діастолічної дисфункції, яка передує розвитку систолічних порушень при ЕГ і ГЛШ [23].

Незважаючи на значний прогрес в профілактиці та лікуванні ЕГ та ХСН основні патогенетичні механізми продовжують досліджувати. Патогенез ХСН представляє складний каскад реакцій, який представляє тісне поєднання проявів взаємодії на серцево-судинну систему (ССС) етіологічного фактора (факторів) і мобілізації цілого комплексу компенсаторних механізмів [128]. Також, збільшення доказів свідчить про те, що ризик та перебіг серцевої недостатності залежать від генетичної схильності. Останнім часом стає яснішим участь мутацій у різних генах, що призводять до серцевих захворювань, а отже, і серцевої недостатності. Точні та всебічні стратегії генетичного тестування можуть бути потужним інструментом для виявлення пацієнтів із групи ризику та для більш ефективного лікування серцевої недостатності у цих пацієнтів. За допомогою генетичного тестування пацієнтів, яким загрожує серцева недостатність, можна виявити до того, як виявиться явна хвороба [23,106]. У 70- роках минулого століття найбільш

популярними були кардіоциркуляторна та гемодинамічна концепції патогенезу ХСН, пізніше на заміну прийшла теорія нейрогуморальної моделі патогенезу [41,111]. У зв'язку з цим, становить інтерес саме активації системи цитокінів в патогенезі ЕГ та ХСН, а саме вивчення генів, що кодують білки, які беруть участь у цих процесах. Цитокіни - це низькомолекулярні молекули, які регулюють велику кількість біологічних процесів, а саме виживання клітин, диференціацію, активність та апоптоз, синтезуються клітинами імунної системи, фібробластами, епітелієм, ендотелієм, стромальними клітинами кісткового мозку. У дослідженнях проведених протягом останніх років визначено, що імунно-запальна активація може відігравати важливу роль у патогенезі хронічної серцевої недостатності (ХСН). Результати досліджень свідчать, що у хворих із ХСН підвищується рівень прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-α (TNF-α), інтерлейкін-6 (IL-6), IL-1β, та С-реактивний білок (СРБ) [34,53]. Відомо, що група цитокінів сімейства інтерлейкіна-6 відіграє окреме місце у ремоделюванні міокарда ЛШ в умовах ЕГ. Вона включає фактор інгібування лейкозу (LIF), циліарний нейротрофічний фактор, ІЛ-11, і онкостатин М. Зокрема, в останні роки значна увага приділяється представнику надсімейства цитокинів інтерлейкіну ІЛ-6 - Кардіотрофіну-1. Таким чином, як і всі члени родини ІЛ-6, КТ-1 реалізує свою біологічну дію через специфічну внутрішньоклітинну структуру gp130 / LIF (рецептор фактора інгібування лейкоза). КТ-1 зв'язується з глікопротеїном 130 (gp130) та рецептором фактора, що інгібує лейкемію (LIFR), які згодом, активують внутрішньоклітинний механізм направлений на стимуляцію Янус-кіназа (JAK) I і II типу та тирозинкінази. КТ-1 активує фосфатидилінозитол 3-кіназу (PI3K) / Akt, c-Src тирозинкіназу / позаклітинний сигнал-регульованої кінази-1/2 (ERK1/2), Януса- кіназа (JAK) / перетворювач сигналу та активатори транскрипція (STAT) та шляхи ядерного фактора κB (NF-κB) [69,139]. Таким чином, КТ-1 запускає різноманітні біологічні реакцій за допомогою цих сигнальних шляхів. Згідно даних проведених досліджень, встановлено, що даний цитокін за допомогою комплекса - gp130 / LIFR- β,

може викликати плейотропні ефекти, які реалізують свої властивості за допомогою вторинних сигнальних внутріклітинних систем [99]. Найбільш важливими є такі шляхи як Янус-кіназа / перетворювач сигналу і активатор транскрипції (JAK / STAT), мітоген-активована протеїнкіназа (MAP), фосфатидилинозитол 3-OH-кінази (PI3K)/Akt шлях [31].

Активація Янус - тирозинкіназ призводить до фосфорилювання тирозину фактора транскрипції STAT-3, в результаті чого його димеризації і транспортування в ядро, де він може активувати свої гени-мішені [99]. КТ-1 сприяє виживанню міоцитів серця за допомогою активації антиапоптозного сигнального шляху- MAP-кінази, в той час як гіпертрофія міоцитів, індукована за участю КТ-1 може бути опосередкована, як вказувалось вище, альтернативними шляхами [87]. Крім того, було встановлено, що КТ-1 безпосередньо стимулює проліферацію серцевих фібробластів та синтез колагену I типу, вказуючи на роль цитокіну у розвитку фіброзу міокарда [55].

Оскільки спадковість відіграє важливу роль у розвитку ЕГ та ХСН тому існує необхідність в більш детальному вивченні саме генетичних аспектів. На сьогоднішній день поліморфізм гена КТ-1 (rs8046707) у осіб з ЕГ та ХСН в світі є маловивченим. У дослідженні проведеному Lutz SZ et all. в німецькій популяції виявлено, що серед мешканців Німеччини генотип GA зустрічається найчастіше [62]. В нашому дослідженні проведеному серед чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології встановлено, що генотип GG мають 44,29 % обстежених, генотип GA -48,57 %, генотип AA – лише 7,14 %, тобто як в німецькій так і в українській популяціях генотип AA визначають найрідше. У зв'язку з відносно малою чисельністю носіїв генотипу AA (n=5) для проведення подальшого аналізу було вирішено об'єднати гетерозигот GA гена КТ-1 та гомозигот AA в спільну групу – носіїв генотипів GA+AA. Під час аналізу достовірних відмінностей у розподілі частот генотипів гена КТ-1 у представників групи контролю і у хворих з ЕГ мешканців Подільського регіону України не було виявлено ($\chi2=1,49$; $p=0,22$). При аналізі розподілу частот генотипів у чоловіків, хворих на ЕГ II стадії, було виявлено, що 22

особи (44 %) були носіями генотипу GG, 28 чоловіків (56 %) мали генотипів GA+AA. Серед осіб з з ЕГ, ускладненою ХСН IIA ст. 13 чоловіків (26 %) носії генотипу GG та 37 осіб (74 %) - генотипів GA+AA гена КТ-1. Слід зазначити, що раніше вже вивчали асоціацію поліморфізму гена КТ-1 в положенні 1742 (C/G), з ГЛШ та ЕГ. У дослідженні проведеному серед жителів Кавказу встановлено, що ген КТ-1 пов'язаний з ГЛШ при ЕГ [81]. Однак, варіант цього генотипу з поліморфізмом в положенні rs8046707 у відношенні асоціацій із розвитком ГЛШ і подальшими змінами у структурі міокарда і відповідно формуванням ХСН раніше не розглядався. Таким чином носійство певного варіанта генотипа гена КТ-1 можна асоціювати з розвитком ГЛШ і ХСН, тому цікавим стало дослідження змін плазмової концентрації КТ-1 у чоловіків досліджуваних груп. У осіб чоловічої статі, без серцево-судинної патології рівень КТ-1 в плазмі крові у володарів генотипу GG нижчий - 55,77±2,53 пг/мл, ніж носіїв генотипів GA+AA - 92,46±1,54 пг/мл ($p<0,05$). У чоловіків з ЕГ II стадії та при ХСН, мешканців Поділля, плазмова концентрація КТ-1 вірогідно більша у носіїв пулу генотипів GA+AA відповідно (272,71±12,57) пг/мл та (359,05±5,79) пг/мл, ніж у носіїв генотипу GG гена КТ-1 відповідно (189,50±9,51) пг/мл та (322,81±27,01) пг/мл ($p<0,05$). Встановлено, що у чоловіків як у носіїв генотипу GG так і генотипу GA+AA з ХСН на тлі ЕГ, рівень пептиду достовірно вищий, ніж у осіб без серцево-судинної патології і у осіб з ЕГ II стадії ($p<0,05$). Тобто рівень КТ-1 в плазмі крові найвищі у осіб з ЕГ, що ускладнена ХСН та асоційований з варіантом генотипу гена КТ-1.

Як відомо, наявність гіпертензії у батьків або близьких родичів підвищує ймовірність захворювання на ЕГ. Тому наступним кроком стало визначення частоти обтяженої спадковості по ЕГ. Встановлено, що у осіб без серцево–судинних захворювань, лише у 15 чоловіків (21,42 %) є обтяжена спадковість по ЕГ, а у 55 осіб (78,58 %) вона відсутня ($p<0,05$). При цьому, з'ясовано, що обтяжена спадковість зустрічалась з однаковою частотою як у носіїв генотипу GG так і носіїв пулу генотипів GA+AA. У осіб з ЕГ та ГЛШ відмічалась достовірно частіше обтяжена спадковість з приводу даного

захворювання у носіїв генотипів GA+AA. Пацієнти з ЕГ ускладненою ХСН носії обох варіантів поліморфного варіанту гена КТ-1 мали 100 % обтяжену спадковість з приводу даного захворювання. Встановлено, що нормальна маса тіла зустрічається достовірно частіше як у носів генотипу GG так і GA+AA ($p<0,05$). Однак, достовірної різниці у розподілі осіб за ІМТ серед носіїв як генотипу GG так і носіїв генотипів GA+AA між чоловіками з ЕГ різних стадій немає. Дослідження проведене в німецькій популяції серед осіб різної статі, показує, що жоден поліморфізм гена КТ-1 не пов'язаний з ІМТ, але саме насійство алелі А пов'язано зі зменшенням відсотку вісцеральної жирової тканини [62].

