

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БАГРІЙ ДМИТРО АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК:616.12-008.331.1:575.113(477)

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІЧНИЙ ТА ДІАГНОСТИЧНИЙ АСПЕКТИ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ST2
ТА ПЛАЗМОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ST2 У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ І ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

«222» Медицина

(22 - Охорона здоров'я)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ (підписано ЕП) _____ Д.А. Багрій

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

Вінниця – 2023

АНОТАЦІЯ

Багрій Д.А. Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2 та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Дослідження мало на меті вдосконалити прогнозування та виявлення ураження міокарду лівого шлуночка, у тому числі, з порушенням його систолічної функції, на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) у чоловіків, застосовуючи визначення рівня стимулюючого фактора росту sST2, з урахуванням поліморфізму гена, що його кодує.

До участі у дослідженні залучили 220 чоловіків, етнічно однорідних мешканців Вінницької області, які не були родичами та проживали на відстані не менше 5 км (визначали шляхом анкетування), віком 40-60 років. Перед початком дослідження розроблений протокол пройшов процедуру затвердження локальною етичною комісією. Усі учасники дослідження перед початком будь-яких процедур дослідження підписали Інформовану згоду про участь у науковому дослідженні та про обробку персональних даних. 70 чоловіків без скарг та будь-яких ознак серцево-судинних захворювань склали групу контролю (середній вік $48,82 \pm 0,78$ р.), 150 чоловіків з есенціальною гіпертензією різної тяжкості склали групи дослідження (середній вік $50,17 \pm 0,48$ р.): 50 хворих з неускладненою ГХ Іст, 50 осіб з асимптомною ГХ Іст та 50 хворих з ГХ, ускладненою хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Усі учасники з груп контролю та дослідження пройшли загально-клінічне обстеження з обов'язковим лабораторним визначенням біохімічних показників, включаючи рівень розчинного ST2 у плазмі крові методом імуноферментного аналізу, ехокардіографічне обстеження за стандартним протоколом, генотипування синглонуклеотидного поліморфізму (SNP) rs950880 гена IL1RL1 із застосуванням

алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції.

За результатами дослідження встановлено, що серед чоловіків, мешканців Вінницької області, домінують носії алелю С - 65,00% та переважають варіанти генотипу СС та СА - 42,35% та 45,30% відповідно, носіїв алелю А майже вдвічі менше ($p < 0,05$), а гомозигот АА утричі менше ($p < 0,05$), ніж носіїв інших варіантів. Поширеність різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 у групах контролю та серед чоловіків з ЕГ різної тяжкості достовірно не відрізняється. Носійство SNP rs950880 гена IL1RL1 не асоційоване з підвищеним ризиком виникнення есенціальної гіпертензії ($\chi^2 = 0,56$, $p = 0,76$) для чоловіків, мешканців Вінниччини. Серед хворих з ГХ гомозигот СС переважають особи з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю.

Визначено, що плазмовий рівень sST2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою достовірно перевищує ($25,47 \pm 0,78$ нг/мл, $p < 0,05$) такий у осіб з групи контролю ($22,14 \pm 0,86$ нг/мл). Причому, у пацієнтів з неускладненою ГХ рівень пептиду наблизений до показника у групі контролю ($21,70 \pm 0,97$ нг/мл), а у хворих з асимптомною ГХ та ускладненою хронічною серцевою недостатністю ГХ - достовірно вищий ($26,50 \pm 1,27$ нг/мл, $p < 0,05$ та $28,20 \pm 1,59$ нг/мл $p < 0,01$ відповідно). В усіх групах плазмова концентрація sST2 не корелює з віком чи особливостями конституції, у хворих з ГХ, ускладненою хронічною серцевою недостатністю, може модифікуватися станом функції нирок. Встановлена достовірна кореляція між концентрацією sST2 у крові хворих з ГХ та розмірами лівого шлуночка (для КДІ $R = +0,21$, $p = 0,01$), товщиною його стінок (для ТЗСЛШ $R = +0,23$, $p = 0,006$; для ТМШП $R = +0,20$, $p = 0,01$), індексом маси міокарда лівого шлуночка (для іММЛШ $R = +0,23$, $p = 0,005$), розмірами лівого передсердя ($R = +0,22$, $p = 0,007$) та показником фракції викиду лівого шлуночка ($R = -0,24$, $p = 0,003$). Таким чином, зміни рівня sST2 у крові хворих з гіпертонічною хворобою пов'язані з показниками формування гіпертензивного серця. Визначено, що плазмова концентрація sST2 у хворих з ГХ та гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) ($27,42 \pm 1,10$ нг/мл, $p < 0,01$) або зниженою систолічною функцією ЛШ ($29,07 \pm 2,34$ нг/мл, $p < 0,05$) достовірно вища, ніж у пацієнтів без

гіпертрофії ЛШ або зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВЛШ). Порушення діастолічної функції ЛШ при нормальній масі міокарда не супроводжується достовірним збільшенням рівня sST2 ($24,20 \pm 2,32$ нг/мл), концентрація пептиду знаходиться на рівні показника у осіб контрольної групи чи пацієнтів з ГХ без діастолічної дисфункції (ДД) і гіпертрофії ЛШ ($22,49 \pm 1,09$ нг/мл). Лише поєднання діастолічної дисфункції з гіпертрофією ЛШ асоціюється з достовірно вищим показником рівня пептиду ($27,64 \pm 1,17$ нг/мл, $p < 0,01$), переважно за рахунок пацієнтів з діастолічною дисфункцією III ступеня ($27,26 \pm 2,45$ нг/мл). Отже, найвиразнішим стимулом зростання рівня sST2 у крові хворих з гіпертонічною хворобою є формування гіпертрофії ЛШ або ХСН зі зниженою фракцією викиду ЛШ. З огляду на отримані дані, розрахований межовий рівень циркулюючого sST2 $25,00$ нг/мл, який дозволяє ідентифікувати пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка у когорті гіпертензивних хворих з чутливістю у $64,8\%$, специфічністю $82,5\%$ (модель достовірна, площа під кривою $AUC=0,70$, 95% , ДІ= $0,62-0,78$, $p=0,042$).

Встановлено, що алельний SNP rs950880 з варіантом СС гена IL1RL1 як серед чоловіків без серцево-судинних захворювань ($23,34 \pm 1,22$ нг/мл), так і серед хворих з ЕГ ($29,39 \pm 1,48$ нг/мл) асоціюється з достовірно вищим рівнем sST2 у плазмі крові ($p < 0,05$) у порівнянні з гомозиготами АА. Причому, рівень пептиду у носіїв варіанту АА з групи контролю та у хворих з гіпертонічною хворобою різної тяжкості достовірно не відрізняється, а у носіїв варіантів СС та СА при ГХ достовірно вищий, що може вказувати на ймовірність протективного характеру missens мутації С на А у локусі rs950880 гена IL1RL1 через зниження продукції пептиду. У зв'язку з цим, у гомозигот АА за SNP rs950880 гена IL1RL1 необхідно застосовувати нижчий межовий рівень пептиду $20,5$ нг/мл для ідентифікації хворих з гіпертрофією ЛШ (чутливість $65,6\%$, специфічність $83,3\%$, модель достовірна, площа під кривою $AUC=0,68$, 95% ДІ= $0,45-0,94$, $p=0,032$).

Встановлено, що носійство алелю С SNP rs950880 гена IL1RL1 для гіпертензивних чоловіків асоціюється з вищими показниками розмірів порожнини ЛШ та іММЛШ і є достовірним фактором ризику формування

гіпертрофії ЛШ ($\chi^2=14,32$, $p=0,0008$). Також виявлено, що ХСН зі зниженою фракцією викиду ЛШ, яка виникла на тлі есенціальної гіпертензії, зустрічається лише серед носіїв алелю С.

У гіпертензивних чоловіків шляхом кластерного аналізу за методом К-середньої виділено «несприятливий фенотип» гіпертонічної хвороби, який може визначатися у осіб з різною тяжкістю захворювання. Встановлено, що пацієнти з таким фенотипом переважно є носіями алелю С SNP rs950880 гена IL1RL1, старші за віком, мають вищий ІМТ та більш часте супутнє абдомінальне ожиріння, вищу плазмову концентрацію sST2, вищі рівні артеріального тиску та вдвічі частіше артеріальну гіпертензію II та III ступеня, гірші ехокардіографічні показники (майже вдвічі вищий iММЛШ), ніж інші пацієнти з ГХ, тяжіють до формування ексцентричного варіанту гіпертрофії лівого шлуночка та хронічної серцевої недостатності з порушенням систолічної функції ЛШ.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність визначення SNP rs950880 гена IL1RL1 для оптимізації прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби, розвитку гіпертрофії ЛШ чи формування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду ЛШ у гіпертензивних чоловіків.

Розраховано та запропоновано межовий рівень циркулюючого sST2 для застосування у скринінгових обстеженнях з метою ідентифікації пацієнтів з гіпертрофією ЛШ серед гіпертензивних хворих, обґрунтовано доцільність застосування корегованого межового рівня у гомозигот АА SNP rs950880 гена IL1RL1.

Визначені показники, за якими запропонований алгоритм, що у якості допоміжного інструменту дозволяє виділити хворих з потенційно «несприятливим фенотипом» серед пацієнтів з ГХ на первинній ланці або при масовому скринінгу, які можуть потребувати першочергового обстеження незалежно від тяжкості захворювання.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка, розчинний стимулюючий фактор росту sST2, однонуклеотидний поліморфізм

(SNP) rs950880 гена IL1RL1.

SUMMARY

Bagriy D.A. Clinical and diagnostic aspects of ST2 gene polymorphism and plasma concentration ST2 in men with hypertension and chronic heart failure. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

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

The study aimed to improve the prediction and detection of left ventricular myocardial damage, including with impaired systolic function, on the background of essential hypertension (EH) in men, using the determination of the level of growth factor stimulating sST2, taking into account the polymorphism of the gene encoding it.

The study involved 220 men, ethnically homogeneous residents of Vinnytsia region, who were not relatives and lived at a distance of at least 5 km (determined by questionnaire), aged 40-60 years. Prior to the study, the developed protocol was approved by the local ethics commission. All study participants signed an Informed Consent to participate in the research and the processing of personal data before beginning any research procedures. 70 men without complaints and any signs of cardiovascular disease were in the control group (mean age $48,82 \pm 0,78$ y.), 150 men with EH of varying severity were in the study group (mean age $50,17 \pm 0,48$ y.): 50 patients with uncomplicated EH, 50 people with uncomplicated EG and 50 patients with EH complicated by chronic heart failure (CHF). All participants from the control and study groups underwent a general clinical examination with mandatory laboratory determination of biochemical parameters, including the level of soluble ST2 in blood plasma by enzyme-linked immunosorbent assay, echocardiographic examination according to standard protocol, single nucleotide polymorphism (SNP) rs950880 genotyping of the IL1RL1 gene using allele-specific polymerase chain reaction.

According to the results of the study, it was found that among men living in Vinnytsia region, carriers of the C allele dominate - 65.00% and variants of the CC and

CA genotype predominate – 42,35% and 45,30%, respectively, carriers of the A allele are almost twice less ($p < 0,05$), and homozygotes AA is three times less ($p < 0,05$). The prevalence of different variants of SNP rs950880 of the IL1RL1 gene in control groups and among men with EH of different severity did not differ significantly. Carriage of SNP rs950880 of the IL1RL1 gene is not associated with an increased risk of EH ($\chi^2 = 0,56$, $p = 0,76$) for men living in Vinnytsia. Among patients homozygotes CC predominate individuals with aggravated heredity in relation to cardiovascular pathology.

It was determined that the plasma level of sST2 in patients with EH significantly exceeds ($25,47 \pm 0,78$ ng/ml, $p < 0,05$) in those in the control group ($22,14 \pm 0,86$ ng/ml). Moreover, in patients with uncomplicated EH the peptide level is close to that in the control group ($21,70 \pm 0,97$ ng/ml), and in patients with asymptomatic and complicated with chronic heart failure EH -significantly higher ($26,50 \pm 1,27$ ng/ml, $p < 0,05$ and $28,20 \pm 1,59$ ng/ml, $p < 0,01$, respectively). In all groups, the plasma concentration of sST2 does not correlate with age or features of the constitution, in patients with EH complicated by CHF, may be modified by the state of renal function. A significant correlation was found between the concentration of sST2 in the blood of patients with EH and the size of the left ventricle (for EDI $R = +0,21$, $p = 0,01$), the thickness of its walls ($R = + 0,23$, $p = 0,006$; $R = + 0,20$, $p = 0,01$), and index of left ventricular myocardial mass ($R = +0,23$, $p = 0,005$), the size of the left atrium ($R = + 0,22$, $p = 0,007$) and the ejection fraction of left ventricle ($R = -0,24$, $p = 0,003$).

Thus, changes in the level of sST2 in the blood of patients with EH are associated with the formation of hypertensive heart. It was determined that the plasma concentration of sST2 in patients with EH and left ventricular hypertrophy (LVH) ($27,42 \pm 1,10$ ng/ml, $p < 0,01$) or reduced systolic LV function ($29,07 \pm 2,34$ ng/ml, $p < 0,05$) is significantly higher than in patients without LVH or with preserved LV function. Impaired LV diastolic function at normal myocardial mass is not accompanied by a significant increase in sST2 ($24,20 \pm 2,32$ ng/ml), the peptide concentration is at the level of the indicator in the control group or patients with EH without diastolic dysfunction (DD) and LVH ($22,49 \pm 1,09$ ng/ml). Only the

combination of D with LVH is associated with a significantly higher peptide level ($27,64 \pm 1,17$ ng/ml, $p < 0,01$), mainly due to patients with patients with grade III diastolic dysfunction ($27,26 \pm 2,45$ ng/ml). Thus, the most pronounced stimulus for the growth of sST2 levels in the blood of patients with EH is the formation of LV hypertrophy or CHF with a reduced ejection fraction of LV. Based on the obtained data, the calculated limit level of circulating sST2 25,00 ng/ml was calculated, which allows to identify patients with LVH in the cohort of hypertensive patients with sensitivity of 64,8%, specificity of 82,5% (model is reliable, area under the curve AUC = 0,70, 95% CI = 0,62–0,78, $p = 0,042$).

It was found that allelic SNP rs950880 with a variant CC of the gene IL1RL1 both among men without cardiovascular disease ($23,34 \pm 1,22$ ng/ml) and among patients with EH ($29,39 \pm 1,48$ ng/ml) is associated with a significantly higher level of sST2 in blood plasma ($p < 0,05$) compared with homozygotes AA. Moreover, the level of peptide in carriers of variant AA from the control group and in patients with EH of different severity does not differ significantly, and in carriers of variants CC and CA in EH is significantly higher, which may indicate the probability of protective nature of missens mutation C on A at locus rs950880 IL1RL1 due to decreased peptide production. In this regard, in homozygotes AA by SNP rs950880 of the IL1RL1 gene it is necessary to use a lower cut-off level of the peptide 20,5 ng/ml to identify patients with LVH (sensitivity 65,6%, specificity 83,3%, reliable model, area under curve AUC=0,68, 95% CI=0,45-0,94, $p=0,032$).

It was found that the carrier of the C allele SNP rs950880 of the IL1RL1 gene for hypertensive men is associated with higher values of LV cavity size and index of left ventricular myocardial mass and is a significant risk factor for LV hypertrophy ($\chi^2=14,32$, $p=0,0008$). It was also found that CHF with a reduced ejection fraction of LV, which arose on the background of EH, are found only among carriers of the C allele.

In hypertensive men by cluster analysis by the method of K-mean isolated "unfavorable phenotype" of EH, which can be determined in persons with different severity of the disease. It was found that patients with this phenotype are predominantly

carriers of the C allele of SNP rs950880 of the IL1RL1 gene, they are older, have higher BMI and more frequent concomitant abdominal obesity, higher plasma concentration of sST2, higher blood pressure levels, twice as often grade II and III of hypertension, worse echocardiographic parameters (almost twice as high index of left ventricular myocardial mass) than other patients with EH, tend to form an eccentric variant of LVH and heart failure with impaired LV systolic function.

The practical significance of the results. The expediency of determining the SNP rs950880 of the IL1RL1 gene for optimizing the prediction of the course of EH the development of LV hypertrophy or the formation of CHF with reduced LV EF in hypertensive men is substantiated.

The cut-off level of circulating sST2 for use in screening examinations to identify patients with LV hypertrophy among hypertensive patients was calculated and proposed, the feasibility of using a corrected cut-off level in homozygotes AA SNP rs950880 of the IL1RL1 gene was substantiated.

The indicators according to which the algorithm is proposed, which as an auxiliary tool allows to identify patients with a potentially "unfavorable phenotype" among patients with EH at the primary level or during mass screening, which may require priority examination regardless of the severity of the disease.

Key words: essential hypertension, left ventricular hypertrophy, soluble growth stimulating factor sST2, single nucleotide polymorphism (SNP) rs950880 of the IL1RL1 gene.

Список публікацій та апробацій здобувача за темою дисертації

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л., Жебель, В.М. (2020). Концентрація розчинного ST2 у плазмі крові та дисфункція серця в пацієнтів з есенціальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*, 27(5), 53-59. DOI <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.5359>. (*Фахове видання України*).

2. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л., Жебель, В.М. (2021). Фенотипова

реалізація сингленуклеотидного поліморфізму rs950880 у здорових мешканців Вінниччини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 3(25), 364-368. DOI:10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-02. **(Фахове видання України).**

3. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л. (2023). Використання біомаркера ST2 в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії. *Медична та клінічна хімія*, 1(95), 75-81. **(Фахове видання України).**

4. Багрій, Д.А., Жебель, В.М. (2023). Поширеність поліморфних варіантів гена IL1RL1 (rs950880) серед мешканців Подільського регіону України. *Буковинський медичний вісник*, 27-1(105), 3-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.1.105.2023.1> **(Фахове видання України).**

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Bagrij, D., Starzhynska, O., Zhebel, V. (2021). Single Nucleotide Polymorphism rs950880 in IL1RL1 Gene and sST2 Plasma Concentration in Men with Essential Hypertension. *Sapporo Medical Journal*, Volume 55(08), 1-7. **(Японія).** <https://www.scopus.com/sourceid/100364>

6. Bahrij, D.A. (2021). Clinical significance of single nucleotide missense-mutation rs950880 of the IL1RL1 gene in patients with essential hypertension. *Biomedical and biosocial anthropology*, 42, 52-56 DOI: 10.31393/ bba42-2021-09. **(Польща)**

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

7. Gumeniuk A., Bagrij D., Starzhynska O., Donets A., Kalinovska T., Zhebel V. (2019). Soluble ST2 and left ventricular remodeling at the essential hypertension. *Wiadomosci lekarskie*, 62(6), P. 1208. **(Тези).**

8. Багрій Д.А. Стимулюючий фактор росту SST2 у діагностиці гіпертрофії лівого шлуночка у гіпертензивних пацієнтів. *Клінічна та профілактична медицина. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини»*, м. Київ, 27 травня 2021 р., 2(16), С. 100. **(Тези).**

9. Багрій Д.А. Особливості рис фенотипу у гіпертензивних мешканців

Вінницької області при носійстві різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1.
Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects.
Матеріали 13 міжнародної науково-практичної конференції. MDPC Publishing.
Берлін, Германія, 2022. С. 85-87. **(Тези).**

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. Потенціал стимулюючого фактору росту sST2 як біомаркера у діагностиці кардіальної патології з урахуванням генетичної складової.....	22
1.1. Перспективи вивчення ST2 як маркера кардіоваскулярних захворювань та їх ускладнень.....	23
1.2. Поліморфізм гена ST2: фокус на серцево-судинні захворювання.....	35
РОЗДІЛ 2. Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження.....	41
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	41
2.1.1 Група контролю.....	41
2.1.2 Хворі на есенціальну гіпертензію	43
2.2. Методи дослідження	49
2.2.1. Метод вивчення сингленуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1	49
2.2.2. Метод визначення концентрації sST2 у плазмі крові.....	50
2.2.3. Методи дослідження стану системної та внутрішньо серцевої гемодинаміки.....	50
2.2.4 Методи математичної обробки результатів дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3. Плазмовий рівень sST2 та поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 у чоловіків без серцево-судинних захворювань, мешканців Вінницької області..	56
3.1. Характеристика групи контролю.....	56
3.2. Рівень sST2 у плазмі крові чоловіків без серцево-судинних захворювань.....	59
3.3. Поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, мешканців Вінницької області.....	62

3.4. Плазмовий рівень sST2 у носіїв різних варіантів генотипу SNP rs950880 гена IL1RL1 у групі контролю.....	64
3.5. Структурно-функціональний стан міокарда у чоловіків з групи контролю, мешканців Вінниччини, у зв'язку з SNP rs950880 гена IL1RL1.....	64
РОЗДІЛ 4. Структурно-функціональний стан серця та рівень sST2 у чоловіків з есенціальною гіпертензією різної тяжкості	67
4.1. Дані анамнезу та результати клінічного обстеження хворих з есенціальною гіпертензією різної тяжкості	67
4.2. Показники системної гемодинаміки, структурно-функціональний стан серця у чоловіків, хворих на ЕГ різної тяжкості.....	71
4.3. Рівень sST2 у плазмі крові чоловіків з ЕГ різної тяжкості.....	78
РОЗДІЛ 5. Поширеність та фенотипова реалізація сингленуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 серед мешканців Вінницької області.....	89
5.1. Поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 серед мешканців Вінницької області	89
5.2. Плазмовий рівень sST2 у зв'язку з SNP rs950880 гена IL1RL1.....	94
5.3. Структурно-функціональний стан міокарда у чоловіків, носіїв SNP rs950880 гена IL1RL1.....	99
5.4. Виділені фенотипи есенціальної гіпертензії.....	106
РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	113
ВИСНОВКИ.....	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	129
ДОДАТОК А.....	151
ДОДАТОК Б.....	153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
ВТС	- відносна товщина стінки лівого шлуночка
ГКС	- гострий коронарний синдром
ГЛШ	- гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДД	- діастолічна дисфункція
ЕГ	- есенціальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба, ГХ)
ЕГЛШ	- ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ІМ	- інфаркт міокарда
іММЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	- індекс маси тіла
іОЛП	- індексований об'єм лівого передсердя
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КГЛШ	- концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КДІ	- індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка
КДР	- кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КРЛШ	- концентричне ремоделювання лівого шлуночка
КСІ	- індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка
КСР	- кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛП	- ліве передсердя
ЛШ	- лівий шлуночок
ММЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
САТ	- систолічний артеріальний тиск

ТЗСЛШ	- товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМК	- трансмітральний кровотік
ТМШП	- товщина міжшлуночкової перетинки
УАФСН	- Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності
УІ	- ударний індекс
ФВ	- фракція викиду
ХСН	- хронічна серцева недостатність
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ІЛ	- інтерлейкін
Е	- швидкість раннього діастолічного наповнення
Е/А	- співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення
SNP	- одно (сингл)нуклеотидний поліморфізм
sST2	- розчинний стимулюючий фактор росту 2

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на сучасні здобутки медичної науки у галузі кардіології, артеріальна гіпертензія (АГ) та основна її форма – гіпертонічна хвороба або есенціальна гіпертензія (ЕГ) залишаються складною проблемою для системи охорони здоров'я будь-якої країни. Поширеність АГ у світі сягає близько 1,5 мільярда, підвищений артеріальний тиск (АТ) є причиною 10,4 мільйонів смертей щорічно [16, 129]. За даними вітчизняних науковців, щороку вперше виявляють АГ у приблизно 700 тис. осіб старше 18 років, а її наявність веде до зростання ризику загальної смертності у 2,0-4,5 рази, скорочуючи тривалість життя на 7-9 років [163, 164, 174]. Основна небезпека високого артеріального тиску в пошкодженні органів-мішеней, їх наявність суттєво впливає на величину кардіоваскулярного ризику [19]. Вчасне виявлення та оцінка ступеня вираженості гіпертензивно обумовлених пошкоджень органів-мішеней є актуальним науковим напрямком. З огляду на особливості патофізіології перспективним у якості біомаркера таких пошкоджень може бути новий розчинний пептид - рецептор до інтерлейкінів – стимулюючий фактор росту sST2. У складі системи IL-33/ST2 пептид задіяний у процесі кардіопротекції, а зростання його рівня у периферійній крові пов'язують з пошкодженням міокарду [10, 15]. На тепер sST2 вивчається як добре відтворюваний біомаркер прогнозування перебігу серцевої недостатності [2, 4, 6, 23,68], також є відомості про його діагностичні можливості у хворих з різними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) [6], фібриляцією передсердь [26], гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) з різних причин [38, 82]. Разом з тим, мало відомо про плазмові рівні пептиду у осіб з ЕГ різної тяжкості та відповідними варіантами ремоделювання міокарду [14]. Між тим, формування певного фенотипу есенціальної гіпертензії у конкретного пацієнта є складним поєднанням впливів способу життя, супутніх обтяжуючих факторів та коморбідних станів, нейрогуморальних та успадкованих особливостей і,

відповідно, sST2 як один із медіаторів кардіопротекції, може відігравати свою роль у цьому процесі, а його плазмовий рівень маркувати певні етапи. Оцінювати місце у патогенезі захворювання та діагностичний потенціал sST2 в обстеженні хворих з ЕГ варто з урахуванням генетичної основи продукції пептиду – роботи гена IL1RL1 за наявності найбільш перспективного поліморфізму SNP rs950880. Такий підхід може надати нові можливості індивідуалізації загальноприйнятих стратегій менеджменту ЕГ для конкретних пацієнтів, а даних про подібні дослідження вкрай мало.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалася у рамках наукової роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова з номером держреєстрації 0116U005376 «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби».

Мета дослідження - вдосконалити прогнозування, виявлення ураження міокарду лівого шлуночка та розвиток хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії у чоловіків, застосовуючи визначення рівня стимулюючого фактору росту sST2, з урахуванням поліморфізму гена, що його кодує.

Завдання дослідження:

1. Визначити поширеність однонуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1, асоційованого з утворенням sST2, серед чоловіків, мешканців Вінницької області без ознак серцево-судинної патології та у хворих з ЕГ різної тяжкості.
2. Дослідити плазмовий рівень циркулюючого sST2 у чоловіків без серцево-судинних захворювань та хворих з ЕГ різної тяжкості при носійстві поліморфних варіантів гена IL1RL1 (rs950880).
3. Проаналізувати структурно-функціональні параметри серця та відповідні зміни плазмової концентрації sST2 у носіїв різних поліморфних

варіантів гена IL1RL1 (rs950880). серед чоловіків без серцево-судинних захворювань та хворих з ЕГ різної тяжкості.

4. Вивчити діагностичні та прогностичні можливості застосування визначення плазмового рівня sST2 у хворих з ЕГ різної тяжкості чоловіків з урахуванням носійства однонуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1.

Об'єкт дослідження - спадкові та гуморальні фактори, які маркують ремоделювання серця у хворих на есенціальну гіпертензію та ХСН.

Предмет дослідження - однонуклеотидний поліморфізм rs950880 гена IL1RL1, плазмова концентрація стимулюючого фактору росту sST2, показники центральної та внутрішньо серцевої гемодинаміки за даними стандартного ехокардіографічного обстеження.

Методи дослідження:

- Загально-клінічні методи – опитування, стандартне фізикальне обстеження.
- Молекулярно-генетичні методи - виявлення сингленуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 методом полімеразної ланцюгової реакції.
- Імунологічний метод – визначення плазмового рівня стимулюючого фактору росту sST2 методом імуноферментного аналізу;
- Інструментальні методи – електрокардіографія, ультразвукове дослідження серця з доплер-ехокардіографією з визначенням структурно-функціональних параметрів серця;
- Математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведене комплексне дослідження з вивченням поширеності сингленуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, визначено особливості його фенотипової реалізації у вигляді змін плазмового рівня sST2 та варіантів ремоделювання серця, характерних для хворих з ЕГ різної тяжкості. Встановлено, що серед мешканців Вінницької області, як серед осіб без серцево-судинних захворювань, так і серед пацієнтів з

ЕГ різної тяжкості, домінують носії алелю С та варіантів СС і СА SNP rs950880 гена IL1RL1, гомозиготи АА зустрічаються утричі рідше. Носійство досліджуваного поліморфізму не асоціюється з розвитком ЕГ чи з важкістю захворювання. Серед носіїв алелю С у групі пацієнтів з ЕГ переважають особи з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю.

Доповнено наукові дані щодо плазмової концентрації sST2 у хворих з ЕГ, а саме, показано, що плазмовий рівень пептиду у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості достовірно перевищує такий у осіб з групи контролю, не корелює з віком чи особливостями конституції в обох групах.

Вперше визначено, що і серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, і серед хворих з ЕГ різної тяжкості, мешканців Вінницької області, гомозиготи СС мають достовірно вищу концентрацію sST2 у плазмі крові, ніж гомозиготи АА. Причому, рівень пептиду у носіїв варіанту АА з групи контролю та у хворих з ЕГ різної тяжкості достовірно не відрізняється, а у носіїв варіантів СС та СА при ЕГ достовірно вищий.

Встановлена достовірна кореляція між концентрацією sST2 у крові хворих з ЕГ та розмірами лівого шлуночка, товщиною його стінок, індексом маси міокарда лівого шлуночка (iММЛШ), розмірами лівого передсердя та показником фракції викиду лівого шлуночка. Визначено, що більш високий рівня sST2 у хворих з ЕГ спостерігається при гіпертрофії ЛШ або розвитку ХСН зі зниженою фракцією викиду ЛШ. У хворих з ЕГ, ускладненою ХСН може модифікуватися станом функції нирок.

Встановлено, що у гіпертензивних чоловіків носійство алелю С SNP rs950880 гена IL1RL1 асоціюється з вищими показниками розмірів порожнини ЛШ та iММЛШ, є достовірним фактором ризику формування гіпертрофії ЛШ ($\chi^2=14,32$, $p=0,0008$). Також виявлено, що ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), яка виникла на тлі ЕГ, зустрічаються лише серед носіїв алелю С.

Вперше у чоловіків, носіїв поліморфних варіантів гена IL1RL1 виділено «несприятливий фенотип» ЕГ, який може визначатися при різній тяжкості

захворювання. Основними його рисами є більша частота абдомінального ожиріння, гірші ехокардіографічні показники, вищі рівні артеріального тиску, більше часте формування ексцентричного варіанту гіпертрофії ЛШ та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Такі хворі переважно є носіями алелю С SNP rs950880 гена IL1RL1.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність визначення SNP rs950880 гена IL1RL1 та відповідних плазмових рівнів sST2 для оптимізації прогнозування перебігу ЕГ, розвитку гіпертрофії ЛШ чи формування ХСН зі зниженою ФВ ЛШ у гіпертензивних чоловіків.

Розраховано та запропоновано межовий рівень циркулюючого sST2 для застосування у скринінгових обстеженнях з метою ідентифікації пацієнтів з гіпертрофією ЛШ серед гіпертензивних хворих, обґрунтовано доцільність застосування корегованого межового рівня у гомозигот АА SNP rs950880 гена IL1RL1.

Визначені показники, за якими запропонований алгоритм, що у якості допоміжного інструменту дозволяє виділити хворих з потенційно «несприятливим фенотипом» серед пацієнтів з ЕГ на первинній ланці або при масовому скринінгу, які можуть потребувати першочергового обстеження незалежно від тяжкості захворювання.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати дослідження впроваджені у

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувача у представлену роботу полягає в обґрунтуванні актуальності дослідження, формулюванні його мети та завдань. Дисертант особисто провів аналіз літератури та патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, визначив основний напрямок та обсяг дослідження. Також здобувачем самостійно проводилося клінічне обстеження пацієнтів контрольної та основних груп. Визначення поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 в усіх досліджуваних проводили у співпраці з Науково-дослідним інститутом генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української

медичної стоматологічної академії, м. Полтава (директор інституту – к.мед.н., старший науковий співробітник Шликова О. А.). Дисертант особисто створив базу даних, провів статистичну обробку отриманих результатів, аналіз та узагальнення отриманих даних з їх графічною інтерпретацією, написав усі розділи дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації. У статтях, тезах та доповідях, написаних у співавторстві, запозичень чужих матеріалів чи ідей не було, права співавторів не порушувалися.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційного дослідження доповідалися та були обговорені на науково-практичних форумах: 18 Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2017 р.), 20 Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2019 р.), 10 З'їзді польської медичної діаспори у поєднанні з 3 -м світовим Конгресом польських лікарів (м. Гданськ, Польща, 2019 р.), Науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС (м. Київ, 2021 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 праць: 4 статті у фахових журналах, рекомендованих ДАК України; 2 праці видані в закордонному виданні; 3 роботи у вигляді тез опубліковано в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація написана українською мовою, викладена на 157 сторінках машинописного тексту (з них 125 сторінок основного тексту), складається з анотації з перекладом на англійську мову, вступу, огляду наукової літератури за темою дослідження, розділу з описанням матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (містить 176 посилань, з них латиницею – 153, кирилицею – 23), 2 додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 42 таблицями та 18 рисунками.

РОЗДІЛ 1

**ПОТЕНЦІАЛ СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ sST2 ЯК
БІОМАРКЕРА У ДІАГНОСТИЦІ КАРДІАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ З
УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

Хвороби системи кровообігу (ХСК) залишають за собою чільне місце у структурі захворюваності та смертності населення у багатьох країнах світу, в Україні у тому числі. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед дорослого населення за оцінками Європейської спілки кардіологів станом на 2015 рік складає 30-45%, а у віці старше 60 років зростає до 60% [132, 133], у Сполучених Штатах з артеріальною гіпертензією живе половина дорослого населення [174]. В усьому світі ускладнення високого артеріального тиску є найчастішою причиною кардіоваскулярних смертей [174]. Ступінь ураження органів – мішеней у пацієнтів з АГ є вагомим часткою у визначенні кардіоваскулярного ризику.

Розробити ефективні стратегії первинної та вторинної профілактики основних хвороб системи кровообігу, зокрема АГ, неможливо без урахування патофізіологічних механізмів розвитку захворювання. Актуальним та перспективним напрямком у прогнозуванні кардіоваскулярного ризику, а також у розробці способів точної діагностики, вибору тактики лікування залишається пошук патофізіологічно обґрунтованих біомаркерів. Реалії сучасної клінічної медицини диктують певні вимоги до біомаркерів, які можна пропонувати як достатньо валідні. Однією з перших вимог є патогенетична обумовленість біомаркера, його задіяність у ланцюгу патологічного процесу. Пропонований спосіб оцінки стану пацієнта з АГ повинен надавати конкретну, точну, добре відтворювану інформацію про стадію/ступінь тяжкості захворювання, ризик його прогресування, ефективність обраної терапевтичної програми тощо. Не є зайвою також і оцінка економічної доцільності застосування біомаркера. Усім

вищезгаданим вимогам може відповідати відносно новий пептид, виділений з сімейства інтерлейкінів – стимулюючий фактор росту ST2. З огляду на відомості, зібрані на тепер, ST2 може бути перспективним біомаркером пошкодження міокарду. Разом з тим, щодо його практичного використання ще залишається багато питань. Відомо, що нормативні показники біомаркерів можуть мати статеві варіації, відмінності у різних категорій хворих у зв'язку з особливостями перебігу захворювання чи з наявністю коморбідних станів. Важливою складовою також є генетична основа продукції біомаркера. Для ST2 – це ген IL1RL1 з найбільш перспективним поліморфізмом SNP rs950880. Хоча науковці з різних країн активно вивчають ST2 як при кардіоваскулярних, так і при інших нозологіях, в Україні подібні дослідження мало чисельні [161, 170, 172]. Відомості про комплексне дослідження пептиду у зв'язку з генетичною детермінантою його продукції у хворих з ЕГ у доступній літературі відсутні.

1.1. Перспективи вивчення ST2 як маркера кардіоваскулярних захворювань та їх ускладнень

Біологія ST2 – стимулюючого фактору росту - почала вивчатися відносно недавно, спочатку в умовах *in vitro*. Взагалі, ST2 як член сімейства рецепторів до інтерлейкіну-1 (IL1RL-1) формально відомий з 1989 року [100]. Проте, інтерес до нього, особливо у зв'язку з серцево-судинними захворюваннями, науковці почали проявляти лише після того, як Weinberg et al. у 2002 році повідомили, що експресія рецептора відбувається у кардіоміоцитах у відповідь на міокардіальний стрес [106]. У 2005 році Schmitz et al. ідентифікували інтерлейкін-33 (IL-33), що у парі з ST2 є системою, яка активується у багатьох клітинах у відповідь на пошкодження. ST2 існує у двох ізоформах: ST2L - трансмембранний рецептор та soluble ST2 (sST2) – розчинний рецептор, який секретується у кров [119]. Трансмембранна форма ST2L має відносно більші розміри, складається з трьох позаклітинних доменів імуноглобуліна G та одного трансмембранного внутрішньоклітинного цитоплазматичного домена. sST2 є

меншою за розміром формою у зв'язку з тим, що складається лише з позаклітинного домена, який є унікальною послідовністю з 9 амінокислот. На тепер ми знаємо, що експресія системи ST2 відбувається на зовнішніх та внутрішньоклітинних мембранах багатьох клітин, у тому числі, кардіоміоцитів, фібробластів та ендотеліоцитів [109].

Проведена ціла низка експериментальних досліджень щодо роботи системи IL-33/ST2, у тому числі з культурами кардіоміоцитів на тваринних моделях інфаркту міокарда, перевантаження тиском, які продемонстрували, що система активується у відповідь на міокардіальний стрес, біомеханічне розтягнення [62, 119]. Вважають, що фізіологічна роль системи рецепторів ST2 полягає з одного боку у регулюванні запальної відповіді, з іншого боку – у кардіопротекції. Лігандом для ST2 є інтерлейкін – 33 (IL-33), який масивно надходить у кров з клітин в момент їх некрозу або іншого пошкодження [178]. Залучення системи IL-33/ST2 у процеси регуляції прозапальної активації відбувається через продукцію протеїнкіназ та ядерного фактору κB (NF-κB). Вважають, що IL-33 може мати і інші ефекти, які реалізуються поза рецептором ST2.

Перші дослідження ролі ST2 були пов'язані з його участю в імунних та запальних процесах. Активація системи IL-33\ST2 широко вивчалася при бронхіальній астмі та інших алергічних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях, метаболічному синдромі [8, 117, 147]. У клінічних дослідженнях показано, що система IL-33\ST2 бере участь у фібротичній відповіді при пошкодженні тканин у хворих з ревматоїдним артритом, СЧВ, склеродермією [35]. Рівень ST2 достовірно вищий у крові пацієнтів з плевральним випотом внаслідок карциноматозу плеври [8]. При ідіопатичному пневмофіброзі достовірно зростання показника ST2 спостерігається у разі гострої декомпенсації [5]. Ціла низка робіт присвячена дослідженню IL-33\ST2 у хворих з сепсисом [135]. Встановлено, що плазмовий рівень ST2 при сепсисі достовірно зростає, незалежно від віку, корелює з тяжкістю хвороби, є незалежним предиктором смертності. Підвищений рівень пептиду у плазмі

крові пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В може вказувати на суттєве пошкодження печінки [53].

Однак, найбільший потенціал sST2 як патофізіологічного компоненту та можливого біомаркера продемонстровано для серцево-судинних захворювань. На тепер накопичено досить матеріалу для формування певної теоретичної концепції кардіопротекторного механізму, опосередкованого системою IL-33/ST2, яку також називають «фібробласт-міоцит сигнальною системою» [100]. Відомо, що продукція IL-33 є реакцією здорового міокарда на механічний стрес. Перевантаження камер серця тиском також стимулює синтез IL-33, який у свою чергу потенціює утворення ST2 або у бік L-форми, що стримує розвиток гіпертрофії та фіброзу міокарда, або ж з активацією ST2-рецептора, що не дає кардіопротекторного ефекту, оскільки рецептор не має внутрішньоклітинного домена. Розчинний варіант рецептора блокує кардіопротективний ефект IL-33. Разом з тим, секреторна форма sST2 своєрідний «рецептор-пастка» для IL-33, оскільки зв'язує та видаляє пептид з кровотоку, не дозволяючи йому через ST2L форму стимулювати запальну відповідь на пошкодження [62].

Таким чином, система сигналізації IL-33-ST2L/sST2 відіграє важливу роль у реакції міокарда на біомеханічне перевантаження, захищаючи його від надмірного розвитку фіброзу, а плазмовий рівень sST2 може відобразити ступінь спрямованості вказаної системи на подальше патологічне ремоделювання камер серця з формуванням гіпертрофії та порушенням функції. Теорія знайшла підтвердження у низці експериментальних досліджень.

Ще першопроходець Schmitz et al., 2005, встановив, що під дією біомеханічного стресу чи ангіотензину II (тобто гемодинамічного чи гуморального стимулів) різко зростає генна експресія IL-33 та ST2 у кардіальних фібробластах та міоцитах, причому у фібробластах вп'ятеро активніше [119]. Sanada S. et al., 2007, продемонстрували, що IL-33 викликає редукцію гіпертрофії та фіброзу міокарду, дисфункції серця, таким чином зменшуючи смертність у мишей з перевантаженням шлуночків через перев'язку аорти [114]. В іншому дослідженні ведення IL-33 на моделі реперфузійного пошкодження міокарду

сприяло зменшенню розмірів інфаркту, пригніченню процесів фіброзу та апоптозу, як наслідок – спостерігали покращення скоротливої функції серця та виживання у тварин [115]. В обох експериментах показали, що блокада ST2 призводила до достовірного зниження кардіопротективного ефекту ІЛ-33. Введення розчинної форми sST2 пригнічувало антигіпертрофічну дію його ліганди, причому ефект був дозозалежний. Також встановлено, що ІЛ-33 пригнічує апоптоз кардіоміоцитів в умовах гіпоксії, однак при додаванні sST2 цей ефект нівелюється. Позитивна захисна щодо міокарду дія ІЛ-33 може бути лімітована ендотеліном-1, причому також опосередковано через продукцію sST2 [102]. Отримані дані підтверджують той факт, що розчинна складова ST2 – рецептора працює як пастка для проєктивних ефектів ІЛ-33. У дослідженні з експериментальним ІМ у пацієнтів експресія sST2 корелювала з процесами фіброзу та запалення [109]. Водночас, терапія з використанням антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів супроводжувалася зниженням рівня sST2 у чіткій кореляції із зменшенням продукції маркерів фіброзу та запалення [70]. Отже, участь системи у формуванні запальної відповіді може відігравати свою роль у перебігу серцево-судинних захворювань.

Роботу системи ІЛ-33/ST2 вивчали і у клітинах судинної стінки. Так, наприклад, підтвердилося, що продукція sST2 ендотеліальними клітинами аорти, коронарних артерій, мікроваскулярної сітки серця корелює з діастолічним перевантаженням [29]. Не дивно, що сигнальна система сімейства інтерлейкінів досліджувалася й у зв'язку з атеросклерозом. У роботі з моделюванням атеросклерозу у тварин введення sST2 супроводжувалося не тільки збільшенням бляшки, але підвищенням ризику розвитку систолічної АГ унаслідок зростання жорсткості судин [86]. Таким чином, роль системи ІЛ-33/ST2 у перебігу серцево-судинних захворювань важко заперечити, проте багато моментів потребують уточнень та додаткового вивчення у тому числі і у клінічних дослідженнях.

У літературі зустрічаємо досить багато досліджень, присвячених можливостям клінічного застосування sST2 як біомаркера для діагностики та прогнозування перебігу ССЗ. За даними літератури, показники плазмового рівня

sST2 не залежать від статі, ІМТ, способу життя, стану функції нирок (більшість авторів), мають найнижчу серед основних кардіомаркерів внутрішньо- і міжіндивідуальну мінливість [23, 34, 40, 47, 54]. Ці дані дозволяють стверджувати, що діагностичні чи прогностичні стратегії на базі sST2 можна буде застосовувати як добре відтворювані у різних категорій хворих. Проте, окремі науковці наводять результати досліджень, згідно яких є статеві відмінності рівня пептиду, причому у жінок плазмова концентрація маркера дещо нижча. Відмічено також зв'язок рівня пептиду з віком у жінок [27, 170]. Таке розмаїття результатів потребує уточнення у ході чітко спланованих досліджень.

Встановлено, що рівень sST2 зростає у хворих з підтвердженим ІМ, корелюючи з елевацією сегмента ST, показниками рівня креатинфосфокінази та тропонінів у крові пацієнтів, показником ФВЛШ [9, 55, 64, 81, 83, 84, 131]. Також визначено, що рівень пептиду у плазмі крові асоціюється з 30-денною смертністю у хворих з ІМ з елевацією сегмента ST [125]. В іншому дослідженні показали, що циркулююча концентрація пептиду зростає з перших годин розвитку гострого ІМ, позитивно корелюючи з розмірами зони інфаркту за даними магнітно-резонансної томографії [131]. Окрему увагу науковці звернули на виявлену негативну кореляцію рівня sST2 з ФВЛШ як на початку захворювання, так і через 24 тижні. Отже, показники пептиду реагують не тільки на гостре пошкодження міокарда, але і на процеси ремоделювання серця у постінфарктний період, у тому числі на порушення його функції. Так у ході дослідження MERLIN-TIMI36 встановили, що високий рівень циркулюючого sST2 пов'язаний з несприятливим фенотипом ремоделювання серця внаслідок ІМ з раннім формуванням СН [66]. Тому широкий інтерес до можливостей застосування sST2 як засобу діагностики СН цілком виправданий.

Багатьма науковцями показано, що у хворих з СН різної етіології плазмова концентрація sST2 значно вища, ніж у практично здорових [59, 67, 72, 76, 149]. Причому, у пацієнтів з СН зі збереженою систолічною функцією рівень пептиду у крові – надійний маркер ремоделювання ЛШ [82]. Разом з тим, достовірне

підвищення концентрації sST2 спостерігається і у разі зниження систолічної функції ЛШ у пацієнтів з СН неішемічного генеза [26, 81, 104, 121]. Рівень пептиду суттєво зростає у пацієнтів з гострою СН, при цьому спостерігається чітка кореляція його концентрації з розмірами та систолічною функцією лівого шлуночка, показниками тиску у легеневій артерії [103]. Визначення плазмової концентрації sST2 Dieplinger B. et al., 2010 пропонують використовувати для диференційної діагностики задишки з метою виявлення пацієнтів з СН, хоча встановлено, що рівень пептиду корелює з деякими показниками запалення – лейкоцитозом, підвищенням С-реактивного білку [31, 106]. У великому дослідженні PRIDE підтверджено доцільність застосування як біомаркера для виявлення хворих з задишкою, спричиненою гострою СН [58]. Науковці особливо відмічають достовірну прогностичну цінність пептиду у режимі повторних вимірювань [15, 34].

Варто відмітити, що переважна більшість досліджень присвячені прогностичній цінності sST2 для пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. На тепер sST2 найбільш вивчений як маркер прогнозу перебігу СН [58, 78, 79, 99, 103]. При гострій СН визначення плазмової концентрації sST2 дозволяє чітко стратифікувати ризики повторних госпіталізацій та смерті, у тому числі, кардіоваскулярної [4, 60, 79, 121, 122, 123]. Встановлено, що пептид є предиктором ранньої (протягом 30 діб після виписки) регоспіталізації у зв'язку з декомпенсацією СН [136]. Kakkar R. et al, 2008 показали, що sST2 є найчутливішим у порівнянні з іншими біомаркерами у стратифікації ризику смерті для хворих з СН протягом 1 року [62]. Разом з тим, sST2 виявився недостовірним маркером для прогнозування повторних серцевих нападів після виписки для пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда [128] чи рецидивів фібриляції передсердь протягом року після катетерної абляції [11].

Для довготермінового прогнозування перебігу СН було запропоновано межовий рівень пептиду у 36 нг/мл, який дозволяє передбачати можливі події у амбулаторних пацієнтів з середнім терміном спостереження 2,8 років [68]. За підсумками PROTECT study sST2 був названий незалежним додатковим

предиктором кардіоваскулярних подій для хворих з хронічною СН [94]. За результатами МОСА study, у яке були залучені більше 5 тис. пацієнтів, sST2 визнаний топовим у списку біомаркерів для прогнозування 30-ти денної та однорічної смертності у хворих з гострою СН [69]. Також варто згадати результати Wang Th.J. et al., 2012, згідно яких підтверджена достовірна предикторна цінність плазмової концентрації sST2 у прогнозуванні ризику загальної смертності від усіх причин, розвитку СН та серцево-судинних подій у осіб без кардіоваскулярної патології [130]. У недавньому дослідженні пептид визнаний перспективним маркером у прогнозуванні перспектив екстракорпорального життєзабезпечення механічними пристроями для пацієнтів, які потребують трансплантації серця [17]. У сучасних реаліях боротьби з пандемією COVID-19 sST2 також знайшов своє місце. Так Zeng Z. et al., 2020, встановили, що концентрація пептиду чітко корелює з запальним статусом та важкістю захворювання при COVID-19 і може застосовуватися як маркер активності запалення поряд з С-реактивним протеїном, інтерлейкіном – 6 та прокальцитоніном [141]. Італійські дослідники показали, що у пацієнтів, які померли від різних ускладнень COVID-19, спостерігався стабільно високий рівень sST2 протягом усього періоду госпіталізації, достовірно вищий, ніж у тих, хто одужав [1, 5]. Унікальна патофізіологія пептиду дозволяє, на думку Miftode R.S. et al., 2021, пропонувати застосування пептиду як подвійного біомаркера пошкодження міокарда та запалення для ранньої діагностики, стратифікації ризиків та прогнозу у хворих з серцевою недостатністю на тлі COVID-19 [85].

З огляду на результати чисельних досліджень, з 2013 року в рекомендаціях АСС/АНА щодо ведення хворих з гострою та хронічною СН sST2 пропонувалося застосовувати як «маркер фіброзу міокарда, що прогнозує госпіталізацію та смерть пацієнтів», у рекомендаціях 2017 року – як додатковий фактор стратифікації ризику для хворих з гострою та хронічною СН [155].

Дослідження прогностичної цінності пептиду для пацієнтів з СН не припиняється і на тепер [87, 90, 156, 168, 177, 179]. Причому, sST2 добре зарекомендував себе і як компонент мультимаркерної стратегії прогнозування

перебігу серцево-судинних захворювань. Так Feng Z. et. al., 2021, показали, що комбінація sST2 з С-реактивним протеїном та адренomedуліном володіють достовірнішою прогностичною цінністю у передбаченні великих кардіоваскулярних подій для хворих з СН, ніж NT-proBNP [39]. За даними Yamamoto M. et. al., 2021, застосування визначення плазмової концентрації sST2 у додаток до рівня BNP суттєво покращувало прогнозування наслідків декомпенсації СН у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [136].

Отже, з одного боку, накопичено багато даних щодо продукції sST2 у пацієнтів з СН, з іншого, залишається нез'ясованим питання впливу етіологічного фактору на рівень пептиду у плазмі крові у різних категорій хворих з подібним ускладненням. Робіт, присвячених sST2 як потенційному біомаркеру діагностики та прогнозу, у дизайні яких враховували етіологію СН, обмаль.

sST2 досліджували і у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Так у CLARITY-TIMI 28 study та MERLIN-TIMI 36 study підтверджено, що визначення плазмової концентрації sST2 у хворих з гострим коронарним синдромом та інфарктом міокарді дозволяє прогнозувати кардіоваскулярну смерть чи нове погіршення перебігу СН у 30-ти денний період [66, 112]. Показано, що рівень пептиду у плазмі крові пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, який вимірюється на етапі госпіталізації, достовірно корелює зі ступенем ураження коронарних артерій та дозволяє прогнозувати виникнення кардіоваскулярних та цереброваскулярних подій протягом найближчого року [75, 138, 142]. У рамках CardShock study було доведено, що дослідження плазмового рівня sST2 дозволяє чітко прогнозувати ранню смерть від кардіогенного шока у пацієнтів з гострим коронарним синдромом старшої вікової категорії (старше 75 років) [52]. Для пацієнтів з хронічною ІХС високий рівень sST2 є чітким прогностичним маркером 10-ти літньої смерті від усіх причин [32]. Крім того, підвищення плазмової концентрації пептиду у хворих з ІХС чітко асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, корелює з вищим функціональним класом стенокардії та розвитком СН у таких пацієнтів [33, 65].

Встановлено, що у хворих з підтвердженим міокардитом підвищена плазмова концентрація sST2 асоціюється з високим ризиком розвитку СН у чоловіків молодше 50 років [28]. Для пацієнтів старшої вікової групи та для жінок незалежно від віку така кореляція не простежується.

Тестували sST2 і у хворих з цереброваскулярною патологією. Виявилось, що високий рівень пептиду достовірно асоціюється з когнітивними порушеннями у пацієнтів з ішемічним інсультом у перші 3 місяці [148].

Певний інтерес представляє sST2 як ймовірний маркер функції правого шлуночка (ПШ), оскільки існуючі діагностичні засоби оцінки роботи правих відділів серця, які можна було б застосовувати у якості скринінгових, мають ряд обмежень. Так Broch K. et al., 2017, встановили, що рівень пептиду у плазмі крові асоціюється показниками функції ПШ та частотою виникнення порушень ритму у пацієнтів з аритмогенною правошлуночковою кардіоміопатією [19]. Знайдено кореляцію між плазмовим рівнем sST2 та ступенем тяжкості легеневої гіпертензії [145], рівнем систолічного тиску у ПШ та його розмірами у діастолу, площею правого передсердя у пацієнтів з СН [96]. Встановлено, що плазмова концентрація пептиду достовірно корелює не тільки з вираженістю легеневої гіпертензії, але і прогнозує її перебіг та наслідки [74]. Польські дослідники показали, що концентрація sST2 у плазмі крові хворих з хронічною посттромбоемболічною легеневою гіпертензією суттєво знижується після вдалої процедури балонної ангіопластики, високий рівень плазмовий пептиду тісно пов'язаний з ймовірністю ускладнень у пост операційному періоді [13]. Триває дослідження, у ході якого вивчають прогностичний потенціал sST2 як можливого маркера для оцінки функції правого шлуночка у пацієнтів, яким планується кардіальне оперативне втручання, оскільки правошлуночкова недостатність асоціюється з достовірно гіршими результатами у післяопераційному періоді [56, 57].

Хоча у арсеналі кардіологів є багато засобів інструментальної діагностики для виявлення ремоделювання серця у процесі перебігу артеріальної гіпертензії, проте біомаркерна стратегія може стати більш доступною, краще відтворюваною

альтернативою, особливо для масштабних обстежень та скринінгу. Низка робіт присвячені вивченню sST2 у пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ. Рівень sST2 досліджували у плазмі крові близько 3,5 тис. учасників Фремінгемського дослідження, встановили його асоціацію з наявністю цукрового діабету та артеріальної гіпертензії [27, 166]. Іншими дослідниками виявлено, що серед гіпертензивних пацієнтів високий рівень пептиду у плазмі крові характеризує суб'єктів з несприятливим варіантом перебігу захворювання з формуванням ГЛШ та СН [95, 124, 176]. Встановлено, що плазмова концентрація sST2 у хворих з СН внаслідок АГ достовірно корелює з розмірами правих відділів серця та показниками систолічного тиску у правому шлуночку [96]. Румунські науковці встановили, що концентрація sST2 у хворих з АГ позитивно корелює з розмірами та масою міокарда ЛШ, показниками діастолічної функції серця, при цьому достовірна кореляція з показником ФВЛШ чи розмірами ЛП не виявлялася [38]. Також, дослідники запропонували межові рівні пептиду для діагностики ГЛШ та ДД у гіпертензивних пацієнтів.

Зв'язок плазмової концентрації sST2 з розвитком ГЛШ підтверджений для хворих з різним її походженням. У пацієнтів з важким аортальним стенозом концентрація sST2 корелює з масою ЛШ та показниками діастолічної функції [37]. Виявлена позитивна кореляція показника sST2 з товщиною стінок ЛШ та ступенем ГЛШ у хворих з не оперованою коарктацією аорти. Також підтверджено, що передопераційний рівень sST2 у плазмі крові таких пацієнтів прогнозує ЛШ патологічне ремоделювання у післяопераційному періоді [42]. За даними Zhang Z. et al., 2021, плазмова концентрація пептиду достовірно зростає при формуванні концентричного ремоделювання та концентричної гіпертрофії ЛШ у гемодіалізних пацієнтів, автори пропонують застосовувати визначення sST2 у крові таких пацієнтів для моніторингу змін у серці [143]. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок підвищений рівень пептиду чітко асоціювався з ММЛШ та розмірами ЛП незалежно від ступеня порушень КФ, на відміну від інших біомаркерів [77, 105]. Висока плазмова концентрація sST2 у осіб з метаболічним синдромом корелює з ММЛШ та ймовірністю розвитку переважно

концентричної ГЛШ [24]. Встановлено, що рівень sST2 суттєво зростає у плазмі крові хворих з цукровим діабетом 2 типу при формуванні діастолічної дисфункції ЛШ, причому таке зростання асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярної смерті [21].

Проте, окремі науковці не підтвердили асоціацію рівня пептиду з розвитком ГЛШ [91, 134]. Отже, розвиток гіпертрофії ЛШ та продукція sST2, за даними більшості дослідників, пов'язані між собою процеси. Разом з тим, використання показника sST2 для діагностики структурних змін міокарду ЛШ можливе з встановленням чіткого відтворюваного граничного рівня пептиду у плазмі крові. Дані літератури з цього приводу суперечливі. Так Coglianesi E.E. et al., 2013, вказують, що середня концентрація sST2 у плазмі крові практично здорових осіб становить 23,5 нг/мл для чоловіків та 19,5 нг/мл для жінок [27, 30, 130]. Румунські дослідники визначили, що середнє значення плазмової концентрації sST2 у хворих з неускладненою АГ становить 30 нг/мл, а у разі розвитку гіпертрофії ЛШ зростає до 36 нг/мл. Разом з тим, науковці пропонують граничний рівень пептиду 14 нг/мл як діагностичний інструмент для диференціації пацієнтів з ГЛШ у загальній популяції. Для виявлення діастолічної дисфункції у гіпертензивних пацієнтів пропонується межовий рівень у 24,3 нг/мл [38]. З метою прогнозування перебігу СН більшість науковців вказують у якості предикторного рівень sST2 вище 35 нг/мл [68]. Межовий рівень пептиду 34,2 нг/мл дозволив китайським дослідниками зі специфічністю 84% та чутливістю 72% виділити групу пацієнтів з інфарктом міокарді з елевацією сегмента ST, що мають мультисудинне враження коронарних артерій та значно гірший прогноз щодо кардіоваскулярних та цереброваскулярних подій у найближчий рік [142].

Отже, питання норми та межового рівня пептиду як біомаркера для діагностики різних серцево-судинних захворювань залишається відкритим. У таблиці 1.1. представлені дані щодо визначених рядом дослідників межових рівнів sST2 серед різних категорій хворих з серцево-судинною патологією. Як видно з наведених у таблиці даних, плазмова концентрація sST2 має статеві відмінності, запропоновані межові рівні для виділення пацієнтів з різними

варіантами ураження міокарда дуже варіюють, деякі з них знаходяться у межах нормальних показників рівня пептиду, що суттєво утруднить їх застосування у практичній медицині. Уніфікувати межовий рівень пептиду для усіх пацієнтів з ознаками дисфункції міокарду поки що не вдається.

Таблиця 1.1

Плазмовий рівень sST2 у різних категорій осіб

Категорія пацієнтів	Cut-of-point плазмового рівня sST2	Джерело
Здорові чоловіки	23,5 нг/мл	Coglianesse E.E. et al., 2012 [27]
Здорові жінки	19,5 нг/мл	Coglianesse E.E. et al., 2012 [27]
Пацієнти з ГЛШ	14 нг/мл	Farcaş A.D. et al., 2017 [38]
Пацієнти з ДД на тлі АГ	24 нг/мл.	Farcaş A.D. et al., 2017 [38]
Прогнозування перебігу хронічної СН	35 нг/мл	Ky B. et. al., 2011 [68]
Прогнозування перебігу хронічної СН	22,3 нг/мл	Feng Z. et. al, 2021 [39]
Прогнозування смертності при гострій СН	10 нг/мл	Pascual-Figal D.A. et al., 2011 [100]
Прогнозування річних кардіоваскулярних та цереброваскулярних подій для пацієнтів з STEMI	34,2 нг/мл	Zhang Q. et al., 2021 [142]

Нез'ясованим залишається питання щодо впливу етіології гіпертрофії на варіабельність продукції та, відповідно рівня, sST2 у плазмі крові.

Таким чином, sST2 може претендувати на застосування у якості добре відтворюваного біомаркера прогнозу перебігу СН, що закріплено у діючих рекомендаціях. Разом з тим, невизначеними залишаються питання граничного

діагностичного рівня пептиду для виявлення пацієнтів з гіпертрофією серця, порушенням його функції, впливу етіологічного фактору ГЛШ чи СН, віку, статі, тяжкості захворювання на діагностичну цінність sST2 – тесту. Також доцільним є вивчення молекулярно-генетичної основи продукції sST2, зокрема у хворих з артеріальною гіпертензією. Отже, місце sST2 у патогенезі виникнення та прогресування есенціальної гіпертензії, розвитку на її тлі ГЛШ та формуванні хронічної серцевої недостатності, з урахуванням генетичної складової, діагностичних можливостей застосування, потребує детального дослідження.

1.2. Поліморфізм гена ST2: фокус на серцево-судинні захворювання

Дослідження генетичної архітектури серцево-судинних захворювань проводиться натеper досить інтенсивно. Тільки станом за 2018 рік було виявлено 535 нових генних локусів, які можуть бути відповідальними за розвиток та перебіг АГ (результати дослідження британських учених із залученням більше 1 млн. європейців) [22, 45, 61]. Причому, дані щороку оновлюються. Таке розмаїття генетичного матеріалу дозволяє не тільки розширити біологічні уявлення про регуляцію артеріального тиску, але й виділити механізми формування певних фенотипів АГ, спрогнозувати варіанти перебігу, розширюють можливості прицільного застосування засобів профілактики та лікування у конкретного хворого у майбутньому. Генетична складова безумовно задіяна і у формуванні ураження органів-мішеней, зокрема, гіпертрофії ЛШ, через експресію певних генів, що кодують активність та структуру біологічно активних речовин, які або стимулюють, або інгібують механізми ремоделювання.

Пошук нових генів-кандидатів, продукти експресії яких задіяні у патогенезі АГ та пошкодженні органів-мішеней, можуть стати перспективним підґрунтям для формування нових стратегій у діагностиці, лікуванні, профілактиці. Разом з тим, цей процес пошуку достовірно задіяних у розвитку АГ генів має і певні обмеження як технічного, так і етичного характеру.

За результатами великого генеалогічного дослідження із залучення близько 6 тис. чоловік встановили, що серед хворих з ЕГ підвищений АТ реєструють у 21% членів їх сімей, а для сімей нормотензивних осіб цей показник достовірно менший – всього 9% [22]. Однак, традиційний підхід з урахуванням принципів Менделевської генетики може застосовуватися для виділення генів, відповідальних за АГ у родинах з лише рідкісними її формами. На тепер технології широкого сканування генома надають значно більше інформації, що, однак, має і зворотну сторону – велике розмаїття отриманих даних ускладнює їх застосування на практиці. Експериментальні дослідження на тваринах із схрещуванням нормотензивних та гіпертензивних особин та подальше картування генома нащадків дозволяє виявити певні генні локуси, асоційовані з АГ чи її окремими фенотипами. В експерименті можна навіть замінювати цілі ділянки хромосом для виявлення тих генів, які пов'язані з конкретними сценаріями розвитку АГ з переважним ураженням тих чи інших органів мішеней, формуванням ускладнень. Проте, не всі дані цих експериментів можна екстраполювати на людину без обмежень. Для досліджень клінічних можемо використовувати методи аналізу асоціацій та зв'язків. По суті аналіз асоціацій це добре відомий уже давно близнюковий метод, коли наявність чи відсутність ознаки оцінюють у осіб з однаковою генетичною основою. Так, наприклад, при обстеженні пар здорових близнюків було встановлено, що близько 50% варіабельності маси міокарда ЛШ детермінується генетично [43]. Разом з тим, потреби сучасної медицини вимагають пошуку конкретних патогенетично задіяних генних мутацій, наслідки яких можна враховувати у веденні пацієнтів з АГ. Перспективними у цьому плані видаються дослідження, присвячені вивченню SNP – однонуклеотидних поліморфізмів. SNP виникають як точкові мутації у будь-якій ділянці генома та впливають на експресію генів, стабільно успадковуються [22]. Разом з тим, пенетрантність SNP дуже варіює, оскільки такі точкові мутації накопичуються в основному у мітохондріальній ДНК. Саме SNP використовують у GWAS (genome-wide association studies) – повногеномних дослідженнях асоціацій між геномними варіантами та фенотиповими ознаками

[22].

З огляду на особливості патофізіології рецептора ST2, визначення впливу генетичної складової, що може модифікувати його функції, є цікавим та перспективним для пацієнтів з ЕГ.

Ген ST2 знаходиться на хромосомі людини 2q12 та є частиною великого кластера генів IL-1 (GenBank, номер AC007248). Найбільш важливими транскрипційними продуктами цього гена є 2 ізоформи: трансмембранний (ST2L або IL1RL1-b) та розчинний (sST2 або IL1RL1-a) рецептори, причому вивчити циркуляцію у крові можливо лише для останнього [10, 51]. Встановлено, що генетичні фактори визначають до 40% міжіндивідуальної мінливості рівнів sST2 [51]. На тепер на 2q12 хромосомі знайдено 388 SNP у різних генних локусах, які можуть мати відношення до продукції пептиду, а саме у локусі IL1RL1 більше десятка поліморфізмів, ймовірно асоційованих з концентрацією sST2. З них лише декілька SNP, розташованих в інтроні гена, асоційовані достовірно з експресією гена IL1RL1 у різних тканинах: rs950880, rs1420103, rs1420101, rs13001325, rs13019803, rs17639215 та rs1558648 [51]. Усі згадані SNP є missens-мутаціями, тобто точковими замінами на іншу амінокислоту, що у свою чергу веде до синтезу дефектного пептиду. Очевидно, що такі мутації можуть мати фенотипові прояви у вигляді варіацій плазмового рівня sST2.

Даних у літературі щодо фенотипової реалізації та клінічного значення згаданих поліморфізмів обмаль. Варто зазначити, що різні поліморфізми генного локусу IL1RL1 найбільше вивчалися у різних популяціях у зв'язку з розвитком бронхіальної астми чи її клініко-імунологічних складових, очевидно, з огляду на широке залучення інтерлейкінів у процеси формування та перебігу захворювання. Так для поліморфізму rs17639215 встановлений зв'язок з рівнем sST2 у плазмі крові та наявністю гіперреактивності бронхів [113]. Для G/T мутації у положенні rs1420103 підтверджена асоціація зі зміною продукції sST2 [45]. Клінічне значення поліморфізму rs1420103 вивчалось у дослідженні Bossé Y. et al., 2009, із залучення 1024 осіб, тестували гіпотезу асоціації між ризиком розвитку бронхіальної астми чи atopії з G/T rs1420103, однак висловлене

науковцями припущення не знайшло підтверджень [18]. Для поліморфізму rs1420101 підтверджена асоціація з експресією гена IL1RL1 у різних тканинах, проте не знайдено кореляції з рівнем sST2 у крові [117]. Однак, Sahiner U.M. et al., 2014, показали, що SNP rs1420101 асоціюється з рівнем еозинофілів та вираженістю атопії, інших клінічних проявів у хворих з бронхіальною астмою [113]. Встановлено, що C/A поліморфізм rs950880 асоціюється як з експресією гена IL1RL1 у тканинах, так і з плазмовим рівнем sST2, причому цей зв'язок найбільш виражений серед усіх згаданих SNP. Так у дослідженні із залученням жителів північної та західної Європи встановили, що середня концентрація пептиду у плазмі крові гомозигот CC була на 43% вищою, ніж показник у гомозигот AA [51]. У канадському SLSJ study встановили достовірну асоціацію C/A поліморфізму rs950880 з розвитком бронхіальної астми та атопії [117]. Разом з тим, за даними European HarMap data такий зв'язок не підтвердився для чотирьох із десяти досліджуваних популяцій [46].

Згадані SNP вивчали у ході клінічних досліджень і у зв'язку з іншою патологією. Так, у пацієток з гестозом другої половини вагітності з варіантом генотипу GG спостерігався істотно підвищений ризик виникнення преєклампсії ($p = 0,029$, OR = 2,18, 95%, ДІ = 1,09-4,34), тоді як з варіантом TT асоціювалося достовірне зниження ризику розвитку тяжкої преєклампсії ($p = 0,02$, OR = 0,49, 95%, ДІ = 0,26-0,92) [25]. У пацієнтів з повторним венозним тромбозом та легеневою тромбоемболією у рамках Malm thrombophilia study (MATS) тестувалися 22 SNP у 16 різних генних локусах, продукти експресії яких асоційовані з різними патогенетичними ланками захворювання: запаленням, коагуляцією, порушенням метаболізму ліпідів. Для генного локусу IL1RL1 був обраний поліморфізм rs950880. Встановлено, що C/A поліморфізм rs950880 не асоціюється достовірно з ризиком виникнення повторних тромбозів вен чи тромбоемболії легеневої артерії, чи смертністю [3].

У зв'язку з серцево-судинною патологією генетичні варіації генного локусу IL1RL1 досліджували вкрай мало, хоча sST2 широко тестується як біохімічний маркер різноманітних кардіальних проблем. Очевидно, що

детерміновані генетично особливості продукції пептиду повинні враховуватися при розробці діагностичних алгоритмів. Лише три SNP вивчали у клінічних дослідженнях із залученням кардіальних хворих: T/G поліморфізм rs1558648, C/T поліморфізм rs13019803 та C/A поліморфізм rs950880. Для SNP rs1558648, за даними фахівців робочої групи CHARGE consortium, встановили, що наявність алелю G асоціюється з низьким плазмовим рівнем sST2 та вищим ризиком смерті від усіх причин для пацієнтів з ІХС (період спостереження більше 10 років) (OR=1,10, 95% ДІ =1,03–1,16, $p = 0,003$) [51]. Результати мета-аналізу CARDIoGRAM consortium показали, що алель T rs13019803 достовірно пов'язана з більш низьким рівнем продукції пептиду, а її носійство С алелю асоціюється з достовірно вищим ризиком смерті (OR = 1,06, 95% ДІ 1,01–1,12, $p = 0,03$) та ризиком розвитку ІХС (OR = 1,06, 95% ДІ =1,00–1,11, $p = 0,035$) [71]. Проте, вказані SNP не асоціювалися з іншими можливими фенотиповими особливостями клінічного перебігу патології: рівнем артеріального тиску, ліпідів чи глюкози у плазмі крові, показниками структури чи функції серця за результатами ехокардіографії. Найбільш перспективним для досліджень, пов'язаних з оцінкою діагностичної значимості sST2 з урахуванням генетичних особливостей у хворих з кардіальною патологією, можна вважати C/A поліморфізм rs950880 як такий, що асоціюється з найбільшою варіабельністю плазмового рівня пептиду у 43% [51]. У великому дослідженні тайванських учених вивчали SNP rs950880 у зв'язку з такими фенотиповими проявами, як продукція sST2 та перебіг атеросклерозу коронарних та периферійних артерій, тестували гіпотезу про можливу асоціацію поліморфізму з віддаленими наслідками захворювання [71]. Було обстежено та генотиповано більше 1200 осіб, з них 532 хворих з підтвердженим ангіографічно коронарсклерозом, 86 пацієнтів, які перенесли ендоваскулярне втручання у зв'язку з атеросклерозом периферійних артерій, 601 особа у групі контролю. Науковці встановили, що серед тайців переважають носії алелю С, а у гомозигот АА визначається найнижчий рівень sST2 у плазмі крові як у групі контролю, так і серед хворих з коронарним та периферійним атеросклерозом. Також виявили, що носійство

варіанту генотипу AA є незалежним предиктором загальної смертності в обох групах хворих, однак, не асоціюється з ризиком розвитку таких фатальних станів, як інфаркт міокарда, інсульт, з ймовірністю госпіталізації чи кардіоваскулярної смерті. Разом з тим, відсутні дані про клінічні особливості фенотипової реалізації досліджуваного SNP, ступінь змін у структурі та функції серця у носіїв різних варіантів генотипу.

Таким чином, в цілому складається враження, що генетична складова суттєво пов'язана з рівнем активності sST2, може визначати результат роботи системи IL-33\ST2, модифікуючи перебіг тих чи інших захворювань, у патогенез яких вона залучена. Разом з тим, даних щодо окремих SNP обмаль, особливо у зв'язку з ЕГ. Дослідження особливостей фенотипової реалізації SNP rs950880 у хворих з ЕГ паралельно з вивченням продукції sST2 є досить перспективним шляхом розуміння не тільки особливостей перебігу захворювання, але й патогенетичних передумов застосування sST2 як біомаркера та може розширити можливості його використання у діагностиці та прогнозуванні перебігу ЕГ.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Для вирішення поставлених задач було обстежено 150 чоловіків, хворих на ЕГ різної тяжкості, та 70 осіб групи контролю без скарг та будь-яких ознак серцево-судинних захворювань, мешканців м. Вінниці та Вінницької області. З урахуванням генетичного компонента дослідження важливою умовою формування груп дослідження було залучення етнічно однорідних учасників, які проживають на території Вінницької області у третьому поколінні, на відстані понад 5 км одне від одного та не є родичами. Цей аспект вивчався за допомогою анкетування. Вік обстежуваних від 40 до 60 років. Усі учасники дослідження знаходилися на лікуванні у терапевтичному відділенні Вінницького обласного клінічного диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України або спостерігалися чи були обстежені амбулаторно у період з 2017 року по 2018 рік, були обстежені у відповідності з розробленим протоколом дослідження.

Перед початком дослідження розроблений протокол пройшов процедуру затвердження локальною етичною комісією Вінницького обласного клінічного диспансеру радіаційного захисту населення. Усі учасники дослідження перед початком будь-яких процедур дослідження підписали Інформовану згоду про участь у науковому дослідженні та про обробку персональних даних (документи були розроблені у відповідності до положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

2.1.1. Група контролю

До групи контролю увійшли 70 чоловіків, середній вік $48,81 \pm 0,78$ років, Критеріями включення у дослідження у групу контролю були:

- вік від 40 до 60 років;
- чоловіча стать;
- проживання на території Вінницької області у третьому поколінні.

При відборі учасників враховувалися такі критерії виключення з дослідження:

- вік молодше 40 або старше 60 років;
- родинні зв'язки з будь-яким іншим учасником дослідження;
- ознаки будь-яких захворювань серцево-судинної системи; заздалегідь відомі ендокринні захворювання, хвороби системи крові, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, системні захворювання сполучної тканини;
- порушення функції нирок, печінки.

Усі учасники з групи контролю та з основної групи дослідження підлягали загально-клінічному обстеженню з вимірюванням маси тіла, зросту, окружності талії та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). Антропометричне обстеження проводили за допомогою сантиметрової стрічки та ростоміру, окружність талії (ОТ) та зросту вимірювали у см, масу тіла в кг визначали на повірених вагах для статичного вимірювання. Окружність талії вимірювали на середині відстані між найнижчою точкою реберної дуги та передньо-верхньою вістю клубової кістки. ІМТ визначали за рекомендаціями ВООЗ за формулою Кетле (1997):

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2,$$

де ІМТ – індекс маси тіла, кг/м².

Показник ІМТ у межах (18,0-24,9) кг/м² вважали нормальним. Масу тіла вважали надмірною, якщо ІМТ становив (25,0–29,9) кг/м². Діагноз ожиріння встановлювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997), якщо ІМТ складав 30,0 кг/м² та вище, при цьому I ступінь ожиріння визначали при ІМТ (30,0–34,9) кг/м², II ступінь – при ІМТ (35–39,9) кг/м², III ступінь – при ІМТ ≥ 40 , кг/м². Абдомінальне ожиріння визначали, якщо окружність талії становила більше 102 см (для чоловіків, за рекомендаціями ВООЗ, 2008).