Для уточнення інформативності змін концентрації КТ-1 в плазмі крові при різних поліморфних варіантах кодуючого генотипу паралельно досліджувався рівень визнаного біомаркера для діагностики ХСН-МНП. В ході дослідження отриманні данні, що плазмова концентрація КТ-1 так само, як і МНП достовірно вища у пацієнтів з ГЛШ ($p<0,05$). Крім того, вона є вищою у пацієнтів з ХСН. Як відомо, на концентрацію МНП в плазмі крові впливає такий чинник як ожиріння, а КТ-1 експресується, не лише, у міокарді, але міститься також у жировій тканині. Тому було вирішено оцінити зміни рівнів плазмової концентрації КТ-1 та МНП у представників групи без серцево-судинної патології при різному ІМТ. Визначено, що різниці в рівнях КТ-1 у чоловіків групи контролю 40-60 років жителів Подільського регіону з надлишковою масою тіла не виявлено ($p>0,05$). Також не виявлено вірогідної різниці між рівнями КТ-1 у чоловіків з надлишковою масою тіла носіїв різних генотипів гена КТ-1 ($p>0,05$). Така ж закономірність спостерігається у чоловіків з ЕГ II стадії - достовірна різниця в рівнях МНП у осіб як з надлишковою вагою так і ожирінням відсутня ($p>0,05$). Середні рівні МНП в плазмі крові у представників групи з ЕГ ускладненою ХСН нижчі у осіб при надлишковій вазі та ожирінні ($p<0,05$). Отриманні данні по МНП відповідають результатам досліджень які раніше були проведені співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова.

Загальновідомий факт, що незалежно від віку та стану організму, середня концентрація МНП зростає з кожною декадою життя. Однією з причин таких змін може бути вікова різниця в масі міокарда, вікове зростання жорсткості міокарда. Так як продукція КТ-1 підвищується у відповідь на розтягнення стінки міокарда та збільшення його жоркості, тому вирішено дослідити чи змінюються рівні плазмової концентрації КТ-1 в залежності від віку. У осіб в групі без серцево-судинної патології так і у осіб з ЕГ різних стадій у різних вікових групах достовірної різниці в рівнях плазмової концентрації КТ-1 не виявлено ($p>0,05$), в той час як така спостерігалась при визначенні рівнів МНП ($p<0,05$). У представників групи контролю не встановлено вірогідної різниці в рівнях як КТ-1 так і МНП при різних категоріях нормального АТ ($p>0,05$).

Для скринінгової діагностики таких структурно-функціональних порушень у міокарді ЛШ, як ремоделювання та розвиток ГЛШ у чоловіків хворих на ЕГ віком від 40 до 60 років за допомогою ROC аналізу розрахований пороговий рівень КТ-1 у плазмі крові - $\geq$ 122,895 пг/мл (чутливість-95 %, специфічність-100 %). Також розрахований пороговий рівень КТ-1 для діагностики розвитку такого ускладнення ЕГ як ХСН і становить - $\geq$ 303,81 пг/мл (чутливість - 85,7 %, специфічність-92 %).

При статистичній обробці показників обміну ліпідів серед чоловіків без серцево-судинної патології та з ЕГ носіїв різних генотипів гена КТ-1 встановлено, що вони суттєво не відрізняються у гомозигот GG та носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1. Ці дані співзучні з результатами досліджень серед турецької популяції, зокрема встановлено, що концентрації КТ-1 в плазмі крові не пов'язані з рівнем тригліцеридів, холестерину або холестерину ЛПНЩ, за винятком холестерину ЛПВЩ: рівні КТ-1 позитивно корелювали з рівнем ЛПВЩ [17].

Показники глюкози крові знаходились в межах норми, але у носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 як у чоловіків з ГЛШ на тлі ЕГ визначалися достовірно вищі рівні порівняно з носіями генотипу GG ($p>0,05$). Подібні данні отриманні в дослідженні проведеному Stefan Z A, в якому показники

глюкози крові натще достовірно вищі (хоча і не виходять за межі норми) у носіів алелі А [115].

За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків визначено показники- предиктори розвитку ГЛШ у осіб з ССЗ. Встановлено, що такі показники як вік, ожиріння, обтяжена спадковість по ЕГ, концентрація КТ-1 та МНП в плазмі крові - асоціюються з розвитком ГЛШ у загальній популяції захворівших на ЕГ. При розрахунку аналогічних ВР для кожного показника відносно ускладнення ЕГ - ХСН, визначено що такі показники як ожиріння, обтяжена спадковість по ЕГ, початок захворювання на ЕГ, рівень АТ – 1 і 3 ступенів, ШКФ<90мл/хв.\1,73м2, розмір ЛП > 40 мм, наявність ДД ЛШ та ексцентричної гіпертрофії ЛШ, ВТС ЛШ > 0,42, концентрація КТ-1 та МНП в плазмі крові, генотип GA+AA гена КТ-1 - асоціюються з розвитком серцевої недостатності. Цікавим є той факт, що вагомість відносно розвитку ХСН таких показників як надмірна вага тіла, вік до 50 років, носійство генотипів GA+AA, іММЛШ, діастолічна дисфункція, розмір ЛП > 40 мм -стає вищою. Отриманні дані певною мірою перекликаються з даними дослідження проведеному AlKaabi LA серед жителів Катару: найбільш вагомий вклад для прогнозування гіпертензії мають такі показники як вік, гіперхолестеринемія в анамнезі, діабет та окружність талії, а фізична активність, паління обтяжена спадковість по ЕГ мали менш вагоме значення [5].

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда показав, що у чоловіків без серцево-судинної патології носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 визначаються достовірно вищі показники: іММЛШ та ТЗСЛШ, що може бути однією з передумов відповідних змін концентрації КТ-1 у хворих з ЕГ різних стадій. Встановлено, що концентрація МНП в плазмі крові позитивно корелює з розмірами ЛШ, такими як з показниками кінцево-систолічного та кінцево-діастолічними індексами. Отриманні результати досить закономірні, оскільки продукція МНП зростає зі збільшенням трансмітрального тиску та напруження стінок, що має місце при більших розмірах ЛШ як в систолу так і діастолу. Майже подібні дані і у КТ-1: позитивна кореляція з розмірами ЛШ

(кінцево-систолічним розміром, ТЗСЛШ, індексом кінцевого діастолічного та кінцево-систолічного об'єму, індексом маси міокарда лівого шлуночка). При цьому заслуговує уваги більш виражена кореляція концентрації КТ-1 та іММЛШ, чого не відзначається відносно МНП. Тобто, навіть незначні зміни в структурі серця певною мірою відбиваються на рівні КТ-1 та МНП в плазмі крові. Встановлено, що у чоловіків з ЕГ різних стадій при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена КТ-1 найчастіше зустрічається концентрична ГЛШ, ніж ексцентрична ГЛШ. За даними літератури концентрації КТ-1 у плазмі крові позитивно корелює зі збільшенням маси міокарда лівого шлуночка та зростає при наявності ГЛШ та ХСН у пацієнтів з есенціальною гіпертензією [62].

Надмірна концентрація КТ-1 в плазмі крові крім проліферації міоцитів, пов'язується із підвищеною експресією колагену і відповідно фіброзу міокарда у пацієнтів з гіпертензією та серцевою недостатністю. Зокрема у роботі Колесником М. Ю. представлені досить протирічні дані, він дослідив, що КТ-1 відображає ранні етапи структурної перебудови міокарда, а його елевація відбувається ще до формування гіпертрофії [120]. В той час в метааналізі Kangxing Song і співавтори показали, що пацієнти з ЕГ, ГЛШ, а також СН мають більш високі рівні КТ-1, в порівнянні з контрольною групою. Таким чином, КТ-1, на думку дослідників, може характеризувати важкість перебігу хвороби серця у хворих на ЕГ [87] .

Враховуючи прогностичну значимість ГЛШ у хворих з ЕГ різних стадій, було досліджено рівні КТ-1 в залежності від геометричної моделі гіпертрофії. Встановлено, що у чоловіків носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 з ЕГ II стадії, рівні плазмової концентрації КТ-1 вірогідно більші при КГЛШ ($p<0,05$). На нашу думку, плазмовий рівень КТ-1 можна розглядати в якості маркера-кандидата, для ранньої діагностики ремоделювання міокарда, однак бажано враховувати, що при ЕГ II стадії, плазмова концентрація КТ-1 може різнитися у носіїв поліморфних варіантів кодуючого гена. Також не можна не враховувати той факт, що в дослідженні Talwar et al. [93] встановили, що на

ранніх етапах розвитку серцевої недостатності ще до появи характерних змін на ехокардіографії відмічені зміни рівня КТ-1 в плазмі крові що можуть відображати процеси у фізіології шлуночків.

Оскільки дані про зміни рівнів КТ-1 в плазмі крові у пацієнтів з порушеною діастолічною функцією незначні, виникає цікавість у оцінці показників діастолічної функції ЛШ у осіб чоловічої статі з ЕГ II стадії та з ЕГ, що ускладнена хронічною СН, при носійстві різних варіантів генотипів гена КТ-1. Встановлено, що у чоловіків з ЕГ, що ускладнена хронічною СН, носіїв генотипів GA+AA отримані достовірні нижчі показники величини часу сповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночку (DT) та достовірно вищі показники співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка E/A ніж у носіїв генотипу GG ($p<0,05$). Отримані результати у пацієнтів з ЕГ та ХСН відображають такі зміни як наростання діастолічної дисфункції ЛШ по мірі прогресування порушень розслаблення міокарду. У дослідженні проведеному Lopez et al., [57] виявлено асоціацію між рівнем КТ-1 в плазмі крові та порушенням діастолічної функції у пацієнтів з есенціальною гіпертензією. Ціж дослідники в іншому дослідженні виявили, що у групі пацієнтів з гіпертонічною хворобою показники DT та IVRT залишалися незмінними, єдиним параметром який змінився є відношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (E / A) [55]. Під час аналізу показників функції ЛШ серед чоловіків з ЕГ II стадії виявлено у 17 (34,00 %) діастолічна дисфункція, з них 7 (41,18 %) пацієнтів носії генотипу GG та 10 (58,82 %) осіб носії генотипів GA+AA ($p>0,05$). Беручи це до уваги, досить цікавим, було дослідити зміни концентрації КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з різною діастолічною функцією. Визначено достовірно вищі рівні пептиду в крові у чоловіків з ускладненою ЕГ носіїв генотипу GA+AA при порушенні діастолічної функції ($p<0,05$).

Для більш кращого розуміння та ефективності діагностики та профілактики розвитку ГЛШ та ХСН на тлі ЕГ використаний кластерний

аналіз, який дозволяє віднести гірші для перебігу та прогнозу показники до певного кластеру, тому його використали для розподілу за антропометричними, лабораторними та інструментальними показниками у пацієнтів з ГЛШ та ХСН на тлі ЕГ. Метод кластеризації, а саме k-means, досить широко поширений в різних галузях медицини і не тільки. Вперше використали даний метод антропологи в 1911 році – Я. Чекановський та в 1932 році Driver і Kroeber, пізніше почали широко використовувати і в психології [13]. Згідно даних літератури кластерний аналіз проводили серед європейців для визначення факторів які впливають на таке ускладнення ЕГ як інсульт, а у популяції китайців для виявлення основних факторів розвитку ІХС та ЕГ [11,35]. У пацієнтів з ГСН, які були відібрані для дослідження ESCAPE, провели кластерний аналіз вихідних клінічних даних, що дозволив виділити найбільш несприятливий кластер, пацієнти якого були старшого віку, з наявною стенокардією, та з супутньою патологією і вищими рівнями МНП [4].

Для більш точного відображення результатів дослідження та прикладної їх індивідуалізації для конкретного чоловіка з ЕГ з використанням покрокового лінійного дискримінантного аналізу та включенням значимих перемінних -розроблена математична модель прогнозу перебігу захворювання для осіб, які віднесені до 1 та 2-го кластера у вигляді схеми класифікаційних рівнянь:

(1) Кластер 1 = - 251,38 + 14,26 * Вік +3,63 *ДД + 110,94 * ЛПНЩ - 0,036* КТ-1 +9,91 *ЛП + 7,20 * АТ+ 4,76 *Маса тіла+3,31* Неад. МЛШ.

(2) Кластер 2 = - 311,65 + 15,66* Вік +12,28 *ДД + 118,53 * ЛПНЩ - 0,014* КТ-1 +12,17 *ЛП + 7,95 * АТ+ 7,39 *Маса тіла+4,21* Неад. МЛШ.

Відповідно до створеної моделі здійснюється визначення кофіцієнтів дискримінантних класифікаційних функцій, що дозволяє обчислити узагальнений показник класифікацій та віднести пацієнта до наступних кластерів: якщо отримане числове значення буде більшим у формулі (1) – це говорить про те, що пацієнт із ймовірністю 90,29 %, - має кращий прогноз

перебігу ЕГ, а якщо числове значення буде більшим у формулі (2) – обстежуваний з ймовірністю 95,55 % має ризик розвитку ХСН внаслідок ЕГ.

Представлена модель достовірна при значенні (Willks' Lambda = 0,21; F = (7,92) 50,24; p = 0,0001).

Дані результатів отримані в нашому дослідженні свідчать про те, що серед чоловіків які увійшли до кластеру з більш високим ризиком розвитку ХСН достовірно частіше зустрічаються носії генотипів GA+AA ($p<0,05$). Для практичного використання розраховані дискримінантні рівняння для кожного кластеру, у які увійшли не лише загальновідомі антропометричні, лабораторні та ехографічні показники, а й новий біомаркер КТ-1.

Так як, успадкування генотипу GA+AA асоціюється із більшою частотою виявлення обтяженої спадковості по ЕГ серед хворих з есенціальною гіпертензією, то це може виступати одним із факторів для подальшої діагностики. Дані, отримані під час проведення дослідження показують, що носійство певного варіанту генотипу гена КТ-1 і відповідні концентрації цього пептиду в плазмі крові можуть асоціюватись з вираженістю ремоделювання міокарда ЛШ та функціональними змінами у серці в процесі перебігу захворювання.

Аналіз отриманих даних показав відсутність змін середніх рівнів КТ-1 в плазмі крові у чоловіків з надлишковою вагою та ожирінням, в різних вікових підгрупах та при змінах функції нирок, на відміну від концентрації МНП, це може свідчити проте, що біомаркер КТ-1 є більш універсальним в діагностиці ГЛШ та ХСН при ЕГ. Також визначено, що рівень КТ-1 вірогідно вищий у чоловіків з ХСН на тлі ЕГ. Визначено, що достовірно вищі рівні характерні носіям генотипів GA+AA при ГЛШ та при ХСН.

Отримані дані, щодо межових рівнів КТ-1 при ГЛШ та ХСН на тлі ЕГ та при носійстві поліморфних варіантів гена КТ-1 можуть бути використані для скринінгового обстеження чоловіків 40-60 років. Це дасть змогу виявити доклінічні прояви ГЛШ і ризик розвитку ХСН та діагностувати, ще на ранніх

етапах ГЛШ на тлі ЕГ та ХСН, для подальшого вдосконалення медикаментозного лікування та покращення прогнозу.

Також, для покращення діагностики ГЛШ та ХСН на тлі ЕГ виділений фенотиповий портрет пацієнта, в якому до відомих показників (вік, маса тіла, ХС ЛПНЩ, АТ, неад. МЛШ, ЛП, ДД) зростання яких характеризує гірший прогноз перебігу ЕГ додається більш висока концентрація КТ-1 в плазмі крові. Визначено, що в кластері з гіршими показниками достовірно частіше зустрічаються носії генотипів GA+AA. Тому, для використання в практичній медицині розраховані дискримінантні рівняння, що можуть бути використанні у пацієнтів для скринінгової діагностики ЕГ та ХСН і яким в подальшому необхідно провести більш детальне інструментальне дослідження.

ВИСНОВКИ

Рання швидка діагностика ГЛШ при ЕГ та подальших змін у міокарді наслідком яких є ХСН за допомогою використання сучасних біомаркерів є актуальною задачею сучасної науки. В цій роботі розроблені критерії та методика застосування, для вирішення зазначеної задачі, плазмової концентрації біомаркера Кардіотрофіну-1 з урахуванням поліморфізму кодуючого гена rs8046707.

1.Серед чоловіків 40-60 років мешканців Поділля без ознак серцево-судинної патології частота зустрічаємості генотипів GA+AA та генотипа GG гена КТ-1 (rs8046707) – не відрізняється. У загальній кагорті хворих на ЕГ частота реєстрації носіїв генотипів GA+AA вища ніж гомозигот GG за рахунок осіб у яких розвинулась ХСН. В цій групі частота визначення варіантів генотипів GA+AA склала 74,00%, а гомозигот GG- 26,00% ($p<0,05$).

2.Визначено, що у чоловіків з ЕГ II стадії та при ЕГ з ХСН плазмові концентрації КТ-1 та МНП достовірно вищі ніж, у осіб без серцево-судинної патології, а у хворих з ХСН – вони суттєво більші ніж, при ЕГ II стадії ($p<0,05$). У всіх групах дослідження у носіїв пулу генотипів GA + AA концентрація КТ-1 була вища порівняно з гомозиготами GG. Зокрема, у чоловіків з ЕГ II стадії носіїв пулу генотипів GA+AA вона склала 272,71±12,57 пг/мл, у гомозигот GG гена КТ-1 189,50±9,51 пг/мл ($p<0,05$), а при ХСН- 359,05±5,79 пг/мл проти 322,81±27,01 пг/мл відповідно ($p<0,05$).