Обтяжена спадковість щодо кардіоваскулярних захворювань визначалася

(шляхом опитування) при наявності раннього розвитку ускладненої серцево-судинної патології за даними сімейного анамнезу: інфаркту міокарда та (або) мозкового інсульту у близьких родичів (матері або рідних сестер у віці до 65 років або у батька, рідних братів віком до 55 років).

2.1.2. Хворі на есенціальну гіпертензію

В основну групу дослідження увійшли 150 чоловіків з ЕГ різної тяжкості, середній вік $50,17 \pm 0,45$ р. (репрезентативна з групою контролю).

Критерії включення у дослідження:

- вік від 40 до 60 років;
- чоловіча стать;
- проживання на території Вінницької області у третьому поколінні;
- верифікований діагноз ЕГ різної тяжкості (обов'язково виключали симптоматичний характер АГ);
- наявність клінічних ознак та симптомів хронічної серцевої недостатності, підтвердженої даними додаткових методів обстеження, що відповідають II А стадії за класифікацією УАФСН та знаходяться в межах II-III функціональних класів за NYHA.

Критерії виключення з дослідження:

- вік молодше 40 або старше 60 років;
- родинні зв'язки з будь-яким іншим учасником дослідження;
- підтверджений симптоматичний характер АГ;
- вроджені вади серця;
- набуті вади вище 1 ступеня;
- гемодинамічно значущі аритмії або блокади (фібриляція/тріпотіння передсердь, АВ блокада 2 та 3 ступенів);
- некоронарогенні захворювання міокарда;
- заздалегідь відомі ендокринні захворювання, хвороби системи крові, хронічне обструктивне захворювання легень, системні захворювання сполучної тканини;

- наявність порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації за формулою за формулою СКД-ЕРІ менше 60 мл/хв.), порушення функції печінки;
- дані з анамнезу та за документами про перенесені ускладнення ЕГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу);
- симптоми та ознаки клінічно значимих (стабільна стенокардія III-IV функціональний клас) чи нестабільних форм ІХС;
- анамнестичні вказівки на ІХС, розвиток якої передував виникненню ЕГ.

Діагноз ЕГ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з рекомендаціями клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» Асоціації кардіологів України (2016) [174], настанови Європейського товариства кардіологів (ESC) з артеріальної гіпертензії (2018) [132, 133, 150] та з урахуванням вимог Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія" (2012) [173]. Верифікація стадій ЕГ проводилася з урахуванням даних добового моніторування АТ, за результатами оцінки ступеня ураження органів-мішеней. Ступінь АГ визначався за даними добового моніторування АТ або офісного вимірювання АТ у відповідності з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018) [132, 133, 150]. Діагноз ХСН II А стадії встановлювався клінічно на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних фізикального обстеження, з урахуванням результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження у відповідності з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2016) та Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) [155]. Функціональний клас ХСН за NYHA встановлювали на підставі скарг хворих, даних фізикального обстеження та за результатами проведення тесту з 6-ти хвилинною ходою. Час спостереження, необхідний для встановлення відповідності до критеріїв включення та обстеження учасників дослідження згідно протоколу, складав 3 доби. Заплановані дослідження

проводилися на тлі стабілізації стану пацієнтів.

У разі виявлення у пацієнта скарг, що давали підстави думати про можливу наявність ІХС, пацієнт включався у дослідження за умови, що ознаки ІХС з'явилися на тлі тривалого існування артеріальної гіпертензії, мали стабільний перебіг та не виходили за межі I-II функціонального класу стабільної стенокардії напруги. Для таких пацієнтів у програму обстеження додатково включали оцінку вірогідності ІХС за допомогою таблиці претестової ймовірності та тест оцінки ймовірності ІХС за клінічними ознаками, за їх результатами відбирали пацієнтів, які потребували проведення проби з дозованим фізичним навантаженням (у відповідності з вимогами Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2016)) [175]. У 18 осіб виявлена позитивна проба на ІХС. При цьому за результатами клінічного та додаткового обстеження 13 особам було встановлено діагноз ІХС: стабільна стенокардії напруги, I функціональний клас, 5 особам – ІХС: стабільна стенокардія напруги, II функціональний клас. Усі пацієнти, яким було встановлено діагноз ІХС: стабільна стенокардії напруги, I чи II функціональний клас, були включені у III групу дослідження (хворі з ЕГ та ХСН ІІА ст.), оскільки мали ознаки ХСН.

Усім хворим з ЕГ призначали індивідуалізовану базисну терапію у відповідності з вимогами Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія" (2012), клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» Асоціації кардіологів України (2017), клінічних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018), а також, керувалися рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2016) та Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) для пацієнтів, у яких було діагностовано ХСН [150, 155, 157, 165, 173, 174]. Схема призначеного лікування та його ефективність у протоколі дослідження не враховувалася, не впливала на формування груп дослідження.

Серед обстежених було виділено наступні групи. I група – хворі з неускладненою ЕГ без ознак ураження органів-мішеней – 50 чоловіків, середній вік пацієнтів становив $49,46 \pm 0,81$ роки. II група – пацієнти з асимптомною ЕГ та ГЛШ без ускладнень - 50 чоловіків, середній вік яких становив $49,20 \pm 0,84$ роки. III група – хворі з ЕГ, ускладненою помірною ХСН (з встановленим діагнозом СН ІІА стадії), 50 осіб, середній вік пацієнтів цієї групи $50,86 \pm 0,81$ роки (усі групи співставні за віком між собою та з групою контролю).

Серед пацієнтів I групи на швидку втому, загальну слабкість скаржилися 39 (78,00%) обстежених. Порухення сну відмічали 19 (38,00%) хворих, емоційну лабільність – 23 (46,00%) хворих, головний біль періодично турбував 34 (68,00%) обстежених, запаморочення іноді виникало у 5 (10,00%) осіб. Колючий біль чи дискомфорт у ділянці серця, не пов'язаний з фізичним навантаженням зустрічався у 25 (50,00%) пацієнтів, у 20 (40,00%) з них виникав у зв'язку з підвищенням АТ. 15 (30,00%) хворих турбували епізоди серцебиття при помірному фізичному навантаженні.

При фізикальному обстеженні серед пацієнтів з неускладненою ЕГ було виявлено 13 (26,00%) осіб з акцентом II тону над аортою, 26 (52,00%) хворих з ангіоспазмом та 5 (10,00%) пацієнтів з ангіодистонією судин сітківки обох очей. При аналізі ЕКГ у 7 (14,00%) хворих виявлена синусова брадикардія, у 10 (20,00%) синусова тахікардія.

Серед пацієнтів з асимптомною ЕГ на загальну слабкість та швидку втому скаржилися 40 (80,00%) осіб. Головні болі періодично турбували 43 (86,00%) хворих, запаморочення іноді виникало у 27 (54,00%), шум у вухах виникав у 12 (24,00%) пацієнтів. Колючий біль у ділянці серця, не пов'язаний з фізичним навантаженням, турбував 26 (52,00%) хворих, відчуття серцебиття незалежно від фізичного навантаження періодично виникало у 13 (26,00%) осіб.

При об'єктивному обстеженні високий, зміщений вліво верхівковий поштовх зафіксовано у 32 (64,00%) пацієнтів, зміщення лівої межі відносної серцевої тупості назовні було виявлено у 46 (92,00%) осіб. При аускультатії серця у 39 (78,00%) хворих спостерігалось ослаблення I тону на верхівці, у 40

(80,00%) пацієнтів - акцент II тону над аортою, у 2 (4,00%) хворих вислуховувався систолічний шум на верхівці. У ході огляду офтальмолога ангіопатія сітківки гіпертонічного генезу була діагностована у 47 (74,00%) хворих, ангіодистонія – у 2 (4,00%) осіб.

При аналізі ЕКГ пацієнтів з асимптомною ЕГ синусова брадикардія виявлена у 11 (22,00%), синусова тахікардія у 15 (30,00%) осіб. Гіпертрофію ЛШ за електрокардіографічними критеріями діагностовано у 50 (100,00%) пацієнта, за даними ехокардіографії – у 46 (92,00%) пацієнтів.

Усі хворі, віднесені до III групи, скаржились на задишку, слабкість, періодичні набряки на нижніх кінцівках. Крім скарг на задишку при помірному або значному фізичному навантаженні, 38 (76,00%) пацієнтів скаржились на дратівливість, підвищену втомлюваність, 24 (48,00%) особи відімали періодичне безсоння. На головні болі скаржились 42 (84,00%) хворих, запаморочення виникало у 17 (34,00%) пацієнта, шум у вухах відімали 9 (18,00%) пацієнтів. На колючий біль у ділянці серця, непов'язані з фізичним навантаженням, скаржилися 22 (44,00%) хворих, болі у серці по типу стенокардії виникали у 23 (46,00%) пацієнтів, відчуття серцебиття іноді турбувало 19 (34,00%) осіб. Сухий кашель турбував 23 (46,00%) хворих, пароксизмальна нічна задишка періодично виникала у 15 (30%) пацієнтів.

У ході фізикального обстеження у 41 (82,00%) пацієнта виявлені набряки на нижніх кінцівках, симетричні, холодні та щільні на дотик, на стопах або до нижньої третини гомілок, у решти хворих набряки проходили на ранок. Набухання шийних вен було виявлено у 15 (30%) пацієнтів. Тахіпноє зареєстроване у 16 хворих (32%). Високий зміщений вліво верхівковий поштовх зафіксовано у 32 (62,00%) хворих, зміщення лівої межі відносної серцевої тупості назовні - у 48 (96,00%) пацієнтів. При аускультатії серця ослаблення I тону на верхівці спостерігалось у всіх обстежуваних, акцент II тону над аортою – у 26 (52,00%) пацієнтів, над легеневою артерією – у 24 (48,00%) осіб. У 14 (28,00%) хворих виявлено систолічний шум на верхівці. У ході обстеження органів дихання у пацієнтів даної групи патологічних змін не було знайдено. При обстеженні органів черевної порожнини у 45 (90,00%)

хворих печінка виступала з-під краю реберної дуги на 2-4 см. У залежності від переносимості фізичного навантаження за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою у 32 (64,00%) осіб визначено II функціональний клас ХСН за NYHA, у решти – III функціональний клас.

Аналіз ЕКГ пацієнтів III групи дозволив діагностувати наступні порушення: у 30 (60,00%) хворих – синусова тахікардія, у 10 (20,00%) - синусова брадикардія, у 2 (4,00%) осіб зареєстровано шлуночкову поодинокую екстрасистолю, у 5 (10,00%) хворих виявлено неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса. Гіпертрофію ЛШ за електрокардіографічними критеріями діагностовано у 49 (98,00%) хворих, за ехокардіографічними критеріями – у 47 (94,00%) пацієнтів.

Також, за результатами ехокардіографічного дослідження у 12 (24,00%) пацієнтів знайдено склеротичні зміни мітрального клапану з мінімальною мітральною недостатністю, у 16 (32,00%) хворих – мінімальну мітральну недостатність при інтактному мітральному клапані. Гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей була діагностована у 44 (88,00%) хворих, ангіосклероз – у 4 (8,00%) осіб.

У III групі хворих з ЕГ та ХСН II А стадії виділено 2 підгрупи: пацієнти зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВЛШ) більше 40% - 39 осіб (78%), та пацієнти зі зниженою ФВЛШ – 11 хворих (22%).

Провели аналіз вікових та антропометричних показників у групі контролю та основних групах дослідження (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Антропометричні та вікові показники груп дослідження

Показники	1. Контрольна група (n=70)	2. Пацієнти ЕГ (n=150)	p
Вік, р	48,82±0,78	50,17±0,48	≥0,05
Зріст, см	1,76±0,07	1,75±0,06	≥0,05
Маса тіла, кг	79,71±10,29	84,45±10,69	<0,05

Як бачимо, групи дослідження достовірно не відрізняються за показниками віку та зросту. Разом з тим, хворі з ЕГ мали достовірно вищий середній показник маси тіла. У розділах 3 та 4, присвячених клінічній характеристиці групи контролю та пацієнтів з ЕГ, проведений детальний аналіз груп дослідження за показниками маси тіла та ІМТ.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Метод вивчення синглонуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1

У якості матеріалу для дослідження використовували периферичну венозну кров, яку забирали натщесерце з кубітальної вени у вакуумну пробірку з ЕДТА в об'ємі 2 мл, зразки зберігали при температурному режимі не нижче - 20°C, не допускаючи епізодів розморожування/заморожування. Визначення синглонуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 проводили на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава (директор інституту – к.мед.н., старший науковий співробітник Шликова О. А.). За допомогою набору реагентів для виділення геномної ДНК із цільної крові «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ООО «НПФ СИНТОЛ», Росія) виділяли ДНК з отриманих зразків крові. Безпосередньо визначення варіанту синглонуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 проводили методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), для чого застосовували флуорогенні проби з VIC та FAM для детекції специфічних продуктів у 25 мкл реакційної суміші, яка складалася з:

- 12,5 мкл 2 x TagMan Master Mix розчину для ампліфікації;
- 1,25 мкл TagMan SNP Genotyping Assays, що містить специфічні послідовності нуклеотидів для алелю А та алелю С;
- розчину ДНК у вільній від нуклеаз воді для полімеразної ланцюгової реакції (Thermo Fisher Scientific, USA).

Ампліфікацію та детекцію наявних алелів поліморфного варіанту гена

IL1RL1 (rs950880) проводили у режимі реального часу, вимірюючи флуоресцентний сигнал від продуктів ампліфікації у кожному циклі, враховуючи, що інтенсивність флуоресцентного сигналу пропорційна концентрації кінцевого продукту ПЛР. При цьому дотримувалися наступних умов реакцій ампліфікації: перший цикл проходив при температурному режимі 95 °C впродовж 10 хвилини; накопичення ампліконів здійснювалося у наступні 40 циклів за такими температурними параметрами: 95 °C впродовж 15 секунд, 60 °C впродовж 60 секунд, безпосередньо в ході реакції.

2.2.2. Метод визначення концентрації sST2 у плазмі крові

Визначення плазмової концентрації sST2 у венозній крові проводили за стандартною методикою імуноферментного аналізу. Усім учасникам дослідження забір венозної крові проводили вранці натщесерце із ліктьової вени у вакуумні пробірки з розчином ЕДТА, центрифугували за стандартними параметрами не менше 10 хвилин, плазму крові переносили у пробірки типу «Епендорф» та зберігали зразки при температурному режимі не нижче -20°C, не допускаючи епізодів розморожування/заморожування. Плазмовий рівень sST2 вимірювали за допомогою стандартного набору реактивів фірми "RayBiotech, Inc" (США) методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті для проведення ІФА "Humareader single" (Німеччина).

2.2.3. Методи дослідження стану системної та внутрішньо серцевої гемодинаміки

ЕКГ реєстрували за загальноприйнятим протоколом у 12 стандартних відведеннях, використовували діагностичну автоматизовану систему «Кардіо+». Гіпертрофію ЛШ за результатами ЕКГ діагностували, застосовуючи критерій Соколова – Лайона, Корнельський вольтажний індекс, амплітудний критерій RaVL.

Офісне вимірювання АТ здійснювали згідно рекомендаціям Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018) [150]. При першій зустрічі з

учасником дослідження вимірювали АТ у положенні сидячи після 5-ти хвилинного відпочинку на обох руках послідовно з інтервалом у 2 хвилини. Далі продовжували вимірювання на руці, де були зафіксовані вищі показники АТ, послідовно двічі з інтервалом у 2 хвилини. Якщо розбіжності у результатах двох послідовних вимірювань на цій руці перевищували 10 мм рт. ст. (як для систолічного, так і для діастолічного АТ), проводили додаткове вимірювання з дотриманням часових інтервалів між процедурами. За офісне значення приймали середнє арифметичне з показників двох останніх вимірювань одній руці, різниця між якими становила менша 10 мм рт. ст.

Показники структури та функції серця вивчали із застосуванням ультразвукового дослідження серця з доплерографією, яке виконувалось на ехокардіографі Ultima РА.

Обстеження проводили за стандартним протоколом з основних доступів: парастернального та апікального, при необхідності - з субкостального та супрастернального доступів, у В-модальному та М-модальному режимах. Визначались такі структурні параметри серця: кінцевий систолічний розмір (КСР, см); кінцевий діастолічний розмір (КДР, см); товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) у кінці діастоли; товщина задньої стінки ЛШ (ТЗЛШ, см) у кінці діастоли, діаметр та об'єм лівого передсердя.

Наступні показники розраховували за відомими формулами:

$$КСО=7 \cdot КСР^3 / (2,4 + КСР),$$

де КСО – кінцевий систолічний об'єм ЛШ (мл);

$$КСІ=КСО/Стіла,$$

де КСІ - індекс кінцевого систолічного об'єму ЛШ (мл/м²),

Стіла – площа поверхні тіла, розрахована за формулою

$$Стіла=вага^{0,432} \cdot зріст^{0,725} \cdot 0,007183(м^2);$$

$$КДО=7 \cdot КДР^3 / (2,4 + КДР),$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (мл);

$$КДІ=КДО/Стіла,$$

де КДІ - індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (мл/м²);

$$УО=КДО-КСО,$$

де УО - ударний об'єм (мл);

$$УІ=УО/Стіла,$$

де УІ - ударний індекс (мл/м²);

$$ФВ=УО/КДО,$$

де ФВ - фракція викиду ЛШ (%);

$$ВТС=(ТЗСЛШ+ТМШП)/КДР,$$

де ВТС - відносна товщина стінки лівого шлуночка.

Маса міокарда лівого шлуночка розраховувалась за загальноприйнятою формулою ASE:

$$ММЛШ=1,04 \cdot [(КДР+ТЗСЛШ+ТМШП)^3 - КДР^3] - 13,6,$$

де ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка;

$$іММЛШ=ММЛШ/зріст^{2,7},$$

де іММЛШ - індекс маси міокарда лівого шлуночка (г/м^{2,7});

зріст^{2,7} – зріст, см у ступені 2,7 (г/м^{2,7});

$$іОЛП=ОЛП/Стіла,$$

де іОЛП – індекс об'єму лівого передсердя (мл/м²),

ОЛП – об'єм лівого передсердя (мл).

Гіпертрофію лівого шлуночка за результатами ехокардіографії у чоловіків діагностували з урахуванням індексу ММЛШ до зросту^{2,7}, критерієм у цьому випадку вважали показник вище 50 г/м^{2,7} у відповідності з клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018) [150].

Визначали різні типи ремоделювання ЛШ, використовувались класифікацію А. Ganaу (1992). Концентричне ремоделювання визначали при нормальному показнику іММЛШ та значенні ВТС більше 0,42. Концентричну ГЛШ діагностували, якщо іММЛШ відповідав вищезазначеним критеріям гіпертрофії при ВТС \geq 0,42, ексцентричну – при ВТС $<$ 0,42. Керувалися Рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії, 2016

[162].

Стан систолічної функції міокарду лівого шлуночка визначали за показником фракції викиду ЛШ (ФВЛШ). Фракцію викиду ЛШ і, відповідно, систолічну функцію ЛШ вважали збереженими, якщо показник ФВЛШ становив $\geq 40\%$, та зниженими у разі ФВЛШ менше 40% (згідно Рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017)) [155].

Діастолічну функцію лівого шлуночка у ході ехокардіографії досліджували шляхом вивчення показників трансмітрального кровотоку (ТМК) із застосуванням імпульсно-хвильового та тканинного доплерівських режимів з апікального доступу. Вивчали наступні показники:

- швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с);
- швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, м/с);
- співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А,);
- час раннього діастолічного наповнення ЛШ (Te, мс);
- час пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Та, мс);
- час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT, мс);
- час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT, мс);
- швидкість руху мітрального кільця в діастолу (E', мс).

Діагностували діастолічну дисфункцію (ДД) ЛШ та визначали її ступінь за показниками трансмітрального кровотоку керуючись Рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії, 2016 [162], а також, враховували Рекомендації по оцінці діастолічної функції лівого шлуночка Американського та Європейського товариств з ехокардіографії, 2016 [7, 89]. Згідно цих рекомендацій, визначали наступні варіанти порушень діастолічної функції ЛШ:

I ступінь ДД (з нормальним тиском у ЛП) - $E/A \leq 0,8$ та $E \leq 0,5$ м/с;

II ступінь ДД (з підвищеним тиском у ЛП) – 1й варіант: $E/A \leq 0,8$ та $E >$

0,5 м/с;

2й варіант: $E/A = 0,8 - 2,0$

та не менше двох показників з трьох нижченаведених (або з двох доступних з нижченаведених показників)

- середнє $E/E' > 14$;
- швидкість регургітації на тристулковому клапані $> 2,8$ м/с;
- індексований ОЛП > 34 мл/м².

При наявності тільки одного критерію вважали неможливим визначити діастолічну дисфункцію та тиск у ЛП, при відсутності усіх критеріїв визначали І ступінь ДД.

ІІІ ступінь ДД (з підвищеним тиском у ЛП) – $E/A \geq 2,0$.

2.2.4. Методи математичної обробки результатів дослідження

Усі отримані у ході дослідження дані впорядковували у вигляді первинних електронних таблиць з використанням пакету Microsoft Excel. Математична обробка виконувалась на персональному комп'ютері з використанням стандартних статистичних пакетів STATISTICA 12 та SPSS.

У ході математичної обробки отриманих проводили:

1. розрахунок первинних статистичних показників;
2. оцінку варіанту розподілу показників;
3. виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками;
4. встановлення взаємозв'язку між перемінними за допомогою параметричного (кореляція Пірсона) та непараметричного (кореляція Спірмена) кореляційного аналізу;
5. однофакторний регресійний аналіз.

Також застосовували:

1. аналіз таблиць спряженості;
2. метод дисперсійного аналізу (ANOVA);
3. метод дискримінантного аналізу;
4. метод логістичної регресії;

5. аналіз ROC – кривих;
6. кластерний аналіз методом K-середніх.

Кількісні показники представлені у вигляді середнього арифметичного (M) з похибкою середнього арифметичного значення (m).

У ході статистичного аналізу для показників, які розподілялися за законом нормального розподілу, використовували параметричні методи (t-критерій Стьюдента (t) для незв'язаних та зв'язаних вимірювань, дисперсійний аналіз, кореляцію Пірсона); для оцінки показників, розподілення яких не відповідало закону нормального розподілу, застосовували непараметричні методи (критерій U –Манна - Уїтні, кореляцію Спірмена).

Для номінальних змінних (шкали найменувань) аналіз проводився за таблицями спряженості з урахуванням критерію χ^2 -Пірсона.

При визначенні межового рівня показників застосовували метод логістичної регресії та аналіз ROC – кривих. Також при визначенні межового рівня встановлювали чутливість та специфічність створених моделей [167, 180].

Дані, отримані у ході визначення однонуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1, аналізували із застосуванням програмного калькулятора "Випадок–контроль" (http://gen-expert.ru/calculator_or.php). Визначали відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних групах рівновазі Харді–Вайнберга. У процесі аналізу розраховували відношення шансів (OR), при цьому результат $OR=1$ розглядався як відсутність асоціації (відсутність зв'язку з патологією), $OR>1$ – як позитивна асоціація (свідчення підвищеного ризику виникнення патології), $OR<1$ – як негативна асоціація (свідчення зниженого ризику виникнення патології).

РОЗДІЛ 3

ПЛАЗМОВИЙ РІВЕНЬ sST2 ТА ПОШИРЕНІСТЬ SNP rs950880 ГЕНА IL1RL1 У ЧОЛОВІКІВ БЕЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, МЕШКАНЦІВ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

На тепер відомо, що sST2 є важливим компонентом кардіопротекторного механізму системи IL-33/ST2, яка задіяна у процесах формування гіпертрофії та фіброзу міокарда при серцево-судинних захворюваннях. Низка експериментальних та клінічних досліджень показали, що концентрація sST2 у плазмі крові може до певної міри відображати налаштованість на патологічне ремоделювання міокарду, у тому числі, з порушенням його функції [95, 97, 98? 111]. Разом з тим, варто враховувати, що міжіндивідуальна мінливість рівня sST2 у плазмі крові приблизно на 43% визначається генетичними факторами [71]. З огляду на це, доцільно дослідити плазмовий рівень sST2 у чоловіків без серцево-судинних захворювань, особливо з урахуванням генетичної складової його продукції, з метою визначення можливих тенденцій у продукції sST2 у зв'язку з структурно-функціональними показниками стану серця. За літературними даними подібні дослідження щодо sST2 не проводилися серед здорових осіб.

3.1 Характеристика групи контролю

До групи контролю увійшли 70 чоловіків, середній вік $48,82 \pm 0,78$ р., у яких за результатами розпитування, детального аналізу амбулаторних карт, обстеження із використанням стандартних клінічних, лабораторних, інструментальних методів не виявлено ознак будь-яких захворювань серцево-судинної системи та які відповідали критеріям виключення та включення у дослідження. За параметрами конституції середній ІМТ у цій групі становив $24,78 \pm 0,36$ кг/м². Серед чоловіків групи контролю переважають особи без ожиріння: осіб з нормальною масою тіла 29 (41,43%), з надмірною масою – 33

(47,14%), з ожирінням I ст. – 8 (11,43%). Абдомінальне ожиріння визначалося приблизно у третини - у 25 чоловіків (35,71%). Палили або палять на момент обстеження 29 чоловіків (41,42%). Обтяжену щодо кардіоваскулярних захворювань спадковість мали 22 особи (31,43%).

Основні показники системної та внутрішньо серцевої гемодинаміки у чоловіків групи контролю представлені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Показники системної та внутрішньо серцевої гемодинаміки у групі контролю (M±m)

Показник	Група контролю (n=70)
САТ, мм рт. ст.	120,93±1,02
ДАТ, мм рт. ст.	75,50±0,94
КДР, см	4,40±0,03
КСР, см	2,84±0,03
ТЗСЛЖ, см	0,94±0,01
ТМШП, см	0,93±0,01
ВТС, ум.од.	0,41±0,004
іММЛШ, г/м ^{2,7}	34,41±0,92
КДІ, мл/м ²	45,31±0,91
КСІ, мл/м ²	15,91±0,43
УІ, мл/м ²	29,40±0,83
ФВ, %	64,44±0,87
іОЛП, мл/м ²	21,65±0,69
ЛП, см	3,17±0,05
Е, м/с	0,75±0,01
Е/А, ум.од.	1,52±0,04

У групі контролю 19 осіб (27,14%) мали оптимальний рівень АТ, 31 чоловік (44,29%) – нормальний рівень АТ, 20 осіб (28,57%) – високий

нормальний рівень АТ. За отриманими даними морфометричні показники міокарда та параметри системної та внутрішньо серцевої гемодинаміки у чоловіків групи контролю знаходяться у межах загально визнаних нормативних показників для даної вікової групи [162].

У вказаній віковій групі показники САТ та ДАТ позитивно корелювали з масою тіла та ІМТ (табл. 3.2). Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між кінцево-діастолічним та кінцево-систоличним розмірами ЛШ і масою та площею поверхні тіла. Кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний індекси позитивно пов'язані з площею поверхні тіла, а КДІ додатково позитивно корелює з масою тіла та зростом. Величина іММЛШ достовірно позитивно пов'язана з масою тіла, зростом, ІМТ та площею поверхні тіла.

Таблиця 3.2

Результати кореляційного аналізу показників системної та внутрішньо серцевої гемодинаміки у чоловіків групи контролю, (R)

Показник	Вік	Маса тіла	Зріст	ІМТ	Площа пов. тіла
1	2	3	4	5	6
САТ	-	R=+0,23 p=0,022	-	R=+0,28 p=0,040	-
ДАТ	-	-	-	R=+0,20 p=0,043	-
КДР	-	R=+0,31 p=0,002	R=+0,25 p=0,012	-	R=+0,35 p=0,000
КСР	-	R=+0,21 p=0,038	-	-	R=+0,21 p=0,036
КДІ	-	R=+0,30 p=0,000	R=+0,24 p=0,015	-	R=+0,34 p=0,000
КСІ	-	-	-	-	R=+0,21 p=0,048

1	2	3	4	5	6
iММЛШ	-	R=+0,37 p=0,000	R=+0,22 p=0,026	R=+0,23 p=0,021	R=+0,39 p=0,000
Tdec	-	-	R=+0,20 p=0,040	-	-
IVRT	-	-	R=+0,20 p=0,000	-	R=+0,20 p=0,040
E	R=+0,33 p=0,001	-	-	-	-

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

Аналіз трансмітрального кровопотоку показав, що величини показників Tdec та IVRT можуть суттєво збільшуватись у чоловіків вищого зросту (див. табл. 3.2). Пікова швидкість наповнення ЛШ на початку діастолі E позитивно корелює з віком. Слід зауважити, що у ході аналізу виявлені переважно слабкі та помірні кореляційні зв'язки.

Величини інших показників з віком суттєво не змінювалися. Отримані результати відповідають даним інших дослідників відносно практично здорових осіб вказаної вікової групи [162].

3.2. Рівень sST2 у плазмі крові чоловіків без серцево-судинних захворювань

Визначення плазмової концентрації стимулюючого фактору росту sST2 може допомогти оцінити налаштованість системи IL-33/ST2 на кардіопротекцію, тому важливо уявляти, який рівень пептиду характерний для осіб без серцево-судинних захворювань. Рівень sST2 у плазмі крові у осіб контрольної групи складає $22,14 \pm 0,86$ нг/мл. Отримані нами результати наближені до даних інших

авторів. Разом з тим, знайдені достовірні відмінності у концентрації sST2 у плазмі крові практично здорових осіб в залежності від статі [27, 171]. Отже, перш ніж пропонувати sST2 як діагностичний інструмент у кардіології, необхідно дослідити патогенетично обумовлені особливості продукції пептиду.

У ході кореляційного аналізу встановлено, що плазмовий рівень sST2 чоловіків без серцево-судинних захворювань достовірно не корелює ні з віком, ні з антропометричними параметрами, зокрема, ІМТ, ні з показниками функції нирок (табл. 3.3) у чоловіків без серцево-судинних захворювань. Також не було знайдено кореляцій плазмової концентрації пептиду з параметрами системної чи внутрішньо-серцевої гемодинаміки (див. табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Результати кореляційного аналізу плазмового рівня sST2 та антропометричних параметрів, показників внутрішньо серцевої та системної гемодинаміки (група контролю), (R)

Показник	R	p
1	2	3
Вік	-0,09	0,30
Зріст	+0,01	0,93
Маса тіла	+0,03	0,71
ІМТ	+0,06	0,46
ШКФ	-0,05	0,54
САТ	+0,13	0,29
ДАТ	+0,06	0,52
КДР	+0,08	0,49
КСР	+0,01	0,96
ТЗСЛШ	+0,12	0,33
ТМШП	+0,04	0,76
ВТС	-0,06	0,61

1	2	3
iММЛШ	+0,08	0,49
КДІ	+0,02	0,85
КСІ	-0,05	0,69
УІ	+0,07	0,54
ФВ	+0,05	0,71
ЛП	-0,05	0,65
Е/А	-0,08	0,53
IVRT	-0,15	0,23
ШКФ	-0,06	0,63

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

На наступному етапі проаналізовано рівень sST2 у чоловіків контрольної групи з різним ІМТ. Встановлено, що рівень пептиду у осіб з ожирінням достовірно не відрізняється від показника у чоловіків з нормальною масою тіла (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Концентрація sST2 у плазмі крові чоловіків групи контролю у залежності від ІМТ, (M±m)

Групи	Рівень, нг/мл
1. Особи без ожиріння (n=62)	22,17±0,93
2. Особи з ожирінням (n=8)	21,95±2,25
P	≥0,05

Отже, отримані дані підтверджують результати інших авторів, які вказують, що концентрація sST2 у плазмі крові не міняється у зв'язку з віком, станом функції нирок, не залежить від маси тіла чи інших антропометричних параметрів, що робить пептид добре відтворюваним біомаркером для різних

категорій пацієнтів.

Було проаналізовано показники рівня sST2 у осіб з різними категоріями АТ у межах нормального (табл. 3.5). Достовірних відмінностей не знайдено.

Таблиця 3.5

Рівень sST2 у плазмі крові чоловіків групи контролю з різним ступенем АГ, (M±m)

Групи	Рівень sST2, нг/мл
1. Особи з оптимальним АТ (n=19)	22,07±1,72
2. Особи з нормальним АТ (n=31)	21,25±1,34
3. Особи з високим нормальним АТ (n=20)	23,60±1,48
p<0,05	-

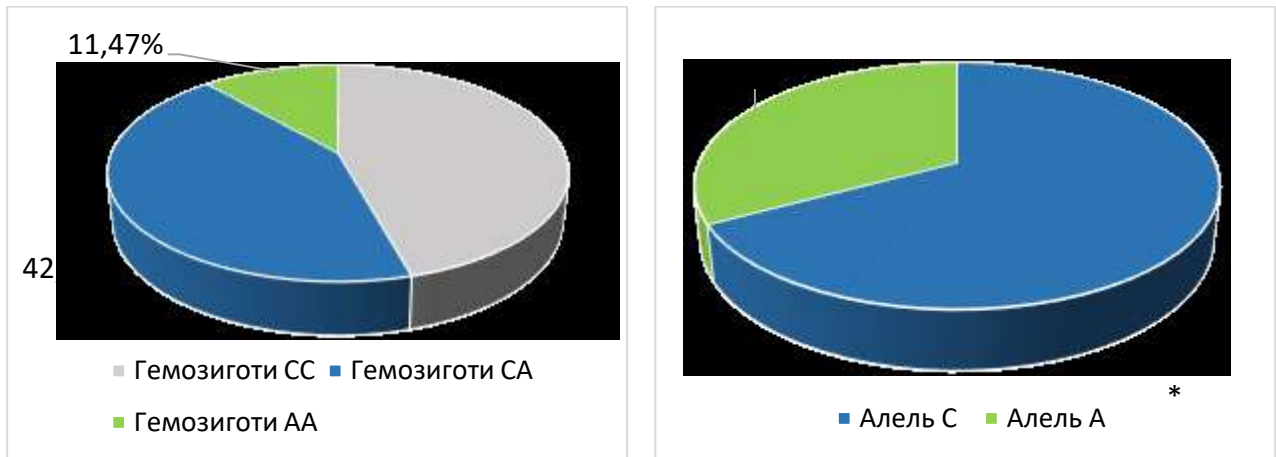
Таким чином, рівень sST2 у плазмі крові чоловіків без серцево-судинних захворювань за нашими даними не корелює з антропометричними чи віковими параметрами, функцією нирок, тому пептид може бути добре відтворюваним стабільним біомаркером у панелі дослідження стану серцево-судинної системи.

3.3. Поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, мешканців Вінницької області

Проаналізовано поширеність поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків без серцево-судинних захворювань. Встановлено, що у контрольній групі достовірно частіше зустрічається алель С – 67,14%, носіїв алелю А удвічі менше – 32,86% (рис. 3.1). При цьому варіант генотипу СС знайдено у 32 осіб (45,72%), варіант генотипу СА – у 30 чоловіків (42,86%), варіант АА – у 8 осіб (11,42%). Отже, у чоловіків без серцево-судинних захворювань достовірно рідше визначають варіант генотипу АА та алель А.

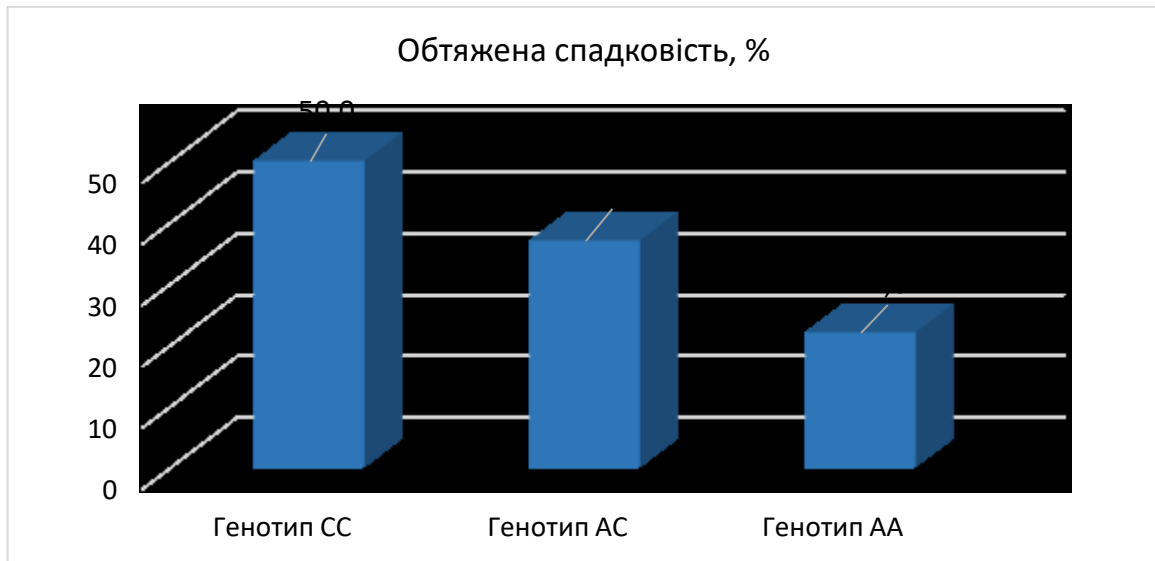
Наступним кроком проаналізували поширеність однонуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 серед учасників групи контролю у зв'язку з

обтяженою щодо серцево-судинних захворювань спадковістю. Результати представлені на рис. 3.2.



Примітка. * - відмінність достовірна, $p < 0,05$.

Рис. 3.1. Поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, мешканців Вінницької області, (%).



Примітка. * - відмінності достовірні у порівнянні з гомозиготами CC, $p < 0,05$.

Рис. 3.2 Розподіл чоловіків з обтяженою спадковістю серед носіїв різних варіантів генотипу SNP rs950880 гена IL1RL1 у групі контролю.

Виявилось, що серед гомозигот AA осіб з обтяженою спадковістю найменше.

3.4. Плазмовий рівень sST2 у носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 у групі контролю

Синглонуклеотидний поліморфізм rs950880 гена IL1RL1, за даними низки дослідників, асоціюється з варіабельністю рівня sST2 у плазмі крові [51, 71]. Тому на наступному етапі аналізували плазмову концентрацію пептиду у зв'язку поліморфізмом rs950880. Встановлено, що серед чоловіків групи контролю гомозиготи AA мають достовірно меншу концентрацію пептиду у плазмі крові, у порівнянні з гомозиготами CC ($p < 0,05$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Рівень sST2 у плазмі крові чоловіків контрольної групи носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1, ($M \pm m$).

Групи	Рівень sST2, нг/мл ($M \pm m$)
1. Гомозиготи CC (n=32)	23,34±1,22
2. Гетерозиготи CA (n=30)	21,94±1,47
3. Гомозиготи AA (n=8)	18,13±0,85
$p < 0,05$ або * $p < 0,01$	p_{3-1}

Отже, можна очікувати, що гомозиготи AA, маючи нижчий рівень продукції sST2, з огляду на фізіологію системи IL-33/ST2, мають і меншу ймовірність розвитку гіпертрофії чи фіброзу міокарду у разі виникнення серцево-судинної патології.

3.5 Структурно-функціональний стан міокарда у чоловіків групи контролю, мешканців Вінниччини, у зв'язку з SNP rs950880 гена IL1RL1

Враховуючи описані вище відмінності плазмової концентрації sST2 у носіїв різних варіантів генотипу rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків без серцево-судинної патології, мешканців Вінниччини, вивчили у них показники

структури та функції серця. Результати наведені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Структурно-функціональні параметри серця у чоловіків контрольної групи, носіїв SNP rs950880 гена IL1RL1, (M±m, %).

Показники	1. Гомозиготи CC (n=32)	2. Гетерозиготи CA (n=30)	3. Гомозиготи AA (n=8)	p<0,05
1	2	3	4	5
САТ, мм р.т.ст.	121,17±1,48	122,11±1,57	119,38±3,20	-
ДАТ, мм р.т.ст.	75,63±1,36	75,17±1,45	76,25±3,37	-
КДР, см	4,41±0,06	4,38±0,05	4,50±0,09	-
КСР, см	2,83±0,04	2,84±0,05	2,82±0,08	-
ТЗСЛШ см	0,95±0,01	0,93±0,02	0,96±0,03	-
ТМШП, см	0,92±0,01	0,94±0,01	0,95±0,03	-
ВТС, ум. од.	0,43±0,01	0,43±0,01	0,42±0,01	-
КДІ, мл/м ²	44,43±1,50	46,15±1,33	45,86±1,64	-
КСІ, мл/м ²	15,29±0,58	16,25±0,78	17,10±0,38	-
УІ, мл/м ²	29,14±1,36	29,86±1,24	28,76±1,64	-
iММЛШ, г/м ^{2,7}	33,22±1,34	35,22±1,52	35,74±1,88	-
ФВ, %	64,79±1,15	64,91±1,54	61,25±1,99	-
Е, м/с	0,76±0,04	0,73±0,02	0,73±0,02	-
Е/А, ум.од.	1,52±0,06	1,53±0,06	1,55±0,12	-
ЛП, см	3,25±0,08	3,28±0,06	3,36±0,11	-
iОЛП, мл/м ²	27,65±0,69	27,85±0,53	28,58±0,92	-

Визначено, що наявність алельного SNP rs950880 не відображається на структурно-функціональних параметрах серця у чоловіків групи контролю. Усі показники знаходяться у межах норми та не відрізняються достовірно у носіїв

різних варіантів генотипу. Хоча існують обумовлені генетично особливості плазмової концентрації sST2, однак, вони не реалізуються у будь-які зміни структури чи функції серця у здорових осіб.

Отже, плазмова концентрація sST2 у чоловіків групи контролю не залежить від віку, антропометричних даних, функції нирок. При вивченні поширеності SNP rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, мешканців Вінниччини, встановлено, що гомозиготи AA та носії алелю A зустрічаються достовірно рідше, ніж носії інших варіантів генотипу чи алелю C. У групі чоловіків гомозигот AA достовірно менше осіб з обтяженою щодо серцево-судинних захворювань спадковістю. Також, визначили, що у гомозигот AA реєструється достовірно нижчий рівень sST2 у плазмі крові, що потенційно може створювати більш вигідні умови кардіопротекції у носіїв даного варіанту генотипу. Разом з тим, параметри структури та функції серця, рівень АТ у чоловіків без серцево-судинних захворювань не мають відмінностей у зв'язку з SNP rs950880 гена IL1RL1.

Основні положення розділу відображені у публікаціях : [12, 153, 154]

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ ТА РІВЕНЬ sST2 У ЧОЛОВІКІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ

Одним із основних органів-мішеней при есенціальній гіпертензії є міокард лівого шлуночка, саме формування гіпертрофії лівого шлуночка визначає перебіг захворювання у великій когорти пацієнтів: є важливою складовою при визначенні кардіоваскулярного ризику, відправною точкою розвитку серцевої недостатності у гіпертензивних пацієнтів [20, 36, 44, 126]. Тому вивчення можливих передумов формування ураження серця при ЕГ, у тому числі генетичних та гуморальних, створює додаткові можливості для вчасної діагностики, прогнозування перебігу вказаних змін, дозволяє персоніфікувати діагностичні та терапевтичні стратегії. З огляду на це, вивчення особливостей роботи системи IL-33/ST2 за показниками рівня sST2 у плазмі крові у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості, з різними варіантами ремоделювання серця дозволить визначити діагностичний потенціал sST2 як біомаркера .

4.1. Дані анамнезу та результати клінічного обстеження хворих з есенціальною гіпертензією різної тяжкості

Для вирішення сформульованих вище завдань було обстежено 150 чоловіків з підтвердженою ЕГ (середній вік $50,17 \pm 0,48$ р.), мешканців Вінниччини. У 50 осіб діагностовано неускладнену ЕГ, у 50 чоловіків – асимптомну ЕГ, 50 осіб мали ЕГ, ускладнену ХСН ІА стадії (критерії включення/виключення описані у відповідному розділі).

Групи дослідження були репрезентативні за середнім значенням показників віку та зросту, що видно з даних табл. 4.1. Як бачимо, за цими показниками група контролю та основна група дослідження достовірно не відрізнялася від групи контролю. Разом з тим, хворі на ЕГ мали достовірно вищі

показники маси та ІМТ у порівнянні з групою контролю (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Особливості клінічних даних груп дослідження (M±m), %

Показник	1. Група контролю (n=70)	2. Група ЕГ (n=150)	p
Вік, роки	48,82±0,78	50,17±0,48	≥0,05
Зріст, м	1,76±0,07	1,75±0,06	≥0,05
Маса тіла, кг	79,71±1,23	84,45±1,69	<0,05
ІМТ, кг/м ²	24,78±0,36	27,07±0,30	<0,05
Нормальна маса тіла	41,43% (29)	29,33% (44)	<0,05
Надмірна маса тіла	47,14% (33)	40,67% (61)	≥0,05
I ступінь ожиріння	11,43% (8)	26,00% (39)	<0,05
II ступінь ожиріння	0	4,00%(6)	-
Абдомінальне ожиріння	35,71% (25)	50,00% (75)	<0,05
Паління	41,42% (29)	51,33% (77)	≥0,05
Обтяжена спадковість	31,34% (22)	56,00% (84)	<0,01
Креатинін, мкмоль/л	85,24±1,26	86,23±0,93	≥0,05
ШКФ, мл/хв	105,06±2,53	107,59±1,76	≥0,05
Знижена ШКФ	0	3,17% (7)	-

Чоловіків з нормальною масою тіла достовірно більше серед практично здорових. Особи з надлишковою масою тіла зустрічаються практично з однаковою частотою обох групах. Чоловіків з ожирінням I та II ступеня достовірно більше серед хворих на ЕГ. У контрольній групі осіб з II ступенем ожиріння не виявилось. Абдомінальне ожиріння також частіше діагностували серед пацієнтів з ЕГ (див табл. 4.1). Ці результати можна вважати досить закономірними, адже відомо, що поширеність артеріальної гіпертензії серед осіб з ожирінням суттєво більша, ніж серед осіб з нормальною масою тіла [110, 120].

Аналізуючи дані опитування учасників дослідження, встановили, що кількість чоловіків, які палять або мали статус курця в анамнезі в обох групах суттєво не відрізняється. Осіб з обтяженою щодо кардіоваскулярних захворювань спадковістю у групі ЕГ достовірно більше (див. табл. 4.1).

Закономірно, що середні значення систолічного та діастолічного тиску були достовірно вищі у осіб з основної групи у порівнянні з групою контролю. Середні показники плазмового рівня креатиніну у пацієнтів з ЕГ достовірно не відрізняються від таких у практично здорових осіб. Разом з тим, серед пацієнтів з ЕГ 3,17% хворих мали знижений рівень ШКФ (7 хворих з ЕГ, ускладненою ХСН II А ст.).

Отже, серед хворих на ЕГ у порівнянні з практично здоровими чоловіками відповідного віку загалом переважають особи з більшим ІМТ та ожирінням I-II ступеня, також достовірно більше осіб з абдомінальним ожирінням.

Оскільки в подальшому аналіз отриманих даних проводиться з розподілом хворих з ЕГ на групи в залежності від ступеня тяжкості, доцільно вивчити вікові та антропометричні характеристики цих груп у порівняльному аспекті (табл. 4.2). Встановлено, що додаткові групи дослідження репрезентативні за віком. Пацієнти з ЕГ різної тяжкості не відрізняються достовірно за зростом, однак знайдені відмінності за показниками маси тіла та ІМТ. У групі хворих з ускладненою ЕГ ці показники виявилися значимо вищими у порівнянні з пацієнтами з неускладненою та асимптомною ЕГ та групою контролю (див. табл. 4.2).

Цікаво, що поширення осіб з надмірною масою тіла у групі контролю та серед хворих з ЕГ різної тяжкості достовірно не відрізняється. Проте, саме у групі з ускладненою ЕГ найменше хворих з нормальною масою тіла та найбільше пацієнтів з ожирінням, особи з II ступенем ожиріння виявлені тільки у цій групі. Абдомінальна ожиріння також частіше зустрічається у пацієнтів з ускладненою ЕГ. І за нашими результатами, і за даними літератури можна зробити висновок, що ожиріння суттєво обтяжує перебіг ЕГ.

Вікові та антропометричні показники груп дослідження (M±m), %

Показник	1. Група контролю (n=70)	2. Група неускладненої ЕГ. (n=50)	2. Група асимптомної ЕГ (n=50)	4. Група ЕГ, ускладненої ХСН ІІА ст. (n=50)	p<0,05 або *p<0,01
Вік, р	48,82±0,78	49,46 ±0,81	49,20±0,84	50,86±0,81	-
Зріст, м	1,76±0,07	1,76±0,06	1,74±0,06	1,74±0,05	-
Маса тіла, кг	79,71±1,23	78,20±1,29	82,28±1,64	86,98±1,34	*p ₄₋₁ *p ₄₋₂ *p ₄₋₃
ІМТ, кг/м ²	24,78±0,36	25,75±0,48	26,73±0,49	28,75±0,51	*p ₄₋₁ *p ₄₋₂ *p ₄₋₃
Нормальна маса тіла	41,43% (29)	38,00% (19)	36,00% (18)	14,00% (7)	*p ₄₋₁ *p ₄₋₂ p ₄₋₃
Надмірна маса тіла	47,14% (33)	44,00% (22)	40,00% (20)	38,00% (19)	-
I ступінь ожиріння	11,43% (8)	18,00% (9)	24,00% (12)	36,00% (18)	*p ₃₋₁ *p ₄₋₁ p ₄₋₂
II ступінь ожиріння	0	0	0	12,00% (6)	-
Абдомінальне ожиріння	35,71% (25)	36% (18)	48,00% (24)	66,00% (33)	*p ₄₋₁ *p ₄₋₂ p ₄₋₃

4.2. Показники системної гемодинаміки, структурно-функціональний стан серця у чоловіків, хворих на ЕГ різної тяжкості

Проаналізували показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки, параметри серця за даними ехокардіографії в групі контролю та серед хворих з ЕГ (табл. 4.3). Закономірно, що середні значення систолічного та діастолічного тиску були достовірно вищі у осіб з основної групи у порівнянні з групою контролю. Ехокардіографічні параметри лівого шлуночка, зокрема, кінцеві діастолічні та систолічні його розміри та об'єми, товщина стінок та іММЛШ, а також розміри лівого передсердя були достовірно вищими у групі ЕГ. Значення показників ФВ, швидкості E та E/A були достовірно вищими у групі контролю (див. табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники структурного стану лівого шлуночка та внутрішньо серцевої гемодинаміки у обстежуваних чоловіків, (M±m)

Показник	Група контролю (n=70)	Група ЕГ (n=150)	p
1	2	3	4
САТ, мм рт. ст.	120,93±1,02	156,49 ±1,05	<0,01
ДАТ, мм рт. ст.	75,50±0,94	98,12±0,57	<0,01
КДР, см	4,40±0,03	5,0±0,05	<0,01
КСР, см	2,84±0,03	3,54±0,06	<0,01
ТЗСЛЖ, см	0,94±0,01	1,14±0,19	<0,01
ТМШП, см	0,93±0,01	1,15±0,02	<0,01
ВТС, ум.од.	0,41±0,004	0,46±0,005	<0,01
іММЛШ, г/м ^{2,7}	34,41±0,92	61,45±2,13	<0,01
КДІ, мл/м ²	45,31±0,91	59,78±1,39	<0,01
КСІ, мл/м ²	15,91±0,43	27,79±1,13	<0,01
УІ, мл/м ²	29,40±0,83	32,98±0,60	<0,05

1	2	3	4
ФВ, %	64,44±0,87	55,74±0,88	<0,01
iОЛП, мл/м ²	21,65±0,69	32,73±0,44	<0,01
ЛП, см	3,17±0,05	3,85±0,05	<0,01
Е, м/с	0,75±0,01	0,57±0,01	<0,01
Е/А, ум.од.	1,52±0,04	1,13±0,04	<0,01

На наступному етапі провели аналіз параметрів системної та внутрішньо серцевої гемодинаміки, даних ехокардіографічного обстеження хворих з ЕГ різної тяжкості. Встановлено, що середній рівень систолічного та діастолічного АТ найнижчий у групі хворих з неускладненою ЕГ (табл. 4.5). Загалом, серед хворих 65 осіб (43,33%) мали 1 ступінь АГ, 68 осіб (45,33%) – 2 ступінь АГ, і всього у 17 чоловіків (11,34%) виявлено 3 ступінь АГ (табл. 4.4) У групі пацієнтів з неускладненою ЕГ переважають хворі з АГ 1 ст. - 39 осіб (78,00%), хворих з АГ 2 ст. та 3 ст. – у 10 (20,00%) та 1 (2,00%) особи відповідно. Серед пацієнтів з асимптомною ЕГ переважна більшість - 23 особи (46,00%) - мали АГ 2 ст., 18 пацієнтів (36,00%) – АГ 1 ст. та 9 хворих (18,00%) з АГ 3 ст. У групі хворих з ускладненою ЕГ також переважали пацієнти з АГ 2 ст. - 35 осіб (70,00%), 8 осіб (16,00%) мали АГ 1 ст., 7 хворих (14,00%) – АГ 3 ст.

Структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків з ЕГ також суттєво різнилися в залежності від тяжкості захворювання (див. табл. 4.5). За результатами ехокардіографії мінімальні зміни у структурі та функції міокарду ЛШ зареєстровані серед пацієнтів з неускладненою ЕГ. У цій групі спостерігалися найнижчі показники розмірів та об'ємів ЛШ, товщини його стінок, зареєстровано найменший iММЛШ. Також, у пацієнтів з неускладненою ЕГ зафіксовано найменші розміри та індексований об'єм ЛП, при цьому найвищий показник ФВ ЛШ, що можна вважати свідченням достатньої систолічної функції міокарда. Показники, що характеризують діастолічну функцію серця, у хворих з неускладненою ЕГ переважно відповідають

нормальному типу наповнення ЛШ (див. табл. 4.5). Варто відмітити, що більшість показників структури та функції серця за даними ехокардіографії у пацієнтів цієї групи відповідають віковим нормам.

Таблиця 4.4

Частота різних ступенів АГ у хворих з ЕГ різної тяжкості, %

Показник	1. Група неускладненої ЕГ (n=50)	2. Група асимптомної ЕГ (n=50)	3. Група ЕГ, ускладненої ХСН IIA ст. (n=50)	p<0,05 або *p<0,01
1. Хворі з АГ I ступеня (n=65)	78,00% (39)	36,00% (18)	16,00% (8)	*p ₂₋₁ * p ₃₋₁ * p ₃₋₂
2. Хворі з АГ II ступеня (n=68)	20,00% (10)	46,00% (23)	70,00% (35)	*p ₂₋₁ * p ₃₋₁ p ₃₋₂
3. Хворі з АГ III ступеня (n=17)	2,00% (1)	18,00% (9)	14,00% (7)	*p ₂₋₁ * p ₃₋₁
p<0,05 або *p<0,01	*p ₂₋₁ * p ₃₋₁ * p ₃₋₂	p ₃₋₁ * p ₃₋₂	*p ₂₋₁ * p ₃₋₂	*p ₂₋₁ * p ₃₋₁ * p ₃₋₂

Таблиця 4.5

Показники структурного стану лівого шлуночка та внутрішньосерцевої гемодинаміки у чоловіків, хворих на ЕГ різної тяжкості, (M±m)

Показник	1. Група неускладненої ЕГ (n=50)	2. Група асимптомної ЕГ (n=50)	3. Група ЕГ, ускладненої ХСН IIA ст. (n=50)	p<0,05 або *p<0,01
1	2	3	4	5
САТ, мм рт.ст	145,50±1,14	159,200±1,84	164,78±1,13	*p ₂₋₁ * p ₃₋₁ * p ₃₋₂
ДАТ, мм рт.ст	93,80±0,75	99,96±1,02	100,60±0,87	*p ₂₋₁ * p ₃₋₁
КДР, см	4,35±0,05	5,00±0,05	5,66±0,06	*p ₂₋₁ * p ₃₋₁ * p ₃₋₂

1	2	3	4	5
КСР, см	2,85±0,04	3,37±0,05	4,42±0,06	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂
ТЗСЛЖ, см	0,94±0,01	1,17±0,02	1,32±0,02	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂
ТМШП, см	0,92±0,01	1,19±0,02	1,33±0,02	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂
ВТС, ум.од.	0,43±0,01	0,47±0,01	0,47±0,01	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁
iММЛШ, г/м ²	33,68±1,22	61,46±1,89	89,20±2,20	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂
КДІ, мл/м ²	44,63±1,28	58,74±1,91	75,96±2,10	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂
КСІ, мл/м ²	16,03±0,45	23,35±0,79	44,99±1,48	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂
УІ, мл/м ²	28,60±1,07	35,39±0,98	31,96±0,86	*p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
ФВ, %	63,49±0,87	60,12±1,08	43,62±0,77	*p ₃₋₁ *p ₃₋₂
ЛП, см	3,31±0,05	3,72±0,07	4,52±0,05	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂
iОЛП, мл/м ²	28,17±0,40	31,64±0,58	38,40±0,45	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂
Е, м/с	0,75±0,01	0,60±0,01	0,67±0,04	*p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
Е/А, ум.од.	1,48±0,03	0,74±0,05	1,18±0,06	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂

Разом з тим, стійке підвищення АТ уже на рівні 1 ступеня, асоціюється з певними змінами у міокарді, що розглядають у рамках концепції гіпертензивного серця. Свого часу було помічено, що зміни у ЛШ на тлі перевантаження чи під дією інших стимулів можна класифікувати за низкою геометричних типів, які мають відмінності у переважних механізмах формування та відрізняються за наслідками для пацієнтів [48, 127]. Автори виділили типи геометрії ЛШ, які натеper вважають класичними: концентричне ремоделювання, концентрична та ексцентрична гіпертрофія. До певної міри, вказані типи при АГ можна вважати послідовними етапами формування гіпертензивного серця. У рамках даного дослідження було встановлено, що на тлі стійкого підвищення АТ навіть до невисоких цифр у групі хворих з неускладненою ЕГ на фоні нормальних показників ехокардіографії майже половини хворих, у 24 пацієнтів (48,00%) сформувалися зміни, які відповідають концентричному ремоделюванню ЛШ.

Серед хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ, ускладненою ХСН ІІА ст.,

виявлено більш виражені ознаки гіпертензивного ремоделювання міокарда ЛШ, у тому числі, з порушенням його функції. Так середні значення показників, що характеризують розміри та об'єми ЛШ, товщину його стінок та масу, достовірно вищі у осіб з тяжчим перебігом (див. табл. 4.5). Мінімальні зміни геометрії ЛШ у вигляді його концентричне ремоделювання серед пацієнтів з асимптомною ЕГ діагностовано лише у 4 осіб (8,00%). Гіпертензивне ремоделювання серця у цих пацієнтів представлено переважно гіпертрофією ЛШ, яка підтверджена результатами ехокардіографії у 43 осіб (86,00%). У всіх пацієнтів з ускладненою ЕГ наявна ГЛШ за даними ехокардіографії. Загалом серед хворих з асимптомною та ускладненою ЕГ достовірно переважали особи з концентричним варіантом ГЛШ (КГЛШ) – 70 чоловіків (70,00%), хворих з ексцентричною ГЛШ (ЕГЛШ) значно менше – 23 особи (23,00%) ($p < 0,05$).

Узагальнюючі дані про розподіл пацієнтів за типами геометрії ЛШ на різних стадіях ЕГ представлені у табл. 4.6. Як бачимо, у хворих з ЕГ переважно формується концентрична ГЛШ, разом з тим, відсоток пацієнтів з ЕГЛШ вищий серед хворих з ускладненою ЕГ.

Таблиця 4.6

Частота різних типів геометрії ЛШ у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості, %

Показник	1. Група неускладненої ЕГ (n=50)	2. Група асимптомної ЕГ (n=50)	3. Група ЕГ, ускладненої ХСН ІІА ст. (n=50)	$p < 0,05$ або $*p < 0,01$
1. Хворі з нормальною геометрією ЛШ (n=29)	52,00% (26)	6,00% (3)	0	$*p_{2-1}$
2. Хворі з КРЛШ (n=28)	48,00% (24)	8,00% (4)	0	$*p_{2-1}$
3. Хворі з КГЛШ (n=70)	0	76,00% (38)	64,00% (32)	-
4. Хворі з ЕГЛШ (n=23)	0	10,00% (5)	36,00% (18)	p_{3-2}
$p < 0,05$ або $*p < 0,01$	-	$*p_{3-1}$ $*p_{3-2}$ $2 *p_{4-3}$	$*p_{4-3}$	$*p_{2-1}$ $*p_{3-1}$ $*p_{3-2}$

Середні показники розмірів та об'ємів ЛП у хворих з неускладненою та асимптомною ЕГ знаходяться у межах норми та достовірно нижчі, ніж показники у групі пацієнтів з ускладненою ЕГ (див. табл. 4.4). У пацієнтів з ЕГ, ускладненою ХСН ІА ст., розміри та індексований об'єм ЛП перевищують норму, що, очевидно, є результатом більш виражених змін не тільки структури, але і функції ЛШ.

Дійсно, показники діастолічної функції у хворих з ЕГ різної тяжкості також достовірно відрізняються, причому, діастолічна дисфункція ЛШ у хворих з неускладненою ЕГ не зафіксована, у той час як серед пацієнтів з асимптомною та ускладненою ЕГ виявляється у переважній більшості – у 40 (90,00%) та 50 осіб (100%) відповідно.

У структурі порушень трансмітрального кровотоку домінували хворі з І ступенем діастолічної дисфункції - 50 хворих (50,00%), 35 (35,00%) пацієнтів мали ознаки ІІ ступеня діастолічної дисфункції, у 5 хворих (5,00%) визначено ІІІ ступінь діастолічної дисфункції. Розподіл пацієнтів за ступенем порушення діастолічної функції ЛШ на різних стадіях ЕГ представлені у табл. 4.7. Встановлено, що серед пацієнтів з асимптомною ЕГ переважали хворі з І ступенем ДД – 38 осіб (76,00%), а у групі з ускладненою ЕГ визначалася переважно ДД ІІ ступеня – 33 хворих (66,00%), усі пацієнти з ІІІ ступенем ДД мали ускладнений перебіг ЕГ.

Таким чином, серед пацієнтів з асимптомною ЕГ достовірно частіше реєструють початкові порушення діастолічної функції у вигляді ДД І ступеня, а формування ДД ІІ ступеня у хворих з ЕГ частіше асоціюється з розвитком ХСН. Глибокі порушення діастолічної функції серця, коли діагностують ДД ІІІ ступеня, у пацієнтів з ЕГ зустрічаються вкрай рідко

Середнє значення показника ФВ, що характеризує систолічну функцію ЛШ, достовірно не різнилося у хворих з неускладненою та асимптомною ЕГ, у групі ж з ЕГ, ускладненою ХСН ІА стадії, реєструвалися достовірно нижчі рівні ФВ ЛШ (див. табл. 4.5). У цій же групі виявлено 13 (22,00%) пацієнтів з ФВ менше 40%.

Відповідно до стратифікації ризику серед пацієнтів з ЕГ 34 особи (22,67%)

мали помірний серцево-судинний ризик, 57 осіб (38,00%) віднесені до категорії високого серцево-судинного ризику та 59 хворих (39,33%) - до групи дуже високого серцево-судинного ризику. Дані про розподіл пацієнтів за ступенем серцево-судинного ризику на різних стадіях ЕГ представлений у табл. 4.8.

Таблиця 4.7

Частота виявлення різних ступенів діастолічної дисфункції у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості, %

Показник	Група асимптомної ЕГ (n=50)	Група ЕГ, ускладненої ХСН ПА ст. (n=50)	p
1. Хворі з ДД I ступеня (n=40)	76,00% (38)	24,00% (12)	p<0,01
2. Хворі з ДД II ступеня (n=43)	20,00% (10)	66,00% (33)	p<0,01
3. Хворі з ДД III ступеня (n=7)	4,00% (2)	10,00% (5)	p≥0,05
p<0,05 або *p<0,01	*p ₂₋₁ *p ₃₋₁ *p ₃₋₂	*p ₂₋₁ p ₃₋₁ *p ₃₋₂	

Таблиця 4.8

Розподіл пацієнтів з ЕГ різної тяжкості за ступенем серцево-судинного ризику, %

Показник	1. Група неускладненої ЕГ (n=50)	2. Група асимптомної ЕГ (n=50)	3. Група ЕГ, ускладненої ХСН ПА ст. (n=50)	p<0,05 або *p<0,01
1. Хворі з помірним СС ризиком (n=34)	68,00% (34)	0	0	-
2. Хворі з високим СС ризиком (n=57)	32,00% (16)	82,00% (41)	0	*p ₂₋₁
3. Хворі з дуже високим СС ризиком (n=59)	0	18,00% (9)	100,00% (50)	*p ₃₋₂
p<0,05 або *p<0,01	*p ₂₋₁	*p ₃₋₂	-	

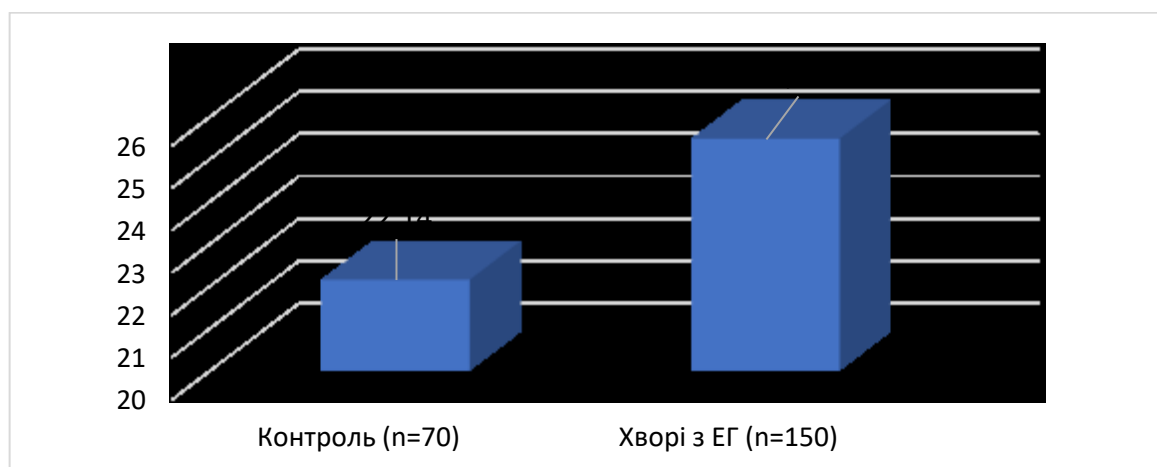
Отже, серед хворих з неускладненою ЕГ переважають особи з помірним серцево-судинним ризиком, а у групі пацієнтів з асимптомною та неускладненою ЕГ – з високим та дуже високим серцево-судинним ризиком відповідно.

4.3. Рівень sST2 у плазмі крові чоловіків з ЕГ різної тяжкості

Ступінь та напрямки ремоделювання серця у процесі перебігу ЕГ визначається цілою низкою різноманітних факторів – гемодинамічних, генетичних, нейрогуморальних. Особливий інтерес викликає пептид sST2 як можливий посередник розвитку гіпертрофії серця з одного боку, та специфічний біохімічний показник стану міокарда шлуночків. Отже, на наступному етапі дослідження продовжили аналізувати плазмову концентрацію sST2 у пацієнтів з ЕГ.

Встановлено, що рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ достовірно перевищує такий у групі контролю та становить $25,47 \pm 0,78$ нг/мл (рис. 4.1).

У ході аналітичного аналізу літературних даних щодо рівнів sST2 у плазмі крові різних категорій кардіологічних пацієнтів, зокрема, гіпертензивних хворих, знаходимо розмаїття результатів. Пропоновані різними авторами cut-of-point часто знаходяться у межах значень пептиду, характерних для здорових осіб. До того ж, було продемонстровано статеві відмінності плазмового рівня sST2.



Примітка. * - відмінності достовірні у порівнянні з групою контролю, $p < 0,05$.

Рис. 4.1. Плазмовий рівень sST2 у осіб групи контролю та групи ЕГ, нг/мл.

Тому на наступному етапі дослідження детально вивчали показники sST2 у зв'язку з різними структурно – функціональними змінами у серці гіпертензивних хворих.

Спочатку було проведено кореляційний аналіз плазмового рівня sST2 та вікових, антропометричних та показників стану функції нирок у групі чоловіків з ЕГ. Встановлено, що концентрація пептиду достовірно не корелює ні з віком ($R=-0,09$, $p \geq 0,05$), ні з конституціональними параметрами, зокрема, ІМТ ($R=+0,06$, $p \geq 0,05$). Проте, на відміну від групи контролю, знайдено слабку достовірну негативну кореляцію з показником ШКФ ($R=-0,018$, $p=0,03$). Причому, реалізується цей зв'язок за рахунок пацієнтів з ЕГ, ускладненою СІ ПА ст. ($R=-0,026$, $p=0,04$). Таким чином, у пацієнтів з ЕГ у поєднанні з ХСН II А рівень sST2, ймовірно, може модифікуватися станом функції нирок.

Проаналізовано концентрацію sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ у разі наявності ожиріння (табл. 4.9). Достовірних відмінностей не знайдено.

Таблиця 4.9

Концентрація sST2 у плазмі крові хворих на ЕГ чоловіків у залежності від ІМТ, (M±m)

Групи	Рівень, нг/мл
1. Особи без ожиріння (n=105)	25,02±0,93
2. Особи з ожирінням (n=45)	26,51±1,42
P	$p \geq 0,05$

Отже, плазмовий рівень sST2 не модифікується наявністю ожиріння ні у хворих з ЕГ, ні у осіб без серцево-судинної патології. Той факт, що концентрація sST2 не асоціюється з віковими чи антропометричними характеристиками як у гіпертензивних, так і у здорових осіб, дозволяє сподіватися, що пептид може бути добре відтворюваним біомаркером патологічних змін у серці.

Проведений кореляційний аналіз плазмового рівня sST2 та гемодинамічних показників у групі хворих з ЕГ, результати представлені у табл. 4.10.

**Результати кореляційного аналізу плазмового рівня sST2 та показників
внутрішньо серцевої та системної гемодинаміки у хворих з ЕГ**

Показник	R	p
САТ	+0,14	0,08
ДАТ	+0,04	0,64
КДР	+0,23	0,005
1	2	3
КСР	+0,25	0,002
ТЗСЛШ	+0,23	0,006
ТМШП	+0,20	0,01
ВТС	+0,14	0,09
іММЛШ	+0,23	0,005
КДІ	+0,21	0,01
КСІ	+0,24	0,002
ФВ	-0,24	0,003
іОЛП	+0,22	0,007
Е/А	-0,06	0,48
IVRT	0,08	0,31
ШКФ	-0,18	0,03

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

Виявилося, що рівень sST2 у крові хворих з ЕГ достовірно позитивно корелює з розмірами та об'ємами порожнини лівого шлуночка в систолу та діастолу, з товщиною його стінок, з іММЛШ. Також встановлено достовірну позитивну кореляцію з індексом об'ємом лівого передсердя. Показник ФВ, що характеризує стан систолічної функції, достовірно негативно корелює з плазмовою концентрацією sST2, натомість, для показників діастолічної функції такої кореляції не знайдено. Отримані результати спонукали до подальшого

аналізу рівня sST2 у крові хворих з ЕГ різної тяжкості (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ різної тяжкості, (M±m)

Групи	Рівень sST2, нг/мл
1. Контрольна група (n=70)	22,14±0,86
2. Хворі з неускладненою ЕГ (n=50)	21,70±0,97
3. Хворі з асимптомною ЕГ (n=50)	26,50±1,27
4. Хворі з ЕГ, ускладненою ХСН ІІА ст. (n=50)	28,20±1,59
P	p ₃₋₁ <0,01; p ₃₋₂ <0,01; p ₄₋₁ <0,01; p ₄₋₂ <0,05

Встановлено, що плазмова концентрація sST2 у пацієнтів з ЕГ достовірно вища, ніж у групі контролю, за рахунок хворих з асимптомною та ускладненою ЕГ. У пацієнтів з неускладненою ЕГ рівень пептиду не відрізняється достовірно від такого у групі контролю.

У ході проведення кореляційного аналізу у групі хворих з ЕГ достовірних зв'язків між рівнем sST2 та показниками САТ і ДАТ не було знайдено. Середні показники плазмової концентрації sST2 у пацієнтів з різним ступенем АГ також достовірно не відрізнялися між собою (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Рівень sST2 у плазмі крові хворих з різним ступенем АГ (M±m)

Групи	Рівень sST2, нг/мл
1. Контроль (n=70)	22,14±0,86
2. Хворі з АГ І ст. (n=65)	24,07±1,02
3. Хворі з АГ ІІ ст. (n=68)	26,60±1,19
4. Хворі з АГ ІІІ ст. (n=17)	26,13±3,54
P	p ₂₋₁ <0,01; p ₃₋₁ <0,01; p ₄₋₁ <0,05

Разом з тим, варто звернути увагу на те, що рівень sST2 у плазмі крові уже при I ст. АГ достовірно вищий, ніж у осіб з нормальним АТ. Отже, плазмова концентрація sST2 суттєво не залежить від величини АТ, очевидно, продукція sST2 тісніше зв'язана з структурними змінами у міокарді.

Враховуючи результати кореляційного аналізу, а також ту обставину, що концентрація sST2 достовірно вища у тих групах хворих з ЕГ, де частіше діагностуються виражені зміни у структурі та функції серця, вивчили рівні пептиду у пацієнтів з різними варіантами ремоделювання ЛШ. Встановлено, що формування концентричного ремоделювання у хворих з ЕГ не супроводжується достовірними змінами плазмової концентрації sST2 (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Рівень sST2 у плазмі крові хворих з різними варіантами ремоделювання ЛШ, (M±m)

Групи	Рівень sST2, нг/мл
1. Контроль (n=70)	22,14±0,86
2. Хворі з КРЛШ (n=21)	21,85±1,11
3. Хворі з ГЛШ (n=93)	27,42±1,10
P	p ₃₋₁ <0,01; p ₃₋₂ <0,01

У разі ж розвитку ГЛШ плазмова концентрація sST2 у пацієнтів з ЕГ достовірно вища, ніж у групі контролю чи при формуванні КРЛШ. Проте, рівень sST2 у пацієнтів з різними варіантами гіпертрофії ЛШ достовірно не відрізняється (рис. 4.2). Отримані результати дозволяють зробити проміжний висновок: очевидно, рівень пептиду у плазмі крові визначається у першу чергу ступенем ремоделювання міокарду, формування ГЛШ – найвиразніший стимул достовірного зростання продукції sST2.

Також дослідили плазмову концентрацію sST2 у пацієнтів з ЕГ та різним станом діастолічної функції ЛШ (рис. 4.3). Встановлено, що у хворих з порушенням діастолічної функції серця рівень sST2 достовірно вищий, ніж у пацієнтів з

нормальними показниками ТМК.