3.Встановлено, що у хворих з ЕГ II стадії носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1, такі показники структури та функції серця, як КДР, КСР, товщина міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки достовірно вищі, ніж у носіїв генотипу GG гена КТ-1 ($p<0,05$). У носіїв пулу генотипів GA+AA більші показники розмірів та об'ємів ЛШ в кінці систоли та діастоли, вищі показники іММЛШ та товщини стінок ЛШ ($p<0,05$) асоціюється з наявність ХСН.

4. У хворих з ЕГ II стадії визначені позитивні корелятивні зв'язки між концентрацією КТ-1 в плазмі крові та показниками структурно-

функціонального стану міокарду, які вказують на наявність формування ГЛШ: ІММЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС ($p<0,05$), а в групі хворих з ХСН, крім того, визначається вірогідна позитивна кореляція рівня КТ-1 з розмірами ЛП ($p<0,05$),

5. Фенотип пацієнта, що може свідчити про несприятливий перебіг ЕГ (за даними кластерного аналізу), має такі ознаки: концентрація КТ-1 $\geq$ 303,81 пг/мл в плазмі крові, вік старше 50 років, надлишкова маса тіла, вищий рівень АТ, вищий рівень ХС ЛПНЩ в плазмі крові, наявність неадекватної до артеріального тиску ММЛШ, збільшення розмірів ЛП, наявність ДД. Аналіз отриманих даних показав, що у чоловіків які увійшли в кластер 2 достовірно частіше зустрічаються носії генотипів GA+AA ($\chi^2=5,07$; $p=0,03$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1.Рекомендовано для виявлення чоловіків з підозрою на ГЛШ, що хворіють на ЕГ, яким в подальшому необхідно провести повне, в тому числі, ультразвукове дослідження серця, а також в експертних випадках при неможливості інструментального обстеження в тому числі дефектах грудної клітки застосувати визначення КТ-1 в плазмі крові. При утрудненні діагностики розвитку ХСН у чоловіків з ЕГ пропонується використати наступні межові рівні:

•межовий рівень КТ-1 у плазмі крові - ≥ 122,895 пг/мл (чутливість-95%, специфічність-100%) дозволяє виявляти осіб, на ранніх етапах розвитку ремоделювання міокарда.

•межовий рівень КТ-1 в плазмі крові становить - ≥ 303,81 пг/мл (чутливість - 85,7 %, специфічність-92%) дозволяє діагностувати розвиток такого ускладнення ЕГ як ХСН.

2.Визначення рівня КТ-1 в плазмі крові можна застосувати для орієнтованого носійства варіанта генотипу гена КТ-1 враховуючі той факт, що носії варіантів які входять до пулу генотипів GA+AA мають більшу ймовірність розвитку ХСН. Для цього пропонується межовий рівень КТ-1 в плазмі крові:

•пороговий рівень ≥ 266,955 пг/мл (чутливість – 84,6 %, специфічність- 95 %) гомозигот GG та ≥ 323,32 пг/мл (чутливість – 86,5 %, специфічність- 89,2 %) у носіїв генотипу GA+AA дозволяє діагностувати ХСН.

Література

1. Abdul-Ghani, M., Suen, C., Jiang, B., et al. (2017). Cardiotrophin 1 stimulates beneficial myogenic and vascular remodeling of the heart. Cell research, 27(10), 1195–1215.

2. Afruza, R., Islam, L. N., Banerjee, S., Hassan, M. M., Suzuki, F., & Nabi, A. N. (2014). Renin gene polymorphisms in bangladeshi hypertensive population. Journal of genomics, 2, 45-53. doi:10.7150/jgen.5193

3. Aguilar-Melero, P., Luque, A., Machuca, M. M., Pérez de Obanos, M. P., Navarrete, R., Rodríguez-García, I. C., Briceño, J., Iñiguez, M., Ruiz, J., Prieto, J., de la Mata, M., Gomez-Villamandos, R. J., Muntane, J., & López-Cillero, P. (2013). Cardiotrophin-1 reduces ischemia/reperfusion injury during liver transplant. The Journal of surgical research, 181(2), e83–e91.

4. Ahmad, T., Desai, N., Wilson, F., Schulte, P., Dunning, A., Jacoby, D., Allen, L., Fiuzat, M., Rogers, J., Felker, G. M., O'Connor, C., & Patel, C. B. (2016). Clinical Implications of Cluster Analysis-Based Classification of Acute Decompensated Heart Failure and Correlation with Bedside Hemodynamic Profiles. PloS one, 11(2), e0145881.

5. AlKaabi LA, Ahmed LS, Al Attiyah MF, Abdel-Rahman ME (2020) Predicting hypertension using machine learning: Findings from Qatar Biobank Study. PLOS ONE 15(10): e0240370.

6. Almeida Junior, G., Clausell, N., Garcia, M. I., Esporcatte, R., Rangel, F., Rocha, R. M., Beck-da-Silva, L., Silva, F., Gorgulho, P., & Xavier, S. S. (2018). Natriuretic Peptide and Clinical Evaluation in the Diagnosis of Heart Failure Hemodynamic Profile: Comparison with Tissue Doppler Echocardiography. Arquivos brasileiros de cardiologia, 110(3), 270–277. https://doi.org/10.5935/abc.20180046

7. Altun, I., Pamukcu, B., Yildiz, C. E., Arkaya, S. C., Guz, G., Yilmaz, A., Bilge, A. K., Turkoglu, U. M., & Adalet, K. (2015). Cardiotrophin-1: A new predictor of atrial fibrillation relapses after successful cardioversion. Bosnian

journal of basic medical sciences, 15(3), 68–73. https://doi.org/10.17305/bjbms.2015.503

8. Anstey, D. E., Tanner, R. M., Booth, J. N., 3rd, Bress, A. P., Diaz, K. M., Sims, M., Ogedegbe, G., Muntner, P., & Abdalla, M. (2019). Inappropriate Left Ventricular Mass and Cardiovascular Disease Events and Mortality in Blacks: The Jackson Heart Study. Journal of the American Heart Association, 8(16), e011897.

9. Asrih, M., Mach, F., Quercioli, A., Dallegri, F., & Montecucco, F. (2013). Update on the pathophysiological activities of the cardiac molecule cardiotrophin-1 in obesity. Mediators of inflammation, 2013, 370715.

10. Asai, S., Saito, Y., Kuwahara, K., Mizuno, Y., Yoshimura, M., Higashikubo, C., Tsuji, T., Kishimoto, I., Harada, M., Hamanaka, I., Takahashi, N., Yasue, H., & Nakao, K. (2000). The heart is a source of circulating cardiotrophin-1 in humans. *Biochemical and biophysical research communications*, *279*(2), 320–323.

11. Aszalós Z, Barsi P, Vitrai J. et al. Hypertension and clusters of risk factors in different stroke subtypes (an analysis of Hungarian patients via Budapest Stroke Data Bank). J Hum Hypertens. 2002; 16:495–500

12. Berezin, A. E. (2016). Prognostication in Different Heart Failure Phenotypes: The Role of Circulating Biomarkers. Journal of Circulating Biomarkers, 5(1).

13. Blashfield RK, Aldenderfer MS. (1988). The Methods and Problems of Cluster Analysis. In: Nesselroade J.R., Cattell R.B. (eds) Handbook of Multivariate Experimental Psychology. Perspectives on Individual Differences. Springer, Boston, MA, 447-473.

14. Bornstein, A., Rao, S., Marwaha, K. (2020). Left Ventricular Hypertrophy (LVH). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

15. Brunner-La Rocca, H. P., & Bektas, S. (2015). Biomarker Guided Therapy in Chronic Heart Failure. Cardiac failure review, 1(2), 96–101. https://doi.org/10.15420/cfr.2015.1.2.96

16. Brunner-La Rocca, H. P., & Sanders-van Wijk, S. (2019). Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. Cardiac failure review, 5(1), 44–49.

17. Cakir, I., & Uluhan, M. (2018). Cardiotrophin-1 and leptin as cardiovascular risk markers in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases, 3, e123–e128.

18. Cao, Z., Jia, Y., & Zhu, B. (2019). BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. International journal of molecular sciences, 20(8), 1820.

19. Celik, A., Sahin, S., Koc, F., Karayakali, M., Sahin, M., Benli, I., Kadi, H., Burucu, T., Ceyhan, K., & Erkorkmaz, U. (2012). Cardiotrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 18(1), 25–31.

20. Chandra, S., Narang, R., Sreenivas, V., Bhatia, J., Saluja, D., & Srivastava, K. (2014). Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. PloS one, 9(7), e101502.