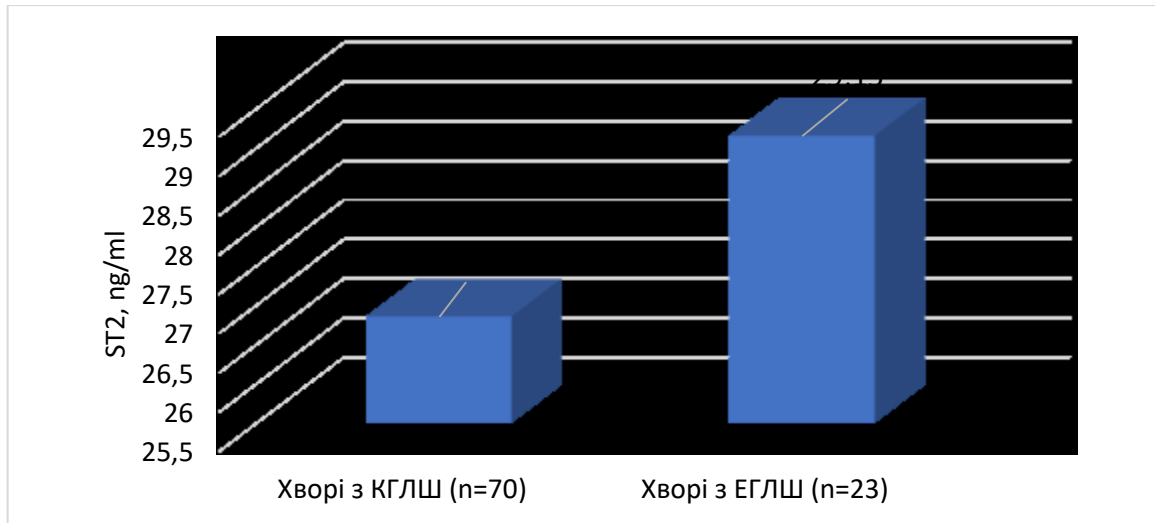
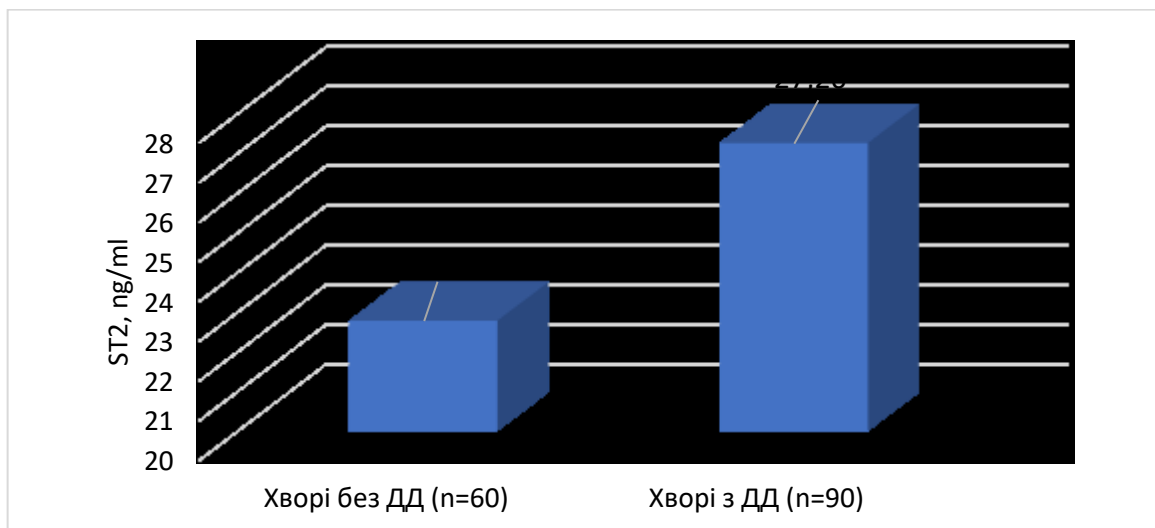


Рис. 4.2. Плазмовий рівень sST2 у пацієнтів з ЕГ при наявності ГЛШ.



Примітка. * - відмінності достовірні у порівнянні з групою контролю, $p < 0,01$.

Рис. 4.3. Плазмовий рівень sST2 у пацієнтів з порушенням діастолічної функції серця.

При подальшому аналізі також встановлено, що формування тільки ДД чи тільки ГЛШ не супроводжується достовірним підвищенням рівня sST2 у крові (табл. 4.14). Лише за умови наявності обох порушень плазмова концентрація пептиду достовірно зростає. З огляду на патофізіологію системи IL-33/ST2,

отримані результати є зрозумілими, оскільки потужним стимулом для вивільнення циркулюючого ST2 є біомеханічне розтягнення серцевого м'язу, що має місце при гіпертрофії ЛШ з порушенням його розслаблення. Проте, отримані дані мають швидше академічне значення, оскільки на практиці формування гіпертрофії лівого шлуночка, особливо у гіпертензивних пацієнтів, майже завжди супроводжується порушенням діастолічної його функції. Як видно з табл. 4.14, гіпертензивних пацієнтів з ГЛШ без ознак порушення діастолічної функції всього 7.

Таблиця 4.14

Рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ у зв'язку з структурно-функціональними змінами ЛШ, (M±m)

Групи	Рівень sST2, нг/мл
1. Контроль (n=70)	22,14±0,86
2. Хворі без ДД чи ГЛШ (n=53)	22,49±1,09
3. Хворі тільки з ДД (n=10)	24,20±2,32
4. Хворі тільки з ГЛШ (n=7)	24,91±1,68
5. Хворі з ДД та ГЛШ (n=80)	27,64±1,17
P	p ₅₋₁ <0,01; p ₅₋₂ <0,01; p ₅₋₃ <0,05; p ₅₋₄ <0,05

Дослідили також рівень sST2 у пацієнтів з ЕГ при різних ступенях порушення діастолічної функції ЛШ (табл. 4.15). Виявилось, що найвищий показник плазмової концентрації sST2 реєструється у пацієнтів з діастолічною дисфункцією III ступеня.

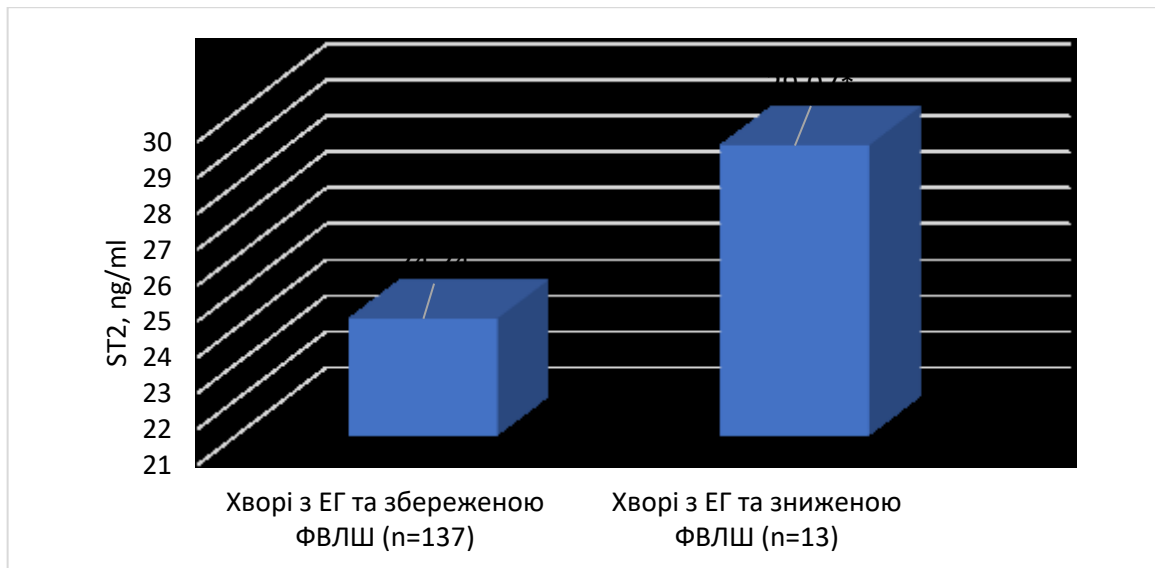
Встановлено, що порушення систолічної функції у пацієнтів з ЕГ супроводжується достовірними змінами плазмової концентрації sST2 (рис 4.4).

Так у пацієнтів з ускладненою ЕГ та ФВ ЛШ менше 40% концентрація пептиду достовірно більша, ніж у хворих зі збереженою ФВ ЛШ.

Також проаналізували плазмову концентрацію sST2 у пацієнтів з ЕГ в залежності від рівня індивідуального ризику (табл. 4.16).

Рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ та різними типами порушень діастолічної функції, (M±m)

Групи	Рівень sST2, нг/мл
1. Особи без ДД (n=60)	22,99±1,01
2. Хворі з I ступенем ДД (n=50)	26,53±1,34
3. Хворі з II ступенем ДД (n=35)	27,00±1,93
4. Хворі з III ступенем ДД (n=5)	34,39±3,49
P	$p_{2-1}<0,01$; $p_{3-1}<0,01$; $p_{4-1}<0,05$; $p_{4-2}<0,05$; $p_{4-3}<0,05$



Примітка. * - відмінності достовірні у порівнянні з групою ЕГ без ХСН, $p=0,047$.

Рис. 4.4. Рівень sST2 у пацієнтів з ЕГ з різним станом систолічної функції ЛШ, нг/мл.

Встановлено, що рівень sST2 у плазмі крові пацієнтів з ЕГ та помірним ризиком достовірно не відрізняється від такого у групі контролю, а значимо зростає у групах високого та дуже високого ризику. Такий результат можна вважати очікуваним, оскільки, як викладено вище, плазмований рівень пептиду достовірно змінюється у зв'язку з формуванням ГЛШ, порушенням діастолічної

та систолічної функції міокарда – процесами, які власне і визначають високі ризики для пацієнта з ЕГ.

Таблиця 4.16

Концентрація sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ та різні рівнем ризику
(M±m)

Групи	Рівень sST2, нг/мл
1. Група контролю (n=70)	22,14±0,86
2. Хворі з помірним ризиком (n=34)	21,70±1,28
3. Хворі з високим ризиком (n=57)	26,22±1,14
4. Хворі з дуже високим ризиком (n=59)	26,91±1,43
P	$p_{2-1} \geq 0,05$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,05$; $p_{4-2} < 0,05$; $p_{4-3} \geq 0,05$

З огляду на отримані результати, проаналізували можливості виділити межові рівні плазмової концентрації sST2 з метою застосування його як можливого біомаркера різних патологічних змін у гіпертензивному серці. З цією метою було застосовано логлінійний аналіз та аналіз ROC кривих. Достовірними виявилися моделі, які дозволяють диференціювати за допомогою межових рівнів sST2 такі патологічні зміни у структурі та функції серця як гіпертрофія ЛШ та знижена ФВ ЛШ менше 40%.

Встановлено, що плазмова концентрація циркулюючого sST2 25,00 нг/мл дозволяє виділити пацієнтів з ГЛШ без урахування стану діастолічної функції серця у когорті гіпертензивних хворих (модель достовірна, площа під кривою AUC=0,70, 95% ДІ=0,62-0,78, $p=0,042$). Запропонований межовий рівень дозволяє виявляти осіб з ГЛШ з чутливістю у 64,8%, специфічністю 82,5% (рис. 4.5).

Розраховали також межовий рівень sST2, який дозволяє ідентифікувати хворих зі зниженою ФВЛШ на тлі ЕГ. Плазмова концентрація sST2 26,32 нг/мл дозволяє виявляти пацієнтів з ФВ<40% серед гіпертензивних хворих (модель

достовірна, площа під кривою $AUC=0,64$, 95% ДІ= $0,50-0,80$, $p=0,045$).
Запропонований межовий рівень дозволяє виявляти осіб з ГЛШ з чутливістю у $61,5\%$, специфічністю $66,4\%$ (рис. 4.6).

Крива ROC

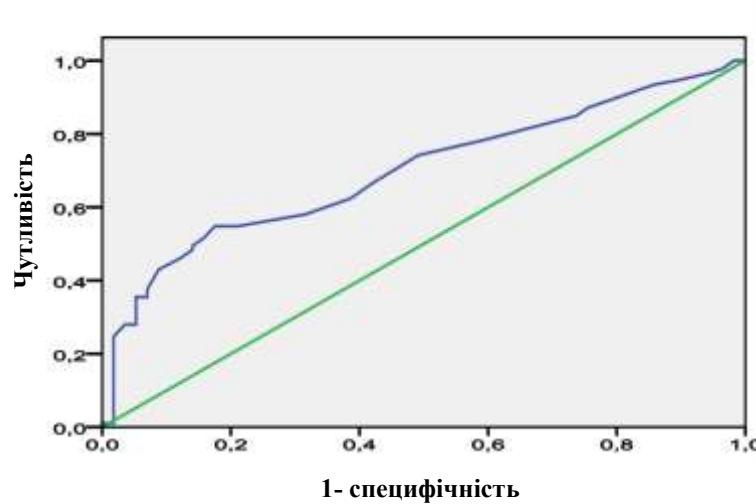


Рис. 4.5. ROC крива чутливості та специфічності межового рівня sST2 для виявлення ГЛШ у гіпертензивних хворих.

Крива ROC

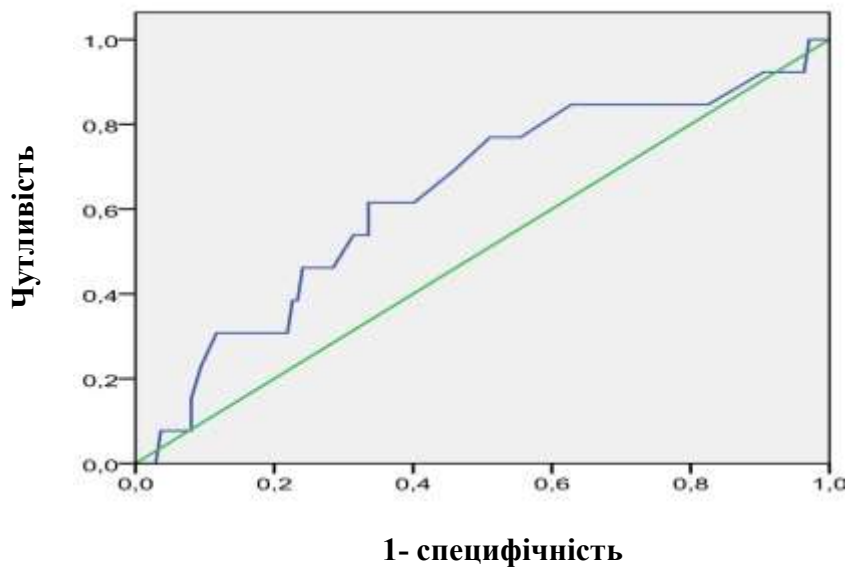


Рис. 4.6. ROC крива чутливості та специфічності межового рівня sST2 для виявлення ФВ $<40\%$ у гіпертензивних хворих.

Отже, у хворих з ЕГ рівень sST2 у плазмі крові є вищим у порівнянні з особами без серцево-судинних захворювань. Плазмова концентрація пептиду і у практично здорових чоловіків, і у хворих з ЕГ не пов'язана з віком чи особливостями конституції. Достовірно вищі показники sST2 у пацієнтів з ЕГ асоціюються з розвитком ГЛШ та паралельним формуванням діастолічної дисфункції, незалежно від її варіанту. При порушенні діастолічної функції серця рівень sST2 достовірно зростає з максимумом при розвитку діастолічної дисфункції III ступеня. У разі виникнення ХСН на тлі ЕГ пацієнти мають достовірно вищий рівень sST2, особливо при формуванні систолічної дисфункції з ФВ<40%. Пацієнти з ЕГ, віднесені до груп високого та дуже високого ризику, також характеризуються достовірно вищим плазмовим рівнем sST2. З огляду на отримані результати, розраховані межові рівні циркулюючого sST2 для виявлення хворих з ГЛШ та ФВ ЛШ <40% серед пацієнтів з ЕГ.

Основні положення розділу відображені у публікаціях: [49, 151, 152].

РОЗДІЛ 5

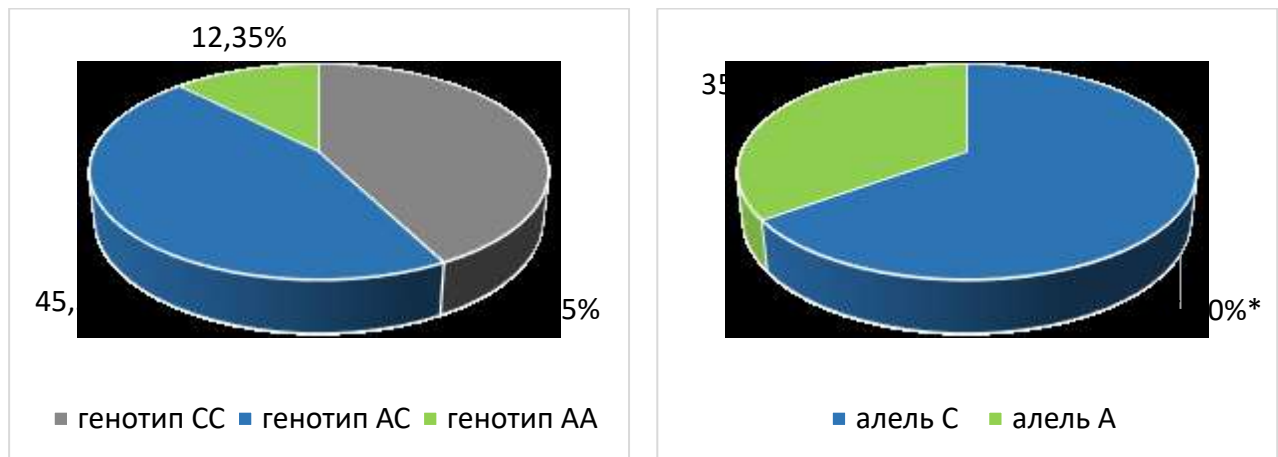
ПОШИРЕНІСТЬ ТА ФЕНОТИПОВА РЕАЛІЗАЦІЯ СИНГЛНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ rs950880 ГЕНА IL1RL1 СЕРЕД МЕШКАНЦІВ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Дослідження «генетичної архітектури» різноманітних захворювань та видобутку біомаркерів для їх діагностики – безумовний тренд останніх десятиліть не тільки у кардіології. Генетична складова наслідків есенціальної гіпертензії, варіантів її перебігу, особливо з урахуванням субпопуляційних відмінностей, вивчається як у зв'язку з новими можливостями первинної та вторинної профілактики, діагностики та лікування, прогнозування, так і з огляду на необхідність індивідуалізувати загальноприйняті стратегії для конкретних пацієнтів. У попередньому розділі розглядали особливості sST2 у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості, можливості застосування його як маркера змін у серці в процесі перебігу захворювання. Важливим аспектом в оцінці діагностичного потенціалу sST2 є генетична основа продукції пептиду – робота гену IL1RL1 за наявності поліморфізму SNP rs950880.

5.1. Поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 серед мешканців Вінницької області

На першому етапі роботи було оцінено поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 загалом серед мешканців Вінниччини. У ході дослідження генотипування на предмет виявлення SNP rs950880 провели у 170 чоловіків, мешканців Вінницької області (у 70 чоловіків групи контролю та у 100 хворих з ЕГ). Виявилося, що у регіоні переважають носії алелю С - 65,00% обстежених. Встановили, що загалом серед обстежених варіанти генотипу СС та СА зустрічаються майже з однаковою частотою: у 72 осіб (42,35%) та 77 чоловіків (45,30%) відповідно (рис. 5.1). Варіант генотипу АА серед мешканців

Вінниччини визначається утричі рідше – у 21 особи (12,35%) ($p < 0,05$), алель А знаходять у 35,00% чоловіків.



Примітка. * - відмінність достовірна, $p < 0,05$.

Рис. 5.1. Поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 серед мешканців Вінницької області, (%).

Далі проведено аналіз поширеності різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 окремо у групах контролю та серед чоловіків з ЕГ. Частотний розподіл варіантів генотипу з SNP rs950880 гена IL1RL1 у групі контролю детально описаний у розділі 3. Варто зазначити, що серед чоловіків без серцево-судинних захворювань гомозиготи AA та носії алелю А зустрічаються достовірно рідше, ніж носії інших варіантів генотипу чи алелю С (див. рис. 3.1, розділ 3). У групі хворих з ЕГ отримали схожі до контрольної групи дані. Так частота виявлення алелю С становила 63,50%, алелю А - 36,50%. Розподіл частот різних варіантів генотипу з SNP rs950880 серед пацієнтів з ЕГ наступний: варіант CC зареєстровано у 40 хворих (40,00%), варіант CA – у 47 осіб (47,00%), варіант AA у 13 пацієнтів (13,00%). Отже, і серед хворих з ЕГ мешканців Вінниччини переважають носії алелю С, алель А та варіант генотипу AA зустрічається достовірно рідше ($p < 0,05$). Загалом, у літературі дані щодо вивчення IL1RL1 SNP rs950880 майже відсутні. Отримані нами дані співзвучні з результатами тайванських учених [71].

Надалі порівняли поширеність поліморфізму досліджуваного гена у

контрольній групі та серед хворих з ЕГ чоловіків (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Розподіл частот SNP rs950880 гена IL1RL1 серед мешканців
Вінницької області, (%)**

Групи	Група контролю (n=70)	Група ЕГ (n=100)	p
1. Гомозиготи СС (n=72)	45,72% (32)	40,00 % (40)	$\geq 0,05$
2. Гетерозиготи СА (n=77)	42,86% (30)	47,00% (47)	$\geq 0,05$
3. Гомозиготи АА (n=21)	11,42% (8)	13,00% (13)	$\geq 0,05$
p<0,05 або *p<0,01	*p ₃₋₁ , *p ₃₋₂	p ₃₋₁ , *p ₃₋₂	

Виявилось, що за частотою різних варіантів генотипу та алелів SNP rs950880 гена IL1RL1 групи контролю та хворих з ЕГ чоловіків достовірно не відрізняються.

Для подальшого аналізу з метою вивчення можливої асоціації носійства SNP rs950880 гена IL1RL1 з розвитком ЕГ застосували калькулятор розрахунку статистики у дослідженнях "випадок-контроль", представлений на сайті http://gen-expert.ru/calculator_or.php. На початку калькулювали відповідність розподілу частот варіантів генотипу, що вивчалися, у вибірках «випадок» та «контроль» рівновазі Харді-Вайнберга. Результати наведені у табл. 5.2 та 5.3 відповідно.

Отримані результати дозволили зробити висновок, що вибірки «випадок» та «контроль» знаходяться у рівновазі Харді-Вайнберга. Наступним кроком розрахували відношення шансів (OR - odds ratio) для оцінки ризику розвитку ЕГ при носійстві певного варіанту генотипу SNP rs950880 (табл. 5.4).

Проаналізувавши отримані дані, встановили, що для чоловіків мешканців Вінниччини, носійство SNP rs950880 гена IL1RL1 не пов'язане з підвищеним

ризиком виникнення ЕГ (див. табл. 5.4).

Таблиця 5.2

Тест Харди-Вайнберга для контролів (тест χ^2 -квадрат, $df = 1$)

Варіант генотипу	Контроль	HWE	χ^2	p
	n = 70		0,06	0,81
CC	0.457	0.451		
CA	0.429	0.441		
AA	0.114	0.108		

Таблиця 5.3

Тест Харді-Вайнберга для випадків (тест χ^2 -квадрат, $df = 1$)

Варіанти генотипу	Випадок	HWE	χ^2	p
	n = 100		0,02	0,89
CC	0.400	0.403		
CA	0.470	0.464		
AA	0.130	0.133		

Надалі проводили аналіз частотного розподілу SNP rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків, хворих на ЕГ різної тяжкості. Носії алелю С зустрічаються серед хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ, ускладненою ХСН ІІА стадії достовірно частіше (65,00% та 62,00% відповідно), ніж носії алелю А (35,00% та 38,00% відповідно), що в цілому повторює ситуацію у загальній популяції чоловіків, мешканців Вінниччини.

Отримані також дані щодо частот різних варіантів генотипу SNP rs950880 гена IL1RL1 у хворих з ЕГ різної тяжкості. Так у групі асимптомної ЕГ хворих гомозигот CC 42,00%, з варіантом генотипу CA – 46,00%, а гомозигот AA – 12,00%; у групі ЕГ, ускладненої СН ІІА спостерігається подібна ситуація: варіант

генотипу CC зустрічається з частотою 38,00%, варіант СА – 48,00%, варіант АА - 14,00%. Отже, частотний розподіл SNP rs950880 гена IL1RL1 носить майже однаковий характер у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості.

Таблиця 5.4

Моделі наслідування SNP rs950880 гена IL1RL1 (тест хі-квадрат, df = 1,2)

Варіанти генотипу, алелі	Випадок	Контроль	χ^2	p		OR
	n = 100	n = 70			Знач.	95%CI
C	0.635	0.671	0,48	0,49	0.85	0.54 – 1.34
A	0.365	0.329			1.17	0.75 – 1.85
CC	0.400	0.457	0.56	0.76	0.79	0.43 – 1.47
CA	0.470	0.429			1.18	0.64 – 2.19
AA	0.130	0.114			1.16	0.45 – 2.96

На тепер відомо лише про одне дослідження вказаного поліморфізму у зв'язку з кардіоваскулярною патологією. Тайванські вчені Lin J.F. et al., 2016, встановили, що АА гомозиготний SNP rs950880 гена IL1RL1 є предиктором смертності від усіх причин для хворих з ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням периферійних артерій.

Проаналізували поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 серед хворих з ЕГ та обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю (табл 5.5).

Виявилось, що лише серед гомозигот CC особи з обтяженою спадковістю переважають. У групах носії інших варіантів генотипу хворих з обтяжено та необтяженою спадковістю приблизно порівну.

Отже, серед чоловіків мешканців Вінниччини, як осіб без серцево-судинної патології, так і серед хворих з ЕГ, достовірно частіше зустрічаються носії алелю С SNP rs950880 гена IL1RL1, згаданий поліморфізм не асоціюється з ризиком розвитку ЕГ чи тяжкістю захворювання. Разом з тим, серед носіїв CC

варіанту переважають пацієнти з обтяженою спадковістю.

Таблиця 5.5

Розподіл чоловіків з обтяженою спадковістю серед носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 у групі ЕГ, %

Групи	Хворі без обтяженої спадковості (n=44)	Хворі з обтяженою спадковістю (n=55)	p
1. Гомозиготи CC (n=40)	38,46% (15)	61,54% (24)	<0,05
2. Гетерозиготи CA (n=47)	48,94% (23)	51,06% (24)	≥0,05
3. Гомозиготи AA (n=13)	53,85% (7)	46,15% (6)	≥0,05
p<0,05	-	-	

5.2 Плазмовий рівень sST2 у зв'язку з SNP rs950880 гена IL1RL1

Продукція sST2 регулюється, у тому числі, за рахунок експресії гена IL1RL1, розташованого у 2й хромосомі регіону 2q12.1. Однонуклеотидний поліморфізм rs950880 гена IL1RL1, за даними Но J.E. et al., 2013, найбільш тісно пов'язують з плазмовим рівнем циркулюючого sST2 [51]. Отже, плазмова концентрація sST2 у зв'язку з SNP rs950880 гена IL1RL1 як загалом у популяції, так і у хворих з ЕГ потребує детального вивчення.

Спочатку проаналізували середній плазмовий рівень sST2 у чоловіків, мешканців Вінниччини, носіїв різних алельних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 у загальній групі (табл. 5.6). Виявилось, що плазмова концентрація sST2 є найнижчою у носіїв гомозиготного варіанту AA SNP rs950880 (p<0,05). При наявності алелю С рівень пептиду у плазмі крові достовірно вищий.

Рівень sST2 у плазмі крові чоловіків-носіїв різних варіантів генотипу SNP rs950880 гена IL1RL1 (загальна група), (M±m).

Групи	Рівень sST2, нг/мл (M±m)
1. Гомозиготи CC (n=72)	26,70±1,57
2. Гетерозиготи CA (n=77)	25,14±1,15
3. Гомозиготи AA (n=21)	20,34±1,04
p<0,05 або *p<0,01	p ₃₋₁ , *p ₃₋₂

Подібна ситуація повторилася і для чоловіків групи контролю, серед яких також саме гомозиготи AA мають достовірно меншу концентрацію пептиду у плазмі крові, у порівнянні з гомозиготами CC (p<0,05) (табл. 3.5 у розділі 3). І у групі хворих з ЕГ без урахування тяжкості захворювання плазмова концентрація sST2 найнижча у разі наявності гомозиготного AA варіанту SNP rs950880 гена IL1RL1 (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ чоловіків-носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1, (M±m).

Групи	Рівень sST2, нг/мл (M±m)
1. Гомозиготи CC (n=40)	29,39±1,48
2. Гетерозиготи CA (n=47)	27,19±1,57
3. Гомозиготи AA (n=13)	21,69±2,44
p<0,05 або *p<0,01	p ₃₋₁

Проаналізували також рівень циркулюючого sST2 у плазмі крові носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 серед хворих з ЕГ різної тяжкості. Результати представлені у табл. 5.8.

У групах хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ, ускладненою ХСН II А ст., також найнижчий рівень пептиду зафіксований у плазмі крові пацієнтів

ГОМОЗИГОТ АА (див. табл. 5.8).

Таблиця 5.8

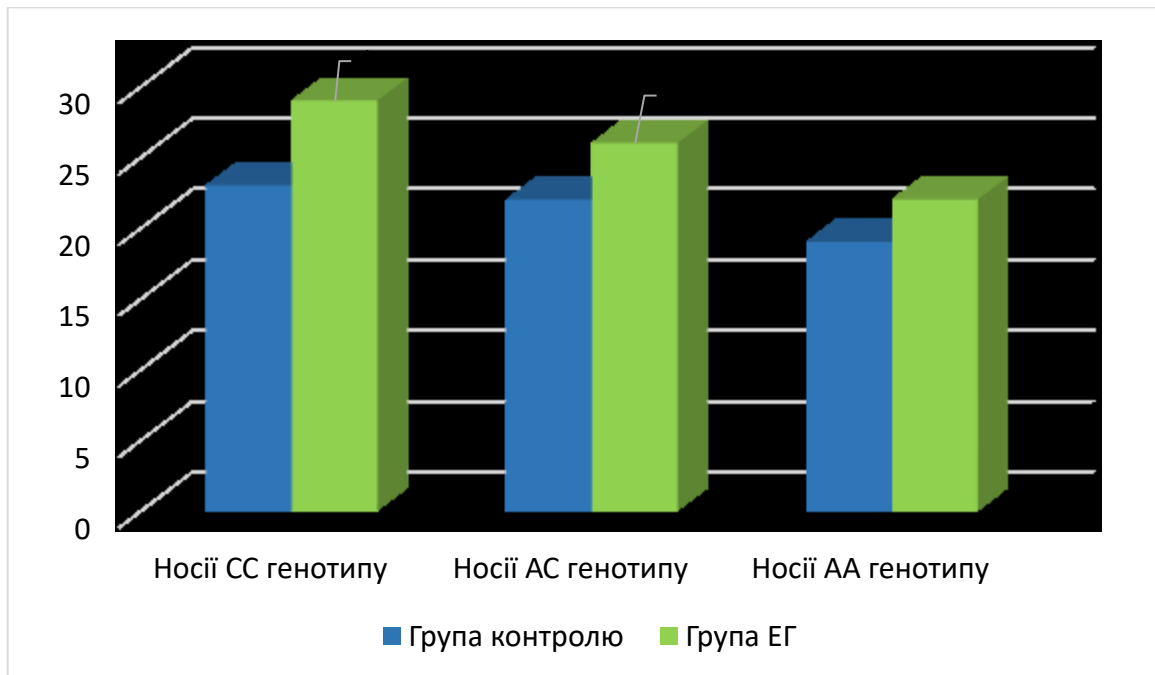
Рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ різної тяжкості чоловіків-носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1, (M±m).

Групи	Рівень sST2, нг/мл (M±m)
Група контролю (n=70)	
1. Гомозиготи СС (n=30)	23,34±1,22
2. Гетерозиготи АС (n=32)	21,94±1,47
3. Гомозиготи АА (n=8)	18,13±0,85
p<0,05 або *p<0,01	p ₃₋₁
Група асимптомної ЕГ (n=50)	
4. Гомозиготи СС (n=21)	28,96±1,78
5. Гетерозиготи АС (n=23)	25,44±1,87
6. Гомозиготи АА (n=6)	21,96±2,54
p<0,05 або *p<0,01	p ₆₋₄ p ₅₋₂ p ₄₋₁
Група ЕГ, ускладненої СН (n=50)	
7. Гомозиготи СС (n=19)	29,85±2,47
8. Гетерозиготи АС (n=24)	28,87±2,49
9. Гомозиготи АА (n=7)	21,46±2,74
p<0,05 або *p<0,01	*p ₉₋₇ p ₉₋₈ p ₈₋₂ p ₇₋₁

З фізіологічної точки зору вільно циркулюючий sST2 є своєрідним блокатором кардіопротекторних ефектів ІЛ-33. Той факт, що носії варіанту АА SNP rs950880 гена, який тісно пов'язаний з продукцією пептиду, мають нижчий його рівень у плазмі крові, можна розцінити як певний захисний кардіальний ефект цього варіанту генотипу.

Цікаві результати дав аналіз рівня пептиду у крові осіб з контрольної групи та хворих з ЕГ носіїв одного варіанту генотипу. Провели порівняльний аналіз рівня sST2 у плазмі крові носіїв одного варіанту генотипу групи контролю та

групи ЕГ без урахування тяжкості захворювання (рис. 5.2). Виявилося, що плазмова концентрація sST2 у гомозигот AA з групи контролю та у хворих з ЕГ достовірно не відрізнялася. У рамках груп з варіантами генотипу CC та CA рівень пептиду у плазмі крові достовірно вищий у пацієнтів з ЕГ.



Примітка. * - відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, $p < 0,05$.

Рис. 5.2. Рівень sST2 у плазмі крові чоловіків-носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1.

Отже, у гомозигот AA навіть при формуванні ЕГ плазмова концентрація sST2 суттєво не збільшується.

Очевидно, наявність алельного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 відіграє певну роль у регуляції продукції sST2 навіть у чоловіків без серцево-судинної патології. Подібні результати для вказаного SNP отримали і інші дослідники [51, 71]. Той факт, що наявність AA варіанту SNP rs950880 характеризується достовірно нижчою плазмовою концентрацією sST2 як у групі контролю, так і у групі ЕГ, спонукав проаналізувати межовий рівень пептиду для діагностики ГЛШ ізольовано у носіїв цього варіанту генотипу. Дійсно, плазмова

концентрація sST2, яка дозволяє виділити хворих з ГЛШ серед АА – гомозигот, становить 20,5 нг/мл (модель достовірна, площа під кривою $AUC=0,68$, $95\% ДІ=0,45-0,94$, $p=0,032$). Запропонований межовий рівень дозволяє виявляти осіб з ГЛШ з чутливістю у 65,6%, специфічністю 83,3% (рис. 5.3).

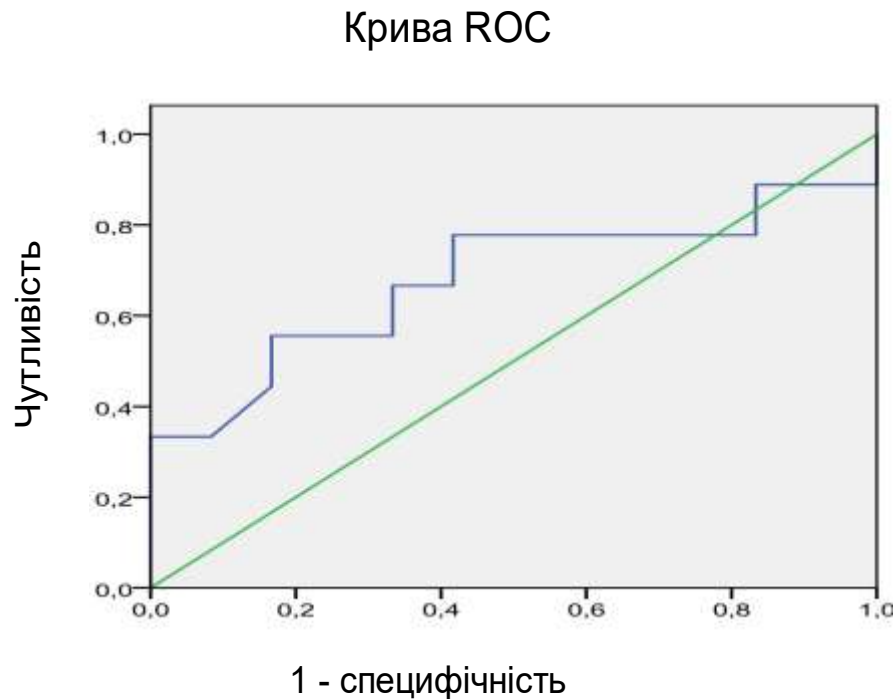


Рис. 5.3. ROC крива чутливості та специфічності межового рівня sST2 для виявлення ГЛШ у гомозигот АА.

Отже, до певної міри SNP rs950880 асоційований з плазмовим рівнем пептиду і у хворих з ЕГ. Так носійство гомозиготного АА варіанту асоціюється з найнижчим показником рівня sST2, причому плазмова концентрація пептиду майже однакова в групі контролю та у хворих з ЕГ серед носіїв цього варіанту генотипу. Разом з тим, у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості генетична складова особливостей плазмової концентрації пептиду може нівелюватися у зв'язку з ремоделюванням серця, що спонукало до вивчення особливостей структури та функції міокарда у носіїв різних варіантів SNP rs950880.

5.3 Структурно-функціональний стан міокарда у чоловіків, носіїв SNP rs950880 гена IL1RL1

На першому етапі вивчили показники структури та функції серця у носіїв різних варіантів SNP rs950880 серед чоловіків без серцево-судинної патології, мешканців Вінниччини. Результати наведені у табл. 3.6 розділу 3. Встановили, що наявність алельного SNP rs950880 не відображається на структурно-функціональних параметрах серця за даними ехокардіографії у чоловіків без серцево-судинних захворювань. Усі показники знаходяться у межах норми та не відрізняються достовірно у носіїв різних варіантів генотипу. Далі проаналізували аналогічні параметри у групі хворих з ЕГ чоловіків (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Структурно-функціональні параметри серця у хворих з ЕГ чоловіків-носіїв SNP rs950880 гена IL1RL1, (M±m, %).

Показники	1.Гомозиготи CC (n=40)	2.Гетерозиготи CA (n=47)	3.Гомозиготи AA (n=13)	p<0,05
1	2	3	4	5
САТ, мм рт.ст.	161,25±1,80	162,91±1,68	160,92±2,55	-
ДАТ, мм рт.ст.	99,58±0,97	100,38±1,01	102,08±2,05	-
КДР, см	5,37±0,08	5,33±0,07	5,08±0,14	p ₃₋₁ , p ₃₋₂
КСР, см	3,95±0,11	3,89±0,09	3,74±0,19	-
ТЗСЛШ см	1,24±0,02	1,25±0,02	1,21±0,05	-
ТМШП, см	1,24±0,02	1,28±0,03	1,25±0,06	-
ВТС, ум. од.	0,47±0,01	0,48±0,01	0,47±0,02	-
КДІ, мл/м ²	68,45±2,37	67,64±2,18	62,90±3,97	-
КСІ, мл/м ²	34,30±2,21	33,89±1,88	30,94±3,77	-
УІ, мл/м ²	34,14±1,04	33,76±1,03	31,96±1,74	-
іММЛШ,г/м ^{2,7}	75,42±2,54	76,96±3,18	69,14±6,90	p ₃₋₁ , p ₃₋₂

1	2	3	4	5
ФВ, %	52,29±1,64	51,17±1,56	53,08±3,97	-
Е, м/с	0,56±0,02	0,62±0,03	0,67±0,04	-
Е/А, ум.од.	1,03±0,09	0,93±0,06	0,85±0,10	-
ЛП, см	4,17±0,11	4,10±0,07	4,02±0,18	-
іОЛП, мл/м ²	35,45±0,90	35,89±0,62	34,20±1,51	-

З табл. 5.9 видно, що у чоловіків з ЕГ при наявності гомозиготного АА варіанту SNP rs950880 визначаються достовірно менший кінцево-діастолічний розмір ЛШ та нижчий іММЛШ. Рівні АТ, інші ехокардіографічні параметри у носіїв різних варіантів генотипу з групи ЕГ достовірно не відрізнялися.

За ступенем АГ носії різних алельних варіантів SNP rs950880 достовірно не відрізнялися, в усіх групах переважали хворі з II ст. АГ (табл. 5.10).

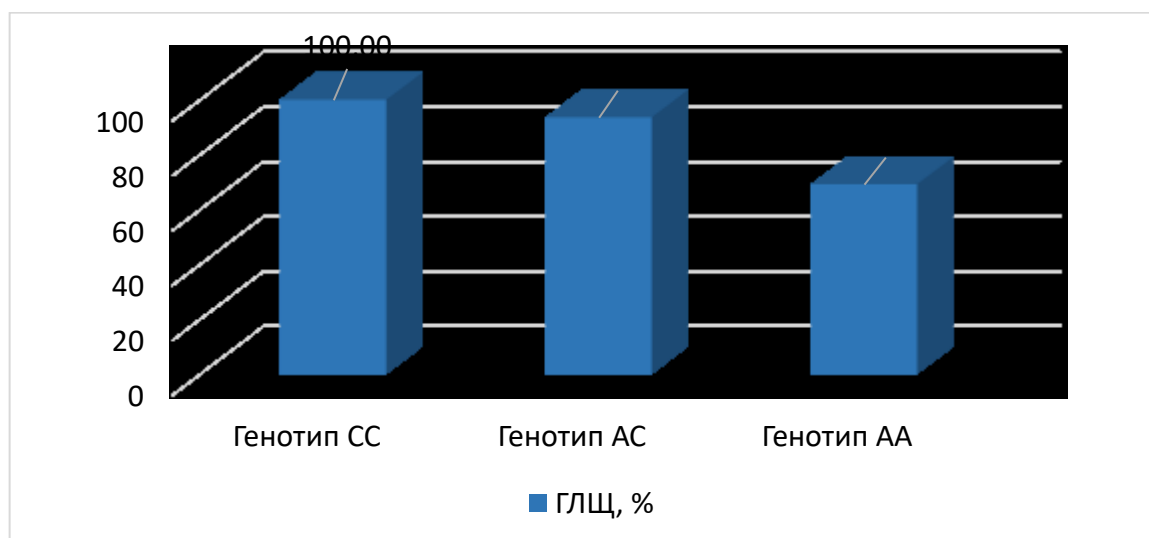
Таблиця 5.10

Ступені АГ у хворих з ЕГ чоловіків-носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1, (%).

Ступінь АГ	1. Гомозиготи CC (n=40)	2. Гетерозиготи CA (n=47)	3. Гомозиготи AA (n=13)	p<0,05
1. Особи з АГ I ст. (n=26)	30,00%	24,40%	23,08%	-
2. Особи з АГ II ст. (n=58)	57,50%	61,70%	46,15%	-
3. Особи з АГ III ст. (n=16)	12,50%	14,89%	30,77%	-
p<0,05	p ₂₋₁ , p ₃₋₂	p ₂₋₁ , p ₃₋₂	-	

Наступним кроком стало вивчення різних варіантів ремоделювання ЛШ у хворих з ЕГ у зв'язку з SNP rs950880. Встановлено, що гіпертрофія ЛШ у носіїв АА варіанту SNP rs950880 зустрічається достовірно рідше, ніж у носіїв інших

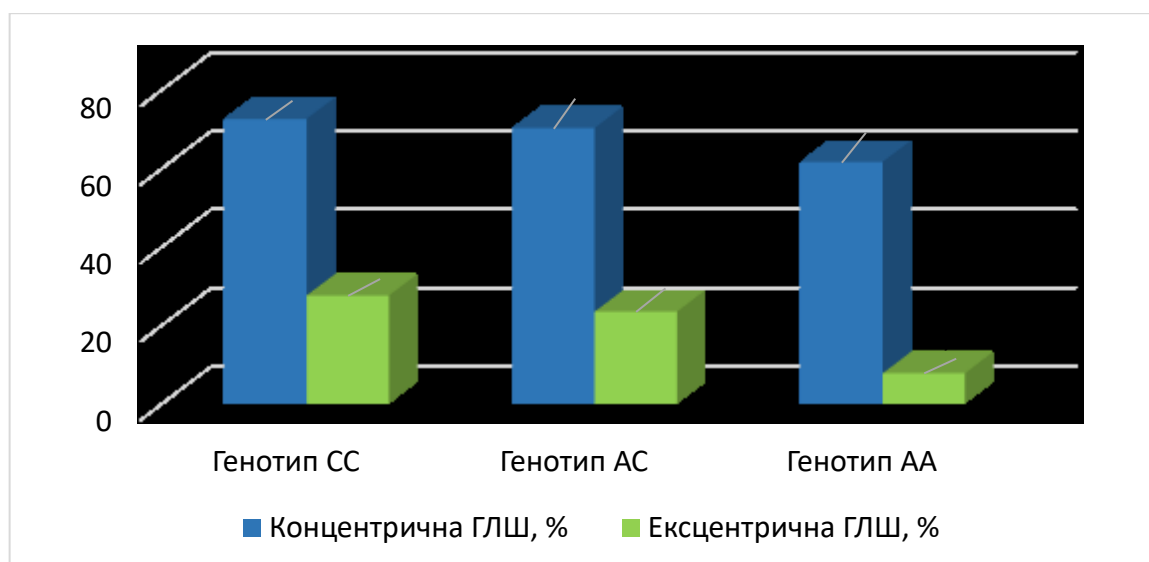
варіантів генотипу (рис. 5.4).



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

Рис. 5.4. Поширеність ГЛШ у хворих з ЕГ носіїв різних варіантів SNP rs950880.

Проте, частота виявлення концентричної чи ексцентричної ГЛШ достовірно не асоціюється з варіантами SNP rs950880, тобто серед носії різних варіантів SNP частіше зустрічається концентрична ГЛШ (рис. 5.5).



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

Рис. 5.5. Поширеність різних варіантів ГЛШ у хворих з ЕГ носіїв різних варіантів SNP rs950880.

З огляду на отримані результати розраховували відношення шансів (OR - odds ratio) для оцінки ризику розвитку ГЛШ при носійстві певного варіанту SNP rs950880 як для загальної популяції чоловіків, так і для пацієнтів з ЕГ (табл. 5.11 та 5.12). При проведенні розрахунків для загальної популяції чоловіків, мешканців Вінниччини, у групу Випадок включали пацієнтів з ЕГ та ГЛШ, у групу Контроль – чоловіків без серцево-судинних захворювань та ГЛШ.

Таблиця 5.11

Моделі наслідування варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 у зв'язку з формуванням ГЛШ у загальній популяції (тест хі-квадрат, df = 1,2)

Варіанти генотипу, алелі	Випадок	Контроль	χ^2	p		OR
	n = 93	n = 77	1,4	0,50	Знач.	95%CI
CC	0,430	0,416			1,06	0,23 – 1,46
CA	0,473	0,429			1,20	0,65 – 2,20
AA	0,097	0,156			0,58	0,58 – 1,96

При проведенні розрахунків для хворих з ЕГ, у групу Випадок включали пацієнтів з ЕГ та ГЛШ, у групу Контроль – чоловіків з ЕГ без ГЛШ.

Таблиця 5.12

Моделі наслідування SNP rs950880 гена IL1RL1 у зв'язку з формуванням ГЛШ у пацієнтів з ЕГ (тест хі-квадрат, df = 1,2)

Варіанти генотипу, алелі	Випадок	Контроль	χ^2	p		OR
	n = 93	n = 7	14.32	0.0008	Знач.	95%CI
CC	0.430	0.00			11.36	0.63 – 24.67
CA	0.473	0.429			1.20	0.25 – 5.65
AA	0.097	0.571			0.80	0.02 – 0.42

Проаналізувавши отримані дані, встановили, що для чоловіків, мешканців Вінниччини, носійство SNP rs950880 гена IL1RL1 не пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ГЛШ для загальної популяції (див. табл. 5.11). Проте, носійство алелю С асоціюється з достовірним ризиком розвитку гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з ЕГ (див. табл. 5.12). Отже, фенотипові особливості SNP rs950880 гена IL1RL1 у пацієнтів з ЕГ, ймовірно, реалізуються у вигляді змін продукції sST2 та вищого ризику формування ГЛШ.

Щодо функціонального стану серця у пацієнтів з ЕГ носіїв різних варіантів SNP rs950880, отримані такі результати (рис. 5.6). Діастолічна дисфункція у пацієнтів з ЕГ формується з майже однаковою частотою при різних алельних варіантах SNP rs950880. В усіх групах достовірно переважають хворі з діастолічною дисфункцією I ступеня.

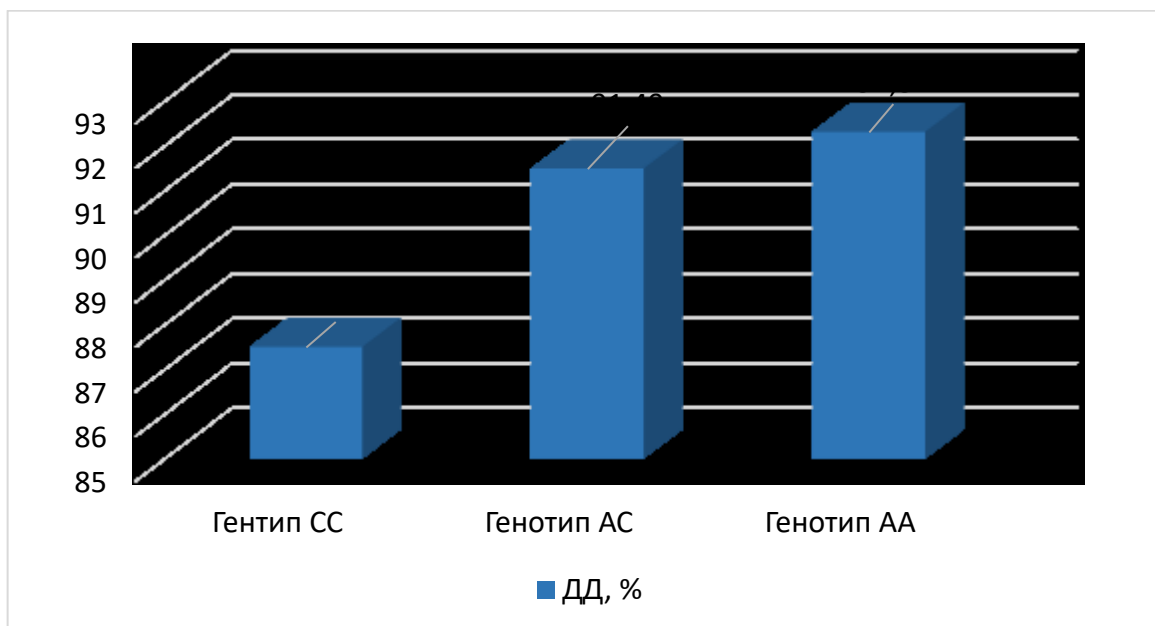


Рис. 5.6 Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ у хворих з ЕГ чоловіків-носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1.

Разом з тим, III ступінь ДД достовірно частіше зустрічається серед хворих з ЕГ гомозигот СС, у той час як при наявності АА варіанту такий ступінь діастолічної дисфункції не реєструється взагалі (табл. 5.13).

Поширеність різних ступенів діастолічної дисфункції ЛШ у хворих з ЕГ чоловіків-носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1, %

Група	1.Особи з ДД I ст. (n = 50)	2.Особи з ДД II ст. (n = 36)	3.Особи з ДД III ст. (n = 5)	p<0,01
1.Гомозиготи СС (n = 36)	52,78% (19)	36,11% (13)	11,11% (4)	p ₃₋₁ , p ₃₋₂
2.Гетерозиготи СА (n = 43)	55,81% (24)	41,86% (18)	2,33% (1)	p ₃₋₁ , p ₃₋₂
3.Гомозиготи АА (n = 12)	58,33 % (7)	41,67% (5)	(0)	-
p<0,05	-	-	-	

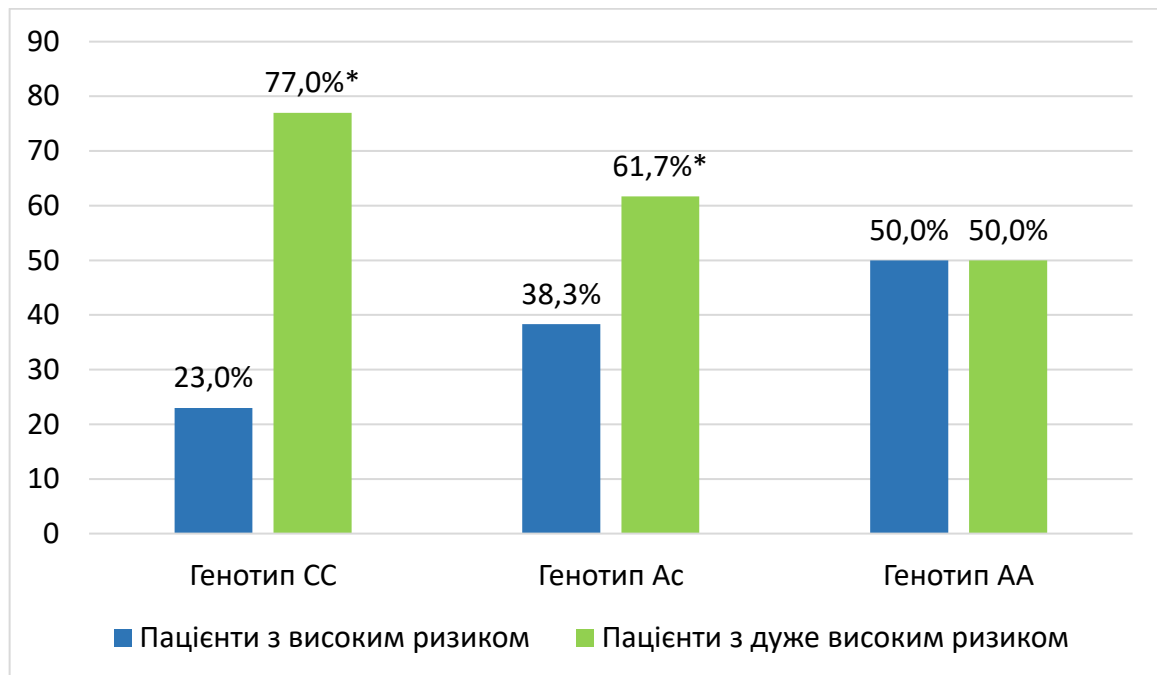
Загалом хворі з зі зниженою ФВ ЛШ серед пацієнтів з ЕГ зустрічаються рідко, і переважно це носії варіантів генотипу СА та СС, а у групі АА-гомозигот такі пацієнти не знайдені (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Стан систолічної функції ЛШ у хворих з ЕГ чоловіків-носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1, %

Група	1.Особи з ФВ ЛШ > 40% (n = 87)	2.Особи з ФВ ЛШ < 40% (n = 13)	p
1.Гомозиготи СС (n = 40)	85,00% (34)	15,00% (6)	<0,01
2.Гетерозиготи СА (n = 47)	85,11% (40)	14,85% (7)	<0,01
3.Гомозиготи АА (n = 13)	100 % (13)	(0)	-
p<0,05	-	-	

Проаналізували також частотний розподіл варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 у групах хворих з ЕГ та різним рівнем ризику (рис. 5.7). Встановлено, що серед носіїв варіантів генотипу СА та СС переважають хворі з дуже високим ризиком. Серед гомозигот АА хворих з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком майже порівну.



Примітка. * - відмінності достовірні при порівнянні між групами з різним рівнем ризику, $p < 0,05$.

Рис. 5.7. Рівень ризику у хворих з ЕГ чоловіків-носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1.

Отже, у хворих з ЕГ носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 спостерігається формування певних фенотипів ремоделювання мокарда. Так у хворих з алелем С знаходять більш виражені структурно-функціональні зміни у міокарді у порівнянні з носіями алелю А. Саме носійство алелю С у чоловіків з ЕГ асоціюється з достовірно вищою ймовірністю формування ГЛШ, достовірно частішим розвитком важкої діастолічної дисфункції та порушенням систолічної функції ЛШ на тлі вищого плазмового рівня sST2. У той час, як у хворих з ЕГ гомозигот АА гіпертрофія ЛШ та систолічна його дисфункція формуються рідше

на тлі суттєво нижчої концентрації sST2 у плазмі крові таких пацієнтів.

5.4. Виділені фенотипи есенціальної гіпертензії

Варіанти перебігу есенціальної гіпертензії асоційовані з характером та вираженістю ураження органів-мішеней. Ступінь підвищення АТ – далеко не єдиний фактор, який може визначати подальший розвиток захворювання, кожен конкретний випадок ЕГ являє собою складне поєднання успадкованих особливостей, нейрогуморальних впливів, способу життя, супутніх обтяжуючих станів, яке, у кінцевому рахунку, і формує фенотип ЕГ у даного пацієнта. У дослідженні детально проаналізовані дані з одного боку однорідної групи хворих з ЕГ, у яких спостерігалось переважно ураження міокарда як основного органа-мішені. З іншого боку, ступінь вираженості змін у серці на тлі ЕГ у цих пацієнтів різна, як це описано у попередніх розділах. З метою класифікації хворих з ЕГ за спільними ознаками у певні фенотипи та більш повної їх характеристики було проведено кластерний аналіз за методом К-середньої. До уваги брали показники, які різнилися у хворих з ЕГ різної тяжкості (див. розділ 4, табл. 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.11): наявність обтяженої спадковості, абдомінального ожиріння, ІМТ, ступінь АГ, плазмовий рівень sST2, ехокардіографічні параметри розмірів та функції ЛШ та ЛП. Усі наведені показники були категоризовані у рангові та закодовані, а саме: наявність обтяженої щодо кардіоваскулярної патології спадковості позначено як 2, відсутність – 1; нормальній масі тіла за показником ІМТ присвоєно код 1, надмірній масі тіла – код 2, ожирінню I ступеня – 3, ожирінню II ступеня – 4; наявність абдомінального ожиріння закодоване як 2, відсутність – як 1; ступені АГ позначені кодами 1, 2 та 3 відповідно; для високого плазмового рівня sST2 (вище межового 25,0 нг/мл) використали код 2, для низького плазмового рівня sST2 (нижче межового) - код 1; наявність ГЛШ за даними ехокардіографії позначено як 2, відсутність ГЛШ – як 1; наявність сформованої концентричної ГЛШ позначено як 1, формування ексцентричної ГЛШ – як 2; відсутність діастолічної дисфункції закодовано як 1, діастолічна дисфункція I

ступеня – як 2, II та III ступеня відповідно як 3 та 4; наявність дилатації ЛП за показником індексованого об'єму позначено кодом 2, відсутність – кодом 1; для збереженої ФВ ЛШ використали код 1, для ФВ ЛШ менше 40% - код 2.

За результатами дисперсійного аналізу виявили параметри, за якими можлива достовірна кластеризація випадків: надмірна маса тіла чи ожиріння ($F=18,64$, $p=0,000029$), ступінь АГ ($F=21,93$, $p=0,000006$), високий рівень sST2 у плазмі крові ($F=13,76$, $p=0,000293$), варіант гіпертрофії ЛШ (концентрична\ексцентрична) ($F=170,07$, $p=0,000000$), дилатація ЛП ($F=200,42$, $p=0,000001$), ступінь діастолічної дисфункції ($F=256,84$, $p=0,000000$), ФВ ЛШ менше 40% ($F=20,97$, $p=0,000010$).

За результатами аналізу було видалено два кластери, які характеризують фенотипи ЕГ (рис. 5.8). До кластеру 1 увійшли 15 хворих з асимптомною ЕГ та усі 50 пацієнтів з ЕГ, ускладненою ХСН II А стадії, до кластеру 2 – усі 50 хворих з неускладненою ЕГ та 35 осіб з асимптомною ЕГ. Фактично, частина пацієнтів з асимптомною ЕГ тяжіють до неускладненого перебігу, частина – до ускладненого варіанту захворювання.

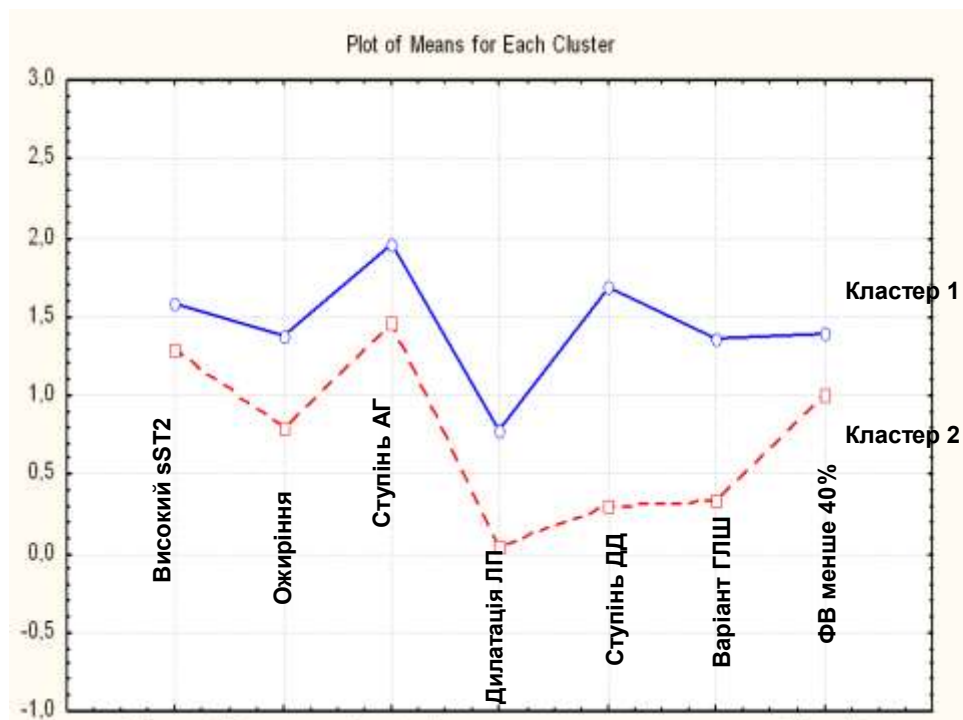


Рис. 5.8. Результати кластерного аналізу групи ЕГ.

Наступним етапом проаналізували у порівняльному аспекті антропометричні та анамнестичні дані, рівень АТ, плазмову концентрацію sST2, ехокардіографічні параметри у пацієнтів з різних кластерів (табл. 5.15 та табл. 5.16). Виявилось, що пацієнти, віднесені до кластеру 1, старші за віком, мають вищий ІМТ, більшу плазмову концентрацію sST2, вищі показники САТ та ДАТ, більші розміри ЛШ та ЛП, мають майже вдвічі вищий іММЛШ, натомість нижчу ФВ ЛШ.

Таблиця 5.15

Характеристики кластерів хворих з ЕГ, М±m

Показник	Кластер 1 (n=65)	Кластер 2 (n=85)	p
Вік, р	51,23±0,73	49,36±0,63	<0,05
ІМТ, кг/м ²	28,31±0,46	26,14±0,37	<0,01
sST2, нг/мл	28,49±1,31	23,1±0,87	<0,01
САТ, мм рт. ст.	164,14±1,20	150,65 ±1,28	<0,01
ДАТ, мм рт. ст.	100,77±0,84	96,09±0,70	<0,01
КДР, см	5,55±0,06	4,59±0,05	<0,01
КСР, см	4,21±0,07	3,04±0,04	<0,01
ТЗСЛЖ, см	1,28±0,02	1,03±0,02	<0,01
ТМШП, см	1,30±0,02	1,03±0,02	<0,01
ВТС, ум.од.	0,46±0,004	0,45±0,005	≥0,05
іММЛШ, г/м ^{2,7}	83,89±2,16	44,29±1,84	<0,01
ФВ, %	47,31±0,87	62,20±0,88	<0,01
іОЛП, мл/м ²	37,17±0,49	29,35±0,40	<0,01
Е, м/с	0,65±0,03	0,69±0,01	≥0,05
Е/А, ум.од.	1,04±0,06	1,20±0,05	<0,05

Кластер 1 характеризується і іншими потенційно несприятливими ознаками захворювання. Серед пацієнтів з ЕГ, віднесених до кластеру 1,

достовірно менше осіб з нормальною масою тіла та майже вдвічі більше хворих з ожирінням I ступеня, достовірно частіше зустрічається абдомінальний тип ожиріння, ожиріння II ступеня виявлено лише у кластері 1 (див. табл. 5.16). АГ I ступеня фіксується рідше, а II та III ступеня – вдвічі частіше у кластері 1. У всіх пацієнтів з кластера 1 виявлена ГЛШ та діастолічна дисфункція, на відміну від кластера 2, реєструється ексцентрична ГЛШ та ФВ ЛШ менше 40%.

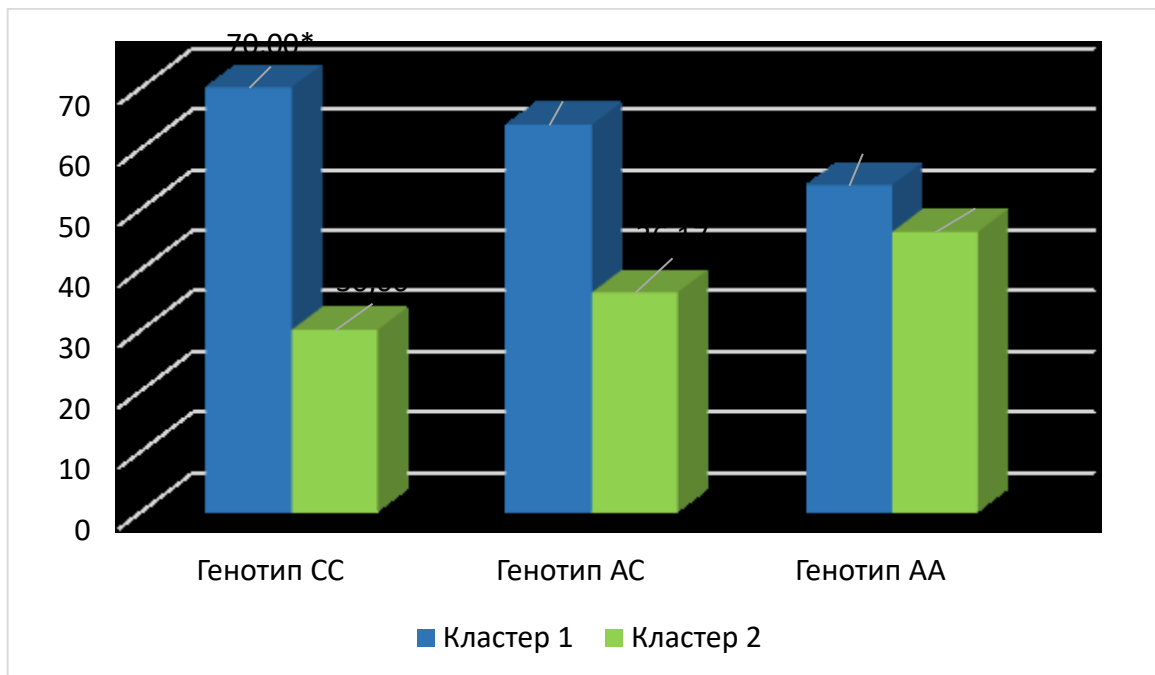
Таблиця 5.16

Характеристики кластерів хворих з ЕГ, %

Показник	Кластер 1 (n=65)	Кластер 2 (n=85)	p
Обтяжена спадковість	46,15% (30)	42,35% (36)	≥0,05
Нормальна маса тіла	16,92% (11)	38,82% (33)	<0,01
Надмірна маса тіла	38,46% (25)	42,35% (36)	≥0,05
Ожиріння I ступеня	35,38% (23)	18,82% (16)	<0,01
Ожиріння II ступеня	9,23% (6)	(0)	-
Абдомінальне ожиріння	60,00% (39)	42,25% (36)	<0,05
АГ I ступеня	20,00% (13)	61,18%(52)	<0,01
АГ II ступеня	64,62% (42)	30,59% (26)	<0,01
АГ III ступеня	15,38% (10)	8,24% (7)	<0,01
Рівень sST2 вище МР	58,46% (38)	29,41% (25)	<0,01
ГЛШ	100% (65)	32,94% (28)	<0,01
КГЛШ	64,62% (42)	32,94% (28)	<0,01
ЕГЛШ	35,38% (23)	(0)	-
Дилатація ЛП	78,46% (51)	4,71% (4)	<0,01
ДД	100% (65)	21,41% (25)	<0,01
Збережена ФВЛШ	80,00% (52)	100% (85)	<0,01
ФВ ЛШ менше 40%	20,00% (13)	0	-

Отже, характеристики кластера 1 дозволяють вважати такий фенотип ЕГ умовно «важчим» у чоловіків.

Розглянули також частотний розподіл носіїв SNP rs950880 гена IL1RL1 у виділених кластерах (рис. 5.9). Виявилося, що AA-гомозиготи з майже однаковою частотою потрапляли в обидва кластери, а переважна більшість носіїв варіантів СА та СС генотипу були віднесені до кластеру 1 (умовно «несприятливого»).



Примітка. * - відмінності достовірні у порівнянні з іншим кластером, $p < 0,01$.

Рис. 5.9. Поширеність носіїв SNP rs950880 гена IL1RL1 у виділених кластерах, %.

Вище наведені результати спонукали до проведення дискримінантного аналізу з покроковим включенням перемінних, що дозволив виявити параметри, доступні, наприклад, для лікаря первинної ланки або при масовому скринінгу, за якими у сукупності можна класифікувати пацієнтів з ЕГ з виділенням осіб з потенційно важчим фенотипом, що потребують першочергового обстеження. Створена модель достовірна Wilks' Lambda = 0,58252, F (6,143)=17,081, $p < 0,0000$, рівень вірогідності для параметрів представлений у табл. 5.17.

Результати дискримінантного аналізу

Параметр	Wilks' Lambda	F	p
CAT	0,801979	53,87450	0,000000
IMT	0,642926	14,82917	0,000177
sST2	0,620300	9,27481	0,002767
Абдомінальне ожиріння	0,606560	5,90189	0,016365
Обтяжена спадковість	0,603196	5,07606	0,025780
Вік	0,592398	3,42522	0,042161

Отримані дискримінантні функції мають вигляд рівнянь 5.1 та 5.2:

$$\begin{aligned} \text{«Несприятливий фенотип»} = & 1,65 \times \text{CAT} + 8,82 \times \text{IMT} + 0,49 \times \text{sST2} + \\ & 1,47 \times \text{Вік} - 52,24 \times \text{АО} - 8,50 \times \text{ОС} - 283,65 \end{aligned} \quad (5.1)$$

$$\begin{aligned} \text{«Помірно небезпечний фенотип»} = & 1,51 \times \text{CAT} + 8,37 \times \text{IMT} + 0,42 \times \text{sST2} + \\ & 1,42 \times \text{Вік} - 50,17 \times \text{АО} - 7,45 \times \text{ОС} - 247,67 \end{aligned} \quad (5.2),$$

де CAT – рівень систолічного артеріального тиску, мм рт.ст.;

IMT – індекс маси тіла, кг/м²;

sST2 – рівень sST2 у плазмі крові, нг/мл;

Вік – вік, роки;

АО – абдомінальне ожиріння: наявне – 1, відсутнє – 0;

ОС – обтяжена щодо кардіоваскулярної патології спадковість: наявна – 1, відсутня – 0.

З використанням зазначеної моделі обчислюється узагальнений показник класифікації дискримінантних функцій, який дозволяє віднести чоловіків з ЕГ віком від 40 до 60 років до наступних категорій: чоловіки з «Несприятливим фенотипом» ЕГ та чоловіки з «Помірно небезпечним фенотипом» ЕГ (вибір здійснюється за більшим показником класифікації). Запропонована методика дозволяє класифікувати хворих з ЕГ вказаним чином з точністю 80,00%. Наведені рівняння інтегровані у таблицю Excel, що дозволяє автоматизувати

процес та отримати результат для кожного пацієнта за лічені хвилини.

1	Пацієнт	CAT, мм рт.ст.	ІМТ, кг/м ²	sST2, нг/мл	Вік, роки	Абдомінальне ожиріння: так=1, ні=0	Обтяжена спадковість: так=1, ні=0	Результат	Фенотип ЕГ
2	М.	165	29	28	48	1	0	275,84	Несприятливий
3	М.	165	29	28	48	1	0	273,96	Помірно небезпечні
4									
5	Пояснення: параметри кожного пацієнта з АГ внести у рядок 2 та 3, віднести пацієнта до певного Фенотипу за більшим числом у клітинці "Результат"								
6									

Рис. 5.10. Приклад застосування дискримінантних функцій у базі Excel.

Таким чином, серед мешканців Вінниччини за частотним розподілом переважають носії СС та АС варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 як загалом у популяції, так і серед хворих з ЕГ. У осіб без серцево-судинної патології відсутні будь-які фенотипові особливості у носії різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1. Вказаний поліморфізм не асоціюється з ризиком розвитку ЕГ. Разом з тим, можна виокремити певні фенотипові особливості реалізації алельних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 у чоловіків, мешканців Вінниччини як без серцево-судинної патології, так і хворих з ЕГ. Варіант генотипу АА характеризується достовірно нижчим рівнем sST2 в усіх групах. Серед пацієнтів з ЕГ носії такого варіанту SNP rs950880 вирізняються наступними особливостями: достовірно меншими показниками розмірів та маси ЛШ, мають менший ризик формування гіпертрофії та важких порушень діастолічної чи систолічної функції ЛШ. Для хворих на ЕГ наявність у структурі гена алелю С навпаки характеризуються більш високою ймовірністю формування ГЛШ, порушенням діастолічної функції більш важкого ступеня, достовірно частішим порушенням систолічної функції ЛШ, носіїв алелю С частіше відносять до групи дуже високого ризику. Носії алелю С SNP rs950880 достовірно частіше зустрічаються серед осіб з «несприятливим» фенотипом ЕГ. Розроблено методику, яка дозволяє з достатньою вірогідністю віднести чоловіків з ЕГ до певного фенотипу на підставі ознак, доступним і лікарю первинної ланки.

Основні положення розділу відображені у публікаціях: [12, 153, 154].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема вдосконалення стратегій ефективного менеджменту пацієнтів з ЕГ не втрачає своєї актуальності, незважаючи на досягнення медичної науки за останні десятиліття. Сучасні методики обстеження та лікування гіпертензивних пацієнтів з кожним роком поповнюють арсенал лікарів різних ланок, проте все ще є потреба у простих, доступних способах виділення когорти хворих з найбільш несприятливим перебігом, високим кардіоваскулярним ризиком у першу чергу за рахунок ураження органів мішеней. Більше 12 млн., українців живуть з артеріальною гіпертензією, третина населення країни має прогресуюче захворювання з високим ризиком тимчасової чи стійкої втрати працездатності та смерті від ускладнень [159, 169]. Вчасна діагностика, моніторування гіпертензивного ураження органів мішеней, зокрема, ремоделювання серця, може дозволити ефективніше допомагати хворим з ЕГ. Перспективною стратегією у цьому напрямку є пошук патофізіологічно обґрунтованих, і при цьому доступних біомаркерів, які можуть надати інформацію про тяжкість захворювання, дозволять оцінити ступінь ураження серця. Таким біомаркером може стати стимулюючий фактор росту розчинний ST2 з родини рецепторів до інтерлейкінів. sST2 входить до складу системи IL-33/ST2, яка задіяна у процесі регуляції відповіді міокарду на пошкодження, зокрема, і запальної [62, 119]. Система розташована на мембранах кардіоміоцитів, фібробластів, ендотеліальних клітин, запускається перевантаження тиском, міокардіальним стресом, біомеханічним розтягненням, активацією факторів міокардіального фіброзу. Основним захисним лігандом системи є інтерлейкін – 33 (IL-33), який масивно виділяється при пошкодженні чи перевантаженні міокарда [178], у той час, як sST2 є своєрідною пасткою для рецепторів системи IL-33/ST2, не дозволяючи їй працювати у напрямку кардіопротекції. Тому підвищений плазмовий рівень sST2 може бути свідченням пошкодження міокарду та

відображати ступінь спрямованості вказаної системи на подальше патологічне ремоделювання камер серця з формуванням гіпертрофії та порушенням функції при різних патологічних станах. Дійсно, результати експериментальних досліджень знайшли своє підтвердження у клініці.