21. Chauhan S.D., Nilsson H., Ahluwalia A., Hobbs A.J. (2003). Release of C-type natriuretic peptide accounts for the biological activity of endothelium derived hyperpolarizing factor. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 100 (3): 1426–1431

22. Chen, K. C., Hsieh, C. L., Peng, C. C., & Peng, R. Y. (2014). Exercise rescued chronic kidney disease by attenuating cardiac hypertrophy through the cardiotrophin-1 -> LIFR/gp 130 -> JAK/STAT3 pathway. European journal of preventive cardiology, 21(4), 507–520. https://doi.org/10.1177/2047487312462827

23. Czepluch, F. S., Wollnik, B., & Hasenfuß, G. (2018). Genetic determinants of heart failure: facts and numbers. ESC heart failure, 5(3), 211–217.

24. Daneshmand, R., Kurl, S., Tuomainen, T. P., & Virtanen, J. K. (2016). Associations of serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with plasma natriuretic peptides. European journal of clinical nutrition, 70(8), 963–969.

25. De Roij van Zuijdewijn, C., van Gastel, L., Ter Wee, P. M., Bots, M. L., Blankestijn, P. J., van den Dorpel, M. A., Fouque, D., Nubé, M. J., & Grooteman,

M. (2019). The effect of natriuretic C-type peptide and its change over time on mortality in patients on haemodialysis or haemodiafiltration. Clinical kidney journal, 14(1), 375–381. https://doi.org/10.1093/ckj/sfz156

26. Dhingra, H., Roongsritong, C., & Kurtzman, N. A. (2002). Brain natriuretic peptide: role in cardiovascular and volume homeostasis. Seminars in nephrology, 22(5), 423–437. https://doi.org/10.1053/snep.2002.35666

27. Fajar, J.K., Susanti, M., Pikir, B.S. et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. Egypt J Med Hum Genet 20, 14 (2019). https://doi.org/10.1186/s43042-019-0016-3

28. Forte, M., Madonna, M., Schiavon, S., Valenti, V., Versaci, F., Zoccai, G. B., Frati, G., & Sciarretta, S. (2019). Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides. International journal of molecular sciences, 20(16), 3874.

29. G. Ndrepepa Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina / G. Ndrepepa, S. Braun, K. Niemöller et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2102-2107

30. Gamella-Pozuelo, L., Fuentes-Calvo, I., Gómez-Marcos, M. A., Recio-Rodriguez, J. I., Agudo-Conde, C., Fernández-Martín, J. L., Cannata-Andía, J. B., López-Novoa, J. M., García-Ortiz, L., & Martínez-Salgado, C. (2015). Plasma Cardiotrophin-1 as a Marker of Hypertension and Diabetes-Induced Target Organ Damage and Cardiovascular Risk. Medicine, 94(30), e1218.

31. García-Cenador, M. B., Lopez-Novoa, J. M., Díez, J., & García-Criado, F. J. (2013). Effects and mechanism of organ protection by cardiotrophin-1. Current medicinal chemistry, 20(2), 246–256.

32. Gkaliagkousi, E., Gavriilaki, E., Nikolaidou, B., Chatzopoulou, F., Anyfanti, P., Triantafyllou, A., Petidis, K., Zamboulis, C., & Douma, S. (2014). Association between cardiotrophin 1 levels and central blood pressure in untreated patients with essential hypertension. American journal of hypertension, 27(5), 651–655.

33. González, A., López, B., Ravassa, S., Beaumont, J., Zudaire, A., Gallego, I., Brugnolaro, C., & Díez, J. (2012). Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease. Endocrine, 42(1), 9–17.

34. Gullestad, L., Ueland, T., Vinge, L. E., Finsen, A., Yndestad, A., & Aukrust, P. (2012). Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. Cardiology, 122(1), 23–35.

35. Guo Q, Lu X, Gao Y. et al. Cluster analysis: a new approach for identification of underlying risk factors for coronary artery disease in essential hypertensive patients. Sci Rep 2017; 7: 43965.

36. Hayek, S., & Nemer, M. (2011). Cardiac natriuretic peptides: from basic discovery to clinical practice. Cardiovascular therapeutics, 29(6), 362–376.

37. Haynes, G. D., & Latch, E. K. (2012). Identification of novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) in deer (Odocoileus spp.) using the BovineSNP50 BeadChip. PloS one, 7(5), e36536.

38. Hung, H. C., Lu, F. H., Wu, H. T., Ou, H. Y., Yang, Y. C., Wu, J. S., & Chang, C. J. (2015). Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. Scientific reports, 5, 17438.

39. Hooshmand Moghadam, B., Sabouri, M., Norouzi, J., Zarei, Y., & Sangani, M. H. (2020). Comparing High-Intensity Interval Training (HIIT) and Continuous Training on Apelin, APJ, NO, and Cardiotrophin-1 in Cardiac Tissue of Diabetic Rats. Journal of diabetes research, 2020, 1472514.

40. Idzikowska, K., & Zielińska, M. (2018). Midregional pro-atrial natriuretic peptide, an important member of the natriuretic peptide family: potential role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. The Journal of international medical research, 46(8), 3017–3029.

41. Jahan, A., & Ullah, M. (1). The Cytokines and Heart Failure - A Review. Cardiovascular Journal, 3(2), 200-212.

42. Jahromi, A. S., Shojaie, M. & Madani, A. (2010). Cardiotrophin-1 in Patients with Acute Myocardial Infarction. American Journal of Applied Sciences, 7(9), 1190-1194.

43. Jekell, A., Nilsson, P. M., Kahan, T. (2018). Treatment of Hyprtensive Left Ventricular Hypertrophy. Current pharmaceutical design, 24(37), 4391–4396.

44. Jia, G., Aroor, A. R., Hill, M. A., & Sowers, J. R. (2018). Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 72(3), 537–548.

45. Jougasaki M. (2010). Cardiotrophin-1 in cardiovascular regulation. Advances in clinical chemistry, 52, 41–76. https://doi.org/10.1016/s0065-2423(10)52002-x

46. Konii, H., Sato, K., Kikuchi, S., Okiyama, H., Watanabe, R., Hasegawa, A., Yamamoto, K., Itoh, F., Hirano, T., & Watanabe, T. (2013). Stimulatory effects of cardiotrophin 1 on atherosclerosis. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 62(5), 942–950.

47. Krishnan, R., Sekar, D., karunanithy, S., & Subramanium, S. (2016). Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. Genes & Diseases, 3(2), 159–163.

48. Kuwahara K. (2021). The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. Pharmacology & therapeutics, 227, 107863. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863

49. Kuwahara, K., Saito Y, Kishimoto I. (2000). Cardiotrophin-1 phosphorylates akt and BAD, and prolongs cell survival via a PI3K-dependent pathway in cardiac myocytes. J Mol Cell Cardiol, 32, 1385-1394.

50. Lanfear D. E. (2010). Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure. Heart failure reviews, 15(3), 219–228.

51. Li, H., Sureda, A., Devkota, H. P., Pittalà, V., Barreca, D., Silva, A. S., Tewari, D., Xu, S., & Nabavi, S. M. (2020). Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. Biotechnology advances, 38, 107343.

52. Li, J., Hu, J., Xiang, D., Ji, B., Xu, S., Shi, L., & Zhao, S. (2019). KLHL3 single-nucleotide polymorphism is associated with essential hypertension in Chinese Han population. Medicine, 98(20), e15766.

53. Liu, M., Chen, J., Huang, D., Ke, J., & Wu, W. (2014). A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. Heart Asia, 6(1), 130–136.

54. López, B., González, A., Querejeta, R., Larman, M., Rábago, G., & Díez, J. (2014). Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 63(3), 483–489.

55. López-Andrés, N., Martin-Fernandez, B., Rossignol, P., Zannad, F., Lahera, V., Fortuno, M. A., Cachofeiro, V., & Díez, J. (2011). A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 301(6), 2372–2382.

56. López-Novoa, J. M., Gamella-Pozuelo, L., Fuentes-Calvo, I., Gómez-Marcos, M. A., Recio-Rodriguez, J. I., Agudo-Conde, C., Fernández-Martín, J. L., Cannata-Andía, J. B., García-Ortiz, L., & Martínez-Salgado, C. (2015). Plasma Cardiotrophin-1 as a Marker of Hypertension and Diabetes-Induced Target Organ Damage and Cardiovascular Risk. *Medicine*, *94*(30), e1218.

57. López-Andrés, N., Rousseau, A., Akhtar, R., Calvier, L., Iñigo, C., Labat, C., Zhao, X., Cruickshank, K., Díez, J., Zannad, F., Lacolley, P., & Rossignol, P. (2012). Cardiotrophin 1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 60(2), 563–573.

58. López-Yoldi, M., Fernández-Galilea, M., Laiglesia, L. M., Martínez J. A., Bustos M. (2014) "Cardiotrophin-1 stimulates lipolysis through the regulation of main adipose tissue lipases" Journal of lipid research, 55(12), 2634-43.