На тепер відомо, що показник плазмової концентрації sST2 суттєво зростає у хворих з різноманітною серцево-судинною патологією: ішемічною хворобою серця, у тому числі, і при інфаркті міокарда, фібриляцією передсердь, артеріальною та легеневою гіпертензією, міокардитом, гіпертрофією ЛШ та СН [73, 93, 107, 118, 144, 158, 160]. Взагалі, найбільше вивчений потенціал sST2 як діагностичного та прогностичного маркера саме у хворих з СН, показано, що високий рівень пептиду для таких пацієнтів може виступати чітким предиктором повторної госпіталізації, загальної та кардіоваскулярної смерті [2, 4, 6, 17, 23, 34, 39, 60, 68, 76, 79], що дозволило фахівцям закріпити sST2 у рекомендаціях ACC/AHA, 2017 у якості маркера прогнозу СН [155]. Залученість пептиду одночасно у процеси запалення та кардіопротекції дозволили вигідно застосовувати пептид і як біомаркер пошкодження міокарда, і як маркер запалення для ранньої діагностики, стратифікації ризиків та прогнозу у хворих з серцевою недостатністю у COVID-19 [1, 108, 116]. Щодо можливості застосування sST2 у хворих з ЕГ, даних менше. Низка дослідників показали, що формування ГЛШ та продукція пептиду є взаємопов'язаними процесами, у тому числі і при АГ. Серед гіпертензивних пацієнтів хворі з несприятливим варіантом перебігу захворювання з формуванням ГЛШ та СН мають достовірно вищий рівень пептиду у плазмі крові [95, 96, 97]. Встановлено, що концентрація sST2 корелює з розмірами та масою міокарда ЛШ, товщиною його стінок, показниками діастолічної та систолічної функції серця при АГ [38].

Отже, експериментальні та клінічні дані, які є на тепер відносно місця пептиду у патофізіології серцево-судинної системи, підтверджують, що він може бути використаний як маркер ураження серця при ЕГ. Разом з тим, існує багато питань щодо практичного застосування визначення плазмової концентрації sST2 для допоміжної діагностики ремоделювання серця при ЕГ та його наслідків.

Відсутні чіткі дані про межовий рівень показника, можливі особливості застосування у різних груп хворих, вплив статі, маси тіла чи інших факторів на рівень пептиду – все це може впливати на діагностичну цінність маркера і повинно вивчатися у чітко спланованих дослідженнях.

Ще одним аспектом, який потребує вивчення, є генетична основа продукції sST2, адже відомо, що з генетичними факторами може бути пов'язано до 40% міжіндивідуальної мінливості рівнів пептиду [51, 71]. Найбільш перспективним у цьому аспекті є синглонуклеотидний rs950880 поліморфізм гена IL1RL1 з missens-мутацією C/A. Загалом питання досліджене вкрай мало, проте уже відомо, що C/A поліморфізм rs950880 може впливати на експресію гена IL1RL1 у різних тканинах та асоціюється зі змінами концентрації sST2 у крові [71]. Разом з тим, фенотипова реалізація SNP rs95088 у вигляді продукції пептиду при ЕГ не вивчалися взагалі, хоча таке дослідження може створити патогенетичні передумови ефективного застосування sST2 як біомаркера ре моделювання міокарда та може розширити можливості його використання у обстеженні хворих з ЕГ. Таким чином, існувала необхідність у чітко спланованому дослідженні, яке дозволило б оцінити місце стимулюючого фактора росту sST2, з урахуванням генетичної складової, як біомаркера різного ступеня уражень міокарда лівого шлуночка на тлі есенціальної гіпертензії різної тяжкості у чоловіків.

У зв'язку з метою наукової роботи було розроблено відповідний дизайн дослідження. Залучили 220 чоловіків, етнічно однорідних мешканців Вінницької області, які не були родичами, віком 40-60 років: 150 чоловіків, хворих на ЕГ різної тяжкості, у групи дослідження та 70 чоловіків без будь-яких ознак серцево-судинних захворювань у групу контролю. Керувалися такими критеріями включення/виключення у дослідження, які дозволили отримати найбільш валідні результати за рахунок створення однорідних груп порівняння, відповідності правилам генетичних досліджень, нівелювання впливу інших нозологій, статі тощо на параметри, які вивчалися.

Для оцінки діагностичної цінності біомаркера необхідно для початку

дослідити його плазмову концентрацію у однорідній групі практично здорових осіб. Тому на першому етапі дослідження визначили середній рівень sST2 у плазмі крові у чоловіків контрольної групи, який склав $22,14 \pm 0,86$ нг/мл. Отримані результати співзвучні з даними інших авторів. У літературі зустрічаємо вказівки на те, що концентрація sST2 у плазмі крові жінок нижча ніж у чоловіків. Coglianesi E.E. et al., 2013, наприклад, повідомляє, що концентрація sST2 у плазмі крові практично здорових чоловіків становить $23,5$ нг/мл, у жінок - $19,5$ нг/мл [27]. Разом з тим, українські автори показали, що концентрація ST2 в когорті нормотензивних жінок становить $25,4$ нг/мл [170, 171]. Отже, статеві відмінності, очевидно, мають місце, і це необхідно враховувати. Взагалі вважається, що sST2 має найнижчу внутрішньо- і міжіндивідуальну мінливість у порівнянні з іншими кардіомаркерами. Наші дані підтверджують цю тезу: плазмовий рівень пептиду у чоловіків без серцево-судинних захворювань не корелює з віком, станом функції нирок, не залежить від маси тіла чи інших антропометричних параметрів, що дозволяє визнати пептид добре відтворюваним біомаркером. Плазмовий рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ достовірно вищий, ніж у групі контролю, і становить $25,47 \pm 0,78$ нг/мл ($p < 0,05$). Причому, плазмова концентрація пептиду у пацієнтів з неускладненою ЕГ наближена до показника у групі контролю ($21,70 \pm 0,97$ нг/мл), а у хворих з асимптомною та ускладненою серцевою недостатністю ЕГ -достовірно вища ($26,50 \pm 1,27$ нг/мл, $p < 0,05$ та $28,20 \pm 1,59$ нг/мл $p < 0,01$ відповідно). Схожі дані зустрічаємо і у роботах інших авторів. У гіпертензивних пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ показник sST2 становить $24,3$ нг/мл [27], для гіпертензивних жінок – $25,2$ нг/мл [171], для хворих з СН – 35 нг/мл [172].

Виявилось, що і у чоловіків з ЕГ концентрація пептиду достовірно не корелює ні з віком, ні з параметрами антропометрії, у тому числі ожирінням. Проте, показник слабо негативно корелює з ШКФ у пацієнтів з ЕГ, ускладненою СН ($R = -0,026$, $p = 0,04$), отже, ймовірно, може модифікуватися станом функції нирок у цієї категорії хворих.

У сучасній кардіології є багато засобів інструментальної діагностики

ремоделювання серця при ЕГ, однак біомаркерна стратегія може стати більш доступною, краще відтворюваною альтернативою, особливо для масштабних обстежень чи скринінгу. У багатьох клінічних дослідженнях показано, що плазмовий рівень sST2 корелює з рівнем АТ, показниками структури та функції серця, зокрема, з масою міокарда ЛШ, товщиною його стінок, станом діастолічної функції, розмірами ЛП [27, 37, 38, 82, 95, 96, 97]. За даними проведеного дослідження з використанням кореляційного аналізу за Спірменом, існує достовірна позитивна кореляція показника sST2 з об'ємами порожнини лівого шлуночка в діастолу та систолу (КДІ $R=+0,21$, $p=0,01$; КСІ $R=+0,24$, $p=0,002$), з товщиною його стінок (ТЗСЛШ $R=+0,23$, $p=0,006$; ТМШП $R=+0,20$, $p=0,01$), з іММЛШ ($R=+0,23$, $p=0,005$), розміром ЛП ($R=+0,22$, $p=0,007$), показник ФВ ЛШ достовірно негативно корелює з плазмовою концентрацією sST2 ($R=-0,24$, $p=0,003$). Разом з тим, показники АТ з рівнем пептиду достовірно не корелюють. Отже, зміни рівня sST2 у крові хворих з ЕГ пов'язані з показниками формування гіпертензивного серця.

Однак, виявилось, що при наявності концентричного ремоделювання ЛШ у чоловіків з ЕГ плазмова концентрація sST2 достовірно не відрізняється від показника у групі контролю ($21,85 \pm 1,11$ нг/мл). Але, при наявній ГЛШ рівень пептиду достовірно вищий ($27,42 \pm 1,10$ нг/мл), ніж у групі контролю чи у хворих з КРЛШ ($p < 0,01$). Разом з тим, у пацієнтів з різними варіантами гіпертрофії ЛШ – концентричним та ексцентричним – плазмова концентрація пептиду достовірно не відрізняється, тобто саме формування ГЛШ – найвиразніший стимул достовірного зростання плазмової концентрації sST2 у хворих з ЕГ. Farcaş A.D. et al., 2017, також показали, що у пацієнтів з АГ та ГЛШ плазмова концентрація sST2 суттєво вища, ніж у хворих без ГЛШ чи практично здорових осіб [38].

Відомо, що гіпертензивне серце – це не тільки збільшення маси міокарда, а і, у левій частці випадків, порушення діастолічної функції ЛШ. У пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ рівень sST2 достовірно вищий, ніж у пацієнтів з нормальними показниками ТМК ($27,26 \pm 2,45$ нг/мл проти $22,78 \pm 1,78$ нг/мл,

$p < 0,01$). Причому, найвищий показник плазмової концентрації sST2 реєструється у пацієнтів з діастолічною дисфункцією III ступеня. Разом з тим, порушення діастолічної функції ЛШ при нормальній масі міокарда не супроводжується достовірним збільшенням концентрації sST2 ($24,20 \pm 2,32$ нг/мл), він знаходиться на рівні показника у осіб контрольної групи чи пацієнтів з ЕГ без ДД і ГЛШ ($22,49 \pm 1,09$ нг/мл). Лише поєднання ДД з ГЛШ асоціюється з достовірно вищим показником рівня пептиду ($27,64 \pm 1,17$ нг/мл, $p < 0,01$). Подібних детальних досліджень з вивченням плазмового рівня розчинного ST2 у зв'язку з різними ступенями ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ЕГ небагато. Zhang Z. et al., 2021, показали, що концентрація пептиду достовірно зростає не тільки при ГЛШ, а уже на етапі формування концентричного ремоделювання ЛШ у гемодіалізних пацієнтів з АГ [50, 63, 143], а румунські науковці встановили кореляцію між рівнем sST2 та діастолічною дисфункцією при АГ [38]. Проте, у переважній більшості робіт вказується на те, що саме наявність ГЛШ у пацієнтів з ЕГ асоціюється з достовірними змінами плазмового рівня sST2. Щодо питання межового рівня пептиду для діагностики ГЛШ, яка формується при АГ, дані мало чисельні та неоднозначні. Запропонований Farcaş A.D. et al., 2017, cut-of-point плазмової концентрації sST2 для діагностики ГЛШ становить 14 нг/мл та знаходиться в межах величин, характерних, за даними багатьох дослідників, для здорових осіб. Отримані нами результати дозволили у ході ROC-аналізу виділити межовий рівень плазмової концентрації sST2 як додатковий інструмент виявлення пацієнтів з ГЛШ у когорті гіпертензивних хворих. З цією метою запропонований межовий рівень циркулюючого sST2 25,00 нг/мл (модель достовірна, площа під кривою $AUC = 0,70$, 95% ДІ = $0,62 - 0,78$, $p = 0,042$; чутливість у 64,8%, специфічність 82,5%).

Найбільш детально sST2 вивчений як достовірний маркер прогнозу для хворих з ХСН незалежно від етіології, його застосування вперше було закріплене у рекомендаціях АСС/АНА 2013 року та дещо доповнене у рекомендаціях від 2017 року. Разом з тим, цінність sST2 як діагностичного чи прогностичного маркера у пацієнтів з ХСН різної етіології, різними варіантами перебігу потребує

уточнення. За отриманими даними, плазмовий рівень пептиду у групі хворих з ЕГ, ускладненою ХСН, достовірно вищий, ніж у групі контролю та у групі хворих з неускладненою ЕГ, проте достовірно не відрізняється від показника у пацієнтів з асимптомною ЕГ. І тільки у хворих з ускладненою ЕГ та порушенням систолічної функції лівого шлуночка (ФВ ЛШ<40%) концентрація sST2 достовірно вища ($29,07 \pm 2,45$ нг/мл, $p < 0,05$) від показника у пацієнтів з асимптомною ЕГ. Межовий рівень sST2, який дозволяє виявити пацієнтів з систолічною дисфункцією ЛШ, що виникла на тлі ЕГ, становить $26,32$ нг/мл, має чутливість $61,5\%$, специфічність $66,4\%$ (модель достовірна, площа під кривою $AUC=0,64$, 95% ДІ= $0,50-0,80$, $p=0,045$). На тепер запропоновані межові рівні sST2 у плазмі крові хворих з СН лише як маркера прогнозу несприятливих подій, діапазон їх досить широкий – від 10 нг/мл для прогнозування смерті при гострій ХСН [100] до 35 нг/мл для прогнозування госпіталізацій та смерті [68]. Очевидно, варто враховувати ступінь тяжкості, етіологічний фактор СН, з яким можуть бути пов'язані особливості продукції маркера. З огляду на вище наведені результати, закономірно, що пацієнти з ЕГ високого та дуже високого ризику, який характеризується суттєвим ураженням органів мішеней, мають достовірно вищу концентрацію пептиду, ніж хворі з групи помірною ризику ($26,22 \pm 1,14$ нг/мл та $26,91 \pm 1,43$ нг/мл проти $21,70 \pm 1,28$ нг/мл, $p < 0,05$).

Отже, плазмова концентрація sST2 у чоловіків з ЕГ достовірно вища у порівнянні з особами без серцево-судинних захворювань. В обох групах на рівень пептиду не впливає вік, антропометричні параметри, лише у хворих з ЕГ, ускладненою СН існує кореляція з ШКФ. Найвиразнішим стимулом достовірно високого показника sST2 у пацієнтів з ЕГ є ГЛШ та формування СН з систолічною дисфункцією ЛШ. З огляду на вище викладене, sST2 може претендувати на роль добре відтворюваного маркера як гіпертензивного ураження ЛШ, так і у разі розвитку СН з порушенням систолічної функції на тлі ЕГ.

Важливий аспект успішного застосування біомаркерів - врахування факторів, які можуть впливати ні його рівень у різних категорій пацієнтів. Одним

з таких аспектів справедливо вважають генетичну основу продукції та, відповідно, плазмових концентрацій маркерних пептидів. Ген sST2 є частиною великого кластера генів IL1RL1 (GenBank, номер AC007248) [61], встановлено, що саме C/A поліморфізм (missens-мутація з заміною цитозину на аланін) у позиції rs950880 найтісніше асоціюється з плазмовим рівнем sST2 [51, 71]. За отриманими даними серед чоловіків Вінницької області домінують носії алелю С - 65,00%, носіїв алелю А майже вдвічі менше ($p < 0,05$), переважають варіанти генотипу CC та CA - 42,35% та 45,30% відповідно, а варіант AA зустрічається утричі рідше – у 12,35% чоловіків ($p < 0,05$). За частотним розподілом варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 досліджувані вибірки «випадок» та «контроль» знаходяться у рівновазі Харді-Вайнберга ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,89$ та $\chi^2 = 0,06$, $p = 0,81$ відповідно).

У літературі дані щодо поширеності SNP rs950880 гена IL1RL1 у інших популяціях вкрай малочисельні. Для порівняльного аналізу доступні результати тайванських учених [71]. У дослідження, яке проводили у 2016 році, було залучено 1219 жителів Тайваню. Серед них у 30,52% осіб виявили гомозиготний варіант CC, у 50,62% - варіант CA та 18,46% мали гомозиготний варіант AA SNP rs950880. Як серед мешканців Вінницької області, так і серед тайванців переважають носії алелю С, а гомозиготи AA зустрічаються найрідше. Проте, можна відзначити і певні відмінності, так гомозигот CC серед жителів Тайваню достовірно меншу ($p < 0,01$), а гомозигот AA значимо більше ($p < 0,05$), ніж серед мешканців Вінниччини.

При аналізі поширеності різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 окремо у групах контролю та серед чоловіків з ЕГ отримали схожі результати: в обох групах носіїв алелю С та варіантів генотипу CC і CA виявляють достовірно частіше, ніж носіїв алелю А та гомозигот AA. Серед пацієнтів з ЕГ різної тяжкості частотний розподіл SNP rs950880 гена IL1RL1 носить майже однаковий характер та достовірно не відрізняється від групи контролю. За відношенням шансів (OR - odds ratio) для чоловіків, мешканців Вінниччини, носійство SNP rs950880 гена IL1RL1 не асоційоване з

підвищеним ризиком виникнення ЕГ ($\chi^2 = 0,56$, $p = 0,76$).

Разом з тим, виявилося, що у групі хворих з ЕГ серед гомозигот СС особи з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю достовірно переважають (61,54% проти 38,46%, $p < 0,05$), серед носії інших варіантів генотипу хворих з обтяженою та необтяженою спадковістю приблизно порівну.

За даними літератури SNP rs950880 гена IL1RL1 чітко асоціюється з рівнем sST2 у крові як *in vitro*, так і за результатами клінічного дослідження. Варто зазначити, що таких робіт одиниці. Показано, що у гомозигот АА визначається достовірно нижчий рівень sST2 як у крові практично здорових осіб, так і серед хворих з коронарним та периферійним атеросклерозом у тайванській популяції [71]. Для жителів північної та західної Європи також характерною є достовірно вища концентрація пептиду у плазмі крові гомозигот СС - на 43% вища, ніж показник у гомозигот АА [51]. У даному дослідженні отримані схожі результати. Серед чоловіків, мешканців Вінницької області, Україна, у загальній групі плазмова концентрація пептиду є найнижчою у гомозигот АА ($20,34 \pm 1,04$ нг\мл, $p < 0,05$), у носіїв алелю С рівень sST2 у плазмі крові достовірно вищий ($26,70 \pm 1,57$ нг\мл у гомозигот СС та $25,14 \pm 1,15$ нг\мл у гетерозигот АС). Аналіз величин відповідних показників у окремих групах дослідження показав, що серед чоловіків без серцево-судинних захворювань також саме гомозиготи АА мають найменшу концентрацію пептиду у плазмі крові ($18,13 \pm 0,85$ нг\мл), у порівнянні з гомозиготами СС ($23,34 \pm 1,22$ нг\мл, $p < 0,05$). І в групі хворих з ЕГ (в цілому) плазмова концентрація sST2 також найнижча у разі наявності гомозиготного АА варіанту SNP rs950880 гена IL1RL1 ($21,69 \pm 2,44$ нг\мл проти $29,39 \pm 1,48$ нг\мл у гомозигот СС та $27,19 \pm 1,57$ нг\мл у гетерозигот СА). Такі ж результати отримали і при окремому аналізі плазмового рівня пептиду у носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 з асимптомною ЕГ та ЕГ, ускладненою СН (див. табл. 5.8, розд. 5).

Таким чином, у гомозигот АА реєструється нижчий плазмований рівень sST2 в усіх групах дослідження. З огляду на функціонування системи IL-33/ST2, у них може мати місце і менша ймовірність розвитку гіпертрофії чи фіброзу

міокарда при наявності ЕГ. Виявилось, що рівень пептиду у крові гомозигот АА з групи контролю та у хворих з ЕГ в цілому і окремо в групах з асимптомною ЕГ та ЕГ, ускладненою СН, достовірно не відрізняється. Проте, у рамках носіїв варіантів генотипу СС та АС рівень пептиду у плазмі крові достовірно вищий у пацієнтів з ЕГ як в цілому, так і окремо у хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ, ускладненою СН (див. табл. 5.8, розд. 5). Як бачимо, у гомозигот АА навіть у групах осіб з ЕГ плазматична концентрація sST2 суттєво не збільшується. Тому, зроблено спробу розрахунку межового рівня пептиду для ідентифікації ГЛШ у гіпертензивних носіїв АА варіанту генотипу. Виявилось, що межовий рівень sST2 для ідентифікації ГЛШ при ЕГ для чоловіків АА – гомозигот дещо нижчий, ніж для носіїв інших варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1, та становить 20,5 нг/мл (чутливість 65,6%, специфічність 83,3%, модель достовірна, площа під кривою AUC=0,68, 95% ДІ=0,45-0,94, p=0,032).

Оскільки фізіологічно sST2 своєрідна пастка для системи кардіопротекції IL-33/ST2, що розташована на мембранах кардіоміоцитів, фібробластів, ендотеліальних клітин, а С/А поліморфізм rs950880 гена IL1RL1 асоціюється експресією гена IL1RL1 у тканинах, підвищення концентрації пептиду у зв'язку з носійством певного варіанту SNP rs950880 може асоціюватися з процесами ремоделювання серця у хворих з ЕГ, наступним етапом у роботі було вивчення структурних та гемодинамічних характеристик серця у групах контролю та хворих з ЕГ. Дані про подібні дослідження, зокрема серед хворих з ЕГ, у доступній літературі відсутні. У якості обговорення можна згадати про роботу, у якій вивчали розподіл варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 серед хворих з атеросклерозом коронарних та периферійних артерій. Автори встановили, що носійство варіанту генотипу АА є незалежним предиктором загальної смертності. Разом з тим, у роботі відсутні відомості про особливості фенотипової реалізації досліджуваного SNP (окрім рівнів sST2, про що згадувалося вище), характеристик структури та функції серця у носіїв різних варіантів генотипу.

Встановили, що у групі чоловіків без серцево-судинних захворювань усі показники структурних та функціональних параметрів серця (за даними

ехокардіографії) знаходяться у межах норми та не відрізняються достовірно у носіїв різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 (див. табл. 3.6, розд. 3). У групі чоловіків з ЕГ носійство алелю С характеризується достовірно більшими розмірами ЛШ в кінці діастоли та вищим показником іММЛШ (для гомозигот СС: КДР=5,37±0,08 см; іММЛШ=75,42±2,54 г/м^{2,7} та для гетерозигот СА КДР=5,33±0,07 см; іММЛШ=76,96±3,18 г/м^{2,7}), у порівнянні з носіями АА варіанту SNP rs950880 (КДР=5,08±0,14 см та іММЛШ=69,14±6,90 г/м^{2,7}, p<0,05). Інші ехокардіографічні та гемодинамічні параметри у носіїв різних варіантів генотипу з групи ЕГ достовірно не відрізнялися. Також, у носіїв алелю С достовірно частіше діагностують гіпертрофію лівого шлуночка, ніж у носіїв варіанту АА: серед гомозигот СС у 100,00%, серед гетерозигот СА у 93,62% , серед гомозигот АА у 69,23% p<0,05. При подальшому аналізі встановили, що носійство алелю С SNP rs950880 гена IL1RL1 гіпертензивними чоловіками (асоціюється з достовірним вищим ризиком формування гіпертрофії ЛШ у $\chi^2 = 14,32$, p=0,0008, OR=11,36, 95%CI=0.63–24.67 для СС варіанту; OR=1,20, 95%CI=0.25–5.65 для СА варіанту).

Діастолічна дисфункція у пацієнтів з ЕГ досить часте явище, за нашими даними зустрічається майже з однаковою частотою серед носіїв різних алельних варіантів SNP rs950880. Проте, пацієнтів з III ступенем діастолічної дисфункції достовірно більше серед гомозигот СС (11,11%), ніж серед носіїв варіанту СА генотипу (2,33%, p<0,05), а при наявності АА варіанту важка діастолічна дисфункція не виявлена у жодного хворого.

Хоча розвиток ХСН у гіпертензивних пацієнтів не асоціюється з SNP rs950880 гена IL1RL1, порушення систолічної функції зустрічається лише у носіїв алелю С (серед гомозигот СС у 15,00% та серед гетерозигот СА у 14,85%), у гомозигот АА систолічна дисфункція серця не реєструється взагалі.

Отже, носії алелю С мають достовірні відмінності фенотипової реалізації SNP rs950880 гена IL1RL1 з вищим ризиком формування ГЛШ, порушення діастолічної функції важкого ступеня та розвитком ХСН з систолічною дисфункцією на тлі ЕГ. Гомозиготи АА навпаки, мають нижчу ймовірність таких

значних уражень міокарда, можливо, за рахунок знайдених особливостей плазмової концентрації sST2.

Ураження органів мішеней, міокарда, зокрема, багато у чому визначає перебіг ЕГ, впливає на ступінь серцево-судинного ризику. Формування певних особливостей перебігу ЕГ у конкретного пацієнта, очевидно, є результатом взаємодії цілої низки факторів: генетичних чи нейрогуморальних впливів, способу життя, супутніх обтяжуючих станів, рівня АТ. У представленому дослідженні спробували виділити фенотипи ЕГ та встановити можливі передумови їх формування серед чоловіків з однорідної групи гіпертензивних хворих, у яких спостерігалось ураження міокарда як основного органа-мішені, проте, ступінь вираженості змін у серці була різна. Для виділення фенотипів за спільними ознаками з метою їх детальної характеристики було проведено кластерний аналіз за методом К-середньої. У якості маркерних взяли ті показники, за якими групи хворих з ЕГ різної тяжкості достовірно відрізнялися: враховували наявність чи відсутність обтяженої спадковості, абдомінального ожиріння, показники ІМТ, ступінь АГ, плазмову концентрацію sST2, ехокардіографічні показники розмірів та функції ЛШ та ЛП. За результатами аналізу було виділено два кластери пацієнтів з ЕГ, що мали чіткі відмінності – фактично, два фенотипи ЕГ (див. рис. 5.8, розд. 5). Пацієнти з кластеру 1 були старші за віком, мали вищий показник ІМТ, більшу плазмову концентрацію sST2, вищі рівні АТ та вдвічі частіше АГ II та III ступеня, майже вдвічі вищий показник iММЛШ, тяжіли до формування ексцентричного варіанту ГЛШ та порушення систолічної функції ЛШ. Також було встановлено, що у цій групі зосереджена переважна більшість володарів алелю С, носійство якого асоціюється з вищим рівнем sST2 у плазмі крові та більш вираженим ураженням серця на тлі ЕГ. Отже, фенотип ЕГ у пацієнтів з кластеру 1 цілком очевидно є несприятливим. Цікаво, що до групи з умовно «несприятливим фенотипом» потрапили всі хворі з ЕГ, ускладненою ХСН, та майже третина хворих з асимптомною ЕГ, тобто, частина пацієнтів з асимптомною ЕГ явно тяжіє до ускладненого варіанту захворювання. Можливо крім традиційних підходів у

класифікації тяжкості ЕГ, доцільно створювати додаткові інструменти для виділення та менеджменту пацієнтів з «несприятливим фенотипом» з метою покращення прогнозу перебігу ЕГ. У якості такого інструменту створена математична модель (Wilks' Lambda = 0,58252, F (6,143)=17,081, p < 0,0000, точність класифікації 80,00%), яка дозволяє виділяти серед гіпертензивних чоловіків пацієнтів з умовно «несприятливим фенотипом» за простими параметрами, без залучення складної техніки, доступна в умовах первинної ланки, амбулаторного прийому, масового скринінгу.

Таким чином, плазмова концентрація sST2 у чоловіків без серцево-судинних захворювань достовірно відрізняється від показника у хворих з ЕГ, не моделюється віком чи антропометричними параметрами, і у більшості чоловіків не корелює з показником функції нирок, що робить пептид потенційно добре відтворюваним біомаркером. У пацієнтів з ЕГ концентрація sST2 у плазмі крові може бути використана з найбільшою достовірністю для детекції пацієнтів з ГЛШ або з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Серед мешканців Подільського регіону України, як серед чоловіків без ознак серцево-судинних захворювань, так і серед хворих з ЕГ різної тяжкості, достовірно частіше зустрічаються носії алелю С та СС і СА варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1. Носії алелю С мають достовірні фенотипові особливості реалізації SNP rs950880 гена IL1RL1 у вигляді вищого плазмового рівня sST2 в усіх групах, достовірного високого ризику формування ГЛШ для гіпертензивних чоловіків, більш частого виявлення діастолічної дисфункції важкого ступеня та ХСН зі зниженою ФВЛШ тлі ЕГ. Гомозиготи АА навпаки, характеризуються достовірно нижчою плазмовою концентрацією sST2 і мають значно меншу ймовірність виражених змін у серці на тлі ЕГ, що можна пояснити і особливостями продукції sST2. Виділений умовно «несприятливий фенотип» ЕГ, до якого тяжіють переважно носії алелю С SNP rs950880 гена IL1RL1, який зустрічається при різній тяжкості захворювання та характеризується важчим гіпертензивним ураженням міокарда, у тому числі, з порушенням систолічної функції.

ВИСНОВКИ

За результатами дисертаційного дослідження сформульовано теоретичне узагальнення та представлено нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасної кардіології – оптимізації діагностичних підходів до прогнозування виникнення, виявлення та оцінки важкості гіпертрофії лівого шлуночка та прогнозування розвитку ХСН у хворих на есенціальну гіпертензію чоловіків, із застосуванням визначення рівня стимулюючого фактора росту sST2, враховуючи поліморфізм гена, що пов'язаний з його продукцією.

1. Серед чоловіків, мешканців Вінницької області, переважають носії алелю С (65,00%) та варіантів генотипу СС (42,35%) та СА (45,30%) SNP rs950880 гена IL1RL1. Варіант генотипу АА визначається утричі рідше (12,35%) ($p < 0,05$). Розподіл частот поліморфних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1 серед хворих на есенціальну гіпертензію різної тяжкості та у чоловіків без серцево-судинної патології достовірно не відрізняється. Осіб з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю серед чоловіків без серцево-судинних захворювань достовірно менше серед гомозигот АА (22,15%), а у групі хворих з ЕГ - більше серед гомозигот СС (61,54%) ($p < 0,05$).

2. Визначено, що рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ різної тяжкості достовірно перевищує ($p < 0,01$) такий у осіб без серцево-судинних захворювань та наявної ГЛШ за інших причин ($25,47 \pm 0,78$ нг/мл проти $22,14 \pm 0,86$ нг/мл). В обох групах плазмова концентрація пептиду не пов'язана з віком чи особливостями конституції.

3. Встановлено, що плазмовий рівень sST2 у крові хворих з ЕГ достовірно корелює з розмірами та об'ємами порожнини лівого шлуночка, товщиною його стінок, масою міокарда, об'ємом лівого передсердя та фракцією викиду лівого шлуночка. Плазмова концентрація sST2 у хворих з ЕГ та гіпертрофією ЛШ ($27,42 \pm 1,10$ нг/мл, $p < 0,01$) або зниженою систолічною функцією ЛШ ($29,07 \pm 2,34$ нг/мл, $p < 0,05$) достовірно вища, ніж у пацієнтів без ГЛШ або зі збереженою

ФВЛШ.

4. Алельний SNP rs950880 з варіантом CC гена IL1RL1 як серед чоловіків без серцево-судинних захворювань ($23,34 \pm 1,22$ нг/мл), так і серед хворих з ЕГ ($29,39 \pm 1,48$ нг/мл) асоціюється з достовірно вищим рівнем sST2 у плазмі крові ($p < 0,05$) у порівнянні з гомозиготами AA. Плазмова концентрація sST2 у гомозигот AA з групи контролю та у хворих з ЕГ достовірно не відрізняється. Разом з тим, при ЕГ у носіїв варіантів генотипу CC та CA вона вища. Існує ймовірність, що missens мутація C на A у локусі rs950880 гена IL1RL1 носить протективний характер через зниження продукції пептиду.

5. Носійство алелю C SNP гена IL1RL1 (rs950880) у хворих на ЕГ чоловіків асоціюється з вищими показниками розмірів порожнини ЛШ та іММЛШ, у порівнянні з гомозиготами AA. У чоловіків з ЕГ носійство C – алельного варіанту SNP rs950880 гена IL1RL1 асоціюється з достовірно вищим ризиком формування гіпертрофії ЛШ ($\chi^2 = 14,32$, $p = 0,0008$). Пацієнти з ЕГ, ускладненою СН зі зниженою ФВ зустрічаються лише серед носіїв алелю C.

6. У чоловіків з ЕГ виділено особливий «несприятливий фенотип» ЕГ, до якого тяжіють переважно носії алелю C SNP rs950880 гена IL1RL1, і який виявляється у осіб з різною тяжкістю захворювання та характеризується достовірно гіршими показниками системної та внутрушньо-серцевої гемодинаміки, більшою частотою формування ексцентричного варіанту ГЛШ та ХСН з порушенням систолічної функції ЛШ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано у чоловіків, хворих на есенціальну гіпертензію, з метою покращення прескринінгу гіпертрофії лівого шлуночка використовувати визначення плазмової концентрації sST2 у якості допоміжного інструменту. Рівень циркулюючого sST2 25,00 нг/мл дозволяє ідентифікувати гіпертрофію лівого шлуночка у когорті гіпертензивних хворих з чутливістю у 64,8%, специфічністю 82,5% (модель достовірна, площа під кривою AUC=0,70, 95% ДІ=0,62-0,78, p=0,042). У гомозигот AA за SNP rs950880 гена IL1RL1, у зв'язку нижчим рівнем продукції sST2, рекомендується застосовувати межовий рівень пептиду 20,5 нг/мл (чутливість 65,6%, специфічність 83,3%, модель достовірна, площа під кривою AUC=0,68, 95% ДІ=0,45-0,94, p=0,032).

2. У чоловіків з есенціальною гіпертензією у віковій групі 40-60 років для оптимізації прогнозування та діагностики гіпертрофії лівого шлуночка рекомендується визначати варіант SNP rs950880 гена IL1RL1, адже носійство алелю С пов'язане з достовірно вищим ризиком формування гіпертрофії ЛШ та вищою частотою зниженою фракції викиду ЛШ у разі формування ХСН.

3. Рекомендується виділяти серед пацієнтів з есенціальною гіпертензією осіб з потенційно «несприятливим фенотипом», особливо, на первинній ланці або при масовому скринінгу, що можуть потребувати першочергового обстеження незалежно від тяжкості захворювання. Для цього доцільно використовувати запропоновану математичну модель, яка з точністю 80% дозволить визначити відповідний фенотип перебігу есенціальної гіпертензії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, Fintzi J, Fink DL, Almeida de Jesus AA et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2021;11;6(1):e144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455.
2. AbouEzzedine OF, McKie PM, Dunlay ShM, Stevens SR, Felker GM, Borlaug BA et al. Soluble ST2 in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(2):e004382. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004382>.
3. Ahmad A, Sundquist K, Palmr K, Svensson PJ, Sundquist J, Memon AA. Risk prediction of recurrent venous thromboembolism: a multiple genetic risk model. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019;47:216–226. doi.org/10.1007/s11239-018-1762-7.
4. Aimo A, Maisel AS, Castiglione VJ, Emdin M. sST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cutoff? *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(3): 478-479. doi: 0.1016/j.jacc.2019.03.527.
5. Alladina J, Levy SD, Cho JL, Brait KL, Rao SR, Camacho A et al. Plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 associates with ventilator liberation in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(10):1257-1265. doi: 10.1164/rccm.202005-1951OC.
6. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G et al. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome—there is meat on the bone. *J. Clin. Med*. 2019;8:270-279. doi:10.3390/jcm8020270
7. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):380-386. DOI: 10.1093/ehjci/jex252

8. Amarù J, Barbieri F, Arvigo M, Solari A, Bajetto A, Nista F et al. Octreotide and pasireotide combination treatment in somatotroph tumor cells: predominant role of sST₂ in mediating ligand effects. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1816. doi: 10.3390/cancers13081816..
9. Avci Ah, Somuncu MU, Can M, Akgul F. Could sST2 predict contrast-induced nephropathy in ST-segment elevation myocardial infarction? *Int J Gen Med*. 2020; 13:1297–1304. doi: 10.2147/IJGM.S287834
10. Baba Y, Maeda K, Yashiro T, Inage E, Kasakura K, Suzuki R et al. GATA2 is a critical transactivator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL1RL1/ST2 gene expression. *J Biol Chem*. 2012;287:32689e32696.
11. Badoz M, Serzian G, Favoulet B, Sellal JM, De Chillou C, Hammache N et al. Impact of midregional N-terminal pro-atrial natriuretic peptide and soluble suppression of tumorigenicity 2 levels on heart rhythm in patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation: the Biorhythm Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(13):e020917. doi: 10.1161/JAHA.121.020917.
12. Bagrij D, Starzhynska O, Zhebel V. Single Nucleotide Polymorphism rs950880 in IL1RL1 Gene and sST2 Plasma Concentration in Men with Essential Hypertension. *Sapporo Medical Journal*. 2021;55(08). <https://www.maejournal.com/article/single-nucleotide-polymorphism-rs950880-in-il1rl1-gene-and-sst2-plasma-concentration-in-men-with-essential-hypertension>.
13. Banaszkiwicz M, Pietrasik A, Florczyk M, Kędzierski P, Piłka M, Mańczak R, Kochman J et al. Soluble ST2 as a biomarker for early complications in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Diagnostics (Basel)* 2021;16;11(1):133. doi: 10.3390/diagnostics11010133.
14. Barnett O, Polyetayeva K, Halkevych M, Lutsiv N, Hrytsak R, Blazhivska I et al. Novel marker of myocardial remodeling ST2 and the influence of aldosterone antagonist in patients with heart failure caused by hypertension and ischemic heart disease. *Journal of Hypertension*. 2018;36:e163. DOI:

10.1097/01.hjh.0000539442.96104.62.

15. Bayes-Genis A, Januzzi J. The International ST2 Consensus Panel: Introduction. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):1B–2B.

16. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.

17. Bi J, Garg V, Yates AR. Galectin-3 and sST2 as prognosticators for heart failure requiring extracorporeal life support: Jack n' Jill. *Biomolecules*. 2021;27;11(2): 166. doi: 10.3390/biom11020166

18. Bossé Y, Lemire M, Poon AH, Daley D, He J-Q, Sandford A et al. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *2009 Respiratory Research*. 2009;10:98. doi:10.1186/1465-9921-10-98.

19. Broch K, Leren I S, Saberniak J, Ueland Th, Edvardsen Th, Gullestad L and Haugaa KH. Soluble ST2 is associated with disease severity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):367-371. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1278266.

20. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2018;178(1):28–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.

21. Cardellini M, Rizza S, Casagrande V, Cardolini I, Ballanti M, Davato F et al. Soluble ST2 is a biomarker for cardiovascular mortality related to abnormal glucose metabolism in high-risk subjects. *Acta Diabetol*. 2018;56:273–280.

22. Caulfield M, Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature genetics*. 2018;50(10):1412-1425. doi: 10.1038/s41588-018-0205-x.

23. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021;

Apr 14. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w. Epub ahead of print. PMID: 33852110.