59. Lu, F. H., Hung, H. C., Wu, H. T., Ou, H. Y., Yang, Y. C., Wu, J. S., & Chang, C. J. (2015). Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. Scientific reports, 5, 17438. https://doi.org/10.1038/srep17438

60. Lugnier, C., Meyer, A., Charloux, A., Andrès, E., Gény, B., & Talha, S. (2019). The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of

Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. Journal of clinical medicine, 8(10), 1746.

61. Lumsden, N. G., Khambata, R. S., & Hobbs, A. J. (2010). C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. Current pharmaceutical design, 16(37), 4080–4088.

62. Lutz, S. Z., Franck, O., Böhm, A., Machann, J., Schick, F., Machicao, F., Fritsche, A., Häring, H. U., & Staiger, H. (2014). Common genetic variation in the human CTF1 locus, encoding cardiotrophin-1, determines insulin sensitivity. PloS one, 9(7), e100391.

63. Ma, H., Sun, G., Wang, W., Zhou, Y., Liu, D., Tong, Y., & Lu, Z. (2016). Association Between Interleukin-6 -572 C>G and -174 G>C Polymorphisms and Hypertension: A Meta-analysis of Case-control Studies. Medicine, 95(2), e2416.

64. Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet (London, England), 383(9921), 999–1008.

65. Málek, F. (2013). Arterial hypertension and chronic heart failure.- Cor et Vasa, 55(3). e259-e263

66. Mattson, D. L., & Liang, M. (2017). Hypertension: From GWAS to functional genomics-based precision medicine. Nature reviews. Nephrology, 13(4), 195–196.

67. Miyoshi, T., Hosoda, H., & Minamino, N. (2021). Significance of Atrial and Brain Natriuretic Peptide Measurements in Fetuses With Heart Failure. Frontiers in physiology, 12, 654356.

68. Monserrat, L., López, B., González, A., Hermida, M., Fernández, X., Ortiz, M., Barriales-Villa, R., Castro-Beiras, A., & Díez, J. (2011). Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. European heart journal, 32(2), 177–183.

69. Moreno-Aliaga, M. J., Pérez-Echarri, N., Marcos-Gómez, B., Larequi, E., Gil-Bea, F. J., Viollet, B., Gimenez, I., Martínez, J. A., Prieto, J., & Bustos, M.

(2011). Cardiotrophin-1 is a key regulator of glucose and lipid metabolism. Cell metabolism, 14(2), 242–253.

70. Moreno-Aliaga, M. J., Romero-Lozano, M. A., Castaño, D., Prieto, J., & Bustos, M. (2012). Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance. Adipocyte, 1(2), 112–115.

71. Niu W. (2011). Evaluation of Transforming Growth Factor Beta-1 Gene 869T/C Polymorphism with Hypertension: A Meta-Analysis. International journal of hypertension, 2011, 934265.

72. Ogawa, T., & de Bold, A. J. (2012). Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. Journal of transplantation, 2012, 962347.

73. Pacurari, M., Kafoury, R., Tchounwou, P. B., & Ndebele, K. (2014). The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. International journal of inflammation, 2014, 689360.

74. Pang, E., Wu, X., & Lin, K. (2016). Different evolutionary patterns of SNPs between domains and unassigned regions in human protein-coding sequences. Molecular genetics and genomics: MGG, 291(3), 1127–1136.

75. Passino, C., Del Ry, S., Severino, S., Gabutti, A., Prontera, C., Clerico, A., Emdin, M. (2008). C-type natriuretic peptide expression in patients with chronic heart failure: effects of aerobic training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 15(2), 168–172.

76. Pennica D., King KL. (1995). Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. Proc Natl Acad Sci U S A, 92(4), 1142–1146.

77. Pennica, D., Swanson, T. A., Shaw, K. J., Kuang, W. J., Gray, C. L., Beatty, B. G., & Wood, W. I. (1996). Human cardiotrophin-1: protein and gene structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. Cytokine, 8(3), 183–189.

78. Ping, Y., Wang, X., Dai, Y., Wang, D., Liu, W., Yu, P., & Tao, Z. (2021). A quantitative detection of Cardiotrophin-1 in chronic heart failure by

chemiluminescence immunoassay. Journal of clinical laboratory analysis, 35(4), e23570.

79. Rachel Iles, Clare J Taylor, Andrea K Roalfe, & FD Richard Hobbs. (2017). Primary care REFerral for EchocaRdiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. Journal of General Practice, 67 (655), 94-102.

80. Ramírez-Bello, J., & Jiménez-Morales, M. (2017). Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. Gaceta medica de Mexico, 153(2), 238–250.

81. Robador, P. A., Moreno, M. U., Beloqui, O., Varo, N., Redón, J., Fortuño, A., Zalba, G., & Díez, J. (2010). Protective effect of the 1742(C/G) polymorphism of human cardiotrophin-1 against left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Journal of hypertension, 28(11), 2219–2226.

82. Russo, A., Di Gaetano, C., Cugliari, G., & Matullo, G. (2018). Advances in the Genetics of Hypertension: The Effect of Rare Variants. International journal of molecular sciences, 19(3), 688.

83. Sangaralingham, S. J., McKie, P. M., Ichiki, T., Scott, C. G., Heublein, D. M., Chen, H. H., Bailey, K. R., Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., & Burnett, J. C., Jr (2015). Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 65(6), 1187–1194.

84. Schlueter, N., de Sterke, A., Willmes, D. M., Spranger, J., Jordan, J., & Birkenfeld, A. L. (2014). Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. Pharmacology & therapeutics, 144(1), 12–27.

85. Sheng, Yue, Jian, Jia, Ning, Zhang, Yi-Yang, Zhan (2017) Interleukin-6 rs1800795 polymorphism is not a risk factor of hypertension. Biomedical Research 28 (15).

86. Soltész, B., Pikó, P., Sándor, J., Kósa, Z., Ádány, R., & Fiatal, S. (2020). The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. PloS one, 15(6), e0234547.

87. Song, K., Wang, S., Huang, B., Luciano, A., Srivastava, R., & Mani, A. (2014). Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.), 16(9), 686–692. https://doi.org/10.1111/jch.12376

88. Song, W., Wang, H., & Wu, Q. (2015). Atrial natriuretic peptide in cardiovascular biology and disease (NPPA). Gene, 569(1), 1–6.

89. Spannella, F., Giulietti, F., Bordicchia, M., Burnett, J. C., Jr, & Sarzani, R. (2019). Association Between Cardiac Natriuretic Peptides and Lipid Profile: a Systematic Review and Meta-Analysis. Scientific reports, 9(1), 19178.

90. Srivastava, K., Chandra, S., Bhatia, J., Narang, R., & Saluja, D. (2012). Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques, 15(3), 399–406.

91. Stryjewski, P. J., Nessler, B., Cubera, K., & Nessler, J. (2013). Peptydy natriuretyczne. Historia odkrycia, budowa chemiczna, mechanizm działania oraz metabolizm. Podstawy zastosowania diagnostycznego i leczniczego [Natriuretic peptides. History of discovery, chemical structure, mechanism of action and the removal routes. Basis of diagnostic and therapeutic use]. Przeglad lekarski, 70(7), 463–467.

92. Takuya, Watanabe, Hanae, Konii. (2018). Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. MDPI. 1. P. 94-105. 54 Wagner, M. A., & Siddiqui, M. A. (2012). The JAK-STAT pathway in hypertrophic stress signaling and genomic stress response. JAK-STAT, 1(2), 131–141.

93. Talwar, S., Squire, I. B., O'brien, R. J., Downie, P. F., Davies, J. E., & Ng, L. L. (2002). Plasma cardiotrophin-1 following acute myocardial infarction: relationship with left ventricular systolic dysfunction. Clinical science (London, England: 1979), 102(1), 9–14.

94. Taylor, C. J., Moore, J., & O'Flynn, N. (2019). Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners, 69(682), 265–266.

95. Volpe, M., Carnovali, M., & Mastromarino, V. (2016). The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. Clinical science (London, England: 1979), 130(2), 57–77.

96. Wagner, M. A., & Siddiqui, M. A. (2012). The JAK-STAT pathway in hypertrophic stress signaling and genomic stress response. JAK-STAT, 1(2), 131–141.

97. Wang, K., Chu, C., Hu, J., Wang, Y., Zheng, W., Lv, Y., Yan, Y., Ma, Q., & Mu, J. (2018). Effect of Salt Intake on the Serum Cardiotrophin-1 Levels in Chinese Adults. Annals of nutrition & metabolism, 73(4), 302–309.

98. Wang, D., Liu, L., Yan, J., Wu, W., Zhu, X., & Wang, Y. (2015). Cardiotrophin-1 (CT-1) improves high fat diet-induced cognitive deficits in mice. Neurochemical research, 40(4), 843–853.

99. Wang, X., Ping, Y., Dai, Y., Wang, D., Liu, W., Yu, P., & Tao, Z. (2021). A quantitative detection of Cardiotrophin-1 in chronic heart failure by chemiluminescence immunoassay. *Journal of clinical laboratory analysis*, *35*(4), e23570.

100. Watanabe, T, Konii, H, Sato, K. (2018) Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. J. 1(1). 94-105.

101. Watkins, W. S., Hunt, S. C., Williams, G. H., Tolpinrud, W., Jeunemaitre, X., Lalouel, J. M., & Jorde, L. B. (2010). Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes. Journal of hypertension, 28(1), 65–75.

102. Xue, Y., Iqbal, N., Chan, J., & Maisel, A. (2014). Biomarkers in hypertension and their relationship with myocardial target-organ damage. Current hypertension reports, 16(12), 502.

103. Yarlagadda, R. D., Johnson, J., Vårtun, Å., Flo, K., & Acharya, G. (2021). Maternal plasma pro-atrial and C-type natriuretic peptide levels and their associations with cardiovascular and renal function in the second half of normal pregnancy: a longitudinal study. BMC pregnancy and childbirth, 21(1), 358.

104. Yugar-Toledo, J. C., Martin, J. F., Krieger, J. E., Pereira, A. C., Demacq, C., Coelho, O. R., Pimenta, E., Calhoun, D. A., & Júnior, H. M. (2011). Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen, and endothelial nitric oxide synthase genes. DNA and cell biology, 30(8), 555–564.

105. Zhu, P., Dai, Y., Qiu, J., Xu, H., Liu, J., & Zhao, Q. (2020). Prognostic implications of left ventricular geometry in coronary artery bypass grafting patients. Quantitative imaging in medicine and surgery, 10(12), 2274–2284.

106. Ziaeian, B., & Fonarow, G. C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. Nature reviews. Cardiology, 13(6), 368–378.

107. Zouein, F. A., Kurdi, M., & Booz, G. W. (2013). LIF and the heart: just another brick in the wall? European cytokine network, 24(1), 11–19.

108. Амбросова, Т. М., Ковальова, О. М., Амбросов, Д. А. (2013). Профіль адипокінів та прогностичні маркери перебігу артеріальної гіпертензії. Український кардіологічний журнал. 2. С. 54-59.

109. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С., Талалаева Т.Г., Хорева С.Н. (2010). Изменения активности ренин-ангиотензинальдостероновой и симпатоадреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 9(2), 10-15.

110. Березин, А. Е. (2012). Кардиотрофин-1 — новый прогностический маркер сердечной недостаточности (обзор литературы). Український медичний часопис, 1. С. 75-80.

111. Білецький, С.В, Петринич, О.А., Казанцева, Т.В., (2020). Патогенез хронічної серцевої недостатності (огляд літератури). Буковинський медичний вісник, 24 № 4 (96), с145-149

112. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Черняк О.О., Богданова А.А., Гаппарова К.М., Григорьян О.Н. (2019). Генетические предикторы хронической сердечной недостаточности у больных ожирением. Ожирение и метаболизм,16(1), 39-46.

113. Болотских, А. В. (2015). Частота полиморфизма 308G/A гена TNF¬α у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Український терапевтичний журнал, 2, 37-43

114. Вільчинський, Г. В., Франчук, С. В., Жебель, В. М. (2012). Плазмові концентрації С – натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості. Вісник проблем біології і медицини, 1 (91), 100-103.

115. Гандзюк В. А., Дячук Д. Д., & Кондратюк Н. Ю. (2017). Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект). Вісник проблем біології і медицини, (2), 319-323.

116. Демиденко, Г. В. (2014) Взаємозв'язки параметрів ремоделювання міокарда лівого шлуночка з біомаркерами васкуляризації тканин у хворих на гіпертонічну хворобу. Серце і судини. 4, 75-81.

117. Дроздова, І. В., Бабець, А. А., Степанова, Л. Г., Омельницька, Л. В., (2017). Захворюваність, поширеність та інвалідність унаслідок гіпертонічної хвороби: підходи до аналізу й прогнозування. Український кардіологічний журнал. 1, 85-93.

118. Дроздова, І. В. (2017). Особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на хронічну серцеву недостатність, коморбідну з артеріальною гіпертензією. Запорожский медицинский журнал, 19(3). С. 257-260.

119. Ефремов, А. В., Березикова, Е. Н., Шилов, С. Н., Сафронов, И. Д., Самсонова, Е. Н., Пустоветова, М. Г. (2011). Полиморфизм генов ФНО-а, ИЛ-1b, iNOS и особенности системной воспалительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 3. С. 63—66.

120. Колесник, М.Ю., (2015) "Динаміка біомаркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіна-1 та анексину v в чоловіків з артеріальною гіпертензією під впливом комбінованої терапії". Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії, 1 (49), 110-115.

121. Колесник, М. Ю. (2014) Кардиотрофин-1 — новый маркер ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии с нарушениями метаболизма глюкозы (клинико-экспериментальное исследование). Одеський медичний журнал, 6 (146). С.65-71.

122. Левицкий С.Н., Первухина О.А., & Бебякова Н.А. (2016). Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. Журнал медико-биологических исследований, (4), 30-39.

123. Маркель, А. Л., (2017). Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. Российский кардиологический журнал. (10):133-139.

124. Милославский Д.К., Коваль С.Н., Снегурская И.А., Божко В.В., Щенявская Е.Н. (2017). Альдостеронсинтаза, полиморфизм ее гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею кардиоваскулярных заболеваниях (обзор литературы). Артериальная гипертензия, 4 (54), с18-28

125. Минушкина, Л. О., Асейчева, О. Ю., Кочкина, М. С., Никитин, А. Г., Затейщиков, Д. А. (2017). ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ СИСТЕМЫ ВОСПАЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Артериальная гипертензия. 23(2) С. 103-111.

126. Москвичева, М. Г., Белова, С. А., Кремлев, С. Л., Карпова, М. И., Самсонова, Н. А. (2016) РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 15(4):66-69.

127. Нгуен Тхи Чанг. (2010). Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в Ростовской популяции. Фундаментальные исследования, 3, 114-121.

128. Обрезан А.Г., & Куликов Н.В. (2017). Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал, 9 (149), 83-92.

129. Огурцова Светлана Эдуардовна, Ливенцева Мария Михайловна, Ковш Елена Васильевна, Афонин Виктор Юрьевич, Мрочек Александр Геннадьевич, & Павлова Ольга Степановна (2016). Полиморфизм c(-344)t гена альдостеронсинтазы и эссенциальная артериальная гипертензия. Евразийский кардиологический журнал, (4), 42-47.

130. Осипова, О. А., Власенко, М. А., Годлевская, О. М., & Суязова, С. Б. (2012). Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Вестник новых медицинских технологий, XIX (2), 322-327.

131. Пашкова, Ю. П., Палагнюк, Г. О., Жебель, В. М., (2016) Структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду пептиду. Вісник Вінницького національного медичного університету, № 1, Ч.2 (Т. 20), 165-171.

132. Порівняння рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) 2019 р. з рекомендаціями Американської асоціації серця (American Heart Association — AHA) та Американського коледжу кардіології (American College of Cardiology — ACC) за 2018 р. Хиць А.Р. (2020). Український медичний часопис, 1 (135), 54-55.

133. Пчелина, С.Н., Улитина. А.С., Ма И., Ионин, В.А., Пантелеева, А.А., Заславская. Е.Л., Баженова, Е.А., Баранова, Е.И. (2018). Влияние вариантов С(-344)Т гена альдостеронсинтазы CYP11B2 на уровень альдостерона сыворотки крови и риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Медицинская генетика, 17(4), 31-36.

134. Савинкова, Е.А., Заварин, В. В., Мазур, Е. С. (2012). Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал, 10 (2). С. 16-21.

135. Сакович, О. О. Жебель В. М., Поліщук, Т. В., Франчук, С. В., Сурсаєва Л. М. (2018). Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу в жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією та відповідні особливості структурно-функціональних показників міокарда. Патологія. 15 (2). С. 169-175.

136. Сакович, О. О., Жебель, В. М., Гуменюк, А. Ф. (2011). Успадкування поліморфних генотипів гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та фактори ризику розвитку гіпертонічної хвороби у жінок, які проживають у Вінницькій області. Запорожский медицинский журнал. 4(13), 44-47.

137. Старжинська, О. Л., Жебель, В. М., Бланар, О. Л. (2009). Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики. Сімейна медицина, 4, 39-43.

138. Старжинська, О. Л. (2013) Роль С-натрійуретичного пептиду у функціонуванні серцево- судинної системи. Вісник проблем біології і медицини. 1, том 2 (99). – С. 31-34.

139. Степанець С. О. (2013). Плазмові концентрації С-натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу з різними генотипами пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів гамма. Biomedical and Biosocial Anthropology, 21, 180-184.

140. Теренд, Н. О., & Слободян, К. Є. (2017). ХВОРОБИ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ ТА СОЦІАЛЬНО-ЕКОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 1(3).

141. Хидирова, Л. Д., Яхонтов, Д. А., Максимов, В. Н., & Зенин, С. А. (2019). Ассоциация частоты генотипа и аллелей-174G/C (rs1800795) гена IL6 с клиническими данными у пациентов с фибрилляцией предсердий при

гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальной патологией. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний, 7 (21), 12-19.