24. Celic V, Majstorovic A, Pencic-Popovic B, Sljivic A, Lopez-Andres N, Roy I et al. Soluble ST2 levels and left ventricular structure and function in patients with metabolic syndrome. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):542-9. doi:10.3343/alm.2016.36.6.542.

25. Chen P, Zhang K, Zhou B, Zhang Z, Song Y, Pu Y et al. The variations in the IL1RL1 gene and susceptibility to preeclampsia. *Affiliations Immunological Investigations.* 2014; 43(5):424-435. DOI: 10.3109/08820139.2013.879173

26. Chen C, Qu X, Gao Z, Zheng G, Wang Y, Chen X et al. Soluble ST2 in patients with nonvalvular atrial fibrillation and prediction of heart failure. *Int Heart J.* 2018;59(1):58-63. doi: 10.1536/ihj.16-520.

27. Coglianese EE, Larson MG, Vasani RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin Chem.* 2012;58(12):1673–1681. doi:10.1373/clinchem.2012.192153.

28. Coronado MJ, Bruno KA, Blauwet LA, Tschöpe C, Cunningham MW, Pankuweit S et al. Elevated serum sST2 is associated with heart failure in men ≤ 50 years old with myocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e008968. DOI: 10.1161/JAHA.118.008968.)

29. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;60:16-26. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022282813001016>.

30. Denfeld QE, Faulkner KM, Davis MR, Habecker BA, Chien CV, Gelow JM et al. Exploring gender differences in trajectories of clinical markers and symptoms after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2021; 20(5):399-401. doi: 10.1093/eurjcn/zvab032.

31. Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of

breath attending an emergency department. *Clin Biochem*. 2010;43:714 – 9.

32. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, Silbernagel G et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014;60(3):530-40. doi: 10.1373/clinchem.2013.209858.

33. Dimitropoulos S, Mystakidi VC, Oikonomou E, Siasos G, Tsigkou V, Athanasiou D et al. Association of soluble suppression of tumorigenesis-2 (ST2) with endothelial function in patients with ischemic heart failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9385. doi: 10.3390/ijms21249385.

34. Domingo A, Pascual-Figal D and Januzzi JL. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):3B-7B. doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.034.

35. Du Toit R, Reuter H, Walzl G, Snyders C, Chegou NN, Herbst PG, Doubell AF. Serum cytokine levels associated with myocardial injury in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):2010-2021. doi: 10.1093/rheumatology/keaa540. PMID: 33221897.

36. Etehad D, Emdin CA, Simon AK, Anderson G, Callender Th, Emberson J et al. Affiliations expand blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

37. Fabiani I, Conte L, Pugliese NR, Calogero E, Barletta, Stefano RDi et al. The integrated value of sST2 and global longitudinal strain in the early stratification of patients with severe aortic valve stenosis: a translational imaging approach. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12): 1915-1920. doi: 10.1007/s10554-017-1203-2.

38. Farcaş AD, Anton FP, Goidescu CM, Gavrilă IL, Vida-Simiti LA and Stoia MA. Serum soluble ST2 and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Disease Markers*. 2017; Article ID 2714095:1-8. doi.org/10.1155/2017/2714095

39. Feng Z, Akinrimisi OP, Gornbein JA, Truong QA, Das S, Singh JP,

Ajjjola O. Combination biomarkers for risk stratification in patients with chronic heart failure biomarkers prognostication in HF. *J Card Fail.* 2021;18:1071-9164(21)00241-4. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.028.

40. Forga L, López-Andrés N, Tamayo I, Fernández-Celis A, García-Mouriz M, Goñi MJ. Relationship between soluble protein ST2 (sST2) levels and microvascular complications in a cohort of patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;14:2530-0164(21)00160-9. doi: 10.1016/j.endinu.2021.05.007.

41. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017;317(2):165-182. DOI:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19043>.

42. Frank BS, Urban TT, Lewis K, Tong S, Cassidy C, Mitchell MB et al. Circulating biomarkers of left ventricular hypertrophy in pediatric coarctation of the aorta. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(3):446-453. doi: 10.1111/chd.12744.

43. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation.* 2004;109(13):1580-9.

44. Frieden TR, Jaffe MG. Saving 100 million lives by improving global treatment of hypertension and reducing cardiovascular disease risk factors. *J Clin Hypertens.* 2018;20(2):208–211. DOI: 10.1111/jch.13195.

45. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet.* 2019;51:51–62. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>

46. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, Helgadottir A, Sulem P. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *NATURE GENETICS.* 2009;41(4): 323. doi:10.1038/ng.323.

47. Ghali R, Altara R, Louch WE, Cataliotti A, Mallat Z, Kaplan A et al. IL-33 (Interleukin 33)/sST2 axis in hypertension and heart failure. *Hypertension.* 2018;72:818–828. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11157.

48. Goebel B., Kottke D. Global myocardial function in patients with hypertensive heart disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.*

2018;118:199- 216.

49. Gumeniuk A, Bagrij D, Starzhinska O, Donetc A, Kalinovska T, Zhebel V. Soluble ST2 and left ventricular remodeling at the essential hypertension *Wiadomosci lekarskie*. 2019;62 (6):1208

50. Guo G, Huang A, Huang X, Xu T, Yao L. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity 2 in chronic kidney disease patients: a meta-analysis. *Dis Markers*. 2021;88:393. doi: 10.1155/2021/8881393

51. Ho JE, Chen W-Y, Chen M-H, Larson MG, McCabe EL, Cheng S et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest*. 2013;123(10):4208–4218. doi:10.1172/JCI67119.

52. Hongisto M, Lassus J, Tarvasmäki T, Sionis A, San Roselló J, Tolppanen H et al. CardShock Study Investigators and the GREAT Network. Mortality risk prediction in elderly patients with cardiogenic shock: results from the CardShock study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1398-1407. doi: 10.1002/ehf2.13224.

53. Huan Sh-L, Zhao Ji-G, Wang Zh-Li, Gao Sh & Wang K. Relevance of serum interleukin-33 and ST2 levels and the natural course of chronic hepatitis B virus infection. *Infectious Diseases*. 2016;16: 200-10.

54. Huang DH, Sun H, Shi JP. Diagnostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 for heart failure. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(5):570-7. doi: 10.4103/0366-6999.177000.

55. Huang WP, Zheng X, He L, Su X, Liu CW, Wu MX. Role of soluble ST2 levels and beta-blockers dosage on cardiovascular events of patients with unselected ST-segment elevation myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(11):1282-1288. doi: 10.4103/0366-6999.232819.

56. Jabagi H, Mielniczuk LM, Liu PP, Ruel M and Sun LY. Biomarkers in the diagnosis, management, and prognostication of perioperative right ventricular failure in cardiac surgery—are we there yet? *J. Clin. Med*. 2019;8:55-59. doi:10.3390/jcm8040559

57. Jabagi H, Ruel M, Sun LY. Can biomarkers provide right ventricular-specific prognostication in the perioperative setting? *J Card Fail*. 2019;9(19):516-520.

doi: 10.1016/j.cardfail.2019.09.007.

58. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50: 607 – 13.

59. Jin XL, Huang N, Shang H, Zhou MC, Hong Y, Cai WZ, Huang J. Diagnosis of chronic heart failure by the soluble suppression of tumorigenicity 2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(3):e22295. doi: 10.1002/jcla.22295.

60. Jin Y, Wei S, Yao L. Diagnostic performance of miR-214, BNP, NT-proBNP and soluble ST2 in acute heart failure. *Int J Clin Pract*. 2021;3:e14643. doi:10.1111/ijcp.14643.

61. Johansson Å, Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE. Genome-wide association analysis of 350,000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. *Hum Mol Genet*. 2019;28(23):4022–4041. doi: 10.1093/hmg/ddz175.

62. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:827 – 40. DOI:10.1038/NRD2660.

63. Keddis MT, El-Zoghby Z, Kaplan B, Meeusen JW, Donato LJ, Cosio FG, Steidley DE. Soluble ST2 does not change cardiovascular risk prediction compared to cardiac troponin T in kidney transplant candidates. *PLoS One*. 2017 Jul 13;12(7):e0181123. doi: 10.1371/journal.pone.0181123.

64. Kim M, Lee DI, Lee JH, Kim SM, Lee SY, Hwang KK, et al. Lack of prognostic significance for major adverse cardiac events of soluble suppression of tumorigenicity 2 levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2021;28(2):244-254. doi: 10.5603/CJ.a2020.0028.

65. Kim HL, Lee JP, Wong N, Lim WH, Seo JB, Zo JH et al. Prognostic value of serum soluble ST2 in stable coronary artery disease: a prospective observational study. *Sci Rep*. 2021;11(1):15203. doi: 10.1038/s41598-021-94714-3.

66. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS,

et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*. 2012;58:257 – 66.

67. Kresoja KP, Schmidt G, Kherad B, Krackhardt F, Spillmann F, Tschöpe C. Acute and chronic heart failure. *Herz*. 2017;42:699-712.

68. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;2:180 – 7.

69. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola V-P, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2186 – 94.

70. Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez M, Fernandez-Del Palacio M, Caballero L, Garrido I et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and IL-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *JACC Hear Fail*. 2015;3:50-58.

71. Lin J-F, Wu S, Juang J-M J, Chiang F-T, Hsu L-A, Teng M-Sh, Cheng Sh-T et al. IL1RL1 single nucleotide polymorphism predicts sST2 level and mortality in coronary and peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2017;257(2):71-77. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.020.

72. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Diagnosis of acute heart failure in the emergency department: an evidence-based review. *West J Emerg Med*. 2019;20:875-884.

73. Lu Y, Qian S, Chen H, Yuan P, Zhang R, Wang A et al. Plasma soluble suppression of tumorigenicity 2 and depression after acute ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021;28(3):868-876. doi: 10.1111/ene.14699.

74. Luk KS, Ip Ch, Gong M-Q, Wong S H, Wu W KK, Dong M et al. A meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and clinical outcomes in pulmonary hypertension. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2017;14: 766-771. www.jgc301.com.

75. Luo G, Qian Y, Sheng X, Sun J, Wu Z, Liao F et al. Elevated serum levels

of soluble ST2 are associated with plaque vulnerability in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:688522. doi: 10.3389/fcvm.2021.688522.

76. Maisel A, Richards AM, Pasqual-Figal D, Mueller Ch. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2015;115(7):32B–37B. doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.038.

77. Mancianti N, Maresca B, Palladino M, Salerno G, Cardelli P, Menè P, Barberi S. Serum cardiac biomarkers in asymptomatic hemodialysis patients: role of soluble suppression of tumorigenicity-2. *Blood Purif.* 2021;28:1-8. doi: 10.1159/000515675.

78. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107:259 – 67.

79. Manzano Fernandez S, Januzzi JL, Pastor-Perez FJ, Bonaque-Gonzalez JC, Boronat-Garcia M, Pascual-Figal DA, et al. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiology.* 2012;122:158 – 66.

80. Marino L, Romano GP, Santulli M, Bertazzoni G, Suppa M. Soluble sST2 biomarker analysis for fibrosis development in atrial fibrillation. A case control study. *Clin Ter.* 2021;172(2):145-150. doi: 10.7417/CT.2021.2302.

81. Marino R, Magrini L, Orsini F, Russo V, Cardelli P, Salerno G, Hur M, Di Somma S. Comparison between soluble ST2 and high-sensitivity troponin I in predicting short-term mortality for patients presenting to the emergency department with chest pain. *Ann Lab Med.* 2017;37(2):137-146. doi: 10.3343/alm.2017.37.2.137.

82. Maupoint J, Richard V, Vallet C, Albrecht C, Ouchani F, Eltchaninoff H, et al. Correlation between ST2 levels, Doppler echocardiographic parameters and prognosis in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Heart Journal.* 2016;37:716.

83. Mezhiievska I, Ivanov V, Maslovskiy V. ST2 Plasma level in patients

with acute myocardial infarction without ST elevation and different clinical characteristics. *EUREKA: Health Sciences*. 2020;1:47-54. doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001098

84. Mezhiievska IA, Maslovskiy VI, Ivanov VP. NSTEMI course depending on GRACE scale risk and ST2 plasma level. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020;9(S2):170 – 172.

85. Miftode R-S, Petriş AO, Aursulesei VO, Cianga C, Costache I-I, Mitu O et al. The novel perspectives opened by ST2 in the pandemic: a review of its role in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure and COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2021;26;11(2):175. doi: 10.3390/diagnostics11020175.

86. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med*. 2008;205:339-346. [http://www. pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artidj2271006&tooljpmcentrez &rendertypeabstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artidj2271006&tooljpmcentrez&rendertypeabstract).

87. Murphy SP, Prescott MF, Maisel AS, Butler J, Piña IL, Felker GM et al. Association between angiotensin receptor-neprilysin inhibition, cardiovascular biomarkers, and cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2021;14(6):e008410. doi:10.1161/CIRCHEART FAILURE. 120.008410.

88. Murray ChJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M et al. Global burden of disease 2019 risk factor Collaborators. *Lancet*. 2020;396:1135–59. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).

89. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Benjamin FB, Dokainish H, Edvardsen Th, Flachskampf FA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;29(4):1321–1360. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

90. Najjar E, Faxén UL, Hage C, Donal E, Daubert J-C, Linde C & Lund LH. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019;53(1):21-27. <https://doi.org/10.1080/14017431.20>

19.1583363.

91. Naylor M, Cooper LL, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ et al. Left ventricular diastolic dysfunction in the community: impact of diagnostic criteria on the burden, correlates, and prognosis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11): e008291. doi: 10.1161/JAHA.117.008291.

92. Nazarzadeh M, Pinho-Gomes A-C, Byrne KS, Canoy D, Raimondi F, Ayala Solares JR et al. Systolic blood pressure and risk of valvular heart disease a mendelian randomization study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8):788-795. doi:10.1001/jamacardio.2019.2202.

93. Nortamo S, Ukkola O, Lepojärvi S, Kenttä T, Kiviniemi A, Juntila J et al. Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2017;248:173-178. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.022.

94. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang LM, Solomon SD et al. Independent prognostic value of serum soluble ST2 measurements in patients with heart failure and a reduced ejection fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2018;11(5):e004446. doi:0.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446.

95. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, Lacerda L, Adeyemi OM, Sliwa K. The effect of left ventricular remodelling on soluble ST2 in a cohort of hypertensive subjects. *J Hum Hypertens.* 2014;28:432 – 7.

96. Ojji DB, Lecour S, Adeyemi OM, Sliwa K. Soluble ST2 correlates with some indicators of right ventricular function in hypertensive heart failure. *Vasc Health Risk.* 2017;16(13):311-316. doi: 10.2147/VHRM.S127430.

97. Ojji D, Libhaber E, Lamont K, Thienemann F, Sliwa K. Circulating biomarkers in the early detection of hypertensive heart disease: usefulness in the developing world. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(2):296-304. doi: 10.21037/cdt.2019.09.10.

98. Park S, Kim IC, Kim H, Cho YK, Lee CH, Hur SH. Ability of soluble ST2 to predict left ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome. *Heart*

Vessels. 2021. doi: 10.1007/s00380-021-01905-z. Epub ahead of print. PMID: 34341876.

99. Pascual-Figal D, Manzano-Fernandez S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:718 – 25.

100. Pascual-Figal DA, Lax A, Perez-Martinez MT, del Carmen Asensio-Lopez M and Sanchez-Mas J. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2015;54(1). DOI 10.1515/cclm-2015-0074.

101. Patel SR, Herrmann J, Vierkant RA, Olson JE, Couch FJ, Hazim A et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide, sST2, and galectin-3 levels in breast cancer survivors. *J Clin Med.* 2021;10(15):3313. doi: 10.3390/jcm10153313.

102. Pieka A, Dua W, de Boera RA and Sillj HH W. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Journal of Geriatric Cardiology.* 2017;14: 766-771. www.jgc301.com

103. Piper SE, Sherwood RA, Amin-Youssef GF, Shah AM, McDonagh TA. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure. *Int J Cardiol.* 2015;178:284-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.097.

104. Piper SE, McDonagh TA. Chemotherapy-related cardiomyopathy. *Eur Cardiol.* 2015 Jul;10(1):19-24. doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.19.

105. Plawecki M, Morena M, Kuster N, Chenine L, Leray-Moragues H, Jover B et al. sST2 as a new biomarker of chronic kidney disease-induced cardiac remodeling: impact on risk prediction. *Mediators Inflamm.* 2018;8(39)525-26. doi: 10.1155/2018/3952526.

106. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta.* 2019;495:493-500. doi: 10.1016/j.cca.2019.05.023.

107. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved

ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2021;26(4):799-812. doi: 10.1007/s10741-020-09913-3.

108. Ragusa R, Basta G, Del Turco S, Caselli C. A possible role for ST2 as prognostic biomarker for COVID-19. *Vascul Pharmacol.* 2021;138:106857. doi: 10.1016/j.vph.2021.106857.

109. Richards AM. Circulating biomarkers of cardiac fibrosis: Do we have any and what use are they? *Circ Heart Fail.* 2017;10(3):e003936. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003936.

110. Riveros-McKay F, Mistry V, Bounds R, Hendricks A, Keogh JM, Thomas H, et al. Genetic architecture of human thinness compared to severe obesity. *PLoS Genet.* 2019;15(1):e1007603. doi: 10.1371/journal.pgen.1007603.

111. Rodrigues JC, Amadu AM, Dastidar AG, Szantho GV, Lyen SM, Godsavage C et al. Comprehensive characterisation of hypertensive heart disease left ventricular phenotypes. *Heart.* 2016;102(20):1671–1679.

112. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:1936–44.

113. Sahiner UM, Semic-Jusufagic A, Curtin JA, Birben E, Belgrave D, Sackesen C et al. Polymorphisms of endotoxin pathway and endotoxin exposure: in vitro IgE synthesis and replication in a birth cohort. *Affiliations Allergy.* 2014; 69(12):1648-1658. DOI: 10.1111/all.12504.

114. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117:1538 – 49.

115. Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez M, Fernandez-Del Palacio M, Caballero L, Santarelli G et al. Modulation of IL-33/ST2 system in post-infarction heart failure: correlation with cardiac remodeling markers. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:643 – 51.

116. Sánchez-Marteles M, Rubio-Gracia J, Peña-Fresneda N, Garcés-Horna V, Gracia-Tello B, Martínez-Lostao L et al. Early measurement of blood sST2 is a good predictor of death and poor outcomes in patients admitted for COVID-19 infection. *J Clin Med*. 2021;10(16):3534. doi: 10.3390/jcm10163534.
117. Sandford A, Stefanowicz D, Tripp B, Zamar D, Bosse Y, Ferretti V. Analyses of associations with asthma in four asthma population samples from Canada and Australia. *Hum Genet*. 2009;125(4):445-459.
118. Sastre C, Bevers MB, Kimberly WT. Role of interleukin-1 receptor-like 1 (ST2) in cerebrovascular disease. *Neurocrit Care*. 2021. doi: 10.1007/s12028-021-01284-3.
119. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23:479 – 90. doi: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
120. Seliger SL, de Lemos J, Neeland IJ, Christenson R, Gottdiener J, Drazner MH et al. Older adults, "malignant" left ventricular hypertrophy, and associated cardiac-specific biomarker phenotypes to identify the differential risk of new-onset reduced versus preserved ejection fraction heart failure: CHS (Cardiovascular Health Study). *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):445-455. doi:10.1016/j.jchf.2014.12.018.
121. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail*. 2009;2:311 – 9.
122. Sipos B, Jirak P, Paar V, Rezar R, Mirna M, Kopp K et al. Promising novel biomarkers in cardiovascular diseases. *Applied Sci*. 2021;11:3654. <https://doi.org/10.3390/app11083654>.
123. Skvortsov AA, Protasov VN, Narusov OY, Koshkina DE, Nasonova SN, Masenko VP, Tereschenko SN. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Increases Opportunities for Risk Stratification After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologiya*. 2017;(1):48-58.

124. Sokolova MV, Kolesnyk MY. Both left atrial and left ventricular multilayer longitudinal strain are impaired in early stages of arterial hypertension in postmenopausal women. *European Heart Journal*. 2019;20:745-78.

125. Somuncu MU, Akgun T, Cakir MO, Akgul F, Serbest NG, Karakurt H et al. The elevated soluble ST2 predicts no-reflow phenomenon in ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(11):970-978. doi: 10.5551/jat.48413.

126. Sorrentino MJ. The evolution from hypertension to heart failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):447-453. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.005.

127. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, Englert J, Gilliland Y, Qamruddin S, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(5-6):446-455. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.002.

128. Thøgersen M, Frydland M, Lerche Helgestad OK, Okkels Jensen L, Josiassen J, Goetze JP et al. Admission biomarkers among patients with acute myocardial-infarction related cardiogenic shock with or without out-of-hospital cardiac arrest An exploratory study. *Biomarkers*. 2021;14:1-21. doi: 10.1080/1354750X.2021.1955975.

129. Unger Th, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–1357. doi.org/ 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.120.15026

130. Wang ThJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012;126(13): doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.112.129437

131. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:243 – 50.

132. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb DC et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC

/ NMA/ PC NA. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018; 71 (6): e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.

133. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

134. Xanthakis V, Larson MG, Wollert KC, Aragam J, Cheng S, Ho J et al. Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: implications for screening. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(6): e000399. doi: 10.1161/JAHA.113.000399

135. Xu H, Turnquist HR, Hoffman R & Billiar TR. Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis. *Military Medical Research*. 2017;4:3-15.

136. Yamamoto M, Seo Y, Ishizua T, Nakagawa D, Sato K, Machino-Ohtsuka T et al. Comparison of soluble ST2, pentraxin-3, galectin-3, and high-sensitivity troponin T of cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2021;12:S1071-9164(21)00218-9. doi:10.1016/j.cardfail.2021.05.025.

137. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Kim J. Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin I and soluble suppression of tumorigenicity-2 in surgical intensive care unit patients undergoing non-cardiac Surgery. *Ann Lab Med*. 2018;38(3):204-211. doi: 10.3343/alm.2018.38.3.204.

138. Yang C, Fan Z, Wu J, Zhang J, Zhang W, Yang J, Yang J. The diagnostic value of soluble ST2 in heart failure: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:685904. doi: 10.3389/fcvm.2021.685904.

139. Yao Y, Feng L, Sun Y, Wang S, Sun J, Hu B. Myocardial fibrosis combined with NT-proBNP improves the accuracy of survival prediction in ADHF patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):264. doi: 10.1186/s12872-021-02083-6.

140. Yu J, Oh PC, Kim M, Moon J, Park YM, Lee K et al. Improved early risk

stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182829. doi: 10.1371/journal.pone.0182829.

141. Zeng Z, Hong XY, Li Y, Chen W, Ye G, Li Y, Luo Y. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19. *Biomark Med*. 2020;14(17):1619-1629. doi: 10.2217/bmm-2020-0410.

142. Zhang Q, Hu M, Ma Sh. Association of soluble suppression of tumorigenicity with no-reflow phenomenon and long-term prognosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2021. doi: 10.5551/jat.59832. Online ahead of print.

143. Zhang Z, Xie Y, Shen B, Nie Y, Cao X, Xiang F, Zou J. Relationship between soluble ST2 and left ventricular geometry in maintenance hemodialysis patients. *J. Blood Purif*. 2021;50(1):84-92. doi: 10.1159/000508402.

144. Zhao L, Li S, Zhang C, Tian J, Lu A, Bai R et al. Cardiovascular magnetic resonance-determined left ventricular myocardium impairment is associated with C-reactive protein and ST2 in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):30. doi: 10.1186/s12968-021-00732-5.

145. Zheng Y-G, Yang T, He J-G, Chen G, Liu Z-H, Xiong C-M et al. Plasma Soluble ST2 levels correlate with disease severity and predict clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Cardiol*. 2014;37:365–370.

146. Zhu K, Xia C, Chen J, Yu C, Gao T, Yan J et al. Serum soluble ST2 correlated with symptom severity and clinical response of sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis patients. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5576596. doi: 10.1155/2021/5576596.

147. Zhu Y, Fang C, Zhang Q, Lu Y, Zhang R, Wang A et al. Soluble ST2 and risk of cognitive impairment after acute ischemic stroke: a prospective observational study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):330. doi: 10.1186/s12877-021-02288-6.

148. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD

et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.

149. Zong X, Fan Q, Zhang H, Yang Q, Xie H, Chen Q, Zhang R, Tao R. Soluble ST2 levels for predicting the presence and severity of metabolic syndrome. *Endocr Connect*. 2021;10(3):336-344. doi: 10.1530/EC-20-0645.

150. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії. Український медичний часопис. 2018;5(1):127. Доступно на: <https://www.umj.com.ua/article/131500/arterialna-gipertenziya-standarti>.

151. Багрій ДА. Стимулюючий фактор росту ST2 у діагностиці гіпертрофії лівого шлуночка у гіпертензивних пацієнтів. Клінічна та профілактична медицина. Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС (м. Київ, 2021 р.). 2021;2(16):100.

152. Багрій ДА, Старжинська ОЛ, Жебель ВМ. Концентрація розчинного ST2 у плазмі крові та дисфункція серця в пацієнтів з есенціальною гіпертензією. *УКЖ*. 2020;5:53-59. DOI <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.5359>.

153. Bahrij DA. Clinical significance of single nucleotide missense-mutation rs950880 of the IL1RL1 gene in patients with essential hypertension. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2021;42;52-56. DOI: 10.31393/ bba42-2021-09.

154. Багрій ДА, Старжинська ОЛ, Жебель ВМ. Фенотипова реалізація сингленуклеотидного поліморфізму rs950880 у здорових мешканців Вінниччини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021;3 (25);364-368. DOI:10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-02

155. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ та ін. Серцева недостатність та коморбідні стани. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої

недостатності (2017). Спеціальний випуск. Додаток № 1 до журналу «Серцева недостатність та коморбідні стани». 2017;1:64 с.

156. Pascual-Figal D. A. The biology of ST2: The International ST2 Consensus / D.A. Pascual-Figal, J. L. Januzzi // Panel. Am. J. Cardiol. – 2015. – № 115 (7). – P. 3 В–7 В.

157. Долженко ММ, Давидова ІВ, Шершнева ОВ. Європейські рекомендації з ведення хворих на артеріальну гіпертензію 2018: фокус на ішемічну хворобу серця. Кардіологія. 2018; № 15-16 (436-437):35-36.

158. Villacorta H. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure / H. Villacorta, A.S. Maisel // Arq. Bras. Cardiol. – 2016. – № 106(2). – P. 145–152.

159. Загородня ЛІ, Ямілова ТМ. Гендерні особливості перебігу гіпертонічної хвороби. Вісник морської медицини. 2019;1(82):33-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2639518>.

160. Іванов ВП, Межієвська ІА, Масловський ВЮ. Клінічно-прогностична роль стимулюючого фактору росту в пацієнтів із різною серцево-судинною патологією. Львівський Медичний Часопис. 2019;1(XXV):82-88.

161. Іванов ВП, Межієвська ІА, Масловський ВЮ. Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2, в плазмі та ризику несприятливих подій. Львівський Медичний Часопис. 2020;1(XXVI):20-25.

162. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. Електронний науково-практичний журнал Web Cardio. 2016. Доступно на: <https://www.webcardio.org/kiljkisna-ekhokardiografichna-otsinkaporozhnyn-sertsya.aspx>.

163. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. Київ: НАМНУ; 2017. 297 с.

164. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні. Посібник. Київ; 2018. 214 с.

165. Коваль СМ, Снігурська Ю. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій. Раціональна фармакотерапія. 2019;1-2(50-51):11-18.

166. Tianyi Zhang, Chengyang Xu, Zhipeng Cao . Diagnostik Value sST2 in Cardiovascular Diseases. J Clin Med 2023 12 (9): 3136

167. Івчина Н.А. Місце біомаркерів NT-pro BNP та sST2. 2019 Дніпропетровська медична академія МОЗ України.

168. Воронков Л.Г. Березин О.Є. Жарінова В.Ю. Жебель В.М. Коваль О.А. Рудик Ю.С. Пархоменко О.М. Целуйко В.Й. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. УКЖ., том 26, 2019, С. 11-22 УДК 616.12-008.46+616.153

169. Сіренко ЮМ, Лутай МІ, Несукай ОГ. Контроль артеріальної гіпертензії в Україні: висновки експертів. Медична газета «Здоров'я України». 2018. Доступно на: <https://health-ua.com/article/33340-kontrol-arteralno-gpertenzi-vukran-visnovki-ekspertv>

170. Соколова МВ. Динаміка показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1 у жінок із гіпертонічною хворобою в постменопаузі під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;3(69):70–77. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2019_18_3_14.

171. Соколова МВ. Роль дослідження деформації міокарда в діагностиці ураження лівих камер серця та лікування гіпертонічної хвороби у жінок в стані менопаузи [дисертація]. Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет МОЗ України; 2020. 223 с.

172. Тягла ОС. Прогностична значимість біомаркера ST2 у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі ХОЗЛ. Український журнал медицини, біології та

спорту. 2019;4(20):146-151. DOI: 10.26693/jmbs04.04.146 УДК 616.12-008.331.1:616.24-007.63

173. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (2012) «Артеріальна гіпертензія». Практикуючий лікар. 2013;№2:43-51.

174. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Артериальная гипертензия. 2016;3(47):51–83.

175. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2016). Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ukpmd_ihs.pdf.

176. Фуштей ІМ, Байдужа ОМ, Сідь ЄВ, Соловйов ОВ. Особливості показників ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(20): 152- 157. DOI: 10.26693/jmbs04.04.152

ДОДАТОК А

Список публікацій та апробацій здобувача за темою дисертації

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л., Жебель, В.М. (2020). Концентрація розчинного ST2 у плазмі крові та дисфункція серця в пацієнтів з есенціальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*, 27(5), 53-59. DOI <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.5359>. **(Фахове видання України).**

2. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л., Жебель, В.М. (2021). Фенотипова реалізація сингленуклеотидного поліморфізму rs950880 у здорових мешканців Вінниччини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 3(25), 364-368. DOI:10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-02. **(Фахове видання України).**

3. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л. (2023). Використання біомаркера ST2 в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії. *Медична та клінічна хімія*, 1(95), 75-81. **(Фахове видання України).**

4. Багрій, Д.А., Жебель, В.М. (2023). Поширеність поліморфних варіантів гена IL1RL1 (rs950880) серед мешканців Подільського регіону України. *Буковинський медичний вісник*, 27-1(105), 3-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.1.105.2023.1> **(Фахове видання України).**

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Bagrij, D., Starzhynska, O., Zhebel, V. (2021). Single Nucleotide Polymorphism rs950880 in IL1RL1 Gene and sST2 Plasma Concentration in Men with Essential Hypertension. *Sapporo Medical Journal*, Volume 55(08), 1-7. **(Японія).** <https://www.scopus.com/sourceid/100364>

6. Bahrij, D.A. (2021). Clinical significance of single nucleotide missense-mutation rs950880 of the IL1RL1 gene in patients with essential hypertension. *Biomedical and biosocial anthropology*, 42, 52-56 DOI: 10.31393/ bba42-2021-09.

(Польща)

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

7. Gumeniuk A., Bagrij D., Starzhynska O., Donetc A., Kalinovska T., Zhebel V. (2019). Soluble ST2 and left ventricular remodeling at the essential hypertension. *Wiadomosci lekarskie*, 62(6), P. 1208. **(Тези)**.

8. Багрій Д.А. Стимулюючий фактор росту SST2 у діагностиці гіпертрофії лівого шлуночка у гіпертензивних пацієнтів. *Клінічна та профілактична медицина. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини»*, м. Київ, 27 травня 2021 р., 2(16), С. 100. **(Тези)**.

9. Багрій Д.А. Особливості рис фенотипу у гіпертензивних мешканців Вінницької області при носійстві різних варіантів SNP rs950880 гена IL1RL1. *Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects. Матеріали 13 міжнародної науково-практичної конференції*. MDPC Publishing. Берлін, Германія, 2022. С. 85-87. **(Тези)**.

Апробація результатів дисертації:

- 18 Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 2017 р.);
- 20 Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 2019 р.);
- 10 З'їзд польської медичної діаспори у поєднанні з 3-м світовим Конгресом польських лікарів (м. Гданськ, Польща, 2019 р.);
- Науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС (м. Київ, 2021 р.).

ДОДАТОК Б-1



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Багрія Д.А. у навчальний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Прогнозування несприятливого перебігу гіпертонічної хвороби та розвитку хронічної серцевої недостатності у чоловіків, мешканців Поділля, шляхом визначення плазмової концентрації ST2 при носійстві поліморфних варіантів гена ST2»
- 2. Ким запропоновано:** аспіраном кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Багрієм Дмитром Анатолійовичем.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Bagrij, D., Starzhynska, O., Zhebel, V. (2021). Single Nucleotide Polymorphism rs950880 in IL1RL1 Gene and sST2 Plasma Concentration in Men with Essential Hypertension. Sapporo Medical Journal, Volume 55(08), 1-7.
 2. Матеріали дисертаційної роботи Багрія Д.А. «Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2 та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».
- 4. Коли і де впроваджено:** на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темою «Хронічна серцева недостатність» у 2021-2022 навчальному році.
- 5. Результати впровадження:** використання матеріалів наукових досліджень Багрія Д.А. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та аспірантів щодо покращення ранньої діагностики ХСН у гіпертензивних чоловіків.
- 6. Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

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

Відповідальний за впровадження:

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

Жебель В.М.

ДОДАТОК Б-2

«Затверджую»
 Директор КНП «Вінницький обласний
 клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та
 радіаційного захисту населення ВОР»
 Голодюк С.М.



« 09 » серпня 2023р..

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вдосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка у гіпертензивних пацієнтів шляхом визначення стимулюючого фактора росту ST2 у плазмі крові».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Багрій Дмитро Анатолійович.

3. Джерела інформації:

1. Багрій Д.А. Стимулюючий фактор росту SST2 у діагностиці гіпертрофії лівого шлуночка у гіпертензивних пацієнтів. Клінічна та профілактична медицина. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини», м. Київ, 27 травня 2021 р., 2(16), С. 100.
2. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л., Жебель, В.М. (2020). Концентрація розчинного ST2 у плазмі крові та дисфункція серця в пацієнтів з есенціальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал, 27(5), 53-59.
3. Матеріали дисертаційної роботи Багрія Д.А. «Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2 та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: : у практику терапевтичного та поліклінічного відділень КНП ВОСКДРЗН ВОР (м. Вінниця).

5. Термін впровадження: з 20.06.2021 до 28.10.2021

6. Загальна кількість спостережень: 38

7. Ефективність впровадження: покращення діагностики гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України.

8. Зауваження та пропозиції: не внесено

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Корзун Т.Б.

ДОДАТОК Б-3



«Затверджую»
 Директор КНП «ВРЦСП»
 лікар-кардіолог вищої категорії,
 к. мед. н. Данильчук І. В.

«26» лютого 2021р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення межових рівнів ST2 в плазмі крові у чоловіків з есенціальною гіпертензією, мешканців Подільського регіону України, для покращення діагностики дисфункції серця у чоловіків з есенціальною гіпертензією».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Багрій Дмитро Анатолійович.

3. Джерела інформації:

1. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л., Жебель, В.М. (2020). Концентрація розчинного ST2 у плазмі крові та дисфункція серця в пацієнтів з есенціальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*, 27(5), 53-59.
2. Матеріали дисертаційної роботи Багрія Д.А. «Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2 та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику відділення порушення ритму КНП «ВРЦСП» м. Вінниця

5. Термін впровадження: з 26.02.2021 до 28.05.2021

6. Загальна кількість спостережень: 43

7. Ефективність впровадження: покращення діагностики дисфункції серця в пацієнтів з есенціальною гіпертензією, мешканців Подільського регіону України.

8. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділенням порушення ритму
 Распутін В.В.

ДОДАТОК Б-4

«Затверджую»
 Начальник Військово-медичного
 клінічного центру Центрального регіону
 полковник м/с Підковський С.М.
 « 02 » жовтня 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вдосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків з гіпертонічною хворобою шляхом визначення носійства поліморфних варіантів гена IL1RL1 (rs950880)»

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Багрій Дмитро Анатолійович.

3. Джерела інформації:

1) Bagrij, D., Starzhynska, O., Zhebel, V. (2021). Single Nucleotide Polymorphism rs950880 in IL1RL1 Gene and sST2 Plasma Concentration in Men with Essential Hypertension. Sapporo Medical Journal, Volume 55(08), 1-7.

2) Bahrij, D.A. (2021). Clinical significance of single nucleotide missense-mutation rs950880 of the IL1RL1 gene in patients with essential hypertension. Biomedical and biosocial anthropology, 42, 52-56

3) Матеріали дисертаційної роботи Багрія Д.А. «Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2 та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику роботи терапевтичного та поліклінічного відділень Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону

5. Термін впровадження: з 02.08.2021 до 20.12.2021

6. Загальна кількість спостережень: 32

7. Ефективність впровадження: покращення ранньої діагностики патологічних структурних змін міокарда у чоловіків Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою.

8. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Провідний терапевт (регіону)
 полковник м/с

Сивак В.Г.

ДОДАТОК Б-5

«Затверджую»
 Директор ПМП «Центр-В»
 Цебрик В.М. 
 «01» лютого 2021 р

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення концентрації біомаркера ST2 в плазмі крові з метою покращення діагностики структурно-функціональних особливостей гіпертрофованого міокарду у чоловіків, мешканців Подільського регіону України»

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Багрій Дмитро Анатолійович.

3. Джерела інформації:

1. Багрій, Д.А., Старжинська, О.Л. (2023). Використання біомаркера ST2 в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії. Медична та клінічна хімія, 1(95), 75-81.

2. Матеріали дисертаційної роботи Багрія Д.А. «Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2 та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: У консультативному відділенні лікувально-дагностичного центру ПМП «Центр-В»

5. Термін впровадження: з 01.02.2021 до 30.07.2021

6. Загальна кількість спостережень 3 8

7. Ефективність впровадження: Використання визначення концентрації біомаркера ST2 в плазмі крові дозволить покращити діагностику гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності у чоловіків, мешканців Подільського регіону України.

8. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора

з медичної частини



Багрій Д. А.