Додаток А

Список публікацій та апробацій здобувача за темою дисертації

1. Матохнюк М. О. Кардіотрофін-1 як маркер функції та стану міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності / М. О. Матохнюк, О. В. Лиманський, В. М. Жебель, О.Л. Старжинська // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. - № 1 (23). – С.- 172-177. *(Автором здійснено опрацювання літературних джерел, підготовка, оформлення та подача статті до друку).*
2. Матохнюк М. О. Сучасний біомаркер кардіотрофін-1 у діагностиці стану діастолічної функції міокарда у чоловіків з есенціальною гіпертензією / М. О. Матохнюк, В. М. Жебель, Л. В. Кульчевич, О. К. Шевчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. - № 3 (24). – С.- 460-464. *(Автором проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
3. Матохнюк М. О. Фенотиповий портрет есенціальної гіпертензії, як інструмент підвищення ефективності її діагностики та прогресування у чоловіків носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофіна-1 / М. О. Матохнюк, Ю. П. Пашкова, В. М. Жебель // Проблеми екології та медицини. - 2020. - №5-6 (24). – С.11-13. *(Автором проведено, обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
4. Matokhniuk M. O. Prognostic significance of blood marker of hypertrophy-cardiotrophin-1 when carrying different variants of its gene in men with essential hypertension / M. O. Matokhniuk, O. V. Limanskiy, O. V. Maiko, V. M. Zhebel, O. K. Shevchuk, I. K. Palii // Wiadomosci Lekarskie. - 2021. - № 2 (74). P.- 273-277. *(Автором проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

5. Матохнюк М. О. Кардіотрофін-1 як маркер виявлення гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків Подільського регіону, хворих на есенціальну гіпертензію / М. О. Матохнюк, О. В. Лиманський, В. М. Жебель, О. Л. Старжинська // Матеріали XIX національного конгресу кардіологів України (26–28 вересня 2018 р., м. Київ). - 2018. - С.23.
6. Матохнюк М. О. Плазмові рівні Кардіотрофіна-1 у чоловіків хворих на ЕГ: неускладнену та ускладнену хронічною серцевою недостатністю / М. О. Матохнюк, О. В. Лиманський, В. М. Жебель, О. В. Руденко // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (22-23 листопада 2017 р., м. Вінниця).- 2017.– С. 66-67.
7. Матохнюк М.О. Поліморфізм гена кардіотрофіну-1 і рівень його плазмової концентрації у чоловіків- мешканців Поділля з асимптомною есенціальною гіпертензією / М. О. Матохнюк // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» (19 квітня 2019 р., м. Київ). - 2019.- С.42.

Додаток Б

«Затверджую»

Проректор з навчальної роботи

д. мед. н., проф. Гумінський Ю.Й.

«7» 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Матохнюк М. О. у навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Діагностика важкості гіпертрофії лівого шлуночка при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності за допомогою біомаркера кардіотрофін-1 і з урахуванням поліморфізма кодуючого гена і відповідних фенотипових рис пацієнта у осіб чоловічої статі, 40-60 років, мешканців Подільського регіону України».
2. **Ким запропоновано:** аспірантом кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Матохнюк Мариною Олександрівною.
3. **Джерела інформації:**
   1) Матохнюк М. О., Пашкова Ю. П., Жебель В. М. Фенотиповий портрет есенціальної гіпертензії, як інструмент підвищення ефективності її діагностики та прогресування у чоловіків носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофіна-1 / М. О. Матохнюк // Проблеми екології та медицини. -2020. - №5-6 (24). – С.11-13.
   2) Матеріали дисертаційної роботи Матохнюк М.О. «Поліморфізм гена Кардіотрофіна-1 у чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась хронічною серцевою недостатністю. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».
4. **Коли і де впроваджено: на кафедрі внутрішньої медицини №1** Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини в темах «Гіпертонічна хвороба» та «Хронічна серцева недостатність».
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Матохнюк М.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, щодо ролі успадкування генотипів гена кардіотрофіна-1 і відповідних плазмових рівнів кардіотрофіна-1 у виникненні як есенціальної гіпертензії, так і хронічної серцевої недостатності на її тлі у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України.
6. **Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

Обговорено та затверджено на засідання кафедри, протокол №25 від 27.05 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1,
д. мед. н, професор М.А. Станіславчук

«Затверджую»

Проректор з навчальної роботи

д. мед. н., проф. Гуменський Ю.Й.

«8» 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Матохнюк М.О. у навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Удосконалення діагностики розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з есенціальною гіпертензією носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1 за допомогою використання межових рівнів кардіотрофіна-1 в плазмі крові».
2. **Ким запропоновано:** аспірантом кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Матохнюк Мариною Олександрівною.
3. **Джерела інформації:**

1) Матохнюк М.О. Поліморфізм гена кардіотрофіну-1 і рівень його плазмової концентрації у чоловіків- мешканців Поділля з асимптомною есенціальною гіпертензією / М. О. Матохнюк // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» (19 квітня 2019 р., м. Київ). - 2019.- С.42
2) Матеріали дисертаційної роботи Матохнюк М.О. «Поліморфізм гена Кардіотрофіна-1 у чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась хронічною серцевою недостатністю. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. **Коли і де впроваджено: на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2** Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини в темах «Гіпертонічна хвороба».
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Матохнюк М.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, щодо покращення діагностики есенціальної гіпертензії у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України.
6. **Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, протокол № 6 від 07.12.2020 року.

Відповідальний за впровадження:

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

д. мед. н. професор Жебель В.М.

«Затверджую»
Директор «ВОСКДРЗН ВОР»
Голодюк С.М.

«11» січень 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення концентрації кардіотрофіна-1 в плазмі крові у чоловіків з діастолічною дисфункцією та есенціальною гіпертензією 40-60 років, мешканців Подільського регіону України».

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

3. Джерела інформації:

1. Матохнюк М. О., Лиманський О. В., Жебель В. М., Старжинська О.Л. Кардіотрофін-1 як маркер виявлення гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків Подільського регіону, хворих на есенціальну гіпертензію / М. О. Матохнюк // Матеріали XIX національного конгресу кардіологів України (26–28 вересня 2018 р., м. Київ). - 2018. - С.23.
2. Матеріали дисертаційної роботи Матохнюк М.О. «Поліморфізм гена Кардіотрофіна-1 у чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась хронічною серцевою недостатністю. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення.

5. Термін впровадження: з 01.2021 р. до 03.2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 32.

7. Ефективність впровадження: покращення діагностики та профілактики есенціальної гіпертензії та у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України.

8. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор **Корзун Т. Б.**

«Затверджую»
Директор КНП «Обласний
медичний
консультативно-діагностичний
центр» ЖОР
заслужений лікар України Дімова В. Ф.

«26» 02 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення межових рівнів кардіотрофіна-1 в плазмі крові у чоловіків з есенціальною гіпертензією 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, для покращення діагностики та прогнозування розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії».

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

3. Джерела інформації:

1) Matokhniuk M. O., Limanskiy O. V., Maiko O. V., Zhebel V. M, Shevchuk O. K., Palii I. K. Prognostic significance of blood marker of hypertrophy- cardiotrophin-1 when carrying different variants of its gene in men with essential hypertension / M. O. Matokhniuk // Wiadomosci Lekarskie. - 2021. - № 2 (74). P.- 273-277
2) Матеріали дисертаційної роботи Матохнюк М.О. «Поліморфізм гена Кардіотрофіна-1 у чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась хронічною серцевою недостатністю. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику кардіодиспансерного відділення КНП «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради.

5. Термін впровадження: з 26.02.2021 до 28.05.2021

6. Загальна кількість спостережень: 43

7. Ефективність впровадження: покращення діагностики есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності, що ускладнює її перебіг у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України.

8. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор Данько С. М.

«Затверджую»
Директор КНП «Хмельницький
обласний серцево-судинний центр» ХОР
Заслужений лікар України,
д. мед. н. Кланца А. І.

«16» 06 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вдосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків з есенціальною гіпертензією 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, шляхом визначення поліморфізму гена кардіотрофін-1 та визначення плазмової концентрації кардіотрофін-1».

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

3. Джерела інформації:

1) Матохнюк М. О., Лиманський О. В., Жебель В. М., Старжинська О.Л. Кардіотрофін-1 як маркер функції та стану міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності / М. О. Матохнюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. - № 1 (23). – С.- 172-177.

2) Матеріали дисертаційної роботи Матохнюк М.О. «Поліморфізм гена Кардіотрофіна-1 у чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнилась хронічною серцевою недостатністю. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику кардіологічного відділення – Хмельницького обласного серцево-судинного центру (м. Хмельницький).

5. Термін впровадження: з 20.06.2019 до 30.01.2020

6. Загальна кількість спостережень: 31

7. Ефективність впровадження: покращення діагностики та профілактики есенціальної гіпертензії у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України .

8. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора
з медичної частини Полончук Т.М.